



HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



**Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)**

**Akute Leukämie bei
Erwachsenen**

**Eine Quelle für
medizinisches Fachpersonal**

Sehr geehrte Kollegin,

Sehr geehrter Kollege,

Mit großer Freude stellt Ihnen die Gruppe Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNNHCP) das Lernprogramm „Akute Leukämien bei Erwachsenen: Eine Quelle für medizinisches Fachpersonal“ vor.

Eine Gruppe von Fachpflegekräften, die im Bereich der Hämatologie/Onkologie arbeiten, Hämatologen und Patientenvertretern haben gemeinsam dieses umfassende Programm entwickelt, um sich dem umfangreichen Erkrankungsbild der akuten Leukämie zu widmen.

In diesem Programm werden Themen behandelt, die für den multidisziplinären Team-Ansatz bei der Betreuung von Patienten mit akuter Leukämie und ihren Betreuern relevant sind. Pflegekräfte, weitere Angehörige der Gesundheitsberufe und Patientenorganisationen spielen in diesem Prozess eine wichtige Rolle.

Es freut uns, dass die HNNHCP Ihnen die aktuellsten Informationen und aktuellen Empfehlungen für die besonderen Aspekte der Handhabung der Bedürfnisse der Patienten im gesamten Krankheitsverlauf in dieser Broschüre zur Verfügung stellen kann.

Das Lernprogramm „Akute Leukämien bei Erwachsenen: Eine Quelle für medizinisches Fachpersonal“ wurde durch eine Förderung der AMGEN (Europe) GmbH, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharma Switzerland AG, Roche Pharma AG Schweiz und Servier S.A. ermöglicht.

Im Namen der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group und aller beteiligten, die an dieser Initiative mitgearbeitet haben, hoffen wir, dass diese Informationsquelle für die Betreuung von Patienten mit akuter Leukämie für Sie von Nutzen sein wird.

Mit freundlichen Grüßen,

Erik Aerts

Präsident

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group (HNNHCP) dankt den folgenden Personen für ihre Überprüfung und ihre Beiträge zu diesem Lernprogramm.

Fakultät:

Erik Aerts (Zürich, Schweiz)

Martin Alberts (Zürich, Schweiz)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublin, IRL)

Marielle Wondergem (Amsterdam, Niederlande)

Liz O'Connell (Dublin, IRL)

Carol Krcmar (Deutschland)

Die rechtzeitige Fertigstellung dieses Lernprogramms für akute Leukämie wäre ohne die redaktionelle Unterstützung von Carol Krcmar (Medizinische Autorin) nicht möglich gewesen.

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group (HNNHCP) dankt den folgenden Personen für ihre Überprüfung und ihren Beiträgen zu dieser Broschüre:

Kirsty Crozier (Oxford, UK)

Agnieszka Wierzbowska (Lodz, Polen)

Akute Leukämie: Diese Quelle für medizinisches Fachpersonal ist auch online verfügbar unter www.hemcare.org

Datum der Erstellung: 01.2020

Copyright© 2020, von HNNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten

Amgen, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Roche und Servier hatte keinen Einfluss auf die Auswahl der Inhalte der Broschüre.

Inhalt

Vorwort	3
Modul I: Akute Leukämie verstehen	7
Modul II: Etablierung einer Diagnose der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen	15
Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie	29
Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie	45
Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie	65
Akute Leukämie – Begriffsglossar	83



Kurzinfos

- Bei der akuten Leukämie handelt es sich um eine neoplastische Proliferation entweder ausgehend von dem lymphatischen (ALL) oder des myeloischen (AML) Zelltyps
- Höheres Alter, Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien und bestimmte genetische Syndrome sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer akuten Leukämie verbunden
- Die Zeichen und Symptome der Leukämie resultieren aus einem Mangel an reifen Blutzellen: Wenn die Anzahl der Leukämiezellen (Blasten) den Knochenmarkraum ausfüllt, nimmt die Anzahl der normalen Zellen im Knochenmark ab
- Die Todesfälle durch akute Leukämien sind zwar zurückgegangen, aber die Inzidenz von akuten Leukämien hat, wahrscheinlich aufgrund des demographischen Wandels und des Zusammenhangs zwischen dem Alter und der Entwicklung von akuten Leukämien, stetig zugenommen
- Gentranslokationen sind die häufigste Art von Chromosomveränderungen, die zur Leukämie führen können

Modul I: Akute Leukämie verstehen

- A. Akute Leukämie verstehen
 - B. Übersicht über die normale Hämatopoese
 - C. Pathophysiologie der akuten Leukämie
 - D. Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Entwicklung einer akuten Leukämie
 - E. Inzidenz von akuten Leukämien
 - F. Die Rolle der Genomik bei akuter Leukämie verstehen
 - G. Zukunftsaussichten
- Referenzen

EINFÜHRUNG: Akute Leukämie verstehen

Unter Leukämie versteht man eine Gruppe von bösartigen Erkrankungen, die das Blut und die blutbildenden Gewebe im Knochenmark, Lymphsystem und der Milz betreffen. Die akute Leukämie ist eine bösartige **neoplastische** Erkrankung, die entweder von der lymphatischen Zelllinie (akute lymphoblastische/lymphatische/lymphoide Leukämie oder ALL) oder von der myeloischen Zelllinie (akute myeloische/myelogene/myelozytäre Leukämie oder AML) ausgeht. Die **Leukozytose**, eine erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, ist eine normale Reaktion auf eine Infektion, aber wenn die Leukozytose chronisch wird oder ohne offensichtliche Ursache fortschreitend ansteigt, kann sie auf eine Malignität hinweisen. Bei einer akuten Leukämie kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung bösartiger, unreifer Zellen (so genannte Blasten) des blutbildenden Systems.

Die zwei wichtigsten Arten der akuten Leukämie ist die akute lymphatische Leukämie (ALL) und die akute myeloische Leukämie (AML); manchmal auch als akute nicht-lymphatische Leukämie [ANLL] bezeichnet). Die akute Leukämie ist eine Proliferation von unreifen, aus dem Knochenmark stammenden Zellen (Blasten), die auch in der Erkrankungsausprägung das periphere Blut oder Organe betreffen können. Obwohl der prozentuale Anteil der aus dem Knochenmark stammenden Blasten, welcher für eine Diagnose einer akuten Leukämie erforderlich ist, auf 30 % oder mehr festgelegt wurde (Abdul Hamid 2011), wurde die hierfür notwendige Definition der Blastenmenge auf 20% gesenkt. In der letzteren Aussage von 20% ist nicht unbedingt der Anteil der Blasten von Bedeutung, sondern primär bestimmte morphologische und zytogenetische Merkmale. [siehe Modul 2, Diagnostizieren der akuten Leukämie].

Die klassische französisch-amerikanisch-britische (FAB) Klassifikation einer ALL und AML basiert auf der Morphologie und der zytochemischen Färbung der Blasten; die „European Group for the Immunological Classification of Leukemias“ (EGIL) schlägt nun vor, die akute Leukämie allein auf der Basis des Immunphänotyps zu klassifizieren. Das Klassifikationsschema der WHO integriert Informationen über molekulare, diagnostische und zytogenetische Informationen. Die Klassifikation der akuten Leukämie [siehe Modul 2] ist ein wichtiger Schritt im diagnostischen Prozess, da diese Informationen nicht nur Einblick in die zytogenetischen Anomalien geben, welche diese Krankheit verursachen, sondern die Klassifikation auch Informationen zur Bestimmung der Behandlung und Prognose des Patienten liefert.

Übersicht über die normale Hämatopoese

Der Knochen besteht aus der Kompakta, Spongiosa und dem Knochenmark (Abb.1). Die Kompakta bildet die äußere Schicht des Knochens. Die Spongiosa befindet sich meist an den Knochenenden und enthält rotes Mark. Das Knochenmark findet sich in der Mitte der meisten Knochen und hat viele Blutgefäße. Es gibt zwei Arten von Knochenmark: rotes und gelbes Knochenmark. Rotes Knochenmark enthält die Blutstammzellen, aus denen rote oder weiße Blutkörperchen oder Blutplättchen entstehen können. Gelbes Knochenmark besteht hauptsächlich aus Fett.

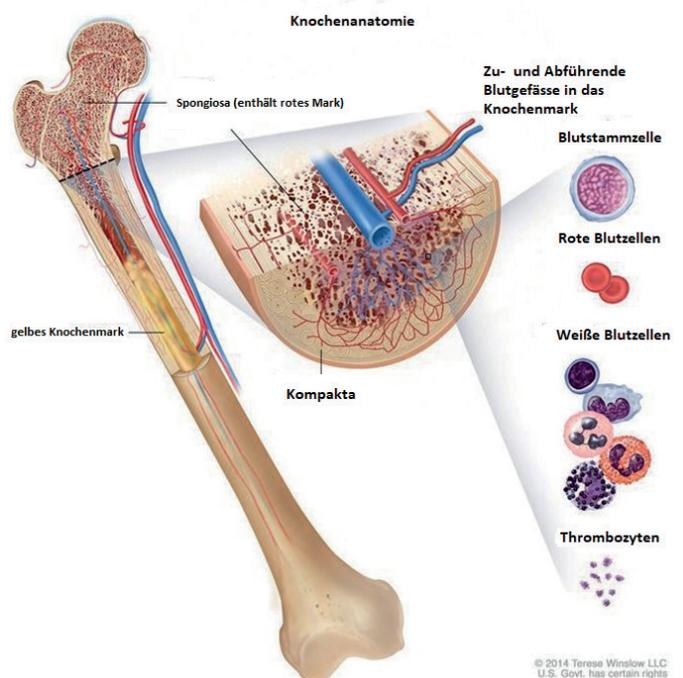


Abbildung 1: Knochenanatomie.

Im Normalfall produziert das Knochenmark Blutstammzellen (unreife Zellen), also jene Zellen, aus denen alle Blutzellen gebildet werden können. Die Blutstammzellen unterscheiden sich in zwei Arten von **Vorläuferzellen**: myeloische und lymphatische Vorläuferzellen. Vorläuferzellen bilden sich zu Blasten, also zu unreifen Blutzellen. Eine lymphoide Vorläuferzelle kann sich zu einer der 3 Lymphozyten differenzieren. Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten sind weiße Blutkörperchen. Lymphozyten umfassen natürliche **Killerzellen** (NK-Zellen), B-Zellen und T-Zellen, die bei der Immunantwort des Körpers helfen.

Modul I: Akute Leukämie verstehen

Aus gewöhnlichen myeloischen Vorläuferzellen entwickeln sich rote Blutkörperchen (Erythrozyten), Thrombozyten und Monozyten (Granulozyten), zu denen Neutrophile, Eosinophile und Basophile gehören (Abb. 2).

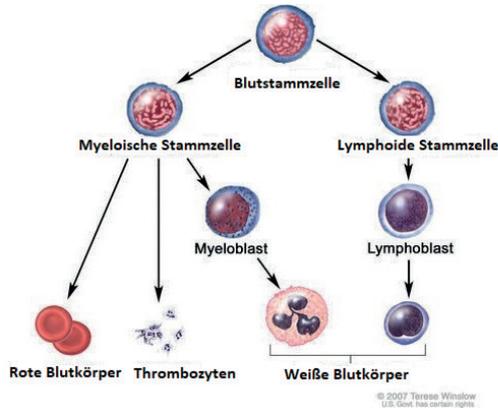


Abbildung 2: Entwicklung der Blutzellen. Aus einer Blutstammzelle entstehen zwei Arten von Vorläuferzellen: Aus lymphatischen Vorläuferzellen bilden sich Lymphozyten (weiße Blutkörperchen) und aus myeloischen Vorläuferzellen bilden sich rote Blutkörperchen, Thrombozyten und Granulozyten (weiße Blutkörperchen).

Pathophysiologie

Die genetischen Aberrationen, die zur Blockierung der Differenzierung und unkontrollierten Proliferation der Vorläuferzellen (Blasten) führen, können in verschiedenen Entwicklungsstadien auftreten, einschließlich der pluripotenten Stammzellen und der Vorläufer, die an die lymphoiden oder myeloischen Linien gebunden sind. Die rasante Proliferation der leukämischen Blasten und die Verminderung ihrer Fähigkeit zum programmierten Zelltod (Apoptose) führen zu ihrer Anreicherung im Knochenmark, im Blut und häufig auch in Milz und Leber.

Die ALL ist eine maligne Transformation und Proliferation von **lymphatischen Vorläuferzellen** (Lymphoblasten) und die AML eine maligne Transformation von myeloischen Vorläuferzellen (Myeloblasten, Monoblasten, Erythroblasten oder Megakaryoblasten).

Der Ausbruch der akuten Leukämieformen verläuft oft schlagartig, innerhalb von Wochen, und der Tod kann innerhalb von Wochen bis Monate eintreten, wenn eine rasche Behandlung nicht durchgeführt wird. Die Anzeichen und Symptome der Leukämie resultieren aus einem Mangel an reifen Blutzellen: Sobald die Anzahl der Leukämiezellen (Blasten) den Markraum ausfüllt, nimmt die Anzahl der normalen Zellen im Knochenmark ab. Diese nicht funktionsfähigen bösartigen Zellen vermehren sich auf Kosten gesunder Zellen, was zu einer verringerten Anzahl von Blutplättchen, Erythrozyten

(rote Blutkörperchen [RBCs]) und Neutrophilen (weiße Blutkörperchen [WBC]) führt. Eine verringerte Anzahl von Thrombozyten, roten Blutkörperchen und Neutrophilen im peripheren Blutsystem kann zu Blutungen, Anämie bzw. leichter Anfälligkeit für Infektionen jeder Art führen. Die klinische Präsentation von einer ALL und AML ist daher ähnlich.

Zusätzlich zur Proliferation von Blasten im Knochenmark können sich Zellen in der Leber und der Milz vermehren und in andere Organe wie die Hirnhäute, das Zahnfleisch, die Lymphknoten und die Haut infiltrieren. Die Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) ist bei der ALL häufiger als bei der AML.

Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit, eine ALL zu entwickeln, ist bei Vorliegen der folgenden Risikofaktoren höher:

- Hohe Strahlenexposition
- Älter als 50 Jahre
- Vorangegangene Behandlung mit Chemotherapie oder Strahlentherapie
- Hohe Strahlenexposition in der Umwelt
- Bestimmte genetische Störungen, wie das Down-Syndrom
- Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien, wie z.B. Benzol
- Virusinfektionen (z.B. humane T-Lymphotrope Viren 1 und 2, Epstein-Barr-Virus) können in seltenen Fällen bestimmte Formen der ALL verursachen;
- dies ist vor allem in Regionen zu beobachten, in denen solche Infektionen häufig vorkommen, wie z.B. Asien und Afrika

Die Wahrscheinlichkeit, an AML zu erkranken, ist bei folgenden Risikofaktoren höher:

- Hohe Strahlenexposition in der Umwelt oder vorherige Krebsbehandlung mit Strahlentherapie
- Höheres Alter
- Rauchen
- Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien, wie z.B. Benzol
- Vorangegangene Chemotherapie, insbesondere mit Alkylierungsmitteln und Topoisomerase-II-Inhibitoren
- Geschichte chronischer myeloproliferativer Erkrankungen wie Polycythemia vera, essenzielle Thrombozytämie und idiopathische Myelofibrose
- Bestimmte genetische Syndrome wie die Fanconi-Anämie, das Down-Syndrom

Ein höheres Risiko der therapiebedingten AML (t-AML genannt) ist mit einer vorherigen Behandlung mit bestimmten antineoplastischen Medikamenten, einschließlich alkylierender Mittel und Topoisomerase-II-Hemmern und Strahlentherapie, und einem höheren Behandlungsalter verbunden. Bei Empfängern der autologen **hämatopoetischen Zelltransplantation (HCT)** sind die Methode der Stammzellmobilisierung (Priming mit Etoposid) und die Transplantationskonditionierung mit Ganzkörperbestrahlung mit einem erhöhten Risiko der t-AML verbunden (Bhatia 2013). Bei Patienten mit bestimmten Primärtumoren (Brust, gynäkologische Tumoren, Lymphome) ist die Inzidenz der t-AML höher. Der Krankheitsverlauf der t-AML ist in der Regel progressiv und möglicherweise therapieresistenter als bei de-novo-Fällen der AML, was vor allem auf die bei der t-AML vorhandenen unerwünschten zytogenetischen Anomalien zurückzuführen ist. Darüber hinaus haben sich die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit einer t-AML im Vergleich zu de-novo-Fällen als unterlegen erwiesen (NCCN 2019b).

Vorkommen

Sowohl die ALL als auch die AML sind seltene Erkrankungen. Die Anzahl der neuen Leukämiefälle (alle Arten) in den USA wird für 2019 auf 61.780 geschätzt, was 3,5% aller neuen Krebsfälle entspricht (SEER, 2019). Die Inzidenz der AML in Europa liegt bei etwa 3- bis 4-Fällen pro 100.000 pro Jahr (30.000 neue Fälle pro Jahr) (Harmony Alliance, 2019)- In den letzten 10 Jahren stiegen die Raten der AML-Neuerkrankungen im Durchschnitt um 2,0% pro Jahr, während die Raten der ALL etwas langsamer, nämlich um 0,6% pro Jahr, stiegen (SEER, 2019).

Die ALL ist am häufigsten bei Hispanoamerikanern und Weißen sowie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (15 bis 39 Jahre) anzutreffen. Das mittlere Alter bei der Diagnose der ALL liegt bei 15 Jahren, wobei 55,4% der Patienten im Alter von unter 20 Jahren diagnostiziert werden. Im Gegensatz dazu werden 28% der Fälle im Alter von 45 Jahren oder älter diagnostiziert, und nur etwa 12,3% der Patienten werden im Alter von 65 Jahren oder älter diagnostiziert (NCCN 2019a).

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Geschätzte neue Fälle von ALL im Jahr 2019 (USA)	5,930
% aller Krebsneuerkrankungen	0.3%
Geschätzte Todesfälle im Jahr 2019	1,500
% aller Krebstodesfälle	0.2%

Akute myeloische Leukämie (AML)

Geschätzte neue Fälle von AML im Jahr 2019 (USA)	21,450
% aller Krebsneuerkrankungen	1.2%
Geschätzte Todesfälle im Jahr 2019	10,920
% aller Krebstodesfälle	1.8%

Die Werte sind altersangepasst und basieren auf den Fällen und Todesfällen der Jahre 2012-2016 (SEER, 2019).

Im Vergleich zu Frauen ist die AML bei älteren Erwachsenen und bei Männern häufiger; das Durchschnittsalter bei der Diagnose liegt je nach konsultiertem Register bei 67 bis 71 Jahren, wobei 54% der Patienten mit 65 Jahren oder älter diagnostiziert werden (und etwa ein Drittel mit ≥ 75 Jahren) (NCCN 2019b). Daher scheint die Inzidenz der AML mit zunehmendem Alter der Bevölkerung zu steigen.

Die akute promyelozytische Leukämie (APL) ist eine Unterform der AML und macht 10% der AML-Fälle aus. Ihre Inzidenz wird auf 1/1.000.000 Menschen in Europa geschätzt. Die APL tritt in der Regel bei Erwachsenen mittleren Alters und sehr selten bei pädiatrischen Patienten auf. Charakteristisch für die APL ist die Unterbrechung der Leukozytendifferenzierung im Promyelozytenstadium aufgrund einer spezifischen chromosomalen Translokation t(15;17) in myeloischen Zellen.

Modul I: Akute Leukämie verstehen

Die Rolle der Genomik bei akuter Leukämie verstehen

Der Zellkern enthält Chromosomen, das sind lange DNA-Stränge, die eng um Proteine gewickelt sind (Abb. 3). Gene sind kleine Stücke der DNA. Innerhalb der DNA einer Zelle sind Anweisungen für den Aufbau neuer Zellen und die Steuerung des Verhaltens von Zellen kodiert. Abnormale Veränderungen in Genen (Mutationen) können dazu führen, dass sich Krebszellen anders als normale Zellen verhalten und manchmal auch anders aussehen als normale Zellen.

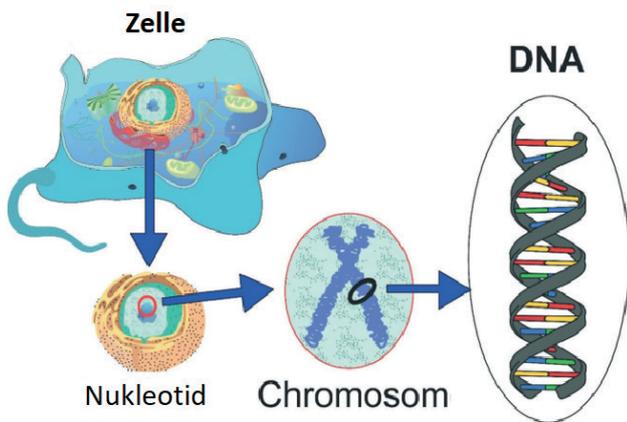


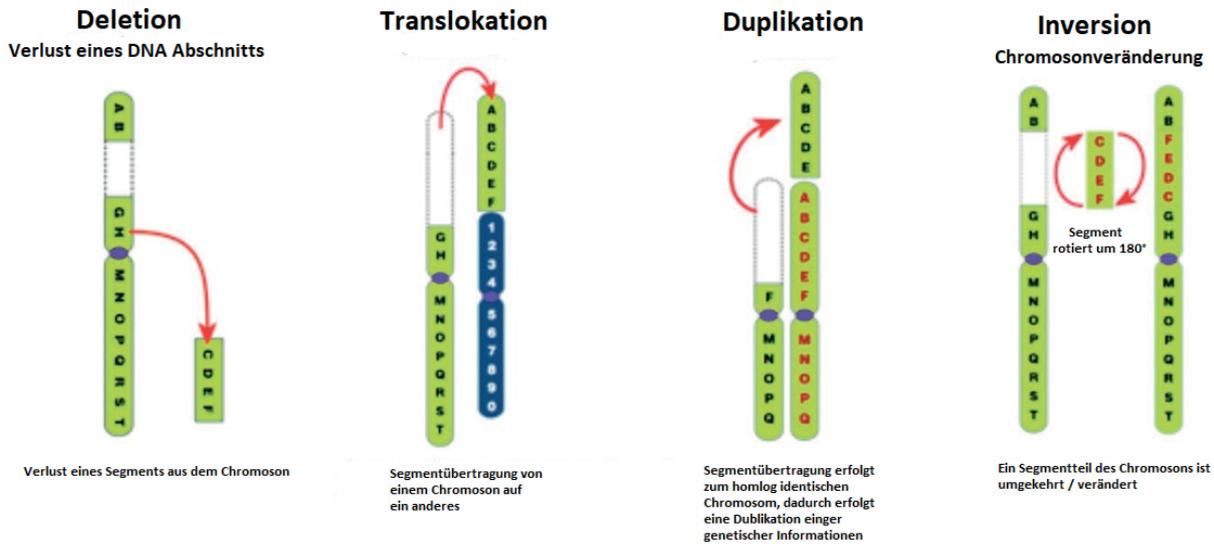
Abbildung 3: Genetisches Material in Zellen. Genetische Veränderungen, die Krebs begünstigen, können vererbt oder erworben werden als Folge von Fehlern, die bei der Zellteilung auftreten, oder durch die Exposition gegenüber krebserregenden Substanzen, die die DNA schädigen. Manche Veränderungen betreffen nur eine Einheit der DNA, ein so genanntes Nukleotid, bei dem ein Nukleotid durch ein anderes ersetzt werden oder ganz fehlen kann. Andere Veränderungen betreffen größere DNA-Abschnitte und können Rearrangements, Deletionen oder Duplikationen von langen DNA-Abschnitten beinhalten.

Solche Veränderungen in den Genen führen zu ihrer Umwandlung in bösartige Zellen durch Mechanismen, die nur teilweise verstanden sind. Zurzeit gibt es sehr spezifische Techniken wie die konventionelle Zytogenetik, die In-situ-Hybridisierung oder molekularbiologische Techniken, die es ermöglichen, die Gene und Chromosomen zu untersuchen. So können Veränderungen, die zur Diagnose und Einteilung der Art der akuten Leukämie beitragen, erkannt und auf der Basis dieser Befunde behandelt werden [siehe Modul 2]. Bei der akuten Leukämie geht man davon aus, dass sowohl genetische als auch Umweltfaktoren (zum Beispiel ionisierende Strahlung oder toxische Substanzen wie Derivate von Benzol und Pestiziden) und sogar Infektionen (wie bei einigen Viren) eine Rolle bei der Veränderung von Genen spielen können. In den meisten Fällen ist es nicht möglich, die Ursache der Leukämie zu entdecken. Obwohl einige genetische Anomalien bei Leukämien gefunden werden, ist es wichtig zu betonen, dass akute Leukämien selten erblich sind.

Mehrere Arten von genetischen Anomalien können in den Zellen der akuten Leukämie gefunden werden.

Translokationen sind die häufigste Art von Chromosomenveränderungen, die zu Leukämie führen können. Bei der Translokation werden Genfragmente auf ein anderes Chromosom ausgetauscht oder übertragen (Abb. 4). Die Bruchstelle auf dem Chromosom kann nahe gelegene Gene beeinflussen - sie kann zum Beispiel **Onkogene** ein- oder Gene ausschalten, die normalerweise den Prozess der Zellreifung unterstützen würden.

Die an der häufigsten auftretenden Translokation bei der ALL bei Erwachsenen ist das als Philadelphia bekannte Chromosom. Es handelt sich dabei um einen DNA-Austausch zwischen den Chromosomen 9 und 22, abgekürzt $t(9;22)$. Viele andere, weniger häufige Translokationen können ebenfalls auftreten, auch zwischen den Chromosomen 4 und 11, $t(4;11)$.



Deletionen treten auf, wenn ein Teil eines Chromosoms verloren geht (Abb. 4). Die Folge kann sein, dass die Zelle ein Gen verliert, das das Zellwachstum steuert (Tumorsuppressor-Gen).

Deletionen sind bei der AML häufigere chromosomale Veränderungen als bei der ALL.

Unter einer Inversion versteht man ein Chromosomen-Rearrangement, bei dem ein Abschnitt eines Chromosoms Ende an Ende umgedreht wird (Abb. 4). Dies geschieht, wenn ein einzelnes Chromosom bricht und mit sich selbst neu angeordnet wird. Dadurch kann es zum Verlust eines Gens (oder mehrerer Gene) kommen, weil die Zelle ihre Anweisungen nicht mehr lesen kann. Die Geninversion tritt bei der AML häufiger auf als bei der ALL.

Eine Addition oder Duplikation bedeutet, dass ein zusätzliches Chromosom oder ein Teil eines Chromosoms vorhanden ist. Dadurch können zu viele Kopien bestimmter Gene innerhalb der Zelle entstehen. Wenn eines oder mehrere dieser Gene Onkogene sind, kann dies ein Problem darstellen.

Abbildung 4 Die vier Arten von Chromosomenmutationen.

Zukunftsperspektiven

Die HARMONY Alliance sammelt europaweit Daten zu sieben hämatologischen Malignitäten und arbeitet daran, umfassende Datenbanken, Datenmapping-Tools und Datenanalysen für medizinisches Fachpersonal sowie Patienten- und gesellschaftliche Organisationen verfügbar zu machen. Ziel ist es, eine BigData-Plattform bereitzustellen, die Informationen über hämatologische Malignome von > 100.000 Patienten integriert und harmonisiert. Die enthaltenen Daten werden die Bewertung neuer Biomarker, die Analyse von Genomen und die Identifizierung relevanter klinischer Ergebnisse ermöglichen.

Modul I: Akute Leukämie verstehen

Referenzen

Abdul-Hamid G. Classification of Acute Leukemia. Chapter 2011; DOI: 10.5772/19848

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2019. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Accessed July 2019

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2014>. Accessed July 2019

Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid Leukemia. Seminaros in Oncology 2013; 40:666-675

Harmony Alliance. <https://www.harmony-alliance.eu/en/hematologic-malignancies>. Accessed July 2019

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: https://seer.cancer.gov/report_to_nation/infographics/incidence.html. Accessed October 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCNa). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Accessed July 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCNb). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. Accessed July 2019

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Kurzinfos

- Die Erstbewertung von Patienten mit akuter Leukämie hat zwei Ziele:
1) Krankheitspezifische Faktoren zu charakterisieren,
2) patientenspezifische Faktoren zu identifizieren.
Beide Bewertungen liefern wichtige Informationen für Behandlungsentscheidungen und Risikostratifizierung
- Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie sind verbreitete klinische Manifestationen der akuten Leukämie und resultieren aus der klonalen Proliferation von Myeloblasten (bei AML) und Lymphoblasten (bei ALL), welche die normalen Knochenmarkzellen verdrängen.
- Zur Diagnose einer AML und ALL wird das Vorhandensein von $\geq 20\%$ Blasten im Knochenmark oder peripheren Blut festgestellt
- Bei einer AML sind das Vorliegen von Komorbiditäten, das höhere Alter, komplexe Karyotypanomalien, frühere Chemotherapie oder Strahlenbelastung und die Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen oder hämatologischen Vorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko verbunden
- Bei einer ALL sind das Patientenalter, die Leukozytenzahl, der immunphänotypische und zytogenetische Subtyp als auch das Vorliegen einer ZNS-Erkrankung mit erhöhtem Risiko verbunden

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

A. Einführung

1. Übersicht über das klinische Erscheinungsbild
2. Überblick über gängige diagnostische Praktiken
3. Weitere Bewertungstechniken und Vorgehensweisen
4. Messbare Resterkrankung

B. Akute myeloische Leukämie

1. Klinische Vorstellung und körperliche Befunde
2. Diagnostische Abklärung
3. Klassifizierungsschema
4. Prognosefaktoren und Risikostratifizierung
5. Akute promyelozytische Leukämie

C. Akute lymphozytäre Leukämie

1. Klinische Vorstellung und körperliche Befunde
2. Diagnostische Abklärung
3. Klassifizierungsschema
4. Prognosefaktoren und Risikostratifizierung
5. ALL bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen

D. Zukunftsperspektiven bei akuter Leukämie

Referenzen

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Einführung

Die Abklärung und Bewertung der akuten Leukämie ist in den letzten zehn Jahren zunehmend komplexer geworden, was zum Teil auf die Verfügbarkeit neuer und technologisch fortschrittlicher Labortechniken, insbesondere genetischer Studien, zurückzuführen ist (Abb. 1). Durch diese neuen Techniken kann die akute Leukämie, die fast 50 verschiedene Subtypen aufweist, besser charakterisiert werden (Arber 2016). Die Integration klinischer Daten mit den Ergebnissen morphologischer, histologischer, durchflusszytometrischer sowie zytogenetischer und molekulardiagnostischer Untersuchungen ist entscheidend, um eine umfassende Diagnose zu erstellen und die Behandlungsplanung zu steuern.

Die Erstevaluation von Patienten mit akuter Leukämie hat zwei Ziele: 1) krankheitsspezifische Faktoren auf der Grundlage karyotypischer und molekularer Anomalien zu charakterisieren, d. h. ursächliche Faktoren wie frühere toxische Exposition, die prognostische Informationen liefern können; 2) patientenspezifische Faktoren zu identifizieren, einschließlich der Bewertung komorbider Zustände, welche die Fähigkeit eines Individuums, die Behandlung zu tolerieren, beeinträchtigen können. Sowohl krankheits- als auch patientenspezifische Faktoren werden bei der Entscheidung über die Behandlung berücksichtigt (NCCN 2019b).

Tabelle 1: Häufige klinische Manifestationen der akuten Leukämie zum Zeitpunkt der Patientenvorstellung

	Klinische Manifestation
Anämie	Müdigkeit Schwäche Malaise Blässe Dyspnoe bei Anstrengung
Thrombozytopenie	Schleimhautblutung Leichte Quetschungen Petechien und Purpura Spontanblutungen (intrakranielle, subdurale, intraabdominale Hämatome)
Neutropenie	Fieber Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Übersicht über das klinische Erscheinungsbild

Gängige klinische Manifestationen der akuten Leukämie resultieren aus der klonalen Proliferation von **Myeloblasten** (bei der AML) und **Lymphoblasten** (bei der ALL), die normale Knochenmarkszellen ersetzen, was zu einer unzureichenden Produktion von Erythrozyten (Anämie), Thrombozyten (Thrombozytopenie) und funktionell normalen weißen Blutkörperchen (WBC) (Neutropenie) führt (Tabelle 1).

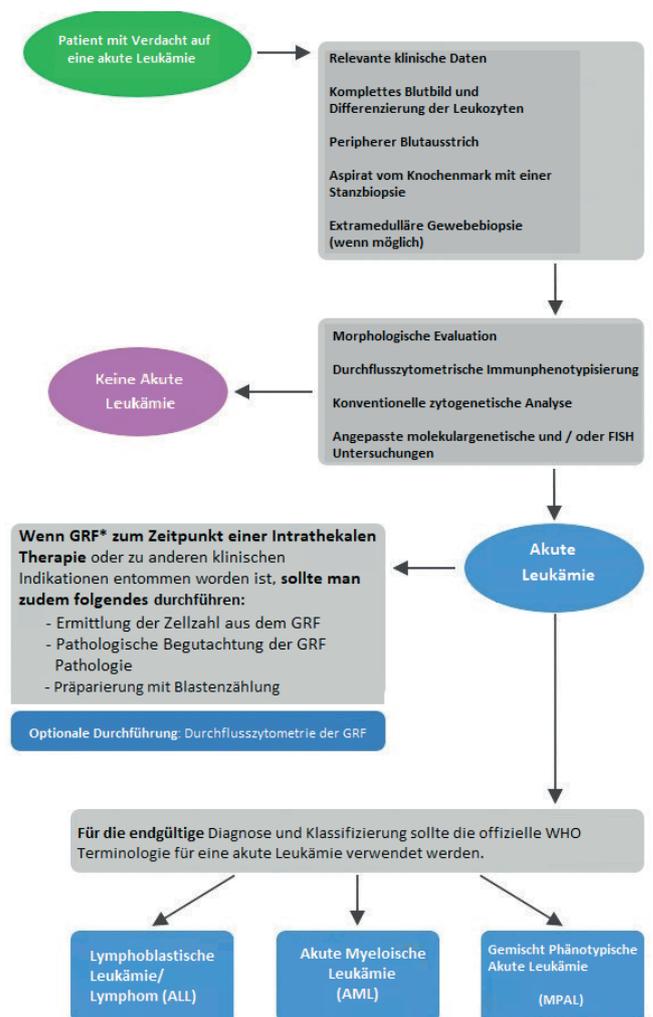


Abbildung 1: Erste diagnostische Abklärungen bei akuter Leukämie (Angepasst von: Cessna 2017)

¹ GRF: Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit (engl.CSF), ist eine normalerweise klare und farblose Körperflüssigkeit, die mit der Gewebsflüssigkeit des Gehirns in Verbindung steht und ihr in der Zusammensetzung sehr ähnlich ist. Der Liquor wird von speziell differenzierten Epithelzellen der Adergeflechte der Hirnkammern gebildet.

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Das klinische Erscheinungsbild und Ausprägung der Leukämie ist oftmals abhängig von dem Typ der leukämischen Blasten: eine Leukostase ist bei der AML

häufiger, während die Lymphadenopathie häufiger bei der ALL zum Tragen kommt.

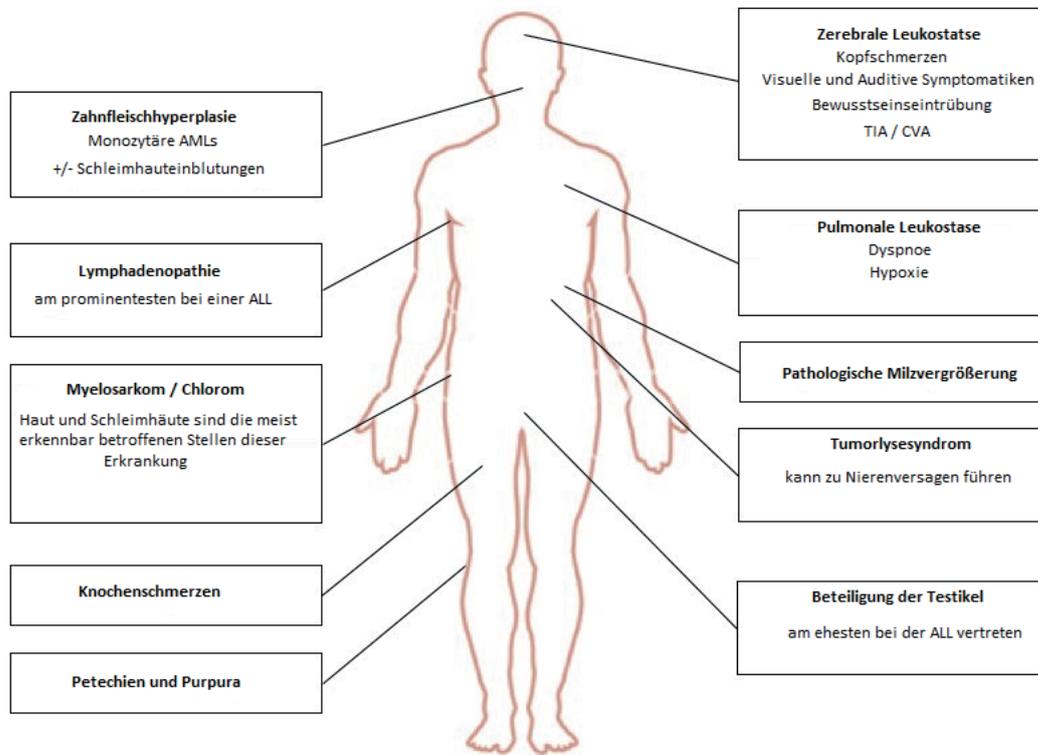


Abbildung 2. Der anatomische Ort einer möglichen leukämischen Beteiligung. ALL, akute lymphoblastische Leukämie; AML, akute myeloische Leukämie; ZNS, zentrales Nervensystem; TIA/CVA, vorübergehende ischämische Attacke / zerebrovaskulärer Unfall. Angepasst von: Duncan 2018.

Überblick über gängige diagnostische Verfahren

Die Diagnostik der akuten Leukämie erfordert eine umfassende Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine morphologische Beurteilung, die Bestimmung zytochemischer und immunphänotypischer Merkmale und die Beurteilung genetischer Auffälligkeiten. Der

Leistungszustand des Patienten sollte unter Verwendung von Beurteilungsinstrumenten wie dem ECOG/WHO-Score als allgemeiner Hinweis auf die potentielle Verträglichkeit der Behandlung beurteilt werden.

Zur Sicherung einer exakten Diagnose sollten relevante klinische Daten, Befunde aus der körperlichen Untersuchung und bildgebende Verfahren durchgeführt und dem Pathologen zur Verfügung gestellt werden.

Tabelle 2

Klinische Daten, die für die Diagnose einer akuten Leukämie nützlich sind

Patientenalter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit; Vorgeschichte jeder hämatologischen Störung oder bekannter prädisponierender Bedingungen oder Syndrome; jede vorherige Malignität; Exposition gegenüber zytotoxischer Therapie, Immuntherapie, Strahlentherapie oder anderen möglicherweise toxischen Substanzen; alle zusätzlichen klinischen Befunde von diagnostischer oder prognostischer Bedeutung

Die Daten aus der körperlichen Untersuchung und den bildgebenden Verfahren sind für die Diagnose einer akuten Leukämie nützlich und unabdingbar

Ergebnisse der neurologischen Untersuchung; Vorhandensein von Tumormasse; andere Gewebläsionen; Vorhandensein von Organomegalie einschließlich vergrößerter Hoden

Quelle: Arber et al 2017

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Morphologische Beurteilung

Als Eckpfeiler für die Diagnose einer akuten Leukämie dienen die morphologische und immunphänotypische Auswertung von peripherem Blut und Knochenmark. Die Untersuchung des peripheren Blutes sollte mit den Ergebnissen eines großen Blutbildes (engl. CBC) einschließlich Thrombozyten und einer Differentialdiagnose der weißen Blutkörperchen (engl. WBC) korreliert werden. Die Untersuchung des peripheren Blutes zeigt normalerweise Merkmale eines Knochenmarkversagens, einschließlich **Anämie**, **Thrombozytopenie** und **Neutropenie**. In der Regel sind Blasten vorhanden, aber die Anzahl jedoch kann stark variieren. Für die Risikostratifizierung und zur Therapieentscheidung sind Knochenmark-Kernbiopsien und -aspirationen sowie zytogenetische und molekulare Analysen notwendig (NCCN 2019b).

Die Diagnose einer akuten Leukämie erfordert in der Regel mindestens 20% Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark. Zytochemische Färbungen können zur Identifizierung vom Blastentyp nützlich sein. Am häufigsten wird die myeloische oder lymphoide Abstammung durch die Multiparameter-Durchflusszytometrie (engl. MFC) festgestellt. Gemeinsam mit der **Zytomorphologie** und **Zytochemie** ist die **Durchflusszytometrie-Immunphänotypisierung** aus einem Knochenmarkspirat essenziell, um die Abstammungslinie der Leukämiezellen zu definieren und ungewöhnliche

phänotypische Merkmale zu identifizieren, die Hinweise auf bestimmte Arten der akuten Leukämie liefern (Singh 2018). Spezielle **immunphänotypische** Profile wurden mit der Prognose und/oder einzigartigen zytogenetischen und molekularen Anomalien in Verbindung gebracht. Die Immunhistochemie aus einem Knochenmarkspirat ist ein weiterer diagnostischer Test zur Identifizierung der Morphologie und kann nützlich sein, wenn das Knochenmarkspirat aus verschiedenen Gründen, wie z. B. der Markfibrose oder das volle Mark, nicht ausreichen.

Zytogenetische Analyse

Mit zytogenetischen Tests aus dem Knochenmark oder peripherem Blut wird untersucht, ob die Chromosomen irgendwelche Anomalien wie Translokation, Inversion, Deletion oder Addition/Duplikation eines Chromosoms aufweisen. Da sowohl die AML als auch die ALL durch mehrere erworbenen genetischen Aberrationen verursacht werden, sollte das Vorhandensein genetischer Anomalien mit Hilfe der Karyotypisierung von G-Band-Metaphase-Chromosomen (konventionelle Zytogenetik) und Interphasenfluoreszenz-in-situ-Hybridisierungstests (FISH) untersucht werden. Die Polymerasekettenreaktion (PCR) ist ein hochempfindlicher Test zum Nachweis von Gen- und Chromosomenveränderungen, die zu klein sind, um durch die Karyotypisierung erkannt zu werden.

Tabelle 3: Häufig durchgeführte Tests zur Diagnose der akuten Leukämie

Test	Zweck
Zytochemie	Die Zellen aus der Knochenmarkprobe werden gefärbt, um die Art der Proteine in den Zellen zu erkennen
Immunphänotypisierung	Stellt durch die Analyse von Proteinen auf der Oberfläche von Zellen fest, welcher Zelltyp vorhanden ist; Oberflächenproteine sind oft Ziele für die Behandlung. IHC: (Immunhistochemie): Hierbei werden Zellen, die bei der Biopsie gewonnen werden, mit einem chemischen Marker versehen; die Zellen werden mit dem Mikroskop untersucht Durchflusszytometrie: Beigabe von lichtempfindlichem Farbstoff zu Zellen aus peripherem Blut oder Knochenmark; die Zellen werden dann durch eine Maschine geleitet, welche die Oberflächenproteine auf den Zellen misst
Zytogenetik	Untersuchungen zum Nachweis von Chromosomenstörungen; die Ergebnisse helfen, das Ergebnis der Behandlung zu bestätigen und vorherzusagen Karyotyp: Standardverfahren zur Chromosomenanalyse zum Nachweis von Chromosomenanomalien, die mit bösartigen Erkrankungen assoziiert sind; Beurteilung der Anzahl der Chromosomen (sollte 23 Paare betragen) und der fehlenden Chromosomenstücke FISH: Spezielle Farbstoffe binden sich an die DNA, um spezifische, vordefinierte Defekte wie Translokation oder Inversion von Chromosomen zu erkennen.
Molekulare Prüfung	Prüfung von Genen oder ihren Produkten (Proteinen) zum Nachweis von Fusionsgenen, die durch Translokationen entstehen; Ergebnisse zur Vorhersage von Ergebnissen und zur Planung der Behandlung. Zu den geprüften Genen gehören FLT3, NPM1, CEBPA, IDH1, IDH2, TP53, KIT, ASXL1, RUNX1
PCR (Polymerase-Kettenreaktion)	Eine molekulare Methode zur Analyse einer kurzen DNA-Sequenz zum Nachweis spezifischer vordefinierter Mutationen

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Andere Bewertungen und Abklärungsmethoden

Da eine Koagulopathie bei vielen Leukämien bei der Darstellung häufig vorkommt, ist eine Beurteilung der Prothrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit und der Fibrinogenaktivität im Rahmen der Erstuntersuchung und vor der Durchführung von invasiven Eingriffen ratsam.

Eine Typisierung des humanen Leukozytenantigens (HLA) und eine frühzeitige Bewertung und Suche nach einem Familien- oder einem alternativen Spender, sollte bei allen Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten Leukämie durchgeführt werden, bei denen eine Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden würde [siehe Modul 3 und 4 für weitere Informationen zu den Behandlungsmöglichkeiten].

Zusätzlich zur Blutuntersuchung werden während der Abklärung des Patienten mit Verdacht auf eine akute Leukämie häufig folgende Laboruntersuchungen durchgeführt: ein umfassendes Stoffwechselprofil, Serum-Harnsäure und Laktatdehydrogenase, Leberfunktionstests, ein **Tumorlyse-Syndrom (TLS)**-profil, Harnsäuremessung, Urinanalyse und eine Testung von Hepatitis B/C, HIV und Zytomegalievirus (CMV)-Antikörpern. Gegebenenfalls sollten alle Patienten auf opportunistische Infektionen untersucht werden (NCCN 2019a; NCCN 2019b). Bei Risikofaktoren, wie z.B. bestehende Herzerkrankungen oder höheres Alter, ist eine weitere individuelle Bewertung erforderlich. Wenn der Verdacht auf eine extramedulläre Erkrankung, einschließlich einer Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), besteht, wird ein PET/CT oder MRT empfohlen. Bei Patienten mit signifikanten ZNS-Auffälligkeiten oder Symptomen bei der klinischen Vorstellung sollte eine geeignete diagnostische Auswertung durch eine Lumbalpunktion oder MRT durchgeführt werden.

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Fitnesslevel und Behandlungsergebnissen sollte eine individuelle Bewertung durchgeführt werden, um Patienten zu identifizieren, die möglicherweise für eine intensive Chemotherapie ungeeignet sind. Diese Untersuchungen umfassen die Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der komorbiden Zustände und der kognitiven Funktion (Pettit 2015). Mehrere Prognosemodelle wurden entwickelt, um das Risiko von Patienten, die sich einer Induktionschemotherapie unterziehen, auf der Grundlage von Patienten- und Krankheitsmerkmalen zu bewerten und die Ergebnisse einschätzen zu können. Zwar gibt es bei älteren Erwachsenen desselben chronologischen Alters große Unterschiede hinsichtlich Komorbidität, funktionellem Status, emotionaler Gesundheit, kognitiver Leistung, Polypharmazie, sozialer Unterstützung und Vorhandensein von geriatrischen

Syndromen, aber Behandlungsentscheidungen basieren oft nur auf dem chronologischen Alter. Derzeit gibt es keinen Goldstandard für die Beurteilung von Fitness, Untauglichkeit oder Gebrechlichkeit. Gerade bei älteren Patienten kann sich ein geriatrisches Assessment als hilfreich erweisen, um individuelle Patientencharakteristika standardisiert zu beurteilen (Klepin 2019) und so die individuelle Behandlung besser planen zu können.

Betroffene und ihre Partner sollten eine Fruchtbarkeitsberatung erhalten, die Möglichkeiten zur Erhaltung der Fruchtbarkeit sollte mit allen Patienten besprochen werden.

Messbare Resterkrankung

Die messbare Resterkrankung (MRD; früher als minimale Resterkrankung bezeichnet) bezieht sich auf die submikroskopische Erkrankung. Mit Hilfe der MRD kann die Wirksamkeit einer Behandlung vorhergesagt und Patienten mit erhöhtem Rückfallrisiko identifiziert werden, was eine frühere oder zusätzliche Behandlung ermöglicht. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass die Fähigkeit, Resterkrankungen weit unterhalb der morphologiebasierten 5 % Blastenschwelle zu identifizieren, wichtig ist, um die Risikoklassifizierung zu definieren (Schoorhuis 2018).

Zur Bewertung der MRD werden verschiedene Methoden eingesetzt, darunter die Multiparameter-Durchflusszytometrie (MFC), die quantitative Polymerase-Kettenreaktion in Echtzeit (RQ-PCR), die Sequenzierung der nächsten Generation (NGS) und die digitale PCR. Der MRD-Nachweis korreliert signifikant mit dem klinischen Ergebnis bei einer akuten Leukämie. Untersuchungen auf eine MRD können zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Behandlung der akuten Leukämie auf der Grundlage krankheitsspezifischer Faktoren durchgeführt werden.

Diagnose der akuten myeloischen Leukämie (AML)

Klinische Vorstellung und körperliche Befunde

Die zum Zeitpunkt der Diagnose häufigsten Laborbefunde bei Patienten mit Verdacht auf AML sind in **Tabelle 4** aufgeführt.

Diagnostische Abklärung bei AML

Die erste diagnostische Abklärung bei Patienten mit Verdacht auf AML besteht aus einer umfassenden Anamnese und körperlichen Untersuchung (Abb. 3). Die bei der diagnostischen Abklärung üblichen

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Laboruntersuchungen und Verfahren sind im Abschnitt „Übersicht über gängige diagnostische Verfahren“ oben erläutert.

Gemäß der WHO-Klassifikation 2016 wird die Diagnose der AML auf der Grundlage des Vorhandenseins von \geq 20% Blasten im Knochenmark oder peripheren Blut gestellt. Eine Diagnose der AML kann jedoch bei Patienten mit rezidivierenden zytogenetischen Anomalien einschließlich $t(15;17)$, $t(8;21)$, $t(16;16)$ oder $inv(16)$ mit $<$ 20% Blasten gestellt werden, was die Bedeutung der Identifizierung spezifischer rezidivierender genetischer Anomalien bei der Diagnose der AML unterstreicht (Arber 2016; Döhner 2017). Die Resultate der diagnostischen Abklärung helfen bei der Definition der Risikostratifizierung und der Therapieführung.

Tabelle 4: Gemeinsame Laborbefunde bei der Diagnose der AML

Funktion	AML
Plättchen	Niedrig bei $>$ 90%
Anämie	Stark bei $>$ 90%
Anzahl der weißen Blutkörper (engl. WBC)	Hoch bei 60 % Normal oder niedrig in 40%
Differentielle WBC-Zahl	Viele Myeloblasten
Lymphadenopathie	Gelegentlich vorhanden
Splenomegalie	Bei 50 %
Weitere Merkmale	ZNS selten beteiligt

Quelle: Arber et al 2017

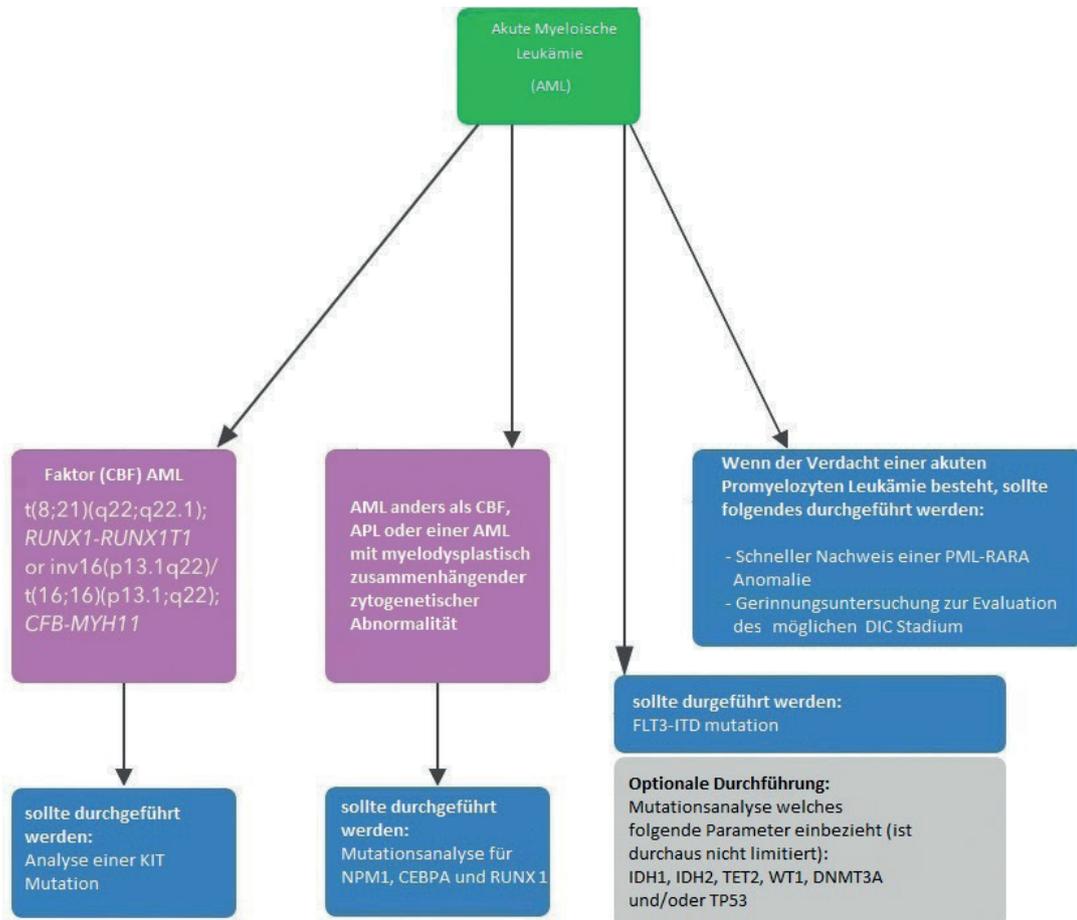


Abbildung 3. Erste diagnostische Abklärung einer akuten myeloischen Leukämie

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Zu den häufig durchgeführten Laboruntersuchungen zur Diagnose und anschließenden Klassifizierung der AML gehören:

- Vollständiges Blutbild mit Thrombozyten und einer Differenzialdiagnose der weißen Blutzellen sowie der Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit und Fibrinogenaktivität
- Serumharnsäure und Laktatdehydrogenase
- Knochenmark-Kernbiopsie und Aspiratanalysen (einschließlich Immunphänotypisierung und Zytochemie)
- Zytogenetische Analysen des Knochenmarks (Karyotyp, eventuell Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH])
- Prüfung auf Genmutationen in c-KIT, FLT3-ITD, FLT3TKD, NPM1, CEBPA, IDH1/IDH2, RUNX1, ASXL1 und TP53

Auch wenn es häufig zu einer Beteiligung des peripheren Blutes kommt, ist eine Infiltration von Organen, am häufigsten des Gehirns und/oder der Lunge, bei der AML selten und am häufigsten bei Patienten mit erhöhten Blastenzahlen (z.B. > 50.000/ μ L) zu beobachten (Estey 2018).

Klassifikationsschema für die AML

Die Klassifizierung und das Verständnis der AML hat sich von der reinen Fokussierung auf morphologische Merkmale, Zytogenetik und phänotypische Merkmale zu einer stärkeren Betonung molekulargenetischer Anomalien entwickelt. Die Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die AML anhand von Krankheitsentitäten, die nach zytogenetischen und molekulargenetischen Untergruppen kategorisiert werden. Wichtig ist,

dass der Nachweis dieser genetischen Anomalien wie z.B. chromosomale Neuordnung und/oder Genmutationen bei der AML von entscheidender Bedeutung ist und diese unterschiedlichen Entitäten, unterschiedliche Prognosen und therapeutische Auswirkungen haben. In den vergangenen Jahren gab es viele wichtige Durchbrüche im Verständnis der genomischen Landschaft der AML. Auch bei der Identifizierung verschiedener Arten von Mutationen und dem Verständnis ihrer klinischen Bedeutung wurden rasche Fortschritte erzielt, und in vielen Fällen wurden spezifische Therapien entwickelt, die auf solche Anomalien ausgerichtet sind. Die Leitlinien des European LeukemiaNet (ELN) für die Diagnose und Behandlung der AML bei Erwachsenen im Jahr 2017 empfehlen ein Screening der Patienten, um Mutationen bei der Diagnose zu erkennen (Döhner 2017). Die molekulare Untersuchung dieser Anomalien ist nicht nur von prognostischem Wert, sondern kann auch zu einem individuelleren Vorgehen beim Patientenmanagement beitragen.

Die WHO hat ein Klassifikationssystem für die akute Leukämie vorgeschlagen, das auf der Prämisse beruht, eine klinisch sinnvolle Klassifikation, eine Kombination aus Morphologie, Zytochemie, Immunphänotyp, Genetik und klinischen Merkmalen zu verwenden, um klinisch bedeutsame Krankheitsentitäten zu definieren. Gemäß dem Klassifikationssystem der WHO lässt sich die AML grob in drei Hauptgruppen einteilen: eine genetisch definierte Gruppe (AML mit rezidivierenden genetischen Anomalien), eine biologisch definierte Gruppe (AML mit MDS-bezogenen Veränderungen oder eine therapieassoziierte AML nach einer bereits vorausgegangener myeloablativer Therapie) und eine Gruppe, die auf der Zellmorphologie und der Abstammungsherkunft basiert (AML, AML nicht anders angegeben) (Abb. 4).

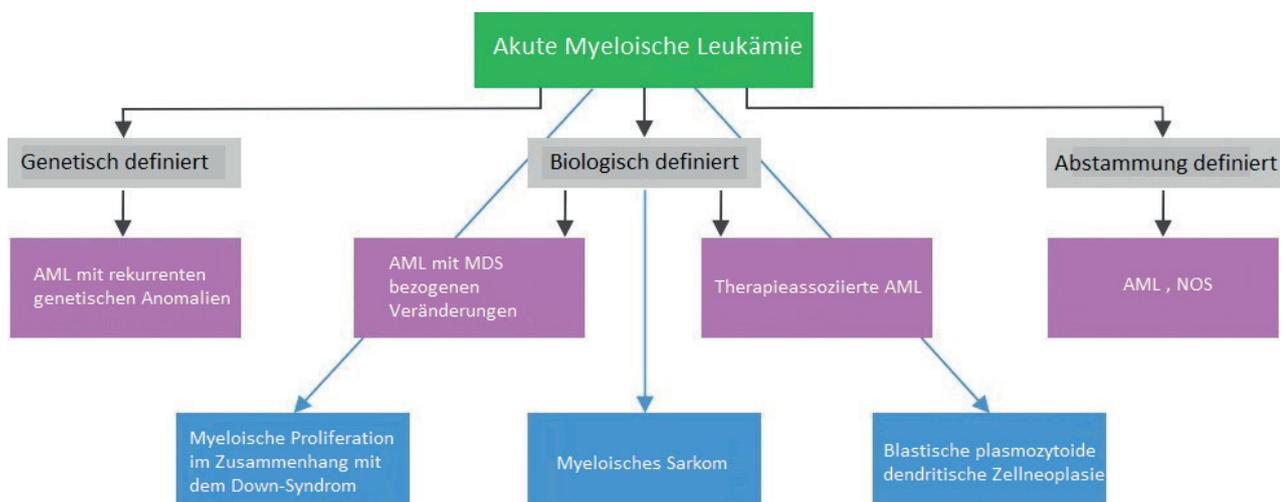


Abbildung 4: Hauptkategorien der AML auf der Grundlage der WHO-Klassifikation von 2008 (Angepasst von: Singh 2018) AML, akute myeloische Leukämie; MDS myelodysplastisches Syndrom; NOS, nicht anders angegeben

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Die WHO hat 2016 die Klassifikation der rezidivierenden genetischen Anomalien erweitert, die nun sieben Subtypen der AML mit rezidivierenden zytogenetischen Anomalien identifiziert (**Abb. 5**).

AML mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO); AML mit abnormalen Knochenmark-Eosinophilen und inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13)(q22), (CBFB/MYH11);
APL mit PML/RAR α ;
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)(p13.3q133), (RBM15-MKL1),
AML mit BCR-ABL1;
AML mit mutiertem NPM1;
AML mit biallelischen Mutationen des CEBPA. AML mit mutiertem RUNX1

Abbildung 5: Die AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien (Arber 2016)

Mit rund 30% Häufigkeit stellt die AML mit NPM1-Mutation die größte Gruppe genetischer Anomalien dar (Bullinger 2017). Bei älteren Patienten sind, die der AML zugrundeliegenden **genomischen** Aberrationen weniger gut charakterisiert und es scheint eine Verschiebung hin zu ungünstigeren Genomgruppen mit zunehmendem Alter zu geben (Bullinger 2017).

Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung bei der AML

Eine genaue Einschätzung der Prognose ist der Schlüssel zum Management der akuten Leukämie. Die Risikostratifizierung ermöglicht die Bestimmung der an der besten geeigneten Behandlung, einschließlich der Entscheidung über eine Stammzelltransplantation. Bestimmte Patienten- und zytogenetische Variablen können die Prognose beeinflussen.

Komorbiditäten und verschiedene Wirtsfaktoren können das Behandlungsergebnis negativ beeinflussen. So sind beispielsweise Patienten im Alter von 60 bis 65 Jahren anfälliger für Behandlungskomplikationen (insbesondere schwere Infektionen) als jüngere Patienten, was zu einem höheren Risiko eines ungünstigen Ergebnisses beiträgt. Bereits vorhandene Erkrankungen wie Diabetes, koronare Herzkrankheiten oder chronische Lungenobstruktionen können zu einem geringeren Risiko beitragen. Zu den weiteren Risikofaktoren, die die Prognose beeinflussen können, gehören:

- Raucherhistorie, frühere Chemotherapeutische Behandlung, Strahlenbelastung

- Autoimmunerkrankungen (z.B. rheumatische Arthritis, autoimmune hämolytische Anämie, Colitis ulcerosa)
- Komplexe **Karyotyp**-Anomalien (> 3)
- Monosomaler Karyotyp (Fey 2013)

Obwohl die zytogenetischen Informationen bei Patienten mit de-novo AML zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns oft unbekannt sind, stellt der Karyotyp den wichtigsten prognostischen Faktor für die Vorhersage von Remissionsraten, Rückfallrisiken und **Gesamtüberleben** (OS) dar (NCCN 2019b). Deshalb sind die vollständige Karyotypisierung und die zytogenetische FISH-Analyse wichtige diagnostische Verfahren bei der AML. Auf der Grundlage der retrospektiven Analyse größerer Studien weisen 40% bis 50% der Patienten mit de novo AML einen normalen Karyotyp auf, der mit einem mittleren Risiko, gemessen an den Überlebensergebnissen, verbunden ist.

Das Europäische Leukämienetz (ELN) hat ein 3-Gruppen-Klassifikationssystem für das genetische Risiko der AML etabliert (Döhner 2017). Diese Stratifizierung kategorisiert das Risiko auf der Basis genetischer Kategorien als „günstig“, „mittel“ und „ungünstig“. Diese Stratifizierung wurde ursprünglich entwickelt, um die Berichterstattung über genetische Auffälligkeiten zu standardisieren und diese mit klinischen Merkmalen und Ergebnissen bei der AML zu korrelieren, um die Risikoabschätzung zu standardisieren.

Obwohl genomische Läsionen wesentlich zur Vorhersage des ereignisfreien Überlebens und das Gesamtüberleben (engl. OS) bei der AML beitragen, sind Modelle, die zur Vorhersage der Remission oder der Lebenserwartung eines Patienten verwendet werden, nur in 75% bis 80% der Fälle korrekt (Döhner 2017). Außerdem ist die prognostische Wirkung vieler Genmarker kontextabhängig: Die Wirkung einer bestimmten Anomalie hängt vom Vorhandensein oder Fehlen einer anderen ab (Döhner 2017).

Akute Promyelozytische Leukämie (APL)

Die APL ist eine besonders aggressive Unterform der AML und umfasst etwa 10% der AML-Fälle (NCCN 2019b). Die APL hat eine ausgeprägte Morphologie und klinische Präsentation, die mit einer hohen Frühsterblichkeit aufgrund einer potenziell tödlichen Koagulopathie verbunden sein kann. Im Gegensatz zur AML, die häufig bei Patienten über 65 Jahren auftritt, neigt die APL dazu, eher bei jüngeren Alter aufzutreten. Die APL kann de novo oder therapiebezogen sein (NCCN 2019b). Einige der beschriebenen Eigenschaften der APL sind: das Durchschnittsalter bei der Diagnose beträgt 47 Jahre mit einer höheren Inzidenz bei Frauen; die Einzelmutation t(15;17) ist am häufigsten; die Remissionsrate liegt bei etwa 80 - 98% (Platzbaker 2017, Rashidi 2013).

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Diagnostische Abklärung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL)

Klinische Präsentation und körperliche Befunde bei einer ALL

Das klinische Erscheinungsbild der ALL ist typischerweise unspezifisch und kann Müdigkeit oder Lethargie, konstitutionelle Symptome (z.B. Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), Atemnot, Schwindel, Infektionen und leichte Blutergüsse oder Blutungen umfassen. Die zum Zeitpunkt der Diagnose häufigsten Laborbefunde bei Patienten mit Verdacht auf eine ALL sind in **Tabelle 5** aufgeführt.

Diagnostische Abklärung bei einer ALL

Die erste diagnostische Abklärung bei Patienten mit Verdacht auf eine ALL besteht aus einer umfassenden Anamnese und einer körperlichen Untersuchung (Abb. 6). Die bei der diagnostischen Abklärung üblichen Laboruntersuchungen und Verfahren sind im Abschnitt „Übersicht über die gängigen diagnostischen Verfahren“ oben erläutert.

Funktion	ALL
Blutplättchen	Niedrig bei > 80%
Anämie	Stark ausgeprägt bei > 90%
WBC Zahl (Auszählung)	Hoch bei 50% Normal oder niedrig in 50%
Differentielle WBC-Zahl	Viele Lymphoblasten
Lymphadenopathie	Häufig vorhanden
Splenomegalie	Bei 60%
Weitere Merkmale	Ohne Prophylaxe ist das ZNS häufig betroffen

WBC, weiße Blutkörperchen; ZNS, zentrales Nervensystem
Quelle: Arber et al 2017

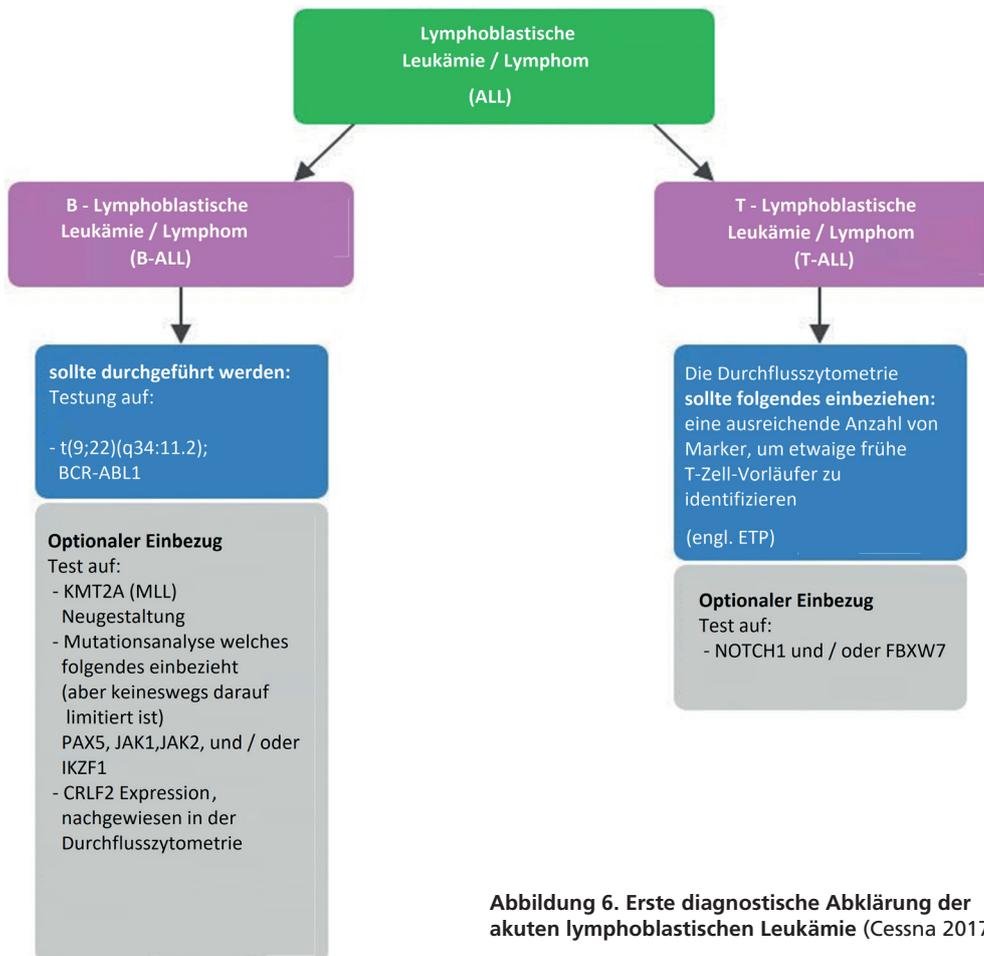


Abbildung 6. Erste diagnostische Abklärung der akuten lymphoblastischen Leukämie (Cessna 2017)

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Für die Diagnose der ALL ist in der Regel der Nachweis von $\geq 20\%$ Knochenmark-Lymphoblasten bei der Untersuchung von Knochenmarkspirat- und Biopsiematerial erforderlich (NCCN 2019a). Die Durchführung morphologischer, immunphänotypischer und molekularer Diagnoseverfahren bei der ALL dient dazu:

- die Diagnose der ALL zu bestätigen
- B-Zell-Vorläufer ALL von der T-Zell ALL zu unterscheiden
- zur Differenzierung der Burkitt-Leukämie von der B-Zell-Vorstufe ALL
- Philadelphia (Ph) Chromosomen-Positiver (Ph+) ALL von Ph-negativ (Ph-) ALL zu unterscheiden
- eine Verkürzung der Zeit bis zum Behandlungsbeginn

Neben den bei akuter Leukämie empfohlenen initialen Aufarbeitungsverfahren sollten sich Patienten mit Verdacht auf eine ALL auch Leber- und Nierenfunktionstests, einer **disseminierten intravaskulären Gerinnungsuntersuchung** und einer **Tumorlyse-Syndrom**-Untersuchung, Urinalysen und Hepatitis B/C-, HIV- und Zytomegalievirus (CMV)-Antikörperuntersuchungen unterziehen. Bei Patienten mit neurologischen Anzeichen oder Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose sollten geeignete bildgebende Untersuchungen (z. B. CT/MRI-Scan des Kopfes mit Kontrastmittel) in Betracht gezogen werden, um Meningealerkrankungen, Chlorome oder Blutungen des zentralen Nervensystems zu erkennen. Eine gründliche Bewertung zum Nachweis einer aktiven Infektion sollte durchgeführt werden. Bei weiblichen Patienten sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, während alle männlichen Patienten auf eine testikuläre Beteiligung der Krankheit untersucht werden sollten, einschließlich eines Ultraschalls des Skrotums, (eine Hodenbeteiligung ist bei der T-Zell-ALL häufig). Außerdem, weil viele Behandlungsprotokolle die Verwendung eines Anthrazyklins beinhalten, sollte ein Echokardiogramm oder ein kardialer Scan zum Zeitpunkt der ersten diagnostischen Untersuchung in Betracht gezogen werden.

Klassifikationsschema für die ALL

Die ALL kann sich als Leukämie darstellen, wenn **neoplastische Zellen** (Lymphoblasten) Blut und Knochenmark betreffen ($\geq 25\%$ aus dem Knochenmark stammenden Blasten), oder als Lymphom, wenn die Blasten hauptsächlich **extramedulläres** Gewebe infiltrieren. Es gibt viele Arten einer ALL, die sich anhand der Eigenschaften der Lymphoblasten unterscheiden. Das European LeukemiaNet hat eine Klassifikation der ALL entwickelt, die auf dem Immunphänotyp der Lymphoblasten bei durchflusszytometrischer Analyse

basiert. Ungefähr 75% der ALL bei Erwachsenen sind Subtypen der B-Zell-Linie, die restlichen 25% sind T-Zell-lieneare ALLs.

Deshalb kann eine ALL in zwei Hauptgruppen und zwei Untergruppen unterteilt werden. Die zwei Hauptgruppen sind:

B-Zell-ALL (B-ALL): gekennzeichnet durch das Vorhandensein charakteristischer Marker normaler B-Lymphozyten auf der Oberfläche der Zellen

T-Zell-ALL (T-ALL): gekennzeichnet durch die Anwesenheit charakteristischer Marker von T-Lymphozyten auf der Oberfläche der Zellen.

Diese zwei Untergruppen der ALL unterscheiden sich durch ihre Merkmale deutlich von anderen Typen; die Behandlung dieser Formen der ALL unterscheidet sich sehr von den anderen Typen.

ALL mit Philadelphia-Chromosom (Ph+ ALL): ein ALL-Typ, bei dem es einen Genaustausch zwischen den Chromosomen 9 und 22 gibt (**Abb. 8**). Hierbei handelt es sich um die häufigste Veränderung oder Translokation von Chromosomen bei der ALL und führt zur Produktion von abnormen Proteinen, welche an der Entstehung der Ph-ALL beteiligt ist. Die Ph-ALL kommt bei älteren Erwachsenen häufiger vor; das Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie ist schlecht, obwohl neuere Behandlungen eine bessere Prognose haben (**siehe Modul 4**).

Burkitt-ALL: eine Form der ALL, bei der es eine Veränderung zwischen den Chromosomen 8 und 14 gibt. Dieser Subtyp wird auch als reife B-ALL bezeichnet und hat eine Inzidenz von $< 5\%$ aller ALL-Fälle. Die ausgereifte B-ALL hat ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie gezeigt.

Typ und Subtyp	Häufigkeit bei Erwachsenen
B-Zelle ALL	
• Pro-B oder Pre-Pre-B	20%
• Gemeinsam	40%
• Pre-B	10%
• Reife B	5%
T-Zelle ALL	25%
• Pro-T	
• Pre-T	
• Kortikale Thymusdrüse	

Quelle: European LeukemiaNet. Verfügbar unter: <https://www.leukemia-net.org/content/patients/leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf>. Zugriff Juli 2019

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

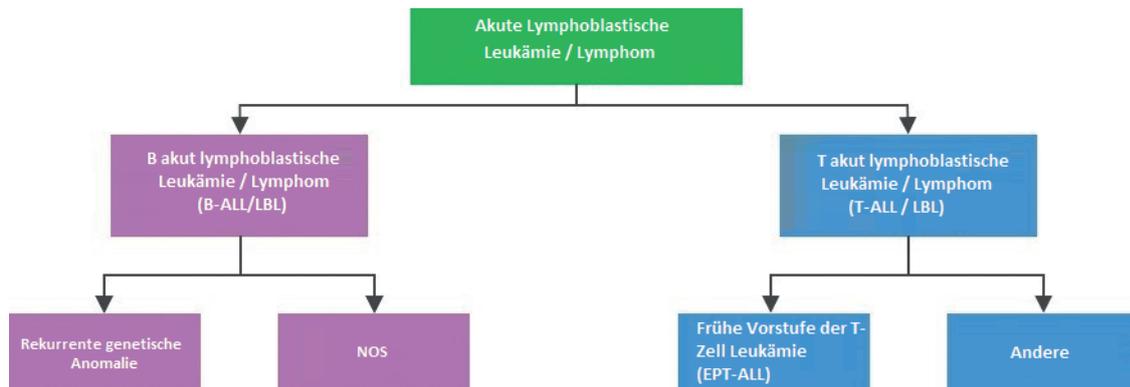


Abbildung 7. Übersicht über die Klassifikation der akuten lymphoblastischen Leukämie (Angepasst von: Singh 2018) EPT-ALL, frühe Vorstufe der akuten lymphoblastischen T-Zell-Leukämie; LBL, lymphoblastisches Lymphom; NOS, nicht anders angegeben

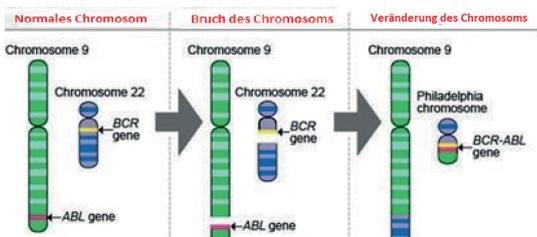


Abbildung 8. Philadelphia-Chromosom. Das Philadelphia Chromosom wird durch eine Translokation zwischen Teilen der Chromosomen 9 und 22 gebildet und enthält das abnormale BCR-ABL1 Fusionsgen.

Prognosefaktoren und Risikostratifizierung bei ALL

Bei Patienten mit ALL können verschiedene krankheits- und patientenspezifische Faktoren eine prognostische Bedeutung haben. Obwohl ein höheres Alter, eine höhere anfängliche Anzahl weißer Blutkörperchen und eine Beteiligung des ZNS als klinisch signifikante Prognosefaktoren gelten (NCCN 2019a; Terwilliger 2017), ist das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms, t(9;22), der wichtigste Risikofaktor.

- Alter: Patienten über 60 Jahre haben besonders schlechte Ergebnisse
- Vorliegen von Metastasen im Gehirn oder Rückenmark
- Vorhandensein von Veränderungen in den Genen, einschließlich des Philadelphia-Chromosoms (Ph+ ALL), eine Translokation zwischen den Chromosomen 4 und 11, eine Translokation, die das Chromosom 14 betrifft, eine Amplifikation eines Teils des

Chromosoms 21, < 44 Chromosomen (Hypodiploidie), ≥ 5 Chromosomenveränderungen (komplexer Karyotyp)

- Erhöhte WBC bei der Diagnose ($> 30 \times 10^9$ für B-ALL oder $>100 \times 10^9$ für T-ALL)
- Vorhergehende Behandlung oder Krankheitsrückfall

Die diagnostische Abklärung identifiziert zwar einige risikoreiche Untergruppen, die individuelle Prognose wird jedoch durch die Dynamik der ALL-Antwort stark verfeinert. Beispielsweise werden Patienten, die keine Risikofaktoren aufweisen, mit dem Standardrisiko definiert. Ein höheres Alter, eine geringere Verträglichkeit der Behandlungen und eine höhere WBC bei Vorlage sind allgemein als unabhängige Risikofaktoren anerkannt, die eine niedrigere vollständige Remissionsrate und eine kürzere vollständige Remissionsdauer vorhersagen (Hoelzer 2016). Auch die Reaktionskinetik bei frühzeitiger Behandlung ist gut erfasst und wird zunehmend für prognostische Informationen genutzt.

Die Wichtigkeit der Risikostratifizierung zur Identifizierung einer geeigneten Behandlung und zur Vorhersage des Ansprechens auf die Behandlung unterstreicht die Notwendigkeit eines schnellen und dennoch umfassenden diagnostischen Ansatzes bei der ALL.

Die Heilungs- und Überlebensraten bei der ALL haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert, was vor allem auf die Einführung von pädiatrischen Behandlungsprotokollen in der erwachsenen Bevölkerung, Fortschritte im Verständnis der Molekulargenetik und Pathogenese der Krankheit, die Einführung einer risikoadaptierten Therapie, sowie der Einführung neuer zielgerichteter Wirkstoffe und den

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Einsatz allogener hämatopoetischer Zelltransplantationen zurückzuführen ist. Die aktuelle relative Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 35% für die ALL (American Cancer Society, 2019). In Anbetracht der schlechten Prognose bei der Ph+ ALL und der breiten Verfügbarkeit von Wirkstoffen, die speziell auf die BCR-ABL-Kinase abzielen, basiert die anfängliche Risikostratifizierung für alle Patienten auf dem Vorhandensein oder Fehlen des t(9;22)-Chromosomen-Translokations- und/oder BCR-ABL-Fusionsproteins.

ALL bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (AYA)

Bei der ALL werden erwachsene Patienten als diejenigen definiert, die ≥ 40 Jahre alt sind; Jugendliche und junge Erwachsene (AYA) werden typischerweise als diejenigen im Alter von 15 bis 39 Jahren definiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate (OS) der AYA mit ALL hat sich verbessert. So zeigen die Daten der SEER-Datenbank eine Überlebensrate von 61% in dieser Population. Die Heilungsraten für die AYA-Population sind nach wie vor niedriger als die für Kinder, auch wenn sich die Heilungsraten durch die kürzlich eingeführten pädiatrischen Behandlungsschemata erheblich verbessert haben. In diesem Zusammenhang stellen die AYA-Patienten eine einzigartige Population dar, da sie je nach lokaler Praxis entweder auf der Grundlage eines pädiatrischen oder eines Erwachsenenprotokolls behandelt werden können. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass AYA-Patienten im Alter von 15 bis 21 Jahren, die nach einem pädiatrischen Protokoll behandelt wurden, ein wesentlich verbessertes ereignisfreies Überleben (EFS) im Vergleich zu gleichaltrigen Patienten, die nach dem ALL-Protokoll behandelt wurden, aufweisen. Verglichen mit Kindern haben AYA-Patienten jedoch eine geringere Häufigkeit von günstigen chromosomalen/zytogenetischen Anomalien, wie Hyperdiploidie oder ETV6-RUNX1, und eine größere Inzidenz von Zytogenetik mit schlechtem Risiko, darunter Ph-positive ALL,

Hypodiploidie und komplexer Karyotyp, sowie eine höhere Inzidenz von ETP-ALL (NCCN 2019a).

Zukunftsperspektiven bei akuter Leukämie

Genomikbasierte Wissensdatenbanken und Ergebnisvorhersagemodelle werden zu wertvollen Werkzeugen zur Identifizierung krankheitsrelevanter Gene. Die Verwendung neuartiger genetischer Informationen zur Information der klinischen Praxis ist ein aktives Forschungsgebiet. In Anbetracht der enormen genomischen Heterogenität der Krankheit werden wahrscheinlich Studien mit mehreren tausend Patienten erforderlich sein, um die klinische Bedeutung der komplexen genetischen Architektur zu erfassen und um zu beschreiben, wie die Erstellung von Mutationsprofilen als Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung genutzt werden kann. Auch wenn neue zielgerichtete therapeutische Ansätze vielversprechend sind, um die Ergebnisse der Patienten zu verbessern, ist es wichtig, dass genom-basierte Systeme zur Vorhersage der Ergebnisse flexibel und anpassungsfähig bleiben, um diese Behandlungsfortschritte und Veränderungen in der Krankheitsüberwachung zu berücksichtigen (Bullinger 2017).

Der Bereich der technologischen Möglichkeiten, die MRD genauer zu messen, erweitert sich ebenfalls rasch und bietet inzwischen die Möglichkeit, die Heterogenität der Leukämie auf Einzelzellebene zu erfassen.

Durch Fortschritte in der Medizin, Pharmakogenomik und Technologie wird es möglich sein, die Behandlung zu optimieren, indem man sich auf die genetische Ausstattung und das Tumorwachstum konzentriert, um die Behandlungsmöglichkeiten zu personalisieren.

Modul II: Diagnostizieren der akuten Leukämie als Grundlage für Behandlungsentscheidungen

Referenzen

- Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M et al. Initial diagnostic workup of acute Leukemia: Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141:1342-1393
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute Leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391–2405
- Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid Leukemia diagnosis and pathways. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:934-946
- Cessna MH, Wang SA. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia. American Society of Hematology. Available at: <https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Reference.aspx#a3>. Accessed July 2019
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424-447
- Duncan DL, Montgomery ND, Foster MC, Zeidner J. Clinical Manifestations of Acute Leukemia. In *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Ed Emadi A, Karp JE. NY: demosMedical 2018
- Estey EH. Acute myeloid Leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 2018; 93:1267-1291
- Fey MF, Buske C, et al. Acute myeloblastic leukemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24 (Supplement 6): vi138-vi143
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Supplement 5): v69-v82
- Klepin HD, Estey E, Kadia T. More versus less therapy for older adults with acute myeloid Leukemia: new perspectives on an old debate. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019: 39:421-432
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019a). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019b). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019
- Pettit K, Odenike O. Defining and treating older adults with acute myeloid Leukemia who are ineligible for intensive therapies. *Frontiers in Oncology*. 2015; <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00280>
- Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic Leukemia: a systematic review. *Med Oncol* 2013;30:625.
- Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNew MRD Working Party. *Blood* 2018; 131:1275-1291
- Singh ZN, Chen QC. Pathology, Classification, and Methodologies. In *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Ed Emadi A, Karp JE. NY: demosMedical 2018
- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; 7(6):e577
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute Leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937-951

Kurzinfos

- Das bessere Verständnis des Mutationsstatus verschiedener Gene vor der Behandlung hat bei einigen Patienten eine zielgerichtete Behandlung ermöglicht; die Behandlung ist inzwischen stark individualisiert.
- Physiologische Messungen, und nicht das chronologische Alter, sind wahrscheinlich bessere Prädiktoren für die Verträglichkeit der Chemotherapie.
- Die Standardinduktionstherapie wird als 7 + 3 bezeichnet und ist ein Anthrazyklin- und Cytarabin-basiertes Regime; das Therapieziel ist die Eliminierung aller nachweisbaren Leukämiezellen und die Wiederherstellung der normalen Blutbildung.
- Eine akute myeloische Leukämie betrifft vorwiegend ältere Erwachsene, und obwohl die allgemeine Prognose für diese Bevölkerung relativ schlecht ist, profitiert die Mehrheit der Patienten von der Behandlung
- Die Hauptursache dafür, dass Patienten nicht geheilt werden, ist die Resistenz gegen die Behandlung, die sich oft als Rückfall nach einer Remission manifestiert, und nicht die behandlungsbedingte Mortalität, deren Inzidenz abnimmt.
- Die akute promyelozytäre Leukämie kann lebensbedrohlich sein; bereits vor der Diagnosestellung sollte eine Therapie mit all-trans-Retinsäure (ATRA) und Maßnahmen gegen die Gerinnungsstörung eingeleitet werden.

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

A. Einführung¹

1. Überblick über die Behandlungsstrategien
2. Berücksichtigung von patientenbezogenen Faktoren bei der Behandlungsentscheidung
3. Berücksichtigung von krankheitsbezogenen Faktoren bei der Entscheidung über die Behandlung

B. Induktionstherapie

C. Intensive Post-Remissions-Therapie

1. Konventionelle intensive Vervielfältigung
2. Intensive Chemotherapie mit anschließender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation
3. Konditionierung mit anschließender allogener Stammzelltransplantation
 - a. Myeloablative Konditionierung versus Konditionierung mit reduzierter Intensität
4. Messbare Resterkrankung

D. Behandlung von rezidierten Erkrankungen und Primäre refraktäre Erkrankungen

E. Therapiestrategien für medizinisch fitte ältere Patienten

F. Behandlungsstrategien für medizinisch dekonditionierte ältere Patienten.

G. Neue Ansätze zur Behandlung der AML: Immuntherapie

H. Behandlungsstrategien für die akute promyelozytäre Leukämie

1. Behandlung der Koagulopathie
2. Behandlung der Hyperleukozytose
3. Erstbehandlung der akuten Promyelozytenleukämie

I. Behandlung der therapiebedingten akuten myeloischen Leukämie

J. Unterstützende Pflege

K. Management von ernsthaft lebensbedrohlichen Nebenwirkungen

1. Tumor-Lyse-Syndrom
2. Hyperleukozytose, Leukostase
3. Febrile Neutropenie

L. Pflegerische Implikationen der bei der AML häufig verwendeten Mittel

Referenzen

Appendix 1: Response Criteria in AML

Appendix 2: Steps involved in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (HCT)

Ressourcen

¹ Weil ständig neue Wirkstoffe für den Einsatz bei der AML entwickelt und evaluiert werden, ändern sich die Behandlungsmöglichkeiten schnell. Die Informationen in diesem Modul werden regelmäßig aktualisiert, um diesen Entwicklungen Rechnung zu tragen.

Einführung: Behandlungsstrategien bei akuter myeloischer Leukämie

Die generelle Behandlungsstrategie bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) hat sich seit über 40 Jahren nicht wesentlich verändert. Das heißt, die Therapie basiert auf einer ersten Einschätzung der allgemeinen medizinischen Eignung, um festzustellen, ob ein Patient ein geeigneter Kandidat für eine intensive Chemotherapie ist (Stone 2019). Es ist empfehlenswert, Patienten mit AML in Zentren zu behandeln, die Erfahrung im umfassenden Management dieser Patienten haben, und zwar in einem Umfeld, in dem eine multidisziplinäre Infrastruktur vorhanden ist (Fey 2013). Nach Möglichkeit sollte die Therapie so intensiv wie möglich sein (unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit des Patienten) und auf die Heilung der AML ausgerichtet sein. Die Therapie besteht aus 2 Phasen: Induktion und intensive Nachbehandlung. Obwohl alle Patienten eine supportive Therapie erhalten sollten, kann eine weniger intensive Behandlung, die sich auf die Linderung der Symptome konzentriert, für einige Patienten eine geeignete Behandlungsoption sein.

Bei der Therapieentscheidung werden sowohl krankheits- als auch patientenbezogene Faktoren berücksichtigt. Aufgrund der Therapieintensität und der myelosuppressiven Nebenwirkungen der zur Behandlung der AML eingesetzten Chemotherapeutika sollten die Patienten vor Therapiebeginn auf das Vorliegen einer aktiven Infektion untersucht werden. Diese Bewertung umfasst in der Regel eine sorgfältige klinische Untersuchung sowie zusätzliche Praktiken zur Feststellung des Vorliegens einer Infektion, wie z. B. der Computertomographie-Scans des Brust- und Bauchraums und radiologische Aufnahmen von Zähnen und Kiefern zur Identifizierung von Zahnwurzelgranulomen und Karies. Die Vorbereitung auf die Intensivtherapie umfasst oft auch die Einlage eines zentralen Venenkatheters. Die Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams ist unerlässlich, um nicht nur optimale klinische Ergebnisse, sondern auch eine optimale Lebensqualität für den Patienten mit einer AML Erkrankung zu gewährleisten.

Die Berücksichtigung von patientenbezogenen Faktoren

Die unterschiedlichen patientenbezogenen Risikofaktoren, die die Behandlungsentscheidungen beeinflussen können, werden in **Modul 2** thematisiert [siehe Prognostische Faktoren und Risikostratifikation bei der AML]. Ein Alter von 60-65 Jahren stellt einen therapeutischen Divergenzpunkt sowohl für die NCCN- als auch für die ELN-Therapieempfehlungen dar. Wichtiger als das chronologische Alter ist nun

das Vorhandensein von Komorbiditäten, die Wünsche der Patienten und die Verfügbarkeit von sozialen Unterstützungsnetzwerken bei der Therapieplanung zu berücksichtigen. Weitere Faktoren, die bei der Erwägung von Therapieoptionen zu berücksichtigen sind:

- mögliche kognitive Einschränkungen
- polypharmazeutische Medikamenteneinnahme
- der funktionelle physische Status
- der Ernährungszustand
- die psychische Gesundheit/Vorhandensein einer Depression

Die Verträglichkeit einer intensiven Chemotherapie kann mit Multiparameter-Assessmentinstrumenten relativ genau abgeschätzt werden; diese Information sollte als Grundlage für die Zuordnung zu einer intensiven oder weniger intensiven Therapie dienen. Die Ermittlung der Eignung für eine intensive Therapie sollte nicht auf einem einzelnen Faktor (z.B. Alter) basieren, sondern auf einer Kombination von Faktoren, um die Vorhersagegenauigkeit zu optimieren (Walter 2015). Gerade bei älteren Patienten kann der Einsatz von umfassenden, validierten geriatrischen Beurteilungsinstrumenten, die sich auf die kognitive und körperliche Funktion konzentrieren, helfen, die Behandlungsverträglichkeit vorherzusagen und die Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit zu verbessern (Klepin 2013).

Die Prognose bei Patienten, welche im Alter von etwa 65 Jahren diagnostiziert werden, ist schlechter als bei jüngeren Patienten. Ein höheres Alter geht häufig mit Gebrechlichkeit, einer geringen Funktionsreserve und Komorbiditäten einher, welche die Verträglichkeit intensiver Behandlungsmodalitäten negativ beeinflussen.

Die rechtzeitige Einleitung einer spezifischen Therapie der AML ist essenziell, um die Lebenserwartung zu verbessern. Trotz dieser Situation erhalten in den USA nach den Daten von SEER-Medicare (Medeiros 2015) zu interpretieren, nur 40% der älteren Patienten innerhalb der ersten 3 Monate nach der Diagnose eine spezifische AML-Therapie. Trotzdem hängt ein günstiges Ergebnis von der Verabreichung einer wirksamen Therapie ab, und das Risiko gegenüber dem Nutzen einer intensiven Chemotherapie muss nicht nur auf der Grundlage der vorhergesagten Toxizität des Regimes, sondern auch auf der Grundlage der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens bewertet werden (Almeida 2016). In diesem Zusammenhang gibt es Belege dafür, dass Patienten, die mit einem niedrig-intensiven Schema behandelt werden, länger leben als diejenigen, die nur unterstützende Maßnahmen erhalten (Dombret 2015; Kantarjian 2012).

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Die Berücksichtigung von krankheitsbezogenen Faktoren

Molekulare und genetische Risikofaktoren, die die Therapieentscheidung beeinflussen können, werden in **Modul 2** thematisiert [siehe Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung bei der AML]. Genetische Anomalien sind wichtige Prognosefaktoren bei der AML. RUNX1-Mutationen identifizieren Patienten mit schlechter Prognose. Ähnlich sind ASXL1-Mutationen auch mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Die prognostische Wirkung vieler Marker ist kontextabhängig, wobei die Wirkung einer bestimmten Anomalie von der Anwesenheit oder Abwesenheit einer anderen abhängt. Eine NPM1 Mutation zum Beispiel vermittelt eine „günstige“ Prognose nur in der Abwesenheit einer FLT3-ITD, während Mutationen in ASXL1 und RUNX1 eine besonders schlechte Prognose vermitteln. (Döhner 2017).

Induktionstherapie

Das Rückgrat der Induktionstherapie ist ein auf Anthrazyklin (Daunorubicin oder Idarubicin) und Cytarabin (Cytosin-Arabinosid, Ara-C) basierendes

Regime, das mit schweren Knochenmark- und Magen-Darm-Toxizitäten verbunden ist. Diese Standardinduktionstherapie ist als 7 + 3 bekannt, das Ziel der Therapie ist die Eliminierung aller nachweisbaren Leukämiezellen und die Wiederherstellung der normalen Blutbildung (**Tabelle 1**). Die Einleitungsphase der Therapie ist nicht immer erfolgreich und muss unter Umständen wiederholt werden, bevor eine intensive Nachbehandlung beginnen kann. Um eine dauerhafte Kontrolle der Krankheit zu erreichen, ist es wichtig, dass die Patienten die Induktion in einem Zustand abschließen, der es ihnen erlaubt, intensivere Therapien während der Konsolidierung zu tolerieren: Ohne eine Therapie nach der Remission tritt ein Rückfall in der Regel innerhalb von 6 bis 9 Monaten auf (NCCN 2019). Obgleich zytogenetische und molekulare Anomalien die wichtigsten prognostischen Indikatoren sind, sind das Ausbleiben einer Remission nach einem Zyklus der Induktionstherapie oder eine hohe Tumorlast, definiert als weißes Blutbild (WBC) $\geq 40.0000/ \text{mL}$, schlechte Risikofaktoren für eine langfristige Remission (NCCN 2019).

Tabelle 1: Ausgewählte konventionelle Therapieschemata für die AML

Patienten, die für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen

Induktionstherapie *, †, ‡

alle Altersgruppen: 7 + 3	3 Tage eines IV-Anthracyclins: Daunorubicin mindestens 60 mg/m ² , Idarubicin 12 mg/m ² oder Mitoxantron 12 mg/m ² und 7 Tage Cytarabin als Dauerinfusion (100-200 mg/m ²)
---------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Konsolidierungstherapie ‡, §

Jüngere Patienten (18-60/65 Jahre) Günstige Risikogenetik	2-4 Zyklen IDAC (1000-1500 mg/m ² IV; oder 1000-1500 mg/m ² IV Allogene HCT
Mittel-Risiko-Genetik	2-4 Zyklen IDAC (1000-1500 mg/m ² IV; oder 1000-1500 mg/m ² IV, oder Hochdosis-Therapie und autologe HCT
Ungünstige Risikogenetik	Allogene HCT
Ältere Patienten (> 60/65 Jahre) Günstige Risiko-Genetik Mittel-Risiko-Genetik	2-3 Zyklen IDAC (500-1000 mg/m ² IV; oder 500-1000 mg/m ² IV Kein gesicherter Wert einer intensiven Konsolidierungstherapie; allogene HCT bei fitten Patienten oder eine Alternativtherapie in Betracht ziehen

Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen

Azacitidin ¶	75 mg/m ² , SC, q4 wk, bis zur Progression
Decitabin #	20 mg/m ² , IV, q4 wk, bis zur Progression
Niedrig dosiertes Cytarabin **	Niedrig dosiertes Cytarabin (20 mg SC, q4 wk; bis zur Progression); nicht empfohlen bei Patienten mit ungünstigen Genanomalien
Beste unterstützende Betreuung Venetoclax + HMA (Azacitidin oder Decitabin) Venetoclax + LD-AraC	Hydroxyharnstoff; für Patienten, die keine antileukämische Therapie vertragen oder keine Therapie wünschen

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Tabelle 1: Ausgewählte konventionelle Therapieschemata für die AML

Salvage-Therapie bei Patienten, die auf die erste Induktion nicht ansprechen oder bei denen die Krankheit rezidiert ist, sowie bei Kandidaten für eine intensive Therapie

IDAC †† (mit oder ohne Anthrazyklin)	IDAC (1000-1500 mg/m ² IV [500-1000 mg/m ² bei Patienten >60 y]; oder 1000-1500 mg/m ² IV [500-1000 mg/m ² bei Patienten >60 y]); mit oder ohne Daunorubicin 45-60 mg/m ² , IV; Idarubicin 8-10 mg/m ² , IV, oder Mitoxantron 8-10 mg/m ² , IV
FLAG-IDA ††	Fludarabin 30 mg/m ² IV; Cytarabin 1500-2000 mg/m ² IV ab 4 h nach Fludarabin-Infusion; Idarubicin 10 mg/m ² IV; G-CSF 5 mg/kg, SC; zusätzlicher G-CSF kann ab 7 d nach Ende der Chemotherapie verabreicht werden, bis die WBC-Zahl >500/uL Dosisreduktion bei Patienten >60 y berücksichtigen: Fludarabin 20 mg/m ² ; Cytarabin 500-1000 mg/m ² ; Idarubicin 8 mg/m ²
MEC	Mitoxantron 8 mg/m ² ; Etoposid 100 mg/m ² ; Cytarabin 1000 mg/m ²
Allogene HCT	Bei Patienten mit primärer refraktärer Erkrankung, bei Patienten in der zweiten CR oder bei Patienten mit größerer Zytoreduktion, die nach einer Salvage-Therapie noch aktiv sind, eine Transplantation in Betracht ziehen Eine zweite Transplantation unter bestimmten Bedingungen in Betracht ziehen (siehe „Salvage-Therapie“) Eine frühe HLA-Typisierung durchführen

FLAG, Fludarabin, Arabinofuranosylcytidin, G-CSF; FLAG-AMSA, FLAG + Amsacrin; FLAG-MITO, FLAG + Mitoxantron; q, alle; HCT, Hämatopoetische Zelltransplantation; IDAC, Zwischendosis ARA-C; SC, subkutan; y, Jahr

*Therapien, die höhere Dosen von Cytarabin enthalten, werden im Allgemeinen als die beste Option für Patienten angesehen, die auf einen ersten Zyklus von 7 + 3 nicht ansprechen (siehe übliche Bergungsschemata)

† Bei älteren Patienten (in der Regel >65 Jahre) und Patienten mit unerwünschten genetischen Eigenschaften ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass sie auf die konventionelle Induktionstherapie ansprechen, und sie können Hypomethylierungsmittel oder eine Untersuchungstherapie erhalten

‡ Bei Patienten, mindestens im Alter von 18 bis 60 Jahren, mit neu diagnostizierter AML und aktivierenden FLT3-Mutationen kann eine zusätzliche Therapie mit Midostaurin (nach Chemotherapie) erwogen werden

§ Die Ergebnisse der MRD-Beurteilung sollten bei der Auswahl der geeigneten Konsolidierungstherapie berücksichtigt werden

¶ Zugelassen von FDA und EMA für Patienten, die nicht für eine HCT mit 20% bis 30% Blasten und Multilineage-Dysplasie in Frage kommen; zusätzlich von der EMA zugelassen für Patienten, die nicht für eine allogene HCT mit > 30% Knochenmarkblasten in Frage kommen

Von der EMA zugelassen für Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die keine Kandidaten für eine Standardinduktionschemotherapie sind

** 20 mg/m² SC in einigen Ländern verwendet

†† Evidenz aus klinischen Studien weist darauf hin, dass Dosen > 1500 mg/m² über dem Plateau der maximalen therapeutischen Wirkung liegen; Einzelwirkstoff IDAC sollte nicht bei Patienten eingesetzt werden, die nach Konsolidierung mit höheren Dosen von Cytarabin innerhalb von 6 Monaten einen Rückfall erleiden.

‡‡ Idarubicin kann durch Mitoxantron 10 mg/m² IV (FLAG-MITO) oder durch Amsacrin 100 mg/m² (FLAG-AMSA) ersetzt werden.

Angepasst von: Döhner 2017

Intensive Post-Remissions-Therapie

Eine Therapie nach Remission ist gerechtfertigt, wenn der Patient eine klinische und hämatologische Remission erreicht hat (siehe Anhang 1). Das Ziel dieser Therapiephase ist es, die noch verbliebenen, unerkannten Leukämiezellen zu beseitigen und einen Rückfall zu verhindern. Diese Therapiephase umfasst eine intensive und hochdosierte Chemotherapie mit anschließender autologer oder allogener HSCT (Abb. 1). Die anschließende Phase der Therapie dauert oft mehrere Monate. Die Erhaltungstherapie gehört derzeit mangels überzeugender Nutzennachweise nicht zur Standardbehandlung der AML.

Konventionelle intensive Vervielfältigung

Die Konsolidierungsschemata beinhalten in der Regel hochdosierte Single-Agent-Cytarabin mit oder ohne Multi-Agent-Chemotherapie. Am häufigsten werden

bis zu 4 Zyklen hochdosiertes Cytarabin (2000 bis 3000 mg/m²) verabreicht, obwohl es keine überzeugenden Beweise dafür gibt, dass hohe Dosen wirksamer sind als mittlere Dosen (1000 bis 1500 mg/m²) (Döhner 2017). In der Praxis unterscheidet sich die Praxis durch die Anzahl der erforderlichen Zyklen der Nachbehandlung.

Intensive Chemotherapie mit anschließender autologer hämatopoetischer Zelltransplantation

Ein Zyklus intensiver Chemotherapie (myeloablativ) mit anschließender autologer HCT mit CD34+ Zellen aus dem peripheren Blut bietet eine kondensierte Behandlung (Döhner 2017). Nach retrospektiven Analysen führt die autologe HCT zu einem besseren ereignis- und rezidiv freien Überleben als die Chemotherapie, was sich vor allem bei günstigen und intermediären Risikoerkrankungen zeigt (Döhner 2017).

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Die Konditionierung mit anschließender allogener hämatopoetischer Zelltransplantation

Die Allo-HCT von einem passenden Geschwisterkind oder einem nicht verwandten Spender wird bei der AML häufig in der ersten Remission durchgeführt. Der Einsatz von nicht übereinstimmenden Spendern sowie Nabelschnurblut- und Haplo-Optionen ermöglicht nun für die meisten Patienten eine größere Chance, einen Spender zu finden. Bei der Entscheidung für eine **allogene HCT** (allo-HCT) wird das Risiko-Nutzen-Verhältnis (nicht rezidivierende Mortalität/Morbidität versus Reduktion des Rezidivrisikos) berücksichtigt, das auf zytogenetischen und molekulargenetischen Merkmalen sowie auf Patienten-, Spender- und Transplantationsfaktoren beruht. Generell wird die Allo-HCT empfohlen, wenn die Rezidivhäufigkeit ohne Transplantation voraussichtlich > 35% bis 40% beträgt (Döhner 2017). Das Monitoring einer **messbaren Resterkrankung** (MRD; manchmal auch als minimale Resterkrankung bezeichnet) dient als Leitlinie für Therapieentscheidungen (siehe Anhang 2).

Myeloablative Konditionierung versus Konditionierung mit reduzierter Intensität

Myeloablative Konditionierungstherapien erlauben keine autologe Genesung und erfordern die Unterstützung von Stammzellen. Eine Konditionierung mit reduzierter Intensität kann für Patienten im höheren Alter oder für Patienten mit signifikanten Komorbiditäten besser geeignet sein. Diese Therapieoption beruht auf einem Graft-versus-Leukämie-Effekt, der durch infundierte Spender-T-Zellen vermittelt wird, und nicht auf dem zytoreduktiven Effekt der myeloablativen Konditionierung (Wall 2017). Dagegen wird die Dosis der Ganzkörperbestrahlung oder des Alkylierungsmittels im Vergleich zu einem Ablativen Schema um mindestens 30 % reduziert (Cornelissen 2016). Die Verfügbarkeit von nicht **myeloablativen** oder weniger intensiven Konditionierungstherapie bedeutet, dass ältere Patienten, in einigen Fällen bis zum Alter von 75 Jahren, transplantiert werden können, während die Dosis der Ganzkörperbestrahlung oder des Alkylierungsmittels normalerweise um mindestens 30 % reduziert wird (Cornelissen 2016). Zwei gängige Therapien zur Konditionierung mit reduzierter Intensität sind Busulfan/Fludarabin und Fludarabin/Niedrigdosis-Ganzkörperbestrahlung. Erstere ist intensiver oder myeloablativer und wird häufig bei jüngeren Patienten, gesunden Patienten und letztere bei älteren Patienten oder solchen mit schweren Komorbiditäten eingesetzt. Myeloablative Konditionierungstherapien kombinieren häufig Cyclophosphamid mit einer Ganzkörperbestrahlung oder einer Busulfan- plus Cyclophosphamid-Therapie.

Eine teilweise oder vollständige T-Zell-Depletion sowie Cyclophosphamid nach der Transplantation können das Risiko einer akuten und chronischen **Graft-versus-Host-Disease (GVHD)** reduzieren. Die größte Herausforderung bleibt jedoch die Verhinderung eines Rezidivs posttransplantär, für welches verschiedene Therapien getestet werden.

Messbare Resterkrankung

Eine komplette Remission, wie sie durch konventionelle morphologische Kriterien definiert ist, ist ein sehr heterogener Zustand mit einer großen Bandbreite an Rest-Leukämiebelastung. Viele Patienten in vollständiger Remission haben daher tatsächlich eine Restkrankheit, die ohne zusätzliche Behandlung zu einem klinisch evidenten Rezidiv führt. Daher wird häufig ein MRD-Nachweis durchgeführt:

- 1) Zu frühen Zeitpunkten, wie z.B. nach Induktions- und Konsolidierungstherapien zur Beurteilung des Remissionsstatus und zur Bestimmung der Kinetik der Krankheitsreaktion
- 2) sequenziell über die Konsolidierung hinaus, um einen drohenden morphologischen Rückfall zu erkennen (Döhner 2017).

[Siehe Modul 2 für weitere Informationen zu MRD].

Behandlung von rezidivierten und primär refraktären Erkrankungen

Das Risiko eines Rezidiv nach einer Induktionstherapie ist erheblich und wird stark vom Alter und vom genetischen Subtyp beeinflusst. Bei der Entscheidung über die Therapie von Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären Erkrankung muss das Risiko gegenüber dem Nutzen für die weitere Therapie sorgfältig abgewogen werden, eine spezifische Salvage-Therapie mit nachgewiesener Wirksamkeit für diese Patienten gibt es nicht. Die Aufnahme in eine klinische Studie sollte für diese Patienten, wenn immer möglich, die Priorität sein. Die Therapieoptionen sind in Tabelle 1 beschrieben.

Ein Lösungsansatz, insbesondere bei jüngeren Erwachsenen (16-49 Jahre) ohne HCT-Vorgeschichte, ist eine intensive Salvage-Therapie mit anschließender Allo-HCT. Bei einer aktiven Erkrankung kann die Allo-HCT von Nutzen sein. Weitere Optionen sind eine kurze Chemotherapie (Fludarabin, Cytarabin und Amsacrin [FLAMSA]) unmittelbar vor einer Chemotherapie mit reduzierter Intensität und die Allo-HCT (Döhner 2019).

Das Outcome für Patienten, die nach einer Allo-HCT während einer ersten oder zweiten kompletten Remission rezidivieren, ist besonders schlecht. Zur Therapie älterer Erwachsener mit rezidivierter oder refraktärer AML wurden keine Behandlungsalgorithmen etabliert.

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Für Patienten, die eine intensive Salvage-Chemotherapie nicht vertragen, gibt es keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten. Eine Möglichkeit sind Azacitidin und Decitabin für ältere Patienten. Bei Patienten mit einem zweiten oder dritten Rezidiv sind verschiedene therapeutische Optionen mit vollständigen Ansprechraten von ca. 20% und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von ca. 3 Monaten verbunden. Durch gezielte Therapien kann die Überlebenszeit dieser Patienten in Zukunft verbessert werden.

Therapiestrategien für medizinisch fitte ältere Menschen

Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass Personen bis zum Alter von 80 Jahren eindeutig von einer Intensivbehandlung gegenüber einer unterstützenden Behandlung nur profitieren, was sich in einer verbesserten vollständigen Remission und Gesamtüberlebensrate widerspiegelt (Nourkeyhani 2018). Häufig erhalten ältere, medizinisch geeignete Patienten das gleiche Induktionsschema wie ihre jüngeren Mitmenschen. Eine vollständige Remission kann die Lebensqualität verbessern, indem die Anzahl der Krankenhausaufenthalte, Infektionen und Transfusionen reduziert wird. Eine wegweisende Studie von Löwenberg et al (2009) zeigte einen klaren Überlebensvorteil für die Intensivtherapie bei Patienten ≥ 65 Jahre. In der Regel sind Remissionen jedoch nur von kurzer Dauer, und der Wert einer Post-Remissionstherapie ist in dieser Population nicht etabliert (Walter 2015).

Intensitätsreduzierte oder nicht-myeloablative Konditionierungsschemata haben den Altersbereich, der für eine Allo-HCT geeigneten Patienten auf 70 bis 75 Jahre und vielleicht sogar noch nach oben hin erweitert (Abb. 1) (Walter 2015).

Bei ausgewählten Patienten kann eine Remission nach der Allo-HCT erreicht werden. Doch während dieser Art der HCT bei älteren Patienten sicher durchgeführt werden kann, bleibt das Rezidiv eine Hauptursache für die Post-HCT-Mortalität (Wall 2017).

Behandlungsstrategien für medizinisch ungeeignete ältere Menschen

Bei älteren Erwachsenen ist die AML mit höheren Therapieresistenzen und Problemen der Medikamentenverstoffwechslung verbunden als bei jüngeren Erwachsenen (Walter 2015). Ungeachtet der Risiken gibt es Daten aus klinischen Studien und Registerdaten, die auf einen Nutzen irgendeiner Art von Therapie bei älteren Patienten hinweisen (Sanford 2015).

Aufgrund der schweren Knochenmark- und Magen-Darm-Toxizitäten, die bei dem 7 + 3 Induktionsprotokoll häufig auftreten, ist dieses Regime für ältere oder untaugliche Patienten ungeeignet. Allerdings bleibt die

optimale Standardbehandlungsstrategie unklar. Diese Patienten werden am häufigsten mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) (Döhner 2019; Stone 2019; Sanford 2015) oder mit den Hypomethylierungsmitteln Azacitidin oder Decitabin (Walter 2015) behandelt. Der Vorteil von Hypomethylierungsmitteln ist, dass sie nicht mit einem signifikanten Risiko für Mukositis oder Organtoxizität verbunden sind. In einer Metaanalyse von 13 Studien mit diesen beiden Schemata lagen die kompletten Remissionsraten bei 15%, die Gesamtansprechraten bei 22%, 8,8 Monate für das mediane rezidiv freie Überleben, 6,3 Monate für das mediane Gesamtüberleben und 21% für die 60-Tage-Mortalität (Stone 2019). Ein Ansprechen auf LDAC ist nicht dauerhaft, und fast alle Patienten erleiden einen Rückfall (Sanford 2015). Bis zu 6 Behandlungen können notwendig sein, um ein maximales Ansprechen mit Azacitidin oder Decitabin zu beobachten; Patienten, die nach 3 Behandlungen nicht ansprechen, werden wahrscheinlich nicht auf eine weitere Therapie ansprechen oder von einer weiteren Therapie profitieren können (Döhner 2019).

Zur Therapie älterer oder untauglicher Patienten mit neu diagnostizierter AML werden neuartige Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen in Kombination mit LDAC und/oder Hypomethylierungsmitteln untersucht. In laufenden Studien werden Barasertib plus Decitabin, Azacitidin und niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC), Sapacitabin plus Decitabin und Volasertib plus LDAC untersucht.

Behandlungsstrategien für die akute promyelozytäre Leukämie (APL)

Personen mit Verdacht auf einer APL sollten aufgrund lebensbedrohlicher Komplikationen sofort ins Krankenhaus eingeliefert und als medizinischer Notfall behandelt werden. Schon vor der Diagnosestellung sollte eine Therapie mit All-Transretinsäure (ATRA) und Maßnahmen gegen die Koagulopathie eingeleitet werden (Sanz 2019). Bei Patienten mit einer Koagulopathie besteht das Risiko, einen Hirnschlag oder eine schwere Thrombose zu entwickeln, und sie sollten regelmäßig auf entsprechende Anzeichen und Symptome dieser Komplikationen überwacht werden.

Behandlung der Koagulopathie

- Einleitung von ATRA, wenn der Verdacht auf eine APL-Diagnose besteht, auch wenn die Diagnostik noch nicht vollständig abgeschlossen ist
- Überwachung der Thrombozytenzahl und der routinemäßigen Gerinnungsparameter (Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen- und Fibrinogen-Fibrin-Abbauprodukte)

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

- Transfusionen von Fibrinogen und/oder Kryopräzipitat, Thrombozyten und gefrorenem Frischplasma zur Behandlung der Koagulopathie bei Verdacht auf APL
- Fibrinogenkonzentration > 100 bis 150 mg/dL, Thrombozytenzahl > 30 x 10⁹/L bis 50 x 10⁹/L und international normiertes Verhältnis (INR) < 1,5 einhalten
- Vermeidung von invasiven Eingriffen bis zur Stabilisierung der Koagulopathie

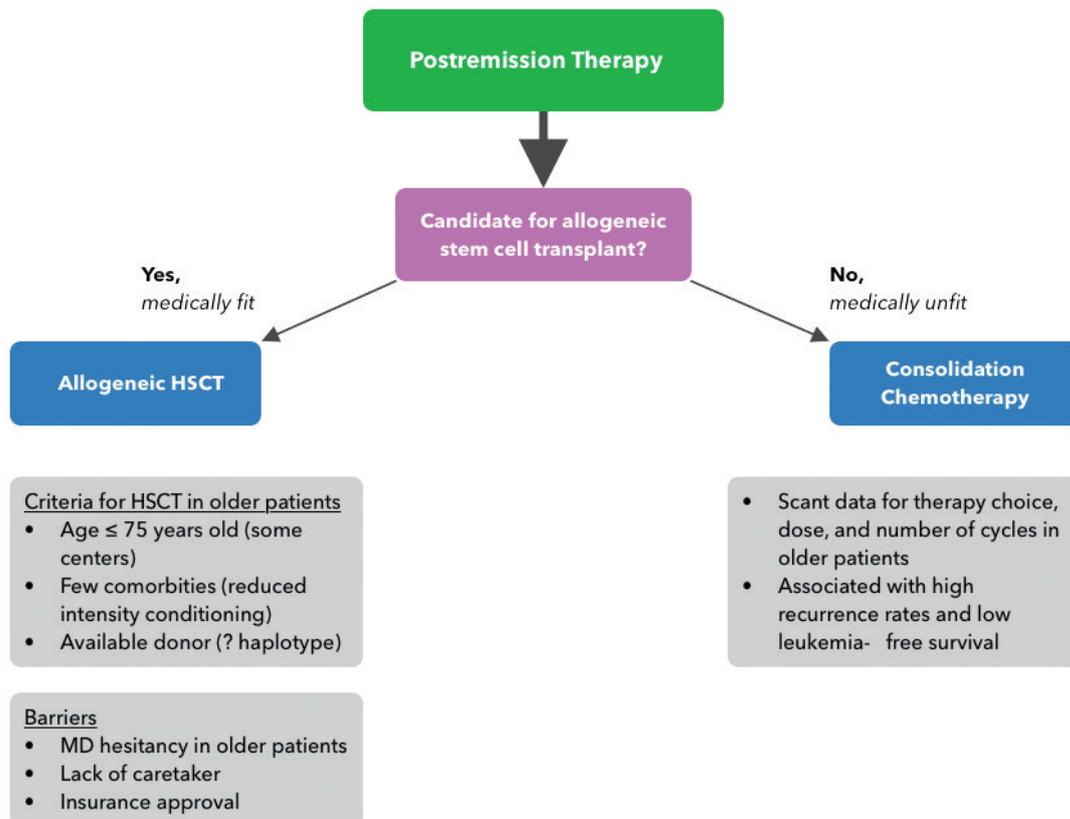


Abbildung 1. Überlegungen zur Konsolidierungs-/Postremissionstherapie älterer Patienten mit AML. (Linke Seite): Die Wahl der anschließenden Therapie richtet sich an die Induktionstherapie nach der genetischen Risikogruppe, dem körperlichen Zustand des Patienten und der Bereitschaft zur Hämatopoetischen Zelltransplantation (HCT). Ältere Patienten, die sich der HCT unterziehen, leben durchweg länger als solche, die sich nicht der HCT unterziehen. Konditionierungsschemata mit reduzierter Intensität sind mit ähnlich guten klinischen Ergebnissen verbunden wie bei jüngeren Patienten. (Rechte Seite): Normalerweise besteht die Konsolidierung entweder aus hochdosiertem Cytarabin oder Cytarabin in Kombination mit Anthrazyklin in niedrigeren Dosen als bei der Induktion; es gibt keinen Konsens über die optimale Anzahl von Wirkstoffen, ihre Dosierung und die optimale Anzahl von Zyklen (Angepasst von: Nourkeyhai 2018)

Behandlung der Hyperleukozytose (WBC-Zahl > 10 x 10⁹/L) bei der Präsentation

- Zytoreduktive Chemotherapie einleiten, auch wenn molekulare Ergebnisse noch ausstehen
 - ATRA + Chemotherapie, Idarubicin oder Daunorubicin allein oder in Kombination mit Cytarabin
 - ATRA + ATO (Arsentrioxid), Zytoreduktion mit Idarubicin oder Gemtuzumab-Ozogamicin
 - Möglicherweise können prophylaktische Kortikosteroide verabreicht werden, die das Risiko eines APL-Differenzierungssyndroms reduzieren können

Erstbehandlung von APL

Die empfohlene Therapie für Nicht-Hochrisikopatienten ($WBC \leq 10 \times 10^9/L$) ist ATRA + ATO oder Standard-ATRA + Chemotherapie.

Für Hochrisikopatienten ($WBC > 10 \times 10^9/L$) gibt es zwei Therapiemöglichkeiten:

- ATRA + ATO mit der Ergänzung durch eine zytoreduktive Chemotherapie. (Die Verwendung von ATO bei Hochrisikopatienten ist von der FDA oder EMA nicht zugelassen).
- ATRA + Chemotherapie: ATRA + ATO mit Zusatz von Chemotherapie

Das Differenzierungssyndrom, früher bekannt als Retinsäure-Syndrom, ist eine lebensbedrohliche Komplikation der Therapie mit Differenzierungsmitteln (ATRA oder ATO). Die durch ATRA- und/oder ATO-Therapie induzierte Differenzierung von leukämischen Blasten und Promyelozyten kann zu zellulärer Migration, endothelialer Aktivierung und Freisetzung von Interleukinen sowie vaskulären Faktoren führen, die für Gewebeschäden verantwortlich sind. Etwa ein Viertel der Patienten, die sich einer Induktionstherapie unterziehen, entwickeln ein Differenzierungssyndrom, folgende Symptome sind charakteristisch:

- unerklärliches Fieber
- Hypotonie
- Gewichtszunahme von mehr als 5 kg
- akute Atemnot und/oder
- ein vaskuläres Kapillarlecksyndrom, das zu akutem Nierenversagen führt (Montesinos 2011)

Die Behandlung des APL-Differenzierungssyndroms beinhaltet:

- Kortikosteroide, die bei klinischem Verdacht auf ein beginnendes APL-Differenzierungssyndrom sofort eingesetzt werden; nach Abklingen des Syndroms werden sie abgesetzt (Kortikosteroide können auch als Prophylaxe eingesetzt werden, wenn die Leukozytenzahl bei Erstvorstellung hoch ist)
- Vorübergehender Abbruch der Differenzierungstherapie (ATRA oder ATO)

Eine komplette Remission (CR) wird bei fast allen Patienten erreicht, die eine Standard-ATRA + Chemotherapie oder ATRA + ATO erhalten und nicht an

Komplikationen sterben. Die Therapie mit ATRA oder ATO sollte so lange fortgesetzt werden, bis eine terminale Differenzierung mit $< 5\%$ Blasten im Knochenmark erreicht ist. Die mediane Zeit bis zur CR mit ATRA + ATO oder Chemotherapie beträgt 4 bis 5 Wochen, obwohl einige Patienten eine Fortsetzung der Therapie für bis zu 8 bis 10 Wochen benötigen (Sanz 2019).

Bei Patienten mit molekularer Persistenz oder molekularem Rezidiv nach ATRA + Chemotherapie kann ATRA + ATO eingesetzt werden. Soweit möglich, ist die HCT die empfohlene Therapie nach einem Rezidiv.

Therapiebedingte AML

Die therapiebedingte AML tritt als Spätkomplikation (5 bis 7 Jahre) nach zytotoxischer Therapie eines primären Neoplasmas oder einer nicht-neoplastischen Erkrankung auf. Obwohl die Inzidenz gering ist, nimmt sie aufgrund der steigenden Zahl der Krebsüberlebenden zu. Die Überlebensrate bei Patienten mit therapieassoziiert AML ist nach wie vor gering, was vor allem auf die Folgen der vorangegangenen Therapie und auf unerwünschte Krankheitsmerkmale zurückzuführen ist. Aufgrund der schlechten Ergebnisse der konventionellen Chemotherapie sollte die allogene HCT in Betracht gezogen werden (Döhner 2019).

Neue Therapieansätze: Immuntherapie

Neuartige Ansätze, die das Immunsystem zur Eliminierung von Leukämiezellen bei der AML nutzen, werden erst seit kurzem im klinischen Umfeld eingesetzt (Lichtenegger 2017) und stellen eine Therapieoption für Patienten dar, die nicht für intensive Therapieverfahren geeignet sind oder für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung (Ramos 2015). Eine gezielte Immuntherapie setzt auf ein geeignetes Zielantigen, um eine unerwünschte Ontarget Off-Tumor-Toxizität zu vermeiden (Lichtenegger 2017). Der Einsatz von Immuntherapien bei AML wird durch verschiedene Charakteristika erschwert, darunter das Fehlen eines AML-spezifischen Zielantigens, eine geringe Mutationsbelastung, die zu geringen endogenen Immunantworten führt, und intrinsische Resistenzmechanismen der leukämischen Blasten gegen Immunantworten (Lichtenegger 2017). Es werden weitere Forschungsansätze benötigt, um eine bestmögliche und individualisierte Immuntherapie bei der AML zu entwickeln.

Im Folgenden werden Beispiele von Immuntherapeutika zur Therapie der AML dargestellt.

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Wirkstoff	Kommentar
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs): Gemtuzumab-Ozogamicin (GO); SGNCD33A; IMGN779; SGN-CD123A; CPX-351	Klinische Studien, die den klinischen Nutzen einer Immuntherapie allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie untersuchen, sind im Gange.
T-Zell-rekrutierende Antikörper: MGD006; AMG 330; JNJ 63709178; Xmab14045; MCLA-117	Gegenwärtig befinden sich die meisten Wirkstoffe in der präklinischen und frühen klinischen Entwicklung für den Einsatz bei AML.
CAR T-Zellen	Derzeit laufen präklinische und klinische Studien zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von CAR T-Zellen; der Einsatz der CAR T-Zelltherapie wird durch die nicht eingeschränkte Expression von AML-assoziierten Antigenen erschwert.
Checkpoint-Inhibitoren: Pidilizumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Durvalumab; Avelumab; Atezolizumab	Hinweise auf Sicherheit und gute Verträglichkeit; kann bei Anwendung als Monotherapie einen Nutzen bringen; Studien, die derzeit die Wirksamkeit von Kontrollpunktinhibitoren in Kombination mit einem Hypomethylierungsmittel untersuchen
Impfung gegen dendritische Zellen (Arten): Verschmelzung von dendritischen und leukämischen Zellen; tödlich bestrahlte und genetisch modifizierte autologe AML-Zellen; monozytär gewonnene dendritische Zellen; dendritisch ähnliche Zellen, die aus standardisierten allogenen AML-Zellen erzeugt wurden	Erscheint vorteilhaft bei der Induktion neuartiger Immunantworten; die Kombination mit Kontrollpunktinhibitoren oder Immunmodulationsmitteln einschließlich hypomethylierender Mittel zur Verstärkung der Immunantwort könnte in Zukunft eingesetzt werden
Quelle: Lichtenegger 2017	

Unterstützende Pflege

Die unterstützende Therapie besteht darin, allen Patienten zu helfen, sowohl die Symptome ihrer Erkrankung als auch die Nebenwirkungen, die bei der Behandlung auftreten können, zu bewältigen. Die unterstützende Behandlung ist auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten und kann - und sollte - jederzeit während des Krebsbehandlungskontinuums durchgeführt werden. Weitere Einzelheiten zur unterstützenden und umfassenden Betreuung des Patienten mit akuter Leukämie sind in **Modul 5** enthalten.

Management der frühen Krise

Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)

Das Tumor-Lyse-Syndrom (TLS) tritt auf, wenn eine große Anzahl von Krebszellen in Kombination mit einer hochdosierten Chemotherapie eine schnelle Lyse der Tumorzellen innerhalb kurzer Zeit auslöst. Durch den Abbau der Tumorzellen (Leukämiezellen) steigt der Harnsäure-, Kalium- und Phosphorspiegel schneller an, als die Nieren sie ausfiltern können. Unbehandeltes TLS kann zum Nierenversagen und zum Tod führen.

Die klinischen Manifestationen und die Therapie der TLS werden in **Modul 5** vorgestellt.

Akute leukämische Blastenkrise, Hyperleukozytose, Leukostase

Eine leukämische Blastenkrise (Hyperleukozytose) ist eine deutliche Erhöhung der Leukämiezellen im peripheren

Blut. Die Grenzwerte zur Definition der Hyperleukozytose liegen zwischen 50.000 und 100.000 Zellen/mm³. Eine Untergruppe von Patienten mit Hyperleukozytose kann den klinischen Zustand der Leukostase entwickeln; ein lebensbedrohlicher onkologischer Notfall, bei dem man annimmt, dass Leukämiezellen (typischerweise, aber nicht immer, unreife Blasten) eine Organdysfunktion durch Beeinträchtigung der mikrovaskulären Durchblutung verursachen. Am häufigsten sind die Lungen- und ZNS-Mikrogefäßbetten betroffen.

Die klinischen Manifestationen und das Management der Hyperleukozytose werden in **Modul 5** vorgestellt.

Febrile Neutropenie

Die Neutropenie, eine der Folgen der behandlungsinduzierten Myelosuppression, stellt ein Infektionsrisiko für den Patienten dar. Wachstumsfaktoren (G-CSF- oder GM-CSF) können während der Induktion bei Patienten, die septisch sind oder eine lebensbedrohliche Infektion haben, in Betracht gezogen werden, um die Dauer der Neutropenie zu verkürzen. Dabei ist Vorsicht geboten, da Wachstumsfaktoren die Interpretation von Knochenmark-Ergebnissen erschweren können und ein plötzlicher Anstieg von Neutrophilen das klinische Bild komplizieren kann. Deshalb sollten die Wachstumsfaktoren mindestens eine Woche vor einer geplanten Knochenmarkentnahme abgesetzt werden. Bei Patienten mit APL werden Wachstumsfaktoren während der Induktion nicht empfohlen, da sie die Beurteilung des Ansprechens erschweren können. Ausführlichere Informationen zur Beurteilung und Therapie der Neutropenie werden in **Modul 5** vorgestellt.

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Pflegerische Implikationen der bei der AML häufig verwendeten Mittel

Zu allen verabreichten Medikamenten und Chemotherapeutika sollten sowohl Patienten als auch deren Betreuer Informationen erhalten:

- Wirkungsmechanismus
- Art und Dauer der Verabreichung
- mögliche und erwartete Nebenwirkungen
- Maßnahmen zur Selbstversorgung (**Tabelle 4**)

HiDAC-Patienten sollten genau auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden; eine Nierenfunktionsstörung ist in hohem Maße mit einem erhöhten Risiko für eine zerebellare Toxizität verbunden (NCCN 2019). Vor jeder HiDAC-Verabreichung sollten die Patienten auf Nystagmus, Dysmetrie, undeutliches Sprechen und Ataxie untersucht und bei Vorliegen von Anzeichen abgesetzt werden.

Eine detailliertere Beschreibung der Interventionen zur Bewältigung der Nebenwirkungen der Therapie und der akuten Leukämie wird in **Modul 5** vorgestellt.

Tabelle 4: Pflegerische Implikationen der bei der Behandlung der AML häufig verwendeten Mittel und Programme

Medikament/ Klasse/Verlauf	Mögliche Nebenwirkungen	Handhabung
Alkylierungsmittel	Kann behandlungsbedingte AML verursachen	
All-trans-Retinsäure (ATRA) PO	Beeinträchtigte Fahr- und Bedienbarkeit von Maschinen aufgrund von Kopfschmerzen; Hypervitaminose A-Syndrom; trockene Haut; hochgradig teratogen	Feuchtigkeitscreme und Lippenbalsam auf die Haut auftragen; Sonnenexposition vermeiden; Acetaminophen/Paracetamol bei Kopfschmerzen verabreichen; Patienten raten, über Veränderungen der Sehkraft oder starke Kopfschmerzen zu berichten
Amsakrine Interkalierender antineoplastischer Wirkstoff IV	Myelosuppression; Mukositis/Stomatitis; Herzrhythmusstörungen (selten)	Überwachung des Herzrhythmus während und nach der Verabreichung von Medikamenten; Aufrechterhaltung eines angemessenen Flüssigkeits- und Elektrolytstatus; Aufklärung über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektionen und Blutungen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme mit dem medizinischen Fachpersonal
Arsentrioxid IV	Die Verlängerung des QT-Intervalls; Tachykardie; Hyperleukozytose; Hyperglykämie; Dermatitis; Thrombozytopenie; Durchfall; Übelkeit; Erbrechen; Schüttelfrost; Husten; Müdigkeit; Fieber; Parästhesie; Schlaflosigkeit; kann den Ernährungszustand beeinflussen	Das EKG und die Elektrolyte überwachen; auf Anzeichen & Symptome der Hyperleukozytose überwachen; Maßnahmen zur Reduzierung des Blutungsrisikos einleiten; Patienten über das Risiko und die Symptome der Infusionsreaktion informieren und das HCP benachrichtigen, wenn diese auftreten; Antiemetika nach Bedarf bereitstellen; Aufklärung über Maßnahmen zur Reduzierung des Blutungsrisikos & Anzeichen/Symptome von Blutungen bereitstellen
Azacitidin Antimetabolit/ Demethylierungsmittel SQ oder IV	Tumor-Lyse-Syndrom; Myelosuppression; Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen; Schmerzen/Rötung der Injektionsstelle; Fieber; Anorexie; Arthralgien, Myalgien; Schwindel, Kopfschmerzen; Dyspnoe; Nierenanomalien, wenn in Kombination mit anderen Chemotherapeutika verabreicht	Myelosuppression häufig während der ersten 2 Zyklen, danach weniger; Einleitung von Maßnahmen zur Verringerung des Infektions- und Blutungsrisikos; Aufklärung über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektion und Blutung und wann man mit dem medizinischen Fachpersonal in Kontakt treten sollte
Kortikosteroide (Dexamethason, Prednison)	Müdigkeit, Hautverdünnung, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperglykämie, erhöhtes Infektionsrisiko, Leukozytose, Knochenverdünnung, Osteoporose, Stimmungsschwankungen, Veränderungen der Persönlichkeit, Gewichtszunahme, verminderte Libido	Monitor für Hyperglykämie/Hypoglykämie; Aufklärung der Patienten über Nebenwirkungen wie erhöhtes Infektionsrisiko, Anzeichen/Symptome einer Infektion und wann sie mit dem Vertreter des Gesundheitswesens Kontakt aufnehmen sollten.
Cytarabin (auch bekannt als Arabinofuranosylcytidin [ARA-C]) Antimetabolit IV	Myelosuppression; Hautausschlag; GI-Störungen; Neurotoxizität; Sepsis, hochdosierte Infektionen; Übelkeit, Erbrechen; Cytarabin-Syndrom (grippeähnliche Symptome); Tumorlyse-Syndrom	Überwachung auf allergische Reaktionen, Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit; Bereitstellung von Antiemetika nach Bedarf; Aufklärung über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektion und Blutung

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Medikament/ Klasse/Verlauf	Mögliche Nebenwirkungen	Handhabung
Hochdosiertes Cytarabin (HiDAC) IV	(wie oben)	Nierenfunktion überwachen; auf Anzeichen von Kleinhirntoxizität hin beobachten und ggf. absetzen; bei raschem Anstieg des Kreatinins Wirkstoff absetzen
Decitabin Hypomethylierungsmittel IV	Myelosuppression; Übelkeit, Obstipation/Durchfall; Husten; Hyperglykämie	Aufklärung über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektion und Blutung und wann man mit dem Vertreter des Gesundheitswesens Kontakt aufnehmen sollte.
Doxorubicin Anthrazyclin IV	Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Myelosuppression, Alopezie, Mundgeschwüre, Sonnenlichtempfindlichkeit, tränende Augen, Verlust der Fruchtbarkeit. Kann zu akuter und chronischer Herztoxizität führen.	Verabreichung von pharmakologischen Wirkstoffen zur Prophylaxe von Übelkeit/Erbrechen (Benzodiazepine), bei akuter Übelkeit/Erbrechen (5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason, Aprepitant, Benzodiazepin); Halten Sie Eiswürfel in die Wangen oder lutschen Sie während der Verabreichung an Eiswürfel/ eiskaltem Wasser; beurteilen Sie den Herzstatus vor der Verabreichung des Medikaments; Geben Sie Aufklärung über erhöhtes Infektions- & Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektion & Blutung und wann Sie Kontakt aufnehmen sollten; Überweisung an einen Fruchtbarkeitspezialisten.
Fludarabin Antimetabolit IV	Autoimmunreaktionen; Anämie; Immunsuppression; Neutropenie; Infektionen (pulmonal); Neurotoxizität; Hyperurikämie	Neurotoxizität kann bei höheren Dosen im Allgemeinen 21-60 Tage nach der Verabreichung auftreten: raten Sie dem Patienten/Familie, bei Verwirrung, Inkontinenz, Krampfanfällen, Sehveränderungen sofort ärztliche Hilfe zu suchen; stellen Sie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicher, überwachen Sie die Elektrolyte, verabreichen Sie Allopurinol; überwachen Sie auf Anzeichen/Symptome einer Lungeninfektion und klären Sie den Patienten entsprechend auf
G-CSF/Filgrastim (Neupogen) Zytokin SQ	Gelenk-, Knochenschmerzen; erhöhte WBCs; Fieber, erhöhter Serumspiegel alkalisch; Kopfschmerzen	Schmerzen/Beschwerden beurteilen und medikamentös behandeln
Gentuzumab Ozogamicin Monoklonaler Antikörper PO	Infusionsreaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie); Myelosuppression; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; Fieber, Schüttelfrost; Appetitlosigkeit; Kurzatmigkeit; Hypokaliämie	Prämedikation zur Verringerung der Schwere der infusionsbedingten Reaktionen; Patient sollte während der Einnahme des Medikaments keine Impfung erhalten; Anweisung des Patienten, bei Atemnot oder Fieber Kontakt mit dem medizinischen Fachpersonal aufzunehmen; Aufklärung über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektion und Blutung und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme HCP
Hydroxyharnstoff Antimetabolit PO	Myelosuppression; GI-Störung, Anorexie; sekundäre Malignität; interstitielle Lungenerkrankung; mögliche Nieren-/ Leberschädigung	Überwachung des Blutbildes; Anweisung an den Patienten, die Sonnenexposition zu vermeiden; Aufklärung über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome einer Infektion und Blutung und den Zeitpunkt Kontaktaufnahme mit dem medizinischen Fachpersonal
Idarubicin Anthrazyclin-Anti-Tumor-Antibiotikum IV	Myelosuppression; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; Stomatitis; Alopezie; Rhythmusstörungen; Haut-/ Nagelveränderungen möglich	Vesikant: geeignete SOP befolgen; Herzstatus vor Beginn der Behandlung beurteilen; Urin kann sich 1-2 Tage nach der Verabreichung verfärben; Aufklärung über erhöhtes Infektions- & Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektion & Blutung und wann der Kontakt mit dem medizinischen Fachpersonal hergestellt werden sollte
Midostaurin Gezieltes Therapiemittel (targeted therapy) PO	Myelosuppression; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; Schwellung der Extremitäten; Müdigkeit; Kopfschmerzen; Hyperglykämie; Stomatitis; Arthralgie; Kann eine interstitielle Lungenerkrankung verursachen oder Pneumonie; Verlängerung des QT-Intervalls	Überprüfung der Medikamentenverträglichkeit; Überwachung des EKG und der Elektrolyte; Aufklärung über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektion und Blutung und wann der Kontakt mit dem medizinischen Fachpersonal hergestellt werden sollte

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Medikament/ Klasse/Verlauf	Mögliche Nebenwirkungen	Handhabung
Mitaxantrone Antitumor- Antibiotikum IV	Myelosuppression; Übelkeit, Erbrechen; Fieber; Leberfunktionsstörung (vorübergehend)	Überwachung der Höchstdosis über die gesamte Lebenszeit; Anweisung an den Patienten, sich bei Anzeichen von Gelbsucht an den Vertreter des Gesundheitswesens zu wenden; Aufklärung über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektion und Blutung und wann der Kontakt mit dem medizinischen Fachpersonal hergestellt werden sollte
<p>CBC, vollständiges Blutbild; GI, gastrointestinal; HCP, medizinisches Fachpersonal; HiDAC, hochdosiertes ARA-C; IV, intravenös; SOP, Standardverfahren; SQ, subkutan; WBC, weiße Blutkörperchen; Quellen: NCCN 2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dacogen-epar-summary-public_en.pdf; http://chemocare.com/default.aspx; http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content. All sites accessed October 2019</p>		

Anhang 1: Responsekriterien bei AML

Kategorie	Definition	Bemerkung
Reaktion		
Vollständige Remission (CR) ohne minimale Resterkrankung	Bei evaluierter Vorbehandlung, CR mit Negativität für einen genetischen Marker durch RT-qPCR oder CR mit Negativität durch MFC	Die Sensitivität variiert je nach getestetem Marker und verwendeter Methode; der verwendete Test und die Sensitivität des Assays sollten angegeben werden; die Analysen sollten in erfahrenen Labors durchgeführt werden
Vollständige Remission	Aus dem Knochenmark stammenden Blasten <5%; keine zirkulierenden Blasten/ Blasten mit Auer-Stäben; keine extramedulläre Erkrankung; ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$; Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$	MRD +/- oder unbekannt
Vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CR1)	Alle CR-Kriterien mit Ausnahme der Restneutropenie (<1,0 x 10 ⁹ /L) oder Thrombozytopenie (<100 x 10 ⁹ /L)	
Morphologischer leukämiefreier Zustand	Aus dem Knochenmark stammenden Blasten < 5%; keine Blasten mit Auer-Stäben; keine extramedulläre Erkrankung; keine hämatologische Wiederherstellung erforderlich	Das Knochenmark sollte nicht nur aplastisch sein; es sollten mindestens 200 Zellen aufgezählt werden oder die Zellzahl sollte mindestens 10% betragen.
PR (Partielle Remission)	Sämtliche hämatologischen Kriterien der CR; Reduzierung der aus dem Knochenmark stammenden Blasten auf 5% bis 25%; Reduzierung der aus dem Knochenmark stammenden Blasten in der Vorbehandlung um mindestens 50%.	Wichtig im Rahmen der klinischen Studien der Phase 1 bis 2

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Kategorie	Definition	Bemerkung
Therapieversagen		
Primäre refraktäre Erkrankung	Kein CR oder CR1 nach 2 Kursen intensiver Induktion; schließt Patienten mit Tod durch Aplasie oder Tod durch unbestimmte Ursache aus	Therapien mit höheren Cytarabin-Dosen werden im Allgemeinen als beste Option für Patienten angesehen, die auf den ersten Zyklus von 7 + 3 nicht ansprechen; die Wahrscheinlichkeit, auf solche Therapien zu reagieren, ist nach einem Misserfolg geringer.
Tod bei Aplasie	Todesfälle ≥ 7 d nach Abschluss der Erstbehandlung während der Zytopenie; mit einem aplastischen oder hypoplastischen Knochenmark, das innerhalb von 7 d nach dem Tod erhalten wurde, ohne Nachweis einer persistierenden AML	
Tod unklarer Ursache	Todesfälle, die vor Abschluss der Therapie oder < 7 d nach Abschluss der Therapie auftreten; oder Todesfälle, die ≥ 7 d nach Abschluss der Ersttherapie auftreten, ohne dass Blasten im Blut, aber keine Knochenmarkuntersuchung verfügbar ist	
ANC, absolute Neutrophilenzahl; d, Tag(e); MFC, Multiparameter-Durchflusszytometrie; MRD, messbare Resterkrankung Angepasst von: Döhner 2017		

Anhang 2: Involvierte Schritte in einer Allogenen Stammzellentransplantation

Transplantationsverfahren Schritt 1: Stammzellenentnahme oder Entnahme von Spenderzellen

Bei der Apherese werden Blutstammzellen aus dem peripheren Blutsystem des Spenders, aus dem Knochenmark oder aus der Nabelschnur gewonnen oder entnommen. Dabei wird das Blut in einer Zentrifugationskammer mit hoher Geschwindigkeit geschleudert, wodurch die Stammzellen in diesem Verfahren vom Blut getrennt werden. Die restlichen Blutbestandteile werden dem Spender wieder zugeführt

Transplantationsprozess Schritt 2: Konditionierungsschema

Die Konditionierung bezieht sich auf die Behandlung, der sich der Patient unmittelbar vor der Infusion von Stammzellen unterzieht. Diese Therapie, die entweder ablativ (Hochdosis-Chemotherapie) oder mit reduzierter Intensität (mildere Dosen der Chemotherapie) durchgeführt wird, tötet die verbleibenden Leukämiezellen ab und schwächt das Immunsystem, um

das Risiko zu verringern, dass der Körper die gespendeten Zellen nach der Transplantation abstößt.

Transplantationsprozess Schritt 3: Stammzellen-Infusion

Die Spenderstammzellen werden dem Patienten, ähnlich wie bei einer Bluttransfusion, infundiert.

Transplantationsprozess Schritt 4: Transplantation

Die Transplantation oder Blutbildwiederherstellung ist die Zeit, die die hämatopoetischen Stammzellen benötigen, um vom peripheren Blut zum Knochenmark zu wandern und mit der Wiederbesiedlung des Knochenmarks zu beginnen. Die Transplantation dauert in der Regel 2 bis 6 Wochen nach der Stammzellinfusion, bis sich die Blutzellzahl wieder normalisiert hat und ist in der Regel definiert als das Erreichen einer anhaltenden peripheren Blutneutrophilenzahl von $> 500 \times 10^6/L$.

Komplikationen der HCT werden in **Modul 5** ausführlich besprochen.

Referenzen

- Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid Leukemia in the older adults. *Leukemia Research Reports* 2016; 6:1-7
- Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016; 127:62-70
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424-447
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood* 2015; 126:291-299
- Emadi A, Karp JE. Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds) *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119
- Fey MF, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic Leukemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(Suppl 6):vi138-vi143
- Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:2670-2677
- Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous Leukemia. *Blood*. 2013; 121:4287-4294
- Lichtenegger FS, Krupka C, Haubner S, et al. Recent developments in immunotherapy of acute myeloid Leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 2017; 10:142; DOI 10.1186/s13045-017-0505-0
- Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1235-1248
- Male HJ, Lin T. Therapy: Management of Hyperleukocytosis. In: Emadi A and Karp JE *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 113-115
- Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid Leukemia patients in the United States. *Annals of Hematology* 2015; 94:1127-1138
- Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic Leukemia: experience of the Pethema Group and review of the literature. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2011; 3: e2011059
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019b). *Acute Myeloid Leukemia*. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019
- Nourkeyhani H, Wang ES. ALM Treatment in Older Adults. In: Emadi A and Karp JE (Eds) *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 128-136
- Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current approaches in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Medicine* 2015; 4:665-695
- Sanford D, Ravandi F. Management of newly diagnosed acute myeloid Leukemia in the elderly: current strategies and future directions. *Drugs and Aging* 2015; 32:983-997
- Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic Leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133:1630-1643
- Stone A, Zukerman T, Flaishon L, et al. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid Leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia Research* 2019; 82:36-42
- Wall SA, Devine S, Vasu S. The who, how and why: allogeneic transplant for acute myeloid Leukemia in patients older than 60 years. *Blood Reviews* 2017; 31:362-369
- Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid Leukemia. *Leukemia* 2015; 29:770-775

Modul III: Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Ressourcen

Ressourcen für Gesundheitsexperten

Cancer Research UK. Forschung zur AML - Therapie.	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-myeloid-Leukemia-aml/research-clinical-trials/research-aml
Service national de santé. Akute myeloische Leukämie - Behandlung	https://www.nhs.uk/conditions/acute-myeloid-Leukemia/treatment/
Behandlungsregime für Leukämie: Akute myeloische Leukämie (AML)	https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/Leukemia-treatment-regimens-acute-myeloid-Leukemia-aml/
Ausführliche Informationen zu den bei der Krebsbehandlung eingesetzten Wirkstoffen	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
UK Medical Research Council. Updates über Forschungsaktivitäten im Bereich Krebs	https://mrc.ukri.org/
National Institute for Health and Care Excellence. Evidenzbasierte Beratung und Updates zur Krebsbehandlung	https://www.nice.org.uk/
Informationen über Forschungsaktivitäten. Auf Deutsch	https://www.krebsgesellschaft.de/
Informationen über vom National Cancer Institute (NCI) unterstützte klinische Studien suchen	https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/advanced-search
KNOW AML: Die erste weltweite Initiative zur Aufklärung über akute myeloische Leukämie (AML).	https://know-aml.com/en/information-support

Ressourcen für Patienten und Familien

Informationen über Chemotherapeutika einschließlich der Behandlung von Nebenwirkungen. Gesponsert von der Cleveland Clinic, US	http://chemocare.com/default.aspx
Patienten-Power. Akute myeloische Leukämie - Unterstützende Pflege	https://www.patientpower.info/acute-myeloid-Leukemia/treatment-journey/supportive-care
Krebsspezialisten. Chemotherapie, Immuntherapie, gezielte Therapie. Was ist der Unterschied?	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Informationen über akute Leukämie/Krebs. Auf Niederländisch und Englisch	https://www.hovon.nl
Informationen zu allgemeinen Krebsthemen und Forschungshighlights. Auf Deutsch	https://www.krebsgesellschaft.de/
KNOW AML: Die erste weltweite Initiative zur Aufklärung über akute myeloische Leukämie (AML).	https://know-aml.com/en/information-support

Kurzinfos

- Das Ergebnis der ALL ist sehr eng mit dem Alter des Patienten verbunden: Während die Heilungsraten bei Kindern 90% erreichen, können < 10% der älteren Patienten ihre Krankheit heilen.
- Die Vorphasetherapie, in der Regel mit Kortikosteroiden und Vincristin oder Cyclophosphamid, ermöglicht die Therapie und Prävention von metabolischen, infektiösen und hämorrhagischen Komplikationen, bevor die Induktion eingeleitet wird.
- Es gibt eine starke Korrelation zwischen der messbaren Resterkrankung (MRD) und dem Risiko für einen Rückfall und der prognostischen Bedeutung der MRD-Messungen, die während des gesamten Behandlungsprozesses durchgeführt werden.
- Vincristin, Kortikosteroide, eventuell L-Asparaginase (wenn möglich) und/oder Cyclophosphamid sind die „Rückgrat“-Mittel, die bei der Remissionsinduktionsbehandlung eingesetzt werden.
- Neue Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit MRD+ Erkrankung (Blinatumomab nach vorheriger konventioneller Chemotherapie) und Patienten mit rezidivierender / refraktärer Erkrankung (Blinatumomab, Inotuzumab-Ozogamycin)
- Ernsthafte und/oder lebensbedrohliche Auswirkungen können auftreten, wenn frühe Krisensyndrome wie das Entzündungs-/Cytokinfreisetzungssyndrom, das Tumorlyse-Syndrom und die Hyperleukozytose nicht frühzeitig erkannt sowie zeitnah und angemessen behandelt werden.
- Unterstützende Therapieformen (z.B. Behandlung von Infektionen, Verabreichung von Blutprodukten, psychosoziale Interventionen) sollte bei Bedarf frühzeitig eingeleitet werden.

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

A. Einführung¹

1. Überblick über die Behandlungsstrategien
2. Berücksichtigung von patientenbezogenen Faktoren bei der Behandlungsentscheidung
3. Vorphasetherapie

B. Messbare Resterkrankung

C. Remissionsinduktionstherapie

1. Standardansatz

D. Konsolidierung Behandlung

E. Prophylaxe des Zentralnervensystems

F. Allogene hämatopoetische Zelltransplantation

G. Erhaltungstherapie

H. Therapie der rezidierten oder feuerfesten ALL

I. Therapie für Philadelphia Chromosom-positive ALL

J. Behandlungsstrategien bei älteren/gebrechlichen Patienten

K. Neue Behandlungsansätze.

L. Unterstützende Pflege

M. Management der frühen Krise

1. Entzündungs-/Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)
2. Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)
3. Hyperleukozytose
4. Febrile Neutropenie

N. Pflegerische Implikationen der bei ALL häufig verwendeten Mittel

Referenzen

Anhang 1: Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten bei ALL

Anhang 2: Schritte bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelle Transplantation (HCT)

Ressourcen

¹ Weil ständig neue Wirkstoffe für den Einsatz bei der ALL entwickelt und evaluiert werden, ändern sich die Behandlungsmöglichkeiten schnell. Die Informationen in diesem Modul werden regelmäßig aktualisiert, um diesen Entwicklungen Rechnung zu tragen.

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Einführung: Behandlungsstrategien

Die erfolgreiche Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) besteht aus der Kontrolle der Knochenmark- und Systemerkrankungen und der Therapie (bzw. Prävention) der Sanctuary Disease, insbesondere der Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS). Der Eckpfeiler der Behandlung ist daher die systemisch verabreichte Kombinationschemotherapie mit einer präventiven ZNS-Therapie. Die ZNS-Prophylaxe wird mit einer Chemotherapie (intrathekale und/oder hochdosierte systemische Therapie) und in einigen Fällen mit einer kranialen Strahlentherapie (NCCN 2019; Terwilliger 2017) erreicht.

Die Therapie mit kurativem Ziel beinhaltet das Erreichen eines **vollständigen Ansprechens** (CR) und die anschließende **allogene hämatologische Stammzelltransplantation (allo-HCT)** (Hoelzer 2016). Ist die Dauer der ersten CR lang (> 2 Jahre), ist eine Neuinduktion mit einem Standardinduktionsschema angebracht **bei einem Rezidiv**. Falls jedoch die erste CR kurz ist oder die ALL therapierefraktär ist, sollte die Aufnahme des Patienten in eine Studie mit neuartigen Wirkstoffen, die möglicherweise nicht kreuzresistent gegenüber Chemotherapie sind, in Erwägung gezogen werden (Hoelzer 2016). Die Heilungsraten bei der ALL liegen trotz der hohen Raten der CR aufgrund von Rückfällen nur bei 40% bis 50% (Sive 2012).

Angesichts der Seltenheit der adulten ALL, der Komplexität und der einzigartigen Komplikationen der Therapie und der häufigen Durchführung der Allo-HCT sollte die Therapie in einem auf die Behandlung von Patienten mit ALL spezialisierten Zentrum erfolgen, da die Überlebensrate bei einer Therapie in einem akademischen/Forschungskrankenhaus überlegen zu sein scheint (Wieduwilt 2018). Die Aufnahme in eine klinische Studie ist sehr wünschenswert, um eine Therapie auf dem neuesten Stand der Technik und eine maximale Datengewinnung zur Analyse und Auswertung zu gewährleisten.

Zentren differenzieren sich vielleicht im Behandlungsprotokoll und der Nomenklatur, aber die Hauptbestandteile der Behandlung von einer ALL sind:

- Induktionstherapie
- ZNS-Prophylaxe und -Therapie
- Konsolidierung
- **Allo-HCT**
- Die Langzeit-Erhaltungstherapie (auch als Post-Remission oder Remissionsfortsetzung bezeichnet)

Die meisten Ressourcen teilen die Empfehlungen für die Therapie der ALL in zwei Kategorien ein: Therapie der Philadelphia-negativen (Ph-) ALL und Therapie der Philadelphia-positiven (Ph+) ALL. Daher beziehen sich die in diesem Modul vorgestellten Behandlungsstrategien

auf die Ph- Erkrankung, sofern nicht anders angegeben.

Die Berücksichtigung von patientenbezogenen Faktoren

Der Verlauf der ALL ist sehr eng mit dem Alter des Patienten verbunden; die Heilungsraten in der Kindheit reichen von 80% bis 90% und sinken bis < 10% bei älteren/gebrechlichen Patienten (Hoelzer 2016). Altersbezogene Protokolle sind im Einsatz, bei denen sich die Altersgrenzen hauptsächlich nach den hämatologischen und nicht-hämatologischen Behandlungstoxizitäten richten. Unter Berücksichtigung der Behandlungserwägungen wird das Alter in folgende allgemeine Gruppen für Erwachsene eingeteilt:

- ALL Protokolle für Erwachsene: junge Erwachsene (ca. 15 bis 39 Jahre); Erwachsene 35 bis 40 bis ≤ 55 bis 60 Jahre
- ALL Protokolle älterer Menschen: > 55 bis 60 Jahre
- Gebrechliche Patienten (nicht geeignet für eine Intensivtherapie): in der Regel älter als 70 bis 75 Jahre

Eine genaue und gründliche Beurteilung des älteren Patienten ist notwendig, um seine Fähigkeit zu beurteilen, sich einer aggressiven Therapie zu unterziehen. Das Lebensalter allein gibt keine ausreichende Information über den körperlichen Zustand oder den Grad der Fitness. Andere zu berücksichtigenden Faktoren sind:

- Vorhandensein von medizinischen Komorbiditäten
- kognitive Funktion
- Polypharmazie
- Funktionsstand
- Ernährungssituation
- psychische Gesundheit/Vorhandensein von Depressionen
- Vorhandensein von sozialer Unterstützung

Eine spezielle geriatrische Beurteilung sollte verwendet werden, um genaue Daten über den Grad der Fitness des Patienten zu erhalten, die für die Vorhersage von behandlungsbezogenen Toxizitäten und Ergebnissen von unschätzbarem Wert sind (Klepin 2011).

Aufgrund der ausgeprägten **Myelosuppression** sowohl bei der ALL als auch bei der ALL-Therapie ist bei älteren Patienten während der Remissionsinduktion eine unterstützende Therapie mit Blutprodukttransfusionen, **Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF)** und prophylaktischen Antibiotika erforderlich.

Die unterschiedlichen patientenbezogenen Risikofaktoren, die die Behandlungsentscheidung beeinflussen können, werden in **Modul 2** diskutiert.

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Vorphasetherapie

Die Therapie sollte sofort nach Diagnosestellung beginnen. Eine Vorphasentherapie mit Kortikosteroiden (in der Regel Prednison 20 bis 60 mg/Tag oder Dexamethason 6 bis 16 mg/Tag) allein oder in Kombination mit einem anderen Medikament (z.B. Vincristin, Cyclophosphamid), wird häufig zusammen mit Allopurinol und einer Hydratation für etwa 5 bis 7 Tage verabreicht. Die Vorphasentherapie ermöglicht die Therapie und Prävention metabolischer, infektiöser und hämorrhagischer Komplikationen vor Beginn der Induktionstherapie (siehe Management einer frühen Krise weiter unten in diesem Modul). In dieser Zeit werden auch Aktivitäten zur Erhaltung der Fruchtbarkeit durchgeführt. Das Ansprechen auf die Vorphasentherapie wird den Abschluss der diagnostischen Aufarbeitung und die Analyse der Ergebnisse ermöglichen (Hoelzer 2016). Das Ansprechen auf die Vorphasentherapie definiert die Chemosensitivität der ALL und eine mögliche Vorhersage des Ansprechens auf die Therapie. Die durchschnittliche Dauer der Gesamttherapie bei der ALL variiert zwischen 1,5 und 3 Jahren.

Messbare Resterkrankung

Eine komplette Remission, wie sie durch konventionelle morphologische Kriterien definiert ist, ist ein sehr

heterogener Zustand mit einer großen Bandbreite an Rest-Leukämiebelastung. Viele Patienten in vollständiger Remission (CR) haben daher tatsächlich eine Resterkrankung, die ohne zusätzliche Therapie zu einem klinisch evidenten Rückfall führt. Studien zur ALL bei Erwachsenen weisen auf eine starke Korrelation zwischen **messbarer Resterkrankung** (auch als minimale Resterkrankung [MRD] bezeichnet) und dem Risiko für ein Rezidiv und der prognostischen Bedeutung von MRD-Messungen während des gesamten Therapieverlaufs hin (Tabelle 1). Deshalb, wird die Evaluation von MRD häufig durchgeführt

- 1) **Zu einem frühen Zeitpunkt**, wie z.B. nach der Induktion. Die MRD nach der Induktion kann als unabhängiger Prädiktor für einen Rückfall dienen, selbst bei Patienten, die als Standardrisiko gelten.
- 2) **Nach Konsolidierungstherapien**. Die MRD kann prognostische Bedeutung haben und die Möglichkeit bieten, die Therapie nach der Konsolidierung anzupassen oder eine alternative Therapie anzubieten.
- 3) **Sequenziell** über die Konsolidierung hinaus, um einen drohenden morphologischen Rückfall zu erkennen (Döhner 2017).

[siehe Modul 2 für weitere Informationen über MRD.]

Tabelle 1: Reaktionsparameter in ALL entsprechend der messbaren Restkrankheit

Terminologie	Definition
Vollständige hämatologische Remission (CR)	Lichtmikroskopisch nicht nachweisbare Leukämiezellen im Knochenmark (<5% Blasten), peripheren Blut, zerebraler Rückenmarksflüssigkeit
Vollständige molekulare Remission/MRD-Negativität (molCR)	Patient in CR MRD durch empfindliche molekulare Sonden nicht nachweisbar
Molekulare/MRD-Reaktion, weniger als molCR (molR)	Patient in CR, nicht in molCR Nicht quantifizierbarer MRD auf niedriger Ebene, durch MFC bewertbar
Molekularer/MRD-Rückfall (molRel)	Patient noch in CR, vorher molCR/molR Verlust des molCR/molR-Status Durch MFC bewertbar, in der EU werden auch Techniken wie PCR (oder NGS) verwendet
Rezidiv	Verlust des CR-Status Hämatologisches Rezidiv (>5% Blasten im Knochenmark) Extramedulläres Rezidiv (ZNS, andere Stelle)

ZNS, Zentrales Nervensystem; MFC, Multiparameter-Fluoreszenzzytometrie; MRD, minimale Resterkrankung
Angepasst an: Hoelzer 2016

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Remissionsinduktion

Die Induktionstherapie hat zum Ziel, durch die Eradikation leukämischer Zellen im Knochenmark eine **CR** oder eine **molCR/ gute molekulare Reaktion** (Anhang 1) zu induzieren. Zusätzlich zu den bei der Diagnose der ALL identifizierten Krankheitsmerkmalen wird das Ansprechen auf die Ersttherapie das Ergebnis vorhersagen; eine Messung des Ansprechens erfolgt in der Regel innerhalb von 6 bis 16 Wochen nach Beginn der Chemotherapie. Nach einer geeigneten Induktionstherapie erreichen etwa 60% bis 80% der Erwachsenen mit ALL in der Regel eine CR (PDQ 2019). Die Persistenz der **MRD** nach Beginn der Therapie hat eine starke Assoziation mit dem **krankheitsfreien** und dem **Gesamtüberleben (OS)** (Terwilliger 2017).

Die Therapie der Remissionsinduktion kombiniert in der Regel eine Chemotherapie mit Prednison. Andere Medikamente wie Asparaginase oder Cyclophosphamid können hinzugefügt werden. Daher sind Medikamente, die als Rückgrat der Induktionsbehandlung der ALL dienen:

Vincristin, ein Anthracyclin (z.B. Daunorubicin oder Doxorubicin), Kortikosteroide (z.B. Prednison oder Dexamethason), mit oder ohne L-Asparaginase und/oder Cyclophosphamid.

L-Asparaginase ist das einzige Medikament, das spezifisch bei ALL, am häufigsten bei pädiatrischen Patienten, eingesetzt wird. Die pegylierte Asparaginase (PEG-Asp) hat den Vorteil einer deutlich längeren Depletionsperiode des Asparagins. Allerdings stellt die Rolle der L-Asparaginase bei einigen Erwachsenen aufgrund des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen eine Herausforderung dar. Daher kann die Asparaginase in den Behandlungsprotokollen, die bei Patienten über 40 Jahren verwendet werden, weggelassen (oder in einer reduzierten Dosis verabreicht) werden (Terwilliger 2017). Dexamethason wird häufig gegenüber Prednison bevorzugt, da es die Blut-Hirn-Schranke durchdringt und auf ruhende leukämische Blastenzellen wirkt (Hoelzer 2016). Allerdings ist Dexamethason im Vergleich zu Prednison mit mehr unerwünschten Ereignissen verbunden. (Terwilliger 2017).

Beispiele für häufig verwendete Induktionsremissionen sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: Beispiele von Remissionsinduktion Chemotherapie-Behandlungsprotokollen, die häufig bei Erwachsenen verwendet werden \geq 40 bis etwa 65 Jahre bei ALL

Hyper-CVAD +/- Rituximab	Zyklen 1, 3, 5, und 7 Tag 1–3: Zyklophosphamid 300mg/m ² IV + MESNA 600mg/m ² /Tag Tag 1–4 und 11–14: Dexamethason 40mg oral täglich, +/- Tag 1 und 8: Rituximab 375mg/m ² IV Tag 4: Doxorubicin 50mg/m ² IV über 24 Stunden Tag 4 und 11: Vincristine 2mg IV. Zyklen 2, 4, 6 und 8 Tag 1: MTX 200mg/m ² IV gefolgt von 800mg/m ² IV kontinuierlicher IV gefolgt von Leucovorin 50mg IV nach Beendigung der MTX bis zum MTX-Spiegel <0.05 μ M Tag 2–3: Cytarabin 3g/m ² (1g/m ² ür Patienten >60 Jahre) IV, +/- Tag 1 und 8: Rituximab 375mg/m ² IV ZNS-Prophylaxe Tag 2: MTX 12mg IT Tag 8: Cytarabin 100mg IT
--------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Quellen: Kantarijan 2004; Thomas 2010

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Tabelle 2: Beispiele von Remissionsinduktion Chemotherapie-Behandlungsprotokollen, die häufig bei Erwachsenen verwendet werden ≥ 40 bis etwa 65 Jahre bei ALL

MRC UKALLXII/ECOG2993	<p>Induktion</p> <p>Phase 1 (Wochen 1–4): Tag 1, 8, 15 und 22: Daunorubicin 60mg/m² IV + Vincristin 1.4mg/m² IV Tag 1–28: Prednison 60mg/m² oral täglich Tag 15: MTX 12.5mg IT Tag 17–28: L-Asparaginase 10,000IU IV oder IM.</p> <p>Phase 2 (Wochen 5–8): Tag 1, 15 und 29: Cyclophosphamid 650mg/m² IV Tag 1–4, 8–11, 15–18 und 22–25: Cytarabin 75mg/m² IV Tag 1–28: 6-Mercaptopurine 6mg/m² oral täglich Tag 1, 8, 15 und 22: MTX 12.5mg IT.</p> <p>Intensivierung Tag 1, 8 und 22: MTX 3g/m² IV Tag 2, 9 und 23: L-Asparaginase 10,000IU IM or IV + Leucovorin Wiedereinstieg</p> <p>Konsolidierungszyklus 1: Tag 1–5: Etoposid 100mg/m² IV + Cytarabin 75mg/m² IV Tag 1, 8, 15 und 22: Vincristin 1.4mg/m² IV Tag 1–28: Dexamethason 10mg/m² oral täglich.</p> <p>Zyklus 2 (4 Wochen nach Zyklus 1): Tag 1–5: Cytarabin 75mg/m² IV + Etoposid 100mg/m² IV</p> <p>Zyklus 3 (4 Wochen nach Zyklus 2): Tag 1, 8, 15 und 22: Daunorubicin 25mg/m² IV Tag 29: Cyclophosphamid 650mg/m² IV Tag 31–34 und 38–41: Cytarabin 75mg/m² IV Tag 29–42: Thioguanin 60mg/m² oral täglich</p> <p>Anwendung: Vincristin 1.4mg/m² IV alle 3 Monate Prednison 60mg/m² oral für 5 Tage alle 3 Monate 6-Mercaptopurin 75mg/m² oral täglich MTX 20mg/m² oral oder IV einmal wöchentlich. 2,5 Jahre ab Beginn der Intensivtherapie weiterführen.</p>
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Quelle: Rowe 2005

IT, intrathekal; IV, intravenös; ein Blinatumomab kann schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Nebenwirkungen verursachen, einschließlich des Zytokinreisetzungsyndroms und neurologischer Toxizitäten. Die Anweisungen für die Zubereitung (einschließlich der Beimischung) und Verabreichung von Blinatumomab-Produkten sollten strikt befolgt werden, um Medikationsfehler zu minimieren. Eine enge Überwachung des Patienten während der Verabreichung des Mittels ist unerlässlich.

Konsolidierung nach Remission

Das Grundprinzip für die Therapie nach der Remission besteht darin, eine systemische Hochdosis-Therapie anzuwenden, um ausreichende Medikamentenspiegel in schwer erreichbares Zellgewebe, wie dem ZNS, zu bringen. Die meisten Protokolle verwenden 6 bis 8 Zyklen, die entweder hochdosiertes Methotrexat oder hochdosiertes Cytarabin +/- Asparaginase enthalten.

Hochdosiertes Cytarabin	1 bis 3 g/m ² für 4 bis 12 Dosen
Hochdosiertes Methotrexat	1 bis 1,5 g/m ² bis zu 3 g/m ²

Prophylaxe des Zentralnervensystems (ZNS)

Auch wenn nur wenige Patienten (ca. 3% bis 7%) zum Zeitpunkt der Diagnose eine Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) haben, werden viele Patienten schließlich eine Beteiligung des ZNS entwickeln, wenn eine ZNS-gesteuerte Therapie nicht eingeleitet wird. Das bedeutet, dass alle Patienten mit ALL eine ZNS-Prophylaxe erhalten sollten (Hoelzer 2016). Das Ziel der ZNS-Prophylaxe und/oder -Therapie ist es, leukämische Zellen an Stellen zu vernichten, die aufgrund der Blut-Hirn-Schranke für eine systemische Chemotherapie nicht leicht zugänglich sind, mit dem Ziel, eine Erkrankung

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

oder einen Rückfall des ZNS zu verhindern. Zu den Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für ZNS-Leukämie verbunden sind, gehören:

- Gereifte B-Zell-Immunphänotypen
- T-Zell-Immunphänotyp
- Hohe Leukozytenanzahl
- Erhöhte Serum-LDH-Spiegel (Lazarus 2006)

Eine wirksame ZNS-Prophylaxe ist bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nicht involviert sind, unerlässlich. Die Behandlungsmethoden für die ZNS-Prophylaxe, die als Einzelmittel oder in Kombination eingesetzt werden, umfassen:

- ZNS-Bestrahlung (nur Schädel)
- intrathekales Methotrexat
- Mono- oder intrathekale Dreifachtherapie (meist Methotrexat, Steroide, Cytarabin)
- systemische Hochdosis-Therapie entweder mit Methotrexat und/oder Cytarabin (NCCN 2019; Hoelzer 2016)

Mit Hilfe dieser Therapien konnte die ZNS-Rückfallrate in kürzlich durchgeführten klinischen Studien von 10% auf < 5% gesenkt werden (Hoelzer 2016). Bei Patienten mit ZNS-Beteiligung werden die Patienten mit dem Standard-Chemotherapieschema und zusätzlichen intrathekalen Anwendungen behandelt, bis keine Blasten mehr in der Rückenmarksflüssigkeit vorhanden sind. Um effektiv zu sein, sollte eine ZNS-Prophylaxe in Abständen während der Therapie durchgeführt werden.

Zu den Nebenwirkungen einer Schädelbestrahlung gehören:

- Neurokognitive Funktionsstörungen
- Sekundäre ZNS-Tumore
- Andere langfristige Komplikationen

Allogene hämatopoetische Zelltransplantation

Zu den Therapieoptionen nach Erreichen eines vollständigen Ansprechens gehören die Konsolidierungs- und Erhaltungs-Chemotherapie oder die Allo-HCT. Die Allo-HCT ist nach wie vor die beste Option für Hochrisikopatienten und Patienten mit rezidivierenden/refraktären Erkrankungen und gilt als Standardtherapie mit der besten Chance für ein dauerhaftes Ansprechen (siehe Anhang 2). Der Nutzen der Allo-HCT bei Erwachsenen mit Standardrisiko ist unklar. Allerdings kann hier die Risikobewertung mittels MRD ein prognostischer Marker sein, um Patienten zu Hochrisikopatienten zu machen, die damit zu Kandidaten für eine AlloHCT werden (Terwilliger 2017). Die Allo-

HCT sollte bei allen Patienten, die rückfällig werden, in Betracht gezogen werden. [Weitere Informationen zur Behandlung von Patienten, die sich einer Allo-HCT unterziehen, werden in Modul 5 vorgestellt].

Erhaltungstherapie

Ziel der Erhaltungstherapie ist es, einen Rückfall der Krankheit nach der Induktion und Konsolidierung nach der Remission zu verhindern. In der Regel basiert die Erhaltungstherapie auf täglichem 6-Mercaptopurin (6-MP) und wöchentlichem Methotrexat (oft kombiniert mit periodischen Vincristin und Kortikosteroiden) für 2 bis 3 Jahre.

Es besteht offenbar ein Zusammenhang zwischen der Myelosuppression während der Erhaltungstherapie und dem Ergebnis: Die Ergebnisse sind bei den Patienten, die myelosupprimiert werden, besser als bei Patienten mit höheren Neutrophilenzahlen (Schmiegelow 2010).

Behandlung der rezidierten ALL

Patienten, die nach der Remission einen Rückfall erleben, sterben in der Regel innerhalb von 1 Jahr, auch wenn eine zweite CR erreicht wird. Die Allo-HCT kann in Betracht gezogen werden, wenn der Gesundheitszustand des Patienten es erlaubt, ein geeigneter Spender zur Verfügung steht und der Patient bereit ist, sich dem Eingriff zu unterziehen.

Obwohl 85% bis 90% der Patienten nach der Induktionsbehandlung in Remission gehen, gibt es Patienten, die gegen diese Behandlung refraktär sind, und ein großer Prozentsatz der Patienten erleidet nach Erreichen der CR einen Rückfall. Die Therapieoptionen für die Behandlung der rezidierten Erkrankung umfassen eine verstärkte zytotoxische Chemotherapie, eine reformulierte Single-Agent-Chemotherapie, eine Allo-HSCT, neue Antikörper und CAR Ts (Tabelle 3).

In Fällen von Patienten mit rezidivierenden und therapierefraktären Erkrankungen, insbesondere bei Patienten mit mehreren Schüben, kann die Toxizität der zytotoxischen Multi-Agenten-Therapie die Möglichkeiten einschränken. Deshalb wurde die Mono-Salvagetherapie eingesetzt. Die aussichtsreichste Option zur Verlängerung der Überlebenszeit und möglicherweise zur Heilung der ALL bei diesen Patienten ist die Allo-HCT, obwohl kürzlich entwickelte neue Antikörper (z.B. Blinatumomab, Inotuzumab, Ozogamicin) nun eine Chance auf Heilung bieten (Terwilliger 2017). Anti-CD19-CAR-T-Wirkstoffe sind seit kurzem für die Behandlung der rezidierten und refraktären ALL zugelassen.

Die Wirkstoffe und Behandlungsschemata zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären Erkrankung bei der B-Zell- und T-Zell-ALL sind oben und in Tabelle 3 beschrieben.

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Tabelle 3: Beispiele für Behandlungsschemata bei refraktärer oder rezidivierter ALL bei Erwachsenen

Clofarabin-haltige Behandlungen (für B-ALL)	Induktion Tag 1 - 5: Mitoxantron 40mg/m ² ; Etoposid 100mg/m ² ; Cytarabin 440mg/m ² IV Konsolidierung Tag 1 - 4: Mitoxantron 40mg/m ² ; Etoposid 100mg/m ² ; Cytarabin 440mg/m ² IV
Cytarabin-haltige Programme	Tag 1 - 5: Cytarabin 3g/m ² IV Tag 3: Idarubicin 40mg/m ²
Alkylalthaltige Therapien	Tag 1 - 3: Mitoxantron 8mg/m ² IV täglich Tag 1 - 5: Etoposid 100mg/m ² IV täglich + Ifosfamid 1.5g/m ² IV täglich
Nelarabin (für T-ALL)	Tag 1, 3, und 5: Nelarabin 1.5g/m ² /Tag IV IV Zyklus alle 21 Tage wiederholen.
Erweitertes Hyper-CVAD	Zyklen 1, 3, 5 und 7 Tag 1: Pegaspargase 2,500 Einheiten/m ² IV Tag 1 - 3: Cyclophosphamid 300mg/m ² IV + MESNA 600mg/m ² IV Tag 4: Doxorubicin 50mg/m ² IV Tag 1, 8 und 15: Vincristin 2mg IV Tag 1 à 4 und 15 - 18: Dexamethason 80mg IV oder oral. Cycles 2, 4, 6 und 8 Tag 1: MTX 1g/m ² IV mit Leucovorin 50mg IV nach Beendigung der MTX, gefolgt von Leucovorin 15mg IV Tag 2 - 3: Cytarabin 3g/m ² IV Tag 5: Pegaspargase 2,500 Einheiten/m ² IV Versorgung Mercaptopurin 50 mg oral + MTX 20mg/m ² oral + Vincristin 2mg IV + Prednison 200mg oral
Vincristinsulfat-Liposom-Injektion	Liposomales Vincristinsulfat 2,25mg/m ² IV wöchentlich bis zur Reaktion, Progression, Toxizität oder Verfolgung der HCT
Blinatumomab ^a (für LAL B bevorzugt)	Zyklus 1 Tag 1 - 7: Blinatumomab ^a 9mcg/Tag IV Tag 8 - 28: Blinatumomab ^a 28mcg/Tag IV Nachfolgende Zyklen Tag 1 - 28: Blinatumomab ^a 28mcg/Tag IV Wiederholungszyklus alle 42 Tage

IT, intrathekal; IV, intravenös; a Blinatumomab kann schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Nebenwirkungen verursachen, einschließlich des Zytokinfreisetzungssyndroms und neurologischer Toxizitäten. Die Anweisungen für die Zubereitung (einschließlich der Beimischung) und Verabreichung von Blinatumomab-Produkten sollten strikt befolgt werden, um Medikationsfehler zu minimieren. Eine enge Überwachung des Patienten während der Verabreichung des Wirkstoffs ist unerlässlich.
Quellen: DeAngelo 2007; Faderl 2011; O'Brien 2013; Topp 2012; Topp 2011

Behandlung von Philadelphia positiv (Ph+) ALL

Die Therapie von erwachsenen Patienten mit Ph+ ALL umfasst im Allgemeinen die Zugabe eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) (Ponatinib, Imatinib, Dasatinib) zu den zur Behandlung der Ph- ALL verwendeten Schemata (**Tabelle 4**). Gemäß den NCCN-Richtlinien (2019) beinhalten die Schemata zur Induktion von Ph+ ALL

- TKI + Hyper-CVAD (hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason) im Wechsel mit hochdosiertem Methotrexat und Cytarabin

- TKI + Multiagenten-Chemotherapie (Daunorubicin, Vincristin, Prednison, Cyclophosphamid)
- TKI + Kortikosteroide
- TKI + Vincristin + Dexamethason

Die Allo HCT mit myeloablativer Standardkonditionierung wird als beste Behandlungsoption bei Ph+ Patienten mit einem geeigneten Spender in erster vollständiger Remission empfohlen (Hoelzer 2016).

Die in den NCCN-Richtlinien (2019) beschriebenen Regelungen für die Instandhaltung in dieser Population beinhalten:

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

- TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib) zum Erhaltungsschema
- Monatliche Gaben von Vincristin/Prednison (für 2 bis 3 Jahre), +/- wöchentlich Methotrexat + täglich 6-MP wie vertragen

Imatinib-Mesylat wird häufig in den Therapieplan für ältere Patienten mit Ph+ ALL aufgenommen. Dieser Wirkstoff ist ein Inhibitor der BCR-ABL-Tyrosinkinase und hat sich als Einzelwirkstoff in dieser Population als klinisch wirksam erwiesen. Häufiger wird Imatinib-Mesylat in

Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt.

TKIs, insbesondere Imatinib, können als Erhaltungstherapie nach einer HCT bei Ph+ Patienten nützlich sein, um das Rückfallrisiko zu reduzieren und eine dauerhaftere Remission zu erreichen. Ein Rückfall kurz nach der Induktion ist in dieser Population mit schlechteren Überlebensergebnissen verbunden (NCCN 2019). Empfohlene Schemata für rezidierte oder refraktäre Ph+ ALL kombinieren oft eine TKI mit einem der zuvor nicht gegebenen Induktionsschemata (NCCN 2019).

Tabelle 4: Beispiele für Therapieprotokolle, die häufig bei Erwachsenen verwendet werden ≥ 40 Jahre, Ph+	
Hyper-CVAD (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason) + Tyrosin Kinase-Inhibitoren (TKI)	<p>Induktion 4 Zyklen Hyper-CVAD im Wechsel mit 4 Zyklen hochdosiertem Cytarabin und MTX Tag 1 - 14 jedes Zyklus: Dasatinib 50mg oral zweimal täglich ODER Imatinib 400mg oral täglich ODER Tag 1: Cyclophosphamid 1,200 mg/m² IV Tag 1 - 3: Daunorubicin 60 mg/m² IV Tag 1 - 21: Prednisolon 60 mg/m² oral Tag 1, 8, 15 und 22: Vincristin 1.3 mg/m² IV Bolus Tag 8 - 63: Imatinib 600 mg oral Tag 29: MTX 15 mg IT, Cytarabin 40 mg IT, Dexamethason 4 mg IT ODER Vorbereitung für 7 Tage: Prednison in steigenden Dosen von 10-40mg/m²/Tag Tag 1 - 45: Imatinib 800mg oral täglich + Prednison 40mg/m² täglich (Patienten >60 Jahre). ODER Vorbereitung für 7 Tage: Prednison in steigenden Dosen von 10-60mg/m²/Tag Tag 1 - 24: Prednison 60 mg/m² täglich (max. 120mg täglich) Tag 1 - 48: Dasatinib 70 mg oral zweimal täglich Tag 22 und 43: MTX IT Tag 25 - 32: Reduktion von Prednison</p>
	<p>Konsolidierung Allogene hämatopoetische Zelltransplantation (HCT), post-HCT TKI berücksichtigen ODER Fortsetzung der Multi-Agenten-Chemotherapie + TKI</p>
	<p>Versorgung MTX wöchentlich + 6-MP täglich + Vincristin-Puls monatlich + Prednison-Puls monatlich für 2 bis 3 Jahre</p>
	<p>Rezidiv oder feuerfeste Erkrankung</p>
Dasatinib ^a (TKI) (bevorzugt)	Dasatinib 140mg oral täglich. Weitermachen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität
Nilotinib ^b (TKI)	Nilotinib 400mg oral zweimal täglich. Weitermachen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität
Imatinib (TKI) (bevorzugt)	Imatinib 600mg oral täglich. Weitermachen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität
Ponatinib ^c (TKI) (bevorzugt)	Ponatinib 45mg oral täglich. Weitermachen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität
<p>IT, intrathekal; IV, intravenös. ^a Für Patienten mit den Mutationen Y253H, E255K/V oder F359V/C/I. ^b Für Patienten mit den Mutationen F317L/V/I/C, T315A oder V299L ^c Ponatinib hat eine Aktivität gegen T315I-Mutationen und ist wirksam bei der Behandlung von Patienten mit resistenter oder progressiver Krankheit bei mehreren TKIs, ist aber mit einer hohen Häufigkeit von schweren vaskulären Ereignissen verbunden. Die Indikationen der FDA sind für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit T315I-positivem PH+ ALL und für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PH+ ALL, für die keine andere TKI-Therapie indiziert ist. Quellen: Lilly 2010; Ottmann 2007a; Kantarjian 2006; Ottmann 2002; Cortes 2013</p>	

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Behandlungsstrategien bei älteren/medizinisch ungeeigneten Patienten

Die Inzidenz von ALL nimmt bei Personen über 50 Jahren zu (Guru 2015) und der Prozentsatz der ALL-Todesfälle ist bei den 65- bis 74-Jährigen am höchsten (SEER 2019). Bei älteren Patienten, insbesondere bei den über 65-Jährigen, mit ALL treten häufig multiple Komorbiditäten und ein schlechter Leistungsstatus auf, und es ist weniger wahrscheinlich, dass sie an klinischen Studien teilnehmen. Zu den Faktoren, die zu schlechten Ergebnissen bei älteren Patienten beitragen, gehören die fehlende Möglichkeit, eine optimale Therapie durchzuführen, und die höhere Sterblichkeitsrate während der Induktionsphase der Behandlung (Sawalha 2018).

Behandlungsprotokolle für ältere oder gebrechliche Patienten sind im Allgemeinen weniger intensiv und basieren auf Kortikosteroiden, Vincristin und

Asparaginase mit Vermeidung von Anthrazyklinen und Alkylierungsmitteln, um die Anzahl der frühzeitigen behandlungsbedingten Todesfälle zu reduzieren (Tabelle 5). Die Resultate mehrerer klinischer Studien zeigen, dass diese Art von weniger intensiven Behandlungen bei älteren Patienten eine CR-Rate von 71% ergab, die frühe Todesrate auf 15% sank und die OS nach 33 Monaten signifikant war. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer Therapie, unabhängig vom Alter des Patienten.

Die prophylaktische ZNS-Behandlung sollte bei älteren Patienten in Intervallen während der Induktion und während der Post-Remissions-Therapie erfolgen, wie dies auch bei jüngeren Erwachsenen der Fall wäre.

Es wurde gezeigt, dass Blinatumomab ein Wirksamkeitsprofil bei älteren Menschen hat, was durchaus vergleichbar ist mit dem Profil bei jüngeren Erwachsenen, mit einer Einschränkung für erhöhte Neurotoxizität. (Kantarjian 2016)

Tabelle 5: Induktionsregime für Erwachsene im Alter von ≥ 65 Jahre

Niedrige Intensität

Vincristin + Prednison
Prednison, Vincristin, Methotrexat, 6-Mercaptopurin (POMP)

Mäßige Intensität

Idarubicin, Dexamethason, Vincristin, Cyclophosphamid, Cytarabin +/- Rituximab
Vincristin, Dexamethason, Idarubicin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Methotrexat und L-Asparaginase
Doxorubicin, Vincristin, Dexamethason, Cytarabin, Cyclophosphamid
Dexamethason, Doxorubicin, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin, L-Asparaginase, intrathekale Chemotherapie

Hohe Intensität

Hyper-CVAD mit dosisreduziertem Cytarabin (1 g/m²)

Quellen: Gokbuget 2012; Ribera 2016; Hunault-Berger 2011; Larson 1998

Eine HSCT (möglicherweise mit reduzierter Konditionierungsintensität) kann für ältere, medizinisch fitte Personen, die eine mögliche Remission erreichen, in Betracht kommen. Allerdings sollte die HCT in dieser Population nur in Zentren mit Transplantationsexpertise

und adäquaten Ressourcen stattfinden. Ungefähr die Hälfte der älteren Patienten sind PH+. Gezielte Therapien mit TKIs zeigen bessere Erfolge, da diese Mittel bei älteren Patienten besser vertragen werden als Chemotherapeutika (Tabelle 6).

Tabelle 6: Induktionsschemata für Erwachsene im Alter von ≥ 65 Jahre mit Ph+ ALL

Niedrige Intensität

TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib +/- Kortikosteroide
TKI (dasatinib, Imatinib) + Vincristin, Dexamethason

Mäßige Intensität

TKI (Dasatinib, Nilotinib) mit Multiagenten-Chemotherapie (Vincristin, Dexamethason, Methotrexat, Cytarabin, Asparaginase)

Hohe Intensität

TKI (Dasatinib, Ponatinib) mit HyperCVAD mit dosisreduziertem Cytarabin (1 gm/m²)

TKI, Tyrosinkinase-Inhibitor

Quellen: Foa 2011; Rousset 2016; Jabbour 2015; O'Brien 2008; Ottmann 2007b

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Neue Behandlungsansätze

Neue und neuartige Ansätze zur Behandlung der erwachsenen ALL werden untersucht, um die Ergebnisse der Chemotherapie und der Allo-HCT zu verbessern (Tabelle 7). Insbesondere für die B-ALL werden Therapien mit Antikörpern und für die Ph+-ALL eine gezielte Therapie mit TKIs untersucht.

Nachdem nun der Immunphänotyp und Genotyp der Leukämie eines Patienten charakterisiert werden kann, kann eine gezielte Therapie einen positiven

Effekt auf die Remission und das Überleben haben. Die **monoklonalen Antikörper** zielen auf intrazelluläre Signalwege und sind in der Lage, Antigene auf der Zelloberfläche zu erkennen. **Immunkonjugate**, wie Inotuzumab-Ozogamicin, binden an leukämische Zellen, werden internalisiert und setzen ein Cytotoxin frei, das die Leukämiezellen abtötet. **Therapien wie BiTe Produkte**, wie Blinatumomab, bewirken eine direkte Aktivierung der T-Zellen gegen die Blasten. Diese neuen Ansätze zur Behandlung der ALL könnten Erwachsenen die gleichen günstigen Behandlungschancen bieten wie den pädiatrischen Patienten mit ALL.

Wirkstoff	Mögliche Indikation
Monoklonale Antikörper Blinatumomab CD22	B-Zelle
Epratuzumab	Rezidierte/refraktär, B-Zelle
Inotuzumab-Ozogamicin	Rezidierte/refraktär, Patienten > 60 Jahre
Moxetumomab-Pasudotox	Rezidierte/refraktär
Combotox	Rezidierte/refraktär
B-CD20 (Rituximab)	CD20-positive Leukämie
Ofatumumab	CD20-positiv ALL
Obinutuzumab	CD20-positiv vor B-Zelle ALL
REGN1979	Rezidierte/refraktär
C-CD19	B-Zelle ALL
Denintuzumab-Mafodotin	Rezidierte/refraktär
ADCT-402	Rezidierte/refraktär
ADCT-301	Rezidiert refraktär
Protease-Inhibitoren Bortezomib	Rezidiv/refraktär in Kombination mit Chemotherapie
3-JAK-Hemmer Ruxolitinib	Neu diagnostizierte Hochrisiko-B-Zelle mit CRLF2-Rearrangements
6-chimärer Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zellen	Rezidiv/refraktär als Überbrückung zur allo-HCT oder zur Herstellung einer dauerhaften Remission
P13K/mTOR-Inhibitoren	Rezidierte/refraktär

Quelle: Terwilliger 2017

Unterstützende Pflege

Eine unterstützende Behandlung besteht darin, allen Patienten dabei zu helfen, sowohl die Symptome ihrer Erkrankung als auch eventuelle Nebenwirkungen, die bei der Behandlung auftreten können, zu bewältigen. Die unterstützende Behandlung ist auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten und kann - und sollte - jederzeit während des Krebsbehandlungscontinuums durchgeführt werden. Weitere Einzelheiten zur unterstützenden und umfassenden Betreuung des Patienten mit ALL sind in **Modul 5** enthalten.

Management einer früh eingetretenen Nebenwirkung

Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)

Das Tumorlyse-Syndrom (TLS) ist ein Zustand, der auftritt, wenn eine große Anzahl von Krebszellen in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie eine schnelle Lyse der Tumorzellen innerhalb kurzer Zeit bewirkt. Durch den Abbau der Tumorzellen (Leukämiezellen) steigt der Harnsäure-, Kalium- und Phosphorspiegel schneller an, als das die Nieren sie ausscheiden können. Unbehandeltes TLS kann zum Nierenversagen und zum Tod führen.

In **Modul 5** werden die klinischen Manifestationen und das Management des TLS vorgestellt.

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Entzündungs-/Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Das Syndrom kann lebensbedrohlich sein und kann auch nach Verabreichung von folgende Optionen auftreten:

- Nackte Antikörper wie Rituximab, Alemtuzumab und OKT3
- Bispezifische Antikörper wie Blinatumomab
- Adaptive T-Zell-Therapien wie CAR T-Zellen
- Infusion haploidentischer mononuklearer Zellen zur Behandlung von refraktärer Leukämie

Die klinischen Manifestationen und das Management von CRS werden in **Modul 5** vorgestellt.

Hyperleukozytose (WBC-Zahl > 10 x 10⁹/L)

Eine leukämische Blastenkrise (Hyperleukozytose) ist eine deutliche Erhöhung der Leukämiezellen im peripheren Blut. Die Grenzwerte zur Definition der Hyperleukozytose liegen zwischen 50.000 und 100.000 Zellen/mm³. Die Hyperleukozytose ist zwar bei der ALL relativ selten, aber eine Untergruppe von Patienten mit dieser Erkrankung kann eine Leukostase entwickeln; ein lebensbedrohlicher onkologischer Notfall, bei dem Leukämiezellen (typischerweise, aber nicht immer, unreife Blasten) durch die Beeinträchtigung der mikrovaskulären Durchblutung eine Organdysfunktion verursachen können. Am häufigsten sind die Lungen- und ZNS-Mikrogefäßbetten betroffen.

Die klinischen Manifestationen und das Management von CRS werden in **Modul 5** vorgestellt.

Febrile Neutropenie

Neutrophile sind entscheidend für die Abwehr von Infektionen, insbesondere von Bakterien- und Pilzinfektionen, durch den Wirt. Neutropenie ist eine häufige Nebenwirkung sowohl der Chemotherapie als auch der ALL. Die Dauer und der **Nadir** der Neutropenie sind mit der Inzidenz von Fieber und Infektionen korreliert, die nicht nur eine signifikante Morbidität und Mortalität verursachen, sondern auch die weitere Therapie beeinträchtigen können (Heinz 2017). Fieber während einer chemotherapiebedingten Neutropenie kann der einzige Hinweis auf eine schwere zugrundeliegende Infektion sein, da die Entzündungszeichen und Symptome typischerweise abgeschwächt sind.

Die klinischen Manifestationen und die Behandlung der fiebrigen Neutropenie werden in **Modul 5** vorgestellt.

Pflegerische Implikationen der bei ALL häufig verwendeten Mittel

In Bezug auf alle verabreichten Medikamente und Chemotherapeutika sollten sowohl Patienten als auch deren Betreuer Informationen über die verabreichten Medikamente und Chemotherapeutika erhalten:

- Wirkungsmechanismus
- Art und Dauer der Verabreichung
- mögliche und erwartete Nebenwirkungen
- Selbstpflegemaßnahmen

Mittel, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Inotuzumab: Die Zytoreduktion (Hydroxyharnstoff oder eine Kombination aus Steroiden und Vincristin) sollte bei WBC > 10.000 Zellen/ml in Betracht gezogen werden.

Blinatumomab: Die Zytoreduktion (mit Steroiden) sollte bei einer WBK > 15.000 Zellen/ml in Betracht gezogen werden, da eine hohe Tumorlast das Risiko einer Toxizität erhöhen kann. Die Patienten sind auf das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) zu überwachen. Patienten intensiv auf neurologische Toxizität überwachen, die Verwirrung, Wortfindungsschwierigkeiten, Somnolenz, Ataxie, Tremor, Krampfanfälle oder Synkopen beim ersten Anzeichen eines dieser Ereignisse umfassen kann.

Tisagenlecleucel: Ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom und/oder neurologische Toxizität kann auftreten. Eine Prophylaxe unter Verwendung von Antiepileptika kann während des ersten Monats nach der Infusion Tisagenlecleucel in Betracht gezogen werden. Schwere Neutropenie, T-Zell-Depletion und B-Zell-Aplasie können auftreten und können mit Wachstumsfaktor, prophylaktischer antimikrobieller Therapie oder intravenösem Immunglobulin behandelt werden.

Asparaginase: Bei einigen Programmen kommt es zu einer signifikanten Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen mit Asparaginasepräparaten. Besonders besorgniserregend sind schwerere allergische Reaktionen, Urtikaria oder Anaphylaxie, da diese Reaktionen mit neutralisierenden Antikörpern und mangelnder Wirksamkeit verbunden sein können (NCCN 2019). Asparaginase sollte bei Patienten, die eine schwere anaphylaktische Reaktion zeigen, dauerhaft abgesetzt werden. In der klinischen Anwendung gibt es 3 unterschiedliche Dosierungen von Asparaginase, wobei die Wirkstoffe bei Patienten, die eine allergische Reaktion entwickelt haben, gewechselt werden können. Antiallergische Prämedikation sollte verabreicht werden.

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

6- Mercaptopurin (6-MP). Verschiedene Faktoren können die Bioverfügbarkeit von 6-MP beeinflussen und sich anschließend auf die Patientenversorgung auswirken. Orales 6-MP kann bei Patienten sehr unterschiedliche Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen aufweisen, die durch Alter, Geschlecht und genetische Polymorphismen beeinflusst werden können. Die gleichzeitige Einnahme einiger Chemotherapeutika wie Methotrexat kann die Toxizität verändern. Es gibt eine gewisse Kontroverse um die Wirkung von Milchprodukten und dem Fastenzustand auf den 6-MP-Stoffwechsel, die zu der Schlussfolgerung führt, dass die Adhärenz der

Medikamente wichtiger ist als einer dieser Faktoren (Maese 2018). Bei Patienten mit Hepatotoxizität oder Myelosuppression oder bei Patienten mit Heterozygotie am TPMT-Gen können Dosisanpassungen notwendig sein.

Methotrexat: Leucovorin wird in der Regel 12 bis 24 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat verabreicht, um normale Zellen selektiv vor den schädlichen Auswirkungen von Methotrexat zu „retten“, die durch die Hemmung der Produktion von reduzierten Folaten verursacht werden.

Tabelle 8: Konsequenzen der bei der Behandlung der ALL häufig verwendeten Mittel und Regime für die Pflege

Medikament/Klasse/Verlauf	Mögliche Nebenwirkungen	Handhabung
6-Mercaptopurin (6-MP) (Thioguanin) Antimetabolit Oral	Myelosuppression: Beginn 7-10 Tage nach Verabreichung; Hepatotoxizität bei Dosen > 2,5 mg/kg/Tag	Überwachung des CBC; Überwachung von Zeichen/Symptomen der Myelosuppression; Überwachung der LFTs
Blinatumomab BiTE(R) Monoklonaler Antikörper IV	Myelosuppression, CRS, neurologische Toxizität	Die Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung des Produkts strikt befolgen; auf neurologische Komplikationen und CRS überwachen und den Patienten über Anzeichen/Symptome derselben aufklären; auf Anzeichen/Symptome einer Infektion überwachen
Clofarabin Antimetabolit IV	Myelosuppression; erhöhte LFTs; Erbrechen, Übelkeit, Diarrhöe, Bauchschmerzen, Anorexie; erhöhtes Kreatinin; Kopfschmerzen; Hautveränderungen; Tachykardie; Gliederschmerzen	Überwachung der Leber- und Nierenfunktion; Beurteilung von Hautveränderungen und Bereitstellung von unparfümierter Feuchtigkeitslotion nach Bedarf; Überwachung der Herzfunktion; Aufklärung der Patienten über Nebenwirkungen wie erhöhtes Infektionsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektionen, Anzeichen/Symptome von Blutungen und wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten
Kortikosteroide (Dexamethason, Prednison) Oral	Müdigkeit, Hautverdünnung, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperglykämie, erhöhtes Infektionsrisiko, Leukozytose, Knochenverdünnung, Osteoporose, Stimmungsschwankungen, Veränderungen der Persönlichkeit, Gewichtszunahme, verminderte Libido	Monitor für Hyperglykämie/Hypoglykämie; Die Patienten über die Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, der Anzeichen/Symptome der Infektion und des Zeitpunkts der Kontaktaufnahme mit dem medizinischen Personal aufklären. Weisen Sie die Patienten an, die Einnahme von Kortikosteroiden nicht unvermittelt einzustellen
Cytarabin, Hochdosis (HiDAC) Antimetabolit IV, IT	Myelosuppression; Kopfschmerzen; Übelkeit/Erbrechen, Stomatitis, Durchfall; Hautausschlag; grippeähnliche Symptome; Alopezie; Augenschmerzen	Nierenfunktion überwachen; auf Anzeichen von Kleinhirntoxizität achten und ggf. absetzen; Mittel absetzen, wenn das Kreatinin schnell ansteigt; Antiemetika bereitstellen; Patienten über Nebenwirkungen wie erhöhtes Infektionsrisiko, Anzeichen/Symptome einer Infektion, Anzeichen/Symptome von Blutungen und wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten
Dasatinib Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Oral	Myelosuppression; Diarrhöe, Übelkeit; Kopfschmerzen; Muskel-/Knochenschmerzen; Fieber; Hautausschlag; Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme	Überwachung auf Nebenwirkungen und Aufklärung der Patienten über diese; Empfehlung an den Patienten, sich wegen Schwellungen, Gewichtszunahme oder zunehmender Kurzatmigkeit an medizinisches Fachpersonal zu wenden; Aufklärung der Patienten über Nebenwirkungen einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome einer Infektion, Anzeichen/Symptome von Blutungen und wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Medikament/Klasse/Verlauf	Mögliche Nebenwirkungen	Handhabung
Daunorubicin Anthrazyclin IV	Schmerzen an der IV-Stelle; Myelosuppression; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; Stomatitis; Alopezie	Einleiten der empfohlenen Verfahren zur Verhinderung eines Drogenparavasates; Aufklärung der Patienten über Zeichen/Symptome eines Drogenparavasates; Bereitstellung von Anweisungen zur richtigen Mundhygiene; Aufklärung der Patienten über Nebenwirkungen einschließlich eines erhöhten Infektionsrisikos, Zeichen/Symptome einer Infektion, Zeichen/Symptome von Blutungen und wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten
Doxorubicin Anthrazyclin IV	Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Alopezie, Mundgeschwüre, Sonnenlichtempfindlichkeit, tränende Augen, Verlust der Fruchtbarkeit	Die Patienten über die Nebenwirkungen aufklären; Verabreichung pharmakologischer Interventionen zur Prophylaxe von Übelkeit/ Erbrechen (Benzodiazepine), bei akuter Übelkeit/ Erbrechen (5-HT3-Rezeptorantagonisten, Dexamethason, Aprepitant, Benzodiazepin); Eiswürfel in den Backen halten oder während der Verabreichung an Eiswürfel/Eiskaltem Wasser lutschen; Überweisung an einen Fruchtbarkeitsspezialisten
Etoposid Pflanzliches Alkaloid Oral	Neutropenie, Thrombozytopenie; Alopezie; Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Durchfall; Hypotonie; Strahlenrückruf	Bereitstellung von Antiemetika nach Bedarf; Aufklärung der Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome einer Infektion, Anzeichen/Symptome von Blutungen und wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten
G-CSF/Filgrastim Zytokine SQ	Gelenk-, Knochenschmerzen; erhöhte WBCs; Fieber, erhöhter Serumspiegel alkalisch; Kopfschmerzen	Schmerzen/Beschwerden beurteilen und medikamentös behandeln
Idarubicin Anthrazyclin-Anti-Tumor-Antibiotikum IV	Vesikant; Myelosuppression; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Stomatitis; Alopezie; Herzrhythmusstörungen	Die empfohlenen Verfahren zur Verhinderung eines Medikamentenparavasates einleiten; Patienten über Anzeichen/Symptome eines Medikamentenparavasates aufklären; die gesamte Lebenszeitdosis überwachen; Patienten über Nebenwirkungen einschließlich eines erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome einer Infektion, Anzeichen/Symptome von Blutungen und darüber aufklären, wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten.
Imatinib Tyrosinkinase-Hemmer (TKI) Oral	Myelosuppression; Übelkeit/ Erbrechen, Durchfall; Kopfschmerzen; Hautausschlag; Muskel-/Gelenkschmerzen; Gewichtszunahme	Dieses Medikament penetriert nicht ausreichend die Blut-/Hirnschranke; Überwachung des Blutbildes; Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Myelosuppression; Aufklärung der Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich erhöhtem Infektionsrisiko, Anzeichen/Symptome einer Infektion, Anzeichen/Symptome von Blutungen und wann sie medizinisches Fachpersonal kontaktieren sollten; Bereitstellung von Antiemetika; Überwachung des Wasserhaushalt bei schwerem Durchfall/Übelkeit/ Erbrechen; Anwendung einer unparfümierten feuchtigkeitsspendenden Lotion
Inotuzumab-Ozogamicin Monoklonaler Antikörper und zytotoxischer Wirkstoff IV	Erhöhte LFTs; Myelosuppression; Übelkeit; GI-Notfall; Schüttelfrost	Prämedikation zur Vorbeugung infusionsbedingter Reaktionen; genaue Überwachung der Leberenzyme; Überwachung der Blutbildung; Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Myelosuppression; Patienten über Nebenwirkungen einschließlich eines erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome einer Infektion, Anzeichen/Symptome von Blutungen und darüber aufklären, wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten
L-Asparaginase	Überempfindlichkeitsreaktion möglich; Pankreatitis, Blutung; Thromboembolie; intrakranielle Blutung; Hirnthrombose, Ischämie oder Schlaganfall; Hyperglykämie; Hepatotoxizität	Verabreichung von Anti-Allergie-Prämedikation; Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion; Beurteilung des Patienten auf neurologische Veränderungen; Aufklärung des Patienten über mögliche neurologische Nebenwirkungen und wann er sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollte

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Medikament/Klasse/ Verlauf	Mögliche Nebenwirkungen	Handhabung
Mercaptopurin Antimetabolit Oral	Myelosuppression; Lebertoxizität; Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Durchfall, Stomatitis; Verlust der Fruchtbarkeit; schwierige Atmung	CBC auf Veränderungen des hämatologischen Status prüfen; LFTs überwachen; Patienten über Nebenwirkungen einschließlich eines erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome einer Infektion, Anzeichen/Symptome von Blutungen aufklären und darüber, wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten; Patienten raten, gegebenenfalls einen Fruchtbarkeitsspezialisten zu konsultieren; Patienten darüber aufklären, sich an medizinisches Fachpersonal zu wenden, wenn sie Schwierigkeiten beim Atmen haben
Methotrexat Antimetabolit IV, IM, IT, Oral	Neutropenie, Thrombozytopenie; Stomatitis; Erbrechen; Hepatotoxizität; Azotemia (häufiger bei hoher Dosis), Hyperurikämie; Neurotoxizität, Lungentoxizität; Nierenfunktionsstörung	Dosisanpassungen können bei Patienten mit Hepatotoxizität oder Myelosuppression oder bei älteren Patienten notwendig sein; Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Infektion und Blutung; Überwachung der Nierenfunktion; Aufklärung der Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich eines erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome einer Infektion, Anzeichen/Symptome einer Blutung und wann man sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollte.
Nelarabin Antimetabolit IV	Myelosuppression; Übelkeit, Durchfall, Verstopfung; Husten; extreme Müdigkeit; Schwindel, periphere Neuropathie; Kurzatmigkeit; Kopfschmerzen; Schwellung der Füße oder Knöchel, Gewichtszunahme	Überwachung von neurologischen Veränderungen; Überwachung von Gewichtsveränderungen; Aufklärung über Energieeinsparung und Maßnahmen zur Verringerung der Müdigkeit; Aufklärung der Patienten über Nebenwirkungen wie erhöhtes Infektionsrisiko, Anzeichen/Symptome von Infektionen, Anzeichen/Symptome von Blutungen und wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten.
Nilotinib Tyrosinkinase-Hemmer (TKI) Oral	Myelosuppression; Hautausschlag; Kopfschmerzen	Beurteilung des CBC auf Veränderungen des hämatologischen Status; Patient bei Bedarf nichtduftende Hautfeuchtigkeitscreme auftragen lassen; Patient bei Bedarf zur Einnahme von Paracetamol raten.
Ponatinib-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Oral	Hypertonie; Myelosuppression; Hyperglykämie; Hypophosphatämie; Hautveränderungen; erhöhte LFTs; Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit; Kopfschmerzen	Überwachung des Blutdrucks und Alarmierung des Patienten bei Anzeichen/Symptomen von Bluthochdruck; Überwachung des Blutzuckers und Alarmierung des Patienten bei Anzeichen/Symptomen von Hyperglykämie; Überwachung der LFTs und der Blutchemiewerte; Bereitstellung von Medikamenten und Maßnahmen zur Reduzierung der GI-Belastung.
Rituximab Monoklonaler Antikörper IV	Fieber, Schüttelfrost; Schwäche; Übelkeit; Kopfschmerzen; Husten; Erkältungssymptome	Verabreichung von Anti-Allergie-Prämedikation; kann vorübergehend zu niedrigem Blutdruck führen; dem Patienten raten, sich bei schwerwiegenden Nebenwirkungen an medizinisches Fachpersonal zu wenden
Vincristin Pflanzliches Alkaloid IV	Vesikant; Alopezie; Obstipation; Myelosuppression	Empfohlene Verfahren zur Verhinderung von Medikamentenparavasaten einleiten; Patienten über Anzeichen/Symptome von Medikamentenparavasaten aufklären; Patienten über Nebenwirkungen einschließlich eines erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome von Infektionen, Anzeichen/Symptome von Blutungen und darüber aufklären, wann sie sich an medizinisches Fachpersonal wenden sollten

BP, Blutdruck; CBC, komplettes Blutbild; GI, gastrointestinal; LFT, Leberfunktionstests; IV, intravenös; SQ, subkutan; WBCs, weiße Blutkörperchen
 Quellen: NCCN 2019; <http://chemocare.com/default.aspx>; <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content>

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Referenzen

- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Ph+ Leukemias. *New England Journal of Medicine* 2013; 369:1783–1796
- DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage ALL or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007; 109:5136–5142
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424–447
- Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116–119
- Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult ALL salvage therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2011; 11:54–59
- Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Ph+ ALL. *Blood* 2011; 118:6521–6528
- Gokbuget N, Beck J, Bruggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic Leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German multicenter study group for adult ALL (GMALL). *Blood* 2012; 120:1493
- Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* 2017; 96:1775–1792
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27(Suppl 5): v69–v82
- Hunault-Berer M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic Leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica*. 2011; 96:245–252
- Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015; 16:1547–1555
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Ph+ ALL. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(24):2542–2551
- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult ALL. *Cancer*. 2004; 101(12):2788–2801
- Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA et al. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous Leukemia. *Journal of the American Geriatric Society* 2011; 59:1837–1846
- Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized control trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic Leukemia: CALGB 9111. *Blood* 1998; 92:1556–1564
- Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic Leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108:465–472
- Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph+ ALL who failed imatinib: results from a phase 3 study. *American Journal of Hematology* 2010; 85:164–170
- Maese L, Raetz E. Simplifying 6-MP delivery. *The Hematologist* 2018. Available at: <https://www.hematology.org/Thehematologist/Years-Best/8118.aspx>. Accessed December 2019
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed November 2019
- O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Ph- ALL. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31:676–683
- O'Brien S, Thomas DA, Ravand F, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone in elderly patients with acute lymphocytic Leukemia. *Cancer* 2008; 113:2097–2101
- Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Ph+ ALL with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007a; 110:2309–2315

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). *Cancer* 2007b; 109:2068–2076

Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid Leukemias. *Blood*. 2002; 100:1965-1971

PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated February 2019. Available at: <https://www.cancer.gov/types/Leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>. Accessed October 2019

Ribera JM, Garcia O, Oriol A, et al. PETHEMA group: Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit patients with acute lymphoblastic Leukemia: results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leukemia Research* 2016; 41:12-20

Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016; 128:774-782

Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic Leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106:3760-3767

Sawalha Y, Advani AS. Management of older adults with acute lymphoblastic Leukemia: challenges & current approaches. *International Journal of Hematologic Oncology* 2018; <https://doi.org/10.2217/ijh-2017-0023>

Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic Leukemia predicts risk of relapse. *Leukemia* 2010; 24:715-720

Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic Leukemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *British Journal of Haematology* 2012; 157:463-471

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>. Accessed October 2019

Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; 7, e577; doi:10.1038/bcj.2017.53

Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Ph- precursor B-lineage ALL. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:3880–3889

Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012; 120:5185–5187

Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage ALL patients results in high response rate and prolonged Leukemia-free survival. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29:2493–2498

Wieduwilt MJ. Treatment of ALL in Adults. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 167-181

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Anhang 1. Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten bei ALL

Behandlungsalgorithmus

Die Chemotherapie umfasst eine Induktionstherapie von 1-2 Monaten, Konsolidierungszyklen (abwechselnd) 6-8 Monate und eine Erhaltungstherapie von 2-2,5 Jahren. Eine prophylaktische Behandlung zur Verhinderung eines ZNS-Rückfalls ist obligatorisch

Antikörper-Therapie

Anti-CD22-Immunkonjugate, die gegen CD22 gerichtet sind, werden derzeit untersucht und bereits für Erwachsene R / R ALL, erwachsene MRD+ ALL, pädiatrische R / R ALL registriert

Anti-CD19; Aktivierung patienteneigener T-Zellen, die gegen CD19 gerichtet sind

Bispezifische (CD3/CD19) Blinatumomab wird untersucht

Chimäre Antigenrezeptor-modifizierte T-Zellen, die gegen CD19 gerichtet sind in der frühen Phase der Entwicklung

Gezielte Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Ph+ ALL

Ein Tyrosinkinase-Inhibitor sollte in der Primärtherapie mit einer Chemotherapie kombiniert werden.

Die kontinuierliche Verabreichung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib (400-800 mg/Tag) sollte auch nach der HCT

Es wird eine verlängerte Überwachung von BCR-ABL-1 MRD sowie ein Screening auf Resistenzmutationen empfohlen. Bei persistierender MRD, steigendem MRD-Level oder Resistenzmutation sollte auf einen Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten oder dritten Generation umgestellt werden.

HCT

Allo HCT in CR1 verbessert signifikant OS und EFS bei Hochrisikopatienten/MRD+ Patienten und ist die beste Option nach der Remission für Ph+ ALL und MLLrearranged ALL

Konditionierende Maßnahmen sind altersangepasst mit voller allo HCT versus RIC für ältere Patienten oder Patienten unfit für die volle Konditionierung Die Rolle der Auto-HCT sollte für MRD-negative Patienten untersucht werden, in der Einstellung der klinischen Studien Alle Patienten in CR ≥ 2 sind Kandidaten für allo HCT

Optionen für rezidierte/feuerfeste ALL

Eine vollständige diagnostische Aufarbeitung, die notwendig ist, um klonale Aberrationen auszuschließen/aufzudecken und Grundlagen für gezielte Therapien zu schaffen.

Abweichende Therapie für Patienten mit kurzer versus langer erster Remissionsdauer (>18/24 Monate), bei denen eine Re-Induktion als Behandlung angesehen wird; es gibt keine etablierte Standard-Re-Induktionstherapie, neue Medikamente werden am häufigsten eingesetzt

ALL, akute lymphoblastische Leukämie; Ph, Philadelphia; MRD, messbare Resterkrankung; ZNS, Zentralnervensystem; Ph+, Philadelphia-positiv; HCT, hämatopoetische Zelltransplantation; allo HCT, allogene HCT; CR1, erste komplette Remission; OS, Gesamtüberleben; EFS, ereignisfreies Überleben; RIC, Konditionierung mit reduzierter Intensität; autoHCT, autologe HCT; CR ≥ 2 , zweite oder spätere komplette Remission Angepasst an: Hoelzer 2016

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Ressourcen	
Ressourcen für Gesundheitsexperten	
Leukämie-Behandlungsschemata: akute lymphoblastische Leukämie (ALL)	https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/Leukemia-treatment-regimens-acute-lymphoblastic-Leukemia-all/ https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hematology/acute-lymphoblastic-Leukemia-2/
Ausführliche Informationen zu den bei der Krebsbehandlung eingesetzten Wirkstoffen	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
UK Medical Research Council. Updates über Forschungsaktivitäten im Bereich Krebs	https://mrc.ukri.org/
Cancer Research UK. Informationen über Krebs und Krebsbehandlungen	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
UK Medical Research Council. Updates über Forschungsaktivitäten im Bereich Krebs	https://mrc.ukri.org/
National Institute for Health and Care Excellence. Evidenzbasierte Beratung und Updates zur Krebsbehandlung	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer
Deutsche Krebsgesellschaft: Eine Auflistung von Krebszentren in 6 europäischen Ländern in deutscher und englischer Sprache	https://www.oncomap.de/centerso
National Institute for Health and Care Excellence. Evidenzbasierte Beratung und Updates zur Krebsbehandlung	https://www.nice.org.uk/
Informationen über Forschungsaktivitäten. Auf Deutsch	https://www.krebsgesellschaft.de/
Nationales umfassendes Krebsnetzwerk (NCCN)	https://www.cancer.gov/types/Leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq https://www.Leukemia-net.org/content/patients/Leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf
Informationen über vom National Cancer Institute (NCI) unterstützte klinische Studien suchen	https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/advanced-search
Ressourcen für Patienten und Familien	
Informationen über Chemotherapeutika einschließlich der Behandlung von Nebenwirkungen. Gesponsert von der Cleveland Clinic, US	http://chemocare.com/default.aspx
Patienten-Power. Informationen über ALL und ihre Behandlung	https://patientpower.info/search/?center=&query=acute+lymphoblastic+Leukemia
Krebspezialisten. Chemotherapie, Immuntherapie, gezielte Therapie. Was ist der Unterschied?	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Cancer Research UK. Informationen über Krebs und Krebsbehandlungen, die sich an Patienten richten	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer
Informationen zu Ursachen, Symptomen, Arten und Behandlung der ALL vom Europäischen Leukämienetz	https://www.Leukemia-net.org/content/patients/Leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf
Informationen über akute Leukämie/Krebs. Auf Niederländisch und Englisch	https://www.hovon.nl
Informationen zu allgemeinen Krebsthemen und Forschungshighlights. Auf Deutsch	https://www.krebsgesellschaft.de/

Modul IV: Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie

Kurzinfos

- Es ist schwierig, die Probleme von Patienten mit akuter Leukämie streng auf die Krankheit oder die Behandlung zurückzuführen.
- Myelosuppression (manifestiert als Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie) ist eine häufige und erwartete Nebenwirkung der Behandlung sowie eine Folge der akuten Leukämie selbst
- Mukositis, eine Schädigung des Schleimhautepithels, die hauptsächlich durch Chemotherapie verursacht wird, kann extrem schmerzhaft sein und zu anderen Problemen wie Gewichtsverlust, Anorexie, Dehydrierung und Infektionen führen.
- Unterstützungsmaßnahmen sollten auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten sein, basierend auf Faktoren wie Alter, Leistungsstatus, Ausmaß der Zytopenie, Risiken für infektiöse Komplikationen, Krankheitsstatus und die spezifischen Wirkstoffe, die bei der Behandlung eingesetzt werden.
- Das Pflegepersonal ist gefordert, komplexe Informationen zu verarbeiten, und da das Heim zum Schauplatz für die fortgesetzte Pflege wird, sind sie gefordert, Fähigkeiten zu entwickeln, um nicht nur bei Aktivitäten des täglichen Lebens, sondern auch bei Aktivitäten, die typischerweise im Bereich der Pflege oder medizinischen Behandlung liegen, Unterstützung zu leisten.

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

- A. Einführung
 - B. Bewältigung der frühen Krisenzustände
 - 1. Tumor-Lyse-Syndrom
 - 2. Akute Blutungen
 - 3. Hyperleukozytose
 - 4. Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - C. Umgang mit den Nebenwirkungen von Krankheit und Behandlung
 - 1. Häufige Probleme
 - 2. Febrile Neutropenie
 - D. Besonderheiten bei älteren Erwachsenen mit akuter Leukämie
 - E. Umgang mit dem Patienten, der sich einer hämatopoetischen Zelltransplantation unterzieht
 - 1. Häufige Komplikationen
 - 2. Psychosoziale Themen
 - 3. Längerfristige gesundheitsbezogene Fragen
 - F. Psychosoziale und psychosexuelle Themen im Zusammenhang mit akuter Leukämie und deren Behandlung
 - 1. Distress
 - 2. Sexuelle Aktivität
 - 3. Fragen der Fruchtbarkeit
 - G. Unterstützende Pflege
 - 1. Pharmakologische
 - 2. Transfusionen von Blutprodukten
 - 3. Ernährung, Physiotherapie, Bewegung
 - 4. Pflege für den Betreuer
 - H. Krebs-Überlebensforschung
 - I. Palliativpflege
 - J. Bildungsinitiativen für Patienten und Familien
- Referenzen
- Ressourcen

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Einführung: Betreuung des Patienten mit akuter Leukämie

Bei der Diagnose der akuten Leukämie ist die Zeit für die Patienten und ihre Familien mit Angst, Unsicherheit und vielen Fragen gefüllt (Albrecht 2014). Der Betroffene wird mit einer plötzlichen Veränderung seines Lebensstils konfrontiert, die sich wiederum auf fast alle Bereiche des täglichen Lebens auswirkt. Die schlechte Prognose bei akuter Leukämie im Erwachsenenalter kann die Angst vor der Ungewissheit über die Zukunft und die Angst vor dem Sterben noch verstärken (Nørskov 2019); unbehandelt kann eine akute Leukämie in wenigen Wochen tödlich enden.

Anders als bei anderen Krebsarten ist der Verlauf einer akuten Leukämie mit einem akuten Ausbruch und einer anschließenden intensiven Behandlung verbunden, die oft durch eine erhebliche Symptombelastung erschwert wird, die tiefgreifende Auswirkungen auf das physische, emotionale und psychische Wohlbefinden und die Funktionsfähigkeit haben kann (Chen 2018; Bryant 2015; Albrecht 2014; Papadopoulou 2013; Oliva 2011). In einer Untersuchung, die zum besseren Verständnis der Symptomerfahrung durchgeführt wurde, berichteten Patienten bei der Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Induktionstherapie über signifikante Verbesserungen der globalen körperlichen Gesundheit, signifikante Abnahmen von Müdigkeit, Angst, Depressionen und Schlafstörungen und eine signifikante Steigerung der Lebensqualität (LQ) (Bryant 2018).

Die Therapie der akuten Leukämie hat sich in den letzten Jahren drastisch verändert und bietet nun eine signifikante Verbesserung der Ansprech- und Überlebensraten im Vergleich zu früheren Behandlungsoptionen. Mit wenigen Ausnahmen ist es schwierig, die Probleme von Patienten mit akuter Leukämie streng auf die Krankheit oder die Behandlung zurückzuführen. Die durch diese Probleme notwendige unterstützende Behandlung ist ein wesentlicher Bestandteil des allgemeinen Umgangs mit der akuten Leukämie.

Bewältigung der frühen Krisenzustände

Tumor-Lyse-Syndrom

Das Tumor-Lyse-Syndrom (TLS) ist eine Erkrankung, welche durch die rasche Zerstörung von Tumorzellen entsteht und aufgrund des schlechten klinischen Ausgangs als onkologischer Stoffwechsel-Notfall gilt, wenn sie unerkannt und unbehandelt bleibt. Dieses

Syndrom kann spontan auftreten, tritt aber vor allem bei einer Induktionschemotherapie auf und zeigt sich oft innerhalb von 12-72 Stunden nach Beginn der zytotoxischen Therapie.

Klinische und labortechnische Manifestationen der TLS:

- Hyperurikämie (Harnsäure > 8 mg/dL)
 - Hyperphosphatämie (Phosphor > 4,5 mg/dL)
 - Hyperkaliämie (Kalium > 6 mmol/L)
 - Hypokalzämie (korrigiertes Calcium < 7 mg/dL, ionisiertes Ca < 1,1)
 - Deutliche Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH)
 - Akute Nierenverletzung
 - Herzrhythmusstörungen
 - Krampfanfall/neuromuskuläre Reizbarkeit
- Angepasst von: Emadi 2018

Die Symptome sind in der Regel unspezifisch und können folgende Punkte umfassen:

- Übelkeit mit oder ohne Erbrechen
- Appetitlosigkeit und Müdigkeit
- Dunkler Urin, verminderte Urinausscheidung oder Seitenschmerzen
- Taubheit, Krampfanfälle oder Halluzinationen
- Muskelkrämpfe und Krämpfe
- Herzrasen

Die Standard-TLS-Prophylaxe umfasst die Hydratisierung mit Diurese und die Verabreichung von Allopurinol oder die Behandlung von Rasburicase. Rasburicase ist eine gentechnisch hergestellte rekombinante Form des Enzyms Urat-Oxidase und sollte als Erstbehandlung bei Patienten mit rasch ansteigenden Blastenzahlen, hohem Harnsäuregehalt oder Anzeichen einer beeinträchtigten Nierenfunktion (NCCN 2019) in Betracht gezogen werden. Der Vorteil der Rasburicase gegenüber Allopurinol ist, dass sie einen schnellen Abbau der Serum-Harnsäure ermöglicht, so dass eine Alkalisierung des Urins nicht mehr erforderlich ist. Rasburicase kann jedoch bei einigen Patienten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie verursachen.

Die Behandlung von TLS umfasst

- IV-Flüssigkeiten
- Allopurinol, insbesondere Rasburicase
- Korrektur von Elektrolytimbalancen

Akute Blutungen

Patienten mit akuter Leukämie sind prädisponiert für Blutungen und Gerinnungsanomalien. Diese Gefahr entsteht durch eine chemotherapeutische Anwendung, Gerinnungsstörungen oder die Unterdrückung der Thrombozytenproduktion bei schweren Infektionen.

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Organ/Lokalisierung	Anzeichen/Symptome von Blutungen
Mittleres Blutungsrisiko bei Thrombozytenzahl < 20,000 – 50,000 x 10⁹/L	
Haut	Petechien
Mundhöhle	Gingivale Blutung
Urogenitaltrakt	Übermäßiger Menstruationsfluss, Hämaturie
Risiko schwerer Blutungen mit Thrombozytenzahl ≤ 20,000 x 10⁹/L	
Intrakranielle Blutungen	Starke Kopfschmerzen, steifer Nacken, Erbrechen, Verwirrung
Pulmonale Blutung	Hämoptoe, Atembeschwerden, Zyanose
Gastrointestinale Blutung	Hämatochezie, dunkel/teerartige Stühle

Die prophylaktische Behandlung von Blutungen kann umfassen:

- Thrombozytentransfusionen
- Mesna-Verabreichung
- Verabreichung von Tranexamsäure

Hyperleukozytose (akute Leukämie Blastenschub)

- Die Hyperleukozytose ist bei der Diagnose bei bis zu 20% der AML-Patienten (Männlich 2018) vorhanden, aber relativ selten bei ALL
- Pulmonale Manifestationen können von leichter Atemnot bis zu schwerer lebensbedrohlicher Hypoxie reichen.
- Neurologische Symptome können von leichter Verwirrung über Somnolenz bis hin zu Stupor und Koma reichen; eher fokale als globale neurologische Defizite können beobachtet werden. Zu den häufigen Zeichen/Symptomen gehören: Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Sehverlust, Ganginstabilität, Tinnitus, kraniale Nervenausfälle, Netzhautblutung, Papillenödem und Nackensteifigkeit.
- Andere klinische Manifestationen: akuter Myokardinfarkt/Arrhythmie; Darmischämie/Infarkt; akutes Nierenversagen; Gliedmaßen-Ischämie; Priapismus

Idealerweise sollte die Hyperleukozytose durch eine frühzeitige zytotoxische Therapie, z.B. durch ein 7 + 3 Induktionsschema, verhindert werden. Allerdings ist dies nicht immer möglich. Zu den Maßnahmen zur Behandlung der Hyperleukozytose gehören:

- 1) Zytotoxische Chemotherapie: die wirksamste und vorteilhafteste Behandlung, aber möglicherweise nicht sofort verfügbar, wenn die Diagnose nicht bestätigt wurde.
- 2) Hydroxyharnstoff: empfohlen bei leichten Symptomen

3) Leukapherese: beschränkt auf Patienten mit wahrscheinlichen oder sehr wahrscheinlichen Leukostasebeschwerden (Male 2018; Rölling 2015)

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das Cytokine release syndrome (CRS) kann nach der Therapie mit einigen Arten der Immuntherapie, wie monoklonalen Antikörpern und CAR T-Zellen, auftreten. Es entsteht durch eine große, schnelle Freisetzung von Zytokinen in den Blutkreislauf aus den von der Immuntherapie betroffenen Immunzellen

Die Behandlung von CRS umfasst:

Klinische Manifestationen von CRS:

- Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Anorexie, Myalgie, Arthralgie
- Kopfschmerzen, veränderter Geisteszustand, Delirium, Aphasie, Halluzinationen, Tremor, abnormaler Gang, Krampfanfälle
- Hautausschlag
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Tachypnoe, Hypoxämie, akutes Atemnotsyndrom
- Tachykardie, Hypotonie, erhöhter Pulsdruck, Kardiomyopathie
- Azotemia, erhöhtes Kreatinin
- Transaminitis, Hyperbilirubinämie

Angepasst von: Emadi 2018

- Grad 1 (nicht lebensbedrohliche Symptome) und Grad 2 (Symptome erfordern moderate Eingriffe) bei Fehlen von Komorbiditäten: Unterstützungspflege einschließlich Behandlung der fieberhaften Neutropenie; Überwachung des Flüssigkeitshaushalts; Verabreichung fiebersenkender Medikamente; genaue Überwachung der Herz-, Nieren- und Leberfunktion
- Grad 2 (mit Komorbiditäten und bei älteren Patienten), Grad 3 (Symptome erfordern eine aggressive Behandlung), Grad 4 (Vorhandensein von lebensbedrohlichen Symptomen): Intensive Unterstützungspflege plus Tocilizumab mit oder ohne Kortikosteroide (Emadi 2018)

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Umgang mit den Nebenwirkungen von Krankheit und Behandlung

Umgang mit häufigen Problemen bei Patienten mit akuter Leukämie

Eine **Myelosuppression**, die sich als Reduktion der roten Blutkörperchen (verursacht **Anämie**), der Neutrophilen (**Neutropenie**; verursacht ein erhöhtes Infektionsrisiko) und der Blutplättchen (**Thrombozytopenie**; verursacht ein erhöhtes Blutungsrisiko) manifestiert, ist eine häufige und erwartete Nebenwirkung der bei akuter Leukämie eingesetzten Therapien sowie eine Folge der akuten Leukämie selbst. Die Schwere der Nebenwirkungen von Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie hängt davon ab, wie niedrig das tatsächliche Blutbild der roten Blutkörperchen, Neutrophilen bzw. Thrombozyten und die Dauer der Blutbildverminderung ist.

Anämie und Thrombozytopenie werden in der Regel mit Hilfe von Transfusionsunterstützung behandelt (**Tabelle 1**).

Fatigue wird von der Mehrzahl der Patienten erlebt und kann eine wesentliche Ursache für eine eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit und verminderte Lebensqualität sein (Snowden 2011). Die Gründe für eine Fatigue sind multifaktoriell und reichen von behandelbaren Ursachen (Anämie) bis hin zu psychischen und behandlungsbedingten Ursachen (Sedation, Medikation). Eine krebisbedingte Müdigkeit ist im Vergleich zur normalen Müdigkeit bei gesunden Menschen weniger wahrscheinlich durch Ruhephasen zu lindern, es ist belastender und unterscheidet sich in den täglichen Entwicklungsprofilen (Glaus 1996). Unglücklicherweise wird eine Fatigue von medizinischem Fachpersonal oft unterschätzt. Der Einsatz eines Tools bzw. einer Skala zur Bewertung der Fatigue kann dabei helfen, systematisch und umfassend Daten über die Erfahrungen des Patienten mit der Fatigue zu sammeln.

Infektionsrisiko: Als Folge von **Neutropenie** und **Immunsuppression**; das Risiko variiert je nach Art/ Menge der erhaltenen Chemotherapie, dem Konditionierungsschema für die hämatopoetische Zelltransplantation (HCT) und anderen komorbiden Bedingungen. Zur Verringerung des Infektionsrisikos und des Schweregrades sind vorbeugende Maßnahmen von größter Bedeutung, genauso wichtig ist jedoch die frühzeitige Erkennung der Anzeichen und Symptome einer Infektion und die unverzügliche Einleitung einer geeigneten Behandlung. Die Entscheidungen über den Einsatz und die Auswahl von Antibiotika zur Prävention und Behandlung von Infektionen sollten auf individueller und institutioneller Basis getroffen werden.

Thrombozytopenie: Eine ungewöhnlich geringe Anzahl von Blutplättchen, definiert als $< 100.000/\text{mm}^3$. Mit sinkendem Thrombozytenspiegel steigt das Risiko schwerer Blutungen, und das Risiko spontaner Blutungen ist mit einer Thrombozytenzahl $< 20.000/\text{mm}^3$ verbunden.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei Patienten, die prophylaktische Thrombozytentransfusionen in Höhe von $10.000/\text{mm}^3$ statt $20.000/\text{mm}^3$ erhielten.

Zerebelläre Toxizität: Ein dosisabhängiger Sekundäreffekt von Cytarabin (ARA-C), der normalerweise mit zerebralen Effekten (d.h. Schläfrigkeit, Verwirrung, Desorientierung, Gedächtnisverlust und kognitive Dysfunktion) und zerebellaren Anzeichen wie Dysarthrie, Ataxie, Dysphagie und instabiler Gang beginnt. Die Symptome klingen im Allgemeinen ab, sobald das Cytarabin abgesetzt wird. Das Risiko des Auftretens steigt bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten > 60 Jahre.

Alopezie: Kann nach der Verabreichung bestimmter Chemotherapeutika auftreten und ist häufig nach Transplantationen. Sie geht mit dem Verlust von Kopf- und Körperhaaren einher und ist ein vorübergehender Zustand; die Haare wachsen nach Abschluss der Chemotherapie wieder nach.

Gastrointestinale (GI) Probleme: Häufige GI-Symptome in dieser Einstellung sind:

- orale **Mukositis**
- Ösophagitis
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall

Orale **Mukositis** oder **Stomatitis**: Sie entsteht durch eine Schädigung des Schleimhautepithels, die vor allem durch eine Chemotherapie verursacht wird, und kann extrem schmerzhaft sein und zu anderen Problemen wie Gewichtsverlust, Anorexie, Dehydrierung und Infektionen führen (Pallera 2004; Sonis 2004; Brown 2004). Bei Patienten, die während kürzerer Infusionen der Chemotherapie an Eiswürfeln lutschten oder mit eiskaltem Wasser spülten, wurden geringere Inzidenzen von Mukositis der Grade 3 bis 4 berichtet (Svanberg 2010).

Periphere Neuropathie (PNP): Eine neurologische Funktionsstörung der peripheren, motorischen, sensorischen und autonomen Neuronen (EONS 2012a), die mit der Applikation von Vincristin assoziiert ist und bei einigen Patienten zu Beeinträchtigungen führen kann (Ludwig 2010). Die PNP kann die Lebensqualität aufgrund physischer, sozialer und psychischer Auswirkungen von ungelöschten neuropathischen Schmerzen beeinträchtigen (Tariman 2008). Derzeit gibt es keine wirksamen Medikamente zur Linderung neuropathischer Symptome.

Lungenkomplikationen: Eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation sind diffuse Alveolenblutungen, die durch akut einsetzende alveoläre Infiltrate und Hypoxämie gekennzeichnet sind. Als Risikofaktoren gelten das höhere Alter, die allogene HCT und die myeloablative Konditionierung (Majhail 2006). Die Therapie besteht aus Kortikosteroiden und unterstützender Pflege.

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Tabelle 1: Umgang mit häufigen Problemen bei Patienten mit akuter Leukämie^a

Problem	Klinische Präsentation	Handhabung
Alopezie	Vollständiger Haarausfall	Aufklärung über Ursache und Dauer der Alopezie; psychosoziale Betreuung; Beratung zum Perücken-/Kopfschutz
Anämie	Müdigkeit; Kurzatmigkeit; Brustschmerzen bei Anstrengung; Herzklopfen; Blässe der Haut/ Schleimhäute	Beurteilung von Anzeichen/Symptomen; Aufklärung über das erwartete Auftreten von Anämie; Bluttransfusionen
Anorexie	Gewichtsverlust; Geschmacksveränderungen; Verschlechterung des Allgemeinzustandes; Müdigkeit; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Medikamente als Problemquelle überprüfen; orale Nahrungsergänzungsmittel, IV-Hydrierung; kleine, häufige Mahlzeiten, Kalorienzählung; wöchentliches Gewicht; Ernährungsberatung; die zugrunde liegende Ursache identifizieren und korrigieren
Zerebelläre Toxizität	Somnolenz, Desorientierung, kognitive Dysfunktion; Dysphagie, unsicherer Gang	Vor jeder Dosis neurologische Untersuchung durchführen; Cytarabin bei Auftreten von Anzeichen/Symptomen absetzen
Obstipation	Die Symptome können von gelegentlichem/ intermittierendem Rückgang des Stuhlgangs bis hin zu lebensbedrohlichen Folgen (Obstruktion) reichen.	Beibehaltung einer hohen Flüssigkeitsaufnahme und ballaststoffreichen Ernährung, falls medizinisch sinnvoll; Steigerung der körperlichen Aktivität; Abführ- und Stimulanzien in Betracht ziehen
Durchfall	erhöhte Häufigkeit des Stuhlgangs, lockerer/ wässriger/ weicher Stuhl, Bauchkrämpfe, Dehydrierung, Gewichtsverlust	Die Medikamente als mögliche Ursache überprüfen; den Elektrolytgehalt bewerten; Antidiarrhoika verabreichen, wenn keine GI-Infektion vorliegt; die Flüssigkeitsaufnahme aufrechterhalten/erhöhen; Elektrolytersatz bereitstellen; Stuhlprobe zur Bewertung von enterischen Pathogenen erhalten; Nahrungsergänzungsmittel bereitstellen, wenn angezeigt
Diffuse Alveolarblutung	Kurzatmigkeit, Bluthusten, Fieber, Brustschmerzen, Husten	Regelmäßig auf pulmonale Komplikationen untersuchen; Patienten anweisen, sich bei Auftreten von Symptomen sofort an den Arzt zu wenden
Konjunktivitis	Juckende Augen, Trockenes Gefühl	Täglich Kortikosteroid-Augentropfen auf beide Augen bei Augenproblemen im Zusammenhang mit hochdosiertem Cytarabin
Fatigue	Abnahme der Energie; Unfähigkeit/Differenz bei der Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens; Schlaflosigkeit; keine Ruhe nach dem Schlafen in der Nacht; allgemeine Schwäche	Förderung der körperlichen Aktivität; Bewertung der Nahrungsaufnahme; Festlegung regelmäßiger Schlaf-/Wachperioden; Beratung des Patienten bei der Tagesplanung und Priorisierung von Aktivitäten; Überweisung zur Physiotherapie
Hämorrhagische Zystitis	Hämaturie; schmerzhaftes Wasserlassen; Harndrang / Häufigkeit; Unterbauchschmerzen; Nykturie; Harninkontinenz	Einschätzung und Erkennung von häufigen Anzeichen & Symptomen; IV Hydratisierung; Analgetika
Infektion: Prävention		Handhygiene; Vorsichtsmaßnahmen beim Kontakt mit resistenten Organismen; Einhaltung der allgemeinen Empfehlungen zur Infektionskontrolle; geeignete Pflege des zentralvenösen Katheters; sichere Handhabung und Waschen/Grobkochen von Lebensmitteln; Verabreichung von Koloniestimulationsfaktoren (Liquor); Antibiotikaprophylaxe; Antimykotika-Prophylaxe; Pneumocystis-Pneumonie-Prophylaxe; antivirale Prophylaxe
Infektion: Management	Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Unwohlsein, Übelkeit, Hypotonie, Hypoxie; Sepsis (Temperatur > 38,5°C, Tachykardie, Muskelschwäche, Müdigkeit, Verwirrung, Blutdruckabfall)	Regelmäßige Überwachung auf Anzeichen & Symptome der Infektion (Mundhöhle, Katheteraustrittsstelle); Verabreichung von G-CSF bis zur Genesung der Neutrophilen; Dosis reduzieren oder absetzen, wenn die Neutrophilenzahl <500/mm ³ ist; Infektionsprophylaxe mit Antibakterien, Antiviren- und Antimykotika; Überwachung auf Anzeichen & Symptome der Infektion; bei Fieber Einleitung von Breitbandantibiotika, Acetaminophen, Hydratation, Symptommanagement

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Problem	Klinische Präsentation	Handhabung
Übelkeit	Anorexie, Gewichtsverlust; verminderter Hautturgor, Dehydrierung; Unterernährung, wenn schwer	Beurteilung der Übelkeitsmuster; Bestimmung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten; Bestimmung der Art der Übelkeit (akut, verzögert, vorausschauend, bahnbrechend, therapieresistent); kann bei schwerer Übelkeit IV-Flüssigkeit oder Ernährungsunterstützung erfordern
Orale Ulzerationen (Mucositis/Stomatitis)	Schmerz, Erythem, Ulzerationen, der Mundschleimhaut; schwieriges Schlucken	Mundpflege 5-6 mal/Tag; Verabreichung von lokalen/systemischen Analgetika; diätetische Modifikationen (feuchte/weiche Lebensmittel; Vermeidung von sauren, scharfen, salzigen Lebensmitteln)
Schmerz	Der Patient berichtet von neuen oder veränderten Schmerzen	Routinemäßige Beurteilung der Schmerzen in allen Stadien der Erkrankung; Beurteilung der Wirkung von Analgetika und Modifikation der Art des Mittels, Titration der Dosen auf Wirksamkeit; lokale Strahlentherapie kann eine Schmerzlinderung bewirken; ggf. Beratung durch einen Schmerzspezialisten
Sepsis	Temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$; Schüttelfrost, Schüttelfrost, verfärbte/klamme Haut; „Unwohlsein“; vermindertes Wasserlassen; Veränderungen des psychischen Zustands; Tachykardie; Tachypnoe; Hypotonie	Häufige Überwachung von VS und Beurteilung auf subtile Zustandsänderungen; Sauerstofftherapie; Blutkulturen; IV-Antibiotika; IV-Hydratation
Hautausschlag, trockene Haut	Symptome allgemein selbstbegrenzend	Antihistaminika zur symptomatischen Behandlung; Beurteilung auf mögliche schwere Arzneimittelreaktionen
Thrombozytopenie	Schleimhaut-/Gastrointestinalblutungen; verstärkte Blutergüsse, schwierige Blutungsstillung; Petechien; Sickers aus der Katheteraustrittsstelle	Anamnese der Blutung; Blutungsvorkehrungen einleiten; Überwachung von CBC, Differentialdiagnose und Thrombozytenzahl; Untersuchung von Schleimhäuten, Skleren, Haut; neurologische Beurteilung der Symptome einer intrakraniellen Blutung; Medikamentendosierung reduzieren oder absetzen, wenn die Thrombozytenzahl $25\ 000/\text{mm}^3$
Erbrechen	Leichte (1 Episode/24 Stunden) bis schwere (6 Episoden/24 Stunden); lebensbedrohliche Folgen, wenn schwerwiegend	Kann selbstbegrenzend sein; Antiemetikum anbieten; schädliche Reize vermeiden; kann IV-Flüssigkeit oder Ernährungsunterstützung erfordern, wenn sie schwerwiegend ist.

^a Probleme, die in dieser Tabelle dargestellt werden, können mit der akuten Leukämie selbst, den Nebenwirkungen der Behandlung und/oder den Nebenwirkungen/Komplikationen der hämatopoetischen Zelltransplantation (HCT) zusammenhängen; b Sollte Patienten mit einem Risiko für Pneumocystis-Pneumonie CBC, vollständiges Blutbild; G-CSF, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; IV, intravenös; VS, Vitalparameter, verabreicht werden;
Referenzen: EONS 2012b; Kenyon 2018; Majhail 2006; Snowden 2011; Tariman 2008; Wallhult 2018; Wilson 2018

Febrile Neutropenie

Die febrile Neutropenie ist definiert als eine orale Temperatur von $> 38,3^\circ\text{C}$ oder zwei aufeinanderfolgende Messungen von $> 38^\circ\text{C}$ für 2 Stunden und eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$, oder es wird erwartet, dass sie unter diesen Wert fällt. Geringe Neutrophilenzahlen sind eine Folge der akuten

Leukämie, der Behandlung mit Chemotherapeutika und der für die HCT verwendeten Konditionierungsschemata. Eine Störung der Schleimhautbeschaffenheit ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Bakteriämie. Dadurch, dass der Patient in einer Neutropenie ist, kann es sein, dass typische Anzeichen und Symptome einer Infektion (d.h. Wärme und Schwellung) nicht vorhanden sind.

Tabelle 2: Behandlung der fiebrigen Neutropenie

Behandlungsstufen	Massnahmen
Vorbeugende Maßnahmen	Gute Handreinigung/Hygiene Kontaktvermeidung von Personen mit Infektionssymptomen Mundhygiene und Hautpflege zur Erhaltung der Schleimhautbarriere Routinemäßige Überwachung von Screening-Kulturen auf bakterielle und/oder Pilzinfektionen Antimikrobielle Mittel zur Verabreichung von bakteriellen, viralen und fungalen Erregerprophylaxen ^a G-CSF

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Tabelle 2: Behandlung der fiebrigen Neutropenie

Behandlungsstufen	Massnahmen
Bewertung	Einschätzung der Kreislauf- und Atemfunktion, des Magen-Darm-Traktes; Haut; Dammregion/Urogenitalausfluss; Oropharynx; Zentralnervensystem
Behandlung	Schnelle Einleitung einer Breitbandantibiotika-Deckung Blutkulturen aus peripherem Blut und zentralen Leitungen; Sputum- und Stuhlkulturen Urinanalyse; Brust-Röntgenaufnahme/Computertomographie Empirische antimykotische Behandlung bei Fieber über 4 Tage
HCT	Eine Virusprophylaxe kann über längere Zeiträume und in höheren Dosen aufrechterhalten werden. Therapie erforderlich, wenn der Patient CMV-seropositiv ist. Auf Grund des hohen Risikos einer Infektion mit verkapselten Organismen kann TMP/SMX prophylaktisch verabreicht werden

^a Der Einsatz sollte auf Patienten mit einem hohen Risiko für fiebrige Neutropenie, CMV, Zytomegalievirus, G-CSF, Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor, HCT, hämatopoetische Zelltransplantation beschränkt werden.

Übernommen von: Lucas 2018; Klastersky 2016

Entscheidungen über den Einsatz und die Auswahl von Antibiotika zur Verhütung und Behandlung von Infektionen sollten auf der Grundlage der einzelnen Zentren berücksichtigt werden. Weitere Maßnahmen zur Prophylaxe und Behandlung von einer Neutropenie sind

- der Beginn einer empirischen antimikrobiellen Breitspektrumtherapie ist bei fiebrhaften Patienten, die hochgradig neutropen sind, absolut notwendig.
- die Transfusionen von roten Blutkörperchen können bei ausgewählten Patienten mit aplastischem Knochenmark und schweren Infektionen, die nicht auf Antibiotika ansprechen, von Vorteil sein
- Prophylaktische orale Antibiotika bei Patienten mit zu erwartender langanhaltender, tiefgreifender Granulozytopenie
- Serienmäßige Kontrollkulturen aus dem Blut können hilfreich sein, um das Vorhandensein oder den Erwerb resistenter Organismen nachzuweisen.

Erwägungen bei älteren Erwachsenen

Da die meisten Behandlungsschemata aggressiv sind, werden ältere Erwachsene mit akuter Leukämie sehr häufig altersangepasst behandelt (siehe Modul 3 und Modul 4). Ältere Patienten haben häufiger schlechte gesundheitliche Folgen wie längere Perioden der

Neutropenie, erhöhte Infektionsraten und längere Krankenhausaufenthalte (Oran 2012). Im Vergleich zu jüngeren Patienten erreichen sie auch seltener eine vollständige Remission und bleiben frei von einem Rezidiv (Klepin 2014; Oliva 2011). Außerdem können die Behandlungsmethoden die körperlichen und funktionellen Fähigkeiten, die gesundheitlichen Ergebnisse und die allgemeine Lebensqualität verändern (Storey 2017).

Um Komorbiditäten und Symptome bei älteren Patienten mit akuter Leukämie besser bewältigen zu können, ist eine patientenzentrierte und ganzheitliche Betreuung erforderlich (Storey 2017). Diese Vorgehensweise kann zu einer verbesserten körperlichen Funktion und einer gesteigerten Lebensqualität in dieser Bevölkerungsgruppe führen.

Umgang mit dem Patienten, der sich einer hämatopoetischen Zelltransplantation unterzieht

Die Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HCT) ist eine intensive Behandlungsoption bei akuter Leukämie. Die Komplikationen der HCT können schwerwiegend sein und erhebliche Auswirkungen auf die körperliche Funktion und die Lebensqualität des Patienten haben (Tabelle 3) (Cohen, 2012; Mosher, 2011).

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Tabelle 3: Komplikationen der hämatopoetischen Zelltransplantation

Komplikation	Klinische und pathologische Besonderheiten
Akute GvHD	Hautausschlag mit charakteristischen histologischen Merkmalen, ± Fieber, ± Kapillarlecksyndrom, ± cholestatische Hepatopathie mit charakteristischer Pathologie; Bauchschmerzen; Durchfall
Chronische GvHD	Infektionen, lähmende Gewebeschäden, die zu einer irreversiblen Fibrosierung führen; betrifft Haut, Augen, Mundhöhle, Leber, Faszien
Hyperakute GvHD	GvHD mit einem Beginn vor der Gravur; Typische GvHD, obwohl oft unvermittelter und schwerer
Autologe GvHD	Überwiegend Hautbeteiligung (Hautausschlag mit charakteristischen histologischen Merkmalen); ± Durchfall; die Symptome können sich mit denen des Graftment-Syndroms überschneiden, weniger ausgeprägte Ödembildung
Hämatopoetische Transplantatabstoßung	Fieber, Kapillarlecksyndrom ohne Engraftment, oftmals einhergehend mit der Erholung der Zellzahl („Wirtszellen“)

GvHD, Graft-versus-Host-Disease
Angepasst von: Spitzer 2015

Psychosoziale Themen

Neben den klinischen Komplikationen der HCT treten bei den Patienten belastende körperliche und psychische Symptome auf, wie z.B. starke Müdigkeit, Schwäche, Schlafstörungen, Angst, Appetitlosigkeit, Darmprobleme und Schmerzen (Cohen 2012; Bevans 2008). Bei Patienten, die sich einer HCT unterziehen, wurde über eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität und eine sich deutlich verschlechternde Depression während des Krankenhausaufenthaltes berichtet, die mit der Ausgangssituation von Angst und Depression korreliert waren (El-Jawahri 2014). Betroffene können Enttäuschung und Angst empfinden, wenn die Transplantation fehlschlägt, und Gefühle von Wut, Verrat, Trauer, Depression und Hoffnungslosigkeit ausdrücken (Hutt 2018).

Längerfristige gesundheitsbezogene Probleme

Während eine allo HCT die zugrundeliegende akute Leukämie heilen kann, besteht ein hohes Risiko für Spät komplikationen, welche die funktionellen Defizite verursachen und die Lebensqualität negativ beeinflussen können. Deshalb werden Screening und präventive Maßnahmen für Langzeitüberlebende einer HCT dringend empfohlen (siehe Majhail 2012). Betreuungspläne und Aufklärungsmaßnahmen sollten auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten ausgerichtet sein, um ihnen und ihren Betreuern zu helfen, die Spätfolgen einer HCT besser zu bewältigen und damit umzugehen (Valenta 2017).

Psychosoziale und psychosexuelle Themen im Zusammenhang mit akuter Leukämie und ihrer Behandlung

Die Wahrnehmung der Person, die hinter der onkologischen Erkrankung steht, ist ein wesentlicher Bestandteil einer mitfühlenden, qualitativ hochwertigen Krebsbehandlung (Holland 2007). Oft wird das Gefühl des Verlusts der Autonomie erlebt, da es den Patienten angesichts des Verlusts der persönlichen Kontrolle, der Unabhängigkeit und der Normalität im Alltag immer schwerer fällt, die Kontrolle über ihre neue Situation zu behalten (Papadopoulou 2013).

Das medizinische Fachpersonal muss sich Zeit nehmen, um die tiefgreifenden Veränderungen zu berücksichtigen, die die Diagnose und Behandlung der akuten Leukämie auf die Lebensqualität ausübt. Gemäß einer Literatursynthese beginnt der Einfluss der akuten Leukämie auf die Lebensqualität mit der Zeit nach der Diagnose bis zum Ende der Behandlung (Papadopoulou 2013). Aus diesem Grund sollten psychosoziale Interventionen zum Zeitpunkt der Diagnose beginnen; eine rechtzeitige Aufmerksamkeit gegenüber dem Patienten für psychosoziale Themen kann die langfristigen Ergebnisse und die Lebensqualität wesentlich verbessern (Bugos 2015).

Die Auswirkungen der Diagnose und die damit verbundene Behandlung von der akuten Leukämie werden ermittelt, um den Bedarf an sozialer Unterstützung durch medizinisches Fachpersonal, soziale Netzwerke (Familie und Freunde) und andere

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Patienten mit akuter Leukämie zu erhöhen (Nørskov 2019). Außerdem kann eine soziale Unterstützung Bewältigungsstrategien erleichtern (Nørskov 2019) und die pathogenen psychologischen Auswirkungen der akuten Leukämie verhindern sowie reduzieren (Papadopoulou 2013). In der Tat kann die Unterstützung durch andere Patienten ein einzigartiges Gefühl des Verstandenwerdens vermitteln, das von wohlmeinenden Familienangehörigen, Freunden oder Mitgliedern des Gesundheitsteams möglicherweise nicht erreicht werden kann.

Psychosoziale Themen mit Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patienten mit akuter Leukämie

Psychologische	Bewältigung Depression Angst Kognitive Funktion Verzweiflung
Sozial	Fehlende Lebensereignisse Langwierige Krankenhausbesuche/ Krankenhauseinweisungen Finanzielle Belastung Isolation von Familie, Freunden, Haustieren

Angepasst von: Corbitt 2018

Distress

Der Begriff „Distress“ ist kein präziser klinischer Begriff, kann aber Stimmungsstörungen einschließlich schwerer Depressionen und Anpassungsstörungen identifizieren. Dieser Begriff ist für Fachleute im Gesundheitswesen, die mit Krebspatienten arbeiten, von Nutzen. Akute leukämiekranken Patienten empfinden während des Krankheitsverlaufs oft mehr oder weniger starke Belastungen. Die Konsequenzen von unbehandeltem und unerkanntem Distress können zu schlechter Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung, verlängerten Krankenhausaufenthalten und einer reduzierten Lebensqualität führen (Albrecht 2014; Carlson 2012). Der Distress bei Patienten mit Leukämie ist mehrdimensional, quantifizierbar, subjektiv und zeitlich und kann durch Faktoren wie Bildungsgrad, Alter und Geschlecht beeinflusst werden: d.h. jüngere und weibliche Patienten sind tendenziell anfälliger für Distress als ältere Männer (Albrecht 2017).

Empfehlungen zur Bewältigung von Distress und zur Unterstützung des psychosozialen Wohlbefindens:

- Sobald die Diagnose gestellt ist, kann der Patient durch eine einfache Befragung nach der Notlage beurteilt werden: „Wie ist Ihr Distress auf einer Skala von 0 bis 10?“. Eine Bewertung von ≥ 4 kann auf die Notwendigkeit weiterer Fragen und die mögliche Überweisung an einen psychosozialen Dienst hinweisen; wiederholte Beurteilung an Schlüsselpunkten des Pflegeverlaufs und in Krisenzeiten wie Remission, Rückfall und Fortschreiten der Krankheit

- den Patienten helfen, die alten Bezugssysteme zu identifizieren, um sich einen Sinn für das zu machen, was sie gerade erleben
- Die Patientenautonomie bewahren und sie in die Entscheidungsfindung einbeziehen, um das Gefühl der Kontrolle zu verstärken und den Distress zu reduzieren
- Die Spiritualität für die Patienten zu fördern, für jene wo es ein wichtiges Element in ihrem Leben ist
- Zusammenarbeit mit dem Patienten, um effektive Bewältigungsstrategien zu identifizieren
- Antidepressiva vorschlagen, die wirksam sein können, um das Gefühl der Depression zu reduzieren
- Implementierung psychoedukativer Interventionen wie Problemlösungstherapie und Beratung zu Techniken zur Verbesserung der Kommunikation
- Auf Unterstützungsgruppen verweisen
- Vorschlag zu einem Kognitiv- und Verhaltenstherapeutischen Ansatz zur Bewältigung von Angst und Depression, Möglichkeiten zur Verbesserung der Lebensqualität
- Aktivitäten wie Entspannungstechniken, Meditation, Yoga, regelmäßige Bewegung, Massage, Visualisierung und eventuell Ernährungsumstellung vorschlagen

Quellen: Papadopoulou 2013; Carlson 2012; Cooke 2009; NCCN 1999

Sexuelle Aktivität

Die Geschlechtsidentität, die sexuelle Präferenz und die Art der sexuellen Handlungen beeinflussen den Aufklärungs- und Informationsbedarf des Patienten. Bei den Inhalten der Patientenaufklärung über sexuelle Aktivitäten sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Blutplättchenzahl
- Infektionsgefahr
- Verwendung von Schutz- und Barrieremitteln (Kondome)
- Verwendung von wasserbasierenden Gleitmitteln
- Gute Hygiene für beide Partner
- Schutz des Partners vor der Exposition gegenüber gefährlichen Medikamenten für 48 Stunden (Corbitt 2018)

Fruchtbarkeit

Eine Anmerkung der Fruchtbarkeitsoptionen sollte zum Zeitpunkt der Diagnose geführt werden.

Zu den Themen, die für die Diskussion mit weiblichen Patientinnen in Betracht gezogen werden sollten, gehören:

- Aufklärung über die Möglichkeiten, frühzeitige Überweisung an einen Fruchtbarkeitsspezialisten. Zeit für die Entscheidungsfindung kann schwierig sein, da die Behandlung von einer Leukämie schnell begonnen werden muss

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

- Idealerweise sollte die Entnahme der Eizellen vor Beginn der Behandlung erfolgen. Die Kosten der Eizellen- und/oder Embryonenerhaltung sind oft unerschwinglich, eine Überweisung an ein gemeinnütziges Hilfsprogramm könnte angebracht sein.
- Die Notwendigkeit, Entscheidungen zur zukünftigen Familienplanung zu treffen, kann sich negativ auf die Lebensqualität auswirken; der Patient muss möglicherweise den Verlust der natürlichen Familienplanungsoption betrauern (Corbitt 2018)

Themen, die für die Diskussion mit männlichen Patienten in Betracht gezogen werden sollten:

- Besprechung der Optionen für die Kryokonservierung von Spermien, Berücksichtigung des Samenspenders, wenn eine Kryokonservierung nicht möglich ist
- Beratung der Patientin/Familie über die finanziellen Auswirkungen der Gebühren der Samenbank
- Der Stress bei der Diagnose und schnelle Entscheidungen bei Fruchtbarkeitsproblemen kann zu einer unangemessenen Belastung und erfolglosen Versuchen der Samengewinnung führen
- Berücksichtigung der Fruchtbarkeitsrisiken der zu verwendenden Chemotherapeutika (Corbitt 2018)

Unterstützende Pflege

Eine unterstützende Behandlung besteht darin, den Patienten zu helfen, sowohl die Symptome ihrer Erkrankung als auch eventuelle Nebenwirkungen, die durch die Behandlung auftreten können, zu bewältigen. Unterstützende Pflegemaßnahmen sollten auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten sein, basierend auf Faktoren wie Alter, Leistungsstatus, dem Ausmaß der Zytopenie vor und während der Therapie, Risiken für infektiöse Komplikationen, Krankheitsstatus und die spezifischen Wirkstoffe, die im Leukämie-Behandlungsschema verwendet werden (NCCN 2019). Durch Maßnahmen wie Antiemetika, Analgetika, Blutprodukttransfusionen (Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen), Tumolyseprophylaxe, Antiinfektiva-Prophylaxe, Wachstumsfaktorunterstützung sowie Nahrungsergänzung, Entspannungstechniken und emotionale Unterstützungen können die Symptombelastung verringert und die Lebensqualität verbessert werden.

Arzneimittel

- Antiemetika zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen: Serotonin-Rezeptor-Antagonisten und/oder Neurokinin 1-Rezeptor-Antagonisten
- Analgetika zur Linderung von Schmerzen/Beschwerden

- Programme und Mittel zur Aufrechterhaltung des Stuhlgangs und zur Vorbeugung von Verstopfung (besonders wenn der Patient Vincristin erhält)
- Anwendung des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) bei der Verabreichung einer myelosuppressiven Therapie

Transfusionen von Blutprodukten

Die Gabe von Blutprodukten wie Thrombozyten und Erythrozyten (Erythrozyten) kann notwendig sein, um den Patienten in Zeiten der **Myelosuppression** zu unterstützen.

- Leukozytendepletierte Blutprodukte sollten zur Unterstützung der Transfusion verwendet werden.
- Bestrahlte Blutprodukte für Patienten, die eine **immunosuppressive Therapie** erhalten (z.B. Fludarabin-basierte Programme, HCT)
- Bei Patienten, die eine Alloimmunisierung gegen HLA-spezifische Antigene aufweisen, kann die **HLA-Typisierung** zur Auswahl von Thrombozytenspendern verwendet werden.

Ernährung, Physiotherapie, Bewegung

Eine Reihe von Faktoren kann den Ernährungszustand beeinflussen und möglicherweise zu Unterernährung führen:

- Eine intensive Chemotherapie und andere Medikamente können den Geschmacks- und Geruchssinn beeinflussen, wodurch die Lieblings Speisen manchmal unattraktiv werden
- Mundschleimhautentzündung kann zu schmerzhafter Nahrungsaufnahme führen
- Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können die Lust am Essen und/oder die Aufnahme von Nährstoffen durch den Darm beeinträchtigen
- Anorexie oder eine früh eintretende Sättigung kann die Aufnahme von Lebensmitteln und essentiellen Nährstoffen reduzieren

Ernährungswissenschaftliche Interventionen:

- Körperliche Beurteilung einschließlich eines Tests der Muskelfunktion
- Bewertung der Ernährung mit einem validierten Instrument und/oder Überweisung an einen Ernährungsberater
- Ernährungsunterstützung in Form von oralen Nahrungsergänzungsmitteln
- Erwägung der enteralen oder parenteralen Unterstützung bei >10% Gewichtsverlust (NCCN 2019)

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Studien über den Zeitpunkt, die Dauer und die Intensität der körperlichen Betätigung fehlen oder sind umstritten. Allerdings gibt es einige Hinweise, die den Nutzen von körperlicher Aktivität auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und die Symptomkontrolle sowie die Bewältigung der Müdigkeit unterstützen. Empfehlungen für körperliche Aktivität sind:

- Beratung mit einem Physiotherapeuten
- Mittleres bis intensives Aerobic (soweit es die körperliche Verfassung erlaubt) zur Erhaltung und Verbesserung der Muskelmasse und Kraft

Pflege für den Betreuer

Sowohl Patienten als auch das Pflegepersonal müssen sich auf die Diagnose der akuten Leukämie vorbereiten, wie sie den einzelnen Patienten betrifft und welche Änderungen im Lebensstil notwendig sind, um das Gefühl zu erhöhen, mit der Krankheit leben zu können. Die Pflegekräfte sind gefordert, komplexe Informationen oft sehr schnell zu verarbeiten, und da

das Zuhause zum Schauplatz für die fortgesetzte Pflege wird, sind sie gefordert, Fähigkeiten zu entwickeln, um nicht nur bei Aktivitäten des täglichen Lebens, sondern auch bei Aktivitäten, die typischerweise im Bereich der Pflege oder medizinischen Behandlung liegen, Unterstützung zu leisten (Tabelle 4). Familien dienen als primäre Unterstützungsquellen während der Behandlung (Papadopoulou 2013). Pflegepersonen können Angehörige des Patienten, Freunde, Bekannte oder Freiwillige sein (Kurtin 2013) und ihre Anzahl und Anwesenheit ist je nach Zustand des Patienten unterschiedlich.

Eine Pflegekraft spielt eine wesentliche Rolle bei der Erzielung und Aufrechterhaltung optimaler Ergebnisse während des gesamten Krankheitsprozesses. Neben der Unterstützung kämpft die Pflegeperson auch mit ihren eigenen Gefühlen über die Diagnose und der Unsicherheit über zukünftige Ereignisse und deren Bewältigung. Das medizinische Fachpersonal muss die Rolle der Pflegeperson, die Dynamik der Beziehung zwischen Pflegeperson und Patient sowie die Ursachen für tatsächlichen und potenziellen Stress der Pflegeperson verstehen (Kurtin 2013).

Tabelle 4: Schlüsselemente der Pflegerolle

Direkte Pflegeaktivitäten	Nebenwirkungen der Behandlung überwachen und berichten Medikamente beschaffen und verabreichen Entscheidungen darüber treffen, wann ein Gesundheitsdienstleister hinzugezogen wird Entscheidungen über die Verabreichung von Medikamenten „nach Bedarf“ treffen Technische Abläufe durchführen (Verbandswechsel, Infusion- und Applikationsmanagement)
Indirekte Pflegeaktivitäten	Als Ansprechpartner für das Behandlungsteam dienen Als Ansprechpartner für Familie, Freunde und Bekannte dienen Als Patientenführer dienen Haushalt verwalten Verwalten von Kranken- und Versicherungsformularen sowie Rechnungen Transport organisieren
Emotionale Unterstützung	Medizinische Erwartungen ausbalancieren und gleichzeitig die Hoffnung bewahren Aktives Zuhören Beruhigung, emotionaler Komfort schaffen

Angepasst von: Kurtin 2013

Mit zunehmender Verkürzung der Krankenhausaufenthalte wird das Selbstmanagement im häuslichen Umfeld immer stärker ausgeprägt. Deshalb ist es wichtig, Patienten und ihren Betreuern klare Anweisungen zur Erkennung und Bewältigung von Behandlungsnebenwirkungen zu geben, um die Ergebnisse zu optimieren.

Die Ansprüche an die Pflege führen zu Veränderungen in der bisherigen Rolle der Pflegenden, dem emotionalen Wohlbefinden, den sozialen Aktivitäten und der Beschäftigung. Der Grad der Pflege, den der Patient benötigt, beeinflusst das Leben der pflegenden Angehörigen stark und kann sich möglicherweise negativ auf deren Gesundheitszustand auswirken. Oftmals

benötigen die pflegenden Angehörigen die nötige Unterstützung, Gesundheitsfürsorge, psychosoziale und finanzielle Unterstützung, um die vielen Bedürfnisse des Patienten zu erfüllen, erhalten tun diese dies oftmals aber nicht.

Die Betreuung ist ein belastendes Unterfangen; im Sinne der Prävention sollte bewertet werden, inwieweit das Leben und die Gesundheit des Betreuers negativ beeinflusst werden und Empfehlungen zu Interventionen gegeben werden können, um die negativen Auswirkungen der Betreuung zu reduzieren (Bevans 2012). Interventionen zur Unterstützung der pflegenden Angehörigen:

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

- Individuelle Ausbildung der pflegenden Angehörigen
- Konsistente und klare Informationen bereitstellen, wichtige Konzepte verstärken
- Schriftliches Material zur Verfügung stellen
- Empfehlung, ein Tagebuch oder Protokoll über Behandlungen, Blutbilder, Transfusionen und Nebenwirkungen, die verabreichte Behandlung und das Ergebnis zu führen
- Förderung der Entlassung aus der Pflege des Patienten und Fortsetzung der Hobbys
- Förderung von Stress-Management-Praktiken wie Gehen und Meditation
- Vorschläge für Krankenhaus- und Gemeinschaftsressourcen zur Unterstützung der Bewältigung
- Bereitstellung von Kriterien und Handeln in Notfallsituationen
- Ermutigung der Pflegeperson, bei Bedarf Hilfe und/oder Unterstützung zu suchen

Krebsüberlebensrate

Die Krebsüberlebensrate ist definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Lebensende (NCI 2016). Wesentliche Bestandteile der Überlebensfürsorge sind:

- Prävention und Erkennung von Krebsneuerkrankungen und Krebsrezidiven
- Überwachung auf Krebsausbreitung, Rückfall oder Zweitkrebs
- Intervention bei Folgen von Krebs und dessen Behandlung
- Koordination zwischen Spezialisten und Primärversorgern, um sicherzustellen, dass alle Gesundheitsbedürfnisse der Überlebenden erfüllt werden (Hewitt 2006)

Die onkologischen Fachpflegekräfte sind Experten im Umgang mit vielen Problemen, welche Überlebende von akuter Leukämie betreffen, sie sind entscheidend für die Bereitstellung der oben aufgeführten wesentlichen Komponenten der Versorgung (Bugos 2015). Eine erfolgreiche Überlebensfürsorge erfordert einen multidisziplinären Einsatz und einen Teamansatz. Das übergreifende Ziel der Krebsüberlebensrate ist es, die Überlebenden und ihre Familien zu stärken (Morgan 2009).

Palliativpflege

Das interdisziplinäre Team muss erkennen, wenn ein Patient eine fortschreitende und unheilbare Krankheit hat, die so weit fortgeschritten ist, dass der Tod innerhalb der nächsten Monate wahrscheinlich ist. Die Gespräche mit dem Patienten und seinen Angehörigen über das Recht, weitere medizinische Behandlungen oder sogar unterstützende Pflege anzunehmen oder abzulehnen, sollten frühzeitig eingeleitet werden, gefolgt von Diskussionen über die Präferenzen des Patienten und des Pflegeteams für jede Art des potentiellen zukünftigen Versorgungsauftrags, und darüber, wie diese Pflege stattfinden sollte. Selbst wenn der Patient sich dem Endstadium nähert und spezifische Krebsbehandlungen eingestellt wurden, können Blut- und Thrombozytentransfusionen zur Erhaltung der Lebensqualität beitragen, indem sie die Belastungsdyspnoe lindern und Blutungen verhindern (Snowden 2011). Eine rechtzeitige Überweisung an ein Palliativmedizinisches Team oder ein Hospiz ermöglicht es den Teammitgliedern, sich mit dem Patienten und seiner Familie vertraut zu machen, auch wenn die Behandlung signifikanter Symptome nicht unmittelbar erforderlich ist.

Bildungsinitiativen für Patienten und Familien

Die Aufklärung der Patienten und ihrer Familien hat mehrere Vorteile. Zunächst einmal kann die Aufklärung die Zufriedenheit erhöhen, was die Therapietreue steigern kann. Durch die Bereitstellung präziser Informationen können Patienten auf Verfahren und Behandlungen vorbereitet werden, wodurch Ängste und Ärger verringert werden können. Die Patienten und ihre Familien sind weniger von Nebenwirkungen betroffen, wenn sie sich über Selbsthilfestrategien bewusst sind, die sie zu ihrer Linderung einsetzen können (Ferrell 1995). Schließlich stärkt die Aufklärung die Kommunikationskanäle und das Vertrauen zwischen Patienten und den Leistungserbringer der medizinischen und pflegerischen Versorgung.

Eine Reihe von individuellen Variablen beeinflussen die Bildungspräferenzen von Krebspatienten:

- Bildung und Kenntnisstand
- Kultur und Religion
- Geschlecht;
- Alter und Entwicklungsstand
- Bisherige Erfahrungen
- Gesundheitszustand
- Coping-Stil
- Persönlichkeit (Ream 2000)

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Referenzen

- Albrecht TA, Boyiadzis M, Elswick RK, et al. Symptom management and psychosocial needs of adults with acute myeloid Leukemia during induction treatment: a pilot study. *Cancer Nursing* 2017; 40:E31-E38
- Albrecht TA, Rosenzweig M. Distress in patients with acute Leukemia: A concept analysis. *Cancer Nursing* 2014; 37:218-226
- Bevans MF, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. *Journal of the American Medical Association* 2012; 307: 398-403
- Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Supportive Care in Cancer* 2008; 16:1243-1254
- Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Seminars in Oncology Nursing* 2004; 20: 16-21
- Bryant AL, Gosselin T, Coffman EM, et al. Symptoms, mobility and function, and quality of life in adults with acute Leukemia during initial hospitalization. *Oncology Nursing Forum* 2018; 653-664
- Bryant AL, Walton AL, Shaw-Kokot J, et al. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute Leukemia: a systematic review. *Oncology Nursing Forum* 2015; 42:E91-E101
- Bugos KG. Issues in adult blood cancer survivorship care. *Seminars in Oncology Nursing* 2015; 31:60-66
- Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for distress and unmet needs in patients with cancer: review and recommendations. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:1160-1177
- Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al. Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Pain and Symptom Management* 2012; 44:168-180
- Cooke L, Gemmill R, Kravits K, Grant M. Psychological consequences of hematopoietic stem cell transplant. *Seminars in Oncology Nursing* 2009; 25:139-150
- Corbitt N, Kendall T. Psychosexual aspects of management of acute Leukemia. In: Emadi A and Karp JE (Eds). *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 273-278
- El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2014; 121:951-959
- Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012a. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf>. Accessed: November 2019
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Pain: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012b. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPainEnglish.pdf>. Accessed: November 2019
- Ferrell M, Grant M, Chan J, et al. The impact of cancer pain education on family caregivers of elderly patients. *Oncology Nursing Forum* 1995; 22:1211-1218
- Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *European Journal of Cancer Care* 1996 5:8-23
- Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. (Eds.). *From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition*. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition>. Accessed: November 2019
- Holland JC, Bultz BD. The NCCN Guideline for Distress Management: A case for making distress the sixth vital sign. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2007; 5:1-7
- Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Kenyon M, Murray J, Quinn B, et al. Late Effects and Long-term Follow-up. In: Kenyon M, Babic A. (Eds). *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2016; 27(Suppl5):v111-v118
- Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid Leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32:2541-52
- Kurtin S. Living with Multiple Myeloma. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

- Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and preventive measures for febrile neutropenia. *Pharmacy and Therapeutics* 2018; 43:228-232
- Ludwig H, Beksac M, Blade J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *The Oncologist* 2010; 15 6-25
- Male HJ, Lin T. Therapy: Management of Hyperleukocytosis. In: Emadi A and Karp JE *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 113-115
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:337-341
- Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 2006; 12:1038-1046
- Morgan MA. Cancer survivorship: history, quality-of-life issues, and the evolving multidisciplinary approach to implementation of cancer survivorship care plans. *Oncology Nursing Forum* 2009; 36:429-436
- Mosher CE, DuHamel KN, Rini C, et al. Quality of life concerns and depression among hematopoietic stem cell transplant survivors. *Supportive Care in Cancer* 2011; 19:1357-1365
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed November 2019
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines for the Management of Psychosocial Distress. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13:113-147
- Nørskov KH, Overgaard D, Lomborg K, Kjeldsen L. Patients' experiences and social support needs following the diagnosis and initial treatment of acute Leukemia – A qualitative study. *European Journal of Oncology Nursing* 2019; 41:49-55
- Oliva EN, Nobile F, Alimena G, et al. Quality of life in elderly patients with acute myeloid Leukemia: patients may be more accurate than physicians. *Haematologica* 2011; 96:696-702
- Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid Leukemia: a population-based study. *Haematologica* 2012; 97:1916-1924
- Pallera, AM, Schwartzberg, LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *Journal of Supportive Oncology* 2004; 2: 223–237
- Papadopoulou C, Johnston B, Themessl-Huber M. The experience of acute Leukemia in adult patients: A qualitative thematic synthesis. *European Journal of Oncology Nursing* 2013; 17:640-648
- Ream E. Information and education for patients and families. In: Kearney N, Richardson A, Di Giulio P (Eds). *Cancer Nursing Practice: A textbook for the specialist nurse*. Churchill Livingstone; London: pages 135-160
- Rölling C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid Leukemia. *Blood* 2015; 125:3246-3252
- Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 5): v244-v247
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 76-103
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100: 1995–2025
- Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants 2015; 50:469-475
- Storey S, Gray TF, Bryant AL. Comorbidity, physical function, and quality of life in older adults with acute myeloid Leukemia. *Current Geriatrics Reports* 2017; 6:247-254
- Svanberg A, Öhrn K, Birgegård G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing* 2010; 19: 2146-2151
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12: 29-36
- Valenta S, De Geest S, Fierz K, et al. Perception of late effects among long-term survivors after haematopoietic stem cell transplantation: Descriptive analysis and validation of the Brief Illness Perception Questionnaire. A sub-study of the PROVIVO study. *European Journal of Oncology Nursing* 2017; 27:17-27
- Wallhult E, Quinn B. Early and acute complications and the principles of HSCT nursing care. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Wilson BJ, Zitella LJ, Erb CH, et al. Prevention of infection: A systematic review of evidence-based practice interventions for management in patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2018; 22:1-12

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Ressourcen

Ressourcen für Gesundheitsexperten

National Institute for Health and Care Excellence. Evidenzbasierte Anleitung und Aktualisierungen zur Krebsbehandlung	https://www.nice.org.uk/
Ausführliche Informationen zu den bei der Krebsbehandlung eingesetzten Wirkstoffen	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
Richtlinien für die Hinterbliebenenbetreuung	National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Survivorship. Verfügbar unter: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf . Leitlinien der American Society of Clinical Oncology zur Überlebensforschung. Verfügbar unter: http://www.asco.org/guidelines/survivorship
Behandlung von Nebenwirkungen:	Die Multinationale Assoziation of Supportive Care in Cancer und International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) Richtlinien für die klinische Praxis der Mukositis als Folge der Krebstherapie. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615748
Betreuung für die Pflegeperson Nationales Krebsinstitut	www.cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver

Tools zur Symptombeurteilung

Einstufungssystem für unerwünschte Wirkungen der Krebsbehandlung	Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: Entwicklung eines umfassenden Einstufungssystems für die Nebenwirkungen von Krebsbehandlungen. <i>Seminare in der Radioonkologie</i> 2003; 13: 176–181.
Einstufungssystem für Mucositis	World Health Organization (WHO) https://www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-Health-Organization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale
Leitlinien zur Mundschleimhautentzündung (Oral Mucositis)	Europäische Onkologie-Pflegegesellschaft. Leitlinien berücksichtigen die neuesten Entwicklungen der oralen Mukositis in der standardisierten Patientenversorgung. http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection4-en.pdf
Ausgangsbeurteilung für die periphere Neuropathie	Europäische Onkologie-Pflegegesellschaft. Periphere Neuropathie: Die Verbesserung des Symptommanagements in der Krebsbehandlung durch evidenzbasierte Verfahren. Euro PEP (Putting Evidence into Practice) Programm. In mehreren Sprachen verfügbar. http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf
Fragebogen LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) (neuropathischer Schmerz)	http://www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Verwendung von Screening-Werkzeugen zur Identifizierung neuropathischer Schmerzen. <i>Pain</i> 2007; 127: 199-203

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Ressourcen	
Bewertungsinstrumente für Symptome	
Brief Pain Inventory (Kurzform)	http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf
Nationale Initiative zur Schmerzkontrolle - Schmerzbewertungsskalen	http://www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf
Numerische Schmerzintensitätsskala	http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf
Auswirkungen der Krebskala	Zebrack BJ, Ganz PA, Bernards CA, Petersen L, Abraham L. Beurteilung der Auswirkungen von Krebs: Entwicklung eines neuen Instruments für Langzeitüberlebende. Psychoonkologie. 2006; 15: 407-421
Betrifft Checkliste	National Cancer Survivorship Initiative- Concerns Checklist; http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_Pad_v3.pdf
Ressourcen für Patienten und Familien	
Verhinderung von Infektionen	American Cancer Society: http://bit.ly/2Cr6a4j Center for Disease Control and Prevention: http://bit.ly/2icj1fl National Comprehensive Cancer Network: http://bit.ly/2AoFKhP
Informationen über Chemotherapeutika einschließlich der Behandlung von Nebenwirkungen. Gesponsert von der Cleveland Clinic, US	http://chemocare.com/default.aspx
Krebspezialisten. Chemotherapie, Immuntherapie, gezielte Therapie. Was ist der Unterschied?	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Selbstversorgung und Selbsthilfe	www.curetoday.com/index.cfm/fuseaction/article.show/id/2/article_id/185
Nationale Koalition für das Überleben von Krebs	www.canceradvocacy.org
AML kennen Eine globale AML-Bewusstseins-Initiative	https://know-aml.com/en (Auch in Französisch, Italienisch, Deutsch und Spanisch erhältlich)
OncoLink OncoLife Survivorship Care Plan	www.oncolink.com/oncolife
Stupid Cancer	www.stupidcancer.org
Informationen über akute Leukämie/Krebs. Auf Niederländisch und Englisch	https://www.hovon.nl
Informationen zu allgemeinen Krebsthemen und Forschungshighlights. In Deutsch	https://www.krebsgesellschaft.de/
Distress NCCN Richtlinien für Patienten	https://www.nccn.org/patients/guidelines/distress/files/assets/basic-html/page-1.html#
Müdigkeit Vom Krebs müde: eine „untire“ App, die Krebspatienten und Überlebenden hilft, mit extremer Müdigkeit fertig zu werden	https://tiredofcancerapp.com/

Modul V: Ganzheitliches Behandlungskonzept für Patienten mit akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie

Begriffsglossar*

Begriff	Definition
Akute Leukämie	Eine pathophysiologische Proliferation von unreifen Knochenmarkszellen (Blasten), an der auch peripheres Blut oder feste Organe beteiligt sein können
Allogene Hämatopoetische Zelltransplantation	Ein Verfahren, bei dem Stammzellen von einem genetisch passenden Spender in den Empfänger transformiert werden
Alopecia	Das Fehlen oder der Verlust von Haaren an Körperstellen, an denen sich normalerweise Haare befinden. Alopezie kann eine Nebenwirkung von Chemo- und Strahlentherapie sein
Anämie	Ein Zustand, bei dem der Hämoglobinwert und in der Regel die Anzahl der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) unter dem Normalbereich liegen
Autologe Stammzelltransplantation	Ein Verfahren, bei dem Stammzellen entnommen, gelagert und später derselben Person infundiert werden
Chimärisches Antigen (CAR T-Zellen)	Diese Therapie basiert auf der genetischen Manipulation der T-Zellen eines Patienten, um eine Antwort auf ein leukämisches Zelloberflächenantigen, meist CD19 zu generieren.
Diffuse Alveolarblutung	Ein lebensbedrohlicher und medizinischer Notfall; kann durch zahlreiche Störungen verursacht werden und weist Bluthusten, Anämie und diffuse Alveolarinfiltrate auf.
Disseminierte intravaskuläre Koagulopathie	Ein Zustand, bei dem sich kleine Blutgerinnsel im gesamten Blutkreislauf bilden und kleine Blutgefäße blockieren. Die zunehmende Gerinnung erschöpft die Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, die zur Kontrolle der Blutung benötigt werden; führt zu übermäßigen Blutungen
Durchflusszytometrie	Ein Laborverfahren zum Nachweis, zur Identifizierung und zur Zählung spezifischer Zellen auf der Grundlage physikalischer Merkmale und/oder von Markern, die als Antigene auf der Zelloberfläche oder innerhalb von Zellen bezeichnet werden und die für diesen Zelltyp einzigartig sind.
Erythropoietin-stimulierendes Mittel	Ein Medikament, das das Knochenmark zur Produktion von roten Blutkörperchen (Erythrozyten) anregt.
Extramedulläre Stellen	Außerhalb des Rückenmarks oder der Medulla Oblongata gelegen oder auftretend
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	Ein Test mit speziellen Fluoreszenzfarbstoffen, die sich an spezifische Gene oder Teile bestimmter Chromosomen anlagern. FISH identifiziert die meisten Chromosomenveränderungen (wie z.B. Translokationen), die unter einem Mikroskop in zytogenetischen Standardtests sichtbar sind, sowie einige Veränderungen, die zu klein sind, um mit üblichen zytogenetischen Tests gesehen zu werden. Kann bei peripherem Blut oder Knochenmark oder aus Gewebe, wie z.B. Lymphknotenproben, verwendet werden.
Genomforschung	Die Untersuchung des kompletten DNA-Satzes
Genomische Charakterisierung Genetisches Profiling	Ein Laborverfahren zur Bewertung von Genen und der Art und Weise, wie Gene miteinander und mit der Umwelt interagieren. Kann nützlich sein, um die genetische Veranlagung für bestimmte Krankheiten oder das Ansprechen auf eine Behandlung zu identifizieren
Gesamtüberleben (OS)	Der Zeitraum, in dem Patienten, bei denen die Krankheit diagnostiziert wurde, entweder ab dem Datum der Diagnose oder ab dem Beginn der Behandlung noch leben; wird in klinischen Studien zur Messung der Wirksamkeit einer Behandlung verwendet
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)	Glykoproteine, die die Produktion von weißen Blutkörperchen (hauptsächlich Granulozyten wie z.B. Neutrophile) als Reaktion auf eine Infektion fördern; stimuliert die Stammzellen im Knochenmark, um mehr von den speziellen weißen Blutkörperchen zu produzieren
Haplo	Einfach; einzeln
Hämatopoetische Stammzellen	Die Stammzellen, die in einem Prozess namens Hämatopoese andere Blutzellen hervorbringen
Hämorrhagische Zystitis	Blasenentzündung, definiert durch Symptome der unteren Harnwege, die Dysurie, Hämaturie und Blutungen umfassen können. Kann durch Cyclophosphamid, Ifosfamid und Strahlentherapie verursacht werden.

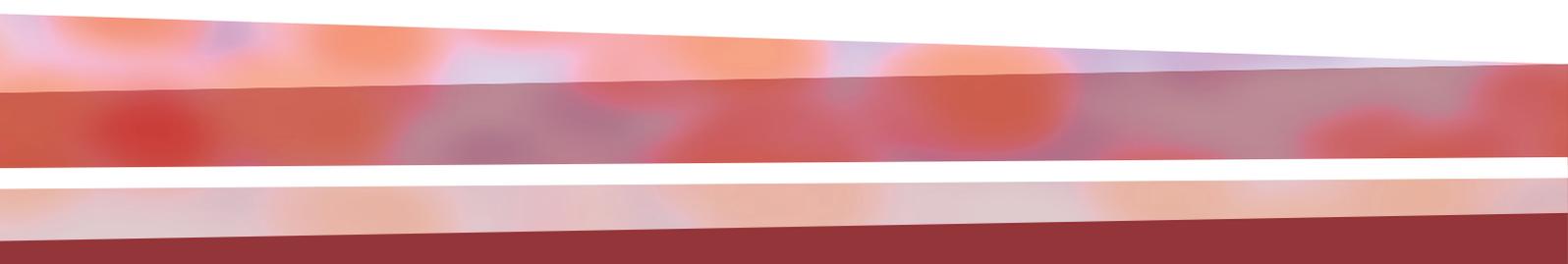
Begriff	Definition
Immunkonjugat-Therapie	Behandlung, die eine Immuns substanz, wie z.B. einen monoklonalen Antikörper, verwendet, der chemisch mit einer zelltötenden Substanz wie einem Toxin, Radioisotop oder Medikament verbunden ist. Die Immuns substanz richtet sich gegen bestimmte Zelltypen, und die verknüpfte Substanz tötet die Zielzellen ab, ohne andere Zellen zu schädigen.
Immunphänotypisierung	Klassifizierung von Leukämiezellen nach den Substanzen (Antigenen) auf ihrer Oberfläche. Leukämiezellen können je nach Zelltyp, in dem die Leukämie entstanden ist, und je nach Reife der Zelle unterschiedliche Antigene haben
Immunsuppression	Unterdrückung des Immunsystems und der Fähigkeit, Infektionen und andere Krankheiten zu bekämpfen
Immunsuppressive Therapie	Gezielte medikamentöse oder strahleninduzierte Unterdrückung des Immunsystems, oft in Vorbereitung auf eine hämatopoetische Stammzelltransplantation
Karyotyp	Analyse der Chromosomen der leukämischen Zellen
Komplettes Ansprechen auf die Behandlung (CR)	Das Verschwinden aller Anzeichen von Krebs als Reaktion auf die Behandlung. Dies bedeutet nicht immer, dass der Krebs geheilt ist. Ebenfalls als komplette Remission bekannt
Krankheitsfreies Überleben	Ein Begriff, der den Zeitraum nach erfolgreicher Behandlung beschreibt, in dem es keine Krankheitszeichen und -symptome gibt
Lebensqualität (QoL)	Die Wahrnehmung der eigenen Position im Leben im Zusammenhang mit der Kultur und den Wertesystemen, in denen man lebt, und in Bezug auf die eigenen Ziele, Erwartungen, Normen und Anliegen
Leukozyten	Eine Blutzelle die im Knochenmark produziert wird und im peripheren Blut und Lymphgewebe zu finden ist; die Zellen sind Teil des Immunsystems. Man unterscheidet Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten.
Leukozytose	Eine Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, insbesondere während einer Infektion
Leukopenie	Abnahme der Anzahl der Leukozyten, die die primäre Abwehr des Körpers gegen Infektionen darstellen
Lymphoblast	Ein modifizierter, natürlicher Lymphozyt mit veränderter Zellmorphologie. Bezieht sich auf unreife Zellen, die sich typischerweise zu reifen Lymphozyten differenzieren. Bei der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) bezeichnet dieser Begriff bösartige leukämische Zellen, Vorläufer der Lymphozyten, die sich unkontrolliert vermehren
Lymphoide Zelle	Alle Zellen, die für die Produktion der durch Zellen oder Antikörper vermittelten Immunität verantwortlich sind, einschließlich Lymphozyten, Lymphblasten und Plasmazellen
Menschliches Leukozyten-Antigen (HLA)	Ein Genkomplex, der für die wichtigsten Histokompatibilitätskomplex (MHC)-Proteine des Menschen kodiert. Diese Zelloberflächenproteine sind für die Regulation des Immunsystems verantwortlich.
Messbare/minimale Resterkrankung (MRD)	Verbleibende Krankheit nach Durchführung der Behandlung, auf einem so niedrigen Niveau, dass es mit klassischen Techniken wie der Mikroskopie nicht nachgewiesen werden kann
Monoklonaler Antikörper	Im Labor hergestellte Eiweißart, die an Stoffe im Körper binden kann; entwickelt, um an nur einen Stoff zu binden
Mucositis	Eine Komplikation einiger Chemotherapie/Bestrahlungstherapie, bei der sich die Auskleidung des Verdauungssystems entzündet. Oftmals als Wunden im Mund gesehen.
Müdigkeit	Extreme Müdigkeit trotz ausreichendem Schlaf; beeinträchtigt die Fähigkeit zur Ausübung der täglichen Aktivitäten
Myeloablative Therapie	Hochdosierte (meist) Chemotherapie, die Zellen im Knochenmark, einschließlich Krebszellen, abtötet. Sie senkt die Anzahl der normalen blutbildenden Zellen im Knochenmark und kann schwere Nebenwirkungen verursachen
Myeloblast	Eine unipotente Stammzelle, die sich zu den Effektoren der Granulozytenreihe differenziert; sie befindet sich im Knochenmark

Begriff	Definition
Myelosuppression	Ein Zustand, in dem die Knochenmarkaktivität vermindert ist, was zu weniger Erythrozyten, Thrombozyten und Neutrophilen führt.
Nadir	Der tiefste Punkt. Kann sich zum Beispiel auf das niedrigste Blutbild nach einer Chemotherapie oder die niedrigste Konzentration eines Medikaments im Körper beziehen
Natürliche Killerzellen	A Lymphozyten, die in der Lage sind, an bestimmte Tumorzellen und virusinfizierte Zellen ohne Stimulation von Antigenen zu binden und diese durch Einbringen von Perforin enthaltenden Granula zu zerstören
Neoplastische Zellen	Krebs/bösartige Zellen
Neutropenie	Verringerung der Anzahl der Granulozyten, also der weißen Blutkörperchen, die die primäre Abwehr von Infektionen bilden
Onkogen	Ein Gen, das eine mutierte (veränderte) Form eines Gens ist, das am normalen Zellwachstum beteiligt ist. Onkogene können das Wachstum von Krebszellen verursachen. Mutationen in Genen, die zu Onkogenen werden, können vererbt oder durch die Exposition gegenüber krebserregenden Substanzen in der Umwelt verursacht werden
Panzytopenie	Reduzierung der Anzahl von Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten
Phänotyp	Die Gesamtheit der beobachtbaren Merkmale eines Individuums, die sich aus der Interaktion seines Genotyps mit der Umwelt ergeben
Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Ein Laborverfahren zur Herstellung mehrerer Kopien eines DNA-Segments; sehr präzise und kann zur Amplifikation oder zum Kopieren eines bestimmten DNA-Targets aus einer Mischung von DNA-Molekülen verwendet werden
Resterkrankung	Quantität der bösartigen Zellen, die nach der Verabreichung einer Behandlung übrig bleiben. Um dies zu bestimmen, können sehr unterschiedliche spezifische Labortechniken eingesetzt werden
Stomatitis	Entzündung oder Reizung der Mundschleimhäute
Thrombozytopenie	Ein Zustand, bei dem sich weniger als die normale Anzahl von Blutplättchen im Blut befindet; kann leicht zu Blutergüssen und Blutungen aus Wunden oder Schleimhautblutungen führen
Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)	Ein Zustand, der auftritt, wenn eine große Anzahl von Krebszellen innerhalb eines kurzen Zeitraums absterben und ihren Inhalt in das Blut abgeben
Tumor-Suppressor-Gen	Ein Gentyt, der ein Protein namens Tumorsuppressorprotein herstellt, das hilft, das Zellwachstum zu kontrollieren. Mutationen (Veränderungen in der DNA) in Tumorsuppressor-Genen können zu Krebs führen. Auch Antigen genannt
Vorläuferzellen	Eine biologische Zelle, die wie eine Stammzelle die Tendenz hat, sich in einen bestimmten Zelltyp zu differenzieren, aber bereits spezifischer als eine Stammzelle ist und dazu gedrängt wird, sich in ihre „Ziel“-Zelle zu differenzieren
Zerebelläre Toxizität	Dosisabhängiger Nebeneffekt von Cytarabin; hohe Dosen sind mit dem größten Risiko verbunden, dieses Syndrom zu entwickeln
Zytochemie	Die Zellbiochemie, insbesondere die der Makromoleküle, die für die Zellstruktur und -funktion verantwortlich sind; beschreibt auch einen Prozess der Identifizierung des biochemischen Inhalts von Zellen
Zytogenetik	Die Untersuchung der Struktur und Funktion von Chromosomen
Zytomorphologie	Die Morphologie (Form) der Zellen

*Die in diesem Glossar aufgeführten Begriffe sind nicht unbedingt spezifisch für die akute Leukämie. Einige Begriffe beziehen sich auf allgemeine Konzepte bei der Diagnose, Therapie und Behandlung von Krebs und anderen Krankheiten oder Zuständen.

Notizen

A series of 25 horizontal dotted lines for writing notes.



Die vorliegende Broschüre wurde unterstützt von Amgen (Europe) GmbH, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharma Schweiz, Roche Pharma AG Schweiz und Servier.

AMGEN[®]

Oncology



Jazz Pharmaceuticals[®]



 **NOVARTIS**

