

AML

Akute myeloische Leukämie

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Sigrid Machherndl-Spandl (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Johannes Clausen (OKL); Henning Popp (KUK); Michael Girschikofsky (OKL); Gregor Aschauer (OKL); Ernst Rechberger (RI); Ansgar Weltermann (TZ); Beate Mayrbäurl (KWG)
Fachliche Freigabe:	Sigrid Machherndl-Spandl Revision v. 04.03.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend anzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

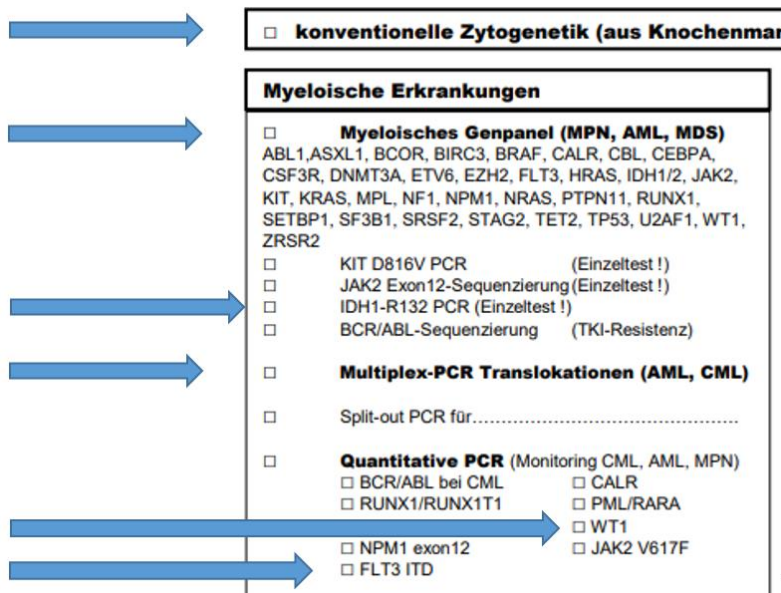
1.	Allgemeines	3
2.	Diagnostik und Scoring.....	3
2.1	Diagnostik bei Verdacht auf AML	3
2.2	Weitere Diagnostik / Intervention nach Diagnosestellung der AML.....	4
2.3	Klassifikation.....	5
2.3.1	WHO-Klassifikation 2022: AML	5
2.3.2	Differenzierungsmarker und Kriterien für AML definiert durch Differenzierung	6
2.3.3	ICC Klassifikation der AML.....	7
2.4	Risikoscoring (ELN 2022)	8
2.5	Indikationen für Stammzell-Transplantation	
2.6	Für Stammzelltransplantationskandidaten - Comorbidity score (HCT-CI, Sorrow)	9
3	Behandlungsplan	10
3.1	Erstlinientherapie (nicht M3), kurative Therapieintention	10
3.2	Rezidivtherapie (nicht M3), kurative Therapieintention.....	11
3.3	Anmerkungen zu den Behandlungsalgorithmen 3.1 und 3.2.....	12
3.4	Nicht kurative Erstlinien- und Folgetherapie(n) (nicht M3)	13
3.5	Algorithmus zur Therapie für Patienten mit APL.....	14
3.5.1	Überblick über die Behandlungsempfehlungen.....	14
3.5.2	Behandlungsempfehlungen für non-high-risk APL	15
3.5.3	Behandlungsempfehlungen für high-risk APL	16
3.5.4	Bemerkungen zu Erhaltung und Nachsorge.....	17
3.6	Supportive Therapie während intensiver Therapien	18
3.7	Infektprophylaxen	18
4	Besondere klinische Situationen	18
4.1	Kontrolle der Leukozytose bei Erst- oder Rezidivdiagnose	18
4.2	Gerinnungsmanagement unter Chemotherapie.....	19
4.3	Abklärung bei Verdacht auf genetische Prädisposition der AML:.....	20
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	21
5.1	Molekulares Monitoring mittels MRD-Analyse.....	21
5.2	ELN response criteria.....	24
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	25
7	Literatur/Quellenangaben.....	25
	Anhang: Studienblatt	28
	Anhang: Chemotherapieprotokolle	28
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	31

1. Allgemeines

2. Diagnostik und Scoring

2.1 Diagnostik bei Verdacht auf AML

1. Anamnese inkl. Familien- u. Geschwisteranamnese, klinischer Status, ECOG, Comorbiditäten (HCT-CI)
2. Na, K, Ca, P, Mg, Harnsäure, Krea, Bun, Phosphat, GOT, GPT, LDH, gGT, AP, Bili, Lipase, CRP, BB+Diff+Reti, PTZ, PTT, Fibrinogen, Antithrombin, D-Dimer, BZ, GEW (Albumin), Blutgruppe, AK-Suchtest, Blutausstrich, bei Frauen β -HCG im Serum
3. Zuweisung zur Knochenmarkpunktion ins Ordensklinikum Elisabethinen bei V.a. AML zur Vermeidung von wiederholten Punktionen, **Aufklärung für das AML-SG Bioregister (Stand 2024: nur noch Patienten, die fit für Induktion erscheinen)**, Aufklärung und Screening für allfällige andere Studien (Patienten nicht fit für Induktion), KM-Versand zur zentralen Diagnostik!
4. Knochenmarkzytologie, FACS (Definition eines LAIP), Zytogenetik/FISH, Molekularbiologie (Multiplex-PCR, WT1, Flt3-ITD, IDH1-PCR). NGS-Panel für alle Patienten, bei denen eine intensive Chemotherapie ODER demethylierende Therapie geplant ist ([Zuweisungsformular](#)). Das NGS-Panel umfasst alle Mutationen, die für eine exakte Klassifizierung erforderlich sind bzw. prognostische und/oder therapeutische Konsequenz haben: *ASXL1, BCOR, BIRC3, BRAF, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, HRAS, IDH1/2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PTPN11, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2, ...*



5. Bei Verdacht auf M3 ist auch ein PML::RARA FISH auf dem Ausstrich möglich, Ergebnis liegt am nächsten Arbeitstag vor.
6. Bei Verdacht auf AML mit Keimbahn-Prädisposition (Familienanamnese, Kriterien siehe Abschnitt 4.3) weitere molekulare Diagnostik empfohlen (Genpanel für prädisponierende Allele siehe ELN Empfehlung 2022). Am OKL wird ein whole exome sequencing angeboten, ab 2024 werden die Gene für Keimbahnprädisposition in das Routinepanel eingearbeitet sein.

7. Virusserologie (Hep A,B,C, HIV, CMV), Blutgruppe (Transfusionskonzept im SAP anlegen), Surveillance-Kulturen (N-Kulturen), mikrobiolog. Primärscreening, Galactomannan im Serum
8. HLA-Typisierung und HLA-AK Klasse I/II (falls Patient fit für TX / biologisch ≤ 70 Jahre), HLA-Typisierung der Geschwister und Kinder (> 18 Jahre), + Typisierung der Eltern bei jungen Patienten einleiten
9. CT-Thorax, Herzecho mit LVEF quantifiziert, EKG, Abdominal-Sono (ggf. CT bei V.a. extramedulläre Manifestationen), Lungenfunktion (zumindest im Verlauf nach Regeneration, speziell auch für TX Kandidaten)
10. Liquorpunktion bei V.a. ZNS-Befall + Cytarabingabe bei Nachweis von Blasten
11. Bei ausreichendem Zeitfenster Kryokonservierung besprechen, Zuweisung von weiblichen Patienten an die Ambulanz der Frauenklinik; als Ovarprotektion bei Frauen ev. GnRh Analogon + Gestagen (z.B. Moniq©); für männliche Patienten Zuweisung an die Andrologie/ Urologie OKL

2.2 Weitere Diagnostik / Intervention nach Diagnosestellung der AML

ZVK-Anlage: für alle Patienten (evt. Port-A-Cath-Anlage vor Konsolidierungs-Therapie, wenn kein TX-Kandidat)

Labor-Algorithmen während der Induktionstherapie bis zur Neutropenie/ Abschluss des Blastenzerfalles (Monitoring eines ev. Tumorlysesyndroms, Gerinnungsstörung):

- Täglich Blutbild, Na, K, Krea, BUN, Ca, Phosphat, Harnsäure, GOT, GPT, gGT, Bili, LDH, Glucose, PTZ, Fibrinogen
- Erweiterte Gerinnungsdiagnostik bei V.a. DIC: D-Dimer (täglich), Antithrombin, Einzelfaktorenanalyse (bei PTZ $< 40\%$)

Labor-Algorithmen während der Neutropeniephasen/ der Konsolidierungsstherapie:

- **Bei Aufnahme:** Surveillance-Kulturen (Rachen, Harn, Stuhl)
- **Kein Infekt:**
 - Täglich: Blutbild; bei Regeneration mit Differentialblutbild
 - Mo/Mi/Fr: Na, K, Krea, BUN, GOT, GPT, Bili, LDH, γ GT, Glukose, CRP, PTZ, Fibrinogen
 - Mo: Eiweiß gesamt, Albumin, Ca, Magnesium, Phosphat, Lipase
 - Einmal wöchentlich Galctomannan bei Patienten ohne Voriconazol- oder Posaconazol-prophylaxe
 - Bei Aplasiedauer > 3 Wochen: Wiederholung Surveillance-Kulturen (Rachen, Harn, Stuhl)
- **Bei Infekt oder komplikativem Verlauf:**
 - Täglich: Blutbild; bei Regeneration mit Differentialblutbild
 - Täglich: Na, K, Krea, BUN, Phosphat, GOT, GPT, Bili, LDH, γ GT, Glukose, CRP, PTZ, Fibrinogen
 - Mo + Do: Eiweiß gesamt, Albumin, Ca, Magnesium, Lipase
 - Wiederholung Surveillance-Kulturen (Blut, Rachen, Harn, Stuhl)
 - Blutkulturen, erweiterte Infektdiagnostik je nach Klinik/Infektfokus)

2.3 Klassifikation

2.3.1 WHO-Klassifikation 2022: AML (Khoury et al Leukemia 2022)

Table 7. Acute myeloid leukaemia.

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities
Acute promyelocytic leukaemia with <i>PML::RARA</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>CBFB::MYH11</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>DEK::NUP214</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>RBM15::MRTFA</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>BCR::ABL1</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>KMT2A</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>MECOM</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>NUP98</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>NPM1</i> mutation
Acute myeloid leukaemia with <i>CEBPA</i> mutation
Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related
Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations
Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation
Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation
Acute myeloid leukaemia without maturation
Acute myeloid leukaemia with maturation
Acute basophilic leukaemia
Acute myelomonocytic leukaemia
Acute monocytic leukaemia
Acute erythroid leukaemia
Acute megakaryoblastic leukaemia

Bei **AML mit defining genetic abnormalities** sind Blasten $\geq 20\%$ für die AML-Diagnose nicht erforderlich, außer bei *BCR::ABL* Fusion und bei *CEBPA* Mutation

AML defined by differentiation: $\geq 20\%$ Blasten im KM u/o Blut, keine genetisch definierte AML, keine mixed phenotype Leukämie, Keine tAML, keine MPN od. MDS Anamnese

AML, Myelodyslasie-assoziiert (Table 8): Diagnose durch definierende zytogenetische Veränderungen oder somatische Mutationen oder Anamnese eines MDS oder MDS/MPN

RUNX1 Mutation nicht definierend für AML-MR im Gegensatz zur ICC-Klassifikation!

Anmerkung zur biallelischen p53 Mutation (Zitat aus WHO 2022, Khoury et al):

“Additional studies are needed to determine whether **biTP53** status is per se AML-defining, a point for consideration in future editions.

Notwithstanding, published data suggests that MDS-biTP53 may be regarded as AML-equivalent for therapeutic considerations”

Table 8. Cytogenetic and molecular abnormalities defining acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related.

Defining cytogenetic abnormalities
Complex karyotype (≥ 3 abnormalities)
5q deletion or loss of 5q due to unbalanced translocation
Monosomy 7, 7q deletion, or loss of 7q due to unbalanced translocation
11q deletion
12p deletion or loss of 12p due to unbalanced translocation
Monosomy 13 or 13q deletion
17p deletion or loss of 17p due to unbalanced translocation
Isochromosome 17q
idic(X)(q13)
Defining somatic mutations
<i>ASXL1</i>
<i>BCOR</i>
<i>EZH2</i>
<i>SF3B1</i>
<i>SRSF2</i>
<i>STAG2</i>
<i>U2AF1</i>

2.3.2 Differenzierungsmarker und Kriterien für die AML definiert durch Differenzierung

Table 9. Differentiation markers and criteria for acute myeloid leukaemia (AML) types defined by differentiation.

Type	Diagnostic criteria*
AML with minimal differentiation	<ul style="list-style-type: none"> • Blasts are negative ($< 3\%$) for MPO and SBB by cytochemistry • Expression of two or more myeloid-associated antigens, such as CD13, CD33, and CD117
AML without maturation	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 3\%$ blasts positive for MPO (by immunophenotyping or cytochemistry) or SBB and negative for NSE by cytochemistry • Maturing cells of the granulocytic lineage constitute $< 10\%$ of the nucleated bone marrow cells • Expression of two or more myeloid-associated antigens, such as MPO, CD13, CD33, and CD117
AML with maturation	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 3\%$ blasts positive for MPO (by immunophenotyping or cytochemistry) or SBB by cytochemistry • Maturing cells of the granulocytic lineage constitute $\geq 10\%$ of the nucleated bone marrow cells • Monocyte lineage cells constitute $< 20\%$ of bone marrow cells • Expression of two or more myeloid-associated antigens, such as MPO, CD13, CD33, and CD117
Acute basophilic leukemia	<ul style="list-style-type: none"> • Blasts & immature/mature basophils with metachromasia on toluidine blue staining • Blasts are negative for cytochemical MPO, SBB, and NSE • No expression of strong CD117 equivalent (to exclude mast cell leukemia)
Acute myelomonocytic leukaemia	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20\%$ monocytes and their precursors • $\geq 20\%$ maturing granulocytic cells • $\geq 3\%$ of blasts positive for MPO (by immunophenotyping or cytochemistry)
Acute monocytic leukaemia	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 80\%$ monocytes and/or their precursors (monoblasts and/or promonocytes) • $< 20\%$ maturing granulocytic cells • Blasts and promonocytes expressing at least two monocytic markers including CD11c, CD14, CD36 and CD64, or NSE positivity on cytochemistry
Acute erythroid leukaemia	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 30\%$ immature erythroid cells (proerythroblasts) • Bone marrow with erythroid predominance, usually $\geq 80\%$ of cellularity
Acute megakaryoblastic leukaemia	<ul style="list-style-type: none"> • Blasts express at least one or more of the platelet glycoproteins: CD41 (glycoprotein IIb), CD61 (glycoprotein IIIa), or CD42b (glycoprotein Ib)^b

2.3.3 ICC Klassifikation der AML (Arber et al, Blood 2022; Döhner et al, Blood 2022)

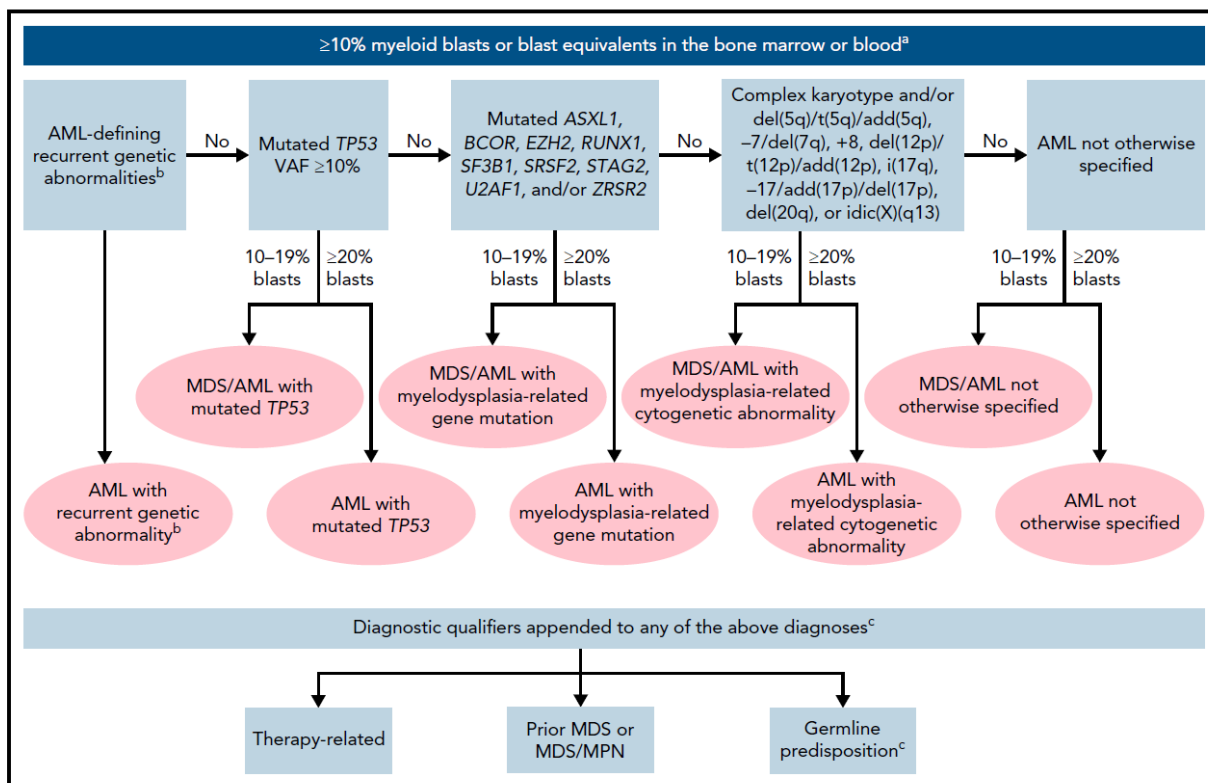


Table 1. AML and related neoplasms and acute leukemias of ambiguous lineage

AML and related neoplasms	
<p>AML with recurrent genetic abnormalities (requiring ≥10% blasts in BM or PB)*</p> <ul style="list-style-type: none"> • APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA† • AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 • AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 • AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL3::KMT2A‡ • AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 • AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV1)§ • AML with other rare recurring translocations • AML with mutated NPM1 • AML with in-frame bZIP mutated CEBPA¶ • AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1* 	<p>Myeloid sarcoma</p> <p>Acute leukemia of ambiguous lineage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute undifferentiated leukemia • MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • MPAL with t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged • MPAL, B/myeloid, not otherwise specified • MPAL, T/myeloid, not otherwise specified
<p>Categories designated AML (if ≥20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML with mutated TP53# • AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 • AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities** • AML not otherwise specified 	<p>Myeloid proliferations related to Down syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome • Myeloid leukemia associated with Down syndrome <p>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</p>
<p>Diagnostic qualifiers††</p> <p>Therapy-related‡‡</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions <p>Progressed from MDS</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis <p>Progressed from MDS/MPN (specify type)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis <p>Germline predisposition (specify type)</p>	

Cave: bei der ICC sind ≥10% Blasten im KM oder pB ausreichend zur Diagnose der AML bei CEBPA Mutation oder bcr::abl Translokation im Gegensatz zur WHO Klassifikation
 Eine RUNX1 Mutation definiert nach ICC eine AML mit Myelodysplasie-assoziiierter Genmutation (während bei der WHO-Klassifikation RUNX1 bei der AML-MR nicht angeführt ist)

2.4 Risikoscoring (ELN 2022)

Table 6. 2022 ELN risk classification by genetics at initial diagnosis*

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,** monosomal karyotype†† Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ Mutated TP53^a

*Frequencies, response rates and outcome measures should be reported by risk category, and, if sufficient numbers are available, by specific genetic lesions indicated.

†Mainly based on results observed in intensively treated patients. Initial risk assignment may change during the treatment course based on the results from analyses of measurable residual disease.

‡Concurrent KIT and/or FLT3 gene mutation does not alter risk categorization.

§AML with NPM1 mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk.

||Only in-frame mutations affecting the basic leucine zipper (bZIP) region of CEBPA, irrespective whether they occur as monoallelic or biallelic mutations, have been associated with favorable outcome.

¶The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations.

#Excluding KMT2A partial tandem duplication (PTD).

**Complex karyotype: ≥3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities.

††Monosomal karyotype: presence of two or more distinct monosomies (excluding loss of X or Y), or one single autosomal monosomy in combination with at least one structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).

‡‡For the time being, these markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

^aTP53 mutation at a variant allele fraction of at least 10%, irrespective of the TP53 allelic status (mono- or biallelic mutation); TP53 mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype|

Doehner et al, BLOOD 2022

*Frequencies, response rates and outcome measures should be reported by risk category, and, if sufficient numbers are available, by specific genetic lesions indicated.

†Mainly based on results observed in intensively treated patients. Initial risk assignment may change during the treatment course based on the results from analyses of measurable residual disease.

‡Concurrent KIT and/or FLT3 gene mutation does not alter risk categorization.

§AML with NPM1 mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk.

||Only in-frame mutations affecting the basic leucine zipper (bZIP) region of CEBPA, irrespective whether they occur as monoallelic or biallelic mutations, have been associated with favorable outcome.

¶The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverserisk gene mutations.

#Excluding KMT2A partial tandem duplication (PTD).

**Complex karyotype: ≥3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities.

††Monosomal karyotype: presence of two or more distinct monosomies (excluding loss of X or Y), or one single autosomal monosomy in combination with at least one structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).

‡‡For the time being, these markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

^aTP53 mutation at a variant allele fraction of at least 10%, irrespective of the TP53 allelic status (mono- or biallelic mutation); TP53 mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.

2.5 Indikationen für Stammzell-Transplantation

Empfehlung zur allogenen SZT in CR1:

Bei intermediate* und adverse risk AML

und bei unzureichendem molekularem Ansprechen einer good risk AML

Definition für unzureichendes molekulares Ansprechen laut DGHO Onkopedia:

signifikante MRD nach Ende der Konsolidierung abhängig von hausinternen/lokalen Verfahren

z.B. CBF AML können länger low level positiv sein, ohne zu rezidivieren

lokale (OKL) Empfehlungen zum MRD Monitoring siehe Punkt 5.1 und Flowchart Seite 22

*laut DGHO Onkopedia: Abwägen der SZT Indikation bei intermediate risk Patienten mit negativer MRD im Blut nach 2 Induktionen/Therapien (bzw 4 log Reduktion nach 2 Therapien), vor allem bei Flt3ITD low und NPM mutierten AML und Patienten, bei denen eine Transplantation schwierig erscheint (Lit: Bornhäuser et al, ETAL-1 Studie, JAMA Oncol 2023 und Othman et al. Oral presentation #425 ASH 2023, Analysis of the UK NCRI AML17 and 19 studies); jedoch muss der Patient auf das hohe Rezidivrisiko hingewiesen werden und auf die niedrigere Wahrscheinlichkeit, auf eine Reinduktion eine neuerliche komplette Remission zu erreichen (und somit eine schlechtere Ausgangssituation für eine allo-SZT zu haben).

Zusätzliche unterstützende Scores:

- www.amlcompositemodel.org
- <https://cancer.sanger.ac.uk/aml-multistage>

2.6 Für Stammzelltransplantationskandidaten - Comorbidity score (HCT-CI, Sorrow)

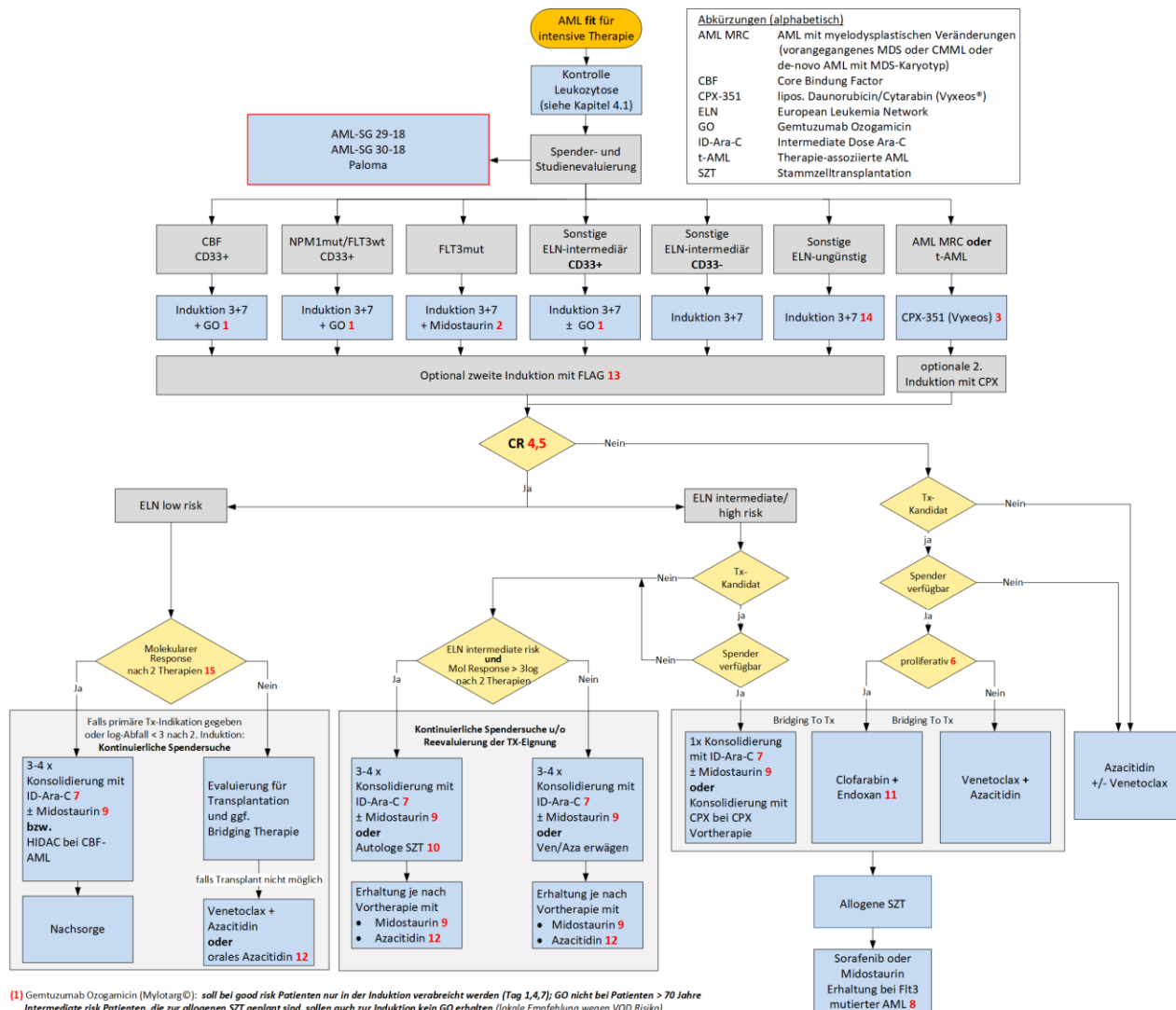
Comorbidity	Definitions of comorbidities included in the new HCT-CI	HCT-CI weighted scores	Original CCI scores*
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1	0
Cardiac‡	Coronary artery disease,§ congestive heart failure, myocardial infarction, or EF ≤ 50%	1	1
Inflammatory bowel disease	Crohn disease or ulcerative colitis	1	0
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1	1
Psychiatric disturbance†	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1	Not included
Hepatic, mild‡	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 × ULN	1	1
Obesity†	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1	Not included
Infection†	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1	Not included
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatica	2	1
Peptic ulcer	Requiring treatment	2	1
Moderate/severe renal‡	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2	2
Moderate pulmonary‡	DLco and/or FEV ₁ 66%-80% or dyspnea on slight activity	2	1
Prior solid tumor‡	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3	2
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3	0
Severe pulmonary‡	DLco and/or FEV ₁ ≤ 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3	1
Moderate/severe hepatic‡	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN	3	3

To convert creatinine from milligrams per deciliter to micromoles per liter, multiply milligrams per deciliter by 88.4.
 EF indicates ejection fraction; ULN, upper limit of normal; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; CTD, connective tissue disease; DLco, diffusion capacity of carbon monoxide.
 *Definitions of comorbidities included in the original CCI are defined in the appendix of a prior publication.⁸
 †Newly investigated comorbidities.
 ‡Comorbidities with modified definitions compared with the original CCI.
 §One or more vessel-coronary artery stenosis requiring medical treatment, stent, or bypass graft.

Sorrow et al Blood 2005

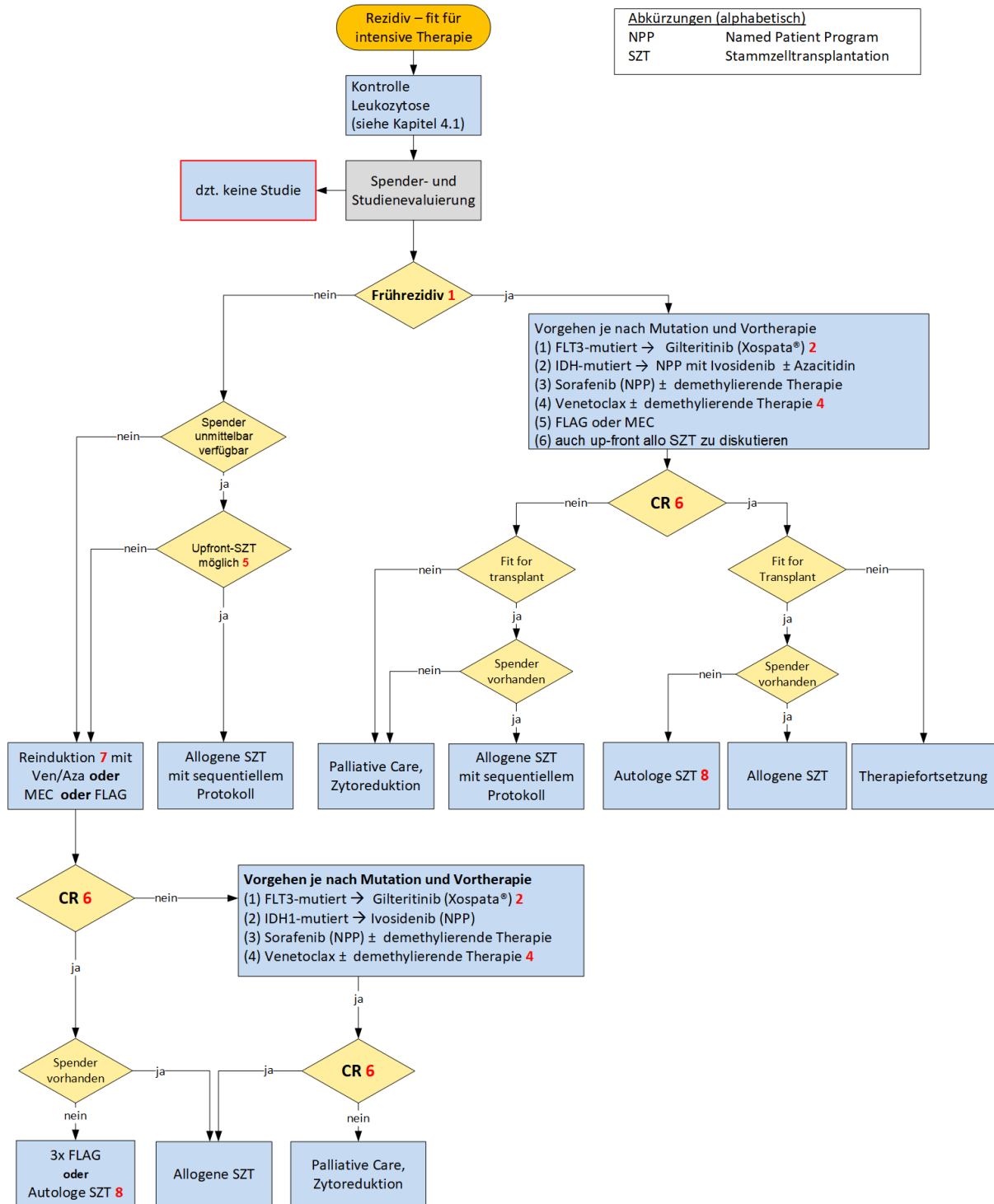
3 Behandlungsplan

3.1 Erstlinientherapie (nicht M3), kurative Therapieintention



- (1) Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®): soll bei good risk Patienten nur in der Induktion verabreicht werden (Tag 1,4,7); GO nicht bei Patienten > 70 Jahre Intermediate risk Patienten, die zur allogenen SZT geplant sind, sollen auch zur Induktion kein GO erhalten (lokale Empfehlung wegen VOD Risiko) Bei intermediate risk Patienten, die nicht zur allogenen SZT geplant ist, ist die Zugabe von GO optional (Diskussion im Hämatologieboard)
- (2) Midostaurin (Rydapt®) 2 x tgl 50 mg Kps von Tag 8-21 in der Induktion (zusammen mit Nahrung einnehmen); Achtung: QTc-Verlängerung
- (3) Vyxeos® (CPX-351): 1. Induktion: 44 mg/m² Dauno und 100 mg Cytarabin/m² Tag 1,3,5; Konsolidierung: 29 mg/m² Dauno und 65 mg Cytarabin/m² Tag 1 und 3
- (4) Remissionskontrolle mit Knochenmarkpunktion /Zytologie, FACS, molekulare Verlaufsparemetri) zwischen Tag 21 und 28 nach Induktion (kurz vor Entlassung) und zwischen Tag 28 und 42 nach Regeneration nach jeder Konsolidierung (bei Entlassung oder bei Wiederaufnahme zur nächsten Therapie). Bei V.a. Blastzellpersistenz in der Induktion bzw. V.a. Rezidiv in der Konsolidierungsphase frühzeitige KMP anstreben.
- (5) Definition „CR“: <5% Blasten zytologisch und < 0,1% Blasten mit patholog. Markerexpression und Molekularer Response (≥ 1 log Reduktion)
- (6) Kennzeichen einer „proliferativen“ AML sind beispielsweise: rasch steigende Blastenzahl, hohe LDH, Krankheitssymptome, DIC, ...
- (7) Alter ≤60 Jahre: 1,5 g/m², Alter >60 Jahre: 1 g/m² (Anmerkung: Patienten mit AML-MRC oder t-AML können gemäß Zulassung alternativ mit Vyxeos® (CPX-351) konsolidiert werden); Fortsetzung der Konsolidierung jeweils zwischen Tag 35 und 42, wenn kein aktiver Infekt besteht und ANC > 1 G/l und PLT > 100 G/l erreicht wurden. Wenn eine zweite Induktion mit FLAG durchgeführt wurde, werden 3 Zyklen Konsolidierung empfohlen, sonst 4 Zyklen.
- (8) Nach allogener SZT: Bei FLT3 mutierter AML Erhaltungstherapie mit Sorafenib (2 Jahre) oder Midostaurin (1 Jahr, ggf dann Wechsel auf Sorafenib).
- (9) Midostaurin (Rydapt®) in der Konsolidierung nur, wenn die Applikation auch in der Induktion erfolgt ist. Dosierung: Midostaurin 2 x tgl 50 mg Kps von Tag 4-21. Nach Ende der Konsolidierung 1 Jahr Erhaltungstherapie (50mg 2x/Tag).
- (10) Indikationen für eine Autologe Stammzelltransplantation: siehe Kapitel 3.4
- (11) Clofarabin 10 mg/m² d1-4 und Endoxan 200 mg/m² d1-4
- (12) Orales Azacitidin (Onureg®) als Erhaltungstherapie für Patienten mit CR oder CRI die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben. Onureg stellt auch bei Patientinnen mit FLT3 Mutation eine Alternative zur FLT3-I. dar (z.B. Unverträglichkeit, anhaltend pos. MRD).
- (13) FLAG-Reinduktion bei geringer Resterkrankung (Blasten < 5% u/o FACS MRD u/o fehlendem molekularem Ansprechen; bei Refraktärität wird als Reinduktion insbesondere als Überbrückung zur allogenen SZT eine Therapie mit Azacitidin/ Venetoclax als Heilversuch bevorzugt (keine Zulassung in dieser Indikation) oder unmittelbare allo SZT mit sequenzieller Konditionierung, wenn bereits ein Spender verfügbar ist.
- (14) Als alternative Option für Patienten mit ungünstiger Kategorie nach ELN und AML-MRC nach MDS, insbesondere wenig proliferativer AML u./o. Nachweis einer tp53 Mutation und Alter > 60 Jahre oder Vorliegen von Comorbiditäten kann eine Therapie mit Azacitidin/ Venetoclax diskutiert werden, selbst wenn der Patient/ die Patientin möglicherweise für eine allogene Stammzelltransplantation qualifiziert.
- (15) Definition Molekularer response nach 2 Therapien (entweder 2 Induktionen oder 1 Induktion + 1 Konsolidierung: im Blut negativ, im KM > 3 log Reduktion)

3.2 Rezidivtherapie (nicht M3), kurative Therapieintention



- (1) Frührezidiv: innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende
- (2) FLT3-mutiert (ITD oder TKD) Gilteritinib (Xospata®): Anfangsdosis beträgt 120 mg Gilteritinib/Tag (drei 40-mg-Tabletten); EKG-Kontrollen
- (4) nicht zugelassen in dieser Indikation: DiNardo CD, Blood 133:7-17, 2019.
- (5) Upfront-Tx: z.B. bestätigtes molekulares Rezidiv oder hämatologisches Frührezidiv mit niedrigem Tumorload und (soweit beurteilbar) wenig proliferativ
- (6) Definition „CR“: <5% Blasten zytologisch und < 0,1% Blasten mit patholog. Markerexpression und Molekularer Response (≥ 1 log Reduktion)
- (7) Reinduktion bei molekularem Rezidiv bevorzugt mit Ven/Aza, sonst MEC od. FLAG
- (8) Indikationen für Autologe Stammzelltransplantation: siehe Kapitel 3.4

3.3 Anmerkungen zu den Behandlungsalgorithmen 3.1 und 3.2

- Bei V.a. Blastzellpersistenz in der Induktion bzw. V.a. Rezidiv in der Konsolidierungsphase frühzeitige KMP anstreben.
- Bei guter Blutbildregeneration Remissionskontrolle mit Knochenmarkpunktion/Zytologie, FACS, molekulare Verlaufsparemeter) zwischen Tag 21 und 28 nach Induktion (kurz vor Entlassung) und zwischen Tag 28 und 42 nach Regeneration nach Konsolidierung (bei Entlassung oder bei Wiederaufnahme zur nächsten Therapie).
- Fortsetzung der Therapie mit der 2. Induktion zwischen Tag 28 und 35, mit den Konsolidierungen jeweils zwischen Tag 35 und 42 wenn kein aktiver Infekt besteht und ANC > 1 G/l und PLT > 100 G/l erreicht wurden.
- Wenn biologisch fit & Ausschluss von Komorbiditäten auch bei Alter > 70 Jahre Induktion mit Daunorubicin 60mg/m² Tag 1-3, Cytarabin 100mg/m² Tag 1-7
- GO (Gemtuzumab/Ozogamicin): soll bei good risk Patienten nur in der Induktion verabreicht werden (Tag 1,4,7), nicht mehr in der Konsolidierung. Sowohl bei DGHO Empfehlungen, als auch ELN nur optional empfohlen, da zusätzlicher Benefit in der Konsolidierung nicht nachgewiesen und Hämatotoxizität auftritt (Anmerkung: in der ALFA-Zulassungsstudie wurde nach der Induktion nicht neuerlich randomisiert in +/- GO). Intermediate risk Patienten, die zur allogenen SZT geplant sind, sollen auch zur Induktion kein GO erhalten (lokale Empfehlung wegen VOD Risiko). Bei intermediate risk Patienten, die nicht zur allogenen SZT geplant ist, ist die Zugabe von GO optional (Diskussion im Hämatologieboard)

Mögliche Indikationen für ABSCT bei AML Patienten in CR1/CR2 ohne Nachweis einer MRD oder bei gutem WT-1 Abfall

- fitte ältere Patienten bis 75 Jahre, die altersbedingt nicht für eine allo-SCT qualifizieren (Alternative: orales Azacitidin als Erhaltungstherapie)
- Patienten, die eine Indikation zur allo SZT haben, aber aufgrund fehlender Compliance oder fehlendem Umfeld nicht für eine allo SZT in Frage kommen (ebenfalls Alternative: orales Azacitidin als Erhaltungstherapie)
- Patienten mit intermediate risk AML in 1. CR, die eine Indikation zur allo SZT haben, aber keinen HLA-identen oder haploidenten Spender für eine allo SZT zur Verfügung haben (ebenfalls Alternative: orales Azacitidin als Erhaltungstherapie).
- Patienten, die erst auf die 2. Induktion eine CR erzielt haben, aber keinen Spender für eine allo SZT zur Verfügung haben.
- Patienten mit persistierender oder steigender MRD und keine passender allo-Spender vorhanden (→ nochmalig Induktionstherapie mit anschließendem SZH und nachfolgender SZT)

Anmerkung: Der Benefit einer ABSCT für Patienten mit high risk AML ist vermutlich gering. Diese Patienten sollten eine „Konsolidierung/Erhaltungstherapie“ mit Azacitidin erhalten.

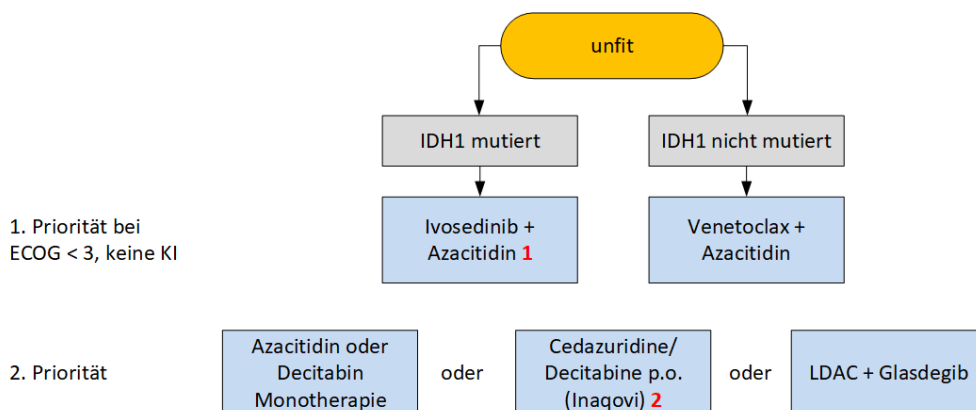
3.4 Nicht kurative Erstlinien- und Folgetherapie(n) (nicht M3)

Screening für Studien bei allen Patienten: wenn möglich, notwendige Studienproben (KM, Blut) bereits bei der **ersten** Knochenmarkpunktion abnehmen für einen Versand zur zentralen Diagnostik!

Aktuell laufende Studien:

keine

Optionen außerhalb von Studien:



(1) Montesinos P et al. N Engl J Med. 2022.

(2) Garcia-Manero G et. Lancet Haematol. 2024

Informationen zu Dosierungen siehe Anhang.

1. Hypomethylierende Substanzen:

1. Wahl Azacitidine Tag 1-5 (oder 1-7) s.c. oder i.v. bei gleicher kumulativer Gesamtdosis!
2. Wahl Decitabine Tag 1-5 i.v.

2. Palliative zytoreduktive Therapien ohne spezifisches Target:

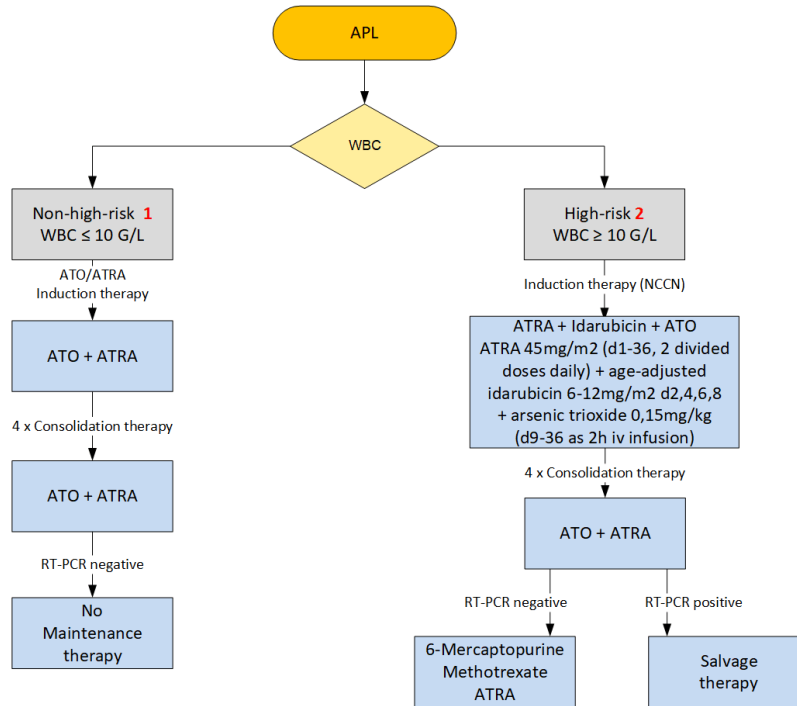
- Hydroxyurea p.o.
- low-dose Cytarabin Ggf. + Venetoclax – (derzeit in Kombination mit Id-ARA-C noch nicht zugelassen)
- Low dose Cytarabin + Glasdegib (Daurismo): Mögliche Anwendung bei sek. AML nach HMA Therapie eines MDS oder wenn andere Gründe gegen HMA sprechen

3. Palliative zytoreduktive Therapien mit spezifischem Target:

- Gilteritinib (Xospata®) bei rez./refraktärer AML mit FLT3-Mutation (Monotherapie 120 mg/d)
- Sorafenib (FLT3 mut.) – named patient program
- Ivosidenib (Tibsovo©) bei IDH1 Mutation– als Zweitlinientherapie nicht zugelassen, Anfrage bezüglich Kostenübernahme im Sinne eines Heilversuches
- Venetoclax + Azacitidin (Heilversuch) nach einer Vortherapie mit Ivosidenib + Azacitidin
- Enasidenib (Idhifa©) bei IDH-2 Mutation: Medikation nicht verfügbar
- Dasatinib (bei c-kit Mutation) – off label
- Venetoclax Monotherapie als Heilversuch, allerdings keine Zulassung für Monotherapie vorliegend

3.5 Algorithmus zur Therapie für Patienten mit APL

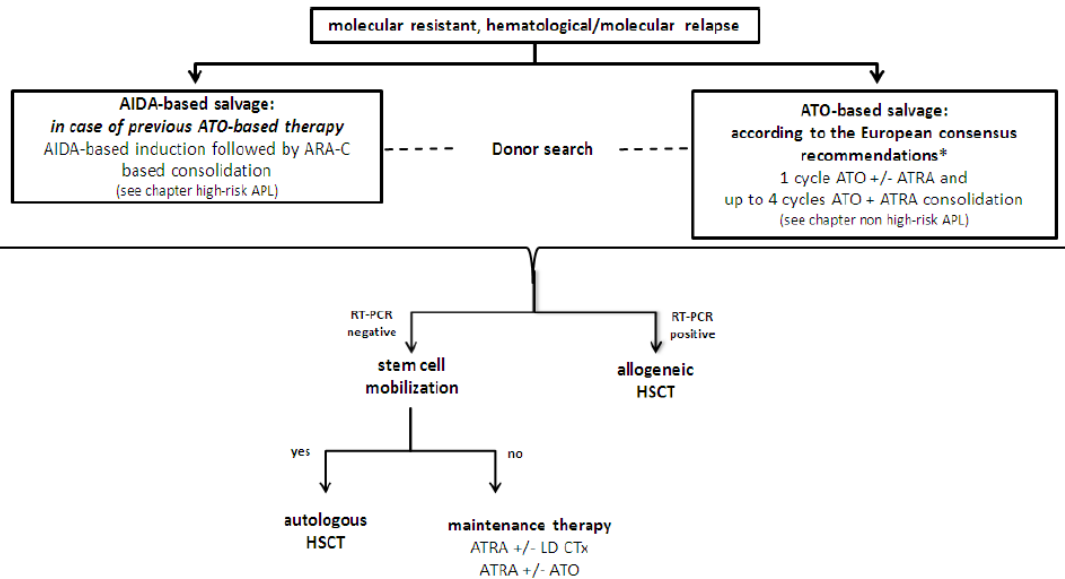
3.5.1 Überblick über die Behandlungsempfehlungen



(1) Empfehlung Behandlung non-high-risk APL in Anlehnung an die APL0406-Studie

(2) Empfehlung Behandlung high-risk APL in Anlehnung an NCCN Empfehlungen 2023 und Empfehlungen MD Anderson Cancercenter

Overview of recommendations for molecular resistant or relapsed patients

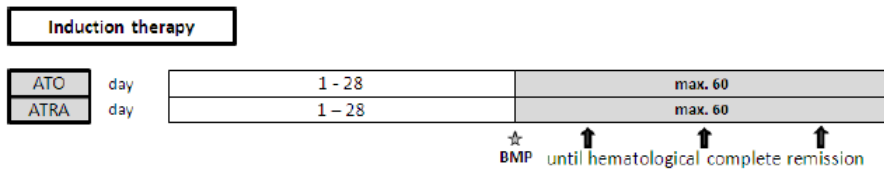


* for details of consolidation and postconsolidation therapy and list of options see ELN website:
http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/aml/apl/apl_recommendations/index_eng.html

German Intergroup Recommendations on the Diagnostic and Therapeutic Management of Acute Promyelocytic Leukemia (APL); Platzbecker et al.

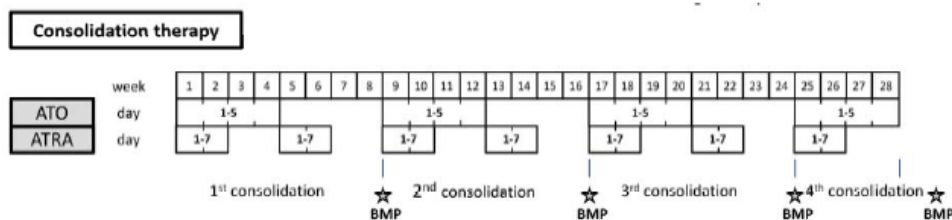
3.5.2 Behandlungsempfehlungen für non-high-risk APL

(WBC ≤10 Gpt/l at initial diagnosis) in Anlehnung an die APL0406-Studie



Induction therapy - non-high-risk APL				
Drug	Dose	Route	Administration	Comments
ATO	0.15 mg/kg	i.v. over 2 h	daily	starting on day 1; until CR, max. 60 days
ATRA	45 mg/m ²	p.o. in two single doses	daily	starting on day 1; until CR, max. 60 days; doses will be rounded-up to next 10 mg increment

- prophylaxis of APL differentiation syndrome with prednisone 0.5 mg / kg / day p.o. from day 1 of ATO application to the end of induction therapy and possibly hydroxyurea (see 2.1) when leucocytes raise up to > 10 Gpt / l
- bone marrow puncture on day 28
- induction therapy should be terminated on the basis of morphological criteria (if CR or CRi is reached on day 28)
- in case CR or CRi is not achieved by day 28, ATO/ATRA therapy should be continued up to max. day 60 until terminal differentiation is reached; this should be accompanied by serial bone marrow assessments to definitively demonstrate CR
- cytogenetic and molecular assessment at the end of induction therapy has no value in case of CR. Molecular responses should be assessed after consolidation only
- EKG at least once weekly
- ATO/ATRA-based induction therapy is followed by 4 courses of ATO/ATRA-based consolidation. Start of consolidation cycles is considered after hematological recovery with neutrophils ≥ 1.0 G/l and platelets ≥ 100 G/l. In case of morphological CR and regenerated blood counts, consolidation therapy should be started within 4 weeks after documented CR. Each course of therapy should be initiated at hematological recovery from the previous course. The PCR status after the end of consolidation is an important stratification parameter for the subsequent therapy.



Consolidation therapy - non-high-risk APL				
Drug	Dose	Route	Administration	Comments
ATO	0.15 mg/kg	i.v. over 2 h	daily for 5 days a week; treatment break on day 6 and 7	4 weeks on 4 weeks off for a total of 4 courses; last cycles will be administered on week 25-28
ATRA	45 mg/m ²	p.o. in two single doses	daily	14 days on, 14 days off for a total of 7 courses; doses will be rounded-up to next 10 mg increment

Dose modifications:

In case of non-hematological toxicities (grade 3/4 toxicities according to CTCAE Version 4.0) of ATO and ATRA (e.g. QT prolongation, differentiation syndrome, hepatotoxicity, pseudotumor cerebri) the following dose modifications are recommended:

Dose level	0 (Start level)	-1	-2	-3
ATO [mg/kg]	0.15	0.11	0.10	0.075
ATRA [mg/m ²]	45	37.5	25	20

As soon as the symptoms and the patients' clinical conditions improve, the treatment with ATRA and/or ATO should be resumed at 50 % of the previous dose during the first 7 days after the disappearance of the symptoms. Thereafter, in the absence of worsening of the previous toxicity, ATRA and/or ATO should be resumed at full dosage. In the case of the reappearance of symptoms, ATRA and ATO needs to be reduced to the previous dosage.

3.5.3 Behandlungsempfehlungen für high-risk APL

Bevorzugte Alternative: Therapie in Anlehnung an NCCN Empfehlungen 2023 und Empfehlungen MD Anderson Cancer Center

APL TREATMENT INDUCTION (HIGH RISK)^{b,c,d,p,q}
(For patients with cardiac issues, see [APL-4](#))

Preferred Regimens

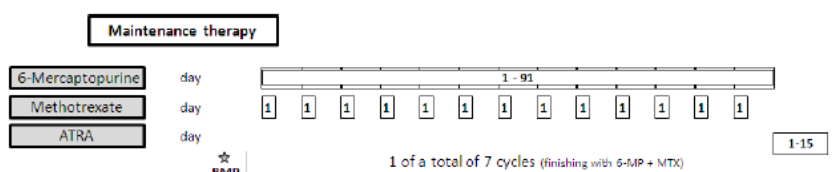
ATRA¹ 45 mg/m² (days 1–36, 2 divided doses daily) + age-adjusted idarubicin 6–12 mg/m² on days 2, 4, 6, 8 + arsenic trioxide³ 0.15 mg/kg (days 9–36 as 2 h IV infusion)^f
or

BM aspirate and biopsy at day 28 to document remission,^{l,m} consider LP before proceeding^w with consolidation^w

Idarubicin 12 mg/m² bei Alter 18-60
Idarubicin 9 mg/m² bei Alter 61-70
Idarubicin 6 mg/m² bei Alter > 70 (Literaturquelle [39])

Konsolidierung wie oben bei non-high-risk APL mit 4 Zyklen ATO/ATRA

- prophylaxis of APL differentiation syndrome with prednisone 0.5 mg / kg / day p.o. from day 1 of ATO application to the end of induction therapy and possibly hydroxyurea when leucocytes further raise up to > 10 Gpt / l
- bone marrow puncture on day 28
- induction therapy should be terminated on the basis of morphological criteria (if CR or CRi is reached on day 28)
- in case of not achieving CR or CRi on day 28, ATO and ATRA therapy should be continued up to max. day 60 until terminal differentiation is reached; this should be accompanied by serial bone marrow assessments to definitively demonstrate CR
- cytogenetic and molecular assessment at the end of induction therapy has no value in case of CR. Molecular responses should be assessed after consolidation only



Maintenance therapy – high-risk APL				
Drug	Dose	Route	Administration	Comments
6-Mercaptopurine	50 mg/m ²	p.o.	daily (day 1-91) followed by 15 days of rest	for 7 cycles; rounded down to the nearest 10 mg increment
Methotrexate	15 mg/m ²	i.m./p.o.	once weekly for 91 days followed by 15 days of rest	for 7 cycles
ATRA	45 mg/m ²	p.o. in two single doses	daily for 15 days (prior to day 1 <u>or</u> after day 91)	every 3 month for a total of 6 cycles; during ATRA therapy treatment break of 6-MP und MTX

Consider cotrimoxazol as pneumocystis prophylaxis

3.5.4 Bemerkungen zu Erhaltung und Nachsorge

Niedrig-Risiko APL Patienten, die mit ATO und ATRA behandelt wurden und eine molekulare CR erreichen benötigen keine orale Erhaltungstherapie. Bei diesen Patienten reicht ein MRD Monitoring aus dem peripheren Blut alle 3 Monate aus, Knochenmarkpunktionen sind in der Nachsorge **nicht** notwendig.

Hochrisiko-APL Patienten, die mit Chemotherapie und ATRA behandelt werden, sollen eine orale Erhaltungstherapie durchführen (Stand 2023, ggf Änderung des Vorgehens nach Publikation der Ergebnisse der Apollo-Studie). Molekulares Monitoring aus dem Knochenmark und Blut alle 3 Monate für 3 Jahre empfohlen.

3.6 Supportive Therapie während intensiver Therapien

- Erythrozytenkonzentrate bei symptomatischer Anämie u./o. Hb <7 g/dl (gefiltert, bestrahlt)
- Thrombozytenkonzentrate bei PLT < 10 G/l u.o. Blutung (gefiltert, bestrahlt); bei Kandidaten für allogene Stammzelltransplantation und/ oder CMV-negativen Empfängern -> CMV-negative Konzentrate
- Ev. Antifibrinolytika (Aminokapronsäure) für Blutungen, die refraktär auf Thrombozytenkonzentrate sind
- Desinfizierende Mundspülungen (Glandomed), topisches Antimykotikum (Mycostatin oder Amphomonal)
- Keimarme Kost („Neutropeniekost“) für die Dauer der Neutropenie
- Konjunktivitis-Prophylaxe bei HD-ARA-C (≥ 1 g/m²)
- Infektprophylaxe siehe Tabelle unten und SOP „Prophylaxe“, Antibiotika für bakterielle Infekte siehe Leitlinie neutropenisches Fieber
- G-CSF-Prophylaxe (laut ELN und NCCN keine Empfehlung für G-CSF):
 - bei Induktionschemotherapie keine primäre G-CSF Prophylaxe, sekundäre Gabe bei schwerer neutropenischer Infektion
 - bei den Konsolidierungschemotherapien kann entweder G-CSF einmal täglich für stationäre Patienten ab dem Tag nach Ende der Chemotherapie (oder Tag 7) verabreicht werden, bei ambulanten Patienten Peg-G-CSF für den Tag 7 rezeptiert werden (Wiederaufnahme zum Beginn der Neutropenie ca Tag 9 od. 10 empfohlen)

3.7 Infektprophylaxen

siehe Leitlinie „[Antimikrobielle Prophylaxe](#)“

4 Besondere klinische Situationen

4.1 Kontrolle der Leukozytose bei Erst- oder Rezidivdiagnose

(Abwarten der Labor- und molekulargenetischen Befunde empfohlen vor Beginn einer Induktionschemotherapie)

Mit steigender Leukozytenzahl, insbesondere > 100 G/L, steigt das Risiko einer Tumorlyse und Leukostase (pulmonale Infiltrate, retinale u. cerebrale Blutungen). Daher ist bereits bei Leukozytenzahlen > 10 G/L ist mit einer zytoreduktiven Therapie gemäß nachfolgendem Schema zu beginnen. Achtung: Bei manchen Studien ist ein zytoreduktive Therapie mit HU für mehr als 5 Tage ein Ausschlussgrund.

HU-Schema:

WBC 10-20 G/l: 4 Kps bei 80 kg
WBC 20-50 G/l: 6 Kps bei 80 kg
WBC > 50 G/l: 8 Kps bei 80 kg

Alternative zu Hydroxyurea bei schlechtem Allgemeinzustand/nicht möglicher oraler Therapie:

1000 mg Cytarabin (absolut) i.v. über 1,5 Stunden, ev. Wiederholung je nach Klinik (alternativ: 100 mg Etoposid abs.) oder Beginn mit Cytarabin c.i. im Rahmen des 3+7 Protokolles. Die Gabe der Anthrazkline sollte erst nach Abfall der Leukozytenzahl unter 30 G/L begonnen werden!

Begleittherapie

i.v. Flüssigkeitsgabe, Allopurinol, bei hoher Harnsäure Raspuricase täglich zusätzlich bis zur Senkung der Leukozytenzahl < 10 G/l, Zurückhaltung mit Erythrozytenkonzentraten wegen Gefahr der Hyperviskosität! Nur bei hochsymptomatischen Patienten (Organinsuffizienz, cerebrale Symptomatik): Leukapherese erwägen, Personal der Zellseparation kontaktieren, allerdings besteht ausserhalb der Kernarbeitszeiten kein Bereitschaftsdienst; Liste der Telefonnummern der DGKS liegt in der Zellseparation (Elisabethinen) auf.

4.2 Gerinnungsmanagement unter Chemotherapie

1. Fibrinogen-Substitution (Hämocomplettan):

Standarddosierung 2 – 4 g iv. alle 12 – 24 h

- Fibrinogen-Grenzwert zur Substitution ohne Blutung: <80 mg/dl
- bei leichten Blutungen: <100 mg/dl
- bei lebensbedrohlichen Blutungen: <150 mg/dl

2. Fresh frozen Plasma

Indikation: Verbrauch an Gerinnungsfaktoren (PTZ-Abfall < 20%, INR > 2) **und** Blutungszeichen

3. Thrombozytensubstitution

Bei Blutungen ist ein Thrombozyten-Zielwert von mindestens 30 G/L bei leichten Blutungen und 50-70 G/L bei schweren Blutungen anzustreben.

Bei geplanten Eingriffen gelten folgende Thrombozyten-Grenzwerte:

Klinische Situation	Grenzwert für Substitution
Akute Thrombozytopenie unter Chemotherapie ohne zusätzliche Risikofaktoren	< 10 G/L
Akute Thrombozytopenie unter Chemotherapie mit zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Fieber, Infektion)	< 20 G/L
Knochenmarkpunktion	Keine Transfusion auch bei niedrigen Werten notwendig
Lumbalpunktion in vitaler Indikation	< 20 G/L
Elektive Lumbalpunktion, transkutane Leberpunktion	< 50 G/L

4.3 Abklärung bei Verdacht auf genetische Prädisposition der AML

Table 3. Clinical features prompting consideration of clinical testing for a germline predisposition allele(s)

Clinical features
Personal history of ≥ 2 cancers, 1 of which is a hematopoietic malignancy (order does not matter)
Personal history of a hematopoietic malignancy plus: <ul style="list-style-type: none"> • Another relative within two generations with another hematopoietic malignancy, or • Another relative within two generations with a solid tumor diagnosed at age 50 or younger, or • Another relative within two generations with other hematopoietic abnormalities
Presence of a deleterious gene variant in tumor profiling that could be a germline allele, especially if that variant is present during remission*
Age of diagnosis of hematopoietic malignancy at an earlier age than average (eg, MDS diagnosed ≤ 40 y)
Germline status of a variant is confirmed by: <ul style="list-style-type: none"> Its presence in DNA derived from a tissue source not likely to undergo somatic mutation frequently (eg, cultured skin fibroblasts or hair follicles) AND at a variant allele frequency consistent with the germline (generally considered between 30-60%), or Its presence in at least two relatives at a variant allele frequency consistent with the germline

*Certain gene alleles (eg, *CHEK2* I200T and truncating *DDX41* variants) are overwhelmingly likely to be germline and should prompt consideration of germline testing when identified even once.

Weitere Kriterien:

- (1) MDS/ Akute Leukämie und ungeklärte Zytopenien/ Aplastische Anämien in der Familie MDS/ AL und Organsystemmanifestationen passend zu HMMS (hereditary myeloid malignancy syndromes) – siehe Churpek JE, Godley LA. *How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. Blood. 2016;128(14):1800- 1813.*
- (2) Patient mit multiplen malignen Erkrankungen
- (3) Patient mit RUNX1-, GATA 2- und biallelischer CEBPA- Mutation

Zuweisung zur Beratung an das Institut für Humangenetik, Kepler-Universitätsklinik Linz

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge**5.1 Molekulares Monitoring mittels MRD-Analyse****MRD-Marker (Anteil der Veränderungen bei neudiagnostizierten AMLs)**

- 6% RUNX1/RUNX1T1 quantitativ bei t(8;21)
- 7% CBFβ/MYH11 quantitativ bei inv(16)
- 7% PML/RARA quantitativ bei APL t(15;17)
- 25% (50% CN-AML) NPM1 Exon12 Mutation quantitativ
- 90% WT1 Überexpression quantitativ (cave: Expression auch in normaler Hämatopoese, daher wird Knochenmark nicht negativ!)
- Translokationen aus der Multiplex-PCR nicht quantitativ (positiv/negativ)

Keine MRD-Marker sind:

Flt3/ITD nur bei Diagnose und Rezidiv (ev. NGS im Verlauf in Entwicklung)

CEBPA, DNMT3A, ASXL1, IDH... nur bei Diagnose

NGS im Verlauf nur zur 1. Remissionskontrolle nach allogener Transplantation wenn vorher Mutationen nachgewiesen wurden

bei Rezidiv NGS wiederholen, um ev. therapeutische Targets nachzuweisen

Grundsätzlich wird die MRD-Bewertung nur aus dem Knochenmark durchgeführt. Das Therapieansprechen kann nur bewertet werden, wenn der Stand der Therapie auf dem Anforderungsschein angegeben ist.

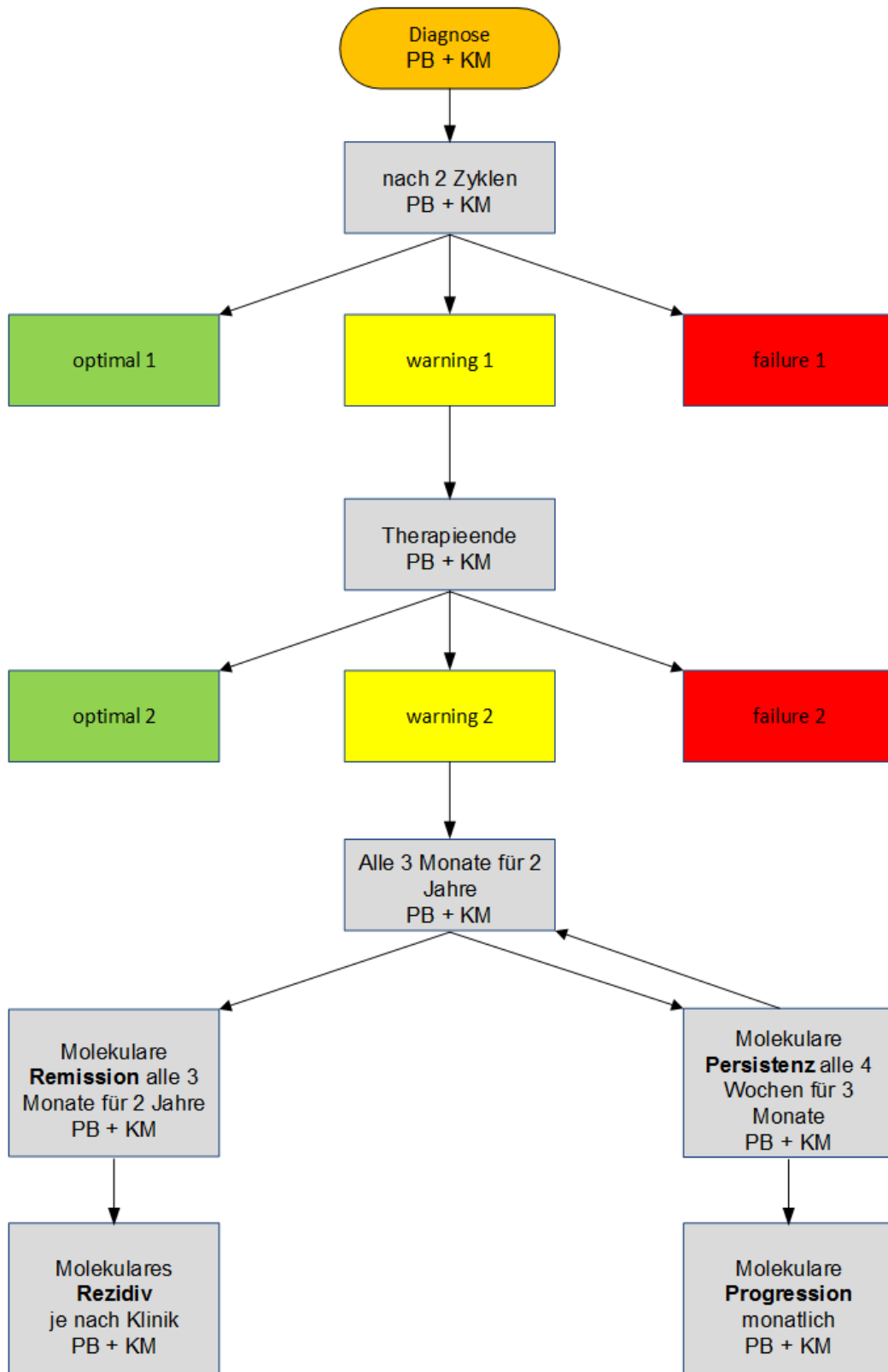
Grundsätzlich werden alle Marker, die bei einem Patienten vorhanden sind, parallel für die MRD-Analyse eingesetzt.

Die auf den folgenden Seiten dargestellte Sequenz ist als Minimalanforderung zu verstehen. Grundsätzlich können, je nach individueller Risikoabschätzung, zusätzliche MRD-Bestimmungen aus Blut und/oder Knochenmark angefordert werden.

Lokale Empfehlungen OKL zur Frequenz der Knochenmarkpunktionen:

1. KMP Tag 21-28 des 1. Induktionszyklus
2. KMP nach Induktion 2 (Tag 21-28) oder Konsolidierung 1 (Tag 28-35)
3. KMP, wenn weitere Konsolidierungen verabreicht werden und der molekulare MRD Marker (Fusionsgene und NPM) noch nachweisbar war: nach der nächsten Konsolidierung, bei bereits negativer MRD Kontrolle nur aus dem Blut
4. KMP nach Abschluss der Konsolidierungen bei allen Patienten

Flow Chart: Molekulares Monitoring der Akuten myeloischen Leukämie



Legende auf der nachfolgenden Seite

Definitionen (adaptiert nach Döhner H et.al.: Blood ELN 2022)

Therapieansprechen:

- optimal 1: NPM1+Translokationen : PB negativ und KM >3log Reduktion oder negativ
WT1: PB ≤0,006% und KM ≤0,02% oder >8Ct Reduktion KM
- warning 1: NPM1+Translokationen : PB positiv und/oder KM <3log Reduktion
WT1: PB ≤0,02% und/oder KM ≤0,1% oder 5-8Ct Reduktion KM
- failure1: NPM1+Translokationen : PB positiv und KM <1log Reduktion
WT1: PB >0,02% und KM >0,1% oder <5Ct Reduktion KM

- optimal 2: NPM1+Translokationen : PB und KM negativ
WT1: PB ≤0,006% und KM ≤0,02%
- warning 2: NPM1+Translokationen : PB negativ und KM >3log Reduktion
WT1: PB ≤0,02% und/oder KM ≤0,1%
- failure 2: NPM1+Translokationen : PB positiv und/oder KM <3log Reduktion
WT1: PB >0,02% und/oder KM >0,1%

Minimal Residual Disease (MRD)

▪ **Molekulare Remission (CR_{MRD})**

NPM1+Translokationen: Zwei aufeinanderfolgende MRD-negative Proben in einem Abstand von mind. 4 Wochen.

WT1-Expression im Normbereich in zwei aufeinander folgenden Proben, Schwankungen <1log sind zu vernachlässigen.

Empfehlung: PB+KM alle 3 Monate für 2 Jahre; Ausnahme APL: bei Erreichen der CR_{MRD} kann das Monitoring beendet werden.

▪ **Molekulare Persistenz**

NPM1+Translokationen: Morphologische CR UND kontinuierliche geringe Positivität oder Anstieg <1log. WT1 kontinuierliche Überexpression oder Anstieg <1log

Empfehlung: PB+KM alle 4 Wochen für mind. 3 Monate; bei stabiler MRD kann auf den 3-Monatsintervall gewechselt werden.

▪ **Molekulare Progression**

Anstieg um >1log bei Patienten in molekularer Persistenz, gilt auch für WT1.

Empfehlung: PB+KM monatlich

▪ **Molekulares Rezidiv**

NPM1+Translokationen: positives Ergebnis in zwei aufeinanderfolgenden Proben in einem Abstand von mind. 4 Wochen bei zuvor MRD-negativen Patienten.

WT1 Überexpression oder Anstieg um >1log in zwei aufeinanderfolgenden Proben in einem Abstand von mind. 4 Wochen bei zuvor normaler Expression.

Befundung der ersten Probe als „Verdacht auf molekulares Rezidiv“, muss durch die zweite Probe bestätigt werden.

Empfehlung: PB+KM je nach klinischer Indikation

5.2 ELN response criteria 2022

Table 8. Response criteria in AML

Category	Definition	Comment
Response		
CR*,†,‡	Bone marrow blasts < 5%; absence of circulating blasts; absence of extramedullary disease; ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L); platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)	Technisches Ausschneiden
CRh*,†,‡	ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ (500/ μ L) and platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ (50,000/ μ L), otherwise all other CR criteria met	If CRh used, CRi should only include patients not meeting the definition of CRh
CRi*,†,‡	All CR criteria except for residual neutropenia < $1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L) or thrombocytopenia < $100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)	
MLFS	Bone marrow blasts < 5%; absence of circulating blasts; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required	Marrow should not merely be "aplastic"; bone marrow spicules should be present; at least 200 cells should be enumerated in the aspirate or cellularity should be at least 10% in the biopsy. Mainly used in the context of phase 1-2 clinical trials
PR	All hematologic criteria of CR; decrease of bone marrow blast percentage to 5% to 25%; and decrease of pre-treatment bone marrow blast percentage by at least 50%	Mainly used in the context of phase 1-2 clinical trials
No response	Patients evaluable for response but not meeting the criteria for CR, CRh, CRi, MLFS or PR are categorized as having no response prior to the response landmark. Patients failing to achieve response by the designated landmark are designated as having refractory disease	
Nonevaluable for response	Non-evaluable for response will include patients lacking an adequate bone marrow response evaluation. This category will include patients with early death, withdrawal prior to response assessment, or a technically suboptimal bone marrow sample precluding assessment	
Response (if including assessment of MRD)§		
CR, CRh, or CRi without MRD‡ (CR _{MRD-} , CRh _{MRD-} , or CRi _{MRD-})	CR, CRh or CRi with MRD below a defined threshold for a genetic marker by qPCR, or by MFC. Response without MRD should be confirmed with a subsequent assessment at least 4 wk apart. The date of response without MRD is the first date in which the MRD was below the defined threshold Response with MRD detection at low-level (CR _{MRD-LL}) is included in this category of CR, CRh or CRi without MRD. CR _{MRD-LL} is currently only defined for NPM1-mutant and CBF-AML	Sensitivities vary by marker tested, and by method used; therefore, test used, tissue source and minimum assay sensitivity for evaluability should be reported; analyses should be done in experienced laboratories (centralized diagnostics)
Treatment failure		
Refractory disease	No CR, CRh or CRi at the response landmark, ie, after 2 courses of intensive induction treatment or a defined landmark, eg, 180 d after commencing less-intensive therapy	Patients not responding to a first cycle of 7 + 3 should be considered for a regimen containing higher doses of cytarabine
Relapsed disease (after CR, CRh or CRi)	Bone marrow blasts $\geq 5\%$; or reappearance of blasts in the blood in at least 2 peripheral blood samples at least one week apart; or development of extramedullary disease	

Category	Definition	Comment
Treatment failure (if including assessment of MRD)§		
MRD relapse (after CR, CRh or CRi without MRD)	1. Conversion from MRD negativity to MRD positivity, independent of method, or 2. Increase of MRD copy numbers $\geq 1 \log_{10}$ between any two positive samples in patients with CR _{MRD-LL} , CRh _{MRD-LL} or CRi _{MRD-LL} by qPCR The result of 1. or 2. should be rapidly confirmed in a second consecutive sample from the same tissue source	Test methodology, sensitivity of the assay, and cutoff values used must be reported; analyses should be done in experienced laboratories (centralized diagnostics)

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation und Auswertung über AML-Datenbank

- CR-Rate, EFS
- Toxizität/ Infektionen
- Overall-Survival

7 Literatur/Quellenangaben

Grundlage der aktuellen Leitlinie sind die internationalen Empfehlungen von Onkopedia, NCCN und ELN. Die nachfolgenden Quellenangaben stellen nur eine Auswahl dar. Weitere Sekundärliteratur sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-474
2. Döhner H, Estey EH, Grimwade D, et al; Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4): 424-447
3. 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(20):2391-2405.
4. F. Schlenk et al. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2008;358:1909-18.
5. T. Haferlach et al. A new prognostic score for patients with acute myeloid leukemia based on cytogenetics and early blast clearance in trials of the German AML Cooperative Group. *Haematologica* 2004;89:408-418
6. U. Bacher et al. Interactive diagnostics in the indication to allogeneic SCT in AML. *Bone Marrow Transplantation* advance online publication, 13 April 2009
7. T. Pabst et al. Heterogeneity within AML with CEBPA mutations; only CEBPA double mutations, but not single CEBPA mutations are associated with favourable prognosis. *British Journal of Cancer* (2009) 100, 1343 – 1346
8. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360-3368.
9. Schaich M, Röllig C, Soucek S, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(19):2696-2702.
10. Platzbecker et. al. German intergroup recommendations on the diagnostic and therapeutic management of acute promyelocytic leukemia (APL);
11. Betül Oran B., Jorge Cortes J, Amer Beitinjaneh A et al. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of FLT3-ITD Allelic Ratio in FLT3-ITD Positive Acute Myelogenous; Leukemia *Biol Blood Marrow Transplant* 22 (2016) 1218e1226
12. Keith W. Pratz and Mark Levis. How I treat FLT3-mutated AML *BLOOD*, 2 FEBRUARY 2017 x VOLUME 129, NUMBER 5
13. Balsat et al. Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10;35(2):185-193. Epub 2016 Nov 14.

14. Versluis J, In 't Hout FE, Devillier R. Comparative value of post-remission treatment in cytogenetically normal AML subclassified by NPM1 and FLT3-ITD allelic ratio. *Leukemia*. 2017 Jan;31(1):26-33. doi: 10.1038/leu.2016.183. Epub 2016 Jun 24
15. Churpek JE, Godley LA. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016;128(14):1800- 1813.
16. Rabitsch W1, Böhm A, Sperr WR. Clofarabine/cyclophosphamide for debulking before stem cell transplantation. *Eur J Clin Invest*. 2014 Aug;44(8):775-83. doi: 10.1111/eci.12294.
17. Heini AD et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years. *Leuk Res*. 2017 Feb;53:28-34.
18. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):62-70.
19. Schuurhuis GJ et al, Minimal/Measurable Residual Disease in AML: Consensus Document from ELN MRD Working Party, *Blood*. 2018 Mar 22;131(12):1275-1291.
20. Sanz M.A. et al, Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet, *Blood*. 2019 Apr 11; 133(15): 1630–1643
21. DiNardo C.D. et al, Azacytidine and Venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia, *N Engl J Med* 2020;383:617-29.
22. Wei A.H. et al, Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial, *Blood* 2020 Jun 11;135(24):2137-2145.
23. Wei A.H. et al, Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission, *N Engl J Med* 2020; 383(26): 2526-2537
24. Cortes JE et al, Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome, *Leukemia* 2019;33:379–389.
25. Jonas B.A. et al, How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia, *Leukemia* (2019) 33:2795–2804.
26. Richard-Carpentier G et al, Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy, *Ther Adv Hematol* 2019, Vol. 10: 1–14.
27. DiNardo, C. D. et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am. J. Hematol.* 93, 401–407 (2018).
28. Aldoss, I. et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 15, 404–407 (2018).
29. Joshi M et al, Salvage use of venetoclax-based therapy for relapsed AML post allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood cancer J*. 2021. PMID: 33664234.
30. Cherry EM, Polyea DA et al, *Blood advances* 28 DECEMBER 2021 • VOLUME 5, NUMBER 24.
31. Zeidan AM et al, Venetoclax plus Azacitidine (VEN-AZA) vs. Intensive Chemotherapy (IC) as induction for patients with acute myeloid leukemia (AML): retrospective analysis of an electronic medical records (EMR) database in the United States, *ASH 2021, Abstract #277*.
32. Abhishek Maiti , Marina Y Konopleva How We Incorporate Venetoclax in Treatment Regimens for Acute Myeloid Leukemia *Cancer J*. 2022 Jan-Feb 01;28(1):2-13. doi: 10.1097/PPO.0000000000000567 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35072368/>

33. Doehner H, AGILE: A Global, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ivosidenib + Azacitidine Versus Placebo + Azacitidine in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation, ASH 2021, Abstract #697.
34. A.H. Wei, et al Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission (QUAZAR AML-001 Trial) N Engl J Med 2020;383:2526-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2004444.
35. Joseph D. Koury et al ; The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms;, Leukemia Jun 2022; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
36. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert P. Hasserjian et al; The International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
37. Hartmut Döhner, Andrew H. Wei, Frederick R. Appelbaum; Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN; 22 Blood SEPTEMBER 2022 | VOLUME 140, NUMBER 12
38. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. J Clin Oncol. 2011;29(4):369-377
39. Harry J Iland, Ken Bradstock, Shane G Supple, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group
All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4), Blood. 2012 Aug 23;120(8):1570-80; quiz 1752. doi: 10.1182/blood-2012-02-410746. Epub 2012 Jun 19.
40. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F., Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. Blood Cancer J. 2021 Jun 30;11(6):123. doi: 10.1038/s41408-021-00514-3. PMID: 34193815.
41. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al., Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2022 Apr 21;386(16):1519-1531. doi: 10.1056/NEJMoa2117344.
42. Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, et al., Oral decitabine-cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study. Lancet Haematol. 2024 Jan;11(1):e15-e26. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00338-1.

Anhang: Studienblatt

- AMLSG 30-18:**
 Randomized Phase III Study of Standard Intensive Chemotherapy versus Intensive Chemotherapy with CPX-351 in Adult Patients with Newly Diagnosed AML and Intermediate- or Adverse Genetics.
- AMLSG 29-18**
 multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, Phase 3 Studie zu Ivosidenib oder Enasidenib in Kombination mit Induktions- und Konsolidierungstherapie mit anschließender Erhaltungstherapie für Patienten mit neu-diagnostizierter AML oder mit MDS mit Exzess von Blasten-2 (MDS-EB2), die eine IDH1 oder IDH2 Mutation aufweisen und für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

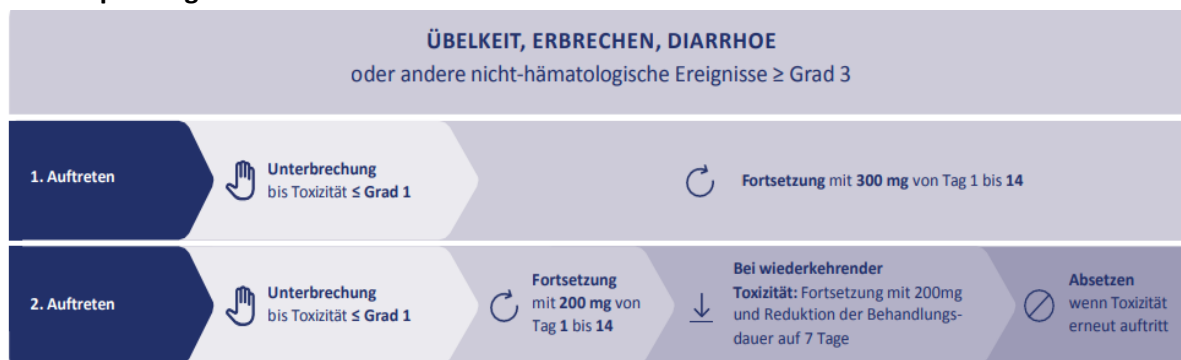
Anhang: Chemotherapieprotokolle







Azacitidine (Vidaza®)	AML-MDS: 5-Azacitidine 75mg/m ² SUBCUTAN (d1-7; q4w) AML-MDS: 5 - Azacitidin 75mg/m ² i.v., d 1-7, q4w • 75 mg/m ² s.c. Tag 1-7 (oder i.v. bei schwerer Thrombopenie) • Alternativ: Gesamtdosis aufgeteilt auf 5 Tage: AML-MDS: 5-Azacitidine 105mg/m ² SUBCUTAN (d1-5; q4w) AML-MDS: 5 - Azacitidin 105mg/m ² i.v., d 1-5, q4w
Azacitidin oral (Onureg®)	300mg täglich (1/0/0) unabhängig von den Mahlzeiten Tag 1-14 eines 28 Tage Zyklus bis Progress oder inakzeptable Toxizität

Die Patienten sollten ein Antiemetikum während der ersten 2 Behandlungszyklen 30 Minuten vor jeder Dosis ONUREG® erhalten. Die Prophylaxe mit Antiemetika kann nach 2 Zyklen eingestellt werden, wenn während der beiden Zyklen Übelkeit und Erbrechen nicht aufgetreten sind.

Therapie-Abbruch: Bei KM-Blasten > 15 % Bei anhaltender Toxizität nach Dosis- und Intervall-Reduktion

Dosisanpassungen:



NEUTROPENIE Grad 3 mit Fieber / Grad 4 oder THROMBOZYTOPENIE Grad 3 mit aktiver Blutung / Grad 4	
1. Auftreten	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  Unterbrechung bis Neutropenie oder Thrombozytopenie ≤ Grad 2 </div> <div style="text-align: center;">  Fortsetzung mit 300 mg von Tag 1 bis 14 </div> </div>
Auftreten in 2 aufeinanderfolgenden Zyklen	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  Unterbrechung bis Neutropenie oder Thrombozytopenie ≤ Grad 2 </div> <div style="text-align: center;">  Fortsetzung mit 200 mg von Tag 1 bis 14 </div> <div style="text-align: center;">  Bei wiederkehrender Toxizität: Fortsetzung mit 200mg und Reduktion der Behandlungsdauer auf 7 Tage </div> <div style="text-align: center;">  Absetzen wenn Toxizität erneut auftritt </div> </div>
Azacitidine + Venetoclax	AML: 5-Azacitidin (105) SUBCUTAN d1-5;q4w + Venetoclax;q4w AML: 5-Azacitidin (105) INTRAVENÖS d1-5;q4w + Venetoclax;q4w
Decitabine (Dacogen®) +/- Venetoclax	AML: Decitabin (20) d1-5; q4w • 20mg/m ² i.v. Tag 1-5
<p>Venetoclax-Dosierung (Venclyxto®) In Kombination mit Azacitidin oder Decitabine:</p> <p>Ramp-up: Tag 1: 100 mg Venetoclax, Tag 2: 200 mg Venetoclax, Tag 3 - 28: 400 mg Venetoclax</p> <p>Disisreduktion bei Kombination mit moderatem oder starkem CYP3A4 Inhibitor:</p> <p>Moderater CYP3A4-I/Pgp-I (z.B. Fluorchinolone wie Ciprofloxazin und Levofloxazin): Tag 1: 50 mg Venetoclax, Tag 2: 100 mg Venetoclax, Tag 3 - 28: 200 mg Venetoclax</p> <p>Starker CYP3A4-I (wie z.B. Voriconazol oder Posaconazol): Tag 1: 10 mg Venetoclax, Tag 2: 20 mg Venetoclax, Tag 3 - 28: 50 mg Venetoclax</p> <p>Ramp-up unter stationärer Observanz durchführen, Tumorlyseprophylaxe (Allopurinol, Hydrierung, Elektrolytkontrollen), EKG Kontrollen (QT-Zeit!)</p> <p>Zytoreduktion mit Hydroxyurea, Leukozyten < 25 G/l vor Venetoclax-Beginn anstreben. Stationäre Beobachtung des Patienten während der ersten Induktion bis zur Regeneration. Bei neutropenischem Fieber-> Pausieren von Venetoclax (und G-CSF Gabe), ansonsten Beibehalten, keine Dosisreduktion!</p> <p>Knochenmarkpunktion zw Tag 14 und 21. Bei Erreichen einer CR (Blasten < 5%). Pausieren von Venetoclax und HMA bis zur Blutbildregeneration. Bei fehlendem Blastennachweis kann bei den folgenden Zyklen G-CSF zur Behandlung der Neutropenie eingesetzt werden. Bei fehlendem Ansprechen Fortsetzung von Venetoclax und HMA, nochmalige Remissionskontrolle nach dem 2.Zyklus, primäre prophylaktische Gabe von G-CSF nicht routinemäßig empfohlen (Ausnahme: Infektion).</p> <p>Start des 2. Zyklus bei mindestens CRh (ANC > 0,5 G/L, PLT > 50 G/L), bevorzugt warten bis CR (ANC > 1,0 G/L, PLT > 100 G/L).</p> <p>bei Neutropenie/ Thrombopenie Grad 4 für > 7 Tage -> Zyklusverkürzung von Venetoclax auf 21 oder 14 Tage beim nächsten Zyklus; bei BM Hypoplasie ggf Reduktion der HMA Dosis (siehe Fachinformation)</p> <p>Ivosidenib (Tibsovo®): Standarddosis 500 mg/Tag, d1-28, q28</p> <p>Leukozytose > 25 G/L oder Anstieg um > 15 G/L: Einleitung einer Behandlung mit Hydroxycarbamid bis zur Normalisierung der Leukozyten</p> <p>Dosisanpassungen bei CYP3A4 Inhibitor Co-medikation: Reduktion auf 50% = 250 mg/Tag EKG Kontrollen zu Beginn mind. 1 x wöchentlich!</p> <p>Unterbrechen der Therapie mit Ivosidenib bis das QTc-Intervall wieder ≤ 480 ms beträgt, Elektrolytausgleich</p> <p>Cave: Differenzierungssyndrom! (Inzidenz: 14% in der Phase 3 Zulassungsstudie, mediane Zeit bis zum Auftreten: 19 Tage (Range: 3-33 Tage):</p>	

<p>systemische Kortikosteroide für mindestens 3 Tage, Ausschleichen erst nach Abklingen der Symptome, zusätzlich Diuretika, ggf Hydroxyurea, Einleitung einer hämodynamischen Überwachung bis zum Abklingen; bei Anhalten schwerer Symptome > 48 Stunden nach Steroidbeginn -> Pause von Ivosidenib</p> <p>Inaqovi © (Decitabin/Cedazuridin 35/100 mg): 1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 eines 28-tägigen Behandlungszyklus/ q28 für mindestens 4 Zyklen bis zur Beurteilung des Ansprechens, bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität.</p>	
<p>3+7-Schema Daunorubicin</p> <p>+GO</p>	<p>AML: 3+7: Cytarabin (200) d1-7, Daunorubicin (60) d1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daunorubicin 60 mg/m² (30 min LZ) Tag 1-3 • ARA-C 200 mg/m² (24 Std. LZ) Tag 1-7 • Bei Patienten > 70 J. ARA-C 100 mg/m² Tag 1-7 <p>AML: Induktion: Cytarabin (200) d1-7, Daunorubicin (60) d1-3, Gemtuzumab Ozogamicin (3) d1,4,7</p> <p>Falls 2. Induktion notwendig – Durchführung ohne GO</p>
<p>3+7-Schema Idarubicin</p> <p>+GO</p>	<p>AML: 3+7 IDA: Cytarabin (200) d1-7, Idarubicin (12) d1-3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idarubicin 12mg/m² Tag 1-3 • ARA-C 200 mg/m² (24 Std. LZ) Tag 1-7 • Bei Patienten > 70 J. ARA-C 100 mg/m² Tag 1-7 <p>AML: Induktion: Cytarabin (200) d1-7, Idarubicin (12) d1-3, Gemtuzumab Ozogamicin (3) d1,4,7</p> <p>Falls 2. Induktion notwendig – Durchführung ohne GO</p>
<p>CPX-351 = liposomales Daunorubicin/Cytarabin-Kombinationspräparat (Vyxeos®)</p>	<p>AML: Induktion 1: Daunorubicin (44)/ Cytarabin (100) (Vyxeos) d1,3,5</p> <p>falls keine hämatologische CR →</p> <p>AML: Induktion 2: Daunorubicin (44)/ Cytarabin (100) (Vyxeos) d1,3</p> <p>AML: Konsolidierung: Daunorubicin (29)/ Cytarabin (65) (Vyxeos) d1,3 (maximal 2 Konsolidierungen)</p>
<p>FLAG</p>	<p>AML: FLAG: Cytarabin (2000) d1-5, Fludarabin (30) d1-5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten > 70 J: Cytarabin 1g/m² Tag 1-5
<p>MEC-Schema</p>	<p>AML: MEC: Cytarabin (1000) d1-5, Etoposid (100) d1-5, Mitoxantron (8) d1-5</p>
<p>ClofCy</p>	<p>AML: Clofarabin (10) d1-4, Cyclophosphamid (200) d1-4</p>
<p>Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)</p>	<p>AML: Induktion: Gemtuzumab Ozogamicin (3) d1,4,7</p> <p><u>1. Induktion:</u> Dosierung von GO: 3 mg/m² (max. 5 mg Einzeldosis/Tag) an Tag 1,4,7</p> <p>Falls auf die 1. Induktion keine CR erzielt wird, sollte Mylotarg nicht während der 2. Induktion verabreicht werden.</p>
<p>ID-ARA-C</p>	<p>AML: ID-ARA-C-Konsolidierung (<60a): Cytarabin (2x1500) d1-3</p> <p>AML: ID-ARA-C-Konsolidierung (>60a): Cytarabin (2x1000) d1-3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin 1500mg/m² alle 12 Stunden Tag 1-3, Für Patienten > 60 Jahre: 1000mg/m² alle 12 Stunden Tag 1-3

APL: non-high-risk:	AML M3: Arsentrioxid / ATRA Induktion d 1-15 (mind. 28, maximal 60 Tage) AML M3: Arsentrioxid / ATRA Konsolidierung d1-42; q8w
APL. high-risk:	INDUCTION: Tretinoin (45) d1-60 (max), Idarubicin (12) d 1,3,5,7 Idarubicin 12 mg/m ² bei Alter 18-60 d Idarubicin 9 mg/m ² bei Alter 61-70 Idarubicin 6 mg/m ² bei Alter > 70 Ab Tag 8 Arsentrioxid / ATRA Induktion d 1-15 (mind. 28, maximal 60 Tage) Konsolidierung wie oben bei non-high-risk APL mit 4 Zyklen ATO/ATRA

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)

-