

ÜBERSICHTSARBEIT

Behandlung älterer Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Utz Krug, Thomas Büchner, Wolfgang E. Berdel, Carsten Müller-Tidow

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Trotz intensiver Therapie zeigen ältere Patienten über 60 Jahre mit akuter myeloischer Leukämie (AML) Heilungsraten unter 10 %. Besonders für Patienten mit Komorbiditäten ist eine sorgfältige Auswahl der individuell besten Therapie wichtig. Für nicht intensiv behandelbare Patienten existieren verschiedene, nach individuellem Nutzen-Risiko-Profil auszuwählende palliative Behandlungsmöglichkeiten.

Methode: Selektive Literaturrecherche.

Ergebnisse: Die Erfassung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, geriatrische Assessments und die Anwendung spezieller Risiko-Scores sind für die Auswahl der geeigneten Therapie hilfreich. Ausgewählte Patienten mit AML können auch im höheren Lebensalter von einer intensiven Chemotherapie profitieren. Daneben kommt bei ausgewählten älteren Patienten zunehmend eine allogene Stammzelltransplantation infrage. Für bestimmte Patienten sind hypomethylierende Substanzen oder niedrigdosisiertes Cytarabin geeignet. Weitere Therapieoptionen sind die Teilnahme an einer experimentellen Studie oder eine alleinige Supportivtherapie. Eine Ausnahme stellt die akute Promyelozyten-Leukämie dar, die auch im höheren Lebensalter mit einer All-Trans-Retinsäure-haltigen Kombinationstherapie in > 50 % geheilt werden kann.

Schlussfolgerungen: Trotz aller Therapiefortschritte ist die Prognose älterer Patienten mit AML weiterhin unbefriedigend. Mittels einer Nutzen-Risikoabwägung kann die optimale Therapie für ältere Patienten individuell bestimmt werden. Für dieses Patientenkollektiv besteht ein dringender Bedarf an klinischen Studien zur Evaluation möglicher neuer Therapien.

► Zitierweise

Krug U, Büchner T, Berdel WE, Müller-Tidow C: The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(51–52): 863–70. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0863

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine seltene Erkrankung mit einer mit steigendem Lebensalter zunehmenden Inzidenz von circa 4/100 000 Einwohnern (1). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist mit einer Zunahme der Inzidenz der AML zu rechnen. Bei jüngeren Patienten (< 60 Jahren) können mit intensiver Chemotherapie inzwischen 5-Jahres-Überlebensraten von 30 bis > 40 % erreicht werden (e1–e8). Üblicherweise wird die Grenze zwischen einem „älteren“ beziehungsweise „jüngeren“ AML-Patienten international bei 60 Jahren gezogen, auch wenn diese Grenze willkürlich und nicht evidenzbasiert ist (2).

Für ältere Patienten mit AML ist die Prognose nach intensiver Chemotherapie deutlich schlechter mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von circa 15 % (3) (*Grafik 1a*). Ursachen dieser schlechteren Prognose sind unter anderem die erhöhte Toxizität einiger Medikamente. Häufiger liegen ungünstige Risikomerkmale vor, wie zytogenetische Hochrisikoveränderungen (*Tabelle 1*) oder die Überexpression von Genen, die mit einer Medikamentenresistenz einhergehen (2, 3). Durch Komorbiditäten liegen häufiger Kontraindikationen gegen eine intensive Therapie vor. Auch unter Berücksichtigung aller dieser Gründe bleibt das Alter ein unabhängiger Prognosefaktor für Patienten mit AML (3). Aufgrund der neuerdings verfügbaren hypomethylierenden Therapie und neuer Entwicklungen in der Therapieauswahl gibt diese Arbeit eine aktuelle Übersicht über die Auswahl der geeigneten Therapiemöglichkeiten bei älteren Patienten mit AML.

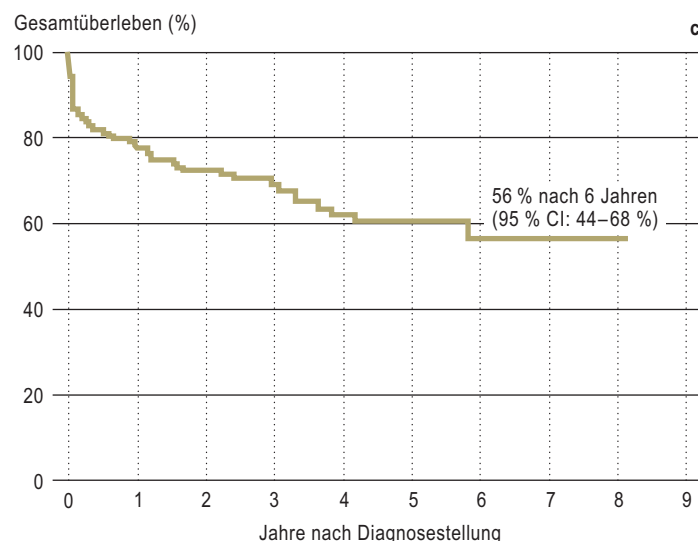
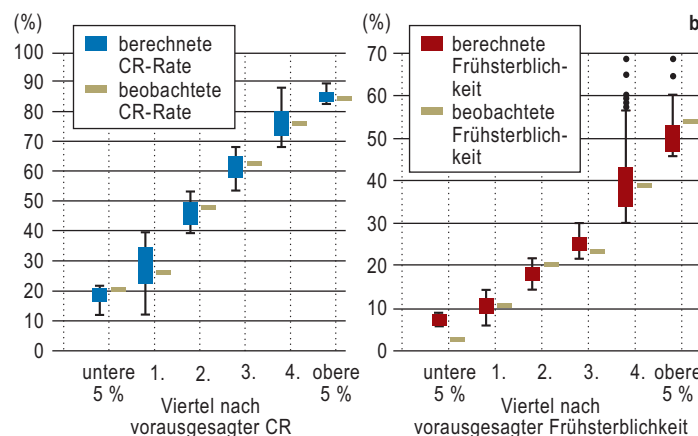
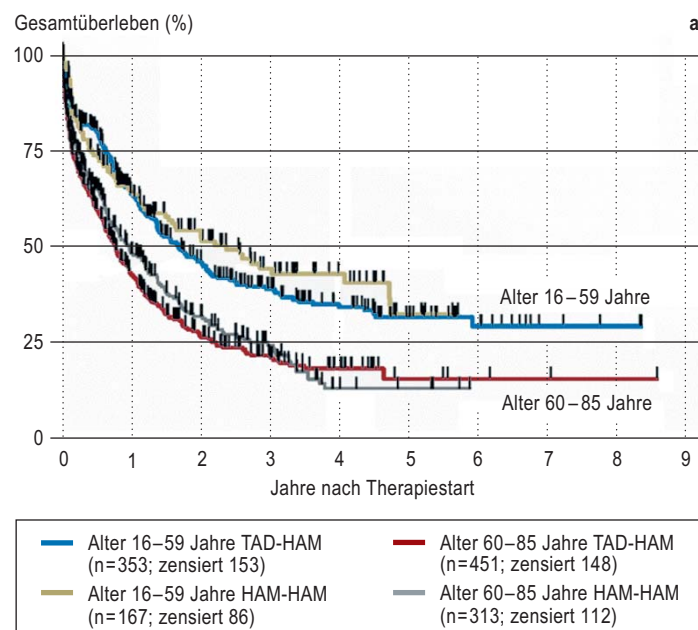
Methoden

Diese Übersichtsarbeit stellt die Behandlungsoptionen und Auswahl der für bestimmte Patienten geeigneten Therapie für ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie dar. Eingeschlossen in die Literaturrecherche wurden bei konkreten Therapieempfehlungen in erster Linie Studien mit einer Patientenrekrutierung ab 2 000. Wenn verfügbar, wurden für die Beurteilung der Evidenz randomisierte, kontrollierte Studien herangezogen.

Für Outcome-Daten wurden nur Studien mit unselektionierten Patienten, mindestens 200 eingeschlossenen Patienten und einer Publikation innerhalb der letzten zwei Jahre herangezogen.

Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster: PD Dr. med. Krug, Prof. Dr. med. Berdel, Prof. Dr. med. Büchner, Prof. Dr. med. Müller-Tidow

GRAFIK 1



Prognose älterer Patienten mit AML

a) Prognose älterer und jüngerer Patienten mit AML (nicht APL) im Rahmen der AMLCG1999 Therapiestudie. Es zeigt sich ein starker Einfluss des Alters auf das Überleben. Unterschiedliche Chemotherapieprotokolle (TAD-HAM versus HAM-HAM) zeigen keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben.

b) Berechnung des Sterblichkeitsrisikos und der Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer kompletten Remission (CR) der AML-Scores. Mit Hilfe dieser Scores lassen sich Patienten mit einer hohen Frühsterblichkeit (Sterben innerhalb 60 Tagen nach Therapieeinleitung) und einer geringen Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer CR nach intensiver Induktionstherapie identifizieren. Die errechnete CR-Wahrscheinlichkeit sowie das errechnete Risiko einer Frühsterblichkeit korreliert eng mit den tatsächlich beobachteten Raten. Patienten mit einem Frühsterblichkeitsrisiko von > 50 % oder einer geringen Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer CR profitieren in der Regel nicht von einer intensiven Chemotherapie, auch wenn sie prinzipiell dafür geeignet sind.

c) Prognose älterer Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) bei Therapie mit ATRA und Chemotherapie. Man beachte die hohe Frühsterblichkeit, aber das insgesamt gute 6-Jahres-Überleben von 56 % im Vergleich zu < 20 % bei älteren Patienten mit anderen AML-Subgruppen (Grafik 1a).

TAD, Thioguanin 100 mg/m² 2 × täglich per os an den Tagen 3–9; Cytarabin 100 mg/m² kontinuierlich über 24 h i. v. an den Tagen 1 und 2 sowie 2 × täglich i. v. an den Tagen 3–7; Daunorubicin 60 mg/m² 1 × täglich i. v. an den Tagen 3–5; HAM, Cytarabin 1 g/m² 2 × täglich i. v. an den Tagen 1–3 plus Mitoxantron 12 mg/m² 1 × täglich i. v. an den Tagen 3–5.

Diagnostik

Die Diagnose ‚AML‘ wird mit der Knochenmarkuntersuchung gestellt. Standarduntersuchungen sind heute die zytomorphologische und zytochemische Untersuchung von Knochenmarkausstrichen, die durchflusszytometrische Analyse, die Zytogenetik und die molekulare Analyse prognostisch relevanter Mutationen (u. a. Flt3- und Nukleophosmin-Mutationen) (4). Während die morphologische und die durchflusszytometrische Untersuchung vor allem die Diagnose ‚AML‘ gegen andere Differenzialdiagnosen, wie zum Beispiel lymphatische Neoplasien, abgrenzt und einige prognostische Informationen liefern kann, findet die zytogenetische Untersuchung und die Untersuchung auf molekulare Aberrationen vor allem zur Risikoklassifikation statt. Gemäß der neuen ELN-Klassifikation werden hierbei vier Risikogruppen unterschieden (Tabelle 1) (4).

Auswahl der geeigneten Therapie

Nach Diagnosestellung steht die Entscheidung zwischen einer intensiven oder einer nicht-intensiven Chemotherapie oder einer alleinigen Supportivtherapie an. Von wenigen Ausnahmen abgesehen bietet nur eine intensive Chemotherapie eine Aussicht auf langfristiges Überleben. Allerdings ist eine intensive Chemotherapie mit einem hohen Risiko behaftet. In einer Meta-Analyse zeigte sich, dass lediglich 50 % der älteren Patienten eine komplette Remission (complete remission, CR) nach einer intensiven Remissionsinduktionstherapie erreichen und die Sterblichkeit einer solchen Therapie bei älteren Patienten

TABELLE 1

Molekulare und zytogenetische Risikoklassifikation bei der AML (nach [4])

Risikoklasse	Zytogenetik	Molekulargenetik
niedrig* ¹	t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22) normaler Karyotyp normaler Karyotyp	RUNX1-RUNX1T1 CBFB-MYH11 NPM1 mutiert und keine FLT3-ITD CEBPA mutiert
intermediär-I	normaler Karyotyp normaler Karyotyp normaler Karyotyp	NPM1 mutiert und FLT3-ITD NPM1 Wildtyp und FLT3-ITD NPM1 Wildtyp und keine FLT3-ITD
intermediär-II	t(9;11)(p22;q23) zytogenetische Veränderungen, welche weder Niedrig- noch Hochrisikoveränderungen sind	MLLT3-MLL
hoch* ¹	inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2) t(6;9)(p23;q34) t(v;11)(v;q23)* ² -5 oder del(5q); -7; abnl(17p); komplexer Karyotyp* ³	RPN1-EV11 DEK-NUP214 Fusionstranskript unter Beteiligung von MLL* ²

*¹ Bei Vorliegen von Niedrigrisiko-Veränderungen erfolgt eine Einordnung in die Niedrigrisikogruppe, unabhängig von dem Vorliegen weiterer zytogenetischer Veränderungen

*² mit Ausnahme der t(9;11)(p22;q23) bzw. des MLLT3-MLL Fusionstranskripts

*³ Ein komplexer Karyotyp ist definiert durch das Vorliegen mindestens drei zytogenetischer Veränderungen ohne Vorliegen folgender Veränderungen, welche eine gesonderte Klassifikation bewirken: t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) oder t(3;3) Monosomie des jeweils angegebenen Chromosoms, abnl: Abnormalität, CBFB: Core Binding Factor β , CEBPA: CCAAT Enhancer Binding Protein α , del: Deletion, EV11: Ectotropic Viral Integration Site 1, FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3, inv: Inversion, ITD: interne Tandemduplikation, MLL: Mixed Lineage Leukemia, MLLT3: MLL Translocation Partner 3, MYH11: myosin heavy chain 11, NPM1: Nukleophosmin 1, NUP214: Nuclear pore complex protein 214, t: Translokation, RPN1: Ribophorin 1, RUNX1: Runt-related Transcription Factor 1, RUNX1T1: RUNX1 Translocation Partner 1

bei etwa 15–20 % liegt (5). Ein intensives gegenüber einem nichtintensiven Konzept wurde lediglich in einer randomisierten Studie der EORTC mit insgesamt 60 Patienten ≥ 65 Jahren geprüft (6). Hierbei war eine intensive Therapie einer nichtintensiven Therapie signifikant überlegen (Evidenzgrad Ib). Welche älteren Patienten deshalb von einer intensiven Therapie profitieren können und insbesondere welche nicht, ist Gegenstand aktueller klinischer Forschung. Parameter, die mit einer erhöhten Sterblichkeit einer intensiven Induktionschemotherapie einhergehen, sind der Allgemeinzustand des Patienten sowie das Vorhandensein relevanter Komorbiditäten. Der Allgemeinzustand eines Patienten kann zuverlässig mit dem ECOG-Performance-Status abgeschätzt werden (Tabelle 2) (e9). Patienten > 75 Jahre mit einem ECOG-Performance-Status von 3 oder 4 zeigen eine sehr hohe 30-Tagessterblichkeit von > 50 % nach einer intensiven Chemotherapie (7). Weiterhin korreliert der hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) ebenfalls mit der Prognose nach einer intensiven Induktionstherapie (8, e10). In diesem Index sind Komorbiditäten zusammengefasst, deren Vorhandensein und Ausprägung in einem Punktesystem ausgewertet werden (Tabelle 3). Verschiedene weitere Prognosesysteme, die diese Faktoren einbeziehen, haben sich bisher unter anderem aufgrund fehlender Validierung oder komplizierter Handhabung nicht allgemein durchsetzen können.

Für Patienten, bei denen prinzipiell eine intensive Chemotherapie möglich ist, haben die Autoren in Zusammenarbeit mit den Studiengruppen German AML Cooperative Group (AMLCG) und Studienallianz Leukämie (SAL) Prognosescores entwickelt, die die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens einer intensiven Chemotherapie und das Risiko einer therapieassoziierten Mortalität voraussagen (9). Diese Scores wurden durch eine retrospektive Analyse der in der AMLCG99-Studie intensiv behandelten älteren Patienten ermittelt und anhand einer unabhängigen Kohorte in der AML96-Studie der SAL intensiv behandelte Patienten überprüft. Die Güte der Voraussage wird mit Hilfe der „area under curve“ und den „receiver operator characteristics“ angegeben, was ein Ausdruck der Spezifität gegen 1-Sensitivität ist. Für diese Scores konnten AUC-Werte zwischen 0,63 und 0,71 bestimmt werden (9).

In diese Scores gehen folgende klinische Parameter ein:

- Alter
- Hämoglobinwert
- Thrombozyten
- Laktatdehydrogenase
- Fibrinogen
- Fieber
- die Art der Leukämie (de novo versus sekundär nach vorausgegangener Strahlen- oder Chemotherapie)
- molekulare und zytogenetische Risikoklassifikation (Tabelle 1).

TABELLE 2

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (e9)

ECOG Score	Definition
0	keine Einschränkung des Allgemeinzustandes
1	Einschränkung des Allgemeinzustandes ohne Einschränkung der körperlichen Aktivitäten
2	Einschränkung der körperlichen Aktivitäten; Bettlägerigkeit < 50 % der Tageszeit
3	Einschränkung der körperlichen Aktivitäten; Bettlägerigkeit > 50 % der Tageszeit
4	Dauerhafte Bettlägerigkeit

Mit diesen Scores können Gruppen mit einer hohen Sterblichkeit und mit geringen Erfolgsaussichten einer intensiven Therapie identifiziert werden (*Grafik 1b*). Aufgrund der einfachen Anwendbarkeit empfehlen die Autoren eine Berechnung dieser Scores über die Webseite: www.AML-Score.org. Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, stehen verschiedene nicht-intensive Therapieschemata, eine alleinige Supportivtherapie oder die Teilnahme an einer Studie mit innovativen Substanzen zur Verfügung. Als mögliche Entscheidungshilfe zwischen den verschiedenen therapeutischen Optionen werden zunehmend geriatrische Assessments wissenschaftlich geprüft. Deschler et al. (10) konnten zeigen, dass eine Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) mit einem Barthel-Index < 100, ein geminderter Performance Status, sowie starke Fatigue mit einem deutlich schlechteren Überleben nach einer hypomethylierenden Therapie mit Decitabine verbunden waren (10). Ob sich diese Assoziation bestätigt, wird aktuell in einer multizentrischen Beobachtungsstudie unter Federführung von Prof. Lübbert (Freiburg) geprüft. Die Empfehlung für oder gegen eine intensive Chemotherapie darf allerdings niemals ausschließlich anhand solcher Prognoseparameter gefällt werden und die klinische Einschätzung eines erfahrenen Hämatologen bleibt immer führend.

Der individuelle Patientenwunsch nach ausführlicher Aufklärung über die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen inklusive der damit verbundenen Risiken und Nebenwirkungen ist letztlich für die Therapieentscheidung ausschlaggebend.

Intensive Chemotherapie

Eine intensive Chemotherapie beginnt mit einen bis zwei Kursen einer remissionsinduzierenden Chemotherapie, in der Regel basierend auf Cytarabin und einem Anthrazyklin. Trotz unterschiedlicher Therapieschemata sind die Behandlungsergebnisse diverser Induktionstherapien weitgehend gleich; in einer großen Meta-Analyse mit insgesamt 65 randomisierten kontrollierten Studien waren alle untersuchten Induktionsschemata gleichwertig bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Refe-

renztherapie mit standarddosiertem Cytarabin und Daunorubicin (11). Ein möglicher Standard ist daher das Intergrup-Protokoll, das von verschiedenen Studiengruppen als gemeinsamer Standard akzeptiert wurde (12). Typische Risiken einer AML-Induktionstherapie sind möglicherweise letale infektiöse Komplikationen in der Neutropenie, welche bei älteren Patienten häufiger auftreten, eine Schleimhauttoxizität, eine Hauttoxizität durch Cytarabin (sogenanntes Cytarabin-Exanthem) und kardiale Nebenwirkungen (Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen) durch Anthrazykline. Eine AML-Induktionstherapie sollte daher nur in erfahrenen hämatologischen Zentren durchgeführt werden. In einer nichtrandomisierten Studie konnten wir zeigen, dass eine Postremissionstherapie Voraussetzung für ein krankheitsfreies Langzeitüberleben ist (Evidenzgrad IIa) (13). Die optimale Postremissionstherapie ist bei älteren Patienten allerdings nach wie vor unklar und Gegenstand aktueller Forschung (e11); in einer randomisierten Studie der Cancer and Leukemia Group B war eine erhöhte Cytarabindosierung bei älteren Patienten, im Gegensatz zu jüngeren Patienten, mit einer erhöhten Toxizität, insbesondere einer ZNS-Toxizität, und keinem Überlebensvorteil assoziiert (14). Patienten mit Erreichen einer kompletten Remission (CR; Definition des Therapieansprechens: siehe Tabelle 4, nach [15]) erhalten einen oder mehrere Zyklen einer Konsolidationstherapie, oftmals ebenfalls basierend auf Cytarabin in je nach Studiengruppenzugehörigkeit unterschiedlicher Dosierung, wobei aufgrund der ZNS-Toxizität bei älteren Patienten geringere Dosierungen (zum Beispiel 5–6 g/m² anstatt 36 g/m² pro Kurs) und weniger Therapiekurse eingesetzt werden. Danach schließt sich, entsprechend dem Studienkonzept, gegebenenfalls eine Erhaltungstherapie basierend auf klassischen zytotoxischen Substanzen oder experimentellen Studientherapeutika an. Für einen Einsatz einer Erhaltungstherapie außerhalb klinischer Studien gibt es keine ausreichende Evidenz (e12). Wegen der insgesamt unbefriedigenden Therapieergebnisse mit einem Langzeitüberleben < 15 % nach intensiver Therapie ist es zu begrüßen, älteren Patienten eine Studienteilnahme anzubieten (Evidenzgrad IV) (e13).

Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation erfährt bei jüngeren Patienten eine zunehmende Verbreitung (e14), da Meta-Analysen mit dem Vergleich von AML-Patienten mit und ohne verfügbarem geeigneten Stammzellspender einen Überlebensvorteil für Patienten mit verfügbarem Stammzellspender zeigen (16). Nach aktuellen Daten der Deutschen AML Intergrup wird eine allogene Stammzelltransplantation je nach Studiengruppe bei etwa 20–30 % der jüngeren Patienten in erster kompletter Remission durchgeführt (T. Büchner, Manuskript in Vorbereitung). Dieses Therapiekonzept ist bei älteren Patienten allerdings mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, hauptsächlich durch infektiöse Komplikationen sowie eine Transplantat-gegen-Wirt-Immunreaktion (graft versus host disease, GvHD). Eine Auswertung bei 52 Patienten ≥ 60 Jahren mit einer klas-

sischen myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation aufgrund hämatologischer Erkrankungen zeigte eine 3-Jahres-therapieassoziierte Sterblichkeit von 42 % sowie eine Rate an schwerer (Grad III oder IV) akuter beziehungsweise extensiver chronischer GvHD von 20 % beziehungsweise 53 % (e15). Verbesserungen der Gewebetypisierung, die zunehmende Verfügbarkeit unverwandter Spender und moderne dosisreduzierte Konditionierungsschemata mit verminderter Toxizität machen diese Therapie aber prinzipiell auch für ältere Patienten durchführbar (17). Zurzeit wird eine allogene Transplantation in erster CR außerhalb von Studien allerdings nur bei hochselektionierten älteren Patienten erwogen. In einer kürzlich veröffentlichten nicht-randomisierten Vergleichsstudie konnte ein statistisch nicht signifikantes längeres 3-Jahres-Überleben von 37 % versus 25 % bei allogenen dosisreduziert transplantierten Patienten versus mit klassischer Konditionierungstherapie behandelten Patienten in erster CR im Alter von 60–70 Jahren gezeigt werden (Evidenzgrad III) (e16). Ob eine dosisreduzierte allogene Stammzelltransplantation bei älteren Patienten in erster CR einer klassischen Konsolidationschemotherapie überlegen ist, wird aktuell in einer multinationalen Studie unter Federführung von Prof. Niederwieser (Leipzig) randomisiert geprüft.

Palliative Chemotherapiekonzepte

In letzter Zeit hat sich gezeigt, dass Patienten mit niedrigproliferierender AML (definiert durch Knochenmarkblasten $\leq 30\%$) von einer Therapie mit hypomethylierenden Substanzen wie 5-Azacytidin oder Decitabine profitieren. Diese Substanzen reduzieren die aberrante Methylierung von Cytosinresten innerhalb der DNA (Übersicht in 18). Vorhandene Daten aus kürzlich veröffentlichten, randomisierten Studien legen nahe, dass mit diesen Substanzen wahrscheinlich ähnlich gute Ergebnisse wie mit einer intensiven Chemotherapie zu erzielen sind (19) und dass diese Behandlung einer alternativen palliativen Therapie überlegen ist (19, 20). Die Nebenwirkungen (zum Beispiel Blutbildveränderungen, Hautirritationen, Infektionen und Abszesse an der Injektionsstelle) sind wesentlich geringer als die nach einer intensiven Chemotherapie, so dass diese Therapie ambulant durchgeführt werden kann (Evidenzgrad Ib) (19, 20). Das mediane Überleben unter einer Therapie mit 5-Azacytidin betrug hier 24 Monate (19). Interessanterweise sprechen auch Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Aberrationen auf hypomethylierende Substanzen an. Im Gegensatz zu einer Therapie mit niedrigdosiertem Cytarabin profitieren auch Patienten mit lediglich einer inkompletten (CRi, CRp) oder partiellen Remission (PR) (Tabelle 4) von einer hypomethylierenden Therapie. In Anbetracht der unbefriedigenden Ergebnisse anderer Therapieoptionen gilt die Therapie mit 5-Azacytidin (75 mg/m² s. c. täglich über sieben Tage alle vier Wochen bis zur Erkrankungsprogression) als momentaner Standard bei nichtintensiv behandelbaren älteren Patienten mit AML mit bis zu 30 % Knochenmarkblasten und Multiliniendysplasie (Grafik 2) und ist in Deutschland für diese Indikation zugelassen (Evidenzgrad Ib). Demgegenüber ist Decitabine

TABELLE 3

Hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) (nach [e10])^{*1}

Begleiterkrankung	Definition der Begleiterkrankung	Punkte
Arrhythmie	Vorhofflimmern oder -flattern, Sick-Sinus-Syndrom oder ventrikuläre Arrhythmien	1
kardiale Erkrankung	Koronare Herzkrankheit mit Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung, Stent oder Bypass-Operation, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, oder LVEF 50 %	1
entzündliche Darmerkrankung	Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa	1
Diabetes mellitus	mit Notwendigkeit einer antidiabetischen Medikation (Insulin oder orale Antidiabetika)	1
zerebrovaskuläre Erkrankung	transiente ischämische Attacke oder zerebrovaskuläres Ereignis	1
psychiatrische Erkrankung	Depression oder Angststörung mit Notwendigkeit einer psychiatrischen Behandlung	1
leichte Lebererkrankung	chronische Hepatitis, Bilirubinerhöhung auf max. 1,5-fachen oberen Normwert oder AST/ALT-Erhöhung auf max. 2,5-fachen oberen Normwert	1
Übergewicht	Body-mass-Index > 35 kg/m ²	1
Infektion	mit Notwendigkeit einer antibiotischen Behandlung über den Start der antileukämischen Therapie hinaus	1
rheumatologische Erkrankung	SLE, RA, Polymyositis, Weichteilrheumatismus, oder Polymyalgia rheumatica	2
Magen-/Duodenalulcus	mit Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie	2
Nierenerkrankung	Serumkreatinin > 2 mg/dL, Nierenersatzverfahren, oder Zustand nach Nierentransplantation	2
mäßige Lungenerkrankung	DLCO und/oder FEV1 66 %–80 % oder Belastungsdyspnoe NYHA II	2
Tumorerkrankung	jedwede behandlungsbedürftige Tumorerkrankung in der Anamnese, ausgenommen nichtmelanomatöse Hauttumoren	3
valvuläre Herzerkrankung	ausgenommen Mitralklappenprolaps	3
schwere Lungenerkrankung	DLCO und/oder FEV1 65 % oder Ruhedyspnoe oder sauerstoffpflichtig	3
mäßige/schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose, Bilirubin > 1,5-fache des oberen Normwertes, AST/ALT > 2,5-fache des oberen Normwertes	3
niedriges Risiko	Gesamtsumme	0
mittleres Risiko	Gesamtsumme	1–2
hohes Risiko	Gesamtsumme	≥ 3

^{*1} Dieser Score korreliert mit der Sterblichkeit von AML-Patienten nach intensiver Induktionstherapie.

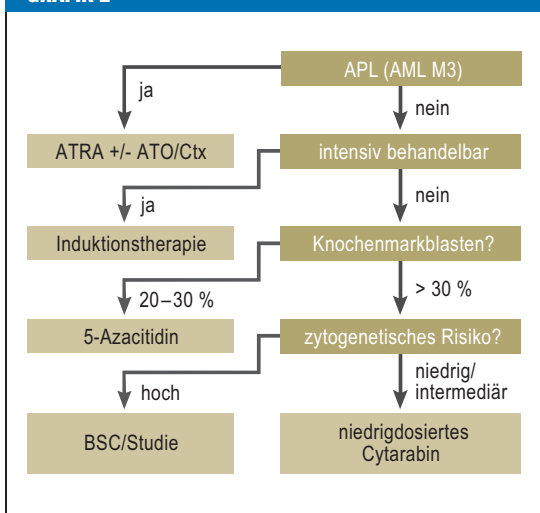
Patienten mit einem niedrigen Risiko zeigten in der Studie von Giles et al. (8) eine 28-Tagessterblichkeit von 3 %, Patienten mit einem mittleren Risiko eine von 11 % und Patienten mit einem hohen Risiko eine von 29 %.

TABELLE 4

Definition des Therapieansprechens modifiziert nach den International Working Group (IWG) und European LeukemiaNet (ELN) Kriterien (4, 15)

Therapieergebnis	Definition
komplette Remission (CR)	Verschwinden aller Blasten im Blut, Rückgang der Knochenmarkblasten auf < 5 %, komplette Erholung des peripheren Blutbildes mit Transfusionsunabhängigkeit für Erythrozyten, Granulozyten $\geq 1\,000/\mu\text{L}$ und Thrombozyten $\geq 100\,000/\mu\text{L}$
komplette Remission mit inkompletter Regeneration der Thrombozyten (CRp)	Verschwinden aller Blasten im Blut, Rückgang der Knochenmarkblasten auf < 5 %, Erholung der Granulozyten auf $\geq 1\,000/\mu\text{L}$ mit fehlender Regeneration der Thrombozyten (< $100\,000/\mu\text{L}$)
komplette Remission mit inkompletter Regeneration der Granulozyten (CRi)	Verschwinden aller Blasten im Blut, Rückgang der Knochenmarkblasten auf < 5 % mit inkompletter Erholung der Granulozyten (< $1\,000/\mu\text{L}$) mit Regeneration der Thrombozyten ($\geq 100\,000/\mu\text{L}$) oder ohne Regeneration der Thrombozyten (< $100\,000/\mu\text{L}$)
partielle Remission (PR)	Rückgang der Knochenmarkblasten um > 50 % auf einen Wert zwischen 5 und 25 % mit Verschwinden der Blasten aus dem peripheren Blut mit oder ohne Regeneration des Blutbildes
Therapieversagen	Persistenz der Blasten im Blut oder Persistenz der Blasten im Knochenmark mit einem Wert > 25 % oder fehlender Rückgang der Blasten im Knochenmark um > 50 %

GRAFIK 2



Entscheidungsbaum zur Stratifizierung der Primärtherapie bei älteren Patienten mit AML.

Für Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie ist eine aggressive Substitutionstherapie bei Vorliegen einer Koagulopathie sowie der rasche Start einer ATRA-haltigen Kombinationstherapie eventuell lebenserhaltend. Allen anderen Patienten wird bei prinzipieller Eignung eine intensive Chemotherapie empfohlen, gegebenenfalls ergänzt durch eine allogene Stammzelltransplantation in kompletter Remission bei ausgewählten Patienten. Patienten, bei denen eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt, können bei maximal 30 % Blasten im Knochenmark von einer hypomethylierenden Therapie mit 5-Azacitidin profitieren, sowie bei > 30 % Blasten im Knochenmark von einer Therapie mit niedrigdosiertem Cytarabin. Dass Patienten mit einem zytogenetischen Hochrisiko nicht von einer Therapie mit niedrigdosiertem Cytarabin profitieren, ist eine aus einer Subgruppenanalyse hergeleitete, nicht überprüfte Hypothese, die einer prospektiven Überprüfung bedarf. Für Patienten, bei denen die oben angegebenen Therapien nicht infrage kommen, existiert keine verfügbare spezifische Therapie. Diese Patienten sollten je nach Patientenwunsch supportiv behandelt werden oder, wenn möglich, sollte ihnen die Teilnahme an einer klinischen Studie mit innovativen Substanzen angeboten werden.

APL, Akute Promyelozytenleukämie; ATO, Arsenitrioxid; ATRA, All-trans-Retinsäure; BSC, beste Supportivtherapie.

in Deutschland aktuell nicht zugelassen. Ob die Gabe von 5-Azacitidin auch bei Patienten mit > 30 % Blasten im Knochenmark effektiv ist oder einen zusätzlichen Effekt in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie hat, wird zurzeit in randomisierten Studien, unter anderem der deutschen Studiengruppen SAL, AMLSG und OS-HO, geprüft.

Mit niedrigdosiertem Cytarabin (10 mg/m² zweimal täglich s. c. an den Tagen 1–10, Wiederholung alle vier Wochen) wurde in einer randomisierten Studie, verglichen mit einer Behandlung mit Hydroxyurea (HU), eine CR Rate von 18 % gegenüber 1 % im HU-Arm erreicht, was zu einem signifikant besseren 1-Jahresüberleben von circa 25 % führte (21). Diese Therapie ist gut verträglich und kann ambulant durchgeführt werden. Hauptnebenwirkungen sind wiederum Blutbildveränderungen. Allerdings zeigten nur Patienten mit Erreichen einer CR einen Überlebensvorteil, und Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Veränderungen profitierten in der Subgruppenanalyse nicht von dieser Therapie. Daher kann diese Therapie Patienten empfohlen werden, für die weder eine intensive Induktionstherapie noch eine hypomethylierende Therapie infrage kommt (Evidenzgrad Ib) (Grafik 2). Ob auch Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Veränderungen von dieser Therapie profitieren können, kann durch die Subgruppenanalyse in der Publikation von Burnett et al. mangels Evidenz nicht ausreichend beantwortet werden; solange Daten prospektiver Studien hierzu fehlen, wird eine solche Therapie Patienten mit Hochrisiko-Veränderungen allerdings im klinischen Alltag nicht empfohlen (Grafik 2). Für nichtintensiv behandelbare Patienten mit > 30 % KM-Blasten und zytogenetischen Hochrisiko-Veränderungen existiert keine Standardtherapie (Grafik 2). Im Falle einer deutlichen Leukozytose kann eine zytoreduktive Therapie zur Kontrolle der Leukozytenzahl indiziert sein. Angestrebt wird in diesem Fall eine leichte Leukozytose von 15–20 000/ μL (Evidenzgrad IV). Durch eine konsequente Infektoprophylaxe, empirische antibiotische Behandlung (e17) und Substitution von Blutprodukten

kann das Auftreten leukämieassoziierter Komplikationen verzögert werden (Evidenzgrad IV); trotzdem war das mediane Überleben dieser Patientenpopulation in der in (21) zitierten Studie lediglich 35 Tage. In dieser Situation steht daher eine den Wünschen des ausreichend aufgeklärten Patienten entsprechende Planung der weiteren Therapie im Vordergrund. Dieses kann die Teilnahme an einer klinischen Studie mit innovativen Substanzen beinhalten (Evidenzgrad IV) (e13).

Akute Promyelozytenleukämie

Eine Sonderform der AML stellt die akute Promyelozytenleukämie (APL) dar, die regelhaft mit einer Translokation t(15;17) einhergeht. Diese Erkrankung hat in Deutschland bei älteren Patienten lediglich einen Anteil von circa 10 % aller AML. Sie ist aber auch im höheren Lebensalter mit einer relativ günstigen Prognose versehen (22 und *Grafik 1c*). Eine Therapie mit All-Trans-Retinsäure (ATRA) führt zur Differenzierungsinduktion der malignen Promyelozyten, die daraufhin ihr Proliferationspotenzial verlieren und absterben. Zur Verhinderung von Resistenzen und Vermeidung eines Differenzierungssyndroms muss ATRA mit einer Chemotherapie, in der Regel einem Anthrazyklin, kombiniert werden, was als momentaner Standard in der Behandlung der APL angesehen werden kann (23). Historisch konnte eine dramatische Verbesserung des Überlebens durch die Einführung von ATRA in die Therapie der APL demonstriert werden, so dass sich weitere kontrollierte Studien hierzu aus ethischen Gründen verbieten (Evidenzgrad III). Ob eine chemotherapiefreie Kombination von ATRA mit Arsentrioxid (ATO) einer Kombination mit Chemotherapie gleichwertig beziehungsweise überlegen ist, wird in aktuellen Therapiestudien geprüft. Mit den etablierten Kombinationen, gefolgt von Konsolidationstherapien im Falle des Erreichens einer CR und gegebenenfalls einer ATRA-haltigen Erhaltungstherapie, können auch bei älteren Patienten hohe Heilungsraten von > 50 % erzielt werden (*Grafik 1c*). Der Erkrankungsverlauf der APL wird bei Diagnosestellung häufig durch eine schweren Verbrauchskoagulopathie kompliziert, welche eine hohe Mortalität in der Frühphase bedingt. Nach einem Konsensus-Report wird hier die konsequente Substitution von Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren und eine frühe Therapieeinleitung schon bei der morphologischen Verdachtsdiagnose vor Erhalt der molekulargenetischen Bestätigung empfohlen (Evidenzgrad IV) (24). Auch im Rezidiv oder bei Refraktärität auf eine ATRA-haltige Therapie besteht durch die Behandlung mit einer ATO-haltigen Mono- oder Kombinationstherapie noch die Chance auf eine andauernde Remission (e18-e25), und ATO ist zur Behandlung der refraktären oder rezidivierten APL zugelassen (Evidenzgrad IIb). Empfohlen wird nach Erreichen der kompletten Remission ein regelhaftes molekulares Monitoring mit Bestimmung der Expression des leukämiespezifischen, aus der Translokation t(15;17) resultierenden Fusionstranskripts PML-RAR α mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion, um bei Auftreten eines molekularen Rezidivs rasch eine präemptive Therapie starten zu können (Evidenzgrad III) (25).

KERNAUSSAGEN

- Gerade bei älteren Patienten mit akuter myeloischer Leukämie kommt der Auswahl der geeigneten Therapie eine ganz entscheidende Bedeutung zu.
- Bei der Auswahl der geeigneten Therapie helfen einfach zu bestimmende beziehungsweise in der Standarddiagnostik ermittelte Risikofaktoren, die Anwendung spezifischer Scores und geriatrisches Assessment.
- Für selektionierte ältere Patienten kommt eine intensive Therapiestrategie ähnlich derer bei jüngeren, gegebenenfalls unter Einsatz einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung, infrage.
- Für bestimmte Gruppen nichtintensiv behandelbarer Patienten stehen nicht-intensive Therapien wie zum Beispiel Azacitidin oder niedrigdosiertes Cytarabin zur Verfügung.
- Für einen Teil der älteren Patienten mit AML stehen keine sinnvollen Therapieoptionen zur Verfügung. Diese Patienten mit extrem ungünstiger Prognose können rein supportiv behandelt werden oder die Teilnahme an einer Therapiestudie mit innovativen Substanzen angeboten werden. Entscheidend ist der Wille des ausreichend über die Prognose aufgeklärten Patienten.

Interessenkonflikt

PD Dr. Krug erhielt Honorare für Beratertätigkeiten sowie Erstattung von Teilnahmegebühren beziehungsweise Reise- und Übernachtungskosten von MedA Pharma, Sunesis Pharmaceuticals, Amgen, Mundipharma und Celgene. Honorare für Vorträge erhielt er von MedA Pharma, Sunesis Pharmaceuticals und Alexion. Für die Vorbereitung wissenschaftlicher Fortbildungsveranstaltungen erhielt er Honorare von Celgene und Bristol Myers Squibb. Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien erhielt er Honorare von Clavis Pharma, Genzyme und Glaxo Smith Kline. Des Weiteren erhielt er Gelder für ein initiiertes Forschungsvorhaben von Boehringer Ingelheim.

Prof. Berdel erhielt Honorare für Beratertätigkeit sowie Erstattung von Teilnahmegebühren beziehungsweise Reise- und Übernachtungskosten von Wyeth, Amgen, Novartis, Celgene und Roche. Für Vorträge erhielt er Honorare von Physicians World Thomson und Merck-Deutschland. Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien erhielt er Honorare von Wyeth. Des Weiteren erhielt er Gelder für ein initiiertes Forschungsvorhaben von Wyeth, Novartis, Roche und Amgen.

Prof. Müller Tidow hält ein Patent „Dyslokalisationsmoleküle zur Tumorthherapie“. Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse oder Fortbildungsveranstaltungen sowie Reisekosten erhielt er von Celgene Bayer und Novartis. Honorare für Vorträge erhielt er von Celgene, Pfizer, Novartis Bayer und Roche. Von Boehringer Ingelheim, Ambit und Novartis erhielt er Honorare auf eine Drittmittelkonto für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien. Des Weiteren erhielt er Gelder für ein initiiertes Forschungsvorhaben von Celgene, Amgen und Novartis.

Prof. Büchner erhielt Honorare für Beratertätigkeit, Erstattung von Reise-, Übernachtungskosten und Teilnahmegebühren für einen Kongress sowie Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen von Meda.

Manuskriptdaten

eingereicht: 29. 3. 2011, revidierte Fassung angenommen: 24. 8. 2011

LITERATUR

1. National Cancer Institute: Acute myeloid leukemia. http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/aml1.htm?statfacts_page=aml1.html&x=15&y=17.
2. Estey E: AML in older patients: are we making progress? Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22: 529–36.
3. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Müller-Tidow C, et al.: Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. J Clin Oncol 2009; 27: 61–9.

4. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, 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: 453–74.
5. Estey EH: General approach to and perspectives on clinical research in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Seminars in Hematology* 2006; 43: 89–95.
6. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, et al.: On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1268–74.
7. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al.: Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107: 3481–5.
8. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al.: The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 136: 624–7.
9. Krug U, Röhl C, Koschmieder A, 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: 2000–8.
10. Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U, Germing U, Lübbert M: Development of a Frailty Score for Older Patients with Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2009; 114: A1775.
11. Zogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Induction Treatments in Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. *Clin Ther* 2011; 33: 254–79.
12. Büchner T, Döhner H, Ehninger G, Ganser A, Niederwieser D, Hasford J: Cross-trial networking in AML: a step forward rather than corner cutting. *Leuk Res* 2004; 28: 649–50.
13. Büchner T, Urbanitz D, Hiddemann W, 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: 1583–9.
14. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med* 1994; 331: 896–903.
15. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, 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: 4642–9.
16. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, et al.: Results of a HO-VON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007; 109: 3658–66.
17. Zander AR, Bacher U, Finke J: Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 663–9.
18. Krug U, Lübbert M, Büchner T: Maintenance therapy in acute myeloid leukemia revisited: will new agents rekindle an old interest? *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 85–90.
19. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimes in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 562–9.
20. Thomas X, Dmoszynska A, Wierzbowska A, et al.: Results from a randomized phase III trial of decitabine versus supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed AML. *J Clin Oncol* 2011; 29: A6504.
21. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al.: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109: 1114–24.
22. Tsimberidou AM, Kantarjian H, Keating MJ, Estey E: Optimizing treatment for elderly patients with acute promyelocytic leukemia: is it time to replace chemotherapy with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide? *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 2282–8.
23. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al.: Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875–91.
24. Degos L, Dombret H, Chomienne C, et al.: All-trans-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995; 85: 2643–53.
25. Grimwade D, Lo Coco F: Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 1959–73.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow
Medizinische Klinik A
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48129 Münster
muellerc@uni-muenster.de

SUMMARY

The Treatment of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia

Background: In patients over age 60 with acute myeloid leukemia (AML), cure rates are under 10% despite intensive chemotherapy. These patients often have multiple other medical problems, and their treatment must be chosen with care. For those who are not candidates for intensive chemotherapy, one of the available options for palliative treatment should be chosen on the basis of an individual risk-benefit assessment.

Methods: Selective literature review.

Results: An evaluation of the patient's general condition and comorbidities, a geriatric assessment, and specially designed risk scores are useful aids to the choice of an appropriate treatment. Some elderly patients with AML can benefit from intensive chemotherapy despite their age; for others, allogeneic stem-cell transplantation is an increasingly feasible option. Hypomethylating agents or low-dose cytarabine can be suitable for some patients. Further options include experimental treatment as part of a clinical trial, and supportive care alone. In the special case of acute promyelocytic leukemia, more than half of all patients can be cured with combination chemotherapy including all-trans retinoic acid.

Conclusion: The prognosis of elderly AML patients remains poor despite recent therapeutic advances. The appropriate treatment for each patient can be chosen on the basis of a risk-benefit assessment. Clinical trials evaluating new treatments are urgently needed.

Zitierweise

Krug U, Büchner T, Berdel WE, Müller-Tidow C: The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(51–52): 863–70.
DOI: 10.3238/arztebl.2011.0863

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit5111

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

eKasten:
www.aerzteblatt.de/11m0863

ÜBERSICHTSARBEIT

Behandlung älterer Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Utz Krug, Thomas Büchner, Wolfgang E. Berdel, Carsten Müller-Tidow

eLITERATUR

- e1. Kolitz JE, George SL, Marcucci G, et al.: P-glycoprotein inhibition using valspodar (PSC-833) does not improve outcomes for patients under age 60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 19808. *Blood* 2010; 116: 1413–21.
- e2. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, et al.: Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1249–59.
- e3. Mandelli F, Vignetti M, Succi S, et al.: Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5397–403.
- e4. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al.: Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; 117: 2358–65.
- e5. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, et al.: Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 586–95.
- e6. Thomas X, Elhamri M, Raffoux E, et al.: Comparison of high-dose cytarabine and timed-sequential chemotherapy as consolidation for younger adults with AML in first remission: the ALFA-9802 study. *Blood* 2011; 118: 1754–62.
- e7. Schaich M, Röllig C, Soucek S, et al.: Cytarabine Dose of 36 g/m² Compared With 12 g/m² Within First Consolidation in Acute Myeloid Leukemia: Results of Patients Enrolled Onto the Prospective Randomized AML96 Study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2696–702.
- e8. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al.: Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 364: 1027–36.
- e9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–55.
- e10. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al.: Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912–9.
- e11. Löwenberg B, Beck J, Graux C, et al.: Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood* 2010; 115: 2586–91.
- e12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: Leitlinien der DGHO für die Diagnostik und Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie (AML). www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/aml
- e13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
- e14. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al.: Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010; 363: 2091–101.
- e15. Wallen H, Gooley TA, Deeg HJ, et al.: Ablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adults 60 Years of Age and Older. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3439–46.
- e16. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, et al.: Comparison of reduced intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients aged 60–70 years with acute myeloid leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17: 1796–803.
- e17. Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Leitlinie 06, Infektionen bei Neutropenie. www.krebsgesellschaft.de/download/ll_o_06.pdf
- e18. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al.: Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997; 89: 3354–60.
- e19. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al.: Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998; 339: 1341–8.
- e20. Niu C, Yan H, Yu T, et al.: Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999; 94: 3315–24.
- e21. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al.: United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3852–60.
- e22. Au WY, Lie AK, Chim CS, et al.: Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Ann Oncol* 2003; 14: 752–7.
- e23. Lazo G, Kantarjian H, Estey E, Thomas D, O'Brien S, Cortes J: Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2003; 97: 2218–24.
- e24. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al.: Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2326–34.
- e25. Shigeno K, Naito K, Sahara N, et al.: Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol* 2005; 82: 224–9.

eKASTEN

Anschriften von Studiengruppen in Deutschland

German AML Cooperative Group (AMLCG)

Zentrale München

Prof. W. E. Hiddemann / PD Dr. K. Spiekermann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München
Tel.: 089 7095-2551
sekrmed3@med.uni-muenchen.de
med3.klinikum.uni-muenchen.de/

Zentrale Regensburg

Prof. J. Braess
Krankenhaus Barmherzige Brüder
Prüfening Straße 86, 93049 Regensburg
Tel.: 0941 369-2151
onkologie@barmherzige-regensburg.de

Deutsch-österreichische AML Studiengruppe (AML SG)

Zentrale Ulm

Prof. Döhner / PD Dr. R.F. Schlenk
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
Tel.: 0731 500-45911/-45912
aml.sekretariat@uniklinik-ulm.de
www.uni-ulm.de/onkologie/AML SG/

Zentrale Hannover

Prof. A. Ganser / Prof. J. Krauter
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511 532-3020
haematologie.onkologie@mh-hannover.de
www.mh-hannover.de/250.html

Studienallianz Leukämien (SAL)

Zentrale Dresden

Prof. G. Ehninger / Prof. M. Schaich / Dr. Ch. Röllig
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351 458-4671
kerstin.wirth@uniklinikum-dresden.de
www.mk1dd.de

Zentrale Münster

Prof. W.E. Berdel / Prof. C. Müller-Tidow / PD Dr. U. Krug
Medizinische Klinik und Poliklinik A
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster
Tel.: 0251 83-47587/-52995/-46012
berdsekr@uni-muenster.de; Claudia.Tuschen@ukmuenster.de
www.meda-muenster.de

Zentrale Frankfurt am Main

Prof. H. Serve / Dr. B. Steffen / Dr. C. Brandts
Medizinische Klinik II
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main
Tel.: 069 6301-4634
Ute.Eilers@kgu.de
www.kgu.de/index.php?id=48

Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO):

Zentrale Leipzig

Prof. D. Niederwieser
Abteilung Hämatologie, internistische Onkologie und Hämostaseologie
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Johannisallee 32 A, 04103 Leipzig
Tel.: 0341 97-13050
meyer.claudia@medizin.uni-leipzig.de
http://haemonko.uniklinikum-leipzig.de/

Deutsche AML Intergroup Studie

Zentrale Münster

Prof. Th. Büchner / PD Dr. U. Krug
Medizinische Klinik und Poliklinik A
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster
Tel.: 0251 83-47597/-46012
buechnr@uni-muenster.de, utz.krug@ukmuenster.de
www.meda-muenster.de/

Zentrale München (Biometrie)

Prof. J. Hasford / Dr. M. Pfirrmann
IBE, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie
Ludwig-Maximilian-Universität
Marchioninistraße 15, 81377 München
Tel.: 089 7095-7489
markus.pfirrmann@ibe.med.uni-muenchen.de
www.ibe.med.uni-muenchen.de/

Nützliche Links

Kompetenznetz akute und chronische Leukämien:

www.kompetenznetz-leukaemie.de

Webseite zur Ermittlung der CR- und Früh-todesfallwahrscheinlichkeit älterer Patienten nach intensiver Chemotherapie:

www.AML-Score.org