

Akute Myeloische Leukämie (AML)

Textaufbereitung zum Vortrag „Akute Leukämien“ auf dem DLH-Kongress am 3./4. Juni 2017 in Ulm. Referent: Prof. Dr. Hartmut Döhner, Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, E-Mail hartmut.doehner@uniklinik-ulm.de

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Einteilung der Leukämien

Leukämien werden zum einen nach dem klinischen Verlauf, zum anderen nach dem Zelltyp eingeteilt. Vom Verlauf her werden die akuten Leukämien von den chronischen Leukämien unterschieden. Patienten mit akuten Leukämien werden innerhalb von wenigen Wochen bis wenigen Monaten krank. Viele von ihnen werden mitten aus dem Leben gerissen. Bei den chronischen Leukämien ist die Diagnose häufig ein Zufallsbefund. Der Patient geht wegen einer anderen Erkrankung zum Arzt. Es wird ein Blutbild gemacht und es fällt z.B. eine Erhöhung der weißen Blutkörperchen auf. Vom Zelltyp her werden die myeloischen von den lymphatischen Leukämien unterschieden.

Blutbildung

Die Blutbildung findet beim gesunden Menschen ganz überwiegend im Knochenmark statt. Dieses befindet sich v.a. in den Wirbelkörpern, im Schädel, im Beckenknochen, in den Oberschenkelknochen und in den Rippen. Aus den blutbildenden Stammzellen entwickeln sich alle Blutzellen. Unterschieden wird hierbei die lymphatische Reihe von der myeloischen Reihe. Aus den lymphatischen Stammzellen entwickeln sich reife B- und T-Lymphozyten. Diese Zellen nehmen wichtige Funktionen in der Immunabwehr wahr. Aus den myeloischen Stammzellen entwickeln sich rote Blutkörperchen, die für den Sauerstofftransport zuständig sind, Blutplättchen, die für die Blutstillung sorgen sowie Granulozyten, die primär für die Abwehr von bakteriellen Infektionen verantwortlich sind.

Symptome bei akuter Leukämie

Das normale Knochenmark wird bei einer akuten Leukämie überwuchert von teilungsaktiven, unreifen oder abnormal ausgereiften Leukämiezellen. Im Knochenmark-Ausstrich sieht man ein homogenes, monotones Bild. Charakteristisch ist die

die hohe Zellteilungsrate. Es kommt zur Verdrängung der normalen Blutbildung mit entsprechendem Funktionsverlust. Ein Mangel an roten Blutkörperchen führt zu Blutarmut (Anämie) mit Schwäche und Kurzatmigkeit. Bei einem Mangel an weißen Blutkörperchen steigt die Infektionsgefahr an, und wenn die Blutplättchen in einem sehr niedrigen Bereich liegen, nimmt die Blutungsneigung zu.

Altersverteilung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Erkrankung des älteren Menschen und nicht, wie viele meinen, des Kindesalters oder des jungen Erwachsenen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren.

Das Alter spielt bei der Heilungsrate eine entscheidende Rolle. Je älter der Patient, desto geringer sind die Heilungsaussichten.

Diagnostik

Nach wie vor ist die lichtmikroskopische Begutachtung des Knochenmarks und eines Blutausstrichs von entscheidender Bedeutung für die Diagnosestellung. Ein erfahrener Hämatologe kann die Diagnose akute Leukämie schon im Lichtmikroskop stellen. Dazu kommt eine ganze Reihe von Spezialuntersuchungen. Eine dieser Untersuchungen ist die Immunphänotypisierung. Bei dieser Untersuchung werden die Merkmale an der Zelloberfläche sowie im Zellinneren mithilfe von Fluoreszenzfarbstoff-markierten Antikörpern weiter charakterisiert. Es geht vor allem darum, die Linienzugehörigkeit zu bestimmen, das heißt, ob es sich um eine lymphatische oder myeloische Leukämie handelt.

Von entscheidender Bedeutung sind schon seit geraumer Zeit genetische Analysen der Erbanlagen in den Leukämiezellen. Zum einen wird eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Die Anzahl der Chromosomen kann verändert sein. Es kann aber auch zu strukturellen Veränderungen an

den Chromosomen kommen. Eine spezifische Veränderung bei AML ist z.B. die Translokation (d.h. Austausch von Material zwischen Chromosomen) t(8;21). Diese Chromosomen-Translokation führt auf molekularer Ebene infolge einer Umlagerung von Chromosomenabschnitten zu einer Verschmelzung von zwei Genen, die normalerweise nicht zusammengehören. Bei der Entstehung der Leukämie spielt dies eine ursächliche Rolle.

Zum anderen hat der Nachweis von spezifischen Genmutationen in den Leukämiezellen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sehr häufig sind bei der AML das FLT3-Gen und das NPM1-Gen verändert.

Klassifikation

In der WHO-Klassifikation werden derzeit vier Hauptkategorien der AML unterschieden:

- AML mit rekurrenten (wiederkehrenden) genetischen Veränderungen
- AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen
- Therapie-assoziierte AML
- Nicht anderweitig spezifizierte AML

Bei der AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen finden sich bestimmte typische genetische Veränderungen. Häufig sind diese Leukämien auch durch ein charakteristisches Erscheinungsbild im Lichtmikroskop gekennzeichnet. In der klinischen Praxis haben solche Veränderungen eine hohe prognostische Bedeutung. Beispielsweise sind eine Translokation t(8;21) [Erläuterung siehe oben] oder eine Inversion inv(16) mit einer relativ günstigen Prognose verbunden. Eine Inversion liegt vor, wenn ein Chromosom an zwei Stellen bricht und sich die Bruchstücke danach verkehrt herum wieder zusammenfügen.

Die Translokation t(15;17) ist kennzeichnend für die Akute Promyelozyten-Leukämie. Durch die Einführung der Therapie mit ATRA und Arsenitoxid liegt die Heilungsrate bei dieser seltenen Unterform der AML bei ca. 95%. Auf der anderen Seite gibt es Veränderungen, wie zum Beispiel die Inversion inv(3), die mit einer niedrigen Heilungsrate verbunden sind. Anhand der genetischen Veränderungen kann die AML in drei große Risikogruppen eingeteilt werden: günstig, mittel und ungünstig.

Myelodysplasie bedeutet, dass ein Patient schon Monate oder Jahre vor der Leukämie-Diagnose bestimmte Blut- bzw. Knochenmarkveränderungen hat, aus denen sich sekundär eine AML entwickelt. Bei älteren Menschen kommt eine Myelodysplasie wesentlich häufiger vor als bei jüngeren.

Die Therapie-assoziierte AML macht mittlerweile etwa 15% der Erkrankungen aus. Hierbei handelt es sich um AML-Erkrankungen, die infolge der Therapie einer anderen Krebserkrankung entstehen. Wenn zum Beispiel eine Patientin mit Brustkrebs eine Chemo- und Strahlentherapie bekommen hat und nach einem unterschiedlich langen Zeitraum, wie z.B. zwei, fünf oder zehn Jahren, eine AML entwickelt, wird diese Erkrankung als therapie-assoziiert bezeichnet. Da es erfreulicherweise immer mehr Krebsüberlebende gibt, wird diese Form der AML häufiger.

In der WHO-Klassifikation 2016 wurde außerdem zusätzlich zu den genannten vier Hauptkategorien eine weitere, neue Kategorie eingeführt: Myeloische Neoplasien mit Keimbahn-Prädisposition. Bei dieser Kategorie besteht eine genetisch bedingte Neigung innerhalb der Familie, eine AML zu entwickeln. Das bedeutet, dass diese Neigung – im Unterschied zu genetischen Veränderungen, die ausschließlich in den Leukämiezellen vorkommen – an die Nachkommen vererbt werden kann. Der Anteil dieser erblichen myeloischen Neoplasien ist wahrscheinlich wesentlich höher als bislang angenommen wurde. [Nähere Informationen zu diesem Thema sind dem DLH-INFO-Blatt „Familiäre Häufung bei akuter Leukämie, MDS und AA“ zu entnehmen. Dieses kann in der DLH-Geschäftsstelle angefordert oder von der Internetseite www.leukaemie-hilfe.de heruntergeladen werden.]

Das biologische und klinische Spektrum der verschiedenen Formen der AML ist also sehr unterschiedlich. Bezüglich der zugrundeliegenden genetischen Veränderungen gibt es zahlreiche unterschiedliche molekulare Klassen und jede Klasse für sich ist wiederum sehr heterogen.

Therapie

Intensive Chemotherapie

Bei der Therapieplanung stellt sich zunächst die Frage, ob ein Patient ein Kandidat für eine intensive Chemotherapie ist. Das ist vor allem bei Patienten etwa zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr eine wichtige Fragestellung. Bei der intensiven Chemotherapie werden zwei verschiedene Phasen der Behandlung unterschieden: die Induktionsbehandlung und die Konsolidierungsbehandlung. Ziel der Induktionsbehandlung ist es, eine komplette Remission der Erkrankung zu erreichen.

Komplette Remission bedeutet, dass im Lichtmikroskop weniger als 5% unreife Zellen (Blasten) zu sehen sind und dass es zu einer Erholung der normalen Blutbildung kommt. Eine komplette Remission ist allerdings nicht zu verwechseln mit einer Heilung. Auch bei einer kompletten

Remission können noch sehr viele Leukämiezellen im Körper verblieben sein, ohne dass man sie in der lichtmikroskopischen Untersuchung des Knochenmarks sieht. Mit der Konsolidierungstherapie versucht man daher, den erreichten Therapieerfolg zu festigen (= konsolidieren). Hier gibt es unterschiedliche Strategien, zum einen die konventionelle Konsolidierung mit Chemotherapie, zum anderen die allogene Stammzelltransplantation.

Bei der konventionellen Konsolidierung bekommt der Patient noch zwei bis vier weitere Zyklen Chemotherapie. Die strategisch wichtige Entscheidung für oder gegen eine allogene Stammzelltransplantation orientiert sich im Wesentlichen an zwei Faktoren: zum einen am Risikoprofil der Leukämie, zum anderen am Allgemeinzustand des Patienten. Das Risikoprofil wird insbesondere anhand genetischer Marker - wie oben beschrieben - bestimmt. Besteht ein ungünstiges Profil, würde man dem Patienten zu einer allogenen Stammzelltransplantation raten. Aber auch die Fitness des Patienten spielt eine Rolle. Nicht jedem Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation zugemutet werden.

Minimale Resterkrankung (MRD)

In den letzten Jahren ist bei der AML der Nachweis der sogenannten „Minimalen Resterkrankung“ (MRD) immer wichtiger geworden. Die MRD ist inzwischen ein wichtiges Entscheidungskriterium, ob man einem Patienten eine allogene Stammzelltransplantation empfiehlt oder nicht.

Bei der MRD geht es darum zu untersuchen, ob nach den einzelnen Therapieblöcken eine geringe Anzahl Leukämiezellen im Körper verblieben ist. Es gibt heute eine ganze Reihe unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der MRD. Mit der quantitativen Polymerase-Kettenreaktion (PCR) kann man eine spezifische Genmutation mit sehr hoher Empfindlichkeit nachweisen. Auch mithilfe der Durchflusszytometrie ist es mittlerweile möglich MRD festzustellen.

Nicht-intensive Therapie

Die nicht intensiven Therapiestrategien kommen vor allem bei älteren Patienten zum Einsatz, die keine intensive Chemotherapie vertragen können. Hier gibt es im Wesentlichen zwei unterschiedliche Formen der Therapie. Bei der herkömmlichen Therapie wird niedrigdosiertes Cytarabin über etwa zehn Tage subkutan, also unter die Haut, gespritzt.

Eine Neuentwicklung der letzten Jahre sind die hypomethylierenden Substanzen Decitabin und Azacitidin. Decitabin wird über fünf Tage intravenös und Azacitidin über sieben Tage subkutan im 4-Wochen-Rhythmus verabreicht. Decitabin und

Azacitidin sind mittlerweile die Standardmedikamente in der Behandlung der AML des älteren Patienten. Viele Patienten sprechen gut auf diese Substanzen an. Es gibt aber auch Patienten, die nicht darauf ansprechen. Außerdem kann man die Erkrankung mit diesen weniger intensiven Therapien nicht heilen. Der Trend in der Therapieforschung bei der AML des älteren Patienten geht daher dahin, diese Substanzen mit neuen Medikamenten zu kombinieren, ggf. orientiert daran, ob spezifische genetische Veränderungen, wie z.B. FLT3-Mutationen, vorliegen. Wenn keine spezifischen genetischen Veränderungen vorliegen, wird ggf. mit einem breiter wirksamen Medikament, wie z.B. Venetoclax, kombiniert.

Patienten, die überhaupt keine Therapie vertragen können oder keine Therapie wünschen, bekommen eine bestmögliche unterstützende Behandlung, insbesondere mit Bluttransfusionen und Antibiotika [sog. „best supportive care“; BSC].

Kriterien für oder gegen eine intensive Therapie

Bei der Entscheidung für oder gegen eine intensive Therapie spielt das Alter des Patienten eine wesentliche Rolle. Allerdings ist das rein kalendarische Alter heute nicht mehr allein ausschlaggebend. Wesentlicher ist der allgemeine Gesundheitszustand, also die Fitness des Patienten. So gibt es heute viele Patienten im Alter von bis zu 75 Jahren, die für eine intensive Chemotherapie infrage kommen. Des Weiteren wird geprüft, ob spezifische Begleiterkrankungen vorliegen. Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist ein Risikofaktor für eine intensive Chemotherapie. Auch andere langjährige Vorerkrankungen wie Diabetes oder Bluthochdruck spielen eine Rolle.

Ebenfalls von Bedeutung für die Therapieentscheidung sind bestimmte Leukämie-assoziierte genetische Veränderungen. Leukämieerkrankungen, die mit bestimmten Veränderungen einhergehen, sprechen auf die herkömmliche, intensive Chemotherapie nicht gut an. Schließlich spielt auch der Patientenwunsch eine große Rolle.

Neue Entwicklungen

Die Entwicklung von neuen Medikamenten war und ist gerade bei der AML eine große Herausforderung. In den letzten 25 Jahren hat sich hier – im Unterschied zu vielen anderen Leukämie- und Lymphomkrankungen – kaum etwas getan. Das ändert sich zurzeit gerade. Inzwischen gibt es eine ganze Reihe von spannenden, neuen Entwicklungen. Der CD33-Antikörper Gemtuzumab Ozogamicin wurde im April 2018

in der EU zugelassen. Angewendet wird dieser Antikörper in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin bei zuvor unbehandelten Patienten mit CD33-positiver AML ab 15 Jahren. Weitere Antikörper sind in der Entwicklung. Es wurden außerdem neue Hemmstoffe, sog. Inhibitoren, gegen spezifische Genmutationen, wie z.B. IDH1, IDH2 und FLT3, entwickelt [zu FLT3 siehe nachfolgender Abschnitt]. Des Weiteren gibt es neue Formen alter zytostatischer Medikamente. Hierbei werden die Substanzen z.B. liposomal, also in kleine Fettkügelchen, eingeschlossen. Dadurch lässt sich die Verträglichkeit verbessern. Auch für Venetoclax, einem sogenannten BCL-2-Inhibitor, liegen erste, positive Ergebnisse bei der AML in Kombination mit der klassischen Chemotherapie vor.

FLT3-Inhibitoren

FLT3-Rezeptoren sind auf jeder AML-Zelle zu finden. Genetische Veränderungen (Mutationen) im FLT3-Gen finden sich bei etwa 10-25% aller AML-Patienten. Solche Veränderungen führen dazu, dass es zu einer ständigen Signalübertragung in den Zellkern kommt, was mit einer ungebremsten Wachstumsstimulation einhergeht. Gegen diese Mutationen sind Hemmstoffe entwickelt worden, sog. FLT3-Inhibitoren, die an dem Rezeptor andocken und die Signalübertragung unterbrechen. Der Wirkmechanismus ist also ein ganz anderer als bei der herkömmlichen Chemotherapie. Diese Art der Therapie wird als zielgerichtete Behandlung bezeichnet. Midostaurin ist ein FLT3-Inhibitor der ersten Generation. Substanzen der zweiten Generation (z.B. Gilteritinib, Quizartinib) sind bereits in der Entwicklung. Diese wirken gezielter und haben möglicherweise eine höhere anti-leukämische Wirkung. Midostaurin wurde in einer randomisierten, weltweit durchgeführten Studie untersucht. Randomisation bedeutet, dass die Patienten in der Studie nach dem Zufallsprinzip verschiedenen Behandlungsarmen zugeordnet wurden. Sie haben entweder die Standard-Chemotherapie in Kombination mit Midostaurin oder in Kombination mit Placebo über alle Therapieblöcke hinweg erhalten. Es war eine der größten Behandlungsstudien, die jemals bei der AML durchgeführt wurde. Es wurden mehr als 3.000 Patienten in dieser Studie auf das Vorhandensein einer FLT3-Mutation untersucht. 717 Patienten hatten spezifische genetische Veränderungen im FLT3-Gen und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Studie war positiv: Midostaurin hat das Überleben und die Heilungsaussichten der Patienten verbessert. Nach vier Jahren lag die Heilungsrate im Placebo-Arm bei 43% und im Midostaurin-Arm

bei 51%. Das ist ein Fortschritt. Seit September 2017 ist Midostaurin in der EU zugelassen. Der Therapiestandard bei dieser speziellen Form der AML hat sich dadurch verändert. Midostaurin muss allerdings mit der klassischen Chemotherapie kombiniert werden. Als Monotherapie ist die Substanz nicht ausreichend wirksam. Es besteht die Hoffnung, dass in den nächsten Jahren weitere spezifisch wirksame Medikamente für die AML zugelassen werden.