

onkopedia

onkopedia leitlinien

# Akute Promyelozytäre Leukämie (APL)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und  
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

---

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. Med. Mathias Freud

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de  
www.dgho.de

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Definition und Basisinformation</b> .....	<b>2</b>
1.1 Häufigkeit .....	2
1.2 Risikofaktoren .....	3
<b>2 Vorsorge und Früherkennung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Klinisches Bild</b> .....	<b>3</b>
<b>4 Diagnose</b> .....	<b>3</b>
4.1 Diagnostik.....	3
4.1.1 Morphologie/ Zytochemie/ Immuntypisierung .....	4
4.1.2 Zytogenetik / Molekularbiologie.....	5
4.2 Differenzialdiagnose .....	5
4.3 Prognostische Faktoren .....	6
<b>5 Therapie</b> .....	<b>6</b>
5.1 Therapieelemente.....	7
5.1.1 Substitutionstherapie zur Stabilisierung der Blutungsneigung .....	7
5.1.2 All-trans-Retinsäure (ATRA) .....	7
5.1.3 Chemotherapie .....	7
5.1.4 Arsentrioxid.....	8
5.1.5 Therapieablauf der Erstlinientherapie.....	8
5.1.6 Induktionstherapie .....	9
5.1.7 Konsolidierungstherapie .....	10
5.1.8 Erhaltungstherapie .....	10
5.1.9 Vorgehen bei Rezidiv und Refraktarität.....	11
5.2 Molekulares Monitoring .....	12
5.3 Therapienebenwirkungen .....	12
5.3.1 Hyperleukozytose, APL-Differenzierungssyndrom.....	12
5.3.2 Besondere Toxizitäten von ATO .....	13
5.3.3 Nebenwirkungen der Chemotherapie .....	13
5.4 Supportive Therapie.....	13
5.4.1 Gerinnungsstörungen .....	13
5.4.2 Infektionen.....	14
5.4.3 Besondere Situationen.....	14
5.5 APL mit seltenen Translokationen .....	14
5.6 Ältere Patienten .....	14
5.7 Schwangerschaft .....	14
<b>6 Nachsorge</b> .....	<b>15</b>
<b>7 Literatur</b> .....	<b>15</b>
<b>8 Studienergebnisse</b> .....	<b>17</b>
<b>9 Aktive APL - Studien</b> .....	<b>17</b>
<b>10 Links</b> .....	<b>18</b>
10.1 Therapieempfehlung der europäischen APL-Expertengruppe und Register für rezidierte APL.....	18
<b>11 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>18</b>

# Akute Promyelozytäre Leukämie (APL)

aktueller Stand : Februar 2012

Autoren: Eva Lengfelder, Uwe Platzbecker, Dietger Niederwieser, Richard F. Schlenk, Bernhard Wörmann

## 1 Definition und Basisinformation

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) gehört zu den myeloischen Neoplasien. In der FAB Klassifikation wurde sie als AML M3 bezeichnet, in der aktuellen WHO Klassifikation ist sie unter ‚Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities‘ eingeordnet [1]. Die APL ist durch eine charakteristische Morphologie der Blasten gekennzeichnet. Der Nachweis der APL-spezifischen Chromosomentranslokation t(15;17) (q22;q21), bzw. des Fusionsgens PML/RARA ist diagnostisch beweisend. Sehr selten finden sich andere molekulare Varianten. Das klinische Bild der APL ist charakterisiert durch eine rasch zunehmende Blutungsneigung aufgrund oft ausgeprägter Gerinnungsstörungen sowie durch die Folgen der Thrombozytopenie. Die mikrogranuläre Variante (AML M3v) ist eine morphologisch abgrenzbare Sonderform der APL, die überwiegend mit erhöhten Leukozytenzahlen assoziiert ist [2,3]. Das Krankheitsbild der APL ist als hämatologischer Notfall anzusehen, der umgehend einer diagnostischen Abklärung und spezifischer Therapiemaßnahmen bedarf.

Durch die Einführung von *All-trans*-Retinsäure (ATRA) in die Therapie der APL konnte die Heilungsrate gegenüber alleiniger Chemotherapie verdoppelt werden. Mit der Kombination von ATRA und anthrazyklinhaltiger Chemotherapie werden Remissionsraten von 80 bis 90% und Langzeitüberlebensraten über 75% erreicht. Trotzdem sterben über 10% der Patienten, die in Studien behandelt werden, während der Induktionstherapie überwiegend als Folge von Blutungskomplikationen [4,5].

### 1.1 Häufigkeit

Die APL ist selten und macht etwa 5% der Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) aus. Eine höhere Inzidenz wird in Italien, Spanien, Nord-, Mittel- und Südamerika beobachtet. Diese steigt nach dem 10. Lebensjahr auf ein konstantes Niveau bei jungen Erwachsenen an und nimmt nach dem 60. Lebensjahr wieder ab. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 40 und 50 Jahren. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen [6].

## 1.2 Risikofaktoren

Die Ursache der APL ist bei den meisten Patienten nicht geklärt, auch nicht die unterschiedlichen regionalen und ethnischen Häufigkeiten. In den letzten Jahren wurden zunehmend therapieassoziierte APL nach Chemotherapie, vor allem nach Einsatz von Topoisomerase II Inhibitoren beobachtet [7].

## 2 Vorsorge und Früherkennung

Wie bei allen akuten Leukämien gibt es auch bei der APL keine wirksamen Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung. Oftmals werden jedoch Erstsymptome in Form einer auffälligen Blutungsneigung nicht richtig eingeordnet, wodurch der Zeitpunkt der Diagnosestellung verzögert und das Risiko der Frühmortalität erhöht wird.

## 3 Klinisches Bild

Bei über der Hälfte der APL Patienten bestehen ausgeprägte Gerinnungsstörungen mit einem hohen Risiko für lebensgefährliche intrazerebrale Blutungen sowie Blutungen in Haut und Schleimhäute, Gastrointestinaltrakt und Lunge. Je nach Ausprägung der Thrombozytopenie wird die Blutungsneigung verstärkt. Wie bei allen anderen Formen von akuter Leukämie können auch die Symptome der Panzytopenie im Vordergrund stehen. Charakteristisch sind Müdigkeit, Leistungsabfall, Blässe etc. aufgrund der Anämie sowie eine gesteigerte Infektneigung als Folge der Neutropenie. Selten sind thromboembolische Komplikationen, die auch große venöse Gefäße betreffen können.

## 4 Diagnose

### 4.1 Diagnostik

Zur Diagnosesicherung sind neben den bei akuten Leukämien immer erforderlichen Basisuntersuchungen spezielle Untersuchungen zum Nachweis der APL notwendig, siehe Tabelle 1. Die Sicherung der Diagnose sollte umgehend mittels RT-PCR, FISH oder Immunfluoreszenz erfolgen, Methoden die im Rahmen der Diagnosesicherung als gleichwertig anzusehen sind. Die Bestimmung der PML/RARA-Isoform (bcr1, bcr2, bcr3) mittels RT-PCR ist jedoch zur späteren Durchführung des molekularen Monitorings der minimalen Resterkrankung (MRD) erforderlich. Das Monitoring kann mit keiner der anderen Methoden durchgeführt werden.

*Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf APL*

Anamnese und körperliche Untersuchung (insbesondere mit der Berücksichtigung von Blutungsneigung, Anämiesymptomen, Infekten)
--

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf APL

Blutbild und Differentialblutbild - Knochenmarkaspirat mit - Zytologie - Zytochemie - Immunphänotypisierung - FISH (t(15;17)) oder Immunfluoreszenz (PML) - RT-PCR von PML/RARA Zytogenetik, konventionell
Knochenmarkhistologie bei Punctio sicca
Gerinnungsstatus mit Quick, PTT, Fibrinogen, D-Dimeren
Ergänzende Untersuchungen
Allgemeinzustand (ECOG/WHO Score)
Evaluierung der Komorbiditäten
Klinische Chemie, Urinanalyse
Hepatitis- und HIV-Serologie
Schwangerschaftstest (ggf.)
Röntgen-Thorax
EKG
Herzecho (bei kardialer Vorerkrankung)

#### 4.1.1 Morphologie/ Zytochemie/ Immuntypisierung

In der Regel ist die charakteristische Morphologie der APL-Blasten diagnostisch wegweisend. Auf der Basis des mikroskopischen Bildes werden zwei Subtypen unterschieden, die wesentlich häufigere hypergranuläre Form (AML M3) und die seltene hypo- (mikro-) granuläre Variante (M3v). Die wichtigsten Merkmale sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: Charakteristika der Subtypen der APL

	APL (hypergranulär, FAB M3)	APL Variante (mikrogranulär, FAB M3v)
Relative Häufigkeit (%)	90 - 95	5 - 10
Blutbild	Leukozytopenie	Leukozytose
Morphologie	* große Blasten * zahlreiche Granula * Auerstäbchen, oft in Bündeln * Fagott-Zellen	* monozytoide Blasten * mikrogranulär * wenige oder keine Auerstäbchen * Fagott-Zellen
Zytochemie	POX stark positiv	POX stark positiv
Immunphänotyp <sup>1</sup>	CD2-, CD13+, CD33+, CD34-, CD117+, HLA-DR -	CD2+, CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, HLA-DR -

Legende: <sup>1</sup>nach CD Klassifikation - Cluster of Differentiation

#### 4.1.2 Zytogenetik / Molekularbiologie

Sind die typischen morphologischen Merkmale der APL vorhanden, so entspricht der nachweisbare genetische Defekt in der Regel der Translokation t(15;17), bzw. PML/RARA. Etwa 1% der Patienten haben andere Translokationen, wobei das Gen des Retinsäurerezeptors auf Chromosom 17 jeweils involviert ist [8,9]. Die wichtigsten Formen sind im Folgenden aufgelistet:

- t(15;17)(q22;q21) mit Fusion des *PML* Gens und des Gens für den Retinsäure - Rezeptor alpha (*RARA*)
- t(11;17)(q23;q21) mit Fusion des *PLZF* Gens und des *RARA* Gens
- t(11;17)(q13;q21) mit Fusion des *NUMA1* Gens und des *RARA* Gens
- t(5;17)(q35;q21) mit Fusion des *NPM1* Gens und des *RARA* Gens idem

#### 4.2 Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der APL betrifft erster Linie andere Subtypen der AML, insbesondere die AML M2 oder M4, welche morphologisch manchmal schwer von einer APL zu unterscheiden sind. Daneben umfasst die Differenzialdiagnose eine Reihe von verschiedenen hämatologischen und nicht-hämatologischen Erkrankungen mit Panzytopenie. An die in Tabelle 3 aufgelisteten Differenzialdiagnosen ist insbesondere bei aleukämischem Verlauf der APL zu denken. Die Anamnese und die klinische Untersuchung sind oft bereits richtungsweisend. Die Knochenmarkaspiration bringt eine rasche Klärung ob eine APL vorliegt.

Tabelle 3: Differenzialdiagnosen der APL bei peripherer Panzytopenie

Andere Formen akuter Leukämie (myeloisch, lymphatisch)
Myelodysplastisches Syndrom
Aplastische Anämie

Tabelle 3: Differenzialdiagnosen der APL bei peripherer Panzytopenie

Osteomyelofibrose
Non - Hodgkin - Lymphom mit Knochenmarkinfiltration
Haarzelleukämie
Hyperspleniesyndrom verschiedener Ursachen
Reaktive / toxische Knochenmarksveränderungen
Vitamin B 12 - Mangel
Virusinfektionen
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
Sepsis

### 4.3 Prognostische Faktoren

Der bedeutendste **prognostische Faktor für das Überleben** ist die Leukozytenzahl vor Therapiebeginn. Ein weiterer wichtiger Faktor ist das Lebensalter. Ungünstige Faktoren mit Einfluß auf die **Frühmortalität durch Blutung** werden im Abschnitt 5.1.1. detailliert beschrieben [10].

Bei Therapie mit ATRA und Anthrazyklinen (AIDA-Protokoll der GIMEMA und PETHEMA) erwies sich die Kombination aus prätherapeutischer Leuko- und Thrombozytenzahl (Sanz-Score) als signifikanter **Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidives**. Dieser Score unterscheidet drei Risikogruppen (Tabelle 4). Bezogen auf die Protokolle mit ATRA und alleiniger Anthrazyklintherapie stellt er einen signifikanten Prognoseparameter dar, der zur Steuerung der Therapieintensität verwendet wird [11].

Weitere potentiell ungünstige Prognosefaktoren sind der Nachweis von FLT3-Längenmutationen, BCR3-Isoform, CD56 Expression und zytogenetische Zusatzaberrationen bei Translokation t(15;17). Es gibt jedoch keine Evidenz für die Verwendung dieser Parameter zur Therapiestratifizierung.

Tabelle 4: Prognose-Score der APL (Sanz Score)

	Niedrig	Intermediär	hoch
Leukozyten/ $\mu$ l	< 10000	< 10000	> 10000
Thrombozyten/ $\mu$ l	> 40000	< 40000	

## 5 Therapie

Die Standardtherapie der APL besteht aus der Kombination von ATRA und Anthrazyklin-basierter Chemotherapie. Die antileukämische Therapie soll nach Diagnosestellung umgehend eingeleitet werden. Durch Verzögerung des Therapiebeginns steigt die Gefahr von Blutungskomplikationen. Die Therapie sollte an einem hämatologischen Zentrum und möglichst im Rahmen einer Therapiestudie durchgeführt werden. Es gibt verschiedene erfolgreiche Konzepte zur Behand-



lung von Patienten mit APL. Sie unterscheiden sich vor allem in der Zusammensetzung der Chemotherapie, die mit ATRA kombiniert wird. Die derzeit in Deutschland eingesetzten Studienprotokolle stehen im Internet über das Kompetenznetz Leukämien zur Verfügung ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)).

## **5.1 Therapieelemente**

### **5.1.1 Substitutionstherapie zur Stabilisierung der Blutungsneigung**

Bereits vor Einleitung der APL-spezifischen Therapie muss auf eine ausreichende Substitutionstherapie zur Stabilisierung der Gerinnungsstörungen und der Thrombozytopenie geachtet werden. Als Risikofaktoren für eine letale Blutung vor oder in den ersten Tagen nach Therapiebeginn gelten insbesondere: aktive Blutung, Hypofibrinogenämie (<100 mg/dl) erhöhte Spiegel von D-Dimeren oder Fibrinolyseprodukten, verlängerte Prothrombinzeit oder PTT, hohe periphere Leukozyten- oder Blastenzahl, ausgeprägte Thrombozytopenie, erhöhter Kreatininwert und schlechter Allgemeinzustand [10].

### **5.1.2 All-trans-Retinsäure (ATRA)**

ATRA, ein Derivat der Vitamin A-Säure, bewirkt auf molekularer Ebene eine Aufhebung des Differenzierungsblocks der promyelozytären Blasten und induziert die Ausreifung in reife neutrophile Granulozyten, verbunden mit einer Rückbildung der Gerinnungsstörungen innerhalb weniger Tage. Die außerordentlich hohe Wirksamkeit von ATRA ist APL-spezifisch [8,12].

Bei morphologischem Bild einer APL und dem Vorliegen schwerer Gerinnungsstörungen ist der Beginn Therapiebeginn mit ATRA gerechtfertigt bevor die genetische Bestätigung der Diagnose vorliegt. ATRA wird kontinuierlich bis zum Erreichen der kompletten Remission, maximal bis zu 90 Tagen verabreicht. Durch eine ATRA-Monotherapie erreichen 80 bis 90% der Patienten mit neu diagnostizierter APL eine komplette Remission. Anhaltende Remissionen nach alleiniger ATRA-Therapie werden jedoch kaum gesehen. Das während der ATRA-Therapie beobachtete APL-Differenzierungssyndrom (früher ATRA-Syndrom) bedarf der frühzeitigen Erkennung und Therapie (siehe Abschnitt 5.5.1.). ATRA ist obligater Bestandteil der Induktionstherapie bei der APL, da die Kombination von ATRA mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie zu einer Verdopplung der Heilungsrate führte.

### **5.1.3 Chemotherapie**

Die APL-Blasten sind hoch sensitiv gegenüber Anthrazyklinen. Die Kombination von ATRA und einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie führt zu Remissionsraten über 90% [5]. Einen direkten Vergleich der Anthrazykline Daunorubicin und Idarubicin gibt es nicht. Die Rolle von Cytosin-Arabinosid (Ara-C) ist aktueller Gegenstand der Diskussion und wird in Studien untersucht. Die Daten geben jedoch klare Hinweise, dass Ara-C zusätzlich zu Anthrazyklin und ATRA die Prognose für Patienten mit Hochrisiko-APL verbessert [13-17].

ATRA und Chemotherapie sollen während der Induktionsphase simultan verabreicht werden. Dieser Applikationsmodus erwies sich gegenüber der sequentiellen Gabe (Beginn mit ATRA gefolgt von Chemotherapie nach Erreichen der Remission) hinsichtlich der Remissionsdauer sowie des ereignisfreien und Gesamtüberlebens als überlegen [18].

#### **5.1.4 Arsentrioxid**

Arsenverbindungen stellen die effektivste Monosubstanz bei der APL dar. Die meisten klinischen Erfahrungen gibt es mit Arsentrioxid ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ; ATO). *In vitro*-Untersuchungen von ATO an APL-Blasten zeigen einen dosisabhängigen dualen Effekt. Höhere Konzentrationen induzieren in erster Linie Apoptose, niedrigere Konzentrationen eine partielle Differenzierung. ATO ist in Europa und USA für die rezidierte/ refraktäre APL zugelassen. ATO gilt derzeit als Therapie der Wahl bei Patienten mit rezidivierter APL, da bei hoher antileukämischer Effizienz die Chemotherapie-assoziierte Toxizität vermieden werden kann [20-22].

Für die Primärtherapie der APL ist ATO noch nicht zugelassen. In klinischen Studien mit ATO-Monotherapie wurden Remissionsraten zwischen 80 und 90% erzielt und stabile Langzeitremissionen beobachtet. Die antileukämische Effizienz von ATO wird durch die Kombination mit ATRA wahrscheinlich gesteigert. Die Ergebnisse der bisher einzigen auswertbaren randomisierten Studie mit ATO in der Primärtherapie der APL zeigen, dass ATO als zusätzliche Konsolidierung das Rezidivrisiko reduzieren und die Überlebensrate verbessern kann [23]. In laufenden Studien wird untersucht, ob bzw. in welchem Maße auf den Einsatz von Chemotherapie verzichtet werden kann, wenn ATO eingesetzt wird.

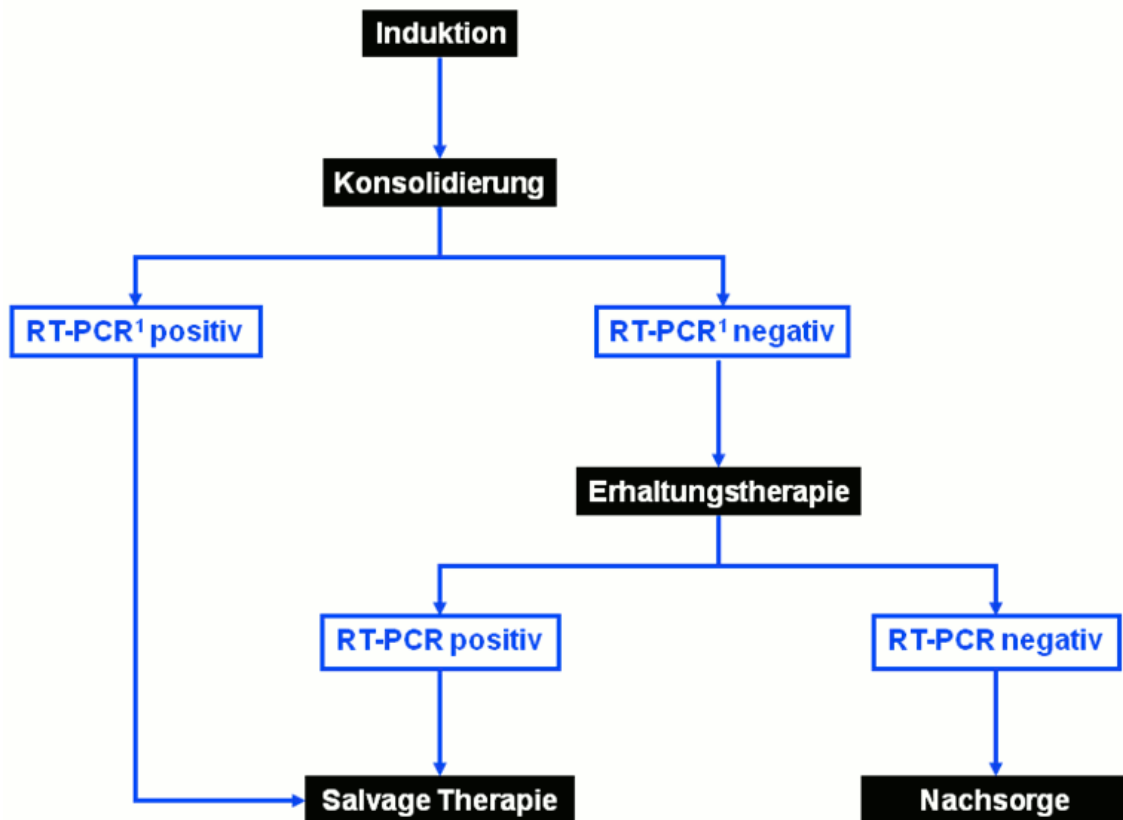
Kritische mögliche Nebenwirkungen von ATO insbesondere während der Induktionstherapie sind das Auftreten eines APL-Differenzierungssyndroms und die Entwicklung einer Hyperleukozytose mit dem Risiko scherwiegender Blutungen, EKG-Veränderungen mit Verlängerungen der QT-Zeit und Elektrolytverschiebungen vor allem von Kalium und Magnesium.

#### **5.1.5 Therapieablauf der Erstlinientherapie**

Allgemein gliedert sich die Therapie der APL analog zur AML in die Induktion mit dem Ziel der kompletten hämatologischen Remission (CR) und in die Postremissionstherapie zur Erhaltung der CR. Die Postremissionstherapie besteht in Abhängigkeit vom gewählten Protokoll aus einem oder mehreren Konsolidierungszyklen sowie aus einer mehrjährigen Erhaltungstherapie. Da nur Patienten in molekularer Remission langfristig krankheitsfrei bleiben, ist das Erreichen und Erhalten einer molekularen Remission von PML/RARA vordringliches Therapieziel.

Der Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus der Primärtherapie



Legende: <sup>1</sup>RT-PCR - reverse transcription polymerase chain reaction;

### 5.1.6 Induktionstherapie

Die Standardtherapie zur Remissionsinduktion der APL beinhaltet die simultane Verabreichung von ATRA und einem Anthrazyklin ± Ara-C.

Generell kann man zwei Hauptstrategien der APL- Therapie abgrenzen. 1.) Die Kombination von ATRA mit hohen kumulative Anthrazyklindosen (Daunorubicin-Äquivalenzdosis ca. 650 bis 750 mg/m<sup>2</sup>; PETHEMA, GIMEMA), deren Intensität nach der Risikozugehörigkeit stratifiziert wird. 2.) Anthrazykline in Standard-Dosierung, kombiniert mit unterschiedlich hohen Dosen von Ara-C (franz. Protokolle, AMLCG, AMLSG, OSHO). Die Langzeitergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten der Hochrisikogruppe hinsichtlich der Remissionsdauer von einer höheren Chemotherapie, insbesondere von höher dosiertem Ara-C profitieren. Bei Patienten der Intermediär- und Niedrigrisikogruppe war dieser Vorteil nicht zu erkennen, sondern die Kombination mit Ara-C aufgrund der zusätzlichen Toxizität möglicherweise unterlegen. [14-17,24].

Die genaue zeitliche Sequenz von ATRA und Chemotherapie richtet sich nach der Leukozytenzahl. Bei Patienten mit niedrigem und/ oder intermediärem Risiko (prätherapeutische Leukozytenzahl <10000/μl) kann die Chemotherapie ein bis

drei Tage nach einer ATRA-Vorphase beginnen, sollte aber bei raschem Leukozytenanstieg unter ATRA umgehend eingeleitet werden. Bei Patienten der Hochrisikogruppe, i.e. mit Leukozyten  $10.000/\mu\text{l}$  müssen ATRA- und Chemotherapie simultan begonnen werden um einen weiteren Anstieg der Leukozyten unter ATRA zu vermeiden.

### **5.1.7 Konsolidierungstherapie**

Die Konsolidierungstherapie, dient analog der Therapie der AML der Stabilisierung der Remission. In Abhängigkeit vom gewähltem Protokoll sind entweder drei Zyklen Idarubicin bzw. Mitoxantron ATRA oder alternativ ein oder mehrere Konsolidierungszyklen aus Anthrazyklinen und Ara-C üblich [11,18,22]. Der PCR-Status nach der Konsolidierung ist von besonderer Bedeutung, da er ein wesentlicher Stratifizierungsparameter für die weitere Therapie ist.

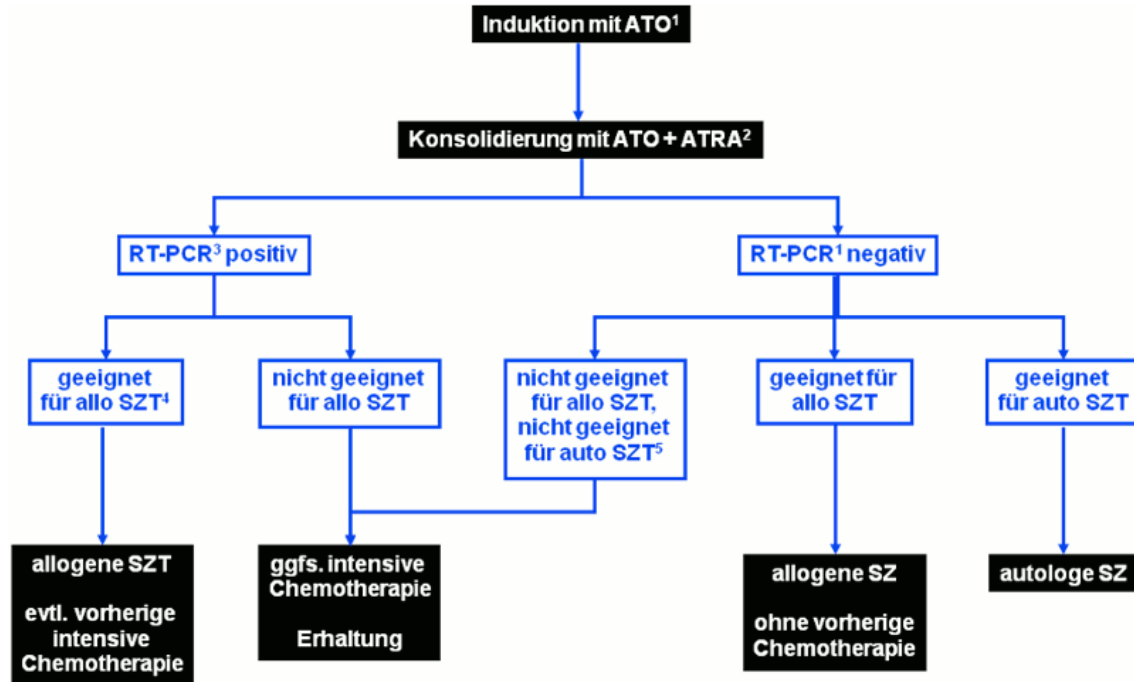
### **5.1.8 Erhaltungstherapie**

Üblicherweise wird bei Patienten, die nach der Konsolidierung PCR-negativ sind, eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Methotrexat, Purinethol und ATRA oder alternativen Schemata durchgeführt. Der Einfluss einer Erhaltungstherapie auf die Remissionsdauer bei APL wurde insbesondere in den Studien positiv bewertet, die nicht nach positiver oder negativer PCR nach Konsolidierung unterschieden, sondern die Gesamtheit der Patienten in die Auswertung einschlossen. Retrospektive Analysen ausschließlich PCR-negativer Patienten ergaben mit und ohne Erhaltungstherapie keinen signifikanten Unterschied. Weitere Studienresultate deuten darauf hin, dass insbesondere die Hochrisikopatienten von der Erhaltungstherapie profitieren [18,25,26]. Aufgrund der insgesamt unsicheren Datenlage wird die Erhaltungstherapie derzeit in allen größeren europäischen Studien beibehalten. Eine autologe oder allogene periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT) ist in erster Remission nicht indiziert, wenn eine molekulare Remission erreicht wird.

### 5.1.9 Vorgehen bei Rezidiv und Refraktarität

Eine primäre hämatologische Resistenz der PML/RARA- positiven APL ist extrem selten. Im Rezidiv wird eine Therapie mit Arsentrioxid oder eine erneute Kombinationschemotherapie ± ATRA empfohlen. Der Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus der Salvage Therapie



Legende: <sup>1</sup>ATO - Arsentrioxid; <sup>2</sup>ATRA - All-trans-Retinsäure; <sup>3</sup>RT-PCR - reverse transcription polymerase chain reaction; <sup>4</sup>allo SZT - allogene Stammzelltransplantation; <sup>5</sup>auto SZT - autologe Stammzelltransplantation;

Patienten, die nach Abschluss der Konsolidierungstherapie dauerhaft PCR positiv bleiben oder ein molekulares oder hämatologisches Rezidiv erleiden, haben auch noch mit einer Zweitlinientherapie eine etwa 50%-ige Chancen eine stabile Remission zu erreichen. Aufgrund seiner hohen antileukämischen Effizienz und des günstigen Toxizitätsprofils wird ATO gegenwärtig als Therapie der Wahl im Rezidiv angesehen. Üblicherweise besteht die Induktionstherapie aus einem Kurs ATO, gefolgt von einem Konsolidierungskurs mit ATO, der mit ATRA kombiniert werden kann. Zur Stabilisierung der erneuten Remission wird eine Postremissionstherapie empfohlen. Hierfür gibt es verschiedene Optionen, deren Wahl dem individuellen Fall anzupassen ist. In molekularer Remission und bei Vorhandensein eines PCR-negativen Transplantates war die Rate an Langzeitremissionen nach autologer und nach allogener PBSCT gleichwertig, sodass der Transplantationsmodus individuell festzulegen ist. Bei positiver PCR sollte eine allogene Transplantation erfolgen. Bei nicht durchführbarer Transplantation kann mit ATO oder Chemotherapie oder der Kombination von beidem weiter behandelt werden (siehe auch Abb.1) [19,21,22]. Als wirksam erwies sich auch der Toxin- gekoppelten Anti-CD33-Antikörper Gemtuzumab Ozogamicin (GO) [27]. GO ist für Therapie der AML einschließlich APL noch nicht zugelassen.

Eine ausführliche Beschreibung der Empfehlungen einer europäischen APL-Expertengruppe bei Rezidiv der APL ist im Internet unter <http://www.leukemia-net.org/> verfügbar. Mit dem Ziel, die Verläufe bei den seltenen APL- Rezidiven besser zu erfassen, wurde eine europäische APL Registratur eingerichtet (Links und Auskünfte, siehe Abschnitt 10.) Es wird empfohlen die Daten von Patienten mit erstem oder späterem Rezidiv einer APL in diese Registratur einzubringen.

## **5.2 Molekulares Monitoring**

Das molekulare Monitoring bei der APL erfolgt mittels RT-PCR des PML-RARA Transkriptes zur Erfassung des molekularen Remissionsstatus. Ziel des Monitorings ist die frühzeitige Erfassung und Therapie des molekularen Rezidives noch vor dem Übergang in das prognostisch ungünstigere hämatologische Rezidiv [28]. In den ersten drei Jahren nach Remissionseintritt sollten dreimonatige Kontrollen des Knochenmarks erfolgen, die je nach individuellem Risiko weiter fortgesetzt werden. Exakte Daten zur optimalen Dauer des Monitorings sind nicht verfügbar. Bei Einsatz einer qualitativen Nested PCR wird eine Sensitivität der PCR von  $10^{-4}$  gefordert. Mit der quantitativen PCR kann zwar die Kinetik der MRD genauer erfasst werden, es konnte jedoch bisher keine sichere Grenze definiert werden, die prädikativ für ein Rezidiv ist. Beim Wiederauftreten eines positiven Nachweises soll der Befund kurzfristig kontrolliert werden.

## **5.3 Therapienebenwirkungen**

### **5.3.1 Hyperleukozytose, APL-Differenzierungssyndrom**

Eine typische Komplikation unter der Behandlung mit ATRA oder ATO ist die Entwicklung einer Hyperleukozytose in der Anfangsphase der Therapie, vor allem bei Patienten mit der APL- Variante. Die Hyperleukozytose wird mit Chemotherapie behandelt. Eine Leukapherese ist bei APL Patienten kontraindiziert. Eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation unter der Therapie mit ATRA und ATO ist das sog. APL-Differenzierungssyndrom (früher ATRA-Syndrom). Die Hauptsymptome sind:

- Fieber unklarer Genese
- Ödeme / Gewichtszunahme
- Atemnot
- Lungeninfiltrate ohne Hinweis auf eine Infektion
- Pleura- oder Perikarderguss

Das APL-Differenzierungssyndrom kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit ATRA oder ATO auftreten. Zumeist tritt es innerhalb der ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn auf. Es kann sich aber auch relativ spät nach mehreren Wochen Therapie manifestieren. Es ist zumeist, aber nicht obligat, mit einem Anstieg der Leukozyten im peripheren Blut assoziiert. Durch einen frühen Beginn der Chemotherapie wird das Risiko ein Differenzierungssyndrom zu entwickeln reduziert.

Wegen der Gefährlichkeit des APL-Differenzierungssyndroms wird empfohlen bereits beim klinischen Verdacht umgehend Dexamethason in einer Dosierung von 10 mg i.v. zu applizieren. Dexamethason wird zweimal täglich i.v. oder p.o.

bis zum Abklingen der Symptome fortgesetzt. Die Gabe von Dexamethason wird auch dann empfohlen, wenn andere mögliche Ursachen der Symptome (z.B. Pneumonie, Herzinsuffizienz) nicht sicher ausgeschlossen werden können. Eine prophylaktischen Gabe von Dexamethason wird teilweise bei Patienten mit hoher initialer Leukozytenzahl praktiziert. Der Wert dieser Prophylaxe ist aber nicht gesichert.

Bei einer leichten Form des Differenzierungssyndroms kann die ATRA- bzw. ATO-Therapie unter Dexamethason- Gabe fortgesetzt werden. Bei schwerer Ausprägung des Syndroms, z. B. mit beatmungspflichtiger respiratorischer Insuffizienz, progredienter Niereninsuffizienz oder Intensivpflichtigkeit aufgrund anderer Symptome, wird die Therapie mit ATRA oder ATO unterbrochen und nach Rückbildung der Symptome und Reduktion der Leukozytenzahl wieder aufgenommen.

### **5.3.2 Besondere Toxizitäten von ATO**

Unter Therapie mit ATO sind EKG- Veränderungen mit Verlängerungen der QT-Zeit und Elektrolytverschiebungen vor allem von Kalium und Magnesium besonders zu beachten. Der Kaliumwert sollte über 4 mmol/l und der Magnesiumwert über 1,8 mg/dl liegen. Regelmäßige EKG Kontrollen sind indiziert. Bei einem QTc-Intervall von über 500 msec wird die Therapie wegen der Gefahr von Herzrhythmusstörungen (torsade des pointes) unterbrochen. Eine Komedikation mit Medikamenten, welche ebenso wie ATO die QTc-Zeit verlängern können, sollte vermieden werden.

Weitere häufige, aber nicht lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, Müdigkeit, Fieber, Neuropathie, Leberfunktionsstörungen und Anstieg der Transaminasen, sowie Diarrhöe und Hypokaliämie. Ausführliche Informationen und Empfehlungen sind in der Fachinformation von Arsenitrioxid, (Trisenox<sup>TM</sup>) enthalten.

### **5.3.3 Nebenwirkungen der Chemotherapie**

Übliche kurz- und mittelfristige Nebenwirkungen der Chemotherapie bei APL entsprechen der AML-Therapie: Übelkeit und Erbrechen, bakterielle und Pilzinfektionen aufgrund der Neutropenie, Anämiesymptome, Blutungsneigung bei ausgeprägter Thrombozytopenie (bei APL verstärkt durch Gerinnungsstörungen), Schleimhauttoxizität, kardiale Symptome durch die Anthrazykline, und Alopezie. Zusätzliche langfristige Komplikationen sind Beeinträchtigung der Fertilität und ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome.

## **5.4 Supportive Therapie**

### **5.4.1 Gerinnungsstörungen**

Die mit der APL assoziierten Gerinnungsstörungen sind ein wesentlicher Grund für die hohe Frühmortalität. Der Status der Gerinnung wird mit den globalen Tests der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (INR, Quick), sowie dem Fibrinogenspiegel und der Thrombozytenzahl überwacht. Die Laborkontrollen sollen in Abhängigkeit von der klinischen Situation, bis zur Rück-

bildung der Gerinnungsstörungen aber mindestens einmal täglich erfolgen. Die Substitution erfolgt mit FFP (fresh frozen plasma), Fibrinogen und Thrombozytenkonzentraten. Ziel sind Fibrinogenwerte über 100 bis 150 mg/dl und Thrombozytenwerte über 30000 bis 50000/ $\mu$ l. Bei erniedrigtem Faktor XIII kann eine Substitution im individuellen Fall zur Stabilisierung der Gerinnung beitragen. Die Gabe von Antifibrinolytika ist nicht indiziert. Der Nutzen einer niedrig dosierten Heparintherapie ist nicht gesichert [5].

#### **5.4.2 Infektionen**

Zur Prophylaxe und zur Therapie von Infektionen wird auf die spezifischen Onkopaedia Leitlinien der AGIHO Pilzinfektionen - Primärprophylaxe und Febrile Neutropenie hingewiesen.

#### **5.4.3 Besondere Situationen**

### **5.5 APL mit seltenen Translokationen**

Die APL mit t(11;17)(q23;q21) (PLZF/RARA) ist in der Regel nicht sensitiv gegenüber der Therapie mit ATRA oder Arsentrioxid. Deshalb in dieser Situation ein Vorgehen wie bei anderen Formen der AML mit Induktion und risikoadaptierter Postremissionstherapie entsprechend Alter, Ansprechen und Komorbidität empfohlen (siehe AML). Die Translokationen t(11;17)(q13;q21) (NUMA/RARA) und t(5;17)(q35;q21) (NPM1/RARA) gelten als ATRA-sensitiv. Bei der Translokation t(5;17) wurde ein Ansprechen auf ATO beobachtet.

### **5.6 Ältere Patienten**

Limitierend bei älteren Patienten ist nicht die Biologie der Erkrankung sondern die Komorbidität. Auch Patienten über 70 Jahre sprechen sehr gut auf eine Therapie mit ATRA und Chemotherapie an. Abhängig von Allgemeinzustand und Komorbidität wird die Intensität der Chemotherapie reduziert, s. Leitlinie AML.

### **5.7 Schwangerschaft**

Die Betreuung von schwangeren Leukämiepatientinnen muss interdisziplinär erfolgen. Auch bei Diagnose der APL in der Schwangerschaft bestehen Heilungschancen für die Patientin. Entscheidend für das therapeutische Procedere ist das Stadium der Schwangerschaft.

ATRA hat ein hohes teratogenes Potential. Optionen im *ersten* Trimenon sind ein Schwangerschaftsabbruch oder eine Mono - Chemotherapie mit Doxorubicin. Nach einem Schwangerschaftsabbruch kann die Standardtherapie mit ATRA plus Chemotherapie unverzüglich begonnen werden.

Im *zweiten und dritten Trimenon* bestehen keine Kontraindikationen gegen den Einsatz einer kombinierten Behandlung mit ATRA und Chemotherapie. Eine Zusammenfassung der publizierten Fälle zeigt kein erhöhtes mütterliches Risiko und kein erhöhtes Risiko für Missbildungen beim Kind. Allerdings ist die Rate



von Aborten, von Frühgeburten und von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht erhöht [29]. Da diese Komplikationen mit der Chemotherapie assoziiert sind, kann bei Schwangeren mit niedrigem oder intermediärem Risiko eine Monotherapie mit ATRA durchgeführt werden. Bei Patientinnen der Hochrisiko-Gruppe ist eine Kombinationstherapie trotz der damit verbundenen Risiken indiziert.

Arsentrioxid ist im Tierversuch teratogen. Der Einsatz wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

## 6 Nachsorge

Rezidive nach fünfjähriger Remissionsdauer sind selten. Vereinzelt werden Spätrezidive sogar nach über 10 Jahren beobachtet. Nach den Resultaten von Langzeitbeobachtungen ist von einer Rate an sekundärer Leukämie nach APL von durchschnittlich 2,5% auszugehen. Zur Erfassung von Spättoxizität, Spätrezidiven oder sekundärer Leukämie und anderen Zweitmalignomen ist eine Langzeitüberwachung mit einmal jährlichen Kontrolluntersuchungen zu empfehlen.

## 7 Literatur

1. World Health Organisation. Tumours of the hemopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARCPress, 2008.
2. Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C: 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1977;549-550. PMID: 65649
3. Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, et al.: The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR Fusion inhibits Differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell* 1993;74:423-431. PMID: 8394219
4. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al.: Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *Blood* 1993;82:3241-3249. PMID: 8241496
5. Sanz MA, Grimwade D, Tallman M, et al.: Management of acute promyelocytic leukemia. Recommendations from an expert on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875-1891. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150250
6. Vickers M, Jackson G, Taylor P, et al. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia*. 2000;14:722-726. PMID: 10764161
7. Beaumont M, Sanz M, Carli PM et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2123-2121. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.072
8. Grignani F, Fagioli M, Alcalay M, Longo L, Pandolfi PP, Donti E, Biondi A, Lo-Coco F, Grignani F, Pelicci G: Acute promyelocytic leukemia: From genetics to treatment. *Blood* 1994;83:10-25. PMID: 8274729
9. Grimwade D, Biondi A; Mozziconacci MJ, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. *Blood* 2000;96:1297-1308. PMID: 10942371

10. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111:3395-3402. DOI: 10.1182/blood-2007-07-100669
11. Sanz MA, Lo-Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96:1247-1252. PMID: 10942364
12. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al.: All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-1028. PMID: 9321529
13. Adès L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:5703-5710. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1596
14. Adès L, Sanz M, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of the French-Belgian-Swiss and the PETHEMA results. *Blood* 2008;111:1078-1084. DOI: 10.1182/blood-2007-07-099978
15. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, et al.: High-dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: results of the German AMLCG. *Leukemia* 2009;23:2248-2258. DOI: 10.1038/leu.2009.183
16. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137-5146. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266007
17. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line Treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 year: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010, prepublished online July 19. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276196
18. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al.: Randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1192-1200. PMID: 10438706
19. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al.: Use of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-3360. PMID: 9129042
20. Niu C, Yan H, Yu T, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999;94:3315-3324. PMID: 10552940
21. Soignet SL, Frankel S, Douer D, et al.: United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-3860. PMID: 11559723
22. Lengfelder E, Schultheis B, Büchner T, Hehlmann R. Arsentrioxid: „ein erfolgreiches Gift“ bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie. *Dtsch Med Wschr* 2007;132:330-336. DOI: 10.1055/s-2007-959329

23. Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010, prepublished online August 12. PMID: 20705755
24. Schlenk RF, Germing U, Hartmann F, et al. High-dose cytarabine and mitoxantrone in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2005;19:978-983. DOI : 10.1038/sj.leu.2403766
25. Avvisati G, Petti MC, Lo Coco F, et al. The Italian way of treating acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2003;102:142a.
26. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010;115:1690-1696. DOI: 10.1182/blood-2009-07-233387
27. Ravandi F, Estey E, Jones D, et al.: Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-*Trans*-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol* 2008;27:504-510. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6130
28. Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:3650-3658. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1533
29. Culligan DJ, Merriman L, Kell J, et al.: The Management of acute promyelocytic leukemia presenting during pregnancy. *Clin Leuk* 2007;1:183-191.
30. Fenaux P, Chevret S, Guerci A, Fegueux N, et al. Long-term follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. *Leukemia* 2000;14:1371-1377. PMID: 10942231
31. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone A. Presenting white blood cell counts and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: Results of the randomized MRC trial. *Blood* 1999; 93: 4131-4143. PMID: 10361110
32. Thepot S, Gardin C, Chevret S, et al. Impact of ATRA Duration during the Induction Treatment of Newly Diagnosed APL Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 139.
33. Sanz MA, Martín G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-1243. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2462

## 8 Studienergebnisse

Akute Promyelozytäre Leukämie - Studienergebnisse

## 9 Aktive APL - Studien

<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>

## **10 Links**

### **10.1 Therapieempfehlung der europäischen APL-Experten- gruppe und Register für rezidierte APL**

Auskunft: [eva.lengfelder@umm.de](mailto:eva.lengfelder@umm.de)

## **11 Anschriften der Verfasser**

### **Priv.-Doz. Dr Eva Lengfelder**

III. Medizinische Klinik  
Universitätsklinikum Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
Tel.: 0621 / 383-4131  
Fax: 0621 / 383-2128  
[eva.lengfelder@umm.de](mailto:eva.lengfelder@umm.de)

### **Priv.-Doz. Dr. Uwe Platzbecker**

Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Hämatologische / hämostaseologische Ambulanz  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
Tel.: 0351 / 458-2583  
Fax: 0351 / 458-4373  
[Uwe.platzbecker@uniklinium-Dresden.de](mailto:Uwe.platzbecker@uniklinium-Dresden.de)

### **Prof. Dr. Dietger Niederwieser**

Zentrum für Innere Medizin  
Abteilung Hämatologie / Onkologie  
Johannisallee 32  
04103 Leipzig  
Tel.: 0341 / 971-3050  
Fax: 0341 / 971-3059  
[dietger@server3.medizin.uni-leipzig.de](mailto:dietger@server3.medizin.uni-leipzig.de)

### **Privatdozent Dr. Richard F. Schlenk**

Medizinische Universitätsklinik  
Innere Medizin III  
Robert - Koch - Str. 8  
89091 Ulm  
Tel.: 0731 / 50024418  
Fax: 0731 / 50024405  
[richard.schlenk@uniklinik-ulm.de](mailto:richard.schlenk@uniklinik-ulm.de)

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Berolinahaus

Alexanderplatz 1

10178 Berlin (Mitte)

Tel.: 030 / 27 87 60 89 - 0

woermann@dgho.de

Ambulantes Gesundheitszentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow Klinikum

Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie

Augustenburger Platz 1

13344 Berlin

Tel.: 030 / 450553219

bernhard.woermann@charite.de