

Akute Promyelozyten-Leukämie: Heilungschancen durch Therapie der Koagulopathie weiter verbessern

Mit der Chemotherapie-freien Erstlinientherapie der akuten Promyelozyten-Leukämie (APL) mit all-Trans-Retinsäure (ATRA) und Arsentrioxid (Trisenox[®]) ist die Rezidivwahrscheinlichkeit für Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko minimal (1,2). Heute stellen frühe Todesfälle aufgrund der mit der Erkrankung assoziierten Koagulopathie das größte Hindernis für eine Heilung dar. Anlässlich des 22. Kongresses der European Hematology Association (EHA) in Madrid forderte die Hämatologin Prof. Dr. Anna Falanga aus Bergamo daher, die effektive und sichere APL-Therapie mit ATRA plus Arsentrioxid im Sinne einer optimalen Heilungschance mit einer konsequenten supportiven Therapie zu begleiten (3).

Die aktuelle Erstlinientherapie der APL bei niedrigem und intermediärem Risiko mit ATRA plus Arsentrioxid erzielt Remissionsraten von über 90% mit einer Rückbildung der Koagulopathie und anhaltend hohen Raten der Rezidivfreiheit, berichtete Prof. Falanga, die das Zentrum für Immunhämatologie und Transfusionsmedizin, Hämostase und Thrombose am Hospital Papa Giovanni XXIII in Bergamo leitet. Die finale Analyse der zulassungsrelevanten APL 04/06-Studie mit 263 Patienten zeigte nach einer medianen Beobachtungszeit von 40,6 Monaten eine kumulative Rezidivrate (CIR) von 1,9% und eine Gesamtüberlebensrate (OS) von 99,2% (2). Im Vergleich dazu lag die CIR im Vergleichsarm mit ATRA plus Chemotherapie mit 13,9% signifikant höher ($p=0,0013$), die 50-Monate-OS war mit 92,6% signifikant schlechter als im ATRA-Trisenox[®]-Arm ($p=0,0073$). Das größte Hindernis für die Heilung der APL ist damit nicht mehr das Auftreten von Resistenzen oder Rezidiven, sondern das Auftreten früher Todesfälle durch Blutungen, betonte Prof. Falanga. Blutungen seien heute der häufigste Grund für ein Behandlungsversagen.

Fatale Blutungen aufgrund komplexer Koagulopathie

Fatale Blutungen, vor allem Lungen- und Hirnblutungen, entstehen aufgrund einer komplexen Koagulopathie, an der die APL-Zellen auf verschiedene Weise beteiligt sind, wie die Hämatologin erläuterte. Sie exprimieren verschiedene die Koagulation fördernde Faktoren, fibrinolytische Proteine und deren Rezeptoren sowie nicht spezifische Proteasen, welche die Koagulation und Fibrinolyse aktivieren. Zusätzlich besitzen die APL-Zellen auch eine ausgeprägte Fähigkeit, sich am vaskulären Endothel anzuheften und inflammatorische Zytokine und Tumornekrosefaktor alfa zu sezernieren, die wiederum über bestimmte Signalwege prothrombotische Eigenschaften von endothelialen Zellen, Leukozyten und Thrombozyten aktivieren (4).

Außerhalb von kontrollierten klinischen Studien liegt die 30-Tage-Mortalität – mindestens zur Hälfte bedingt durch Blutungen – mit bis zu 30% in einem schwedischen Register (5) sogar noch deutlich höher, womöglich weil weniger konsequent supportiv behandelt wird als in Studien, vermutete Prof. Falanga. Um das Risiko für eine lebensbedrohliche Blutung abzuschätzen, werden verschiedene Faktoren als Prädiktoren diskutiert. Eine gute Evidenz liegt derzeit nur für eine hohe Leukozytenzahl als möglichen Prädiktor für fatale Blutungen vor, deutliche Hinweise außerdem für den Risikofaktor Performancestatus (6).

Bei Verdacht sofort handeln

Prof. Falanga betonte, dass neben der Eradikation der APL-Zellen die APL-assoziierte Koagulopathie von Anfang an konsequent supportiv mitbehandelt werden müsse. Zur Reduktion des Risikos von frühen Todesfällen durch

Blutungen empfahl sie:

- Bei Verdacht auf APL die sofortige Therapie mit ATRA noch vor Bestätigung der Diagnose durch die molekulare Diagnostik,
- eine aggressive supportive Therapie,
- bei Verdacht auf Hirnblutung: sofortige Bildgebung (CT, MRT), Intensivbehandlung und Vermeidung einer lumbalen Punktion.

Für die konsequente supportive Therapie der Koagulopathie nannte sie vorrangig Plättchenkonzentrate (Zielwert > 50.000/ μ l), Kryopräzipitate oder Fibrinogen (Fibrinogenzielwert >100 bis 150 mg/dl) und Fresh Frozen Plasma bei verlängerter Thrombin- und Prothrombin-Zeit. Der Einsatz von Antikoagulanzen und Antifibrinolytika werde bislang kontrovers diskutiert. Prospektive Studien zur supportiven Therapie der Koagulopathie bei APL seien dringend zu wünschen.

Quelle: Teva

Literatur:

(1) Lo-Coco F et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 111-21

(2) Platzbecker U et al. *J Clin Oncol* 2017; 35(6): 605-612

(3) Falanga A: „The coagulopathy of APL: still a Challenge?“ anlässlich des Symposiums „Acquired bleeding disorders and emergencies“ am 25. Juni 2017 im Rahmen des 22. Kongresses der European Hematology Association (EHA) in Madrid vom 22. bis 25. Juni 2017

(4) Falanga A. *Blood* 2017; 129: 1739-1740

(5) Lehman S et al. *Leukemia* 2011; 25: 1128-1134

(6) Mantha S et al. *Blood* 2017; 129: 1763-1767