



Medizinische Klinik und Poliklinik I

Direktoren: Prof. Dr. med. M. Bornhäuser / Prof. Dr. med. J. Hampe

Hämatologische, Hämostaseologische und KMT-Ambulanz

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus · 01307 Dresden

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
an der Technischen
Universität Dresden
Anstalt des öffentlichen Rechts
des Freistaates Sachsen

Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Telefon (0351) 4 58 - 0

Sehr geehrter

wir berichten über den

Patienten

wohnhaft

geboren am

1985

Aufnahmenr.

der sich in unserer ambulanten Behandlung befindet

**Diagnosen: Akute myeloische Leukämie mit *KMT2A* Rearrangement (WHO 2022),
ED 30.11.2022**

pB: WBC 70 Gpt/L, Blasten 87 %

KMP: Zytologie: Punctio sicca (Blasten 93 %, POX neg., ANE 38 %)
a.e. **Monoblastenleukämie** (oder myelomonozytär)

Histologie: nicht erfolgt

MFC: CD34⁺CD117⁺HLA-DR⁺CD13⁺CD33⁺CD7⁺CD56⁺CD123⁺7.1⁺

Zytogenetik: 46,XY,t(9;11)(p21;q23)[21]

MolGenetik:

pos.: ***KMT2A::MLLT3*** (Variante 6A), ***FLT3***-TKD (D835/I836)
FLT3 c.2515G>A (VAF 0,66 %), *FLT3* c.2508_2510delCAT (0,92 %),
FLT3 c.1779T>G (1,05 %), *FLT3* c.1775T>G (3,95 %),
FLT3 c.1771T>G (1,18 %), *FLT3* c.1736T>C (2,98 %)

neg.: ASXL1, BCR::ABL1, BRAF, CBFB::MYH11, CBL, CEBPA,
DEK::NUP214, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, *KMT2A::ELL*,
KMT2A::MLLT4, *KMT2A-PTD*, MPL, NPM1, NPM1::MLF1,
PICALM::MLLT10, PML::RARA, RUNX1, RUNX1::RUNX1T1, SETBP1,
SF3B1, SRSE2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR1

ELN2022: Intermediate

weitere Diagnosen:

Hypertonie

Arzneimittlexanthem (a.e. Piperacillin/Tazobactam, Cefepim)

Zusammenfassender Verlauf:

11/2022 Einschluss AML-Register
30.11.2022 KMP
30.11.-04.12.2022 HU
 Kompl.: TLS, Hepatotoxizität
12/2022 Einschluss MOSAIC-Studie, Teil-Studie MAGMA
 Randomisation in experimentellen Arm
ab 09.12.2022 IT1 ("7+3", GO, Midostaurin)
 Kompl.: neutropenes Fieber a.e. bei neutropener Kolitis, Bakteriämie mit
 E. faecium (Vanco sensibel) & Staph. haemolyticus, protrahiert Übelkeit/
 Erbrechen
22.12.2022 KMP(d14): gutes Ansprechen; *kein* zweiter Induktionszyklus
 Zytologie: Punctio sicca, Histologie: keine Blasten (CD34/CD117)
10.01.2023 KMP: CR, KMT2A::MLLT3_6A neg.

31.01.2023

allogene PBSCT

Konditionierung: Bu/Cy (myeloablativ)
GvHD-Prophylaxe: CsA, MTX
Spender: HLA-kompatibel, verwandt (Schwester);
 165 cm/61 kg/weiblich
CMV Spender/Empfänger: negativ/negativ
BG Spender/Empfänger: AD/ABD
Transplantierte Zellzahl: 6,47*10⁶ CD34+ Zellen/kg KG
Spenderchimärismus: ausstehend
Engraftment: 14.02.2023
Konditionierung: Busulfan /Cyclophosphamid ab 24.01.2023
Komplikationen: - Anstieg der Transaminasen/Bilirubin II°
 - neutropenes Fieber

Verlauf nach KMT

02/2023 gutes Engraftment, Prednisolonstoß + supp. Therapie bei Upper-GI-GvHD,
 Chim d +24 97 % (2/2)
03/2023 Flair upper GI-GvHD, nochmal DE Prednisolon; Entscheid gegen Viale T,
 Chim d +36 100 % (0/2)
 KMP: molCR, cCR, FACS MRD neg, Chim 97 % (2/2), *KMT2a* neg
04/2023 Chim im pB 97 % - zügige DR Ciclosporin A
05/23 Chim 100% pBI am 5.5., *KMT2a* neg; nach DR CSA GvHD im Rahmen eines
Virusinfekts
 Lufu d100: leichter Abfall FEV1-Verlaufskontrolle, TTE: Normalbefund
 Infekt der oberen Atemwege + einlaufende cGvHD (Pruritus, Anstieg gGT,
Mundtrockenheit)
 Kurzer Steroidstoß beginnend mit 0.5 mg/ kg, Ursolfalk + Budenofalk bei leber
gvHD und Gi-GvHD
17.5.23 bei progr LeberGvHD DE CSA auf 2x100; DE Predni auf 1mg/kg
24.5.23 bei deutl. enoralem Soor und hochdosiertem Steroid Start Posaconazol,
Immunstatus FACS: 331/µl CD4+ Zellen. normaler B-Zellanteil
31.5.23 Son o Abdomen: FNH, keine Cholestase LuFu: kA auf BOS
12.6.23 ÖGD: Gastritis, DE Famotidin, Histo keine GvHD, Transaminasen fallend

Anamnese

Die Vorstellung des Patienten erfolgte im Rahmen der Nachsorge bei erfolgter allogenen verwandter Blutstammzelltransplantation im Januar 2023 aufgrund einer erstdiagnostizierten AML im November 2022.

Den Verlauf entnehmen Sie bitte dem Entlassungsbrief unserer Transplantationsstation.

Laborwerte:

Bezeichnung	Ref.-Bereich	Einheit	22.3.23 09:55	9.6.23 08:56	9.6.23 08:57	19.6.23 10:07	19.6.23 10:08
Status			Endbefund	Endbefund	* Endbefund	* Teilbefund	Endbefund
Datum letzte Applikation					08.06.2023	18.06.2023	
Medikamente							
Uhrzeit letzte Applikation		Uhr			20:45	20:23	
Medikamente							
Hämoglobin i.B. (EDTA)	8,60 - 12,10	mmol/L		8.00↓			8.20↓



Bezeichnung	Ref.-Bereich	Einheit	22.3.23 09:55	9.6.23 08:56	9.6.23 08:57	19.6.23 10:07	19.6.23 10:08
Hämatokrit i.B. (EDTA)	0,400 - 0,540	L/L		0.35↓			0.37↓
Leukozyten i.B. (EDTA)	3,8 - 9,8	GPt/L		10.59↑			9.23
Thrombozyten i.B. (EDTA)	150 - 400	GPt/L		130↓			126↓
Mittleres Thrombozytenvolumen (EDTA)	9,0 - 13,0	fl		9.9			9.7
Unreife Thrombozytenfraktion	1,1 - 6,1	%		1.80			2.50
Erythrozyten i.B. (EDTA)	4,60 - 6,20	TPt/L		3.80↓			3.93↓
mittl.korp.Hämogl. (MCH)	1,70 - 2,10	fmol		2.10			2.09
mittl. korp. Hb-Konz. (MCHC)	19,0 - 22,0	mmol/L		23.0↑			22.2↑
mittl.korp.Volumen (MCV)	80 - 96	fl		92			94
Ery-Verteil.-breite (EDTA)	11,6 - 14,4	%		11.9			12.4
Erythroblasten (rel.)	0	%		0.1↑			0.0
Erythroblasten (abs.)	0	GPt/L		0.01↑			
Neutr. Granulozyten (rel.)	36,0 - 77,0	%		91.7↑			90.5↑
Lymphozyten (rel.)	20,0 - 49,0	%		4.7↓			5.5↓
Monozyten (rel.)	0,0 - 9,0	%		3.5			3.7
Eosino. Granulozyten (rel.)	0,0 - 5,0	%		0.0			0.1
Baso. Granulozyten (rel.)	0,0 - 1,0	%		0.1			0.2
Unreife Granulozyten (rel.)		% der Neutr		2.3			2.4
Neutr. Granulozyten (abs.)	1,80 - 7,55	GPt/L		9.71↑			8.35↑
Lymphozyten (abs.)	1,50 - 4,00	GPt/L		0.50↓			0.51↓
Monozyten (abs.)	0,20 - 1,00	GPt/L		0.37			0.34
Eosino. Granulozyten (abs.)	0,00 - 0,49	GPt/L		0.00			0.01
Baso. Granulozyten (abs.)	0,00 - 0,20	GPt/L		0.01			0.02
Platelet Distribution Width	n.def.	fl		10.2			8.6
Platelet Large Cell Ratio	n.def.	%		23.1			21.4
Platelet-Krit	n.def.			0.1			0.1
Quick i.P.	70 - 120	%			114		
INR i.P.	0,9 - 1,2				0.93		
aPTT i.P.	24 - 36	s			23↓		
C-reaktives Protein i.S.	< 5.0	mg/L			< 0.6	< 0.6	
Glukose i.S.	4,50 - 6,00	mmol/L			* 6.44↑	* 6.00	
Lipämie-Index (Serum) L	<10				26↑	22↑	
Ikterus-Index (Serum) I	<=1(17µmol/lBili)				2	2	
Natrium i.S.	136,0 - 145,0	mmol/L			134.7↓	133.4↓	
Kalium i.S.	3.50 - 5-10	mmol/L			4.46	4.64	
Kreatinin i.S.	62 - 106	µmol/L			102	96	
eGFR für Kreatinin (n.CKD-EPI)	!sKomm	mL/min/1,73			* 81	* 87	
ALAT i.S.(IFCC mit P-5-P)	< 0,85	µmol/(s*L)			1.25↑	1.59↑	
ASAT i.S.(IFCC mit P-5-P)	< 0,85	µmol/(s*L)			0.35	0.53	
Gamma-GT i.S.	<1,19	µmol/(s*L)			7.12↑	6.47↑	
Alkal. Phosphatase (IFCC) i.S.	0.67 - 2.17	µmol/(s*L)			1.26	1.04	
LDH i.S. (IFCC)	2,25 - 3,75	µmol/(s*L)			4.20↑	4.58↑	
Bilirubin (ges.) i.S.	< 21,0	µmol/L			15.1	13.8	
Kalzium i.S.	2,09 - 2,54	mmol/L			2.34	2.30	
Thyreostimul. H.i.S.	0.27 - 4.20	mU/L			0.06↓		
Gesamteiweiß i.S.	66,0 - 83,0	g/L			58.8↓	60.2↓	
Albumin i.S.	35,0 - 52,0	g/L			38.7	43.2	
Markbröckelchen			ausreichend				



Bezeichnung	Ref.-Bereich	Einheit	22.3.23 09:55	9.6.23 08:56	9.6.23 08:57	19.6.23 10:07	19.6.23 10:08
Zellgehalt			normal				
Menge			normal				
Proerythroblasten		%	0.0				
Promyelozyten		%	1.5				
Promonozyten		%	0.0				
Blasten		%	0.0				
basoph. Erythrobl.		%	4.8				
Myelozyten		%	4.8				
Monozyten		%	3.2				
polychr. Erythrobl.		%	18.5				
Metamyelozyten		%	4.8				
Lymphozyten		%	7.0				
orthochr. Erythrobl.		%	1.5				
Stabkernige		%	17.2				
Plasmazellen		%	4.2				
Segmentkernige		%	30.2				
Mastzellen		%	0.0				
Eosinophile		%	2.2				
Basophile		%	0.0				
Menge		%	25				
Menge		%	61				
GE-Index			2.4				
ausgezählte Zellen		Zellen	400				
Auerstäbchen			keine Angabe				
Cup-likes			keine Angabe				
Beurteilung			* !sKomm				
Diagnose/Bewertung			* !sKomm				

Befunde

Lungenfunktionsdiagnostik (MK1) Befund vom 04.05.2023:

Normale Ventilation und leichte Diffusionsstörung, mit Verteilungsstörung bei mittelgradig eingeschränkter Diffusionskapazität
(FEV1 4,12 l / 88 % dN / z-score -0,97; DLCOc SB 58 % dN / z-score -3,56, KCOc-SB 72% dN / z-score -1,92).
Kap. BGA unter Raumluft: pH 7,42, pO2 11,6 kPa, pCO2 5,11 kPa, sO2 97,7%. Normale kap. BGA unter Raumluft.

Zum 12/2022 leichter FEV1-Abfall um 230 ml/ 5% und Abnahme der Diffusion.

Erklärung:

z-score -1,65 bis - 2,5 - mild
 -2,51 bis - 4,0 - moderat
 < -4,1 - schwer

Lungenfunktionsdiagnostik (MK1) Befund vom 31.05.2023

Erklärung:

z-score -/+1,65 bis -/+2,5 - mild
 -/+2,51 bis -/+4,0 - moderat
 < oder > -/+4,1 - schwer

Normale Ventilation und mittelschwere Diffusionsstörung
(FEV1 4,4 l / 95 % dN / z-score -0,42; DLCOc SB 67 % dN / z-score -2,7, KCOc-SB 75% dN / z-score -1,7).
Vergleich zu den Voruntersuchungen idem

Kap. BGA unter Raumluft: respiratorischer Normalbefund

Transthorakale Echokardiographie, durchgeführt am 04.05.2023:

LV normal weit, bekannte basale Septumverdickung

normale systolische LV-Funktion, GLS - 17,1%, kein Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung

AK ohne Vitium
MK mit geringer Insuffizienz
LA normal weit

rechtes Herz normal weit
RV-Funktion gut
geringe Ti, RVESP normal

kein Perikarderguss

Ruhe-EKG, durchgeführt am 04.05.2023:

Linkstyp, SR 84 bpm, keine Blockbilder, keine ERS

Sonographie Leber, durchgeführt am 19.05.2023

Befund: Leber: Gut beurteilbar. Organ nicht vergrößert. Regelrechte Kontur. Oberfläche glatt. Echomuster homogen und nicht verdichtet. Lebervenen frei und normalkalibrig. Pfortader orthograd perfundiert mit 30 cm/s. In Seg. IVb am Lig. falciforme eine bisher nicht beschriebene, rundliche, inhomogene, überwiegend isoechogene Raumforderung, ca. 19 x 18 mm. Im Powerdoppler mit Nachweis eines zentralen Gefäßes.

Gallenblase: Cholezystolithiasis mit Nachweis mehrerer Konkreme. Kein Hinweis auf Entzündung.

Gallenwege: Gut beurteilbar. Extra- und intrahepatische Gallenwege nicht erweitert.

Gesamtbeurteilung: Unklare Läsion in Seg. IVb, a.e. einer FNH entsprechend. Cholezystolithiasis.

Im Übrigen unauffällige Leber-sonografie.

Empfehlung: - KM-Sonografie zur Beurteilung der Läsion in Seg. IVb

Sonographie Leber mit KM, durchgeführt am 31.05.2023

Befund: In Seg. IVb am Lig. falciforme eine rundliche, inhomogene, überwiegend isoechogene Raumforderung, ca. 19 x 18 mm. Im Powerdoppler mit Nachweis eines zentralen Gefäßes.

Nach fraktionierter Gabe von Sonovue zeigt sich eine rasche arterielle Hyperkontrastierung mit radspeichenartiger, zentrifugaler Ausbreitung. Bis 3 min p.i. ist die Läsion iso- bis leicht hyperkontrastierend.

Gesamtbeurteilung: Die Läsion entspricht einer FNH.

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie vom 12.06.2023

Befund

Eingesehen wurde bis in die Pars descendens duodeni. Mehrere längliche Refluxläsionen > 0,5 cm am gastrooesophagealen Übergang bei 39 cm ab ZR. Normale Schleimhaut des restlichen Ösophagus. Normale Schleimhaut des gesamten Magens. Normale Schleimhaut des eingesehenen Duodenums.

Diagnose

Refluxösophagitis Grad B nach Los-Angeles-Klassifikation. Ansonsten normale ÖGD.

Biopsien

PE 1) Duodenum: GvHD? PE 2) Antrum und 3) Corpus zur Gastritisdiagnostik, GvHD?

Kommentar und Empfehlung

Das Ergebnis der Histologie folgt.

Akuttherapie ERD: Wenn möglich, Umstellung auf PPI in Standarddosis für 4-8 Wochen empfohlen. Danach

Symptom-adaptierte Erhaltungstherapie weiter mit PPI in halber Standarddosis. Alternativ temporäre Erhöhung der Famotidin-Dosis auf 80 mg/d.

Sonstige Befunde

Knochenmarkpunktion vom 22.3.23

Zytologie:

Ausreichend Bröckelchen vorhanden bei insgesamt normalem Zellgehalt.

Die Megakaryopoese ist quantitativ normal, vereinzelt liegen hypolobulierte Formen vor und

es finden sich teilweise kleine Einzelkerne. Die Erythropoese ist anteilig normal, liegt

teilweise in Nestern vor und weist nur milde morphologische Veränderungen auf. Die

Granulopoese ist anteilig normal, ausreifend und morphologisch unauffällig. In der Zählung

4% Blasten. Die Lymphopoese ist unauffällig. Es finden sich teilweise Makrophagen und

Kernschatten.

Diagnose / Bewertung

Arztbrief, MK1 Medizinische Klinik I

gedruckt am 14.05.2024 13:39

Zytomorphologisch CR der bekannten AML nach alloHCT. Ergänzend MRD Diagnostik empfohlen

Durchflusszytometrie:

Immunphänotypisch ist der Anteil an myeloisch assoziierten Blasten nicht erhöht. Es konnte keine Vermehrung von Zellen mit aberrantem Phänotyp nachgewiesen werden.

Zusammenfassung: MRD negativ

Molekulargenetische Diagnostik:

Molekulargenetisch kein Nachweis AML-assoziiierter Alterationen

Kein Nachweis der vorbekannten KMT2A::MLLT3 Fusion

Kein Nachweis der vorbekannten FLT3 Mutationen.

Verlauf

Wir berichten über den weiteren Verlauf nach allogener Stammzelltransplantation. Der frühe Verlauf verkomplizierte sich durch eine klinisch diagnostizierte *Graft-versus-host disease* (GvHD) des oberen Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen), welche sich unter einem kurzen Steroidstoß besserte. Die Verlaufskontrolle mittels Knochenmarkpunktion ergab erfreulicherweise eine Komplettremission der AML. Jedoch zeigte sich im Knochenmark und Blut am Tag +50 bzw. +65 ein gemischter Spenderchimärismus, sodass ein frühzeitiger Ciclosporin-Taper angestrebt wurde. In diesem Rahmen trat eine GvHD der Leber, der Mundschleimhaut sowie erneute *upper-GI*-GvHD auf, sodass neben einer topischen Therapie erneut eine Steroidstoßtherapie und Eskalation der Ciclosporin A-Dosis notwendig wurde. Zeichen einer pulmonalen GvHD sahen wir nicht.

In diesem Rahmen entwickelte sich, trotz Amphomoral-Propylaxe, ein ausgeprägter oraler Soor, anhand der klinischen Symptomatik auch im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts, sodass wir eine Therapie mit Posaconazol einleiteten. Im Verlauf (unter bereits >2 Wochen Prednisolon) führten wir eine ambulante Gastroskopie durch, in welcher sich eine erosive Refluxösophagitis zeigte. Die GvHD konnte histologisch nicht mehr gesichert werden. Es erfolgte die Anpassung der Famotidindosis, im Verlauf planen wir die erneut Umstellung auf einen Protonenpumpeninhibitor.

Nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation ist mit einem Verlust der angeborenen und erworbenen Immunität zu rechnen. Wir bitten deshalb um eine erneute Grundimmunisierung gemäß beiliegendem Impfplan.

Generell muss nach allogener Transplantation mit einem erhöhten Risiko für Zweitneoplasien und kardiovaskuläre Erkrankungen gerechnet werden, wir bitten daher um Wahrnehmung der regulären Tumorstudienvorsorgeuntersuchungen (urologische Vorstellung einmal jährlich, dermatologischer Hautcheck einmal jährlich und Darmkrebsvorsorge) sowie um Kontrolle bzw. Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren im hausärztlichen Bereich.

Über den weiteren Verlauf werden wir berichten. Wir bedanken uns für die Vorstellung des Patienten und stehen Ihnen bei Rückfragen gern telefonisch zur Verfügung.

Entlassungsmedikation

Medikation

Medikament	Wirkstoff	Applikation / Stärke	F	M	A	N	Bed.	Bemerkung
Acic® 200 mg Tabletten	Aciclovir	p.o.	1	1	1	0		Herpesprophylaxe
Cotrim forte-ratiopharm® 800 mg/160 mg Tabletten	Co-trimoxazol	p.o.	1	0	0	0		PjP Prophylaxe Mo+Mi+Fr
Amlodipin HEXAL® 5 mg Tabletten	Amlodipin besilat	p.o.						PAUSE
Candesartan-ratiopharm® 16 mg Tabletten	Candesartan cilexetil	p.o.	0.5	0	0			

MetoHEXAL® Succ® 47,5 mg Retardtabletten	Metoprolol succinat	p.o.		1	0	0	0	Blutdruck
Sandimmun Neoral Weichkapseln	Ciclosporin, mikroemulgiert	p.o.	mg	75	0	50	0	Immunsuppression, DR 09.06.23
MCP HEXAL® 10 mg, Tabletten	Metoclopramid hydrochlorid-1-Wasser	p.o.		1	1	0		x bei Bedarf (Erbrechen) max. 3/ Tag
Ampho-Moronal® Suspension, 100 mg/ml	Amphotericin B	p.o.		1	1	1	1	im Wechsel mit Amphomoronal Mundspülung 1ml 1-1-1 (kann runtergeschluckt werden)
Ursofalk 250 mg		p.o.		1	1	1		neu Leber-GvHD
Prednisolon ** mg	Prednisolon	p.o.		1	0	0		50 mg bis 13.6. 40 mg bis 20.6. 30 mg bis 27.6. 20 mg bis 3.7.
Budenofalk 9 mg	Budesonid	p.o.		0	1	0		Leber/ GI-GvHD
Omeprazol AL 20 mg bei Sodbrennen	Omeprazol	p.o.						Pause
Famotidin-ratiopharm® 80 mg Filmtabletten	Famotidin	p.o.		0	0	1		Magensäureblocker statt PPI
Posaconazol Abdi 100 mg magensaftresistente Tabletten	Posaconazol	p.o.		3	0	0		bei Abwehrschwäche und unter hochdosiertem Steroid + bei Soor
Metamizol 500 Tbl.		p.o.						x bei Schmerzen

Selbstverständlich können die empfohlenen Medikamente durch analoge wirkstoffgleiche Präparate ersetzt werden.

Die Beipackzettel zur ausführlichen Information zu den Medikamenten finden Sie im Internet z.B. unter <http://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Beipackzettel> oder <http://www.beipackzettel.de>

Mit freundlichen Grüßen

