

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III - Großhadern

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

**Intensive AML-Therapie am Klinikum der Universität München 1999 – 2014.
Retrospektive Analyse von Patienten-Outcome, Selektion in klinischen
Studien, sowie Supportivtherapie hämatologischer Therapienebenwirkungen.**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias Mentler

aus Garmisch-Partenkirchen

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Karsten Spiekermann

Mitberichterstatter: PD Dr. Michael Lauseker
Prof. Dr. Michael Albert

**Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin:** Dr. Stephanie Lippl

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Februar 2023

gewidmet meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	7
1.1	Die akute myeloische Leukämie.....	7
1.1.1	Epidemiologie.....	7
1.1.2	Definition.....	8
1.1.3	Pathogenese und Ätiologie	9
1.1.4	Klinisches Bild	10
1.1.5	Diagnostik.....	11
1.1.6	Klassifikation.....	12
1.1.7	Prognosefaktoren.....	14
1.1.8	Therapie.....	16
2	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	23
3	MATERIAL UND METHODEN.....	25
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.2	Quellen und Datenerhebung.....	25
3.3	Erhebungs- und Auswertungskriterien/ Definitionen.....	27
3.4	Statistische Auswertung und graphische Darstellung	30
3.5	Datenschutz.....	30
4	ERGEBNISSE	31
4.1	Patientenkollektiv	31
4.2	Frühtodesfälle	34
4.3	Überleben bei Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation	37
4.3.1	Gesamtüberleben im Vergleich mit transplantierten Patienten	37
4.3.2	Überleben in Abhängigkeit von der Induktionstherapie	41
4.3.3	Nicht-leukämiebedingte Todesfälle	43
4.4	Vergleich von Studienpatienten und Nicht-Studienpatienten.....	44

INHALTSVERZEICHNIS

4.4.1	Alter bei Erstdiagnose	45
4.4.2	ELN-Risikoprofil	46
4.4.3	Gesamtüberleben.....	47
4.4.4	Therapieadhärenz an die Protokolle während der Induktionstherapie	48
4.4.5	Subgruppenanalyse der mit s-HAM behandelten Patienten	50
4.5	Vergleich von Zytopeniedauer, Transfusionsbedarf und Hospitalisationsdauer unter Induktionstherapie mit s-HAM bzw. TAD-HAM	52
4.5.1	Dauer der kritischen Leukopenie	52
4.5.2	Dauer der kritischen Thrombozytopenie	52
4.5.3	Bedarf an Erythrozytenkonzentraten.....	54
4.5.4	Bedarf an Thrombozytenkonzentraten.....	55
4.5.5	Hospitalisationsdauer.....	56
5	DISKUSSION.....	57
5.1	Frühtodesfälle	57
5.2	Überleben bei Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation	60
5.3	Vergleich von Studienpatienten und Nicht-Studienpatienten.....	63
5.4	Vergleich der Induktionsprotokolle s-HAM und TAD-HAM	67
6	ZUSAMMENFASSUNG	71
	VERZEICHNISSE	73
	Abkürzungsverzeichnis.....	73
	Abbildungsverzeichnis.....	76
	Tabellenverzeichnis	78
	Literaturverzeichnis.....	79
	DANKSAGUNG	89
	LEBENSLAUF	91
	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG.....	92

1 EINLEITUNG

1.1 Die akute myeloische Leukämie

1.1.1 Epidemiologie

Pro Jahr wird in Deutschland bei circa 13.000 Personen die Diagnose einer Leukämie gestellt [1]. Bei rund einem Viertel der Fälle handelt es sich dabei um eine akute myeloische Leukämie (AML) [1], was einer Inzidenz von etwa 3,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr entspricht [2]. Damit ist die AML zwar eine relativ seltene Erkrankung, sie stellt aber die häufigste Form der akuten Leukämie dar. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter an, so sind bei einem medianen Alter von 65 Jahren bei Diagnosestellung vor allem ältere Menschen betroffen [2]. Zudem besteht ein Ungleichgewicht in der Geschlechterverteilung: Männer erkranken etwas häufiger als Frauen, das Verhältnis liegt bei etwa 1,6:1 [2].

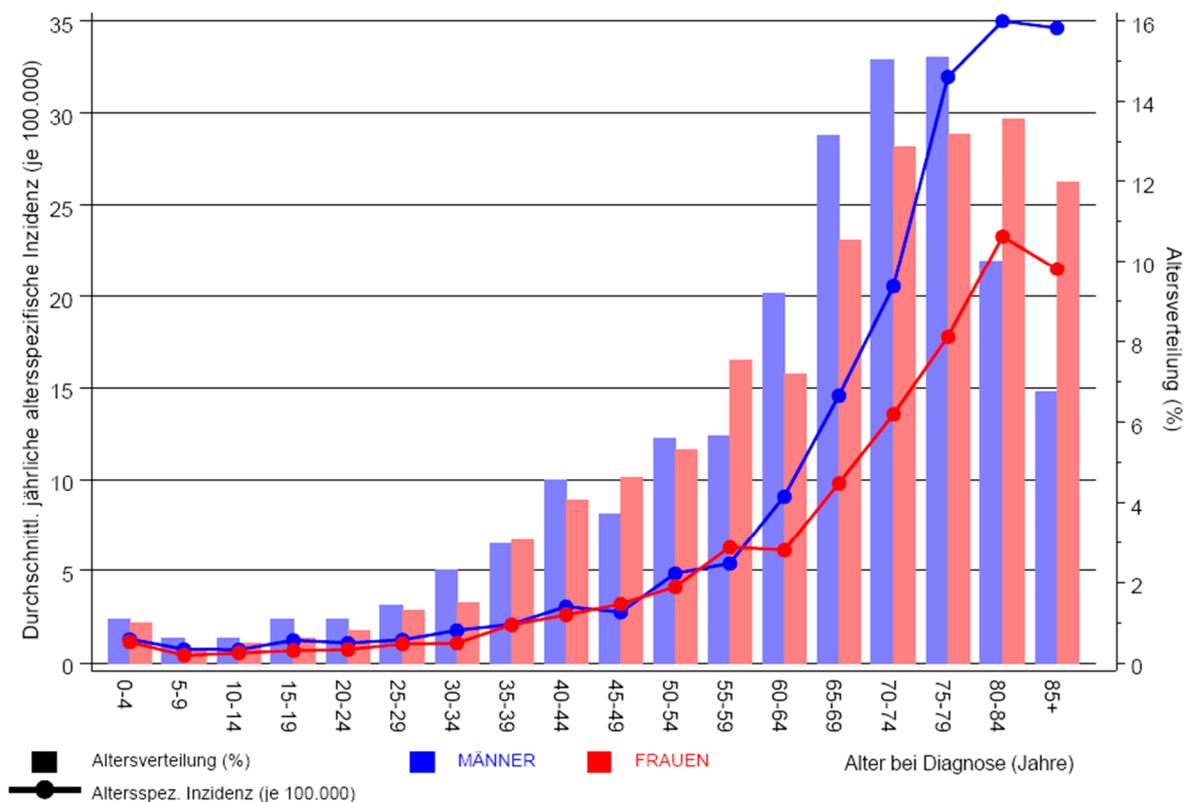


Abbildung 1: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz der AML im Einzugsgebiet des Tumorregister München 1998 – 2013 [3]

1.1.2 Definition

Als Leukämien werden maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems bezeichnet, bei denen es zu einer pathologischen klonalen Vermehrung weißer Blutkörperchen bzw. deren Vorstufen kommt. Bei der AML entartet dabei eine Vorläuferzelle der myeloischen Reihe, aus denen sich normalerweise neben Granulozyten und Monozyten auch Erythrozyten und Thrombozyten entwickeln. Die Zellen, die aus der ungehemmten Proliferation dieser entarteten Zelle hervorgehen, werden als leukämische Blasten bezeichnet. Aufgrund fehlender Differenzierung bleiben sie funktionell unreif, können also nicht ihren physiologischen Aufgaben wie Infektabwehr (Granulozyten), Sauerstofftransport (Erythrozyten) oder Blutstillung (Thrombozyten) nachkommen. Durch Akkumulation der Blasten im Knochenmark kommt es dort außerdem zur Verdrängung der physiologischen Hämatopoese, woraus eine Infektanfälligkeit, eine Anämie oder eine Blutungsneigung resultieren können, und häufig kommt es auch zu einer Ausschwemmung der Blasten ins periphere Blut [4].

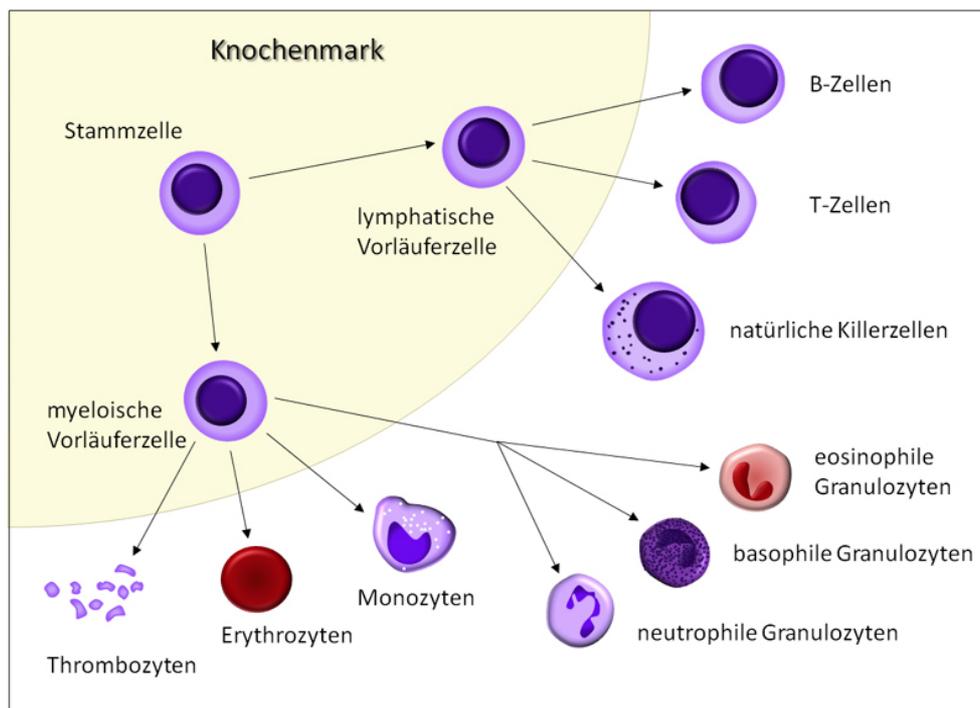


Abbildung 2: Die Entwicklung hämatopoetischer Stammzellen in vereinfachtem Schema [5]

Gemäß den Diagnosekriterien der WHO liegt eine AML dann vor, wenn ein Blastenanteil von 20% oder mehr im peripheren Blut oder im Knochenmark nachgewiesen werden kann [6, 7]. In Ausnahmefällen ist die Diagnose auch bei einem Anteil von weniger als 20% zu stellen, wenn bestimmte wiederkehrende genetische Veränderungen vorliegen. Diese umfassen die Translokationen t(15;17), t(8;21), t(16;16), sowie inv(16) [6, 7].

1.1.3 Pathogenese und Ätiologie

Damit es zum Auftreten einer AML kommt, muss nach heutigem Kenntnisstand von der leukämischen Zelle ein mehrstufiger Prozess durchlaufen werden, um die normale Regulation von Wachstum, Differenzierung und Apoptose außer Kraft zu setzen [8]. Laut der sogenannten „2-Hit“-Hypothese muss dabei mindestens eine Kombination von zwei kritischen genetischen Veränderungen vorliegen: Zum einen eine Klasse-I-Mutation, die für ungehemmte Proliferation und verlängerte Lebensdauer sorgt, und zum anderen eine Klasse-II-Mutation, welche die Ausreifung der Zelle hemmt [9]. Je nachdem, zu welchem Zeitpunkt in der Entwicklung die Veränderungen eintreten, führt dies zu einem unterschiedlichen Phänotyp der leukämischen Zellen. So lässt sich die Heterogenität der zahlreichen Subtypen, die unter dem Begriff AML zusammengefasst sind, sowohl bezüglich der unterschiedlichen Zell-Morphologie, aber auch im Hinblick auf individuelle Tumorbilogie und Therapieansprechen, erklären [10].

Wie es genau zum Auftreten der beschriebenen Mutationen kommt, ist nicht abschließend geklärt, jedoch sind einige Risikofaktoren für die Entstehung einer AML bekannt. Dazu zählen verschiedene Noxen, die eine Knochenmarksschädigung induzieren. Neben Benzol fallen darunter auch bestimmte Chemotherapeutika, allen voran Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid) und Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Topotecan oder Anthrazykline) [11]. Zytostatika sind jedoch nicht die einzigen in der Onkologie eingesetzten Therapiemittel, die das Auftreten einer AML begünstigen können, auch ionisierende Strahlung, wie sie zum Beispiel in der Strahlentherapie oder Radiojodtherapie eingesetzt wird, kommt dafür in Frage [12]. In der Einteilung der AML werden diese Umstände durch die Bezeichnung „therapieassoziierte AML“ (tAML) besonders berücksichtigt, sofern eine wie auch immer geartete Chemo- oder Strahlentherapie im Vorfeld der Erkrankung anamnestiziert wird [4]. Dies trifft auf ca.7% der Fälle zu, während sich in bis zu 10 - 20% eine AML aus einer anderen myeloischen Neoplasie entwickelt, in den meisten Fällen aus einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN) [13-15]. Ist dies der Fall, so spricht man Analog zur tAML hier von einer „sekundären AML“ (sAML). Wenn jedoch die AML weder aus einer vorangegangenen onkologischen Therapie, noch aus einer anderen myeloischen Neoplasie resultiert wird dies als „de novo AML“ bezeichnet. Darüber hinaus ist bekannt, dass für Kinder mit Trisomie 21 ein deutlich erhöhtes Risiko besteht, eine AML zu entwickeln, ein Zusammenhang mit dem Klinefelter Syndrom wird ebenfalls diskutiert, konnte aber bislang noch nicht zweifelsfrei belegt werden [16, 17].

1.1.4 Klinisches Bild

Betroffene Patienten stellen sich aufgrund des akuten Auftretens der Erkrankung meist mit einer kurzen Anamnese von nur wenigen Wochen vor. Die Symptomatik stellt sich dabei individuell oft sehr unterschiedlich dar. Neben Allgemeinsymptomen wie ausgeprägtem Krankheitsgefühl und rascher Ermüdbarkeit dominieren jedoch in den meisten Fällen die Folgen der insuffizienten Blutbildung im Knochenmark: Dyspnoe, Tachykardie und Blässe sind mögliche klinische Zeichen einer Anämie, eine Thrombozytopenie führt zur Einschränkung der primären Hämostase und kann sich unter anderem in Form von petechialen Einblutungen in Haut und Schleimhäute, Epistaxis oder Zahnfleischbluten manifestieren [18]. Der Mangel an funktionstüchtigen Granulozyten resultiert in einer Schwäche der Immunabwehr mit einer erhöhten Anfälligkeit vor allem für bakterielle und opportunistische Infekte, welche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig vorliegen [18]. Es gilt jedoch zu beachten, dass wegen der Schwächung des Immunsystems die klinischen Zeichen der Infektion auch atypisch oder nur abgeschwächt ausgeprägt sein können [4]. Weitere, eher seltene Symptome gehen auf einen Befall anderer Organe durch extramedulläre leukämische Infiltrate zurück. Typische Lokalisationen für diese sogenannten Chlorome sind die Haut, das ZNS samt Meningen, sowie die Gingiva [19]. Darüber hinaus kann es selten auch zu einer Lymphadenopathie oder einer Hepato- bzw. Splenomegalie kommen [19]. Eine besonders ausgeprägte Leukozytose im Blut führt unter Umständen zu einem Leukostase-Syndrom mit Mikrozirkulationsstörungen und konsekutiver Organinsuffizienz [18].

1.1.5 Diagnostik

Bei klinischem Anhalt für eine Leukämie dient zunächst das Blutbild mit Differentialblutbild der Leukozyten zur Erhärtung des Verdachts. Typisch ist dabei das Vorliegen sowohl einer Anämie als auch einer Thrombozytopenie [18]. Hingegen ist die Gesamtzahl der Leukozyten eher unspezifisch, da sie bei einer AML erhöht, normal, aber auch erniedrigt sein kann [18]. Das Vorhandensein von Blasten im peripheren Blut, welches im Falle eines aleukämischen Verlaufs jedoch auch fehlen kann, in Verbindung mit einem „Hiatus leucaemicus“ (d.h. das gleichzeitige Fehlen mittelreifer Differenzierungsstufen der Granulozyten) bekräftigt die Verdachtsdiagnose einer akuten Leukämie [18]. Diese muss schließlich noch durch die Beurteilung von Knochenmarksaspirat gesichert werden.

Zytomorphologie

Anhand ihrer Morphologie und mithilfe zytochemischer Färbungen (Myeloperoxidase, unspezifische Esterase) lassen sich die Blasten in vielen Fällen bereits der myeloischen Zellreihe zuordnen [20].

Immunphänotypisierung

Die mittels Durchflusszytometrie durchgeführte Immunphänotypisierung ergänzt gegebenenfalls die Zytomorphologie bei der Abgrenzung der FAB-Subtypen (s. 1.1.6, FAB-Klassifikation) M0 und M1 von unreifen lymphatischen Leukämieformen und bei der Bestimmung des Subtyps M7 [20]. Darüber hinaus können bei Erstdiagnose identifizierte Antigen-Muster der leukämischen Zellen, kurz LAIP (Leukämie-assoziiertes aberrantes Immunphänotyp) genannt, später zur Verlaufskontrolle und zur Ermittlung der minimalen Resterkrankung (MRD) verwendet werden [21].

Zytogenetik

Eine Schlüsselrolle in der Diagnostik der AML nimmt die Analyse der Zytogenetik ein, denn der in den Blasten vorherrschende Karyotyp gilt als einer der aussagekräftigsten Prognosefaktoren in Bezug auf Therapieansprechen, Rückfallrisiko und Langzeitüberleben (s. 1.1.7) [22].

Molekulargenetik

In Fällen, in denen zytogenetisch ein normaler Karyotyp nachgewiesen wird, was auf immerhin etwa 45 Prozent der Patienten zutrifft, ist die zusätzliche molekulargenetische Untersuchung besonders wichtig [23, 24]. Inzwischen zählt sie obligat zur Routinediagnostik der AML. Durch verschiedene molekulare Methoden können Mutationen detektiert werden, die in der Zytogenetik nicht erkennbar sind (z.B. Mikrodeletionen oder Punktmutationen), was

nochmals eine weitere Unterteilung in verschiedene Risikogruppen ermöglicht (s. 1.1.7) [23-25].

1.1.6 Klassifikation

FAB-Klassifikation

Anhand von Zytomorphologie und Zytochemie erfolgt die Zuordnung zu den entsprechenden Subtypen in der FAB-Klassifikation der French-American-British Cooperative Group, die in Tabelle 1 wiedergegeben ist. Auch wenn diese Einteilung nur geringe prognostische Aussagekraft besitzt und sich nicht mehr mit den aktuellen Diagnosekriterien der WHO deckt (Grenze zwischen AML und MDS bei 30% statt bei 20% Blastenanteil), ist sie durchaus noch weit verbreitet, nicht zuletzt deshalb, da mittels einer Durchflusszytometrie (FACS) bereits eine Differenzierung möglich ist [7, 26].

Tabelle 1: Die FAB-Klassifikation, nach [27, 28]

Subtyp	Beschreibung	Typische Aberrationen	Häufigkeit[%]
M0	AML mit minimaler Differenzierung	-	5
M1	AML ohne Ausreifung	t(9;22)	15
M2	AML mit Ausreifung	t(8;21)	25
M3	Akute Promyelozytenleukämie	t(15;17)	10
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie	inv(16)	15
M5	Akute Monozytenleukämie	-	10
M6	Akute Erythroleukämie	-	5
M7	Akute Megakaryoblastenleukämie	-	5

WHO-Klassifikation

In der Klassifizierung der WHO (s. Tabelle 2) werden neben Zytomorphologie und klinisch-ätiologischen Faktoren die Zyto- und inzwischen auch die Molekulargenetik berücksichtigt [7]. Es wird dabei der Tatsache Rechnung getragen, dass bestimmte Aberrationen häufig auftreten und auch spezifisch für die AML sind. Hieraus resultieren auch die oben bereits erläuterten, derzeit gültigen Diagnosekriterien für die AML.

Tabelle 2: Die WHO-Klassifikation von 2016, nach [7]

<p>AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 - AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 - APL mit PML-RARA - AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A - AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 - AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM - AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 - AML mit NPM1 Mutation - AML mit biallelischer CEBPA Mutation
<p>AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch Zytogenetik - definiert über MDS Vorphase - definiert über Morphologie
<p>Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien</p>
<p>AML, nicht anderweitig klassifiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> - AML mit minimaler Differenzierung - AML ohne Ausreifung - AML mit Ausreifung - Akute myelomonozytäre Leukämie - Akute monozytäre Leukämie - Akute Erythrozytenleukämie - Akute Megakaryoblastenleukämie - Akute Basophilenleukämie - Akute Panmyelose mit Myelofibrose

1.1.7 Prognosefaktoren

Allgemein gilt das Alter der Patienten bei Erstdiagnose als sehr aussagekräftiger prognostischer Faktor, wobei ein höheres Lebensalter mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht wird [29, 30]. Des Weiteren wird die Prognose negativ beeinflusst, wenn eine sAML oder tAML vorliegt, oder wenn initial bereits eine stark erhöhte Zellzahl der Leukozyten festgestellt wird [13, 31].

Darüber hinaus spielt wie bereits erwähnt die zyto- und molekulargenetische Untersuchung der Leukämiezellen eine besonders bedeutende Rolle bei der Einschätzung der individuellen Prognose, weshalb darauf im Folgenden nochmals detaillierter eingegangen werden soll: Während z.B. komplexe Karyotypen mit drei oder mehr chromosomalen Aberrationen, oder Monosomien der Chromosomen 5 bzw. 7 mit einem ungünstigen Risikoprofil einhergehen, sprechen andere Veränderungen wie z.B. die Translokationen t(16;16) oder t(8;21) für eine bessere Prognose [22]. Auf molekulargenetischer Ebene wird drei bestimmten Genen bzw. ihren Mutationen eine besondere Relevanz in der Risikostratifizierung zugesprochen: Nucleophosmin-1 (NPM1), CCAAT/enhancer binding protein alpha (CEBPA), sowie FMS-like Tyrosinkinase 3 (FLT3) [32]. Bei einer Mutation im NPM1-Gen oder einer biallelischen CEBPA-Mutation wird heute von einer relativ guten Prognose ausgegangen, bei ersterer allerdings nur, wenn gleichzeitig das FLT3-Gen im Wildtyp vorliegt [33, 34]. Insbesondere eine FLT3-ITD-Mutation (interne Tandemduplikation) ist nämlich in der Regel mit einem kritischen Risikoprofil verbunden, denn diese überwiegt gegebenenfalls den positiven Effekt der NPM1-Mutation [35]. Abbildung 3 veranschaulicht den Vorteil im Gesamtüberleben, welcher bei CEBPA-Mutation bzw. NPM1-Mutation mit FLT3-Wildtyp gegenüber anderen Genotypen beobachtet werden konnte.

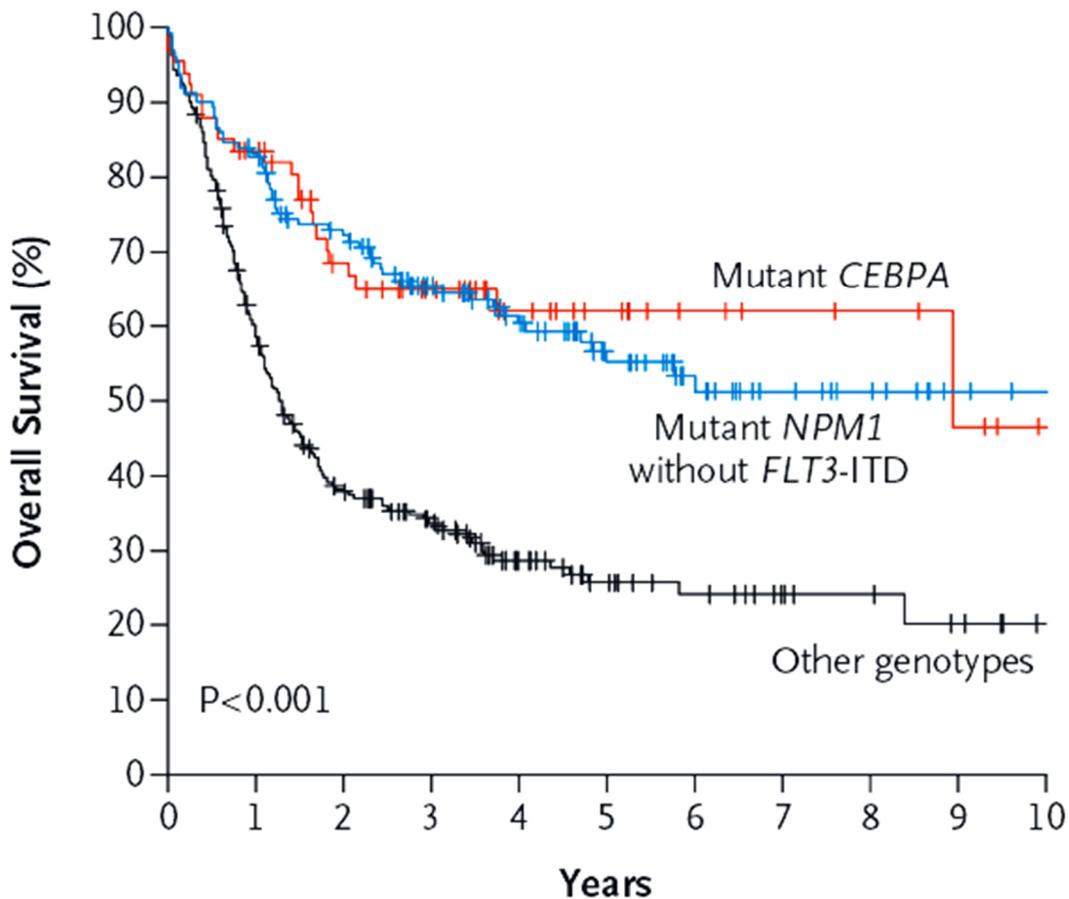


Abbildung 3: Gesamtüberleben für Patienten mit normalem Karyotyp und CEBPA-Mutation, NPM1-Mutation ohne FLT3-ITD-Mutation und andere Genotypen. „Andere Genotypen“ ist definiert als FLT3-ITD-Mutation oder Abwesenheit einer Mutation der drei genannten Gene. [32]

ELN-Klassifikation

Eine Expertengruppe des European LeukemiaNet fasste 2010 diese Erkenntnisse über Zyto- und Molekulargenetik zusammen und entwickelte daraus ein Klassifizierungssystem zur Prognoseeinschätzung. In der vorliegenden Arbeit wurde die Risikostratifizierung anhand der in Tabelle 3 abgebildeten Klassifikation durchgeführt. Es ist dabei zu beachten, dass zwischen den Gruppen „Intermediate“ I und „Intermediate“ II nicht zwingend ein Vorteil zugunsten der ersteren besteht, sondern vielmehr die Differenzierung zwischen normalem und aberrantem Karyotyp im Vordergrund steht [36].

2017 erschien eine aktualisierte Fassung der Klassifikation. Da die Auswertung der Daten der vorliegenden Arbeit zu diesem Zeitpunkt jedoch bereits weit fortgeschritten war, wurden Änderungen im Vergleich zur Version von 2010 nachträglich nicht mehr berücksichtigt.

Tabelle 3: Die ELN-Klassifikation von 2010, nach [36]

Gruppe	Molekular- bzw. Zytogenetik
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> Mutation ohne <i>FLT3</i> -ITD (normaler Karyotyp) <i>biCEBPA</i> Mutation (normaler Karyotyp)
Intermediate I	<i>NPM1</i> Mutation und <i>FLT3</i> -ITD (normaler Karyotyp) <i>NPM1</i> Wildtyp und <i>FLT3</i> -ITD (normaler Karyotyp) <i>NPM1</i> Wildtyp ohne <i>FLT3</i> -ITD (normaler Karyotyp)
Intermediate II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> Zytogenetische Veränderungen, die nicht als günstig oder ungünstig eingeteilt werden
Adverse	inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPNI-EVII</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> -Rearrangement -5 oder del(5q); -7; abnl(17p); komplexer Karyotyp (drei oder mehr chromosomale Aberrationen bei Abwesenheit der in der WHO-Klassifikation genannten Translokationen bzw. Inversionen)

Akute Promyelozytenleukämie

Eine Sonderstellung unter den AML-Subtypen nimmt die akute Promyelozytenleukämie (APL) ein. In der FAB-Klassifikation wird sie als AML M3 bezeichnet (s. Tabelle 1) und ist durch das Vorliegen einer Translokation t(15;17), bzw. des PML-RARA-Fusionsgens als ihr molekulargenetisches Äquivalent, gekennzeichnet [27, 28, 37]. Durch den Einsatz von All-trans-Retinoinsäure (ATRA) und Arsentrioxid (ATO) in der Therapie werden hier mittlerweile Langzeitüberlebensraten von über 75% erreicht, so dass bei Patienten mit APL von einer besonders guten Prognose ausgegangen werden kann [38, 39]. Da sich aber vor allem die spezifische Therapie deutlich von der Therapie bei allen anderen AML-Subtypen unterscheidet, wird die APL mittlerweile in der Regel gesondert betrachtet. Dementsprechend ist die APL von den Fragestellungen in dieser Arbeit ausgenommen und findet keine weitere Berücksichtigung.

1.1.8 Therapie

Die Prognose für AML Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich und kontinuierlich verbessert [40, 41]. Abbildung 4 veranschaulicht diesen Trend für verschiedene Altersgruppen

anhand von Daten, die aus dem SEER-Programm des National Cancer Institute der USA gewonnen wurden [40]. Neben einer verbesserten und spezifischeren Diagnostik ist dafür ebenso eine stetige Weiterentwicklung der therapeutischen Möglichkeiten, insbesondere auch der Induktionstherapie (s.u.), eine wesentliche Ursache [40].

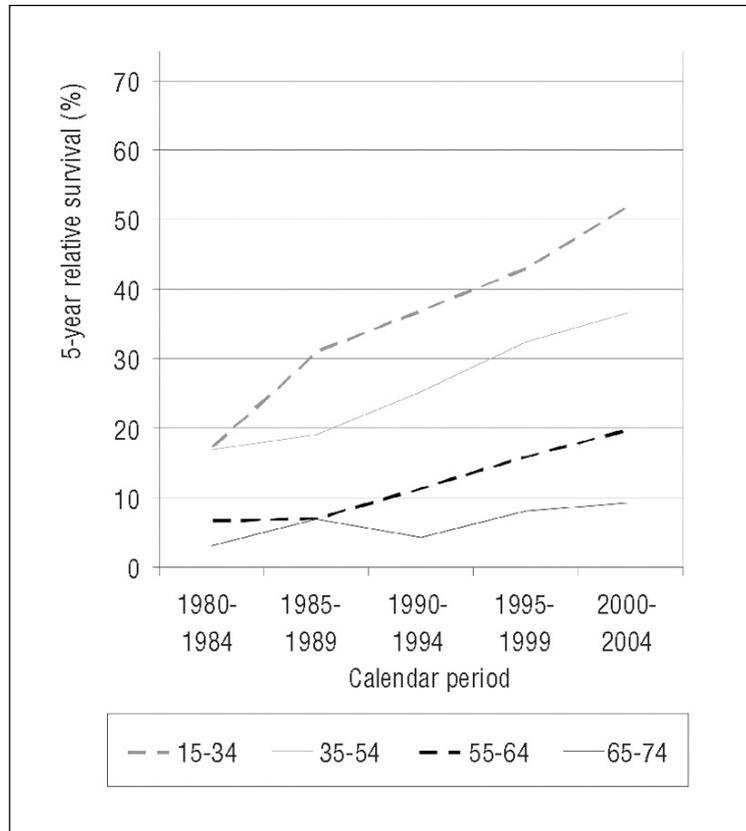


Abbildung 4: 5-Jahres-Überlebensrate für AML-Patienten verschiedener Altersgruppen abhängig vom Zeitraum der Erstdiagnose [40]

Diese Entwicklung beinhaltet, dass es in der Behandlung der AML mit einer Induktion nach dem 7+3-Schema gefolgt von einer Konsolidierung (s. S.18 ff., Kurative Therapie) zwar eine allgemein anerkannte Grundlage, jedoch keine generell einheitliche Standardtherapie gibt. Vielmehr gilt es, für jeden Patienten unter Berücksichtigung seines individuellen Risikoprofils ein optimales Therapiekonzept zu wählen. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der AML um eine relativ seltene Erkrankung handelt, und um eine weitere Verbesserung der Therapiekonzepte zu gewährleisten, geschieht dies idealerweise im Rahmen einer Studie an einem spezialisierten Behandlungszentrum, wie z.B. dem Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU-Klinikum). Da sich die Therapieprotokolle der verschiedenen Studiengruppen in Deutschland je nach Fragestellung z.B. bezüglich verwendeter Medikamente oder im Applikationsschema unterscheiden, wird im Folgenden vor allem auf die therapeutischen Standards der Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AML-CG), der

auch die Medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU-Klinikums angehört, eingegangen. Auch wenn sich neue Substanzen zur zielgerichteten Therapie in der Erforschung befinden, bildet jedoch die Chemotherapie für gewöhnlich immer noch die Grundlage der Behandlung.

Therapieziel

Vor Beginn der eigentlichen Behandlung muss als erster Schritt das Therapieziel bestimmt werden, ob eine intensive Chemotherapie in kurativer Absicht, oder ein palliatives Konzept verfolgt werden soll.

Die intensive Chemotherapie ist in der Regel aggressiv und zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen und möglichen Komplikationen verbunden, was nicht jedem Betroffenen uneingeschränkt zugemutet werden kann. Dies ist insbesondere bei älteren Patienten und dem Bestehen von Komorbiditäten zu beachten.

Bei einem palliativen Konzept stehen eine möglichst gute Symptomkontrolle und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Zur Stabilisierung der Erkrankung werden dabei z.T. Chemotherapeutika in niedriger Dosis verabreicht um deren Toxizität zu mindern oder es kommen sogenannte hypomethylierende Substanzen (HMA) wie z.B. Azacitidin zum Einsatz. Ergänzend erfolgen supportive Maßnahmen wie Bluttransfusionen und antiinfektiöse Therapie. Gerade bei älteren Patienten stellt auch ein kompletter Verzicht auf eine Chemotherapie mit Beschränkung auf „Best supportive care“, d.h. eine rein symptomorientierte Therapie, eine relevante Option dar.

Zur Unterstützung bei der Einschätzung, ob ein Patient „medically fit“ für eine intensive Therapie ist, existieren verschiedene Scores, wie z.B. der Eastern Cooperative Oncology Group (EOCG)-Performancestatus zur Objektivierung des Allgemeinzustands, oder die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) zur Beurteilung der Komorbiditäten [42, 43]. Darüber hinaus hat die AML-CG-Studiengruppe mit dem Krug-Score für Patienten über 60 Jahre ein System mitentwickelt, welches das Patientenalter, zahlreiche klinische Faktoren, sowie Zyto- und Molekulargenetik berücksichtigt. Damit lässt sich einschätzen, ob über 60-jährige Patienten von einer intensiven Chemotherapie profitieren würden [44]. Schlussendlich kommt es bei der Entscheidung jedoch vor allem auf die Expertise des behandelnden Arztes und den Wunsch des Patienten an.

Kurative Therapie

Im Konzept der kurativen Therapie wird zunächst eine Induktionschemotherapie mit dem Ziel verabreicht, eine komplette Remission (CR) zu erreichen. Hauptkriterium dafür ist die Reduktion der leukämischen Blasten auf einen Wert von unter 5% im Knochenmark [45]. Im Anschluss daran erfolgt die Postremissionstherapie, die zur Aufrechterhaltung der CR dient.

Dies kann mittels weiterer Chemotherapie oder einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) geschehen. Therapierefraktäre Patienten, die also unter der Chemotherapie keine CR erreichen, sowie Patienten, die ein Rezidiv erleiden, sollten nach Möglichkeit unbedingt einer SZT unterzogen werden, da diese die einzig verbleibende kurative Maßnahme darstellt [4]. Sofern Alter und Komorbiditäten dies nicht erlauben, oder kein passender Spender gefunden werden kann, bleibt in den meisten Fällen nur eine palliative Therapie als Alternative. In einigen Fällen wird eine SZT auch „upfront“ als initiale Therapie angewendet.

Induktionstherapie

Das etablierte Referenzprotokoll in der Induktionstherapie, gegen welches neue Regime getestet werden sollten, ist das sogenannte 7+3-Schema. Der Name rührt daher, dass sieben Tage lang eine Dauerinfusion mit Cytarabin (AraC) appliziert wird, sowie zusätzlich an drei Tagen ein Anthrazyklin, meist Daunorubicin [46]. Während AraC, ein Analogon des Nukleotids Cytosin, als Antimetabolit in der DNA-Synthese wirkt, hemmen Anthrazykline vor allem die Topoisomerase-II. Mit diesem Schema konnten bei Erwachsenen im Alter von 15 bis 60 Jahren Remissionsraten von 60-70% erzielt werden [47]. Ausgehend davon wurde mit unterschiedlichen Ansätzen versucht, die Effektivität der Induktion noch weiter zu steigern. Durch die Hinzunahme eines dritten Medikaments, wie z.B. Thioguanin im TAD-9-Schema der AML-CG-Studiengruppe, konnte in der Vergangenheit jedoch kein eindeutiger Überlebensvorteil nachgewiesen werden [4, 48]. Dagegen resultierte eine Dosiserhöhung des Anthrazyklins in höheren Überlebensraten bei jüngeren Patienten, sowie höheren Remissionsraten bei jüngeren und auch bei älteren Patienten [49-51]. Ebenso wurde eine Steigerung der Dosis von Cytarabin untersucht, wobei für hochdosiertes AraC eine Überlegenheit im Gesamtüberleben gezeigt werden konnte, vor allem beim Vorliegen eines ungünstigen Karyotyps bzw. einer FLT3-ITD-Mutation [52]. Ein zentrales Augenmerk in mehreren Studien der AML-CG-Studiengruppe galt dem Prinzip der Doppelinduktion: Die Verabreichung eines zusätzlichen zweiten Induktionszyklus an Tag 21 (TAD-TAD), noch vor Regeneration der Blutbildung, ging einher mit verbessertem Therapieansprechen und längerer Remissionsdauer [53]. In der Folge konnte durch das Ersetzen des zweiten Zyklus TAD durch eine Kombination von hochdosiertem AraC und Mitoxantron (HAM) eine Überlebensverbesserung bei Hochrisikopatienten erzielt werden [54]. Eine weitere Eskalation der AraC-Dosis in Form von zwei Zyklen HAM erbrachte aber keine weiteren Vorteile gegenüber dem TAD-HAM-Regime [55]. Da der antileukämische Effekt durch Dosissteigerung von AraC somit ausgereizt erschien, wurde als neuer Ansatz in den beiden AML-CG Studien 2004 und 2008 versucht die Intensität der Induktion durch eine Verkürzung

des Abstands zwischen den beiden Chemotherapieblöcken auf nur noch drei Tage zu steigern. Das neue sequentielle HAM-Schema (s-HAM) zeichnete sich dabei vor allem durch eine verkürzte Dauer der kritischen Neutropenie und eine etwas höhere Rate an kompletten Remissionen gegenüber der konventionellen Doppelinduktion aus, wo noch häufiger eine Remission mit inkompletter Regeneration der Zytopenie (CRi) vorgelegen hatte, so dass es als neuer Standardarm für kommende Studien festgelegt wurde [56, 57].

Tabelle 4: Übersicht über Dosierung und Applikationsschema der wichtigsten Induktionsprotokolle gemäß der AML-CG 2008 Studie [58]

	Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
TAD												
Thioguanin 100mg/m ²				□□	□□	□□	□□	□□	□□	□□	□□	
AraC 100 mg/m ²		—	—	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●		
Daunorubicin 60mg/m ²				◇	◇	◇						
HAM												
AraC 3000 mg/m ² *		●●	●●	●●								
Mitoxantron 10mg/m ²				▲	▲	▲						
s-HAM												
AraC 3000 mg/m ² *		●●	●●						●●	●●		
Mitoxantron 10mg/m ²				▲	▲						▲	▲
* bzw. 1000 mg/m ² bei Patienten ≥ 60 Jahre												

Postremissionstherapie

Durch die Induktion wird die Masse an Leukämiezellen um mehrere Zehnerpotenzen reduziert, jedoch bleibt ein kleiner Anteil stets zurück. Ausgehend davon muss früher oder später mit dem Auftreten eines Rezidivs gerechnet werden [53]. Um dies zu verhindern wird eine sogenannte Konsolidierung durchgeführt. Ob dabei eine weitere Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation bevorzugt wird, hängt wiederum maßgeblich vom entsprechenden Risikoprofil ab: Für Patienten mit günstigen zyto- und molekulargenetischen Markern, die gemäß der ELN-Klassifikation als „Favorable“ eingeteilt werden, gilt eine Konsolidierung mit hoch oder intermediär dosiertem Cytarabin als Methode der Wahl [59, 60]. Da damit sehr gute Ergebnisse erzielt werden und die SZT mit einer hohen therapieassoziierten Mortalität assoziiert ist, wird diese hier erst im Falle eines Rezidivs empfohlen [61]. Für Hochrisiko-Patienten (ELN „Adverse“) stellt sie dagegen mit ihrem starken antileukämischen Effekt die einzig effektive Option dar, da in dieser Gruppe das Ansprechen auf Chemotherapie sehr

schlecht ist [61, 62]. Eine generelle Empfehlung für Patienten mit intermediärem Risikoprofil existiert derzeit nicht, bislang fehlen dazu noch eindeutige Studienergebnisse. Hier muss die Indikationsstellung zur SZT individuell abgewogen werden.

Im Therapiekonzept der AML-CG-Studiengruppe wurde schließlich noch die Option einer zusätzlichen Erhaltungstherapie erprobt. Sie soll der weiteren Vorbeugung eines Rezidivs nach der Konsolidierung dienen, insbesondere bei Patienten, die nicht allogent transplantiert wurden. Die Erhaltungstherapie besteht dabei aus einer Chemotherapie mit wechselnden Substanzen, die zyklisch, meist über den Zeitraum von Jahren, verabreicht wird. In mehreren Studien konnte so z.T. das rezidivfreie Überleben verlängert werden [53, 55, 63].

2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Das Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München ist eines der größten Studien- und Therapiezentren für AML-Patienten in Süddeutschland. Durch Optimierung intensiver Chemotherapieprotokolle wird stetig versucht das Outcome dieser Patienten zu verbessern. Einen Überblick über die in den Jahren 1999 bis 2014 angewendeten Therapien zu geben und diese auch unter verschiedenen Gesichtspunkten bezüglich ihres Erfolges zu analysieren ist Ziel dieser Arbeit.

Einer der naheliegendsten Parameter eine Therapie bei Krebserkrankungen zu evaluieren ist das Überleben der Patienten. Gerade bei Leukämiepatienten, die eine intensive Induktionschemotherapie erhalten, besteht jedoch die Gefahr, bereits innerhalb der ersten Wochen und Monate nach Therapiebeginn an Komplikationen zu versterben. Das Auftreten und die Ursachen solcher Früh Todesfälle wurden deshalb als erster Punkt der Analyse näher beleuchtet.

Für das langfristige Outcome hingegen spielt in vielen Fällen die allogene Stammzelltransplantation als Konsolidierungs- oder Rezidiv-Therapie eine maßgebliche Rolle, da sie die effektivste antileukämische Therapieform darstellt [64]. Bei einer nicht zu unterschätzenden therapieassoziierten Mortalität muss diese bei der Indikationsstellung jedoch kritisch gegenüber der Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Kuration durch alleinige Chemotherapie abgewogen werden. Unter Umständen steht auch kein geeigneter Fremdspender zur Verfügung, so dass eine Stammzelltransplantation keine Option ist. Das Langzeitüberleben im Vergleich zu Patienten mit Stammzelltransplantation, sowie der Einfluss des Induktionsprotokolls der Chemotherapie auf das Langzeitüberleben der Patienten ohne Stammzelltransplantation wurden als zweiter Punkt in dieser Arbeit untersucht, jeweils auch unter Berücksichtigung des tumorgenetischen Risikoprofils. Zudem wurde ermittelt, in wie vielen Fällen von der Leukämie unabhängige Ursachen bei Patienten ohne Stammzelltransplantation zum Tod geführt haben.

Um das Überleben der Patienten weiter zu verbessern existieren verschiedene Studienkonzepte, die die Weiterentwicklung des standardmäßig verwendeten 7+3-Schemas mit nachfolgender Konsolidierung zum Ziel haben. Eine Behandlung im Rahmen einer aktuellen Studie sollte daher stets angestrebt werden. Jedoch wird auch eine nicht unerhebliche Zahl von Patienten außerhalb von Studien therapiert, weil sie eine Teilnahme aus persönlichen Gründen ablehnen,

oder weil sie die Einschlusskriterien für die jeweilige Studie nicht erfüllen. Es muss also von einer gewissen Selektion für die Gruppe der Studienteilnehmer ausgegangen werden, anhand derer die neuen Therapien evaluiert werden. Es wurde deshalb analysiert, inwiefern ein Unterschied zwischen intensiv behandelten Patienten innerhalb und außerhalb von Studien besteht. Konkret wurden dazu die beiden Gruppen bezüglich Alter, Risikoprofil, Gesamtüberleben und Adhärenz an die Therapieprotokolle verglichen. Da das s-HAM-Protokoll aktuell den Standard für Induktionstherapie in der AML-CG-Studiengruppe darstellt, wurden in diesem Zuge Patienten, die mit diesem Regime behandelt worden sind, nochmals gesondert betrachtet.

Zu den positiven Ergebnissen, die mit dem s-HAM-Protokoll in Studien erzielt wurden, zählt unter anderem die Reduktion der kritischen Zytopeniedauer [56,57]. Abschließend wurde überprüft, ob dieser Effekt unter Einbeziehung sowohl von Patienten aus verschiedenen Studien (AML-CG 1999, 2004, 2008), als auch von Nicht-Studienpatienten zu reproduzieren ist. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die kürzere Zytopeniedauer auch in einem geringeren Bedarf an Thrombozyten- (TKs) bzw. Erythrozytenkonzentraten (EKs) während der Induktionstherapie resultiert und ob sich im Rahmen dessen auch ein Effekt auf die Hospitalisationsdauer der Patienten zeigt. Als Vergleichsgruppe dienten dabei Patienten, die TAD-HAM als Induktionstherapie erhalten haben.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Basis für die vorliegende retrospektive Analyse wurde ausgehend von Daten der Datenbank des Labors für Leukämiediagnostik (LFL) zunächst eine Datei erstellt, die alle Patienten erfasst, die sich im Zeitraum von 1999 bis einschließlich 2014 am LMU-Klinikum aufgrund einer AML in stationärer Behandlung befunden haben. Hierbei wurde ein Mindestalter von 18 Jahren angesetzt und es war Voraussetzung, dass eine etwaige Therapie nicht bereits in einem anderen Krankenhaus begonnen worden war.

Von diesen so ermittelten Patienten wurden zur Bearbeitung der zuvor genannten Fragestellungen die Patienten herangezogen, die als Induktionstherapie s-HAM, TAD, TAD-HAM, HAM oder HAM-HAM erhalten haben. Nur bei der Betrachtung der Früh Todesfälle wurden auch andere intensive Induktionsschemata mit einbezogen. Patienten mit APL waren bei allen Untersuchungen ausgeschlossen.

3.2 Quellen und Datenerhebung

Insgesamt wurden pro Patient bis zu 38 verschiedene Parameter erhoben. Diese sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Zunächst galt es, alle für die Analyse in Frage kommenden Patienten ausfindig zu machen. Für die Jahre 1999 bis 2014 wurden dazu alle in diesem Zeitraum vom LFL neu diagnostizierten AML-Fälle ermittelt. Anschließend wurde anhand der elektronischen Datenbank der Medizinischen Klinik III des LMU-Klinikums überprüft, ob eine stationäre Behandlung stattgefunden hat. Dies war nötig, da dem LFL auch Material von extern zur Diagnostik zugesandt wird.

Die Einträge in der LFL-Datenbank lieferten bereits sämtliche benötigte personen- und tumorspezifischen Daten, sowie die Information, ob ein Patient Studienteilnehmer war oder nicht. Nur die Kontaktdaten des Hausarztes mussten gesondert über die elektronische Datenbank der Medizinischen Klinik III recherchiert werden.

Tabelle 5: Auflistung der für die Analyse erhobenen Parameter

<p>Personenbezogene Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum - Datum der Erstdiagnose, Alter bei Erstdiagnose - LFL-Nummer - Hausarzt
<p>Tumorspezifische Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> - AML Subtyp nach FAB + ggf. sAML bzw. tAML - Molekulargenetische Mutationen (NPM1, CEPBPA, FLT3-ITD/ -TKD, MLL-PTD) - Karyotyp - ELN-Risikogruppe
<p>Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Art der Therapie (kurative CTx/ palliative CTx/ upfront SZT/ keine kausale Therapie) - Datum Therapiebeginn - Therapieschema der Induktion - Studienpatient ja/nein - Therapieänderung ja/nein + ggf. Grund für Therapieänderung - Therapieversagen ja/nein - Allogene SZT ja/nein - Erhaltungstherapie ja/nein - Bedarf TKs während Induktion - Bedarf EKs während Induktion - Tage bis Thrombozyten > 20.000 /μl - Tage bis Leukozyten > 1.000 /μl - Tage bis zur Entlassung

Überleben

- Patient noch am Leben ja/nein
- Todesdatum bzw. Datum letzter Kontakt
- Follow-Up in Tagen
- Frühtod ja/nein
- Todesursache, Tod leukämiebedingt? Tod durch Infektion?

Art, Verlauf und Erfolg der Therapie wurden anhand elektronisch gespeicherter Arztbriefe, und falls solche nicht verfügbar waren, anhand der archivierten Krankenakten nachvollzogen. Die regelrechte Verabreichung der Chemotherapie wurde zusätzlich noch über das hausinterne Apotheken-Anforderungsprogramm „Zenzy“ überprüft. Die Dauer der Blutbildregeneration wurde mittels der Daten der klinischen Chemie bestimmt, welche ebenfalls in der elektronischen Datenbank der Medizinischen Klinik III gespeichert sind. Dort sind seit dem Jahr 2006 auch alle Transfusionen hinterlegt, die ein Patient erhalten hat, und konnten dort abgerufen werden. Zur Erhebung des Transfusionsbedarfs vor 2006 wurde direkt die Abteilung für Transfusionsmedizin kontaktiert.

Die Informationen zum Überleben bzw. den Todesumständen wurden für Patienten, die im LMU-Klinikum verstorben waren, oder sich hier noch in regelmäßiger Nachsorge befanden, aus den entsprechenden Arztbriefen entnommen, und es wurde der letzte dokumentierte Vorstellungstermin überprüft. Bei Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, wurde der Hausarzt postalisch kontaktiert, mit der Bitte einen beigefügten kurzen Fragebogen auszufüllen und per Fax an die Medizinischen Klinik III des LMU-Klinikums zurückzusenden.

3.3 Erhebungs- und Auswertungskriterien/ Definitionen**Datum Therapiebeginn**

Als Datum des Therapiebeginns wurde immer der erste Tag des eigentlichen Induktionsprotokolls angenommen. Eine eventuell verabreichte Vorphasenchemotherapie zur Reduktion der Zellzahl wurde nicht berücksichtigt.

FrühTod

In der Literatur existieren viele unterschiedliche Definitionen des FrühTods. In Ahnlehnung an die AML-CG 2004 Studie wurde deshalb ein FrühTod angenommen, wenn ein intensiv behandelter Patient innerhalb von 65 Tagen ab Therapiebeginn verstorben war [56].

Hospitalisationsdauer

Die Hospitalisationsdauer wurde berechnet ab Tag 1 der Induktionstherapie bis zur ersten Entlassung nach Abschluss der kompletten Induktion nach Hause bzw. bis zur Verlegung in eine andere Klinik zur Rehabilitation. Eine Zensierung wurde vorgenommen, wenn zwischen dem Abschluss der Induktionstherapie und der anschließenden Behandlung keine Entlassung erfolgt war.

Konventionelle Erhaltungstherapie

Es wurden nur chemotherapie-basierte Konzepte gewertet. Anzahl und Zusammensetzung der Zyklen spielten keine Rolle.

Risikostratifizierung

Die Risikostratifizierung wurde unter Berücksichtigung von Molekular- und Zytogenetik gemäß der ELN- Kriterien von 2010 (s. Tabelle 3) durchgeführt [36].

Im Jahr 2017 erschien eine aktualisierte Version der ELN-Klassifikation, da jedoch zu diesem Zeitpunkt der Auswertungsprozess zu dieser Arbeit bereits weitgehend abgeschlossen war fand sie darin keine Berücksichtigung mehr.

Stammzelltransplantation

Als transplantiert wurden alle Patienten betrachtet, die eine allogene SZT erhalten haben, unabhängig davon zu welchem Zeitpunkt diese stattgefunden hat. Patienten mit autologer Stammzelltransplantation wurden behandelt wie Patienten ohne SZT.

Studienteilnehmer

Als Studienteilnehmer wurden nur Patienten gewertet, die im Rahmen der AML-CG Studien 1999, 2004 und 2008 behandelt wurden.

Therapieänderung

Die Überprüfung der Therapieadhärenz bezieht sich in dieser Arbeit ausschließlich auf die Induktionstherapie. Entsprechend des „Intention to treat“-Prinzips wurden Abweichungen gegenüber dem ursprünglich für den Patienten geplanten Induktionsschema untersucht. Als Änderung der Therapie wurden folgende Punkte gewertet:

- Dosisreduktion eines oder mehrerer Medikamente
- Weglassen oder Ersetzen eines Medikaments
- nicht termingerechte Verabreichung der Chemotherapeutika gemäß Protokoll
- kompletter Abbruch der Therapie während der Induktionsphase
- nicht vollständige Verabreichung der Chemotherapie

Verzögerungen bei der Verabreichung der Medikamente, die sich eventuell innerhalb des dafür vorgesehenen Tages abgespielt, konnten nicht nachvollzogen werden. Da es sich dabei meist aber nur um wenige Stunden gehandelt haben dürfte, scheinen diese Abweichungen vernachlässigbar.

Therapieversagen

Als Therapieversager wurden Patienten gewertet, die nach Induktionstherapie nicht die Kriterien einer CR oder einer CR mit inkompletter Regeneration (CRi), wie bei Cheson et al. definiert [45], erreichen konnten. Frühodesfälle wurden separat erfasst (s.o.).

Transfusionsbedarf und Blutbildregeneration

Bei der Analyse dieser Punkte wurden nur die Daten von Patienten gewertet, die s-HAM bzw. TAD-HAM protokollgerecht, also ohne Therapieänderung erhalten haben. Weiterhin wurden Daten zensiert, wenn zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. des Todes oder bei dem Beginn weiterer antileukämischer Therapie (Konsolidierung, Konditionierung für SZT) die entsprechenden Werte des Blutbilds noch nicht regeneriert waren, und sich somit der Zeitpunkt der Regeneration nicht nachvollziehen ließ und nicht von einer Transfusionsunabhängigkeit ausgegangen werden konnte. Therapieversagen oder Frühod führten ebenfalls zum Ausschluss der Daten aus der Wertung.

In die Auswertung des Transfusionsbedarfs gingen alle Erythrozytenkonzentrate (EKs) bzw. Thrombozytenkonzentrate (TKs) ein, die ab Tag 1 der Induktionstherapie bis zur Entlassung verabreicht worden sind. Blutprodukte, die bereits vor Beginn der Induktion verabreicht worden waren, wurden zwar erfasst, aber in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Dauer bis zur Regeneration der Leukozyten wurde die Zeit bestimmt, bis die Leukozytenzahl konstant über 1.000 / μ l lag, beginnend mit Tag 1 der Induktionstherapie.

Bei der Dauer bis zur Regeneration der Thrombozyten wurde analog verfahren, mit einem Grenzwert von 20.000 Thrombozyten / μ l. Es wurde dieser Wert und nicht eine vollständige Regeneration der Thrombozytenzahl auf über 140.000 / μ l gewählt, da bei Werten über 20.000 / μ l auch bei erhöhtem Umsatz (z.B. Fieber) keine Indikation zur prophylaktischen Transfusion von TKs mehr besteht und somit zumindest von einer ausreichenden Regeneration ausgegangen werden kann [65, 66]. Falls ein Patient an einem der letzten drei Tage vor Erreichen dieses Werts ein TK transfundiert bekommen hatte, wurde als Datum der Regeneration der Termin der letzten Thrombozytentransfusion plus drei Tage angenommen, um die Beeinflussung der Plättchenzahl durch die TKs zu berücksichtigen.

3.4 Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden die Programme Microsoft Excel 2007 (Version 12.0.4518.1014, Microsoft Corporation) und R (Version 3.2.2, The R Foundation For Statistical Computing) verwendet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit denselben Programmen: Boxplots und Kaplan-Meier Kurven wurden mit R erstellt, alle anderen Diagramme mit Excel.

Für alle statistischen Testungen wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angenommen. Zur Überprüfung wurden der Logrank-Test, der Wilcoxon-Rangsummentest für unverbundene Stichproben (bzw. Mann-Whitney-U-Test), sowie der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

3.5 Datenschutz

Im Rahmen der Aufklärung zur Erfassung in der Datenbank des LFL haben alle Patienten der wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten zugestimmt.

Alle sensiblen Patientendaten wurden ausschließlich auf Rechnern des LMU-Klinikums gespeichert und vor der statistischen Auswertung zudem noch anonymisiert. Das Unterzeichnen einer Datenschutzerklärung war für alle Personen mit Zugriff auf die Daten obligat.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 518 Patienten ermittelt, die sich im Zeitraum von 1999 bis 2014 am LMU-Klinikum aufgrund einer AML-Erstdiagnose in stationärer Behandlung befunden haben. 422 davon waren intensiv in kurativer Absicht behandelt worden, 66 mit einer palliativen Chemotherapie, fünfmal war eine „upfront SZT“ erfolgt und in 25 Fällen keinerlei kausale Therapie bzw. rein supportive Maßnahmen (vgl. Abbildung 5).

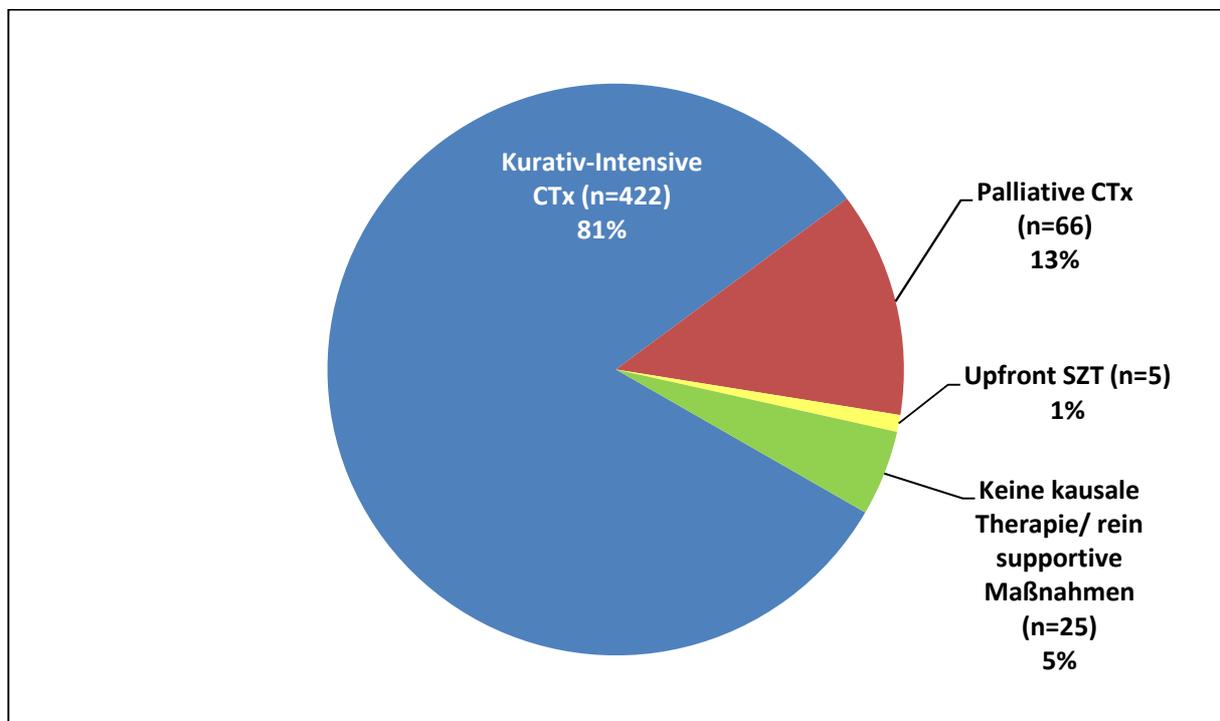


Abbildung 5: Zusammensetzung des Patienten-Kollektivs in Bezug auf die eingeleitete Therapie

Im Geschlechterverhältnis zeigte sich mit 274 zu 244 (m : w = 1,1 : 1) ein leichtes Übergewicht zugunsten der Männer. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 63 Jahre, bei einer Altersspanne von 18 bis 99 Jahren. Die Verteilung der FAB-Subtypen ist Tabelle 6 zu entnehmen, in 65 Fällen existierten dazu keine genauen Angaben.

Die Anzahl der Patienten mit s-HAM (145), TAD (39), TAD-HAM (58), HAM (36) oder HAM-HAM (50), die das Hauptkollektiv für die Analysen bilden, belief sich in Summe auf 328 (vgl. Tabelle 7). Das mediane Follow-Up in dieser Gruppe liegt bei 5,1 Jahren, der Altersmedian bei 60 Jahren (Spannweite 18 – 87 Jahre).

ERGEBNISSE

Tabelle 6: Absolute und relative Verteilung der FAB-Subtypen im gesamten Patienten-Kollektiv

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	k.A.
Anzahl	31	112	130	29	91	38	17	5	65
Prozent	6,8	24,7	28,7	6,4	20,1	8,4	3,8	1,1	-

Tabelle 7: Absolute und relative Verteilung der unterschiedlichen Induktionsprotokolle unter allen 422 Patienten mit intensiver Chemotherapie

	s-HAM	TAD	TAD-HAM	HAM	HAM-HAM	7+3	Andere
Anzahl	145	39	58	36	50	31	63
Prozent	34,4	9,3	13,7	8,5	11,8	7,3	14,9

Abbildung 6 gibt einen Überblick über die für die folgenden Analysen jeweils heran-gezogenen Kohorten.

ERGEBNISSE

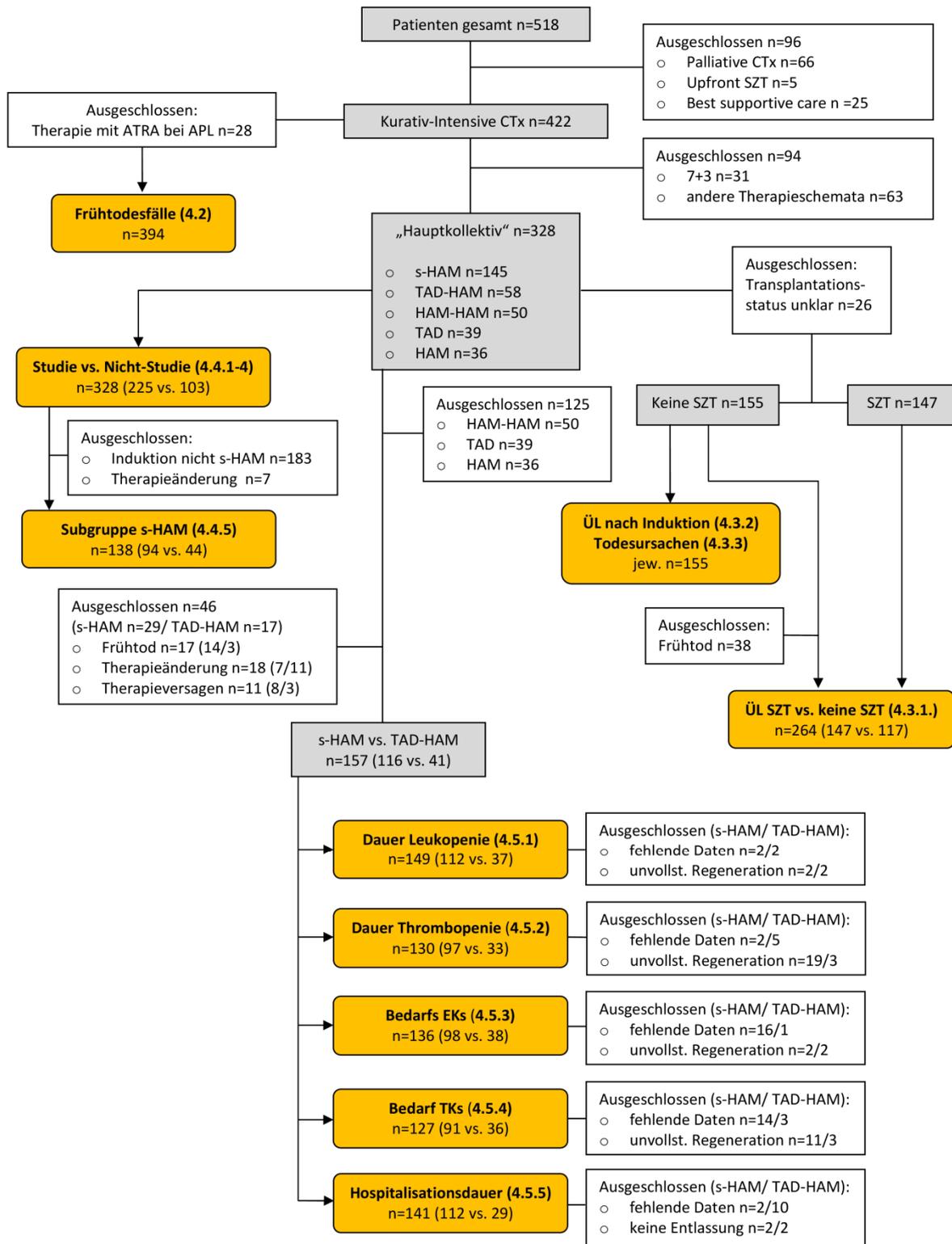


Abbildung 6: Diagrammübersicht über die für die Analysen jeweils herangezogenen Kohorten

4.2 Fröhrtodesfälle

Bei der Betrachtung der Fröhrtodesfälle wurden zusätzlich zu den 328 Patienten des Hauptkollektivs (s. S. 31) noch weitere 66 Patienten mit einbezogen, bei denen eine intensive Induktionstherapie nach einem anderen Schema (z.B. 7+3) durchgeführt worden war, jedoch nicht ATRA-basierte Konzepte bei APL. Von diesen 394 Patienten, deren medianes Alter 66 Jahre betrug (Spannweite 21 bis 81 Jahre), verstarben 51 innerhalb der ersten 65 Tage nach Therapiebeginn und erfüllen somit das Kriterium eines Fröhrtods (s. 3.3). Das entspricht einem Anteil von 13%. Die Verteilung auf die unterschiedlichen Induktionsprotokolle, sowie die Fröhrtodesraten in Bezug auf die Gesamtzahl der jeweils nach den Protokollen therapierten Patienten sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Die ELN-Risikogruppen zeigten unter den Fröhrtodesfällen folgende Häufigkeiten: „Favorable“ 16%, „Intermediate I“ 30%, „Intermediate“ II 32%, „Adverse“ 22%.

Tabelle 8: Anzahl und Rate der Fröhrtodesfälle bezogen auf das Schema der Induktionstherapie

n _{ges} =394	s-HAM (n=145)	TAD (n=39)	TAD-HAM (n=58)	HAM (n=36)	HAM-HAM (n=50)	7+3 (n=31)	Andere (n=35)
Anzahl	14	13	3	5	3	8	5*
Rate	9,6%	34,2%	5,2%	14,3%	6%	25,8%	-

* 2x Hochdosis-AraC, AML-12 Protokoll, AraC + Etoposid + Mitoxantron, Daunorubicin + Topotecan

Infektionen, zum Teil mit Multiorganversagen bei septischen Verläufen, waren in 35 Fällen und damit auch deutlich am häufigsten die Ursache für das Versterben der Patienten (vgl. Abbildung 7). Dabei bestimmte in der Mehrzahl eine respiratorische Insuffizienz die Klinik, gefolgt von kardialer Dekompensation und Nierenversagen. In neun Fällen führten andere Komplikationen zum Tode, und für sieben Patienten konnte die Todesursache im Nachhinein nicht mehr ermittelt werden (vgl. Abbildung 7). Die nicht-infektiösen Todesursachen sind in Abbildung 8 weiter aufgeschlüsselt. Speziell die durch Blutungen und direkte Organbeteiligung bedingten Sterbefälle sind ebenfalls als unmittelbar durch die AML bzw. ihre Therapie bedingte Komplikationen anzusehen.

Abbildung 9 veranschaulicht die Zeitpunkte des Versterbens. Eine Verdichtung der Todesfälle zeigt sich hier zwischen Tag 15 und Tag 35: In dieser Spanne von drei Wochen verstarben 31 der 51 Patienten, was rund 61% entspricht. In den Wochen davor und danach bewegen sich die Zahlen nur im unteren einstelligen Bereich.

ERGEBNISSE

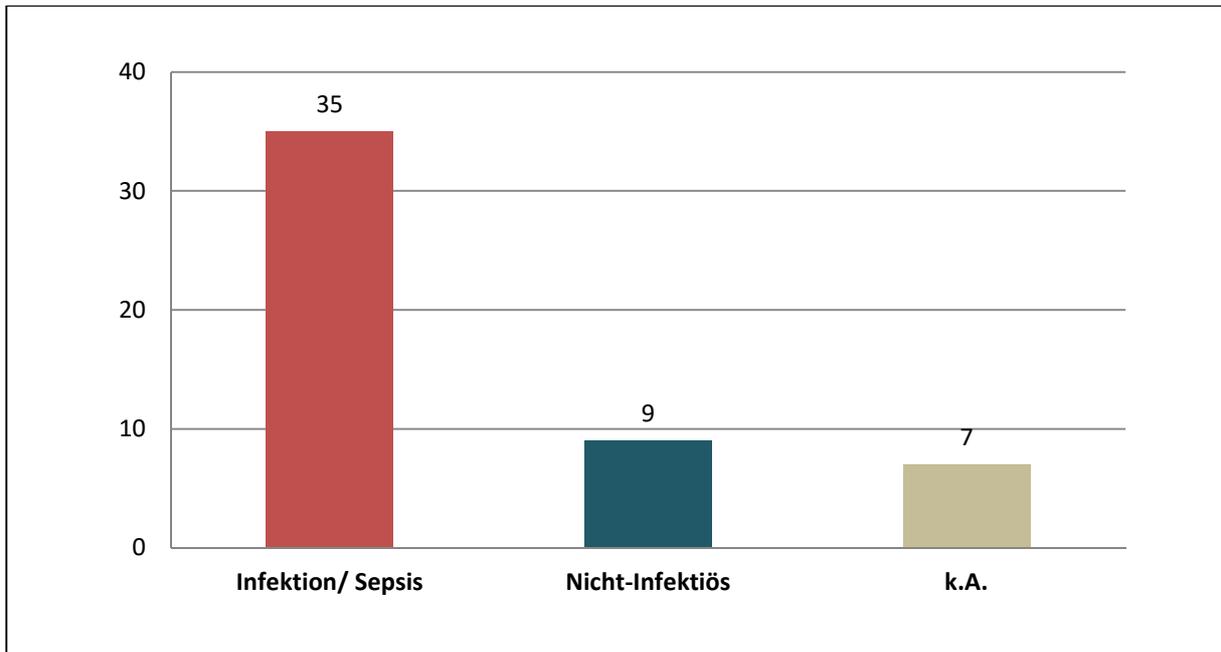


Abbildung 7: Todesursachen bei Fröhntod

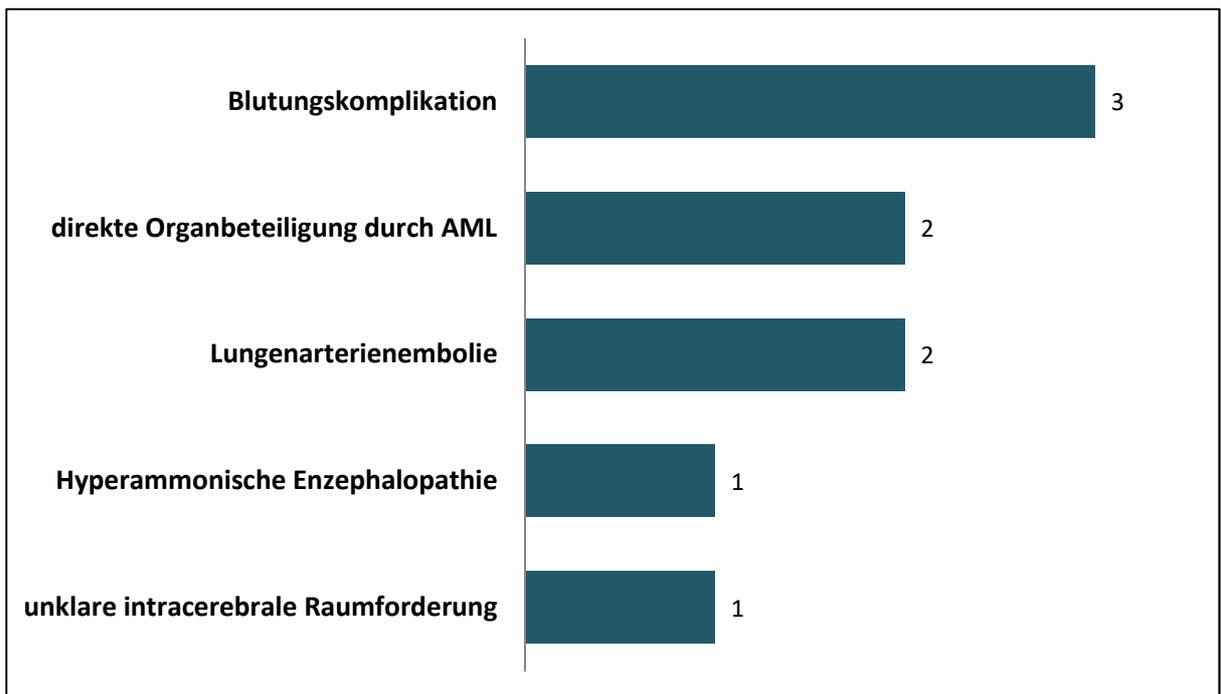


Abbildung 8: Nicht-infektiöse Todesursachen bei Fröhntod

ERGEBNISSE



Abbildung 9: Auftreten der Fröhrtodesfälle im zeitlichen Verlauf, gestaffelt nach Wochen (Tag 1 = Beginn der Induktionstherapie)

4.3 Überleben bei Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation

Aus dem Hauptkollektiv (n=328, s.o.) erhielten 147 Patienten eine allogene Stammzelltransplantation (60 in erster CR, 23 bei Blastenpersistenz nach Induktion, 57 im Rezidiv, bei 7 Zeitpunkt unklar). In 26 Fällen konnte der Transplantationsstatus nicht ermittelt werden, so dass sich die Gruppe der Nicht-Transplantierten letztlich aus 155 Patienten zusammensetzt.

4.3.1 Gesamtüberleben im Vergleich mit transplantierten Patienten

Da unter die Patienten ohne allogene SZT auch Patienten fallen, die verstorben sind, bevor eine Transplantation überhaupt hätte durchgeführt werden können, wurden beim direkten Vergleich zwischen konventioneller Postremissionstherapie und allogener SZT 38 Patienten, die innerhalb der ersten 65 Tage ab Therapiebeginn verstorben waren, zensiert um eine Verzerrung dadurch zu vermeiden.

In Abbildung 10 fällt die Überlebenskurve der Patienten, die keine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, rasch ab und erreicht nach nur 1,9 Jahren ihren medianen Wert. Nach fünf Jahren waren noch geschätzte 34% am Leben, nur knapp unter diesem Wert, bei 31%, erreicht die Kurve schließlich ein Plateau. Die Gruppe der Patienten mit erfolgter allogener SZT ist dem mit einem Plateau bei 51% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 58% deutlich überlegen ($p < 0,001$). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,3 (keine SZT) bzw. 6,4 Jahre (SZT).

Die Verteilung der ELN-Risikogruppen unter Patienten mit bzw. ohne allogener SZT zeigt Abbildung 11. Patienten mit günstigem Risiko machen unter den Nicht-Transplantierten mit 37% einen deutlich höheren Anteil aus als unter den Transplantierten, während bei diesen häufiger ein Risikoprofil der Stufen „Intermediate“ und „Adverse“ vorliegt.

ERGEBNISSE

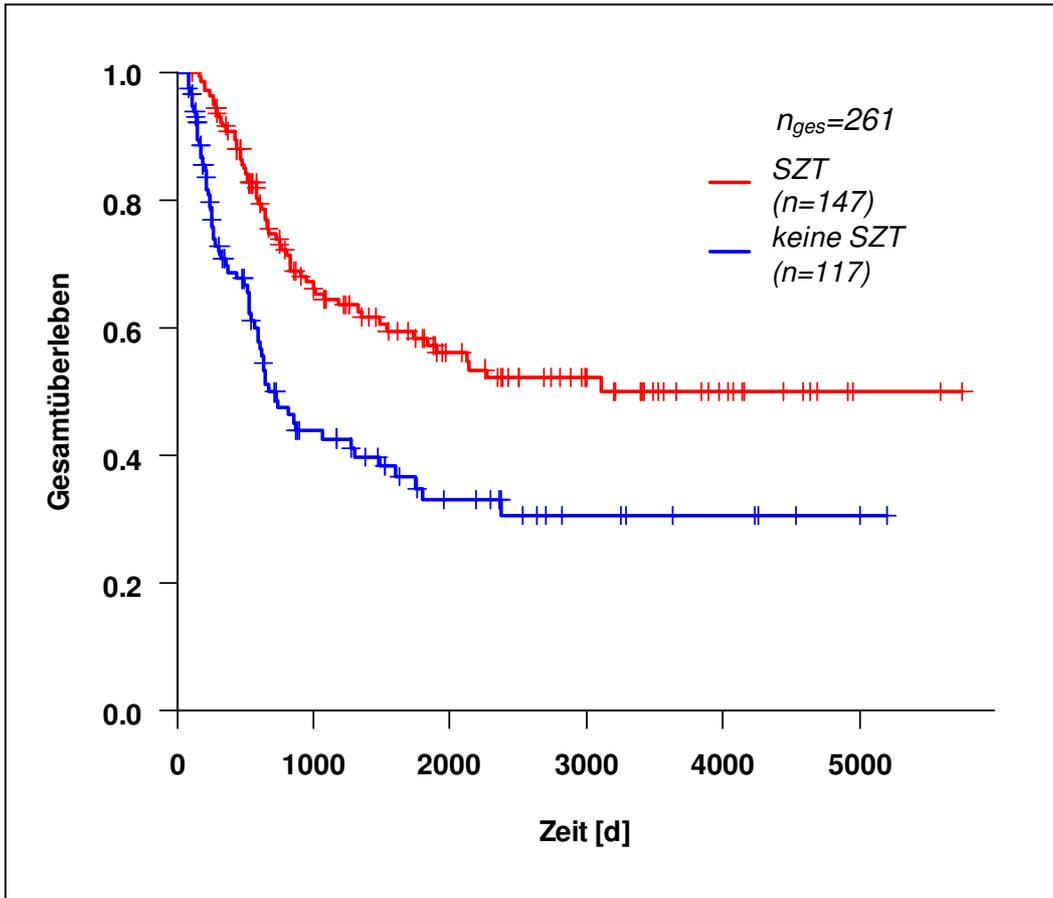


Abbildung 10: Gesamtüberleben bei intensiv behandelten Patienten mit bzw. ohne allogener SZT ($p < 0,001$)

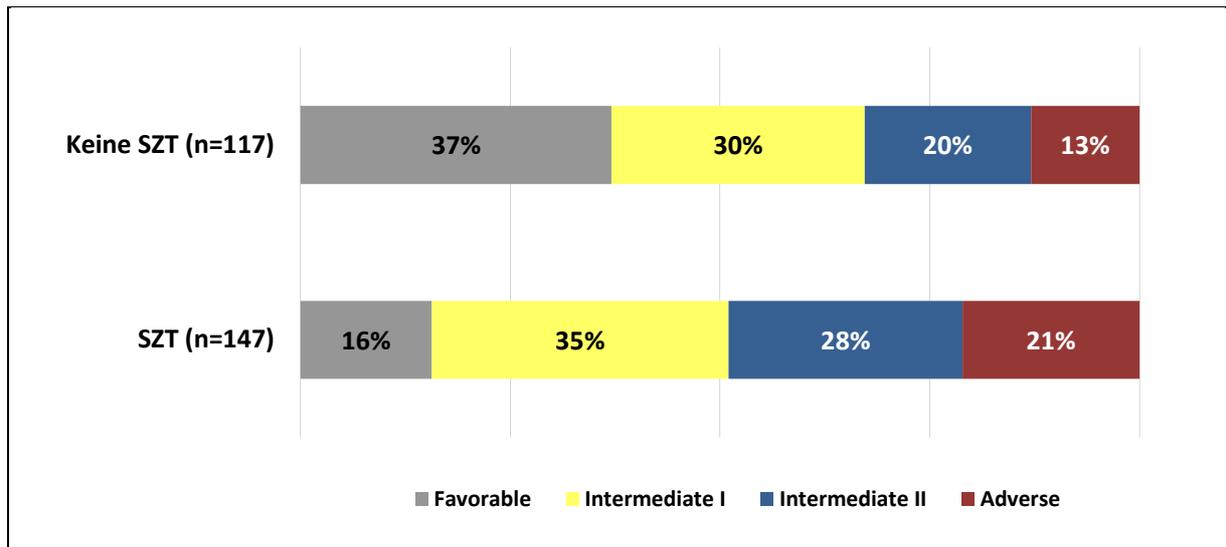


Abbildung 11: Relative Verteilung der Risikogruppen nach ELN bei intensiv behandelten Patienten mit bzw. ohne SZT

Betrachtet man nun das Gesamtüberleben in den beiden Gruppen in Abhängigkeit vom ELN-Risikoprofil (vgl. Abbildung 12), so ist bei den Patienten ohne allogene SZT festzustellen, dass lediglich bei günstiger Zyto- und Molekulargenetik die Überlebensrate bei einem Wert von etwa 58% auf einem konstanten Niveau stagniert, wo auch die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt. Die Graphen für „Intermediate“ I und II, sowie für „Adverse“ fallen hingegen von Beginn an steil ab, ohne im Verlauf ein echtes Plateau zu erreichen. Sie alle unterschreiten nach spätestens drei Jahren die 40%-Marke. Bei den transplantierten Patienten bildet dagegen die Kurve für Risikotyp „Favorable“ ein Plateau bei 61%, während alle drei anderen früher oder später im Bereich von ca. 50% stabil bleiben. Im direkten Vergleich ergibt sich so für Patienten mit günstigem Risikoprofil kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben mit oder ohne SZT ($p = 0,8352$), jedoch besteht bei „Intermediate“ I und II ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,0158$), sowie „Adverse“ ($p < 0,001$) jeweils ein signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten mit allogener SZT.

ERGEBNISSE

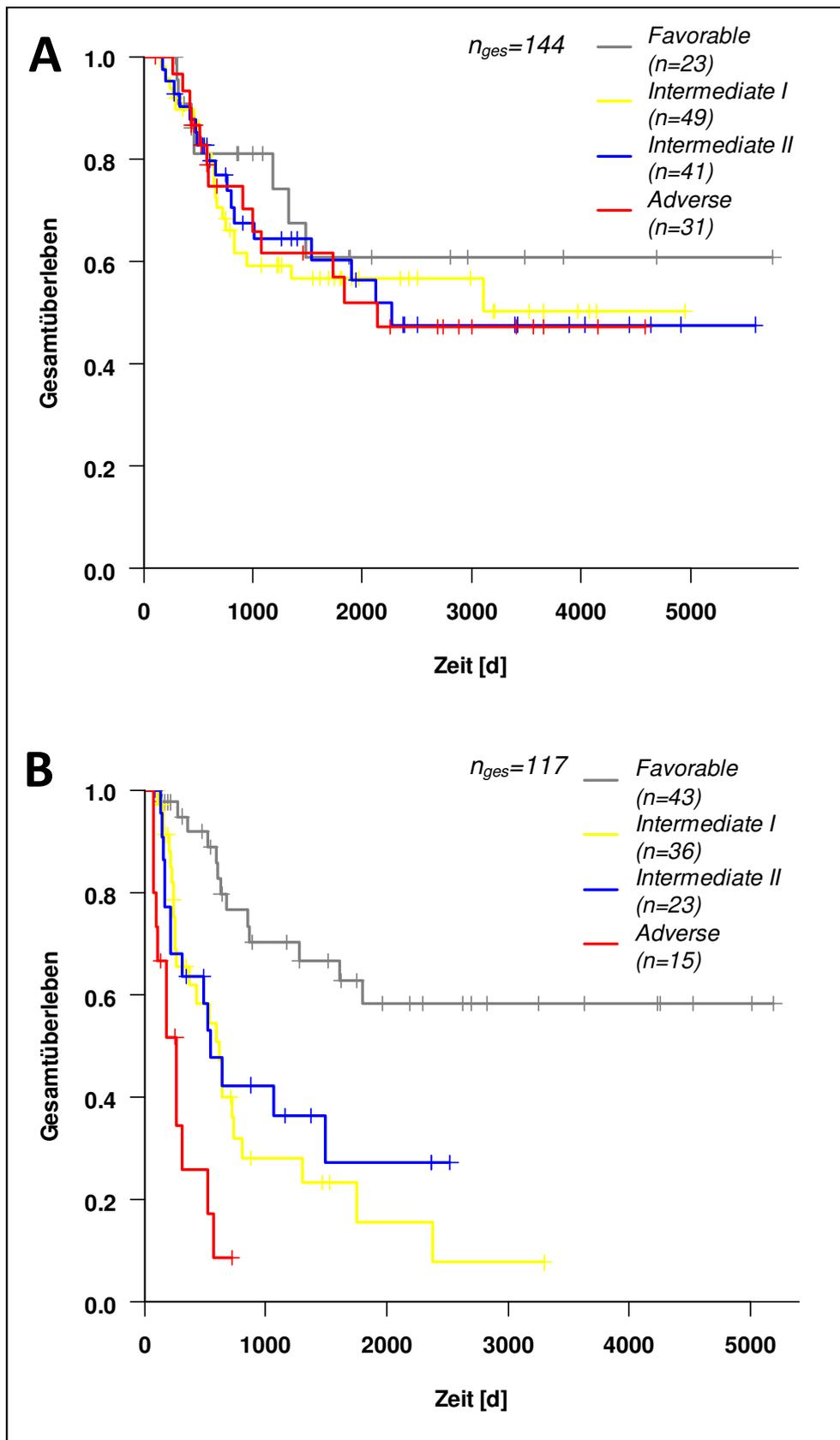


Abbildung 12: Gesamtüberleben bei intensiv behandelten Patienten nach ELN-Risikogruppen (A) mit allogener SZT, (B) ohne allogene SZT. (Favorable $p = 0,8352$; Intermediate I $p < 0,001$; Intermediate II $p = 0,0158$; Adverse $p < 0,001$)

4.3.2 Überleben in Abhängigkeit von der Induktionstherapie

Abbildung 13 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten ohne SZT aufgeschlüsselt nach dem jeweiligen Therapieschema der Induktion. Während s-HAM noch ein höheres medianes Überleben gegenüber der Therapie mit HAM-HAM zeigte (2,4 vs. 1,4 Jahre), bleiben beide Graphen nach 1,7 (HAM-HAM) bzw. 6,5 (s-HAM) Jahren im Bereich zwischen 40% und 30% konstant. Folglich ist hier kein relevanter Unterschied im Langzeitüberleben festzustellen ($p = 0,7140$). Die Kurve für TAD-HAM verläuft über weite Teile fast identisch zu der von HAM-HAM, bevor sie jedoch nach etwa dreieinhalb Jahren bis auf Null abfällt. Dieser Effekt ist aber hauptsächlich der mit 18 Patienten sehr geringen Fallzahl in dieser Gruppe geschuldet. Weder im Vergleich zu HAM-HAM noch zu s-HAM besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,5622$ bzw. $p = 0,2188$). Die Überlebenschancen für TAD und HAM erreichen Plateaus bei 5% bzw. 16%, sie unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,1099$). Da diese beiden Protokolle v.a. bei älteren Patienten, die bereits nach einem Zyklus Chemotherapie eine CR erreichen konnten, eingesetzt wurden, erscheint ein Vergleich mit den Doppelinduktionsschemata hier nicht sinnvoll.

Wie unterschiedlich die Zusammensetzung des ELN-Risikoprofils in den einzelnen Gruppen ist, illustriert Abbildung 14. Dabei ist bemerkenswert, dass die Gruppen mit s-HAM und HAM-HAM mit 41% bzw. 40% beide einen sehr hohen Anteil an Patienten mit dem Risikotyp „Favorable“ aufweisen. Auch bei den Protokollen TAD und HAM liegen die relativen Häufigkeiten des günstigen Risikos nahe beieinander (22% bzw. 25%). Unter den TAD-HAM-Patienten ist dagegen mit nur 12% der Abstand niedrigste Wert in dieser Kategorie zu beobachten.

ERGEBNISSE

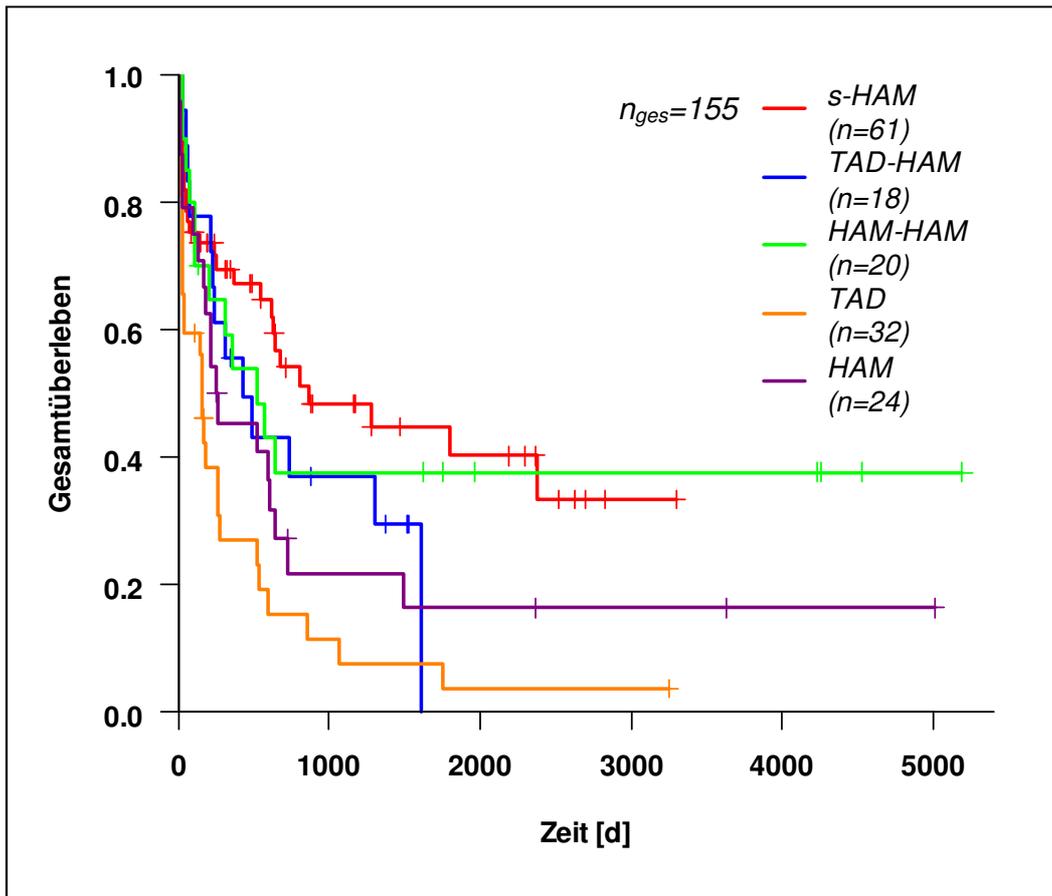


Abbildung 13: Gesamtüberleben bei Patienten ohne SZT abhängig vom Schema der Induktionstherapie. (s-HAM vs. HAM-HAM $p = 0,7140$; s-HAM vs. TAD-HAM $p = 0,2188$; HAM-HAM vs. TAD-HAM $p = 0,5622$; TAD vs. HAM $p = 0,1099$)

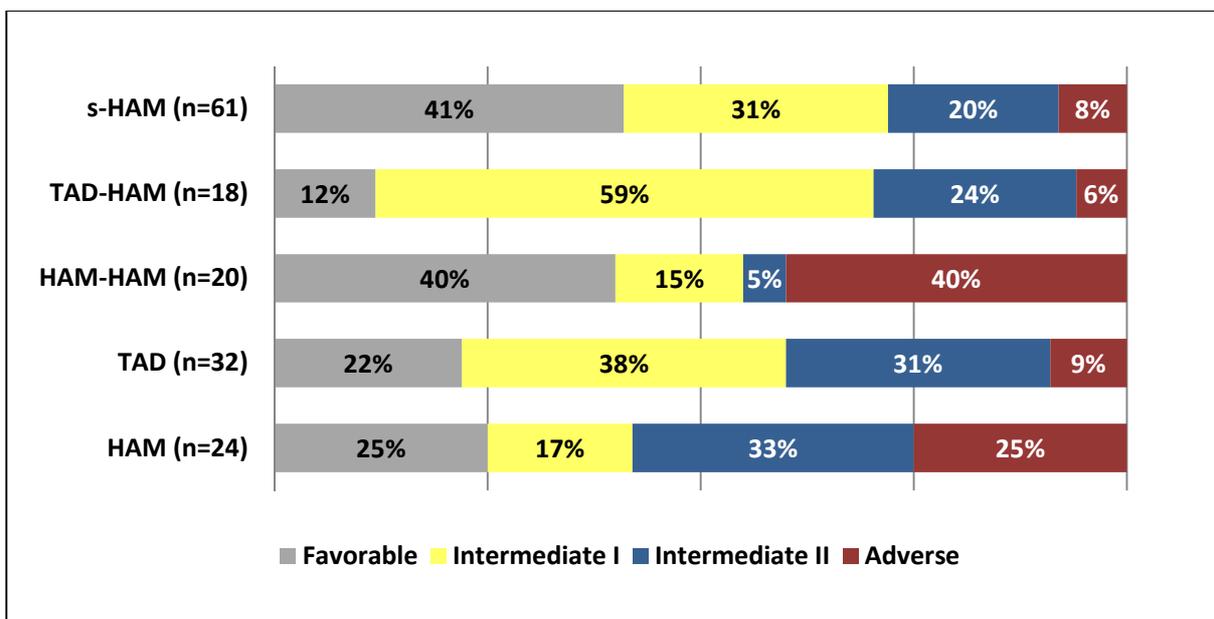


Abbildung 14: Relative Verteilung der ELN-Risikogruppen bei Patienten ohne SZT nach Induktionsschema

4.3.3 Nicht-leukämiebedingte Todesfälle

100 der 155 ohne SZT intensiv behandelten Patienten waren bis zum Ende der Datenerhebung gesichert verstorben. Die restlichen 55 waren entweder noch am Leben oder „Lost to follow-up“. Von den 100 Patienten war für 19 die Todesursache im Nachhinein nicht mehr herauszufinden. Hier war in der Mehrzahl das Todesdatum durch das Tumorregister München bekannt, wo jedoch die Todesumstände nicht dokumentiert werden. Unter den anderen war in 75 Fällen die AML, unter anderem im Rezidiv, ursächlich für das Versterben. Nur sechs Patienten erlitten anderen Erkrankungen: Vier verstarben primär an Herzversagen, zwei an den Folgen einer anderen Krebserkrankung (Mamma-CA, Schilddrüsen-CA). Wenn man für die unbekannteren Todesursachen ein ähnliches Verteilungsverhältnis annimmt, so lässt sich daraus die Rate an nicht leukämiebedingten Todesfällen auf etwa 7% schätzen.

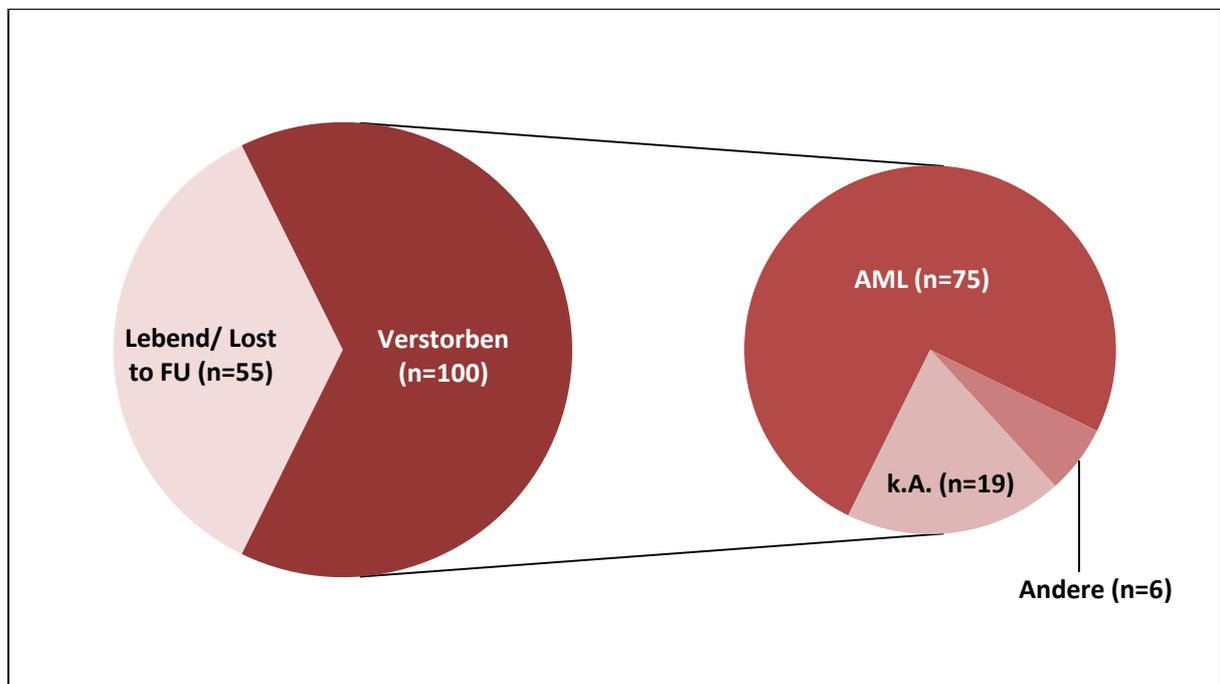


Abbildung 15: Anteil gesichert verstorbenen intensiv behandelter Patienten ohne SZT (links), sowie deren Todesursachen (rechts)

4.4 Vergleich von Studienpatienten und Nicht-Studienpatienten

Im Hauptkollektiv mit 328 Patienten (s.o.) stehen 225 Studienpatienten 103 nicht im Rahmen einer Studie behandelten Patienten gegenüber. Das s-HAM-Protokoll ist in beiden Gruppen am häufigsten vertreten. Wie sich die Patienten auf die verschiedenen Induktionsprotokolle genau verteilen zeigt Abbildung 16.

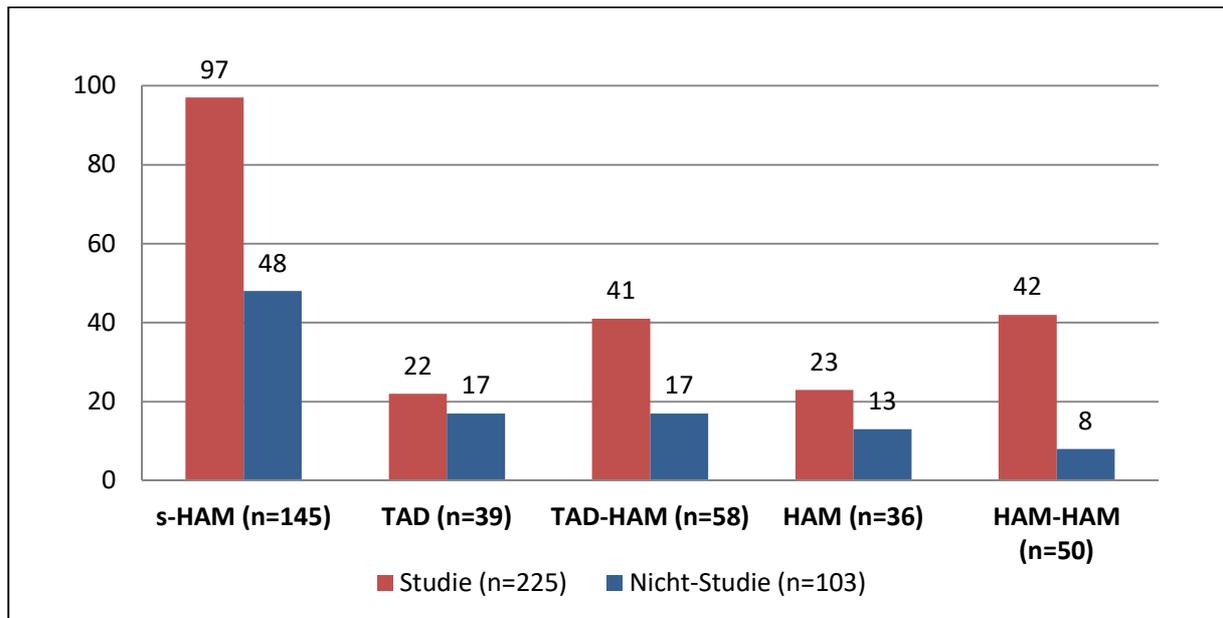


Abbildung 16: Verteilung von Studien- und Nicht-Studienpatienten entsprechend der durchgeführten Induktions-Therapie

4.4.1 Alter bei Erstdiagnose

Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt für Studienpatienten bei 59 Jahren. Die Spannweite reicht dabei von 18 bis 85 Jahre, der Interquartilsabstand erstreckt sich von 43 bis 66 Jahre. In der Gruppe der Nicht-Studienpatienten beträgt der Altersmedian 62 Jahre, bei einer Spannweite zwischen 21 und 81 Jahren und einem Interquartilsabstand von 51 bis 70 Jahre.

Für das Mediane Alter ergibt sich so eine Differenz von drei Jahren. Die Studienteilnehmer waren also zum Zeitpunkt der Erstdiagnose tendenziell etwas jünger als Patienten in der Vergleichsgruppe. Abbildung 17 verdeutlicht diesen Unterschied, der bei einem P-Wert von $p = 0,02$ auch signifikant ist.

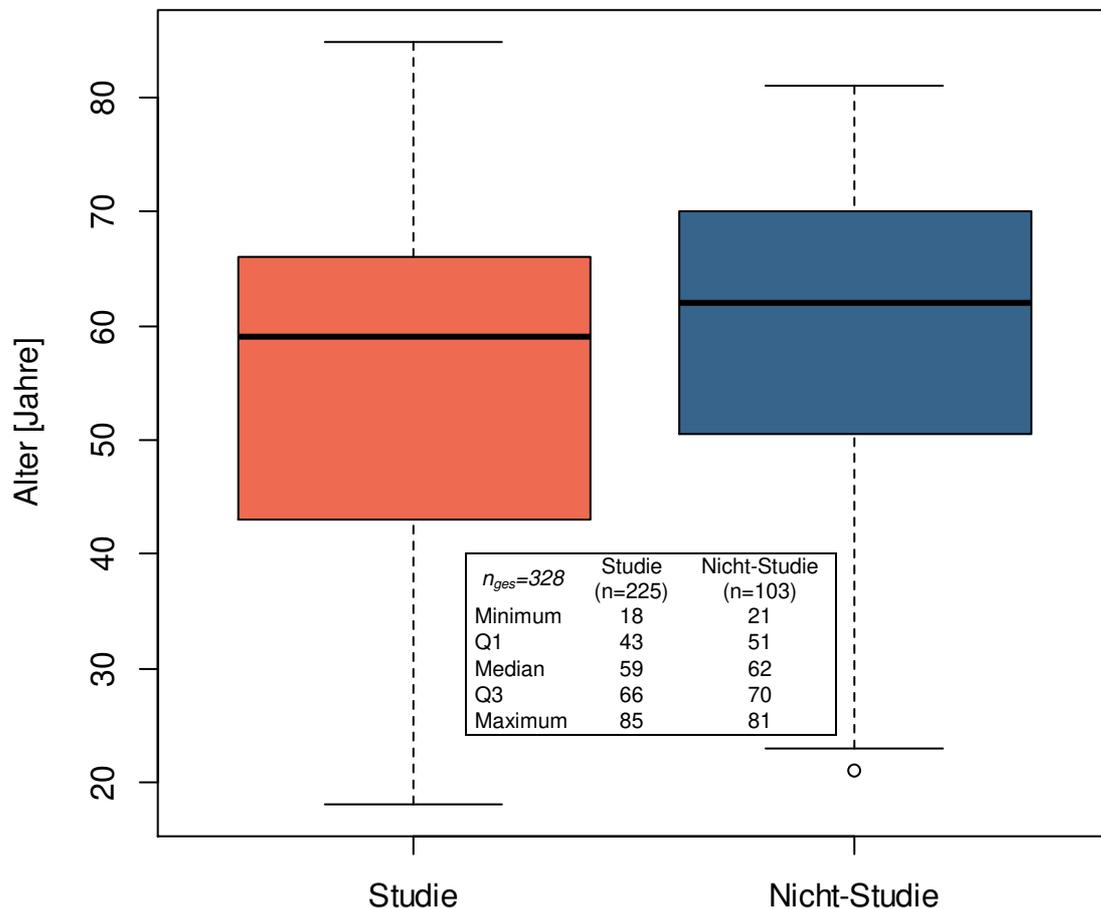


Abbildung 17: Alter bei Erstdiagnose, Studienpatienten und Nicht-Studienpatienten ($p = 0,02$).

4.4.2 ELN-Risikoprofil

In Abbildung 18 ist die Verteilung der Risikogruppen gemäß der ELN-Klassifikation von 2010 unter den untersuchten Patienten wiedergegeben. Das Diagramm verdeutlicht, dass Fälle mit intermediärem Risikoprofil in beiden Gruppen ähnlich häufig vertreten sind („Intermediate“ I 32% vs. 34%, „Intermediate“ II 28% vs. 26%). Sie stellen damit auch jeweils die zwei größten Segmente dar. Die prozentualen Anteile der Risikogruppen „Favorable“ und „Adverse“ sind in den beiden Kollektiven hingegen nahezu vertauscht: Während 24% der Studienpatienten ein günstiges Risikoprofil aufwiesen, war dies bei nur 17% der Nicht-Studienpatienten der Fall. Entsprechend lag bei ersteren ein ungünstiges Risiko zu 16% vor, gegenüber 23% bei Nicht-Studienpatienten. Allerdings konnte für diesen Unterschied weder in der Kategorie „Favorable“ ($p = 0,1419$), noch für „Adverse“ ($p = 0,1235$) eine Signifikanz festgestellt werden.

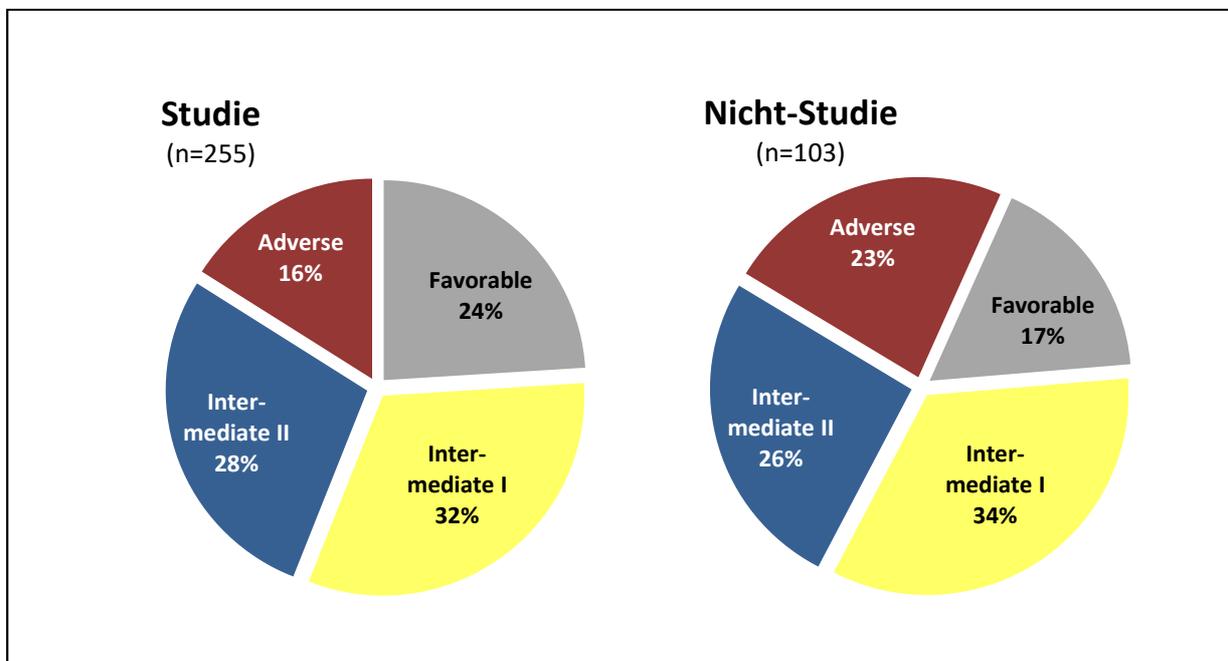


Abbildung 18: Relative Verteilung der Risikogruppen nach ELN-Klassifikation 2010 für Studien- und Nicht-Studienpatienten; Verhältnis Studie zu Nicht-Studie für „Favorable“ 1,4 : 1 ($p = 0,1419$), für „Adverse“ 1 : 1,4 ($p = 0,1235$).

4.4.3 Gesamtüberleben

Die Überlebenskurven (s. Abbildung 19) verlaufen in den ersten drei Jahren nach Therapiebeginn relativ nahe beieinander, bevor sich die Schere etwas weiter auftut. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit für Studienpatienten erreicht nach etwas mehr als sechs Jahren schließlich einen stabilen Wert bei ca. 40%. Die Kurve der Nicht-Studienpatienten bleibt bei einem Wert von ca. 25% auf einem konstanten Niveau, allerdings befinden sich zu diesem Zeitpunkt nur mehr vier Patienten unter Risiko. Die mediane Nachbeobachtungszeit ist in der Nicht-Studiengruppe mit 1,9 Jahren kürzer als in der Studiengruppe (6,8 Jahre).

Die Studienpatienten verzeichnen im medianen Gesamtüberleben (3,2 vs. 2,6 Jahre), sowie in der geschätzten 5-Jahres-Überlebensrate (44% vs. 38%) bessere Werte als die Gruppe der Nicht-Studienpatienten. Insgesamt lässt sich daraus jedoch kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten der Studienpatienten ableiten ($p = 0,2509$).

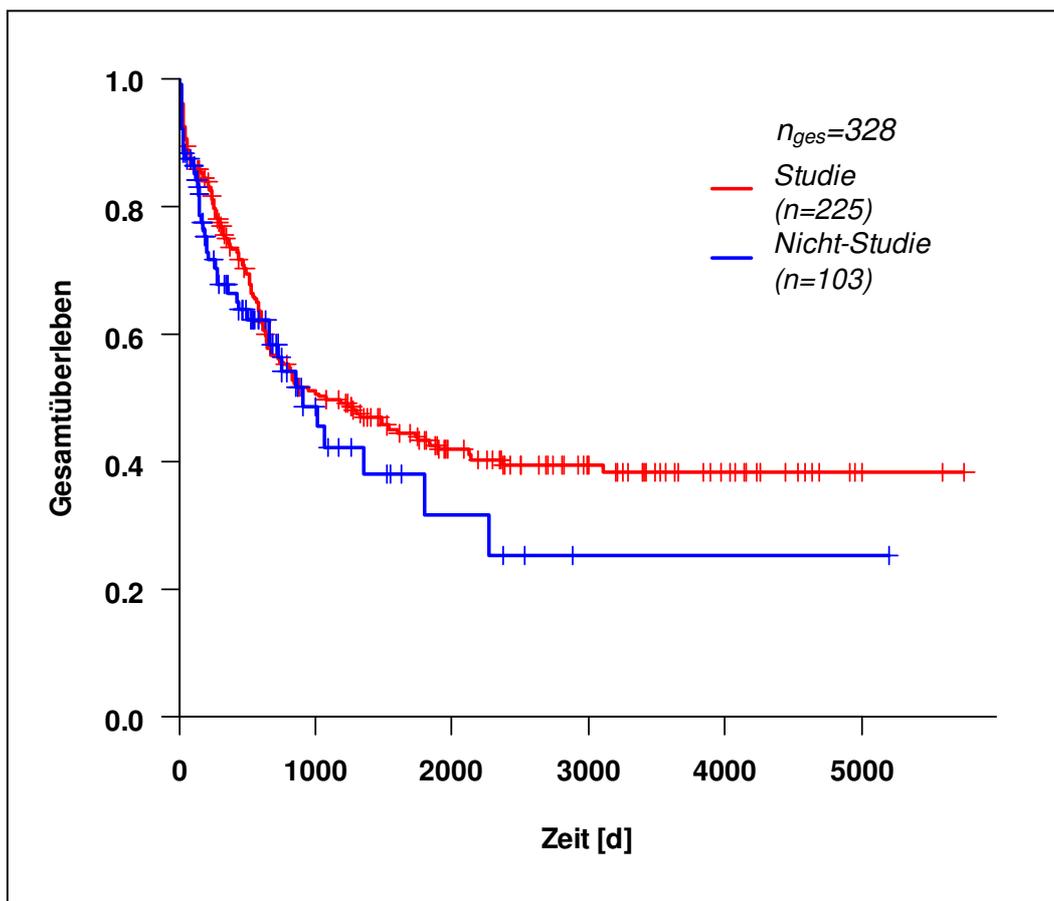


Abbildung 19: Gesamtüberleben bei Studien- und Nicht-Studienpatienten ($p = 0,2509$).

4.4.4 Therapieadhärenz an die Protokolle während der Induktionstherapie

In beiden Gruppen konnten jeweils 15 Fälle detektiert werden, in denen es zu Abweichungen vom Protokoll der Induktionstherapie gekommen war. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 7% bei in einer Studie behandelten Patienten, und 15% bei Nicht-Studienpatienten (vgl. Abbildung 20), bei welchen folglich annähernd doppelt so häufig – und auch signifikant öfter ($p = 0,0360$) - eine Therapieänderung erfolgt war.

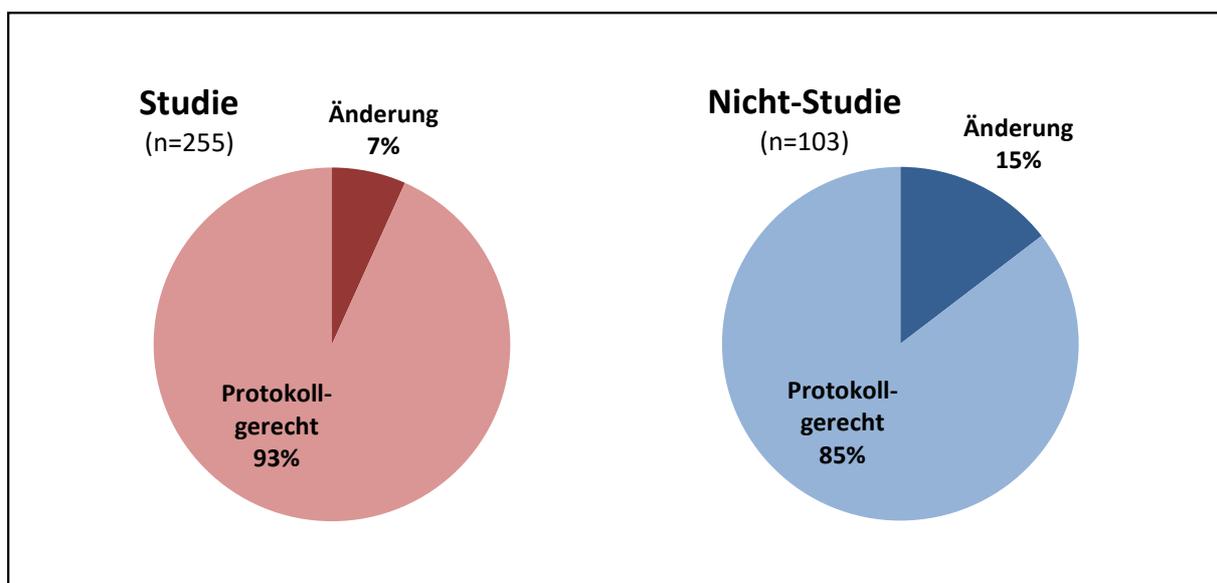


Abbildung 20: Relative Häufigkeit einer Therapieänderung während der Induktionstherapie bei Studien- und Nicht-Studienpatienten ($p = 0,0360$).

Tabelle 9 führt die jeweiligen Gründe für die Protokollabweichungen auf, die sich in beiden Gruppen ähneln: Infektionen und kardiale bzw. Blutungskomplikationen, bei denen z.T. gleichzeitig auch eine Infektion vorlag, sind jeweils die häufigsten Auslöser, die zu einer Therapieänderung führten. An zweiter Stelle folgen organotoxische Nebenwirkungen der Chemotherapie, bei Nicht-Studienpatienten gleichauf mit Therapieversagen. In einigen Fällen konnten die Anlässe, die Induktion nicht wie geplant durchzuführen, leider nicht ermittelt werden, aber es wäre wohl zu erwarten, dass diese sich auch entsprechend verteilen.

Wenn sich auch die Beweggründe in beiden Gruppen mehr oder weniger gleichen, so zeigt sich in der Art und Weise wie die Induktionsprotokolle modifiziert wurden doch ein recht deutlicher Unterschied, den Abbildung 21 veranschaulicht. Während es bei Studienpatienten in neun Fällen zu einer Unterbrechung bzw. Verzögerung der Therapie kam und nur zweimal ein Medikament weggelassen oder die Dosis reduziert wurde, war es bei den Nicht-Studienpatienten genau anders herum. Jeweils viermal wurde die Therapie abgebrochen oder nicht in vollem Umfang verabreicht.

Tabelle 9: Gründe für eine Therapieänderung bei Studien- und Nicht-Studienpatienten

	Studie (n=15)	Nicht-Studie (n=15)
Infektiöses Geschehen	4	3
Kardiales und infektiöses Geschehen	2	1
Blutung und infektiöses Geschehen	1	0
Kardiales Geschehen	1	1
Blutungskomplikation	1	0
Organtoxizität der Chemotherapie	3	2
Therapieversagen	1	2
Gründe nicht ermittelbar	2	6

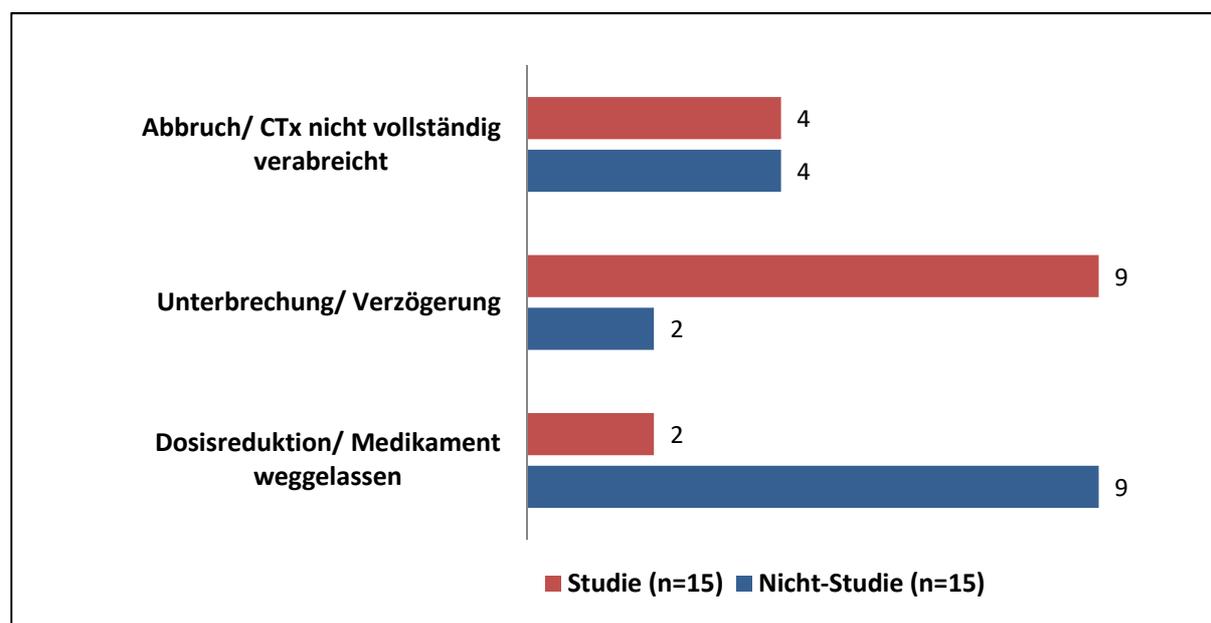


Abbildung 21: Art der Therapieänderung bei Studien- und Nicht-Studienpatienten

4.4.5 Subgruppenanalyse der mit s-HAM behandelten Patienten

Von den 145 Patienten, für die ursprünglich eine Induktion mit dem s-HAM-Schema geplant war, hatten sieben die Therapie nicht protokollgemäß erhalten, so dass diese bei den folgenden Ergebnissen nicht berücksichtigt sind. Dadurch beläuft sich Zahl der innerhalb von Studien behandelten s-HAM-Patienten auf 94, gegenüber 44 analog behandelten Nicht-Studienpatienten.

Die zuvor gemachten allgemeinen Beobachtungen bezüglich Alter und ELN-Risikoprofil lassen sich auch unter den s-HAM-Patienten feststellen: In der Studiengruppe liegt der Altersmedian etwas niedriger (59 vs. 61 Jahre) und ein günstiger Risikotyp ist häufiger bzw. ein ungünstiger seltener vertreten, während „Intermediate“ I und II in Summe fast gleich häufig auftreten (56% vs. 57%). Zudem ist festzuhalten, dass die Studienpatienten in der Postremissionstherapie häufiger einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden. Die Gesamtremissionsrate (ORR) war mit 82% in beiden Gruppen gleich hoch. Der Anteil der Patienten, die dabei nur eine komplette Remission mit inkompletter Regeneration (CRi) erreichen konnten, war jedoch unter den Studienteilnehmern größer (15% vs. 5%). Details zu den genannten Informationen sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: ELN-Risiko, Transplantationsstatus und Therapieansprechen von s-HAM-Patienten innerhalb und außerhalb von Studien (in Klammern jeweils absolute Werte).

	Studie (n=94)	Nicht-Studie (n=44)
ELN-Risiko		
Favorable	29% (27)	18% (8)
Intermediate I	36% (34)	30% (13)
Intermediate II	20% (19)	27% (12)
Adverse	15% (14)	25% (11)
Transplantationsstatus		
SZT	52% (49)	43% (19)
Keine SZT	40% (38)	45% (20)
Keine Angaben	7% (7)	11% (5)
Therapieansprechen		
ORR	82% (77)	82% (36)
→ CR	67% (63)	77% (34)
→ CRi	15% (14)	5% (2)
Blastenpersistenz	10% (9)	5% (2)
Frühtod	9% (8)	14% (6)

Auch im Gesamtüberleben konnte kein relevanter Vor- oder Nachteil zu Gunsten einer Gruppe nachgewiesen werden ($p = 0,8834$).

Die geschätzte Überlebensrate nach drei Jahren bei Nicht-Studienpatienten entspricht 70%. Dieser Wert ist jedoch unter Vorbehalt zu betrachten, da er aufgrund einer vergleichsweise kurzen medianen Nachbeobachtungszeit von nur 1,3 Jahren in der Nicht-Studiengruppe durch nur mehr zwei nicht zensierte Patienten zustande kommt, und daher eine hohe Ungenauigkeit aufweist. Gleiches gilt für das Plateau, das die Überlebenskurve der Nicht-Studienpatienten in Abbildung 22 ebenfalls bei 70% bildet.

Die mediane Nachbeobachtungszeit in der Studiengruppe beträgt 5,3 Jahre. Nach drei Jahren ergibt sich bei 45 noch nicht zensierten Patienten eine geschätzte Überlebensrate von 61%. Die Überlebenskurve flacht bei ca. 54% auf einen konstanten Wert ab.

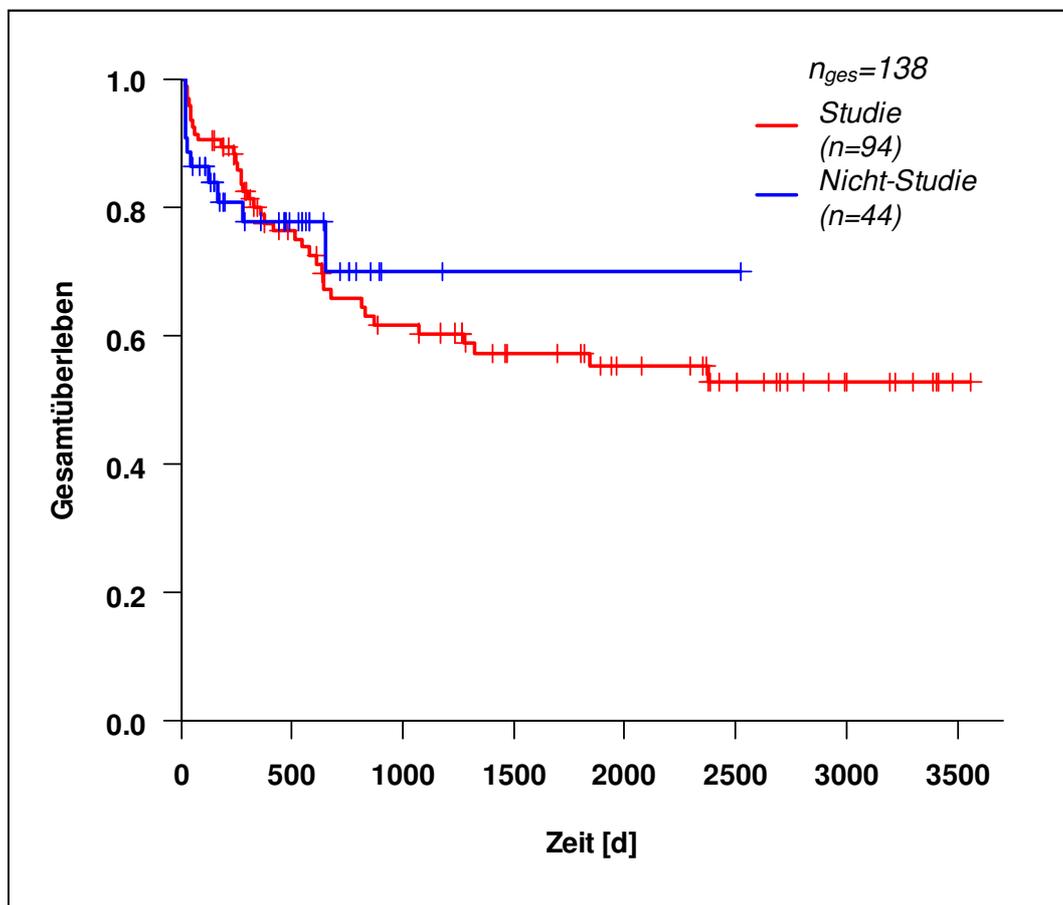


Abbildung 22: Gesamtüberleben bei s-HAM-Patienten innerhalb und außerhalb von Studien ($p = 0,8834$).

4.5 Vergleich von Zytopeniedauer, Transfusionsbedarf und Hospitalisationsdauer unter Induktionstherapie mit s-HAM bzw. TAD-HAM

Bei der Auswertung der Zytopeniedauer und des Transfusionsbedarfs wurden 29 s-HAM- und 17 TAD-HAM-Patienten aufgrund von Therapieänderung, Therapieversagen oder Früh Tod ausgeschlossen. Weitere Zensierungen resultieren jeweils aus fehlenden Angaben oder der unvollständigen Regeneration der entsprechenden Laborwerte.

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse, die nachfolgend noch im Detail vorgestellt werden, unter besonderer Berücksichtigung der jeweiligen Teilergebnisse bei Studien- bzw. Nicht-Studienpatienten grob zusammen.

Tabelle 11: Mediane Dauer der Leuko- und Thrombozytopenie, sowie medianer Bedarf an EKs und TKs während der Induktion mit s-HAM bzw. TAD-HAM (in Klammern jeweils die entsprechenden Werte nur für Studien-/ Nicht-Studienpatienten)

	s-HAM	TAD-HAM
d bis Leukozyten > 1.000/ μ l	30 (30/29)	48 (48/48)
d bis Thrombozyten > 20.000/ μ l	30 (31/30)	51 (46/54)
Bedarf EKs	10 (10,5/8,5)	13 (12/14)
Bedarf TKs	10 (10/9)	12,5 (12,5/12,5)

4.5.1 Dauer der kritischen Leukopenie

Die mediane Zeit bis zur Regeneration der Leukozytenzahl über einen Wert von 1.000/ μ l betrug unter Therapie mit s-HAM 30 Tage, bei einer Spannweite von 17 bis 55 Tagen, und 48 Tage unter TAD-HAM (Spannweite 28-83 d). Die Dauer der kritischen Leukopenie war damit im Vergleich bei s-HAM-Patienten hoch signifikant kürzer ($p < 0,001$). Der Unterschied beträgt dabei im Median 18 Tage. 25% der s-HAM-Patienten erreichten die kritische Leukozytenzahl von 1.000/ μ l bereits nach 26,5 Tagen und 75% nach 35,5 Tagen. Die entsprechenden Werte für TAD-HAM sind 44 bzw. 55 Tage (vgl. Abbildung 23).

4.5.2 Dauer der kritischen Thrombozytopenie

Die Graphen in Abbildung 24 gleichen denen in Abbildung 23, da die Zeit der kritischen Thrombozytopenie in der s-HAM Gruppe (Median 30 d, Spannweite 16-78 d) ebenfalls deutlich kürzer war als bei TAD-HAM-Patienten (Median 51d, Spannweite 29-89 d) ($p < 0,001$). Die deutliche Differenz der Mediane von 21 Tagen besteht mit 15 (27 vs. 42 d) und 20 Tagen (37 vs. 57 d) auch sehr ähnlich auf dem Niveau der 25 bzw. 75% Quartilen (vgl. Abbildung 24).

ERGEBNISSE

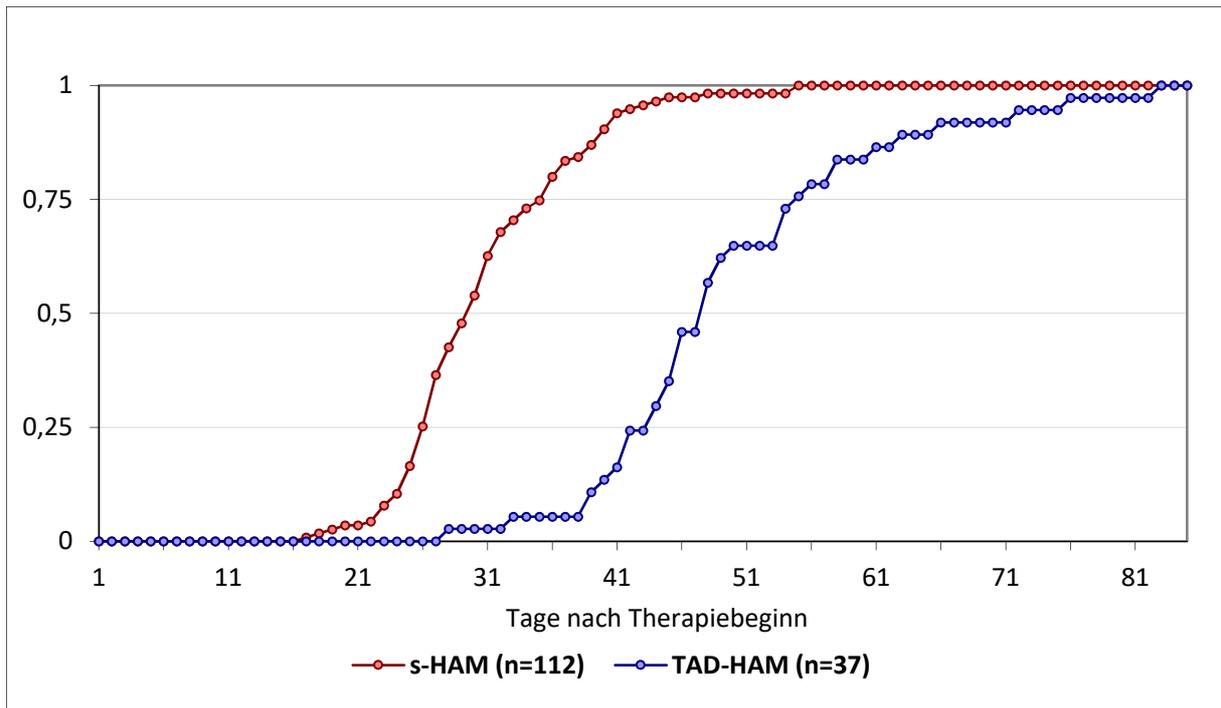


Abbildung 23: Dauer der kritischen Leukopenie ($< 1.000/\mu\text{l}$) bei Induktion mit s-HAM bzw. TAD-HAM, prozentuale Erholung ($p < 0,001$).

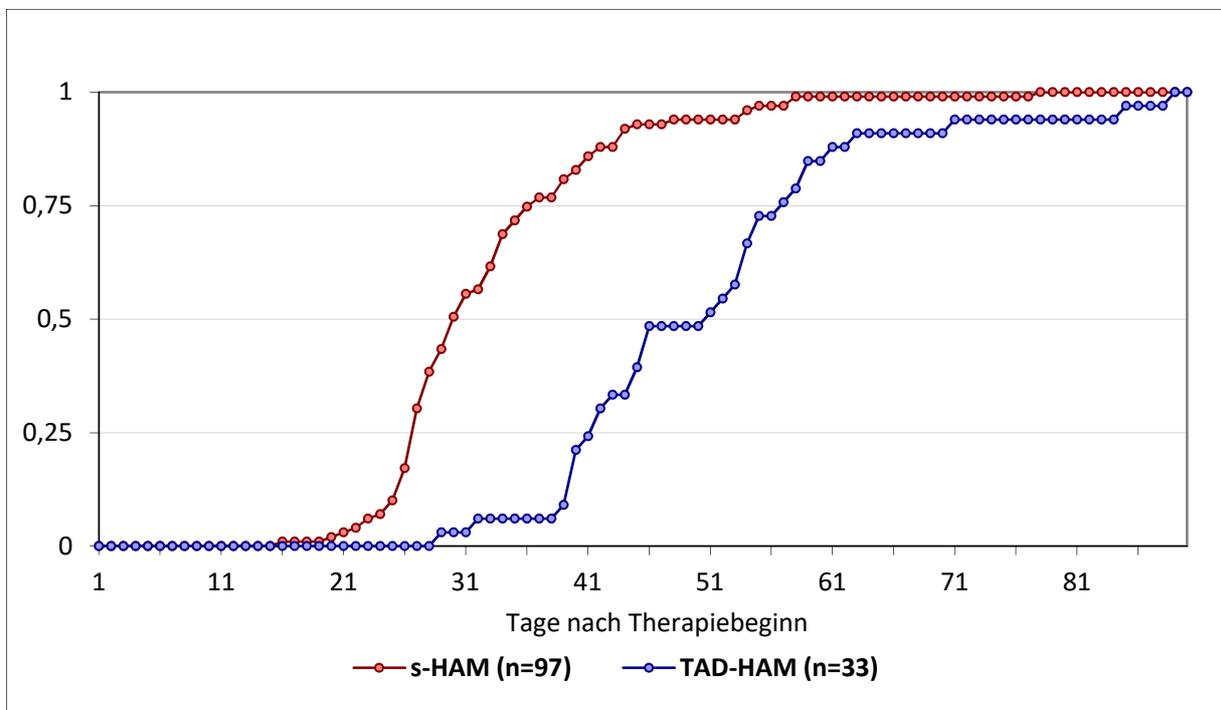


Abbildung 24: Dauer der kritischen Thrombozytopenie ($< 20.000/\mu\text{l}$) bei Induktion mit s-HAM bzw. TAD-HAM, prozentuale Erholung ($p < 0,001$).

4.5.3 Bedarf an Erythrozytenkonzentraten

Der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten im Rahmen der Induktionstherapie war bei s-HAM-Patienten mit im Median 10 transfundierten EKs signifikant geringer als unter TAD-HAM, wo im Median 13 Konzentrate verabreicht wurden ($p = 0,002$). In fünf Fällen hatten s-HAM-Patienten nur ein Minimum von 4 EKs erhalten, die mittleren 50% benötigten zwischen 8 und 14 Transfusionen. Der Maximalwert von 35 stellt hier lediglich einen Ausreißer dar, der unter 98 gewerteten Ergebnissen nicht wesentlich ins Gewicht fällt. In diesem Fall waren im Rahmen der Induktion zwei Aufenthalte auf der Intensivstation nötig gewesen, was auf einen komplizierten Verlauf schließen lässt. Er ist zudem der einzige Referenzwert der von dem entsprechenden der TAD-HAM-Gruppe mit maximal 22 EKs unterboten wird. Ansonsten war bei TAD-HAM-Patienten mindestens die Transfusion von 7 EKs nötig, der Bedarf der mittleren 50% lag zwischen 10 und 16 EKs.

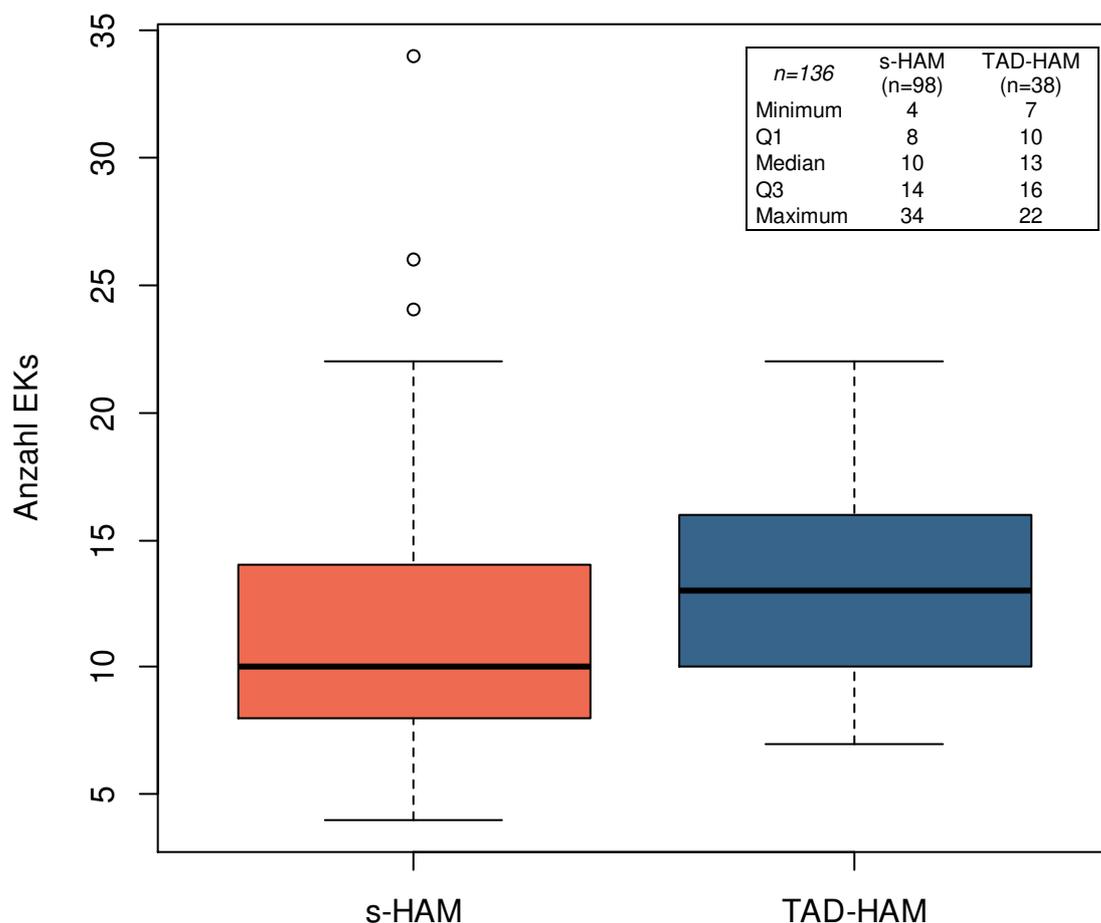


Abbildung 25: Anzahl der während der Induktion transfundierten EKs unter s-HAM bzw. TAD-HAM ($p = 0,002$).

4.5.4 Bedarf an Thrombozytenkonzentraten

Der mediane Bedarf an Thrombozytenkonzentraten entspricht nahezu den jeweils für Erythrozytenkonzentrate ermittelten Werten, nämlich 10 (s-HAM) bzw. 12,5 Konzentrate (TAD-HAM), und war dementsprechend in der s-HAM Gruppe ebenfalls signifikant niedriger ($p = 0,017$). Analog war dort auch der Mindestbedarf (3 vs. 6 TKs) geringer. Unter den Werten der s-HAM-Patienten finden sich mit 27, 33 und dem Höchstwert 39 drei vereinzelte Ausreißer. Unter TAD-HAM wurden maximal 26 TKs verabreicht. Der Interquartilsabstand erstreckt sich für s-HAM zwischen 8 und 14 und für TAD-HAM zwischen 9 und 17 TKs.

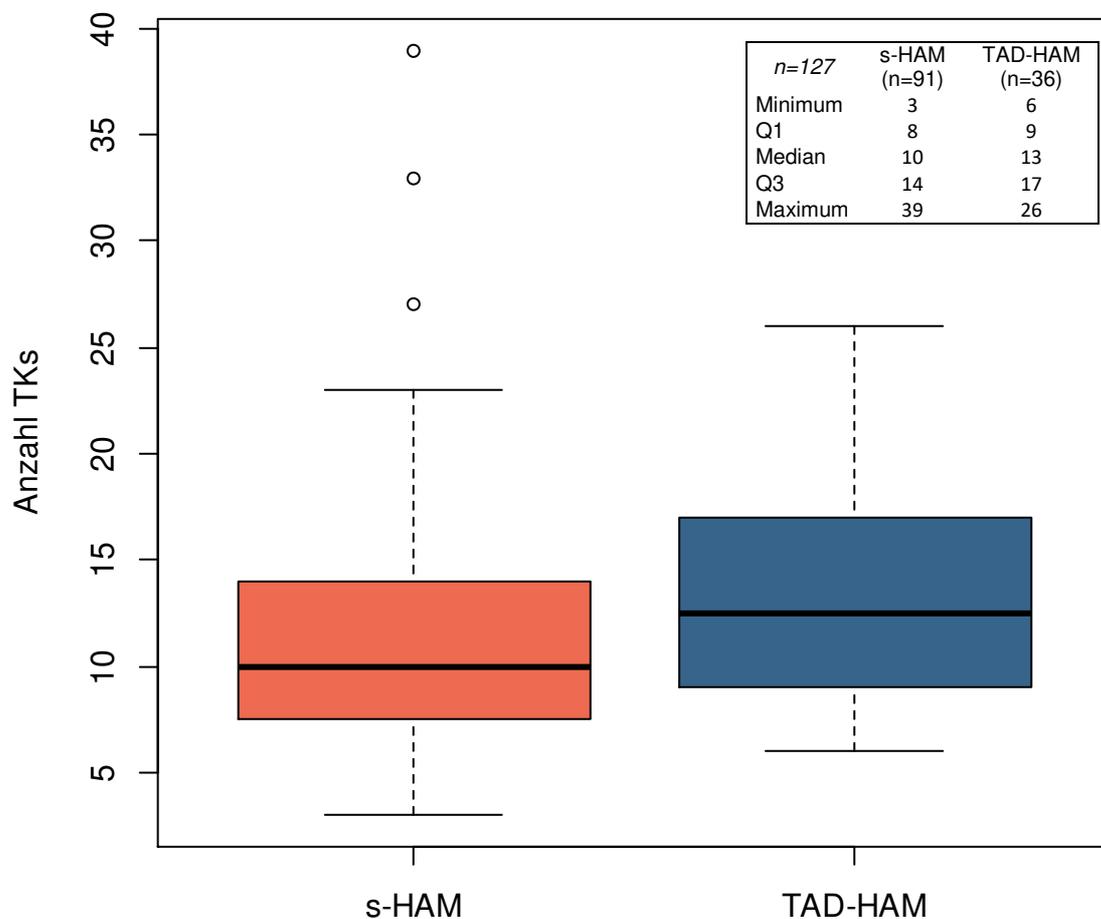


Abbildung 26: Anzahl der während der Induktion transfundierten TKs unter s-HAM bzw. TAD-HAM ($p = 0,017$).

4.5.5 Hospitalisationsdauer

Die mediane Hospitalisationsdauer war für s-HAM-Patienten mit 38 Tagen (Spannweite 21 – 97 d) deutlich kürzer als für TAD-HAM-Patienten mit 54 Tagen (Spannweite 39 – 101 d). Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,001$) und wird in Abbildung 27 illustriert. Für die mittleren 50% dauerte der Krankenhausaufenthalt bei einer Induktion mit s-HAM zwischen 33 und 45 Tage, bei einer Induktion mit TAD-HAM hingegen zwischen 48 und 62 Tage lang.

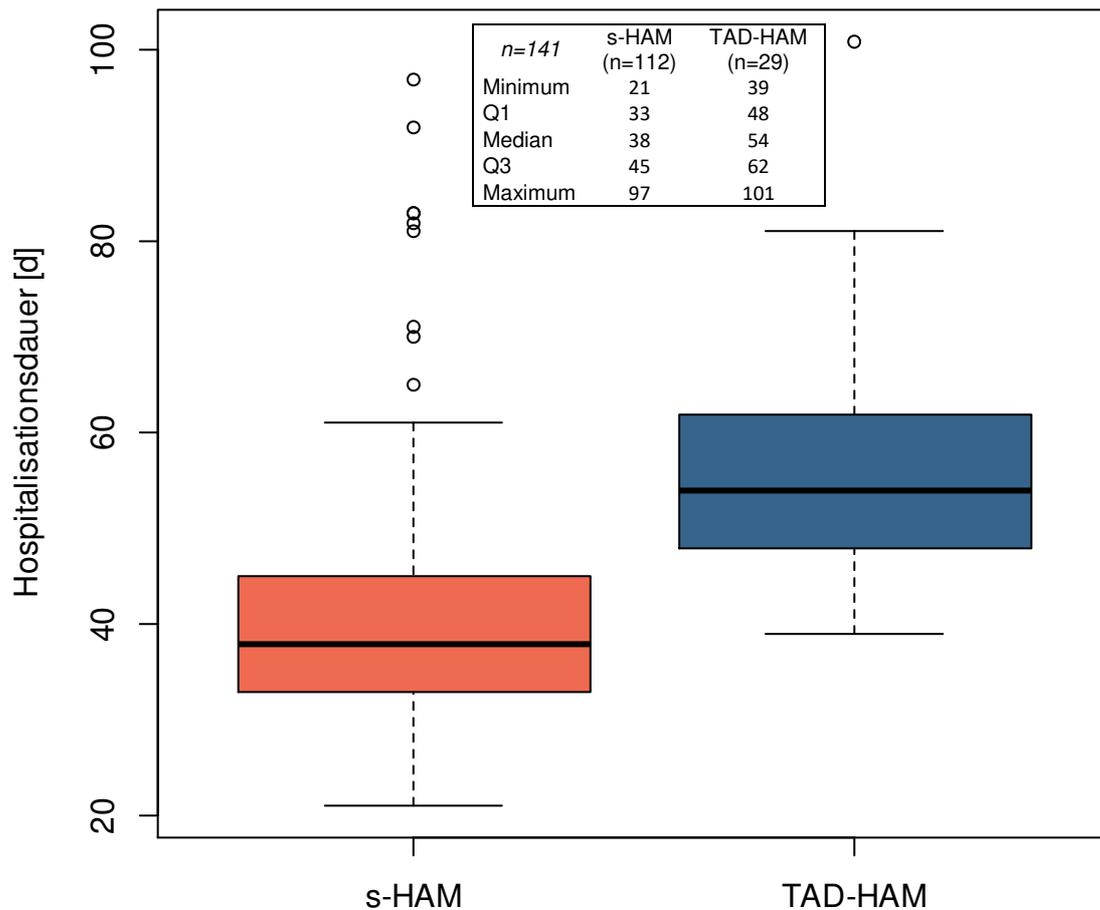


Abbildung 27: Hospitalisationsdauer bei Induktionstherapie mit s-HAM bzw. TAD-HAM ($p < 0,001$).

Im Falle der neun Ausreißer unter den s-HAM-Patienten mit Werten von 65 und mehr Tagen, sowie für den TAD-HAM-Patienten mit 101 Tagen Verweildauer, konnten jeweils Hinweise auf komplizierte Verläufe (Infektkomplikationen, Aufenthalte auf Intensivstation, durchgeführte Operationen, persistierende Thrombozytopenien) recherchiert werden.

5 DISKUSSION

5.1 Fröhrtodesfälle

AML-Patienten, die in kurativer Absicht behandelt werden, erhalten meist in Form einer Doppelinduktion zunächst eine Polychemotherapie, um eine erste Remission zu erzielen. Die durch die hohe Aggressivität der Chemotherapeutika verursachte Zytopenie geht dabei mit einem hohen Risiko für Komplikationen, wie schweren Infektionen oder Blutungen, und einer entsprechenden therapieassoziierten Mortalität einher [67-70]. Im Laufe der Zeit konnte jedoch eine deutliche Abnahme der Rate an Fröhrtodesfällen beobachtet werden [71, 72]. Obwohl dies nicht zuletzt an einer verbesserten Supportivtherapie durch effektivere Antibiotika und Antimykotika liegt [73-75], machen Infektionen nach wie vor den Hauptanteil unter den Todesursachen aus [76]. So konnte im Rahmen dieser Arbeit auch am LMU-Klinikum im Beobachtungszeitraum in 69% der Fröhrtodesfälle eine Infektion als Todesursache festgestellt werden. In Anbetracht dieser Tatsache ist, neben der weiteren Verbesserung der Supportivtherapie, sicher auch die mit dem s-HAM-Regime verfolgte Verkürzung der kritischen Zytopenie (s. 5.4, S.67) ein vielversprechender Ansatz zur Senkung der Fröhrtodesrate, welcher in Studien bereits erste Erfolge gezeigt hat [56].

Zur Beurteilung der am LMU-Klinikum beobachteten Fröhrtodesrate von 13% innerhalb der ersten 65 Tage ab Therapiebeginn (s. 4.2, S. 34) muss beachtet werden, dass die Definition eines Fröhrtodes nicht einheitlich gehandhabt wird. Bei einem Grenzwert von 56 bzw. 60 Tagen reichen die Literaturangaben von 6-20% [30, 72]. Immer häufiger wird jedoch ein Cutoff von 28-30 Tagen angewendet. Für dieses Kriterium sind in der Literatur für Patienten mit intensiver Induktionstherapie aktuelle Fröhrtodesraten zwischen 4 und 12% zu finden [30, 71, 72, 77]. Verwendet man für das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Gesamtkollektiv ebenfalls einen Grenzwert von 28 Tagen, so ergibt sich eine Quote von 7,4%. Die allgemeine Fröhrtodesrate am LMU-Klinikum bewegt sich somit auf einem Niveau mit den Werten aus aktuellen Publikationen.

Die Rationale einen Fröhrtod als Tod innerhalb von 28 Tagen zu definieren, rührt daher, dass gezeigt werden konnte, dass das Mortalitätsrisiko in den Wochen 3 und 4 nach Beginn der Induktion besonders hoch ist und im Anschluss daran deutlich abfällt [77]. Diese Erkenntnis bestätigt sich in der Verdichtung der Fröhrtodesfälle in den Wochen 3-5, die bei den Patienten am LMU-Klinikum beobachtet werden konnte (vgl. Abbildung 9, S.36). Ein anderer Ansatz

lautet dagegen, Früh Todesfälle innerhalb von 8 Wochen zu erfassen, um auch Todesfälle durch fehlendes Therapieansprechen mit einzubeziehen [78]. Für die vorliegende Arbeit wurde jedoch bewusst der Grenzwert von 65 Tagen gewählt, um im Folgenden speziell die Früh Todesraten der einzelnen Induktionsprotokolle mit denen in vorangegangenen Studien der AML-CG-Studiengruppe vergleichen zu können.

Für das 7+3-Schema war mit 25,8% eine Quote an Früh Todesfällen ermittelt worden, die deutlich über dem Gesamtwert liegt. Auch gegenüber der von Othus et al. berichteten 28-Tages-Sterblichkeit von 11% unter 7+3 wirkt dies drastisch hoch [72]. Einerseits erklärt sich diese Diskrepanz durch die zuvor erläuterten unterschiedlichen zeitlichen Cutoffs, andererseits ist zu berücksichtigen, dass die Rate von 11% an Zentren erhoben wurde, an denen 7+3 zu diesem Zeitpunkt als Standardinduktionstherapie verwendet wurde [72]. Für den Beobachtungszeitraum war in der AML-CG-Studiengruppe hingegen das klassische 7+3 seit längerem von dosisstärkeren Regimen als Standardtherapie abgelöst worden. Es ist daher anzunehmen, dass Patienten vor allem dann 7+3 erhielten, wenn die neuen Protokolle zu toxisch erschienen, also speziell bei älteren und multimorbiden Patienten. Diese Annahme wird dadurch bekräftigt, dass das Alter der mit 7+3 behandelten Patienten im Median bei 66 Jahren lag, 6 Jahre über dem Altersmedian von 60 Jahren im Hauptkollektiv der Patienten mit dosisstärkeren Induktionsprotokollen (vgl. 4.1 S. 31). Sowohl hohes Alter als auch schlechter Allgemeinzustand gelten als maßgebliche Risikofaktoren für ein frühes therapieassoziiertes Versterben [30, 77].

Bei der Betrachtung der Früh Todesraten für Doppelinduktion mit TAD-HAM bzw. HAM-HAM, sowie für die Applikation jeweils eines singulären Induktionsblocks TAD oder HAM, ist kritisch anzumerken, dass die Zuordnung zu den Schemata hier strikt „per protocol“ erfolgte. D.h. Patienten, für die TAD-HAM oder HAM-HAM vorgesehen war, die aber verstarben bevor der zweite Induktionsblock verabreicht werden konnte, wurden der TAD- bzw. HAM-Gruppe zugerechnet und nicht wie bei einem „Intention to treat“-Ansatz dem ursprünglich geplanten Doppelinduktionsschema. Dadurch erklären sich die deutlich höheren Früh Todesraten von TAD und HAM (34,2% und 14,3%) gegenüber den bemerkenswert niedrigen Werten von TAD-HAM und HAM-HAM (5,2% bzw. 6%). Trotz dieser Verzerrung ist eine höhere Quote an Früh Todesfällen bei Patienten mit nur einem Block Induktionstherapie auch unter dem Gesichtspunkt plausibel, dass in den Studien AML-CG 1999 und 2008 nur ein einzelner Block TAD oder HAM vor allem bei älteren (meist > 60 Jahre) bzw. multimorbiden Patienten verabreicht wurde, und ein zweiter Block HAM nur bei Persistenz von Leukämiezellen zur Anwendung kam [55, 58]. Das mediane Alter von Patienten mit TAD bzw. HAM betrug in der

vorliegenden Analyse jeweils 66 Jahre. Um einen sinnvollen Vergleich mit externen Daten anstellen zu können, ist es schließlich zielführend, einen gemeinsamen Wert für TAD, HAM, TAD-HAM und HAM-HAM heranzuziehen. Dieser beläuft sich auf 13% und entspricht damit dem Wert der allgemeinen Früh Todesrate am LMU-Klinikum im Beobachtungszeitraum (s.o.), sowie der 60-Tages Mortalität bei konventioneller Doppelinduktion in der AML-CG 2008 Studie [79]. In der AML-CG 1999 Studie lag die Mortalität innerhalb 65 Tagen unter Doppelinduktion dagegen bei 21% [56]. Als Erklärung für diese Diskrepanz kann eine wie oben beschriebene Verbesserung der Supportivtherapie in den Jahren nach Abschluss der AML-CG 1999 Studie im Februar 2005 diskutiert werden.

Die bei s-HAM-Patienten beobachtete Früh Todesrate von 9,6% deckt sich wiederum mit der in der AML-CG 2004 Studie registrierten Quote von 10% [56], in der AML-CG 2008 Studie lag die Sterblichkeit innerhalb 60 Tagen für s-HAM bei 12% [79]. Dass in der Subgruppe der Nicht-Studienpatienten die Rate mit 14% insignifikant höher war als in der Studiengruppe mit 9% ($p = 0,5307$; s. Tabelle 10, S.50), liegt vermutlich an dem häufigeren Vorliegen von Komorbiditäten bei Nicht-Studienpatienten und deren höherem Alter (s.u., 5.3). Insgesamt zeichnet sich das s-HAM-Protokoll jedoch durch die niedrigste Frühmortalität unter den am LMU-Klinikum angewendeten Schemata aus, was sicherlich auch auf die gegenüber der klassischen Doppelinduktion geringere hämatologische Toxizität zurückzuführen ist (s.u., 5.4). Die in der AML-CG 2008 Studie erreichte 60-Tages Mortalität von historisch niedrigen 5% bei einer Dosis von $1\text{g}/\text{m}^2$ AraC, also bei Patienten > 60 Jahre [57], unterstreicht weiterhin die Sicherheit und Durchführbarkeit des Protokolls auch bei dieser besonders von einem frühen Versterben gefährdeten Patientengruppe.

5.2 Überleben bei Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation

Auch wenn inzwischen bei einer Mehrzahl der AML-Patienten mittels Induktionstherapie eine Remission erreicht werden kann, würden sie aufgrund weiterhin persistierender leukämischer Zellen ohne weitere Behandlung dennoch früher oder später ein Rezidiv erleiden, was eine Postremissionstherapie unverzichtbar macht [53]. Im Wesentlichen stehen dafür zur Konsolidierung entweder eine allogene Stammzelltransplantation oder konventionelle chemotherapiebasierte Verfahren zur Verfügung. Stelljes et al. konnten anhand einer Matched-Pairs Analyse mit Teilnehmern der AML-CG 1999 Studie zeigen, dass eine allogene SZT als unabhängiger Faktor mit einem besseren Gesamtüberleben einhergeht [64]. Dementsprechend waren in der vorliegenden Analyse die Patienten ohne allogene SZT im Gesamtüberleben deutlich unterlegen (vgl. Abbildung 10, S.38). Es muss hier allerdings betont werden, dass gegenüber dem insgesamt verbesserten Gesamtüberleben ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko bei der Durchführung einer allogenen SZT im Vergleich zur Chemotherapie allein steht. Daher ist zu beachten, dass unter den Nicht-Transplantierten auch all diejenigen Patienten geführt werden, die aufgrund von hohem Alter, Komorbiditäten, oder schlechtem Allgemeinzustand - auch im Rezidiv - nicht für eine allogene SZT in Frage kamen, was sicherlich zu einem Bias führt.

ELN-Risiko

Für die Entscheidung, welche Postremissionstherapie gewählt wird, sind insbesondere auch Zyto- und Molekulargenetik ausschlaggebende Parameter [80]. So gibt die Betrachtung der einzelnen ELN-Risikogruppen weiteren Aufschluss darüber, welche Patienten von einer allogenen SZT konkret profitieren (vgl. Abbildung 12, S.40):

Bei günstigem Risikoprofil wurde bei nicht transplantierten Patienten ein gleichwertiges Langzeitüberleben ermittelt wie für Patienten mit allogener SZT (5-Jahres-Überleben 61% vs. 58%, $p = 0,8352$; s. 4.3.1, S.37). In der Untersuchung von Stelljes et al. ist für Patienten mit günstiger Zytogenetik und konventioneller Postremissionstherapie ebenfalls ein weitgehend identisches Langzeitgesamtüberleben im Vergleich zu allogener SZT beschrieben [64]. Diese Beobachtungen bestätigen die aktuell gängigen Therapieempfehlungen, wonach bei diesem Risikoprofil eine konventionelle Postremissionstherapie als Mittel der Wahl gilt und eine SZT erst im Rezidiv empfohlen wird [59-61]. Aufgrund der Therapieempfehlung ist auch der vergleichsweise sehr hohe Anteil von „Favorable“ (37% vs. 16%; vgl. Abbildung 11, S.39) unter Nicht-Transplantierten zu erklären.

Deutlich präsentiert sich dagegen der Unterschied in der Risikogruppe „Adverse“: Hier steht ein geschätztes 5-Jahres-Gesamtüberleben ohne allogene SZT von < 10% einer Langzeitüberlebensrate von knapp 50% bei Patienten mit Transplantation gegenüber. Es ist davon auszugehen, dass hier vorrangig nur dann auf eine allogene SZT verzichtet wurde, wenn kein geeigneter Spender zur Verfügung stand, oder Alter und klinischer Zustand des Patienten eine Transplantation mitsamt Konditionierung nicht zuließen, denn es ist bereits bekannt, dass für Patienten mit diesem Risikoprofil eine allogene SZT die einzig effektive Möglichkeit für ein langfristiges Überleben darstellt [61, 62, 81, 82].

Für die beiden intermediären Risikotypen existiert hingegen bislang noch kein allgemeiner Konsens bezüglich der zu bevorzugenden Postremissionstherapie, obwohl bei Koreth et al. und Stelljes et al. ein Vorteil zugunsten einer SZT in Hinblick auf Gesamt- bzw. rezidivfreies Überleben gesehen wurde [61, 64]. Das schlechtere Gesamtüberleben in den Gruppen „Intermediate“ I und II bei Patienten ohne allogene SZT in der vorliegenden Analyse legt allerdings ebenfalls nahe, dass eine Transplantation bei diesen Patienten zu bevorzugen ist. Für beide Gruppen war der Unterschied jeweils signifikant („Intermediate“ I $p < 0,001$; „Intermediate“ II $p = 0,0158$;). Für wirklich tragfähige Aussagen zu diesem Thema gilt es jedoch die Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien abzuwarten, wie z.B. der ETAL-1 der Studienallianz Leukämie, die sich konkret mit der Rolle einer SZT in der Postremissionstherapie bei intermediärem Risikoprofil befasst [83].

Induktionstherapie

Der Effekt unterschiedlicher Induktionsprotokolle auf das langfristige Outcome scheint eher gering zu sein, da zwischen den konventionellen Doppelinduktionsprotokollen und der dosisdichten Doppelinduktion mit s-HAM kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (vgl. Abbildung 13, S.42). Das Langzeitüberleben bewegt sich dabei für diese Patienten um die 40% und damit in dem Bereich, der auch bei Stelljes et al. für Doppelinduktion und konventionelle Postremissionstherapie dokumentiert ist (46% nach 7 Jahren [64]). Das schlechtere Abschneiden von TAD und HAM ist dadurch zu erklären, dass diese, wie zuvor bereits erläutert, vor allem bei älteren Patienten mit mehr Komorbiditäten zur Anwendung kamen (s.o., 5.1). Alles in allem sind die Fallzahlen in den einzelnen Kohorten jedoch sehr gering und die jeweilige Zusammensetzung bezüglich des Risikoprofils sehr heterogen (vgl. Abbildung 14, S.42), so dass diese Analyse nur begrenzten Aufschluss geben kann.

Todesursachen

Die Untersuchung der Todesursachen unterstreicht, dass das Hauptrisiko zu Versterben für Patienten ohne allogene SZT von einem AML-Rezidiv ausgeht: Eine geschätzte Quote von nur

7% nicht leukämiebedingter Todesfälle ist sehr niedrig und deckt sich mit der bei Stelljes et al. festgestellten Nicht-Rezidiv-Mortalität von 6% bei konventioneller Post-remissionstherapie [64]. In diesen wenigen Fällen waren Herz-Kreislaufkrankungen gefolgt von Krebsleiden ursächlich für das Versterben, welche auch die beiden häufigsten Todesursachen in der deutschen Normalbevölkerung darstellen [84]. Von einer relevanten Mortalität durch toxische Spätfolgen der Chemotherapie ist hier folglich nicht auszugehen.

5.3 Vergleich von Studienpatienten und Nicht-Studienpatienten

Wie eingangs bereits erwähnt, werden neue Ansätze zur Behandlung der AML oder Möglichkeiten zur Verbesserung bestehender Therapien in klinischen Studien getestet und evaluiert. Anhand der gewonnenen Studienergebnisse werden Empfehlungen und Standards erarbeitet, die letztlich für die Gesamtheit der Patienten mit dieser Diagnose Geltung besitzen. Verschiedene Auswertungen haben jedoch gezeigt, dass die Zusammensetzung von Studienkollektiven vor allem in Bezug auf wesentliche Risikofaktoren meist nicht mit der in der Grundgesamtheit der an AML Erkrankten übereinstimmt [85-87]. Die externe Validität, also die Generalisierbarkeit der Erkenntnisse, die aus den klinischen Therapiestudien gewonnen werden, erscheint somit in Frage gestellt. In Anbetracht dieser Erkenntnisse ist in den letzten Jahren das Interesse an Registerstudien, wie z.B. denen von Juliusson et al. oder Shah et al. mit Daten aus dem Swedish Acute Leukemia Registry bzw. dem SEER [30, 41], die Aussagen über ein weitestgehend unselektiertes Patientengut erlauben, gewachsen.

Patientenalter

Den genannten Untersuchungen zufolge sind die Patienten in Studienkollektiven jünger als die Allgemeinheit der Erkrankten, was im Wesentlichen daran liegt, dass ein hohes Alter in vielen Studien ein Ausschlusskriterium darstellt [85, 86]. Nach einem zu hohen Alter ist der zweithäufigste Ausschlussgrund das Bestehen von schwerwiegenden Komorbiditäten [85, 86]. So lässt sich auch die Altersdiskrepanz, die in der vorliegenden Arbeit zwischen Studien- und Nicht-Studienpatienten festgestellt wurde, erklären: Laut dem Studienprotokoll der AML-CG 2008 waren nämlich Patienten ab 60 Jahren auszuschließen, die beim Vorliegen komplexer Karyotypen als „unfit for allogeneic transplantation“ eingestuft wurden [58]. Außerdem waren schwere Begleiterkrankungen, wie z.B. respiratorische oder Herz-, Leber- und Niereninsuffizienz, die bei älteren Patienten häufiger bei Erstdiagnose bestehen [88], ebenfalls Ausschlusskriterien in allen drei AML-CG Studien, die für diese Betrachtung relevant waren [55, 56, 58].

Risikoprofil

Das höhere Alter der Patienten, die außerhalb von Studien in kurativer Absicht am LMU-Klinikum behandelt wurden, liefert auch einen Erklärungsansatz für den beobachteten (wenn auch nicht signifikanten) Unterschied in der Verteilung der ELN-Risikogruppen, da deren Auftreten altersabhängig variiert: Die Kategorie „Favorable“ wird allgemein häufiger bei Jüngeren (< 60 Jahre) beobachtet, „Adverse“ dagegen öfter bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) [59]. Zudem wurden wie oben erwähnt ältere Patienten mit zytogenetisch komplexen

Karyotypen, die folglich der Gruppe „Adverse“ zuzuordnen sind, bei Kontraindikationen gegenüber einer allogenen SZT von der AML-CG 2008 Studie ausgeschlossen [58]. In den Publikationen von Mengis et al., Dechartres et al. und Ostgard et al., die sich mit dem Vergleich von Studienkollektiven gegenüber Nicht-Studienpatienten befassen, wurde das tumorgenetische Risiko zwar nicht gemäß der ELN-Klassifikation eingeteilt und verglichen, jedoch wurde auch hier ein prognostischer Vorteil für Studienpatienten festgestellt, da eine günstige Zytogenetik bei Studienpatienten häufiger [86, 87], bzw. eine ungünstige Zytogenetik seltener vorkam [85].

Gesamtüberleben

Ein elementares Kriterium, nach dem der Nutzen neuer Therapien bzw. Therapieprotokolle bewertet wird, ist unter anderem das Gesamtüberleben. In Bezug auf diesen Gesichtspunkt wird in der Literatur von einer zum Teil deutlichen Überlegenheit zu Gunsten der für Studien selektierten Patienten berichtet [30, 85, 87]. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass das Kollektiv, mit dem die Studienpatienten verglichen wurden, im Falle der Registerstudie von Juliusson et al. die globale Population der AML-Patienten in Schweden darstellt, also Studien- und Nicht-Studienpatienten einschließlich derer, die als nicht fit für eine intensive Therapie eingestuft, und demnach mit einer palliativen Chemotherapie oder „Best supportive care“ behandelt wurden [30]. Im Fall der Untersuchung von Mengis et al. beinhaltete die Vergleichsgruppe ebenfalls palliativ und rein supportiv behandelte Patienten. Zusätzlich wurde jedoch, analog zur vorliegenden Arbeit, eine Gegenüberstellung nur in kurativer Intention therapierter Patienten vorgenommen, mit dem Resultat, dass sich für die Studienpatienten lediglich eine Tendenz für ein besseres Gesamtüberleben zeigte, aber kein signifikanter Unterschied [85]. Diese Beobachtung zeigt sich konsistent mit den entsprechenden Ergebnissen dieser Arbeit (s. 4.4.3, S.47). Bei Ostgard et al. wurden ebenfalls nur Patienten mit kurativ-intensiver Therapie verglichen, wobei der Überlebensvorteil der Studiengruppe allerdings wiederum signifikant war [87].

Ursächlich ist die zum Teil signifikante Unterlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens der Nicht-Studienpatienten am naheliegendsten auf das ungünstigere Alters- und tumorgenetische Risikoprofil in dieser Gruppe zurückzuführen (s.o.) [85, 87]. Ein unabhängiger positiver Einfluss auf das Outcome durch die bloße Teilnahme an einer klinischen Studie, wie er vielfach diskutiert wird [89-91], scheint dagegen eher unwahrscheinlich, zumal auch noch andere mögliche Einflussfaktoren wie z.B. die höhere Therapieadhärenz im Rahmen von Studien (s.u.) zu bedenken sind, sicher ausgeschlossen werden kann er jedoch nicht.

S-HAM Subgruppe

Um in Studien- und Nicht-Studiengruppe eine möglichst vergleichbare Ausgangslage im Sinne eines Matching zu schaffen und eine Aussage über den Effekt des Faktors „Studienteilnahme“ treffen zu können, erscheint es sinnvoll, nur Patienten miteinander zu vergleichen, die eine intensive Therapie in kurativer Absicht erhalten haben. In der Untersuchung von Ostgard et al. wurde dies zwar wie erwähnt berücksichtigt (s.o.), es wird jedoch darauf verwiesen, dass die verschiedenen zur Induktion eingesetzten Regime in den verglichenen Gruppen unterschiedlich verteilt waren [87]. Eine noch höhere Genauigkeit diesbezüglich kann erreicht werden, indem nur Patienten verglichen werden, bei denen durchweg das identische Induktionsschema zur Anwendung gekommen ist. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit die zuvor angestellten Untersuchungen nochmals gesondert anhand der Subgruppe der s-HAM-Patienten überprüft: Die hier bezüglich Alter und Risikoprofil gemachten Beobachtungen entsprechen den zuvor bereits ausgeführten Erkenntnissen. Im Gesamtüberleben konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden, wobei jedoch anzumerken ist, dass die mediane Nachbeobachtungszeit in der Nicht-Studiengruppe relativ kurz ist. Eine Erfassung von Nicht-Studienpatienten in einem Register kann diesbezüglich sicherlich zu einer Verbesserung der Datenlage beitragen und befindet sich am LMU-Klinikum bereits im Aufbau. Darüber hinaus war das Therapieansprechen in beiden Gruppen gleich hoch (ORR jeweils 82%). Dass unter Studienpatienten die CRi-Rate höher war (15% vs. 5%), liegt unter Umständen daran, dass im Rahmen der AML-CG 2004 Studie s-HAM zum Teil auch in einer Eskalationsstufe mit höherer Gesamtdosis und folglich stärkerer Zytotoxizität verabreicht wurde [56]. Die Ansprechraten waren konsistent mit den im Rahmen der AML-CG Studien 2004 und 2008 für s-HAM ermittelten Werten (83% bzw. 77%) [56, 57].

Diese Erkenntnisse untermauern einerseits die Validität der Ergebnisse der AML-CG Studien und zeigen außerdem, dass am LMU-Klinikum die Behandlung von AML-Patienten innerhalb oder außerhalb einer klinischen Studie als gleichwertig betrachtet werden kann.

Therapieadhärenz

Nicht nur im Hinblick auf die Zusammensetzung von Studien- gegenüber Nicht-Studienkollektiven konnten Unterschiede detektiert werden, sondern auch bezüglich der Umsetzung der Therapie: Bei Nicht-Studienpatienten wurde die geplante Induktionschemotherapie häufiger nicht wie geplant verabreicht. Dies war auch bei Ostgard et al. aufgefallen, wo Nicht-Studienpatienten häufiger einen geplanten zweiten Block einer Doppelinduktion nicht erhalten hatten [87].

Ein Erklärungsansatz für diese Beobachtung ergibt sich aus der zuvor schon ausgeführten Feststellung, dass Nicht-Studienpatienten tendenziell ein höheres Alter und mehr Komorbiditäten aufweisen (s.o.). Dadurch ist davon auszugehen, dass aufgrund von Toxizität die Chemotherapie weniger gut vertragen wird und häufiger eine Anpassung der Dosis nötig ist. Dementsprechend wurde in der vorliegenden Arbeit in dieser Gruppe beim Auftreten von Komplikationen relativ häufig die Dosis der Chemotherapie reduziert oder ein Medikament des jeweiligen Regimes erst gar nicht verabreicht.

Sofern bei Studienpatienten die Induktion nicht wie geplant durchgeführt werden konnte, wurde dagegen seltener die Gesamtdosis der Chemotherapie reduziert, sondern meist so verfahren wie es das Studienprotokoll der AML-CG 2008 vorsieht: Bei Komplikationen sollte die Chemotherapie unterbrochen und nach eingetretener Besserung wieder aufgenommen werden, eine Dosisreduzierung war nicht protokollkompatibel [58]. Bei diesem Verfahren wird zumindest die verabreichte Dosis protokollgetreu verabreicht und ein eventuell verfälschender Effekt die auf Studienergebnisse bezüglich der Induktionstherapie möglichst gering gehalten. Dies erscheint einleuchtend, da klinische Studien meist (wie auch im Falle der AML-CG 2004 und 2008 [58]) nach dem „Intention to treat“-Prinzip ausgewertet werden und die Studienergebnisse eine höhere Robustheit und Aussagekraft aufweisen, wenn ein hoher Anteil der Patienten die Therapie auch tatsächlich „per protocol“ erhalten hat.

5.4 Vergleich der Induktionsprotokolle s-HAM und TAD-HAM

Zytopeniedauer

In Folge der AML-CG Studien 2004 und 2008 wurde s-HAM als neues Standardregime zur Induktionstherapie in der AML-CG-Studiengruppe etabliert. Grund dafür war unter anderem die Verkürzung der kritischen Zytopeniedauer unter s-HAM: Die Leukopeniedauer ($< 1.000/\mu\text{l}$) konnte um über zwei Wochen von 46 Tagen (AML-CG 2004) bzw. 45 Tagen (AML-CG 2008) unter Doppelinduktion auf 31 bzw. 29 Tage reduziert werden. Die Dauer der Thrombozytopenie ($< 20.000/\mu\text{l}$) wurde in der AML-CG 2008 von 46 auf 33 Tage gesenkt [56, 57]. Diese Ergebnisse ließen sich in der vorliegenden Arbeit reproduzieren (s. 4.5, S.52 ff. und vgl. Tabelle 12), wobei ein Teil der einbezogenen Patienten auch Teilnehmer an den beiden entsprechenden AML-CG Studien waren. Insbesondere wurden aber auch die Daten von Patienten ausgewertet, die nicht im Rahmen einer der Studien behandelt worden waren. Dass die ermittelten Werte (auch in Bezug auf Transfusionbedarf, s.u.) weitestgehend konsistent sind, wenn man sie separat Studien- und Nicht-Studienpatienten aufschlüsselt (vgl. Tabelle 11, S.52), spricht für die externe Validität der Ergebnisse der AML-CG Studien. Die im Vergleich mit den Studienergebnissen etwas höheren medianen Werte für TAD-HAM in dieser Arbeit sind eventuell durch die vergleichsweise kleine Patientenzahl in dieser Gruppe bedingt.

Bei der Auswertung der AML-CG 2004 Studie stand noch die Frage im Raum, ob die Verkürzung der Zytopenie (damals war nur die Regeneration der Leukozytenzahl untersucht worden) auch durch den häufigeren Einsatz von G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) zur Unterstützung der Granulozytenregeneration bei s-HAM-Patienten begünstigt sein könnte [56]. Die nun beobachtete schnellere Regeneration der Thrombozyten, welche nicht durch G-CSF beeinflusst wird, unterstreicht jedoch, dass dieser Effekt zu Recht dem s-HAM-Regime zugerechnet wurde.

Tabelle 12: Mediane Dauer der kritischen Leukopenie und Thrombozytopenie in Tagen für s-HAM bzw. konventionelle Doppelindiktion (TAD-HAM bzw. HAM-HAM) gemäß den Ergebnissen der Studien AML-

CG 2004 und 2008, sowie der vorliegenden Arbeit [56, 57]. In Klammern die entsprechenden Werte jeweils nur für Nicht-Studienpatienten.

		AML-CG		
		2004	AML-CG 2008	Diese Arbeit
Leukopenie	s-HAM	31	29	31 (29)
	Doppelinduktion	46*	45	48 (48)
Thrombozytopenie	s-HAM	-	33	30 (30)
	Doppelinduktion	-	46	51 (54)

*historische Vergleichsdaten aus der AML-CG 1999 Studie

Transfusionsbedarf

Als positiver Effekt der geringeren Knochenmarks-Toxizität unter s-HAM gegenüber einer konventionellen Doppelinduktion war bereits eine niedrigere Rate an schweren Infektionen bzw. Frühodesfällen infolge der verkürzten Leukopenie postuliert worden [56, 57]. Nun konnte gezeigt werden, dass durch die kürzere Zytopeniedauer während der Induktion auch ein signifikant geringerer Bedarf sowohl an Erythrozytenkonzentraten (Median 10 vs. 13 EKs) als auch Thrombozytenkonzentraten (Median 10 vs. 12,5 TKs) im Vergleich zu TAD-HAM besteht.

Das s-HAM-Protokoll wurde erstmals 2004 eingesetzt und hat, wie zuvor erwähnt, das TAD-HAM-Protokoll als Standardtherapie in der AML-CG-Studiengruppe abgelöst, weshalb es in der jüngeren Vergangenheit deutlich häufiger verwendet wurde als TAD-HAM oder 7+3. Spätestens seit den Behandlungsempfehlungen des ELN aus dem Jahr 2010 wird für die Transfusion von TKs ein strengerer Grenzwert von $< 10.000/\mu\text{l}$ anstatt der lange Zeit üblichen Thrombozytenzahl von $< 20.000/\mu\text{l}$ als Transfusionstrigger angewendet [36, 65, 66]. Diese Änderung in der Transfusionspraxis könnte folglich beeinflusst haben, dass im Beobachtungszeitraum unter s-HAM ein geringerer Bedarf an TKs als unter TAD-HAM zu verzeichnen ist. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass der Grenzwert von $10.000/\mu\text{l}$ auch schon für TAD-HAM-Patienten in der AML-CG 2008 Studie galt [58]. Vor allem spricht aber auch der gleichermaßen niedrigere Bedarf an EKs unter s-HAM gegen eine derartige Verzerrung, denn der dafür etablierte Trigger eines Hämoglobinwerts von $< 8 \text{ g/dl}$ bestand über den gesamten Beobachtungszeitraum unverändert [36].

Eine Reduktion der Transfusionsrate ist aus verschiedenen Gründen zu begrüßen: Zum einen birgt jede Übertragung von Blutprodukten das Risiko von transfusionsspezifischen

Komplikationen, wie z.B. hämatologischen Transfusionsreaktionen oder einer transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz, darüber hinaus wird jedoch auch immer häufiger ein mengenabhängiger negativer Effekt von Bluttransfusionen auf das Patientenoutcome diskutiert [92]. Insbesondere für AML-Patienten hat sich gezeigt, dass eine niedrige Transfusionsintensität während der Induktionstherapie, sowohl von EKs als auch TKs, einen positiven prognostischen Faktor bezüglich Therapieansprechen und Gesamtüberleben darstellt [93]. Hinzu kommt die Tatsache, dass es in Deutschland bereits jetzt immer wieder zu Engpässen in der Versorgung mit Blutprodukten kommt und dieser Trend sich Prognosen zufolge in der Zukunft weiter verschärfen wird [94-96]. Die WHO fordert deshalb bereits seit längerem den Verbrauch von Blutprodukten durch verschiedene Maßnahmen zu reduzieren [97]. Auch der ökonomische Gesichtspunkt eines geringeren Transfusionsaufkommens ist nicht zu vernachlässigen, da Bluttransfusionen einen nicht zu unterschätzenden Kostenfaktor darstellen [98, 99].

Hospitalisationsdauer

Neben einem geringeren Transfusionsbedarf war für s-HAM-Patienten auch die Krankenhausaufenthaltsdauer im Rahmen der Induktion im Median um über zwei Wochen kürzer als bei einer Therapie mit TAD-HAM (38 d vs. 54 d; s. 4.5.5, S.56). Dies zeigt sich konsistent zu den Beobachtungen der AML-CG 2008 Studie (37 Tage bei s-HAM vs. 49 Tage bei Doppelinduktion [79]). Die Diskrepanz liegt unter anderem schon in der zeitlichen Abfolge des jeweiligen Applikationsschemas begründet: Während bei protokollgerechter Verabreichung der zweite Induktionsblock von TAD-HAM erst an Tag 21 begonnen wird, ist die Applikation von s-HAM bereits nach 11 Tagen beendet (vgl. Tabelle 4, S.20). Im frühesten Fall war daher eine Entlassung nach s-HAM bereits nach 21 Tagen zu verzeichnen, was bei TAD-HAM aus rein protokolltechnischen Gründen gar nicht möglich wäre. Die unterschiedliche zeitliche Abfolge der Medikamentenapplikation spielt sicherlich die maßgeblichste Rolle, ist allerdings nicht als alleinige Ursache für die unterschiedliche mediane Verweildauer in Betracht zu ziehen.

Üblicherweise werden Patienten nach der Induktionstherapie erst entlassen, wenn eine ausreichende Regeneration des Blutbildes (d.h. Unabhängigkeit von Transfusionen) vorliegt, um Komplikationen wie schweren Infektionen oder Blutungen vorzubeugen. Diese Praxis spiegelt sich in der Beobachtung wieder, dass bei den Patienten mit besonders langer Aufenthaltsdauer in vielen Fällen eine persistierende Thrombozytopenie mit Transfusionsbedarf vorlag und legt nahe, dass die kürzere Hospitalisationsdauer unter s-HAM mitunter auch aus der kürzeren Zytopeniedauer resultieren könnte.

Da das s-HAM-Protokoll „jünger“ ist als TAD-HAM (s.o.) könnte schließlich noch ein Bias zugunsten von s-HAM aufgrund weniger komplizierter Verläufe durch eine im Laufe der Zeit verbesserte Supportivtherapie (wie z.B. effektivere Antimykotika) angenommen werden. Wie Tabelle 13 jedoch zeigt, unterliegen die medianen Hospitalisationszeiten im zeitlichen Verlauf keinen wesentlichen Änderungen, so dass nicht von einem derartigen Effekt auszugehen ist.

Tabelle 13: Mediane Hospitalisationsdauer (in d) für s-HAM- und TAD-HAM-Patienten im Beobachtungszeitraum, gestaffelt nach 4-Jahres-Intervallen.

	1999 - 2002	2003 - 2006	2007 - 2010	2011 - 2014
s-HAM	-	37,5 (n=30)	38,5 (n=48)	38 (n=43)
TAD-HAM	53,5 (n=12)	55,5 (n=9)	50 (n=3)	55 (n=5)

Eine gezielte Verkürzung der Hospitalisationsdauer von AML-Patienten, indem Patienten noch in der Phase der Zytopenie nach Hause entlassen werden (sog. „Outpatient Management“), ist Gegenstand aktueller Studien [100, 101]. Man verspricht sich davon unter anderem eine Reduktion der Kosten für die AML-Therapie, denn Analysen haben gezeigt, dass die direkten Kosten einer Induktionstherapie bei AML-Patienten im Wesentlichen durch die Dauer des Krankenhausaufenthalts bestimmt werden [102, 103]. Ein weiterer Aspekt ist die Bedeutung einer kürzeren Hospitalisationsdauer für die Patienten selbst: Studien, die während der Zeit der Krankenhausbehandlung von Leukämiepatienten eine eingeschränkte Lebensqualität beobachteten, stützen die Annahme, dass jeder Tag, der nicht in der Klinik, sondern im gewohnten privaten Umfeld verbracht werden kann, zu einem Gewinn an Lebensqualität für die Betroffenen beitragen kann [104-106]. Problematisch stellt sich im Konzept des „Outpatient Management“ jedoch dar, dass eine relative hohe Rate an Patienten aufgrund von neutropenischem Fieber wieder eingewiesen werden muss [101].

Es ist anzunehmen, dass sich mit dem s-HAM-Protokoll durch die kürzere Hospitalisationszeit also ebenfalls Benefits bezüglich Behandlungskosten und Lebensqualität der Patienten erzielen lassen. Um diese Effekte konkret benennen zu können müssten aber gegebenenfalls nochmals separate Untersuchungen unternommen werden, zumal diese Parameter schwer zu erfassen sind und insbesondere für die AML nur wenige standardisierte Verfahren dazu existieren [101, 103].

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München ist eines der größten Studien- und Therapiezentren für die akute myeloische Leukämie (AML) in Süddeutschland und als Teil der German AML Cooperative Group (AML-CG) auch an der stetigen Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten beteiligt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 518 AML-Patienten erfasst, die sich dort im Zeitraum zwischen 1999 und 2014 in stationärer Behandlung befunden haben. Von weiterem Interesse waren dabei die Patienten, die eine intensive Chemotherapie in kurativer Intention erhielten. Ihre Daten wurden auf verschiedene Gesichtspunkte hin untersucht.

Die allgemeine Rate an Frühodesfällen bei intensiver Induktionstherapie bewegte sich mit 13% innerhalb der ersten 65 Tage ab Therapiebeginn auf einem Niveau, das dem in aktuellen Publikationen entspricht. Speziell das s-HAM-Regime, welches derzeit in der AML-CG-Studiengruppe den Standard für Induktionstherapie darstellt, zeichnete sich durch eine niedrige Frühodesrate von 9,6% aus. Wie erwartet waren in der Mehrzahl der Fälle Infektionen die Todesursache, so dass vor allem Strategien zur Verringerung des Infektionsrisikos, sowie die Weiterentwicklung antiinfektöser Therapien und Prophylaxe als Aufgaben für die Zukunft gesehen werden müssen, um das Auftreten von Frühodesfällen weiter zu reduzieren.

Die Untersuchung des Langzeitüberlebens von Patienten, die keine allogene Stammzelltransplantation erhielten, bestätigt die Relevanz der Klassifikation des European LeukemiaNet bei der Planung der Postremissionstherapie: Für Patienten der Risikogruppe „Favorable“ war das geschätzte 5-Jahres-Überleben mit 53% bei rein chemotherapiebasierter Behandlung dem von Patienten mit allogener Stammzelltransplantation nicht signifikant unterlegen. Für die Risikogruppe „Adverse“ scheint eine konventionelle Postremissionstherapie jedoch keine effektive Alternative zur Stammzelltransplantation zu sein, da hier nur in seltenen Fällen ein langfristiges Überleben dokumentiert werden konnte. Für „Intermediate“ I und II zeichnete sich ein ähnlicher Trend ab, weitergehende Erkenntnisse sind diesbezüglich von aktuellen prospektiven randomisierten Studien zu erwarten. Nichtleukämiebedingte Todesfälle traten bei Patienten ohne Stammzelltransplantation nur zu einem geringen Prozentsatz auf, folglich geht die größte Bedrohung bei einem Therapiekonzept ohne allogene Stammzelltransplantation erwartungsgemäß von einem Rezidiv der AML aus. Bezüglich der Induktionstherapie konnte kein eindeutiger Effekt der verschiedenen Protokolle auf das Langzeitüberleben dieser Patientengruppe ausgemacht werden.

Bei der Gegenüberstellung von Patienten, die im Rahmen einer Studie behandelt wurden und analog behandelten Nicht-Studienpatienten konnten Unterschiede in der Zusammensetzung der beiden Kollektive in Bezug auf das Patientenalter und das tumorgenetische Risikoprofil festgestellt werden, die bereits in anderen Studien zu dieser Fragestellung aufgefallen waren. Doch obwohl die Nicht-Studienpatienten insgesamt älter waren und eine ungünstigere Molekular- bzw. Zytogenetik aufwiesen, war ihr Gesamtüberleben vergleichbar mit dem der Studienpatienten, was einerseits für die externe Validität der in Studien gewonnen Erkenntnisse spricht, sowie dafür, dass zumindest am LMU-Klinikum für AML-Patienten kein Nachteil zu erwarten ist, wenn die Behandlung nicht im Rahmen einer Studie erfolgt. Dies wird unterstrichen durch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der mit s-HAM behandelten Patienten, in der kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, jedoch in beiden Gruppen eine identische Gesamtremissionsrate von 82% beobachtet werden konnte.

Im Vergleich der Induktionstherapieprotokolle s-HAM und TAD-HAM wurde die in den AML-CG Studien 2004 und 2008 bereits demonstrierte Verkürzung der Zytopeniedauer von Leuko- und Thrombozyten unter s-HAM um über zwei Wochen nochmals bestätigt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass daraus ein signifikant geringerer Bedarf sowohl an Erythrozyten- als auch an Thrombozytenkonzentraten, sowie eine deutliche Verkürzung der Hospitalisationsdauer (38d vs. 54d) im Rahmen der Induktionstherapie resultieren. Faktoren, die für Patienten und Kostenträger gleichermaßen einen Benefit versprechen.

VERZEICHNISSE

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AML-CG	Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group
APL	Akute Promyelozytenleukämie
AraC	Cytarabin
ATO	Arsentrioxid
ATRA	All-trans-Retinoinsäure
bzw.	beziehungsweise
CA	Karzinom
ca.	Circa
CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein alpha
CIRS	Cumulative Illnes Rating Scale
CR	komplette Remission
CRi	komplette Remission mit inkompletter Regeneration
CTx	Chemotherapie
d	Tag(-e)
d.h.	das heisst
del	Deletion
DIC	Disseminierte intravasale Koagulation
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK(-s)	Erythrozytenkonzentrat(-e)
ELN	European LeukemiaNet
et al.	und andere
FAB	French American British
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ff.	folgende
FLT3	FMS-like Tyrosinkinase 3
FU	Follow Up
g	Gramm
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
ges	gesamt
ggf.	Gegebenenfalls
Gy	Gray
HAM	Hochdosiertes Cytarabin und Mitoxantron
HMA	hypomethylierende Substanzen
inv	Inversion
ITD	Interne Tandemduplikation
k.A.	keine Angabe
LAIP	Leukämie-assoziiertes aberrantes Immunphänotyp
LFL	Labor für Leukämiediagnostik der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am LMU-Klinikum
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MDS	myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
MLL	Myeloid/Lymphoid Leukemia
MPN	myeloproliferatives Syndrom
MRD	minimal residual disease
n	Anzahl
NPM1	Nucleophosmin 1
ORR	Overall remission rate (Gesamtremissionsrate)
PTD	Partielle Tandemduplikation
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
S.	Seite
s.	siehe
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

sAML	sekundäre AML
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
s-HAM	sequentielles hochdosiertes Cytarabin und Mitoxantron
sog.	sogenannte/ -r/ -s
SZT	allogene Stammzelltransplantation
t	Translokation
TAD	Thioguanin, Cytarabin und Daunorubicin
tAML	therapieassoziierte AML
TK(-s)	Thrombozytenkonzentrat(-e)
ÜL	Überleben
USA	United States of America
V.a.	Verdacht auf
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz der AML im Einzugsgebiet des Tumorregister München 1998 – 2013 [3]	7
Abbildung 2: Die Entwicklung hämatopoetischer Stammzellen in vereinfachtem Schema [5] 8	
Abbildung 3: Gesamtüberleben für Patienten mit normalem Karyotyp und CEBPA-Mutation, NPM1-Mutation ohne FLT3-ITD-Mutation und andere Genotypen. „Andere Genotypen“ ist definiert als FLT3-ITD-Mutation oder Abwesenheit einer Mutation der drei genannten Gene. [32]	15
Abbildung 4: 5-Jahres-Überlebensrate für AML-Patienten verschiedener Altersgruppen abhängig vom Zeitraum der Erstdiagnose [40]	17
Abbildung 5: Zusammensetzung des Patienten-Kollektivs in Bezug auf die eingeleitete Therapie.....	31
Abbildung 6: Diagrammübersicht über die für die Analysen jeweils herangezogenen Kohorten	33
Abbildung 7: Todesursachen bei Frühtod	35
Abbildung 8: Nicht-infektiöse Todesursachen bei Frühtod	35
Abbildung 9: Auftreten der Frühtodesfälle im zeitlichen Verlauf, gestaffelt nach Wochen (Tag 1 = Beginn der Induktionstherapie).....	36
Abbildung 10: Gesamtüberleben bei intensiv behandelten Patienten mit bzw. ohne allogener SZT ($p < 0,001$)	38
Abbildung 11: Relative Verteilung der Risikogruppen nach ELN bei intensiv behandelten Patienten mit bzw. ohne SZT	39
Abbildung 12: Gesamtüberleben bei intensiv behandelten Patienten nach ELN-Risikogruppen (A) mit allogener SZT, (B) ohne allogene SZT. (Favorable $p = 0,8352$; Intermediate I $p < 0,001$; Intermediate II $p = 0,0158$; Adverse $p < 0,001$)	40
Abbildung 13: Gesamtüberleben bei Patienten ohne SZT abhängig vom Schema der Induktionstherapie. (s-HAM vs. HAM-HAM $p = 0,7140$; s-HAM vs. TAD-HAM $p = 0,2188$; HAM-HAM vs. TAD-HAM $p = 0,5622$; TAD vs. HAM $p = 0,1099$)	42
Abbildung 14: Relative Verteilung der ELN-Risikogruppen bei Patienten ohne SZT nach Induktionsschema.....	42

Abbildung 15: Anteil gesichert verstorbener intensiv behandelter Patienten ohne SZT (links), sowie deren Todesursachen (rechts)	43
Abbildung 16: Verteilung von Studien- und Nicht-Studienpatienten entsprechend der durchgeführten Induktions-Therapie	44
Abbildung 17: Alter bei Erstdiagnose, Studienpatienten und Nicht-Studienpatienten (p = 0,02)	45
Abbildung 18: Relative Verteilung der Risikogruppen nach ELN-Klassifikation 2010 für Studien- und Nicht-Studienpatienten; Verhältnis Studie zu Nicht-Studie für „Favorable“ 1,4 : 1 (p = 0,1419]), für „Adverse“ 1 : 1,4 (p = 0,1235)	46
Abbildung 19: Gesamtüberleben bei Studien- und Nicht-Studienpatienten (p = 0,2509)	47
Abbildung 20: Relative Häufigkeit einer Therapieänderung während der Induktionstherapie bei Studien- und Nicht-Studienpatienten (p = 0,0360)	48
Abbildung 21: Art der Therapieänderung bei Studien- und Nicht-Studienpatienten	49
Abbildung 22: Gesamtüberleben bei s-HAM-Patienten innerhalb und außerhalb von Studien (p = 0,8834)	51
Abbildung 23: Dauer der kritischen Leukopenie (< 1.000/ μ l) bei Induktion mit s-HAM bzw. TAD-HAM, prozentuale Erholung (p < 0,001)	53
Abbildung 24: Dauer der kritischen Thrombozytopenie (< 20.000/ μ l) bei Induktion mit s-HAM bzw. TAD-HAM, prozentuale Erholung (p < 0,001)	53
Abbildung 25: Anzahl der während der Induktion transfundierten EKs unter s-HAM bzw. TAD-HAM (p = 0,002)	54
Abbildung 26: Anzahl der während der Induktion transfundierten TKs unter s-HAM bzw. TAD-HAM (p = 0,017)	55
Abbildung 27: Hospitalisationsdauer bei Induktionstherapie mit s-HAM bzw. TAD-HAM (p < 0,001)	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die FAB-Klassifikation, nach [27, 28]	12
Tabelle 2: Die WHO-Klassifikation von 2016, nach [7]	13
Tabelle 3: Die ELN-Klassifikation von 2010, nach [36]	16
Tabelle 4: Übersicht über Dosierung und Applikationsschema der wichtigsten Induktionsprotokolle gemäß der AML-CG 2008 Studie [58]	20
Tabelle 5: Auflistung der für die Analyse erhobenen Parameter	26
Tabelle 6: Absolute und relative Verteilung der FAB-Subtypen im gesamten Patienten-Kollektiv	32
Tabelle 7: Absolute und relative Verteilung der unterschiedlichen Induktionsprotokolle unter allen 422 Patienten mit intensiver Chemotherapie	32
Tabelle 8: Anzahl und Rate der Früh Todesfälle bezogen auf das Schema der Induktionstherapie	34
Tabelle 9: Gründe für eine Therapieänderung bei Studien- und Nicht-Studienpatienten	49
Tabelle 10: ELN-Risiko, Transplantationsstatus und Therapieansprechen von s-HAM-Patienten innerhalb und außerhalb von Studien (in Klammern jeweils absolute Werte)	50
Tabelle 11: Mediane Dauer der Leuko- und Thrombozytopenie, sowie medianer Bedarf an EKs und TKs während der Induktion mit s-HAM bzw. TAD-HAM (in Klammern jeweils die entsprechenden Werte nur für Studien-/ Nicht-Studienpatienten)	52
Tabelle 12: Mediane Dauer der kritischen Leukopenie und Thrombozytopenie in Tagen für s-HAM bzw. konventionelle Doppelindiktion (TAD-HAM bzw. HAM-HAM) gemäß den Ergebnissen der Studien AML-CG 2004 und 2008, sowie der vorliegenden Arbeit [56, 57]. In Klammern die entsprechenden Werte jeweils nur für Nicht-Studienpatienten	67
Tabelle 13: Mediane Hospitalisationsdauer (in d) für s-HAM- und TAD-HAM-Patienten im Beobachtungszeitraum, gestaffelt nach 4-Jahres-Intervallen	70

Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland 2011/2012*, Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Editors.: Berlin. p. 130 - 133.
2. *AML Epidemiologie*. <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/epidemiologie/>; [aufgerufen am 09.02.2016].
3. *Basisstatistiken C92: Myeloische Leukämie*. 2015, Tumorregister München.
4. Spiekermann, K., et al., *Akute myeloische Leukämie*, in *Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Tumorzentrum München, Hrsg. 2015, W. Zuckschwerdt Verlag: München Bern Wien New York. p. 19-73.
5. *Blut und Blutbildung*. http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/blut_und_blutbildung/; [aufgerufen am 01.04.2016].
6. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. *Blood*, 2009. **114**(5): p. 937-51.
7. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. *Blood*, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
8. Fialkow, P.J., J.W. Janssen, and C.R. Bartram, *Clonal remissions in acute nonlymphocytic leukemia: evidence for a multistep pathogenesis of the malignancy*. *Blood*, 1991. **77**(7): p. 1415-7.
9. Reilly, J.T., *Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16)(p13;q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis?* *Br J Haematol*, 2005. **128**(1): p. 18-34.
10. McCulloch, E.A., et al., *Heterogeneity in acute myeloblastic leukemia*. *Leukemia*, 1988. **2**(12 Suppl): p. 38S-49S.
11. Larson, R.A., *Myeloid leukemia after cytotoxic therapy and other hematotoxins*. *J Toxicol Environ Health A*, 2000. **61**(5-6): p. 381-6.
12. Oluwasanjo, A., et al., *Therapy-related acute myeloid leukemia following radioactive iodine treatment for thyroid cancer*. *Cancer Causes Control*, 2016. **27**(1): p. 143-6.
13. Granfeldt Ostgard, L.S., et al., *Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(31): p. 3641-9.

14. Bauduer, F., et al., *De novo and secondary acute myeloid leukemia in patients over the age of 65: a review of fifty-six successive and unselected cases from a general hospital.* Leuk Lymphoma, 1999. **35**(3-4): p. 289-96.
15. Leone, G., et al., *The incidence of secondary leukemias.* Haematologica, 1999. **84**(10): p. 937-45.
16. Xavier, A.C., Y. Ge, and J.W. Taub, *Down syndrome and malignancies: a unique clinical relationship: a paper from the 2008 william beaumont hospital symposium on molecular pathology.* J Mol Diagn, 2009. **11**(5): p. 371-80.
17. Jalbut, M.M., et al., *Acute myeloid leukemia in a patient with constitutional 47,XXY karyotype.* Leuk Res Rep, 2015. **4**(1): p. 28-30.
18. Herold, G. und Mitarbeiter, *Akute Leukämie*, in *Innere Medizin*, G. Herold, Hrsg., 2014: Köln. p. 92-98.
19. Büchner, T., S. Saußebe, and R. Hehlmann, *Klinisches Bild der akuten myeloischen Leukämie*, in *Harrisons Innere Medizin*, M. Dietel, N. Suttorp, und M. Zeitz, Editors. 2012, Georg Thieme Verlag.
20. Krause, J.R., *Morphology and classification of acute myeloid leukemias.* Clin Lab Med, 2000. **20**(1): p. 1-16.
21. Chatterjee, T., R.S. Mallhi, and S. Venkatesan, *Minimal residual disease detection using flow cytometry: Applications in acute leukemia.* Med J Armed Forces India, 2016. **72**(2): p. 152-6.
22. Grimwade, D., et al., *The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties.* Blood, 1998. **92**(7): p. 2322-33.
23. Marcucci, G., K. Mrozek, and C.D. Bloomfield, *Molecular heterogeneity and prognostic biomarkers in adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics.* Curr Opin Hematol, 2005. **12**(1): p. 68-75.
24. Ghanem, H., N. Tank, and I.A. Tabbara, *Prognostic implications of genetic aberrations in acute myelogenous leukemia with normal cytogenetics.* Am J Hematol, 2012. **87**(1): p. 69-77.
25. Santamaria, C.M., et al., *Molecular stratification model for prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia.* Blood, 2009. **114**(1): p. 148-52.
26. Sachdeva, M.U., et al., *Role of FAB classification of acute leukemias in era of immunophenotyping.* Indian J Pathol Microbiol, 2006. **49**(4): p. 524-7.

27. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group.* Br J Haematol, 1976. **33**(4): p. 451-8.
28. Bennett, J.M., et al., *Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group.* Ann Intern Med, 1985. **103**(4): p. 620-5.
29. Sorensen, J.T., et al., *Effect of age on survival in acute leukemia. 1950-1990.* Cancer, 1993. **72**(5): p. 1602-6.
30. 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): p. 4179-87.
31. Dutcher, J.P., C.A. Schiffer, and P.H. Wiernik, *Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival.* J Clin Oncol, 1987. **5**(9): p. 1364-72.
32. Schlenk, R.F., et al., *Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia.* N Engl J Med, 2008. **358**(18): p. 1909-18.
33. Schnittger, S., et al., *Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype.* Blood, 2005. **106**(12): p. 3733-9.
34. Dufour, A., et al., *Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome.* J Clin Oncol, 2010. **28**(4): p. 570-7.
35. Abu-Duhier, F.M., et al., *FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukaemia define a high-risk group.* Br J Haematol, 2000. **111**(1): p. 190-5.
36. Dohner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet.* Blood, 2010. **115**(3): p. 453-74.
37. Larson, R.A., et al., *Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia.* Am J Med, 1984. **76**(5): p. 827-41.
38. Lo-Coco, F., L. Cicconi, and M. Breccia, *Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia.* Br J Haematol, 2016. **172**(6): p. 841-54.
39. Coombs, C.C., M. Tavakkoli, and M.S. Tallman, *Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future.* Blood Cancer J, 2015. **5**: p. e304.

40. Pulte, D., A. Gondos, and H. Brenner, *Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century*. *Haematologica*, 2008. **93**(4): p. 594-600.
41. Shah, B.K. and K.B. Ghimire, *Improved survival among older acute myeloid leukemia patients - a population-based study*. *Acta Oncol*, 2014. **53**(7): p. 935-8.
42. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
43. Conwell, Y., et al., *Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale*. *J Am Geriatr Soc*, 1993. **41**(1): p. 38-41.
44. Krug, U., et al., *Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes*. *Lancet*, 2010. **376**(9757): p. 2000-8.
45. Cheson, B.D., et al., *Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(24): p. 4642-9.
46. Rai, K.R., et al., *Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B*. *Blood*, 1981. **58**(6): p. 1203-12.
47. Tefferi, A. and L. Letendre, *Going beyond 7 + 3 regimens in the treatment of adult acute myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(20): p. 2425-8.
48. Buchner, T., et al., *Multicentre study on intensified remission induction therapy for acute myeloid leukemia*. *Leuk Res*, 1982. **6**(6): p. 827-31.
49. Fernandez, H.F., et al., *Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(13): p. 1249-59.
50. Lee, J.H., et al., *A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia*. *Blood*, 2011. **118**(14): p. 3832-41.
51. Lowenberg, B., et al., *High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(13): p. 1235-48.
52. Willemze, R., et al., *High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(3): p. 219-28.
53. Buchner, T., et al., *Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group*. *J Clin Oncol*, 1985. **3**(12): p. 1583-9.

54. Buchner, T., et al., *Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group*. Blood, 1999. **93**(12): p. 4116-24.
55. Buchner, T., et al., *Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2006. **24**(16): p. 2480-9.
56. Braess, J., et al., *Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and mitoxantrone (S-HAM) and pegfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG*. Blood, 2009. **113**(17): p. 3903-10.
57. Kreuzer, K.-A., et al., *High Efficacy and Significantly Shortened Neutropenia Of Dose-Dense S-HAM As Compared To Standard Double Induction: First Results Of a Prospective Randomized Trial (AML-CG 2008)*. Blood, 2013. **122**(21): p. 619-619.
58. *Study Protocol AML-CG 2008 – Dose-Dense Induction versus Conventional Double Induction; EudraCT number 2007-003103-12, Final Version 3.0*. German AML-Cooperative Group, Kompetenznetz Leukämien.
59. Mrozek, K., et al., *Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4515-23.
60. Lowenberg, B., et al., *Cytarabine dose for acute myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 1027-36.
61. Koreth, J., et al., *Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials*. JAMA, 2009. **301**(22): p. 2349-61.
62. Stelljes, M., et al., *Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial*. Haematologica, 2011. **96**(7): p. 972-9.
63. Buchner, T., et al., *6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group*. J Clin Oncol, 2003. **21**(24): p. 4496-504.

64. Stelljes, M., et al., *Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis*. J Clin Oncol, 2014. **32**(4): p. 288-96.
65. Wandt, H., G. Ehninger, and W.M. Gallmeier, *New strategies for prophylactic platelet transfusion in patients with hematologic diseases*. Oncologist, 2001. **6**(5): p. 446-50.
66. Wandt, H., et al., *Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study*. Lancet, 2012. **380**(9850): p. 1309-16.
67. Gaydos, L.A., E.J. Freireich, and N. Mantel, *The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia*. N Engl J Med, 1962. **266**: p. 905-9.
68. Bodey, G.P., et al., *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med, 1966. **64**(2): p. 328-40.
69. Bodey, G.P., et al., *Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients*. Cancer, 1978. **41**(4): p. 1610-22.
70. Blay, J.Y., et al., *Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia*. J Clin Oncol, 1996. **14**(2): p. 636-43.
71. Percival, M.E., et al., *Improvements in the early death rate among 9380 patients with acute myeloid leukemia after initial therapy: A SEER database analysis*. Cancer, 2015. **121**(12): p. 2004-12.
72. Othus, M., et al., *Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson*. Leukemia, 2014. **28**(2): p. 289-92.
73. Gafter-Gvili, A., et al., *Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **1**: p. Cd004386.
74. Ruping, M.J., J.J. Vehreschild, and O.A. Cornely, *Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat*. Drugs, 2008. **68**(14): p. 1941-62.
75. Aperis, G. and P. Alivannis, *Posaconazole: a new antifungal weapon*. Rev Recent Clin Trials, 2011. **6**(3): p. 204-19.
76. Estey, E., *Reducing mortality associated with immediate treatment complications of adult leukemias*. Semin Hematol, 2001. **38**(4 Suppl 10): p. 32-7.

77. Walter, R.B., et al., *Prediction of Early Death After Induction Therapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Pretreatment Risk Scores: A Novel Paradigm for Treatment Assignment*. J Clin Oncol, 2011. **29**(33): p. 4417-24.
78. Kantarjian, H., et al., *Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome*. Cancer, 2006. **106**(5): p. 1090-8.
79. Braess, J., et al., *Sequential high-dose cytarabine and mitoxantrone (S-HAM) versus standard double induction in acute myeloid leukemia—a phase 3 study*. Leukemia, 2018. **32**(12): p. 2558-2571.
80. Grimwade, D., et al., *Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials*. Blood, 2010. **116**(3): p. 354-65.
81. Schlenk, R.F., et al., *Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A*. J Clin Oncol, 2010. **28**(30): p. 4642-8.
82. Cornelissen, J.J., et al., *Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories*. J Clin Oncol, 2012. **30**(17): p. 2140-6.
83. *Kurzprotokoll ETAL-1: Allogene SZT vs. Standardchemotherapie bei jüngeren Patienten mit AML intermediären Risikos in erster kompletter Remission; ClinicalTrials.govNCT01246752; European Clinical Trials Database - EUDRACT2010-019377-15*. Deutsches Leukämie Studienregister, Kompetenznetz Leukämien.
84. *Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 um 6,5% gestiegen. Pressemitteilung vom 19. Januar 2017 – 022/17.*, Statistisches Bundesamt, Editor.: Wiesbaden.
85. Mengis, C., et al., *Assessment of differences in patient populations selected for excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials*. J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 3933-9.
86. Dechartres, A., et al., *Inclusion of patients with acute leukemia in clinical trials: a prospective multicenter survey of 1066 cases*. Ann Oncol, 2011. **22**(1): p. 224-33.
87. Ostgard, L.S., et al., *Improved outcome in acute myeloid leukemia patients enrolled in clinical trials: A national population-based cohort study of Danish intensive chemotherapy patients*. Oncotarget, 2016. **7**(44): p. 72044-72056.

88. Appelbaum, F.R., et al., *Age and acute myeloid leukemia*. Blood, 2006. **107**(9): p. 3481-5.
89. Karjalainen, S. and I. Palva, *Do treatment protocols improve end results? A study of survival of patients with multiple myeloma in Finland*. Bmj, 1989. **299**(6707): p. 1069-72.
90. Stiller, C.A., *Centralised treatment, entry to trials and survival*. Br J Cancer, 1994. **70**(2): p. 352-62.
91. Mayers, C., T. Panzarella, and I.F. Tannock, *Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma*. Cancer, 2001. **91**(12): p. 2246-57.
92. Isbister, J.P., et al., *Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation*. Transfus Med Rev, 2011. **25**(2): p. 89-101.
93. Cannas, G., et al., *Transfusion dependency at diagnosis and transfusion intensity during initial chemotherapy are associated with poorer outcomes in adult acute myeloid leukemia*. Ann Hematol, 2015. **94**(11): p. 1797-806.
94. Nickolaus, B., *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Ein Engpass an Blut ist absehbar*. Deutsches Ärzteblatt, 2010. **107**(37).
95. Greinacher, A., et al., *Impact of demographic changes on the blood supply: Mecklenburg-West Pomerania as a model region for Europe*. Transfusion, 2007. **47**(3): p. 395-401.
96. Greinacher, A., et al., *Implications of demographics on future blood supply: a population-based cross-sectional study*. Transfusion, 2011. **51**(4): p. 702-9.
97. *WHO Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management. Concept paper.*, in *WHO Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management 2011*, World Health Organization: Dubai, United Arab Emirates.
98. Honemann, C., et al., *[Costs of delivering allogenic blood in hospitals]*. Chirurg, 2013. **84**(5): p. 426-32.
99. Shander, A., et al., *Estimating the cost of blood: past, present, and future directions*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2007. **21**(2): p. 271-89.
100. Walter, R.B., et al., *Outpatient management following intensive induction or salvage chemotherapy for acute myeloid leukemia*. Clin Adv Hematol Oncol, 2013. **11**(9): p. 571-7.

101. Vaughn, J.E., S.A. Buckley, and R.B. Walter, *Outpatient care of patients with acute myeloid leukemia: Benefits, barriers, and future considerations*. *Leuk Res*, 2016. **45**: p. 53-8.
102. Nerich, V., et al., *Induction-related cost of patients with acute myeloid leukaemia in France*. *Int J Clin Pharm*, 2011. **33**(2): p. 191-9.
103. Redaelli, A., et al., *Economic burden of acute myeloid leukemia: a literature review*. *Cancer Treat Rev*, 2004. **30**(3): p. 237-47.
104. Efficace, F., et al., *Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomised controlled trials - a systematic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making*. *Eur J Cancer*, 2008. **44**(11): p. 1497-506.
105. Sekeres, M.A., et al., *Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome*. *Leukemia*, 2004. **18**(4): p. 809-16.
106. El-Jawahri, A.R., et al., *Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation*. *Cancer*, 2015. **121**(6): p. 951-9.

DANKSAGUNG

Zuallererst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Karsten Spiekermann für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die konstruktive Weiterentwicklung der Fragestellung.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München am Campus Großhadern und Campus Innenstadt bedanken, die durch technischen Support, die Bereitstellung eines PC-Arbeitsplatzes, sowie die Ermöglichung des Zugangs zu Daten aus dem LFL und der Blutbank zum Entstehen der Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Stephanie Lippl, für die hervorragende und kollegiale Betreuung während der gesamten Erstellung der Arbeit und das konstruktive Feedback während des Schreibprozesses.

Schließlich danke ich meinen Eltern, denen diese Dissertation auch gewidmet ist, dafür dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht und damit erst die Gelegenheit zur Promotion gegeben haben, und bei meinem Vater an dieser Stelle nochmals speziell für die grammatikalische Durchsicht der Arbeit.

LEBENS LAUF

Der Lebenslauf wurde für die publizierte Fassung der Dissertation entfernt.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Intensive AML-Therapie am Klinikum der Universität München 1999 – 2014. Retrospektive Analyse von Patienten-Outcome, Selektion in klinischen Studien, sowie Supportivtherapie hämatologischer Therapienebenwirkungen.“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Oberammergau, 25.02.2023

Tobias Mentler