



Effektiver und vielfältiger

Optionen für die nicht intensive Krankheitskontrolle bei unfitten AML-Patienten

Bei der Behandlung von Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Therapie belastbar sind, kann nach aktuellem Kenntnisstand keine Heilung erzielt werden. Jede antineoplastische Therapie ist jedoch einem rein supportiven Konzept hinsichtlich Lebensqualität und -dauer überlegen. Therapiestandard stellt die Kombination aus Venetoclax mit hypomethylierenden Substanzen dar; beziehungsweise bei Betroffenen mit IDH1-Mutation auch Ivosidenib mit Azacitidin. Eine Behandlung im Rahmen von klinischen Studien sollte immer geprüft werden. Aktuelle Studien könnten mit der Entwicklung neuer zielgerichteter Substanzen, wie zum Beispiel der Gruppe der Menin-Inhibitoren bei Erkrankten mit NPM1-Mutation oder KMT2A-Rearrangement, zur Verbesserung der Langzeitprognose beitragen.

Schlüsselwörter: akute myeloische Leukämie, unfitte Patienten, Venetoclax, hypomethylierende Substanzen, zielgerichtete Therapie

Lydia Kretschmer, Veit Bücklein,
Marion Subklewe und Christoph Röllig

<https://doi.org/10.47184/tk.2024.06.2>

Die AML (Abb. 1) ist die häufigste akute Leukämie im Erwachsenenalter, und ihre Inzidenz nimmt mit dem Alter zu [1, 2]. Das bedeutet auch, dass bei einem mittleren Erkrankungsalter von etwa 67 Jahren viele der Betroffenen mit einer neu diagnostizierten AML bereits bestehende Komorbiditäten und einen eingeschränkten Allgemeinzustand aufweisen. Dies wiederum erhöht das Risiko für Komplikationen einer intensiven Chemotherapie. Bei der Erstdiagnose ist daher die Entscheidung für oder gegen eine intensive Chemotherapie in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten von entscheidender Bedeutung für den Verlauf und auch die

Prognose der Patienten. Es wird empfohlen, alle Personen mit einer neu diagnostizierten AML in einem erfahrenen Therapiezentrum vorzustellen, um die therapeutische Entscheidung auf eine breite fachliche Basis zu stellen. Dies fördert gleichzeitig die Indikation und Koordination einer möglichen späteren Stammzelltransplantation sowie den Einschluss in klinische Studien und Register.

Laut der aktuellen Onkopedia-Leitlinie ist der Einsatz einer intensiven Induktionschemotherapie bei bestimmten Patienten mit einem erhöhten Risiko für behandlungsbedingte Komplikationen verbunden [2], sodass bei den in

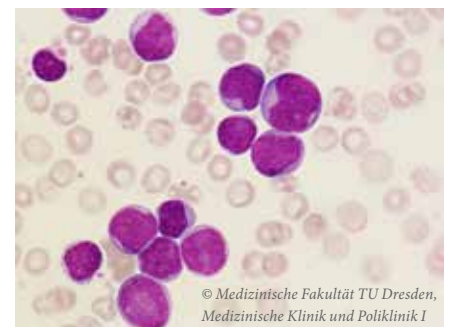


Abb.1 Myeloische Blasten im peripheren Blutbild deuten auf eine akute myeloische Leukämie hin (mikroskopische Aufnahme).

Tab. 1 aufgeführten Kriterien die Indikation besonders kritisch überdacht und beraten werden sollte.

Neben der Vermeidung von potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen

einer intensiven Therapie muss bei der Entscheidung auch berücksichtigt werden, dass nach derzeitigem Kenntnisstand mit nicht intensiven Therapien keine langfristige Krankheitsfreiheit oder Heilung der AML erreicht werden kann.

Den nachfolgend beschriebenen Standardtherapieoptionen vorangestellt, kann die Behandlung im Rahmen klinischer Studien insbesondere für diese Patienten ohne intensive kurative Therapieoptionen die Chance auf eine Prognoseverbesserung bieten und sollte daher aktiv gesucht und gegebenenfalls priorisiert werden.

Generell gilt, dass jede antineoplastische Therapie einer rein supportiven Therapie entsprechend Best Supportive Care sowohl hinsichtlich der Lebensqualität als auch der Lebensdauer überlegen ist [3, 4].

Diagnostik und Prognoseberatung

Eine umfassende Charakterisierung der neu diagnostizierten AML, insbesondere im Hinblick auf genetische Veränderungen, ist entscheidend für die Wahl der Therapie, die Prognoseabschätzung und eine entsprechende Patientenberatung. Im Zusammenhang mit nicht intensiven Therapieoptionen bei neu diagnostizierter AML hat sich die genetische Risikoklassifikation European LeukemiaNet (ELN), zuletzt aktualisiert 2022, als wenig hilfreich erwiesen, um prognostische Aussagen für diese Patientengruppe zu treffen [5].

Basierend auf retrospektiven Analysen von randomisierten und nicht randomisierten Studien wurden kürzlich in der ELN-2024-Klassifikation genetische

Veränderungen identifiziert, die eine gute prognostische Trennung verschiedener genetischer Subgruppen bei nicht intensiv Behandelten ermöglichen. Demnach haben Erkrankte mit einer *TP53*-Mutation eine besonders ungünstige Prognose, während genetische Veränderungen in den Genen *DDX41* („*DEAD-Box Helikase 41*“), *NPM1* (*Nucleophosmin 1*), *IDH* (*Isocitrat-Dehydrogenase*)-1 und *IDH2* mit einem günstigen Ansprechen und einem günstigen klinischen Verlauf assoziiert sind, wenn keine Komutationen in *FLT3-ITD* („*FMS-like tyrosine kinase-3 internal tandem duplication*“), *KRAS* („*Kirsten rat sarcoma*“), *NRAS* (*Neuroblastoma RAS*) oder *TP53* vorliegen (Tab. 2) [6].

Neben der Relevanz für die Charakterisierung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ergeben sich aus diesen Erkenntnissen mittlerweile auch therapeutische Implikationen. Analog zur Situation bei intensiv therapierbaren AML-Patienten führt eine Verschiebung des Therapiebeginns um wenige Tage – um die Ergebnisse der AML-Diagnostik abzuwarten – nicht zu einer Verschlechterung der Prognose [7].

Tab. 1 Kriterien für eine nicht intensive Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (nach [2]).

Kriterien für eine nicht intensive Behandlung

- Biologisches Alter > 75 Jahre
- Diabetisches Spätsyndrom
- Schwere Leber- oder Nierenerkrankung
- Herzinsuffizienz mit Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion < 30 %
- Reduzierter Allgemeinzustand (Performance-Status nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) > 2)

Entwicklung der nicht intensiven Primärtherapie

Nachdem sich Ende der 1990er-Jahre gezeigt hatte, dass die Gabe niedrig dosierten Cytarabins (LDAC) aufgrund der Möglichkeit des Erreichens kompletter Remissionen (CR) der rein palliativen Hydroxyurea-Behandlung überlegen ist [8], konnten Anfang der 2000er-Jahre die hypomethylierenden Substanzen (HMA) Azacitidin und Decitabin entsprechend eines signifikanten Überlebensvorteils in randomisierten Studien als Alternativen zur Cytarabin-Therapie etabliert und zugelassen werden [9–11].

Obgleich direkte randomisierte Studienvergleiche zwischen den HMA Azacitidin und Decitabin nicht durchgeführt

Tab. 2 Klassifikation der European LeukemiaNet (ELN) 2024 für unfitte Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (nach [6]).

ELN-Risikokategorie ^a	Genetische Alterationen
Günstig	<i>DDX41</i> -Mutation <i>NPM1</i> -Mutation (bei <i>FLT3-ITD</i> ^{neg} , <i>NRAS</i> ^{wt} , <i>KRAS</i> ^{wt} , <i>TP53</i> ^{wt}) <i>IDH1</i> -Mutation ^b (bei <i>TP53</i> ^{wt}) <i>IDH2</i> -Mutation (bei <i>FLT3-ITD</i> ^{neg} , <i>NRAS</i> ^{wt} , <i>KRAS</i> ^{wt} , <i>TP53</i> ^{wt}) Andere zytogenetische oder molekulargenetische Alterationen (bei <i>FLT3-ITD</i> ^{neg} , <i>NRAS</i> ^{wt} , <i>KRAS</i> ^{wt} , <i>TP53</i> ^{wt})
Intermediär	<i>FLT3-ITD</i> ^{pos} (bei <i>TP53</i> ^{wt}) <i>NRAS</i> -Mutation (bei <i>TP53</i> ^{wt}) <i>KRAS</i> -Mutation (bei <i>TP53</i> ^{wt})
Ungünstig	<i>TP53</i> -Mutation

DDX41 = „DEAD-Box Helikase 41“; FLT3-ITD = „FMS-like tyrosine kinase-3 internal tandem duplication“; IDH = Isocitrat-Dehydrogenase; KRAS = „Kirsten rat sarcoma“; neg = negativ; NPM1 = Nucleophosmin 1; NRAS = „neuroblastoma RAS“; pos = positiv; wt = Wildtyp;
^a Diese Klassifikation trifft nicht auf Patienten zu, die mit hypomethylierenden Substanzen vorbehandelt sind.
^b Unter Behandlung mit Azacitidin plus Ivosidenib unabhängig von Mutationen in FLT3-ITD, NRAS oder KRAS.

wurden, kann aus den Ergebnissen des quasi randomisiert erfolgten Vergleichs im Rahmen der Zulassungsstudie für Guadecitabin auf eine gleiche antileukämische Wirksamkeit von Azacitidin und Decitabin geschlossen werden [12].

Angesichts einer Rate kompletter Remissionen von nur etwa 20 % und einem medianen Gesamtüberleben (OS) zwischen acht und zehn Monaten kann jedoch – trotz des beobachteten Überlebensvorteils gegenüber niedrig dosiertem Cytarabin – der Einsatz von HMA nicht als befriedigende Therapie bei Menschen mit neu diagnostizierter AML angesehen werden.

Die Hinzunahme der zielgerichtet wirkenden Substanzen Venetoclax und Ivosidenib hat sowohl die Ansprechrate als auch die Gesamtprognose in dieser Patientengruppe deutlich verbessert. Während die Kombination des IDH1-Inhibitors Ivosidenib mit Azacitidin speziell für die kleinere Subgruppe der Patienten mit *IDH1*-mutierter AML als Therapie infrage kommt, ist die Kombination aus HMA und dem BCL2-Inhibitor Venetoclax der aktuelle Standard für den überwiegenden Teil der AML-Patienten ohne intensive Therapieoption.

Da die genannten Kombinationstherapien vorwiegend hämatologische Nebenwirkungen verursachen, jedoch eine Monotherapie mit HMA bei deutlich niedrigeren Ansprechraten und begrenzter Leukämiekontrolle ebenfalls überwiegend das Risiko für hämatologische Komplikationen birgt, ist auch bei Erkrankten mit eingeschränktem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie der Monotherapie mit HMA oder LDAC eindeutig vorzuziehen.

Sollte aufgrund einer stark eingeschränkten Mobilität bei gleichzeitig

bestehendem Therapiewunsch nur eine Therapie mit oralen Substanzen infrage kommen, bietet die kürzlich zugelassene Kombination von Decitabin und Cedazuridin eine rein orale Applikationsmöglichkeit als Alternative zur klassisch parenteralen Verabreichung von HMA. Die Substanzkombination wurde auf der Basis einer Bioäquivalenzstudie zugelassen, in der Plasmaspiegel von Decitabin bei oraler Einnahme zusammen mit Cedazuridin mit denen nach intravenöser Gabe von Decitabin verglichen wurden und sich als vergleichbar erwiesen [13].

Derzeit wird die Kombination aus Decitabin und Cedazuridin mit Venetoclax in ähnlicher Weise untersucht, was die Option einer rein oralen Kombinationstherapie in der näheren Zukunft realistisch erscheinen lässt [14].

Venetoclax und hypomethylierende Substanzen

Der ursprünglich für die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie entwickelte orale BCL2-Inhibitor Venetoclax erzielte in frühen klinischen Studien eine moderate Monowirksamkeit, zeigte aber in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin und insbesondere mit HMA vielversprechende synergistische Effekte.

In der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie VIALE-A konnte die Kombination aus Venetoclax und Azacitidin eine Rate für eine Komplettremission (CR) beziehungsweise eine CR mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (CRi) von knapp 67 % erzielen, wohingegen dies im Azacitidin-Monotherapie-Arm nur bei etwa 28 % der Behandelten gelang. Die überwiegende Zahl der Teilnehmenden erreichte bereits nach ein bis zwei Therapiezyklen eine Remis-

sion. Das deutlich höhere Ansprechen in der Venetoclax-Kombination führte auch zu einem signifikant verlängerten OS von knapp 15 versus neun Monaten mit Azacitidin allein. Praktisch alle genetischen Subgruppen profitierten von der Hinzunahme von Venetoclax, wobei die Ansprechraten bei *NPM1*- und *IDH1*- beziehungsweise *IDH2*-Mutationen besonders hoch waren, während die Ergebnisse bei ungünstiger Zytogenetik oder *TP53*-Mutationen schlechter ausfielen [15]. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Kombination aus HMA und Venetoclax als Erstlinientherapie für alle Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, zugelassen und entspricht heute dem Therapiestandard.

Management der Kombinationstherapie

Das klinische Management der Kombinationstherapie unterscheidet sich deutlich von der Monotherapie mit HMA. Um das Tumorlyserisiko zu reduzieren, sollte die Kombination erst bei einer Leukozytenzahl von $< 25.000/\mu\text{l}$ begonnen, über drei Tage eindosiert und durch supportive Maßnahmen zur Vermeidung einer Tumorlyse begleitet werden.

Arzneimittelinteraktionen sind ebenfalls zu berücksichtigen: Bei gleichzeitiger Medikation mit moderaten oder potenten CYP3A-Inhibitoren ist eine Dosisreduktion von Venetoclax auf 50 bis 100 mg erforderlich. Dies betrifft insbesondere häufig angewandte Medikamente wie Triazol-Antimykotika, Ciprofloxacin und Makrolide.

Im Vergleich zur HMA-Monotherapie kommt es in der Kombination zu einer ausgeprägteren Zytopenie, die mit einem erhöhten Risiko für infektiöse Komplikationen einhergeht. Dies erfor-

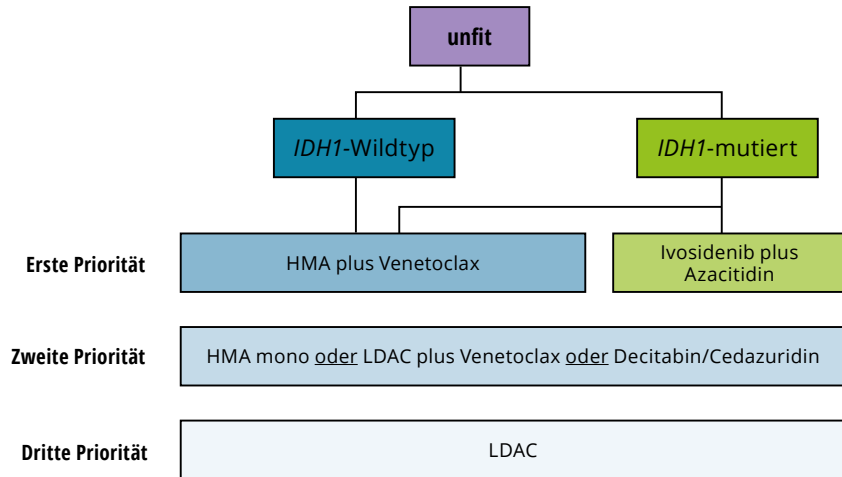
dert ein engmaschiges Monitoring mit Knochenmarkdiagnostik bereits im Zyklus 1 (um Tag 21) sowie zeitnahe Dosisanpassungen in Abhängigkeit von Remissionsstatus und Blutbild. Nach dem Erreichen der Blastenfreiheit kann bei einer verzögerten Regeneration die Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) erfolgen. Es wird empfohlen, den ersten Zyklus unter stationären Bedingungen zu beginnen.

IDH1-Inhibitor Ivosidenib und Azacitidin

Knapp 10 % der älteren Betroffenen mit einer neu diagnostizierten AML weisen eine *IDH1*-Mutation auf. Der Einsatz des *IDH1*-Inhibitors Ivosidenib führt zu höheren Ansprechraten als eine HMA-Monotherapie. In der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie AGILE erzielte die Hinzunahme von Ivosidenib zur HMA Azacitidin eine CR bei 47 % der Behandelten versus nur 15 % CR unter Azacitidin plus Placebo. Sowohl die Dauer des Ansprechens als auch das OS waren unter der Kombination signifikant verlängert und betragen in der primären Analyse der Studie im Median 24 versus acht Monate im Placebo-Arm [16]. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Substanzkombination für Patienten mit neu diagnostizierter *IDH1*-mutierter AML, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, zugelassen.

Therapiemanagement

Auch bei dieser Substanzkombination besteht das Risiko hämatologischer Toxizitäten. Weiterhin sollte das Auftreten einer QTc-Verlängerung und eines Differenzierungssyndroms beobachtet und die Therapie gegebenenfalls entsprechend modifiziert werden.



HMA = hypomethylierende Substanzen (Azacitidin oder Decitabin); LDAC = niedrig dosiertes Cytarabin

Abb. 2 Optionen der Primärtherapie bei unfitness Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (nach [2]).

Wahl der Primärtherapie bei *IDH1*-Mutation

Sowohl für die Kombination Venetoclax plus HMA als auch für die Kombination Ivosidenib plus Azacitidin ist eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit *IDH1*-mutierter AML beschrieben. Ein direkter randomisierter Vergleich in klinischen Studien liegt bisher nicht vor. Ein indirekter Vergleich der Rohdaten beider Zulassungsstudien zeigt einerseits in der *IDH1*-Subgruppe ein längeres absolutes OS für die Ivosidenib-Kombination, während die Venetoclax-Kombination eine stärkere relative Risikoreduktion für Versterben, gemessen an der Hazard Ratio (HR), ausweist [17]. In der Ivosidenib-Zulassungsstudie ist wiederum die Rate schwerer Zytopenien und febriler Neutropenien niedriger als in der Studie VIALE-A für die Venetoclax-Azacitidin-Kombination. Daher werden aktuell beide Therapieoptionen gleichwertig für die Erstlinientherapie empfohlen.

Eine Übersicht über die Optionen der Primärtherapie bei nicht für eine intensive Chemotherapie geeigneten Patienten ist in

Abb. 2 dargestellt. Wichtig: Bei einem Teil der Patienten, die anfänglich beispielsweise durch eine leukämiebedingte Organbeeinträchtigung nicht für eine intensive Therapie geeignet waren, kann sich der Allgemeinzustand durch eine erfolgreiche AML-Behandlung so weit verbessern, dass eine allogene Stammzelltransplantation und eine intensive Behandlung im weiteren Verlauf doch möglich werden.

Therapie des Rezidivs

Nach derzeitigem Kenntnisstand kann keine der genannten nicht intensiven Therapiekombinationen bei einem nennenswerten Teil der Erkrankten eine Langzeitremission erzielen. Bei einem Rezidiv mit nachgewiesener *FLT3*-Mutation stellt die orale Monotherapie mit Gilteritinib eine wirksame und zugelassene Therapieoption dar. In der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie ADMIRAL wurden Personen mit rezidivierter refraktärer, *FLT3*-mutierter AML entweder einer vorbestimmten Standardtherapie (60,5% intensiv und 39,5% nicht

intensiv) oder Gilteritinib als orale Monotherapie zugeteilt. Die Remissionsraten waren mit Gilteritinib höher (CR/CRi 46,6 vs. 21,8 %). Unter Einbeziehung der Teilnehmenden, die im Rahmen der Studie allogotransplantiert wurden, betrug das mediane OS im Gilteritinib-Arm 9,3 versus 5,6 Monate im Kontrollarm (HR 0,64; $p < 0,001$); nach Zensierung der transplantierten Patienten zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation betrug der Unterschied 8,3 versus 5,3 Monate (HR 0,58) [18].

Liegt keine *FLT3*-Mutation vor, sind das therapeutische Instrumentarium und die Prognose sehr begrenzt. Einer Behandlung im Rahmen klinischer Studien kommt deshalb auch in der Rezidivsituation besondere Bedeutung zu. Besteht keine Studienoption, bieten sich alternativ palliative zytoreduktive Konzepte wie Melphalan oral oder Hydroxyurea an. Bei Betroffenen, die bereits mit einer HMA-Monotherapie behandelt wurden, sollte Venetoclax zur Therapie hinzugefügt werden, weil in dieser Konstellation noch einmal von einer Remissionsrate von 30 bis 40% ausgegangen werden kann [19].

Alternativ kann beim Nachweis einer *IDH2*-Mutation eine Kostenübernahme für den in den USA zugelassenen *IDH2*-Inhibitor Enasidenib oder bei vorliegender *IDH1*-Mutation – nach Ivosidenib – die (ebenfalls in Europa nicht zugelassene Substanz) Olutasidenib erwogen werden. Therapieoptionen im Rezidiv sind in **Abb. 3** dargestellt.

Ausblick

Derzeit werden in Phase-III-Studien verschiedene Kombinationen untersucht, die die beiden aktuell in der Primärtherapie etablierten Standardkombinationen

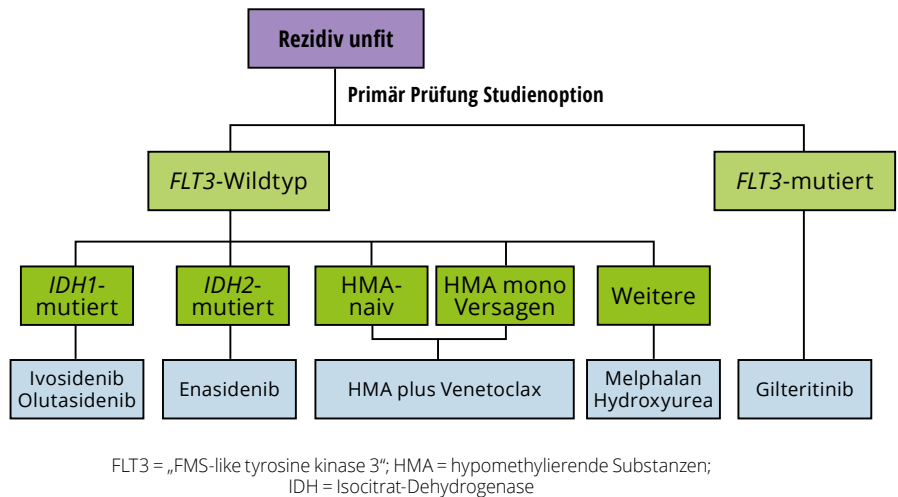


Abb. 3 Therapieoptionen in der Rezidivsituation bei unfitten Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (nach [2]).

aus HMA mit Venetoclax beziehungsweise Azacitidin mit Ivosidenib ergänzen sollen. Dabei wird jeweils die Hinzunahme einer dritten Substanz zur etablierten Doppelkombination placebokontrolliert evaluiert. Im Falle einer *IDH1*-mutierten AML wird der *BCL2*-Inhibitor Venetoclax versus Placebo als Ergänzung zum Standard Ivosidenib plus Azacitidin untersucht, während bei Erkrankten mit *NPM1*-Mutation oder *KMT2A*-Rearrangement die Hinzunahme der Menin-Inhibitoren Bleximenib oder Revumenib placebokontrolliert zum Einsatz kommt. Diese Studienkonzepte sind derzeit in Vorbereitung.

Bei der AML mit *FLT3*-Mutation zeigt eine frühe Phase-I-Studie des MD Anderson Cancer Center ein beeindruckendes Ansprechen von fast 100% für die Kombination aus Venetoclax und Azacitidin mit dem Zweitgenerations-*FLT3*-Inhibitor Gilteritinib. Gleichzeitig waren zahlreiche individuelle Dosisreduktionen erforderlich, und es wurde eine hohe Rate insbesondere an hämatologischen Toxizitäten bei dieser auch fitte und transplantationsfähige Patienten behandelnden Studie verzeichnet

[20]. Daher laufen derzeit weitere klinische Studien zur Dosisfindung und -optimierung, wie zum Beispiel die SEQUENCE-Studie der deutschen Studienallianz Leukämie, im Rahmen derer vier verschiedene Dosisvariationen aus den drei genannten Substanzen randomisiert miteinander verglichen werden.

Für die Rezidivsituation sowohl fitter als auch unfitter Patienten befinden sich im Moment zahlreiche neue Substanzen in klinischer Entwicklung. In diesem Zusammenhang bestehen derzeit hohe Erwartungen an die Gruppe der Menin-Inhibitoren, die bei Patienten mit *NPM1*-Mutation oder *KMT2A*-Rearrangement wirksam sind. Darüber hinaus könnten die aktuell in Entwicklung befindlichen Therapiegruppen der *MCL1*(„myeloid cell leukemia-1“-Inhibitoren und -Degrader, monoklonale Antikörper und CAR(Chimärer Antigenrezeptor)-T-Zell-Therapien Kandidaten für effektive Therapieerweiterungen sein. Mit ihrer Hilfe wird es hoffentlich gelingen, auch nicht intensiv therapierbaren Patienten eine bessere Langzeitprognose eröffnen zu können.

Literatur

1. National Cancer Institute. Surveillance Research Program, SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. SEER Incidence Data, November 2023. Submission (1975–2021), SEER 22 registries. <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer>. Zugriff am 30.10.2024.
2. Onkopedia-Leitlinie. Akute Myeloische Leukämie (AML) (Stand August 2023). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@guideline/html/index.html>.
3. Bories P et al. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol.* 2014;89(12):e244-52; <https://doi.org/10.1002/AJH.23848>.
4. Juliusson G et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood.* 2009;113(18):4179-87. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-07-172007>.
5. Döhner H et al. Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naïve patients with AML treated with venetoclax and azacitidine. *Blood.* 2024;144(21):2211-22. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2024024944>.
6. Döhner H et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood.* 2024; 144(21):2169-173; <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2024025409>.
7. Baden D et al. Time from diagnosis to treatment has no impact on survival in newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoclax-based regimens. *Haematologica.* 2024;109(8):2469-77. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2024.285225>.
8. Burnett AK et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer.* 2007;109(6):1114-24. <https://doi.org/10.1002/CNCR.22496>.
9. Fenaux P et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562-69. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8329>.
10. Dombret H 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(3):291-9. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2015-01-621664>.
11. Kantarjian HM 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. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2670-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429>.
12. Zeidan AM et al. Prospective comparison of outcomes with azacitidine and decitabine in patients with AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood.* 2022;140(3):285-9. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2022015832>.
13. Geissler K et al. Oral decitabine/cedazuridine versus intravenous decitabine for acute myeloid leukaemia: A randomised, crossover, registration, pharmacokinetics study. *Br J Haematol.* 2024; 205(5):1734-45. <https://doi.org/10.1111/BJH.19741>.
14. Mannis GN et al. A phase 1 study evaluating ASTX727 (decitabine and cedazuridine) and venetoclax combination therapy in newly diagnosed AML patients unfit for intensive induction chemotherapy. *Blood.* 2021;138(suppl 1):1245. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2021-146264>.
15. DiNardo CD et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2012971>.
16. Montesinos P et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leu-

kemia. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1519-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2117344>.

17. Pollyea DA et al. Impact of venetoclax and azacitidine in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia and IDH1/2 mutations. *Clin Cancer Res.* 2022;28(13):2753-61. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3467>.
18. Perl AE et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med.* 381(18):1728-40; <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1902688>.
19. Stahl M et al. Clinical and molecular predictors of response and survival following venetoclax therapy in relapsed/refractory AML. *Blood Adv.* 2021;5(5):1552-64. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003734>.



© LMU Klinikum München

Prof. Dr. med. Marion Subklewe
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 für Onkologie und Hämatologie
 LMU Klinikum – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15
 81377 München
marion.subklewe@med.uni-muenchen.de



© Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Lydia Kretschmer
 (korrespondierende Autorin)
 Medizinische Klinik I, Bereich Hämatologie,
 Zelltherapie und medizinische Onkologie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Dresden
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
lydia.kretschmer@uniklinikum-dresden.de



© Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Prof. Dr. med. Christoph Röllig, MSc
 Medizinische Klinik I; Bereich Hämatologie,
 Zelltherapie und medizinische Onkologie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Dresden
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
christoph.roellig@uniklinikum-dresden.de



© LMU Klinikum München

Dr. med. Veit Bücklein
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 für Onkologie und Hämatologie
 LMU Klinikum – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15
 81377 München
veit.buecklein@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikte

Potenzielle Interessenkonflikte: Lydia Kretschmer hat die Erstattung von Reisekosten erhalten von: AbbVie, Jazz, Johnson & Johnson. Veit Bücklein hat Honorare für Vorträge, Beratungstätigkeit, Erstattung von Reisekosten und/oder Forschungsförderung erhalten von: Amgen, BMS, Pfizer, Kite/Gilead, Novartis, Pierre Fabré, Priothera, Roche und Takeda. Marion Subklewe hat Honorare für Vorträge, Beratungstätigkeit, Erstattung von Reisekosten und/oder Forschungsförderung erhalten von: Amgen, BMS/Celgene, Miltenyi, Molecular Partners, Roche, Seagen, Gilead/Kite, Johnson & Johnson, Novartis, Takeda, AbbVie, Crossbow, Debiopharm, Interius, Molecular Partners, Otsuka und Pierre Fabre. Christoph Röllig hat Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit und/oder Forschungsförderung erhalten von: AbbVie, Amgen, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Jazz sowie Johnson & Johnson, Novartis, Otsuka, Pfizer, Roche und Servier.
 Die Autorinnen und Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen.
 Die inhaltliche Qualität des Beitrags wurde von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft.

CME-Fragen zum Beitrag „Optionen für die nicht intensive Krankheitskontrolle bei unfitten AML-Patienten“

1. Welche der folgenden Aussagen zur AML bei älteren Patienten ist korrekt?

- A Die Inzidenz nimmt mit dem Alter ab.
- B Eine intensive Therapie wird immer empfohlen.
- C Das mittlere Erkrankungsalter liegt unter 60 Jahren.
- D Der Allgemeinzustand und bestehende Komorbiditäten sollten die Auswahl der Therapie beeinflussen.
- E Das Vorhandensein bestimmter genetischer Alterationen entscheidet über die Therapieintensität.

2. Welche der folgenden Optionen wird als Therapiestandard bei unfitten AML-Patienten empfohlen?

- A Rein supportive Therapie
- B Venetoclax plus hypomethylierende Substanz
- C Hydroxyurea
- D Gilteritinib
- E Cytarabin plus Anthrazyklin (7+3-Schema)

3. Wie wirkt sich eine Verschiebung des Therapiebeginns (zur Vervollständigung der Diagnostik) auf die Prognose von Patienten mit AML aus?

- A Sie hat keinen negativen Einfluss auf die Prognose.
- B Sie erhöht das Risiko für Therapiekomplicationen.
- C Sie führt immer zu infektiösen Komplikationen.
- D Sie verschlechtert die Prognose signifikant.
- E Sie führt zu einer besseren Verträglichkeit der Therapie.

4. Welche der folgenden Aussagen trifft auf die Behandlung von Patienten mit *IDH1*-mutierter AML zu?

- A *IDH1*-Mutationen sind irrelevant für die Therapieauswahl.
- B Bei *IDH1*-mutierter AML sollte definitiv eine Therapie mit Azacitidin plus Ivosidenib erfolgen.
- C Eine Therapie mit Venetoclax plus hypomethylierenden Substanzen ist möglich.
- D Eine Behandlung mit Azacitidin plus Enasidenib ist möglich.
- E Die Behandlung sollte mit Melphalan erfolgen.

5. Welche der folgenden Aussagen trifft auf unfitte Patienten mit *FLT3*-mutierter AML zu?

- A Es liegt immer eine Günstig-Risiko-Situation vor.
- B Die Therapie sollte mit Venetoclax plus Gilteritinib erfolgen.
- C In der Rezidivsituation ist eine Behandlung mit Gilteritinib indiziert.
- D In der Rezidivsituation sollte die Behandlung mit Decitabin plus Cedazuridin erfolgen.
- E In aktuellen Studien wird eine Behandlung mit Menin-Inhibitoren geprüft.

6. Wie und wann sollte die Kombinationstherapie mit Venetoclax plus hypomethylierende Substanzen eingeleitet werden?

- A Mit einer initialen Loading Dose und anschließender Dosisreduktion.
- B Ohne Begleitmaßnahmen, da kein Tumorlyserisiko besteht.
- C Direkt in voller Dosis, unabhängig von der Leukozytenzahl.
- D Mit einer Dosissteigerung von Venetoclax über drei Tage und ab einer Leukozytenzahl von < 25.000/ μ l.
- E Unter ambulanten Bedingungen.

7. Warum ist die Kombination aus Venetoclax und hypomethylierenden Substanzen einer Monotherapie vorzuziehen?

- A Weil in der Kombination das Risiko für infektiöse Komplikationen niedriger ist.
- B Wegen der besseren Leukämiekontrolle und der höheren Remissionsrate.
- C Wegen des verringerten Tumorlyserisikos.
- D Da die Zytopenie bei der Kombinationstherapie weniger ausgeprägt ist.
- E Weil weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.

8. Welche genetische Alteration wird mit einer ungünstigen Prognose bei unfitten AML-Patienten assoziiert?

- A *TP53*-Mutation
- B *NPM1*-Mutation
- C *NRAS*-Mutation
- D *IDH2*-Mutation
- E *DDX41*-Mutation

9. Welche Aussage zur Teilnahme an klinischen Studien ist korrekt?

- A Eine Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie sollte erst nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden.
- B Klinische Studien sind hauptsächlich für intensiv therapierbare Patienten relevant.
- C Die Teilnahme an klinischen Studien kann die Chance auf eine Prognoseverbesserung bieten und sollte daher aktiv gesucht werden.
- D In der aktuellen Therapie der AML spielen klinische Studien keine Rolle.
- E Die Teilnahme an klinischen Studien ist erst in der Rezidivsituation sinnvoll.

10. Welche Rolle spielt die Vorstellung von Patienten mit neu diagnostizierter AML in einem erfahrenen Therapiezentrum?

- A Die Vorstellung in einem erfahrenen Therapiezentrum ist nur für jüngere Patienten relevant.
- B Die Vorstellung in einem erfahrenen Therapiezentrum macht den Einschluss in Register und klinische Studien unnötig.
- C Die Vorstellung in einem erfahrenen Therapiezentrum ermöglicht, dass auch unfitte Patienten intensiv therapiert und allogene Stammzelltransplantiert werden können.
- D Die Vorstellung in einem erfahrenen Therapiezentrum verlängert die Wartezeit für die Behandlung.
- E Die Vorstellung in einem erfahrenen Therapiezentrum unterstützt die Entscheidungsfindung und die Koordination möglicher Folgebehandlungen.

Dieser Beitrag kann als zertifizierte Fortbildung zum Erwerb von CME-Punkten genutzt werden.

Teilnahme online nach kostenloser Registrierung bei „MyTrillium“ (unter <https://www.trillium.de/mytrillium.html>).

Für die Online-Teilnahme können Sie bei korrekter Beantwortung 4 CME-Punkte erhalten.

Teilnahmeschluss: 10.12.2025

