

Diplomarbeit

**Infektionen nach nicht-intensiver Therapie der akuten
myeloischen Leukämie – eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Antonia Bainschab

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin LKH Graz

Klinische Abteilung für Hämatologie

unter der Anleitung von

Ass.-Arzt Priv.-Doz. Dr.med.univ. Armin Zebisch

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Heinz Sill

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.10.2015

Antonia Bainschab eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen Eltern Danke sagen, die mir dieses Studium ermöglicht haben, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen und mich in allen Lebenslagen unterstützen.

Weiters möchte ich meinen Betreuern Univ.-Prof. Dr.med.univ. Heinz Sill und Ass.-Arzt Priv.-Doz. Dr.med.univ. Armin Zebisch für ihre Unterstützung danken. Insbesondere bei Ass.-Arzt Priv.-Doz. Dr.med.univ. Armin Zebisch möchte ich mich für sein Engagement und den überdurchschnittlich hohen Zeitaufwand während der Betreuung dieser Diplomarbeit bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung: Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine aggressive Erkrankung, die durch maligne Transformation hämatopoetischer Stamm- oder Vorläuferzellen entsteht. Für jüngere PatientInnen ohne ausgeprägte Komorbiditäten stehen dabei mit Hochdosis-Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation zwei potentiell kurative Therapieoptionen zur Verfügung. Der Großteil der PatientInnen befindet sich jedoch zum Diagnosezeitpunkt bereits in höherem Alter und/oder weist signifikante Komorbiditäten auf. Für diese PatientInnen stehen mit niedrig dosiertem Cytarabin (low-dose cytarabin = LDAC) und den beiden hypomethylierenden Substanzen Azacitidin und Decitabin, weniger intensive Therapieoptionen zur Verfügung. Infektionen sind häufige, und zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen der AML und ihrer Therapie. Während valide Daten zu deren Vorkommen, Risikofaktoren und möglicher Prophylaxe im konventionellen Hochdosis Setting existieren, ist über ihre Wertigkeit bei den nicht intensiven Therapieansätzen bisher wenig bekannt.

Ziele: Ziel dieser Arbeit war es, infektiöse Komplikationen bei AML PatientInnen unter Therapie mit hypomethylierenden Substanzen und LDAC zu erfassen, zu charakterisieren und deren Schweregrad und Ausgang festzuhalten. Weiters galt es, die Häufigkeit einer antimikrobiellen Prophylaxe zu erfassen und damit deren Wertigkeit innerhalb dieser nicht-intensiven Therapieschemata zu determinieren.

Material und Methoden: Insgesamt wurden 45 PatientInnen mit Diagnose AML analysiert, die an der Klinischen Abteilung für Hämatologie der Medizinischen Universität Graz unter der Behandlung mit Azacitidin, Decitabin oder LDAC standen. Es wurden patientenspezifische, therapiespezifische und infektionsbezogene Daten erhoben.

Ergebnisse: Die analysierten Daten zeigten, dass insgesamt 29 von 40 auswertbaren (72,5%) PatientInnen eine oder mehrere Infektionen über den Behandlungszeitraum erlitten. Auch in Betrachtung der Einzelzyklen zeigte sich die Bedeutung dieser Komplikation, da 53 von 215 therapeutischen Zyklen durch eine Infektionen verkompliziert waren. Ein klinisches Korrelat zeigte sich in 27 von 53 Zyklen (50,9%), am häufigsten handelte es sich dabei um Pneumonie. Ein mikrobiologisches Korrelat konnte in 17 von 53 Zyklen (32,1%) identifiziert werden, meistens handelte es sich dabei um bakterielle Infektionen. 6 der 53 infektiösen Komplikationen führten zum Tod des/der

PatientIn. In 110 von 215 (51,2%) Therapiezyklen wurde vom behandelnden Arzt eine antimikrobielle Prophylaxe verabreicht, Substanz und Dosierung variierten dabei stark.

Konklusio: Diese Studie zeigte auf, dass Infektionen häufige und zum Teil schwerwiegende Komplikationen in der Behandlung von AML PatientInnen mit Azacitidin, Decitabin und LDAC sind. Der Fakt, dass antimikrobielle Prophylaxe nur in etwa der Hälfte aller Therapiezyklen gegeben wurde, und, dass die verabreichten antimikrobiellen Schemata nicht einheitlich in Substanz und Dosierung waren, weist weiters auf die Notwendigkeit einer Standardisierung in diesem Bereich hin. Diesbezüglich können die erhobenen Daten eine wertvolle Basis für zukünftige prospektive Studien auf diesem Gebiet darstellen.

Abstract

Introduction: Acute myeloid leukaemia (AML) is an aggressive disease, caused by malignant transformation of hematopoietic stem or progenitor cells. High-dose chemotherapy and allogenic stem cell transplantation are two potentially curative options for younger patients without any significant comorbidities. However, most of the patients are older and/or do have significant comorbidities at the time of diagnosis, which excludes them from these therapeutic approaches. Low-dose cytarabine (LDAC) and the two hypomethylating agents azacitidine and decitabine are low intensity therapeutic regimens, which have substantially improved the survival of patients who are unfit for high-dose therapies. Infections are partly life-threatening complications of AML and its treatment. Whereas a vast number of data concerning incidence, risk factors and potential prophylaxis exist for the high-dose setting, their value within low-intensity treatment remains to be elucidated.

Aims: The aim of this study was to analyze and characterize infectious complications during the therapy of AML patients with hypomethylating agents or LDAC. An additional aim was to study the frequency and characteristics of antimicrobial prophylaxis in this therapeutic setting.

Material and Methods: Forty-five patients diagnosed with AML, who were treated with azacitidine, decitabine or LDAC at the Division of Haematology, Medical University of Graz, were included in this study. Data related to patients, treatment and infections were collected.

Results: 29 out of the 40 (72,5%) patients, who were eligible for analysis of infectious complications, experienced one or more infections during the whole period of treatment. The importance of this complication was also obvious when single treatment cycles were analyzed, as 53/215 (24,7%) were complicated by infections. A clinical substrate was detected in 27/53 (50,9%) of cases with pneumonia being the predominant event. A microbiologically diagnosed infection occurred in 17/53 (32,1%) cases, most frequently caused by bacteria. 6 out of 53 (11,3%) infectious complications resulted in the death of the patient. Antimicrobial prophylaxis was administered in 110/215 (51,2%) of all therapy cycles, drugs and dosages demonstrated a strong variation between the patients.

Conclusion: This study demonstrated that infections are common and severe complications during the treatment of AML patients with azacitidine, decitabine and LDAC. The fact, that antimicrobial prophylaxis was administered in only half of the treatment cycles and that antimicrobial regimens were not uniform highlights the necessity of standardization within this field. Therefore, these data might provide the basis for future prospective trials addressing this issue.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1. Akute myeloische Leukämie	1
1.1. Definition und Epidemiologie	1
1.2. Ätiologie, Pathogenese	1
1.3. Klinik	2
1.4. Diagnose	3
1.5. Klassifikation und Risikostratifizierung.....	4
1.6. Therapie	9
2. Akute myeloische Leukämie älteren PatientInnen	11
2.1. Besonderheiten	11
2.2. Best supportive care.....	11
2.3. AML-spezifische Therapieoptionen	12
3. Infektionen.....	13
3.1. Infektionen bei malignen hämatologischen Erkrankungen	13
3.2. Infektionen und Prophylaxe bei jüngeren AML PatientInnen.....	15
3.3. Infektionen und Prophylaxe bei älteren AML PatientInnen.....	15
4. Ziel der Studie	16
5. Methodik.....	17
5.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
5.2. Zielgrößen.....	17
5.3. Datenerhebung.....	22
5.4. Datenschutz	22
5.5. Ethik	22
5.6. Statistische Auswertung	22
6. Ergebnisse.....	23
6.1. Gesamtkollektiv	23
6.2. Überleben.....	32
6.3. Infektionen.....	33
6.4. Therapieansprechen auf anti-leukämische Therapie	37
7. Diskussion	39
7.1. Allgemeine Parameter	39
7.2. Infektionen unter nicht intensiver AML Therapie.....	41
7.3. Antimikrobielle Prophylaxe	43
7.4. Therapieansprechen	44
7.5. Ausblick in die Zukunft, prospektive Studie	46
8. Konklusio	47
Zitierte Literatur	48

Glossar und Abkürzungen

AML	Akute myeloische Leukämie
APL	Akute Promyelozytenleukämie
ATRA	All-trans-Retinsäure
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CBF	core-binding factor
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	complete remission
CRi	CR with incomplete recovery
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIC	disseminated intravascular coagulation
Hb	Hämoglobin
HI	hematologic improvement
HSV	Herpes-simplex-Virus
ELN	European Leukemia Net
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
LDAC	low-dose Cytarabin
LDH	Laktatdehydrogenase
MEDOCS	Medical Documentation and Communication System
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MPN	myeloproliferative Neoplasie
MPO	Myeloperoxidase
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomographie
msD	marrow stable disease
NSE	Nicht-spezifische Esterase
OS	overall survival
PAS	periodic acid-Schiff
PCR	polymerase-chain-reaction
PD	progressive disease

PR	partial remission
RD	resistant disease
RSV	respiratory syncytial virus
SBB	Sudan black B
SCT	Stammzelltransplantation
t-AML	therapieassoziierte akute myeloische Leukämie
TRM	treatment related mortality
VZV	Varizella-Zoster-Virus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überleben nach ELN Risikostratifizierung	9
Abbildung 2: Verteilung AML-Subtypen nach FAB-Klassifikation	24
Abbildung 3: Verteilung der zytogenetischen Risikogruppen	26
Abbildung 4: Flussdiagramm Therapien	27
Abbildung 5: Häufigkeit der verabreichten Substanzen.....	28
Abbildung 6: Häufigkeit von Erstlinientherapie und Salvage-Therapie	29
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion	32
Abbildung 8: Infektionen Prozent	34
Abbildung 9: Ausgang der Infektionen	35
Abbildung 10: Therapieerfolg nach anti-leukämischer Therapie.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der AML	5
Tabelle 2: WHO-Klassifikation.....	6
Tabelle 3: Risikostratifizierung ELN	8
Tabelle 4: Charlson Comorbidity Index	19
Tabelle 5: Charlson Comorbidity Index Ergebnisse.....	23
Tabelle 6: Verteilung AML-Subtypen nach WHO-Klassifikation.....	25
Tabelle 7: Laborwerte zu Therapiestart.....	30
Tabelle 8: Laborwerte zu Zyklusstart.....	31

1. Akute myeloische Leukämie

1.1. Definition und Epidemiologie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine heterogene, maligne, hämatologische Erkrankung, bei welcher es zur klonalen Expansion von myeloischen Blasten in das periphere Blut, Knochenmark oder in andere Gewebe kommt. (1) Sie macht etwa 25% aller Leukämieformen beim Erwachsenen aus, ist somit die häufigste akute Form beim Erwachsenen und hat dabei die niedrigsten Überlebensraten. (2) Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren, wobei 54% aller Fälle in einem Alter über 65 Jahren diagnostiziert werden. (3, 4) Die Inzidenz der AML beträgt 3,7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. (5)

1.2. Ätiologie, Pathogenese

Für die Entstehung der AML gibt es diverse Risikofaktoren. In den seltensten Fällen lässt sich jedoch ein einziger Auslöser als Ursache identifizieren. Bestimmte genetische Erkrankungen weisen eine höhere Inzidenz der AML auf. (2) Kinder mit Down Syndrom haben ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko an einer AML zu erkranken. (6) Weiters besitzen Personen mit Klinefelter-Syndrom, Patau-Syndrom, Ataxia telangiectatica, Shwachman-Diamond-Syndrom, Kostman-Syndrom, Neurofibromatose, Fanconi-Anämie oder Li-Fraumeni-Syndrom eine höhere Wahrscheinlichkeit im Laufe ihres Lebens eine AML zu entwickeln. (2) Die Exposition von Benzolen begünstigt, neben weiteren negativen Effekten auf die Gesundheit, auch die Entstehung einer AML. Benzole fallen vor allem in der chemischen Industrie an, wie etwa bei der Herstellung von Plastik, sind aber auch Bestandteil des Zigarettenrauchs und von Autoabgasen. (7) Die therapieassoziierte AML (t-AML) steht im Zusammenhang mit der Behandlung anderer maligner Neoplasien, wie zum Beispiel Lymphomen, Sarkomen, Ovarial- oder Hodentumoren, oder der Behandlung von Autoimmunerkrankungen. (8, 9) Besonders PatientInnen, die mit Alkylanzien oder Topoisomerase II-Inhibitoren behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, später eine t-AML zu entwickeln. Die Latenzzeit zwischen der zytotoxischen Therapie und dem Ausbruch der AML beträgt bei Alkylanzien etwa 4 bis 7 bei Topoisomerase II-Inhibitoren etwa 2 bis 3

Jahre. (8) Neben der chemotherapeutischen Behandlung von Neoplasien begünstigt auch eine Radiatio die Entstehung einer t-AML. Ungefähr 10% aller AMLs treten nach Chemotherapie und/oder Radiatio von primären Neoplasien oder Autoimmunerkrankungen auf. (10) Ebenso kann eine AML auf dem Boden einer anderen Erkrankung der Hämatopoese entstehen. Dazu zählen das myelodysplastische Syndrom (MDS), die aplastische Anämie, verschiedenste myeloproliferative Erkrankungen und die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. (5) Ein Drittel aller MDS PatientInnen entwickeln später eine AML. (11)

Die Pathogenese von malignen Erkrankungen verläuft in mehreren Schritten. Initial tritt dabei eine Mutation auf, die die betroffene Zelle zum Beispiel mit besseren Wachstums- oder Überlebensfähigkeiten versieht. Wichtig zu erwähnen ist, dass es sich bei dieser Zelle jedoch noch um keine voll ausgeprägte Krebszelle handelt. Im Laufe der Zeit akquiriert dieser maligne Klon weitere Mutationen, man spricht dabei von klonaler Evolution. Ab einer bestimmten Anzahl von Mutationen kann dabei das Vollbild der malignen Erkrankung entstehen, welches sich tatsächlich durch diese oft lang dauernde Entwicklung aus einer Vielzahl an genetisch unterschiedlichen Subklonen zusammensetzt. Am Beispiel der AML konnte gezeigt werden, dass sich die voll ausgeprägte AML dabei wirklich aus einer leukämischen Stammzelle speist, welche wiederum über klonale Evolution aus einer präleukämischen Stammzelle entsteht. Tatsächlich zeigt die Genomanalyse von AML Proben, dass im Vollbild der AML immer mehrere Mutationen gleichzeitig vorliegen. Diese Mutationen gehören oft unterschiedlichen Wirkungskategorien an. Dazu gehören Mutationen betreffend Signaltransduktion, Tumorsuppressorgene, DNA Methylierung, myeloide Transkriptionsfaktoren, Cohesin Komplexe, Chromatin Modifikation, Nucleophosmin und Spliceosom Komplexe. (12, 13)

1.3. Klinik

Die klinische Manifestation der AML lässt sich auf die Proliferation der leukämischen Zellen (Blasten) und deren Infiltration von anderen Geweben zurückführen. (14) Durch den Befall des Knochenmarks kommt es zur Verdrängung der normalen Hämatopoese und in weiterer Folge zu Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. (15) Die daraus resultierenden Symptome sind Müdigkeit, Blässe, Hämorrhagien, Infektanfälligkeit und Fieber. Neben dem Knochenmark können auch andere Organe von Blasten infiltriert werden, man bezeichnet diese Situation als Myelosarkom. Häufig betroffen sind Leber, Milz, Haut, Lymphknoten, Gingiva und zentrales Nervensystem. Je nach Lokalisation können sich zahlreiche andere organspezifische Symptome manifestieren. (16)

Im Labor fällt oft eine Zytopenie im Blut auf – Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie. Die Leukozytenzahl kann normal, erhöht oder erniedrigt sein. Durch den vermehrten Zellumsatz findet man häufig eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) und der Harnsäure. Oftmals besteht auch eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). (5) AML PatientInnen haben ein erhöhtes Risiko sowohl für hämorrhagische als auch thromboembolische Komplikationen. So zählen auch komplexe systemische Koagulopathien, bedingt durch disseminierte intravasale Gerinnung (disseminated intravascular coagulation = DIC), exzessive Fibrinolyse oder nicht-spezifische Proteolyse, zu den Symptomen der AML. (17)

1.4. Diagnose

Die Diagnose der AML wird durch Analyse des peripheren Bluts und des Knochenmarks, beziehungsweise im Falle eines Myelosarkoms auch durch eine Biopsie des betroffenen Areals, gestellt. Die leukämischen Zellen werden dabei mittels Zytologie mit Zytochemie, Histologie mit Immunhistochemie, Durchflusszytometrie, Zytogenetik und Molekulargenetik analysiert. Auch die klinische Präsentation und Erhebung der Patientenspezifischen- und Familienanamnese ist Teil der vollständigen diagnostischen Abklärung. (5)

1.4.1. Zytologie und Zytochemie

Bei der Zytologie, die entweder aus einem Knochenmarkaspirat oder aus peripherem Blut gemacht wird, werden die Ausstriche zum Beispiel mit May-Grünwald-Giemsa gefärbt. Dadurch können alle drei Zellreihen der Hämatopoese in ihrer Morphologie und zahlenmäßigen Verteilung analysiert werden. Insbesondere kann dadurch der prozentuelle Anteil an Blasten erfasst werden. Für die Diagnose einer AML ist ein Blastenanteil von mindestens 20% in Knochenmark- oder Blutprobe erforderlich. Ausgenommen sind hier AML Formen, die eine der folgenden genetischen Aberrationen aufweisen: t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16) und manche Formen der Erythroleukämie. Die Zytochemie kann Aufschluss über die Linienzugehörigkeit der Blasten geben. Dabei erfolgt routinemäßig die Färbung mittels Myeloperoxidase (MPO), Nicht-spezifischer Esterase (NSE) und periodic acid-Schiff (PAS). MPO stellt dabei einen myeloischen Marker dar (positiv bei den meisten Formen der AML), NSE einen monozytären (positiv bei myelomonozytären und monozytären AMLs) und PAS einen lymphatischen (positiv bei akuter lymphatischer Leukämie). (18)

1.4.2. Histologie und Immunhistochemie

Die Histologie wird aus der Knochenmarkstanze analysiert. Dabei kann sowohl die Zellularität, als auch der Blastenanteil gut beurteilt werden. Die Immunhistochemie, die

bestimmte Oberflächenmarker der Leukozyten anfärbt, kann dabei in der Subtypisierung der Blasten helfen. Diese Methoden sind auch für Gewebstanzen eines Myelosarkoms gut anwendbar. (2)

1.4.3. Durchflusszytometrie

Die Immuntypisierung greift auf die Tatsache zurück, dass myeloische Blasten eine Reihe von Oberflächenmolekülen exprimieren, die einen Rückschluss auf deren Linienzugehörigkeit und Differenzierungsgrad zulassen. (19) Diese Antigene werden mittels Durchflusszytometrie aus peripherem Blut oder einem Knochenmarkaspirat detektiert und werden ab einem gewissen Prozentsatz an leukämischen Zellen, welche das Antigen aufweisen, als positiv angesehen. Für die meisten Oberflächenmoleküle beträgt dieser 20%. (18)

1.4.4. Zytogenetik

Bei der zytogenetischen Diagnostik kommt sowohl die klassische Metaphasenzytogenetik als auch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Einsatz. (2) Klonale Chromosomenanomalien werden bei 55% der erwachsenen AML PatientInnen gefunden. Die Identifizierung des Karyotypen spielt nicht nur für die Diagnose eine wichtige Rolle, sondern bestimmt in weiterer Folge auch über Therapie und Prognose des/der PatientIn. (20)

1.4.5. Molekulargenetik

Zusätzlich können mittels molekulargenetischen Methoden, wie Polymerase-Kettenreaktion (polymerase-chain-reaction = PCR) oder Sequenzierungsverfahren, kleinere genetische Veränderungen dargestellt werden. (2) Diese Mutationen betreffen zum Beispiel die Gene RAS, NPM1, KIT, FLT3, CEBPA, DNMT3A, MLL und einige andere, die auch bei AML PatientInnen mit normalem Karyotyp zu finden sind. Besonders wichtig, da bereits in der klinischen Routine etabliert, und Teil der AML Risikoklassifikation sind dabei Mutationen in CEBPA, NPM1 und FLT2. (18)

1.5. Klassifikation und Risikostratifizierung

1.5.1. FAB-Klassifikation

Die FAB-Klassifikation wurde erstmals im Jahr 1976 publiziert und seither mehrmals überarbeitet. Sie berücksichtigt sowohl Morphologie als auch Zytochemie und unterscheidet somit 9 verschiedene Typen die AML betreffend. Für die Diagnose einer AML ist ein Blastenanteil von 30% im Knochenmark erforderlich (14, 21) Die FAB-Klassifikation und die Häufigkeit ihrer Subtypen ist in Tabelle 1 abgebildet. Vgl. (22)

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der AML

FAB-Subtyp	Name	%
M0	Acute myeloblastic leukemia with minimal differentiation	3
M1	Acute myeloblastic leukemia, without maturation	15-20
M2	Acute myeloblastic leukemia, with maturation	25-30
M3	Acute promyelocytic leukemia	5-10
M4	Acute myelomonocytic leukemia	20
M4eo	Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils	5-10
M5	Acute monocytic leukemia	2-9
M6	Erythroleukemia	3-5
M7	Acute megakaryocytic leukemia	3-12

1.5.2. WHO-Klassifikation

In der aktuellen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008 werden neben Morphologie, Zytochemie, Immuntypisierung und Klinik auch zytogenetische und molekulargenetische Abnormalitäten berücksichtigt. Hierfür steht die Gruppe „Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities“. Grundsätzlich ist für die Diagnose einer AML ein Blastenanteil von mindestens 20% im peripheren Blut oder Knochenmark erforderlich. Dies gilt jedoch nicht für einige AML Subtypen, die mit einer speziellen genetischen Aberration vergesellschaftet sind. In diesen Fällen muss der Mindestanteil an leukämischen Zellen von 20% nicht erreicht werden und die Diagnose der AML kann aufgrund der detektierten Mutation gestellt werden. Zu diesen Entitäten zählen „AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1“, „AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11) und die akute Promyelozytenleukämie (APL) „with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA“. Für die Kategorie „AML with myelodysplasia-related changes“ muss eines der drei folgenden Kriterien erfüllt sein: (i) der/die PatientIn weist in seiner/ihrer Vorgeschichte ein MDS oder eine myeloproliferative Neoplasie (MPN) auf und entwickelt eine AML mit einem Blastenanteil von mindestens 20% in Knochenmark oder peripherem Blut; (ii) der/die PatientIn verfügt über zytogenetische Veränderungen, die mit einem MDS vergesellschaftet sind; (iii) mindestens 50% der Zellen in zwei oder mehr myeloischen Linien sind dysplastisch. „AML, not otherwise specified (NOS)“ steht für alle AML Formen, die nicht die Kriterien für eine der anderen Kategorien erfüllen. 25-30% aller AMLs fallen derzeit in diese Gruppe. Die Entität „Myeloid sarcoma“ beschreibt die extramedulläre Proliferation von Blasten mit Zeichen der Gewebszerstörung des befallenen Organs. Besonders häufig findet man das myeloische Sarkom in der Haut, im Gastrointestinaltrakt, den Lymphknoten und im Knochen. AMLs in der Kategorie „AML of ambiguous lineage“ zeigen keine sicheren

Zeichen, um sie einer Linie zuzuordnen zu können. In manchen Fällen werden keine linienspezifischen Antigene exprimiert, wohingegen in anderen Fällen Antigene von mehreren Linien auf den Blasten vorkommen. (18, 23) Tabelle 2 zeigt die WHO-Klassifikation. Vgl. (23)

Tabelle 2: WHO-Klassifikation

Categories
Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i>
AML with t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVII</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKLI</i>
<i>Provisional entity: AML with mutated NPM1</i>
<i>Provisional entity: AML with mutated CEBPA</i>
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms
Acute myeloid leukemia, not otherwise specified
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Acute erythroid leukemia
Pure erythroid leukemia
Erythroleukemia, erythroid/myeloid
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis
Myeloid leukemia associated with Down syndrome
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Acute leukemias of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); <i>MLL</i> rearranged
Mixed phenotype acute leukemia, B-myeloid, NOS
Mixed phenotype acute leukemia, T-myeloid, NOS
<i>Provisional entity: natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma</i>

1.5.3. Risikostratifizierung

Der Karyotyp eines/einer PatientIn ist einer der wichtigsten Faktoren für die Prognose der AML. Die Medical Research Council (MRC) AML 10 Studie konnte in Anbetracht von Ansprechen auf Induktionstherapie, Rückfallrisiko und Überleben 3 zytogenetische Risikogruppen festlegen. AMLs mit t(8;21), inv(16) oder t(16;16) oder t(15;17) werden als „favorable“ eingestuft und haben somit eine vergleichsweise günstige Prognose. PatientInnen, die einen komplexen Karyotyp oder -5, del(5q), -7 oder abn(3q) aufweisen haben die schlechteste Prognose und fallen unter die Kategorie „unfavorable“. Die übrigen AMLs mit normalem Karyotyp oder del(7q), +8, del(9q) abn(11q23), +21, +22 werden als „intermediate“ beschrieben und liegen somit prognostisch zwischen „favorable“ und „unfavorable“. (24)

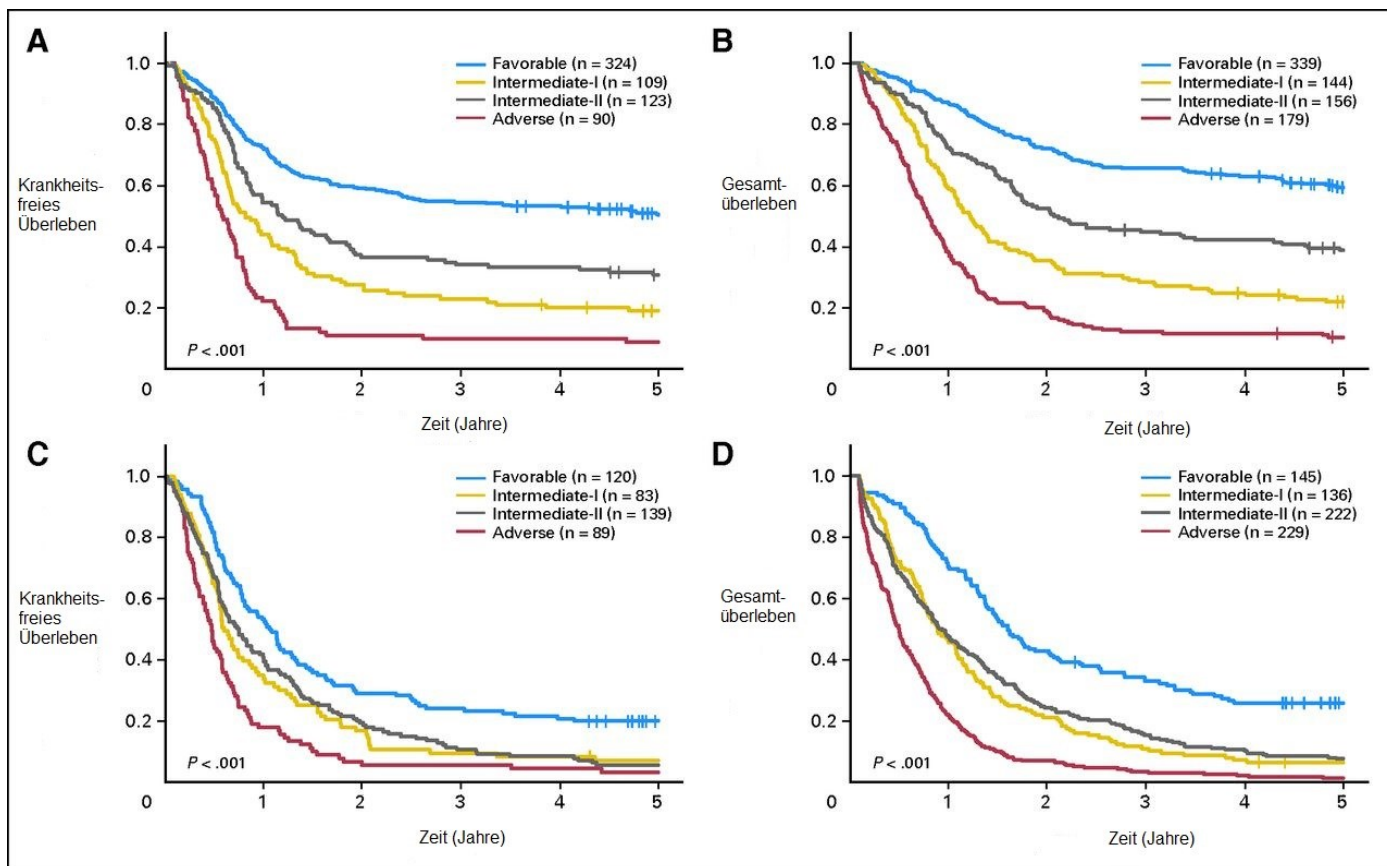
Das European Leukemia Net (ELN) berücksichtigt neben Zytogenetik auch Mutationen in NPM1, FLT3 und CEBPA. Daraus ergeben sich 4 verschiedene Risikogruppen: „favorable“, „intermediate-1“, „intermediate-2“ und „adverse“. (25) Tabelle 3 zeigt die Risikostratifizierung nach ELN. Vgl. (25)

Tabelle 3: Risikostratifizierung ELN

Prognostische Gruppe	
"Favorable"	Inv (16) oder t(16;16);t(8;21) normaler Karyotyp und NPM1+/FLT3 ITD-; normaler Karyotyp und CEBPA+/+
„Intermediate-1“	Normaler Karyotyp und NPM-/FLT3 ITD- oder CEBPA+/-
„Intermediate-2“	Zytogenetische Abnormalitäten nicht in "favorable" oder „adverse“ Gruppe; FLT3 ITD+b
“Adverse”	-5,-7,5q-,abn 3q,17p,11q (außer 9;11), t(6;9), komplexer Karyotyp;

Abbildung 1 zeigt das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von AML PatientInnen in Bezug auf die ELN Risikostratifizierung. Die Darstellungen A und B beschreiben PatientInnen in einem Alter unter 60 Jahren, C und D PatientInnen, die 60 Jahre oder älter sind. Vgl. (26)

Abbildung 1: Überleben nach ELN Risikostratifizierung



1.6. Therapie

Der kurative Ansatz der AML Therapie besteht aus einer Induktionstherapie und einer Konsolidierungstherapie. In den vergangenen 35 Jahren hat sich das so genannte 3+7 Schema als Standard für die Induktionstherapie etabliert. Es besteht aus der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins oder Anthracendions (Daunorubicin 45-60mg/m², Idarubicin 10-12mg/m² oder Mitoxantrone 10-12mg/m²), sowie 7 Tage Cytarabin (100-200mg/m²) kontinuierlich intravenös. (15) Ziel der intensiven Chemotherapie ist die Induktion einer kompletten Remission. (2) 60% bis 80% der jungen Erwachsenen erreichen mit dieser Kombination eine komplette Remission (complete remission = CR). Eine CR ist dann erreicht, wenn sich im Knochenmark weniger als 5% Blasten befinden, keine extramedulläre Manifestation vorliegt,

die Anzahl der neutrophilen Granulozyten über 1000/ μ l, der Thrombozyten über 100.000/ μ l liegt und der/die PatientIn keine Erythrozytentransfusionen benötigt. (18)

Um einem schnellen Rezidiv entgegenzuwirken, das durch verbleibende leukämische Zellen entstehen kann, muss an die Induktionstherapie eine Konsolidierungstherapie angeschlossen werden. Diese Konsolidierungstherapie besteht entweder aus Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin oder einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation (SCT). (15) Hochdosis-Chemotherapie ist die Optionen der Wahl für PatientInnen, die laut ELN Klassifikation in die günstige Risikogruppe eingeteilt sind. Die allogene SCT ist mit dem niedrigsten Risiko für ein Rezidiv verbunden, weist jedoch die höchste mit der Behandlung verbundene Mortalität (treatment related mortality = TRM) auf. Je höher das Risiko für einen/eine PatientIn nach ELN Risikostratifizierung ausfällt, desto eher kann er/sie von einer allogenen SCT profitieren. Im Falle von Begleitkomorbiditäten oder bei fehlendem Spender, können jedoch auch Hochdosischemotherapie und – heute seltener – die autologe SCT Alternativen für PatientInnen aus höheren Risikogruppen darstellen. (18)

Die APL weicht in ihrer Therapie von den anderen AML Typen ab. Das Vitamin-A-Derivat All-trans-Retinsäure (ATRA) greift speziell an der für die APL verantwortlichen Translokation an und kann so die Differenzierung von leukämischen Promyelozyten zu reifen neutrophilen Granulozyten induzieren. Mit dieser Therapie können 70% aller APLs geheilt werden. (15) Arsentrioxid wirkt synergistisch mit ATRA. Die Kombination der beiden Substanzen führt zu einer längeren Rezidivfreiheit. Denselben Effekt zeigt die Kombination ATRA plus Chemotherapeutikum. (27) Lo-Coco et al. konnten in ihrer Studie mit der Kombination von ATRA und Arsentrioxid eine 2-Jahresüberlebensrate von 99% bei APL PatientInnen erzielen. Im Vergleich dazu lag dieser Wert für die Gruppe, die eine Kombination aus ATRA und einem Chemotherapeutikum erhielt, bei 91%. (28)

Die Behandlung eines Rezidivs der AML erscheint schwierig. Als Reinduktionstherapie stehen wiederum verschiedene Regime zur Verfügung. Die höchste Wahrscheinlichkeit, eine tatsächliche Heilung zu erreichen, bietet die allogene SCT. Standard Chemotherapie und autologe SCT stellen selten eine kurative Option für diese PatientInnen dar. (15)

2. Akute myeloische Leukämie älteren PatientInnen

2.1. Besonderheiten

Wie Eingangs bereits erwähnt befinden sich 54% aller PatientInnen zum Diagnosezeitpunkt in einem Alter über 65 Jahren. (4) Ältere PatientInnen weisen häufiger eine ungünstige Zytogenetik und eine Überexpression von Genen auf, die mit Arzneimittelresistenzen assoziiert sind und so zu einer Ineffektivität der Chemotherapie führen. Viele unter ihnen verfügen über signifikante Komorbiditäten und befinden sich in einem schlechten physischen Zustand. All diese Faktoren in Summe und der Umstand, dass das höhere Alter für sich einer der wichtigsten eigenständigen Risikofaktoren für eine schlechte Prognose ist, führt zu der Tatsache, dass eine potenziell kurative Therapie bei älter PatientInnen selten durchgeführt werden kann. Die TRM bei älteren PatientInnen, die eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten, ist im Vergleich zu jüngeren PatientInnen um ein Vielfaches erhöht und steigt weiter, wenn eine SCT als Therapieoption gewählt wird. (29) Ältere PatientInnen neigen außerdem häufiger zu Rezidiven und verfügen insgesamt über eine niedrigere Überlebensrate. (15) Personen über 65 Jahren mit Diagnose AML haben ein medianes Überleben von 7,4 Monaten und eine 5-Jahresüberlebensrate von 10%. (4)

2.2. Best supportive care

Aus den oben genannten Gründen wurden in den vergangenen Jahrzehnten viele dieser PatientInnen mit reinen Supportivmaßnahmen behandelt (best supportive care = BSC). (18) Unter BSC werden alle unterstützenden Therapien verstanden, die nicht krankheitsspezifisch sind und nicht zur Heilung der bestehenden Krankheit führen. Bei ausgeprägter Thrombzytopenie werden Thrombozytenkonzentrate verabreicht, um bedrohlichen Blutungskomplikationen entgegenzuwirken. Dies gilt besonders vor invasiven Eingriffen, wie Endoskopien, Lumbalpunktionen oder anderen Operationen. Außerdem werden bei niedrigem Hämoglobinwert Erythrozytenkonzentrate substituiert. (30) Ein Hauptproblem bei AML PatientInnen stellt die Neutropenie und die damit verbundene Infektanfälligkeit dar. Daher ist die Gabe von Antibiotika, Antimykotika und Virustatika ein essenzieller Bestandteil der BSC. Diese Arzneimittel werden sowohl als gezielte Therapie bei bekanntem Erreger eingesetzt, als auch als antimikrobielle Prophylaxe verwendet. (31) Ergänzend erhalten manche PatientInnen

Hydroxyurea, um die Zahl der leukämischen Zellen zu senken. (18) Diese reine supportive Therapie ist meist mit einem Überleben von nur wenigen Wochen bis Monaten verbunden. (3)

2.3. AML-spezifische Therapieoptionen

2.3.1. Cytarabin

Cytarabin in einer niedrigen Dosis (low-dose cytarabin = LDAC) , 2x20mg über 10 Tage alle 4 Wochen, stellt ein weniger intensives Therapieregime für ältere, beziehungsweise multimorbide PatientInnen dar, wenn intensive Standard Therapiekonzepte nicht mehr durchführbar sind. (4) Cytarabin wird als Pyrimidinanalogon in die DNA eingebaut und führt zur Wiederholung von bestimmten DNA Segmenten. Es hemmt die Glykoprotein- und Glykolipidsynthese, verändert Membranstruktur und Antigenwirksamkeit und induziert die Ceramidsynthese und Transkriptionsfaktoren. (32) Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht komplett verstanden, wird aber auf Zytotoxizität und Apoptoseinduktion zurückgeführt. (4) LDAC bietet im Vergleich zu BSC einen klaren Überlebensvorteil. In randomisierten Studien konnten mit LDAC CR-Raten von 18% erreicht werden. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 25%. (29) Bashir et al. konnten in ihrer Studie eine mittlere Überlebenszeit von 18 Monaten bei älteren AML PatientInnen unter Therapie mit LDAC erzielen. (32) Unklar bleibt, ob auch PatientInnen mit ungünstiger Zytogenetik von der Behandlung mit LDAC profitieren. LDAC hat sich als Behandlung für ältere AML PatientInnen bereits etabliert und daher werden alle neuen Therapieoptionen mit LDAC verglichen. (29)

2.3.2. Hypomethylierende Substanzen

Die beiden hypomethylierenden Substanzen Azacitidin und Decitabin scheinen eine vielversprechende Option für AML PatientInnen, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten keine intensive Therapie mehr unterlaufen, zu sein. (18) Veränderungen in der Methylierung der DNA werden mit der Unterdrückung von Tumorsuppressorgenen assoziiert und sind nachweislich wichtige Prognosefaktoren für PatientInnen mit AML. Azacitidin und Decitabin werden als Inhibitoren der DNA-Methyltransferase in die DNA eingebaut, resultierend in Hypomethylierung der DNA, Differenzierung der Zelle und p53-unabhängiger Apoptose. Azacitidin kann außerdem in die RNA eingebaut werden und führt direkt zur Hemmung der Proteinsynthese und in weiterer Folge zur Reduktion der Lebensfähigkeit der Zelle. (4) Decitabin wird in der Dosierung 20mg/m²/Tag über 5 Tage, alle 4 Wochen verabreicht, Azacitidin verlangt eine Dosis von 75mg/m²/Tag über 7 Tage und wird, gleich wie Decitabin, alle 4 Wochen wiederholt. (33) Die beiden Substanzen bieten die Möglichkeit einer weniger intensiven Therapie und Krankheitskontrolle, bei vergleichsweise

gutem Nebenwirkungsprofil. (34) Randomisierte Studien zeigten, dass sowohl Azacitidin, als auch Decitabin im Vergleich zu BSC oder LDAC bessere Überlebensraten bietet. (35) Weiters konnten mit Azacitidin mediane Überlebensraten von 24 Monaten erzielt werden. (4) Im Unterschied zu LDAC scheint es, dass auch PatientInnen mit ungünstiger Zytogenetik von der Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen profitieren. (36) Derzeit ist Azacitidin in Europa für die Behandlung des Hochrisiko-MDS, der chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) und der AML bei einem Blastenanteil zwischen 20 und 30% zugelassen. (37) Decitabin kann auch bei einem Blastenanteil von über 30% bei AML PatientInnen eingesetzt werden. (38) Der Off-Label-Use von Azacitidin bei einem Blastenanteil über 30% wurde beispielsweise von Pleyer et. al durchgeführt und scheint besonders bei schlechter Venensituation sinnvoll, da das Medikament subcutan verabreicht werden kann. Weiters ist auf diesem Wege auch die ambulante Gabe von Azacitidin möglich. (39) In einer Phase-3-Studie verglichen Dombret et al. AML PatientInnen, die einen Blastenanteil von über 30% im Knochenmark aufwiesen und mit Azacitidin behandelt wurden mit PatientInnen, die unter den gleichen Voraussetzungen mit Standard-Chemotherapie, LDAC oder BSC behandelt wurden. Die Studie zeigte eine mediane Überlebenszeit der Azacitidingruppe von 10,4 Monaten. Im Vergleich dazu erreichte die andere Gruppe eine mediane Überlebenszeit von nur 6,5 Monaten. (40)

3. Infektionen

3.1. Infektionen bei malignen hämatologischen Erkrankungen

Infektionen sind häufige und oft schwerwiegende Komplikation bei malignen hämatologischen Erkrankungen. Durch die bestehende Neutropenie, die durch Chemotherapie und SCT oft noch begünstigt wird, sind PatientInnen mit hämatologischen Neoplasien besonders prädisponiert für Infektionen. Zusätzliche Risikofaktoren sind höheres Alter, Komorbiditäten, Intensität der Behandlung, Venenkatheter und Hautläsionen. Häufig handelt es sich um bakterielle Infektionen. Häufige Eintrittspforten stellen geschädigte Schleimhäute und Zentralvenenkatheter als Infektionsquelle dar. (41) Besonders anfällig sind PatientInnen mit einer Neutrophilenzahl unter $500/\mu\text{l}$, ein noch höheres Risiko besteht unter $200/\mu\text{l}$. Die Rolle der neutrophilen Granulozyten ist deshalb so wichtig, da sie die Aktivierung von Monozyten induzieren und selbst mittels verschiedener Abwehrmechanismen imstande sind, die Ausbreitung von Mikroorganismen in Schach zu halten beziehungsweise diese abzutöten. (42)

Studien zeigen, dass 45% bis 70% aller Infektionen bei PatientInnen mit Neutropenie von gram-positiven Bakterien verursacht werden, wobei hier häufig der Fokus auf Bakteriämien liegt. Bei anderen Infektionen werden großteils gram-negativen Bakterien identifiziert oder es liegt eine polymikrobielle Infektion vor. Von allen dokumentierten, bakteriellen Infektionen bei malignen hämatologischen Erkrankungen sind etwa 23% polymikrobiell. Diese Infektionen sind mit einer höheren Mortalität und Morbidität assoziiert als monomikrobielle Infektionen. Bis zu 80% der polymikrobiellen Infektionen haben eine gram-negative Komponente. (43) Die häufigsten Erreger von bakteriellen Infektionen unter Neutropenie sind *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Streptokokken, Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa* und andere gram-negative Bakterien. (42)

Aber auch virale Infektionen sind eine wichtige Ursache für die hohe Mortalität und Morbidität von malignen, hämatologischen Erkrankungen. Die Schwere und der Ausgang von Virusinfektionen hängen hier vor allem von Intensität und Dauer der T-Zell-medierte Immunsuppression ab. Häufig handelt es sich um die Reaktivierung von im Körper persistierenden Virustypen, wie zum Beispiel Cytomegalievirus (CMV), Varizella-Zoster-Virus (VZV) oder Herpes-simplex-Virus (HSV). Das Spektrum der Symptome bei Infektion mit Adenoviren reicht von Pneumonie, Hepatitis, über Konjunktivitis, Zystitis, Nephritis, bis zu gastrointestinaler Manifestation. Besonders schwere Verläufe von Adenovirusinfektionen wurden bei B-Zell-Lymphomen, Multiplen Myelom und AML beobachtet. Andere virale Erreger von Infektionen bei PatientInnen mit hämatologischen Neoplasien sind Influenza, Parainfluenza, RSV (respiratory syncytial virus), BK-Virus oder das humane Metapneumovirus. (44)

Während invasive Pilzinfektionen eine Rarität bei immunkompetenten Personen darstellen, gelten sie als eine der häufigsten Todesursachen bei PatientInnen unter Immunsuppression. (45) Die zum überwiegenden Teil vorkommenden Erreger von invasiven Pilzinfektionen bei malignen, hämatologischen Erkrankungen sind Aspergillus und Candida Spezies, mit einer höheren Inzidenz an invasiven Aspergillosen. Eine steigende Inzidenz zeigen die Spezies *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata* und *Aspergillus terreus*. Besonders schwerwiegende invasive Pilzinfektionen entwickeln PatientInnen mit hämatologischen Neoplasien bei Infektion mit Erregern von Mukormykosen, Fusarium und Trichosporon. Ein Hauptproblem bei invasiven Pilzinfektionen stellt die Diagnose dar. Die Symptome dieser Infektionen bei immunsupprimierten PatientInnen sind oft schwer von viralen oder bakteriellen Infektionen abzugrenzen. Die mikrobiologische und histopathologische Diagnostik ist meist zeitaufwändig und in ihrer Sensitivität und Spezifität stark limitiert.

Andere, nicht-invasive Methoden zur Diagnose einer invasiven Pilzinfektion bieten die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), Serum-Tests und PCR. (46)

3.2. Infektionen und Prophylaxe bei jüngeren AML PatientInnen

Levofloxacin wird häufig als antibakterielle Prophylaxe im Hochdosis Setting bei Therapie der AML verwendet. Dieses Antibiotikum als Prophylaxe gegen bakterielle Infektionen senkt signifikant die Inzidenz febriler Episoden bei AML PatientInnen. Es konnte bisher jedoch noch nicht gezeigt werden, dass Levofloxacin zu einer signifikanten Reduktion an bakteriellen Infektionen führt oder einen signifikanten Überlebensvorteil für AML PatientInnen bietet. (47) Bei gram-negativen Bakterien, die aus dem Blut isoliert werden, werden bis zu 50% Resistenzen gegen Fluoroquinolone beobachtet, bis zu 87% bei gram-positiven Stäbchen. Eine regelmäßige mikrobiologische Überwachung inklusive Resistenztestung der Keime wird für neutropenische PatientInnen empfohlen. (48) (49)

Für jüngere AML PatientInnen, die mit einer Hochdosis-Chemotherapie und/oder SCT behandelt werden, wurde bereits gezeigt, dass eine antifungale Prophylaxe mit Itraconazol, Fluconazol oder Posaconazol zur deutlichen Reduktion von invasiven Pilzinfektionen beiträgt. Im Vergleich mit Itraconazol und Fluconazol konnten Cornely et. al zeigen, dass bei Prophylaxe mit Posaconazol sowohl die Anzahl an invasiven Pilzinfektionen signifikant reduziert werden kann, als auch, dass Personen unter Posaconazol Prophylaxe einen klaren Überlebensvorteil aufweisen. (50) Posaconazol, nach Spiegel-adaptierter Dosierung, wird als antifungale Prophylaxe bei intensiver Therapie der AML empfohlen. Alternativ dazu steht Fluconazol, 400mg täglich, zur Verfügung. (51)

3.3. Infektionen und Prophylaxe bei älteren AML PatientInnen

In der Behandlung des MDS mit den beiden hypomethylierenden Substanzen Azacitidin und Decitabin konnte bereits gezeigt werden, dass die Therapie zu einer weiteren Verringerung der Neutrophilenzahl führt. Wie zuvor erwähnt, resultiert dies unweigerlich in einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, insbesondere bei einer Neutrophilenzahl unter 500/ μ l. Bei MDS PatientInnen, die mit Decitabin behandelt wurden und eine Neutrophilenzahl unter 100/ μ l aufwiesen, konnten in 10-20% der Fälle Bakteriämien beobachtet werden. (52, 53) Toma et al. schildern Infektionsraten von bis zu 57% bei MDS unter Behandlung mit Azacitidin und Decitabin. Hauptsächlich waren die beschriebenen Infektionen bakteriellen Ursprungs, mit

einer hohen Anzahl an Pneumonien. (54) Im Bereich der AML wurde das Auftreten von Infektionen bisher nur unter der Therapie mit Azacitidin und LDAC genauer untersucht. Auch dabei zeigte sich, dass Infektionen ein erhebliches Problem darstellen. Merkel et al. beschreiben in ihrer Studie zu Azacitidin Infektionen bei 54,3% der PatientInnen, wovon Dreiviertel einer stationären Behandlung bedurften. 19,6% der stattgefundenen Infektionen hatten den Tod des/der PatientIn zur Folge. Dies verdeutlicht die Problematik von Infektionen unter diesen Therapieschemata. Insbesondere Daten zur Decitabin Therapie bei AML, sowie Ergebnisse von Studien, die nicht-intensive AML Therapie zusammenfassen, liegen bisher nicht vor. Auch gibt es -im Unterschied zum Hochdosis Setting, wo bereits Standard Regime zur Prophylaxe von Infektionen existieren - keinen Konsensus zu antimikrobieller beziehungsweise antibiotischer Prophylaxe. (52, 53)

4. Ziel der Studie

Aus den erläuterten Gründen ist es Ziel dieser Arbeit, infektiöse Komplikationen bei AML PatientInnen unter Therapie mit hypomethylierenden Substanzen und LDAC zu erfassen, zu charakterisieren und deren Schweregrad und Ausgang festzuhalten. Es gilt weiters die Häufigkeit der Durchführung einer antimikrobiellen Prophylaxe zu erfassen, was dabei helfen kann, deren Wertigkeit innerhalb dieser nicht-intensiven Therapieschemata zu determinieren. In einem zusätzlichen Schritt soll das Ansprechen der PatientInnen auf die jeweilige Therapie beschrieben werden. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie häufig sind Infektionen unter nicht-intensiver Therapie der AML insgesamt?
- Welche Infektionen treten auf?
- Wie schwerwiegend sind diese Infektionen?
- Welchen Verlauf beziehungsweise Ausgang nehmen diese Infektionen?
- Wie häufig erhalten die PatientInnen unter dieser Therapie eine antimikrobielle Prophylaxe?
- Gibt es ein einheitliches Schema der antimikrobiellen Prophylaxe?
- Wie verhält sich das Therapieansprechen bei nicht-intensiver Therapie der AML in dieser Grazer Kohorte?

5. Methodik

5.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie umfasst 45 PatientInnen mit Diagnose AML, die im Zeitraum von 1995 bis März 2015 mittels nicht-intensiver AML Therapie (Azacitidin, Decitabin oder LDAC) an der Klinischen Abteilung für Hämatologie der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden. Das Patientenkollektiv beinhaltet vorwiegend ältere Personen, die eine oder mehrere der Substanzen aufgrund signifikanter Komorbiditäten als Erstlinientherapie erhalten haben. Darüber hinaus wurden auch jüngere PatientInnen in die Studie eingeschlossen, welche nach Versagen einer konventionellen Hochdosistherapie mittels Azacitidin, Decitabin oder LDAC behandelt wurden. Personen, die additiv immunsupprimierende Medikamente verabreicht bekamen, wurden von der Studie ausgeschlossen, da das Auftreten von Infektionen durch diese zusätzliche Therapie beeinflusst werden kann.

5.2. Zielgrößen

5.2.1. Hauptzielgröße

Hauptzielgröße ist das Auftreten von Infektionen unter nicht-intensiver Therapie der AML. Es wurde in erster Linie das Auftreten von Infektionen unter laufender Therapie dokumentiert und deren Schweregrad nach Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) von 1 bis 5 eingeteilt. (55) Es wurde weiters festgehalten, ob ein klinisches oder mikrobiologisch dokumentiertes Substrat erfasst werden konnte und wenn ja, welches. Schlussendlich wurde noch der Ausgang der Infektion beschrieben und eingeteilt in Restitutio, weitere Keimbesiedelung oder Tod durch Infektion. Im Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen wurde erfasst, ob der/die PatientIn im jeweiligen Therapiezyklus eine antimikrobielle Prophylaxe erhalten hat und wenn ja, welche.

5.2.2. Nebenzielgröße

Die Nebenzielgrößen wurden in drei Kategorien zusammengefasst: Basisdaten bei Diagnosestellung, Daten zu Therapiebeginn und Parameter, welche bei Start jedes Therapiezyklus erhoben wurden.

Zu den patientenspezifischen Basisdaten zum Diagnosezeitpunkt zählen:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit

- Diagnosezeitpunkt
- De-novo AML ja/nein: Dieser Punkt wurde mit nein beantwortet, sofern der/die PatientIn in seiner/ihrer vorhergehenden Krankengeschichte ein MDS vorzuweisen hatte.
- AML-Subtyp nach FAB-Klassifikation
- AML-Subtyp nach WHO-Klassifikation
- Leukozytenzahl in G/l: War der Parameter zum Datum der Diagnose nicht verfügbar, wurde ein Wert drei Tage vor oder nach dem jeweiligen Zeitpunkt zur Analyse herangezogen.
- Zytogenetik
- Zytogenetische Risikogruppe: Die PatientInnen wurden anhand ihrer Zytogenetik in die Gruppen „adverse“, „intermediate“ oder „good“ eingeteilt.
- Molekulargenetik
- Komorbiditäten nach Charlson Comorbidity Index: Der Charlson Comorbidity Index ist der meistbenutzte Index zur Erfassung von Komorbiditäten. Die angeführten Komorbiditäten wurden ursprünglich zur Vorhersage der Einjahresüberlebensrate bei Brustkrebspatientinnen erstellt und nach ihrem potentiellen Einfluss auf die Mortalität gewichtet. Seither wurde der Index vielfach verändert beziehungsweise adaptiert. Er bietet den Vorteil, mehrere Komorbiditäten in einem einzigen Wert zusammenzufassen. (56) Der kleinste Wert für die PatientInnen in dieser Studie betrug 2, da grundsätzlich 2 Punkte für das Bestehen der AML vergeben wurden. Tabelle 4 zeigt den für die Studie verwendeten Charlson Comorbidity Index. Vgl. (57)

Tabelle 4: Charlson Comorbidity Index

Komorbidity	Wert
Congestive heart failure	2
Dementia	2
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Mild liver disease	2
Diabetes with chronic complications	1
Hemiplegia or paraplegia	2
Renal disease	1
Any malignancy, including leukemia and lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	4
Metastatic solid tumor	6
AIDS/HIV	4

- Erstlinientherapie
- Gesamtüberlebenszeit (overall survival = OS): Dieser Wert beschreibt die Zeit von der Diagnosestellung bis zum Tag des Todes unabhängig von der Todesursache. (18) Dabei handelt es sich um einen zentralen Parameter mit großer Aussagekraft über die Wertigkeit der verabreichten Therapie, insbesondere, da ein Erheben des AML spezifischen Ansprechens bei dieser Patientenkohorte oftmals aufgrund fehlender Knochenmarksbefunde nur eingeschränkt möglich war.

Als Parameter, welche zu Therapiestart dokumentiert wurden, zählen:

- Therapiesubstanz, Dosierung, Zyklenzahl
- First-line/Salvage-Therapie
- Ansprechen auf Therapie mittels Knochenmark: Falls eine Beurteilung des Therapieerfolgs mittels Knochenmark möglich war, wurde das Ansprechen auf die Therapie folgendermaßen klassifiziert (18, 39):
 - CR (complete remission): weniger als 5% Blasten im Knochenmark, keine extramedulläre Manifestation, Anzahl der neutrophilen Granulozyten über 1000/ μ l, der Thrombozyten über 100.000/ μ l und kein Bedarf an Erythorzytentransfusionen
 - CRi (CR with incomplete recovery): alle CR Kriterien erfüllt bis auf die Anzahl der neutrophile Granulozyten oder Thrombozyten

- PR (partial remission): zwischen 5% und 25% Blasten im Knochenmark und eine Reduktion der Blasten im Knochenmark um mindestens 50% im Vergleich zum Befund vor Therapiestart
- RD (resistant disease): kein Erreichen von CR, CRi oder PR
- PD (progressive disease): über 50% Verringerung des maximalen Ansprechens in Granulozyten oder Thrombozyten oder die Verringerung des Hb um 2g/dl oder Transfusionsabhängigkeit
- msD (marrow stable disease): kein Erreichen von PR, jedoch auch nicht PD
- Ansprechen auf Therapie mittels Blutbild: Die Beurteilung des Therapieerfolgs mittels Blutbild (HI = hematologic improvement) wurde in Anlehnung an Cheson et al. durchgeführt (58):
 - Erythrozyten: bei einem Hb Ausgangswert von 11,5g/dl oder weniger erfolgt eine Zunahme um mindestens 1,5g/dl oder bei einem Hb Ausgangswert von 9g/dl oder weniger erfolgt eine Reduktion von mindestens 4 Erythrozytentransfusionen pro 8 Wochen im Vergleich zu den vorhergehenden 8 Wochen
 - Thrombozyten: bei einem Ausgangswert zwischen 20G/μl und 100G/μl erfolgt eine Zunahme von mindestens 30G/μl oder bei einem Ausgangswert unter 20G/μl erfolgt eine Zunahme bis über 20G/μl, wobei mindestens eine Verdoppelung des Ausgangswertes erforderlich ist
 - Neutrophile Granulozyten: bei einem Ausgangswert von unter 1G/μl muss mindestens eine Verdoppelung stattfinden und der erzielte Wert über 0,5G/l liegen

Das Therapieansprechen wurde nur für PatientInnen erhoben, die mehr als zwei Therapiezyklen erhielten.

Außerdem wurden folgende Laborparameter zu Therapiestart erhoben:

- Hämoglobin (Hb) in g/dl
- Thrombozytenzahl in G/l
- Absolute Neutrophilenzahl in G/l
- LDH in U/l
- C-reaktives Protein (CRP) in mg/l
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in ml/min

War einer der Laborparameter zum Datum des Therapiestarts nicht verfügbar, wurde ein Wert drei Tage vor oder nach dem jeweiligen Zeitpunkt zur Analyse herangezogen.

- Transfusionsabhängigkeit: Es wurde festgehalten, ob für den/die PatientIn innerhalb der letzten Woche Transfusionsabhängigkeit bestand.

Die dritte Kategorie umfasst Werte, welche jeweils zu Zyklusstart erhoben wurden. Auch hier wurden folgende Laborparameter erhoben:

- Hämoglobin (Hb) in g/dl
- Thrombozytenzahl in G/l
- Absolute Neutrophilenzahl in G/l
- LDH in U/l
- C-reaktives Protein (CRP) in mg/l
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in ml/min

War einer der Laborparameter zum Datum des Zyklusstarts nicht verfügbar, wurde ein Wert einen Tag vor oder nach dem jeweiligen Zeitpunkt zur Analyse herangezogen.

Zu dem hinzu wurde Folgendes festgehalten:

- Substanz und Zykluszahl
- Transfusionsabhängigkeit: Es wurde festgehalten ob für den/die PatientIn innerhalb der letzten Woche Transfusionsabhängigkeit bestand.
- Antimikrobielle Prophylaxe
- Aufgetretene Infektion während des betreffenden Zyklus: Wurde dieser Punkt mit „ja“ beantwortet, wurden diese weiteren Parameter erhoben:
- Klassifikation nach CTCAE: Mittels dieser Klassifikation wurden die Infektionen nach ihrem Schweregrad von 1 bis 5 eingeteilt. Grad 1 beschreibt eine milde Infektion, die keiner medizinischen Intervention bedarf. Liegt eine Infektion Grad 2 vor, ist eine minimale, lokale oder nicht-invasive Behandlung erforderlich. Als Grad 3 wird eine Infektion verstanden, die zu einer stationären Aufnahme oder der Verlängerung eines stationären Aufenthaltes führt. Grad 3 Infektionen sind jedoch nicht lebensbedrohlich. Infektionen Grad 4 sind lebensbedrohlich und bedürfen einer sofortigen medizinischen Intervention. Als Grad 5 werden Infektionen klassifiziert, welche mit dem Tod des/der PatientIn verbunden sind. (55)
- Klinisches Substrat
- Mikrobiologisches Substrat
- Ausgang der Infektion

5.3. Datenerhebung

Die Auswahl der PatientInnen für diese retrospektive Datenanalyse erfolgte über das Archiv der Zytostatika-Apotheke des LKH-Universitätsklinikums Graz. Dort sind sämtliche Daten über AML spezifische Therapie gespeichert. PatientInnen, die Azacitidin, Decitabin oder LDAC im Zeitraum von 1995 bis März 2015 erhielten, konnten daher leicht identifiziert werden. Im nächsten Schritt wurden alle Basisdaten bezüglich PatientInnen, Diagnose und Therapie über openMEDOCS© (Medical Documentation and Communication System) ausgehoben. Auch die für die Studie notwendigen Laborwerte konnten über openMEDOCS© erhoben werden. Daten bezüglich stattgefundener Infektionen, antimikrobieller Prophylaxe und Ereignissen während stationären Aufenthalten beziehungsweise zwischen den Therapiezyklen konnten nur mangelhaft mittels elektronischer Krankenakten erfasst werden. Daher wurden zusätzlich Stationskurven und Ambulanzakte der Abteilung für Hämatologie, Medizinische Universität Graz begutachtet.

5.4. Datenschutz

Alle Patienten wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Hämatologie gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten.

5.5. Ethik

Die vorliegende Studie wurde vor Beginn bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht und ohne Einwand positiv beurteilt. (EK-Nummer: 27-084 ex 14/15)

5.6. Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in tabellarischer Form im Programm Microsoft Office Excel © 2003 zusammengefasst. Anschließend wurden die Tabellen anonymisiert und in das Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics 22 übertragen. Sämtliche statistische Auswertungen erfolgen mittels IBM® SPSS® Statistics 22. Die Analysen beschränkten sich großteils auf deskriptive Statistik. Außerdem wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Darstellung der Überlebenszeit dieses Patientenkollektivs generiert.

6. Ergebnisse

6.1. Gesamtkollektiv

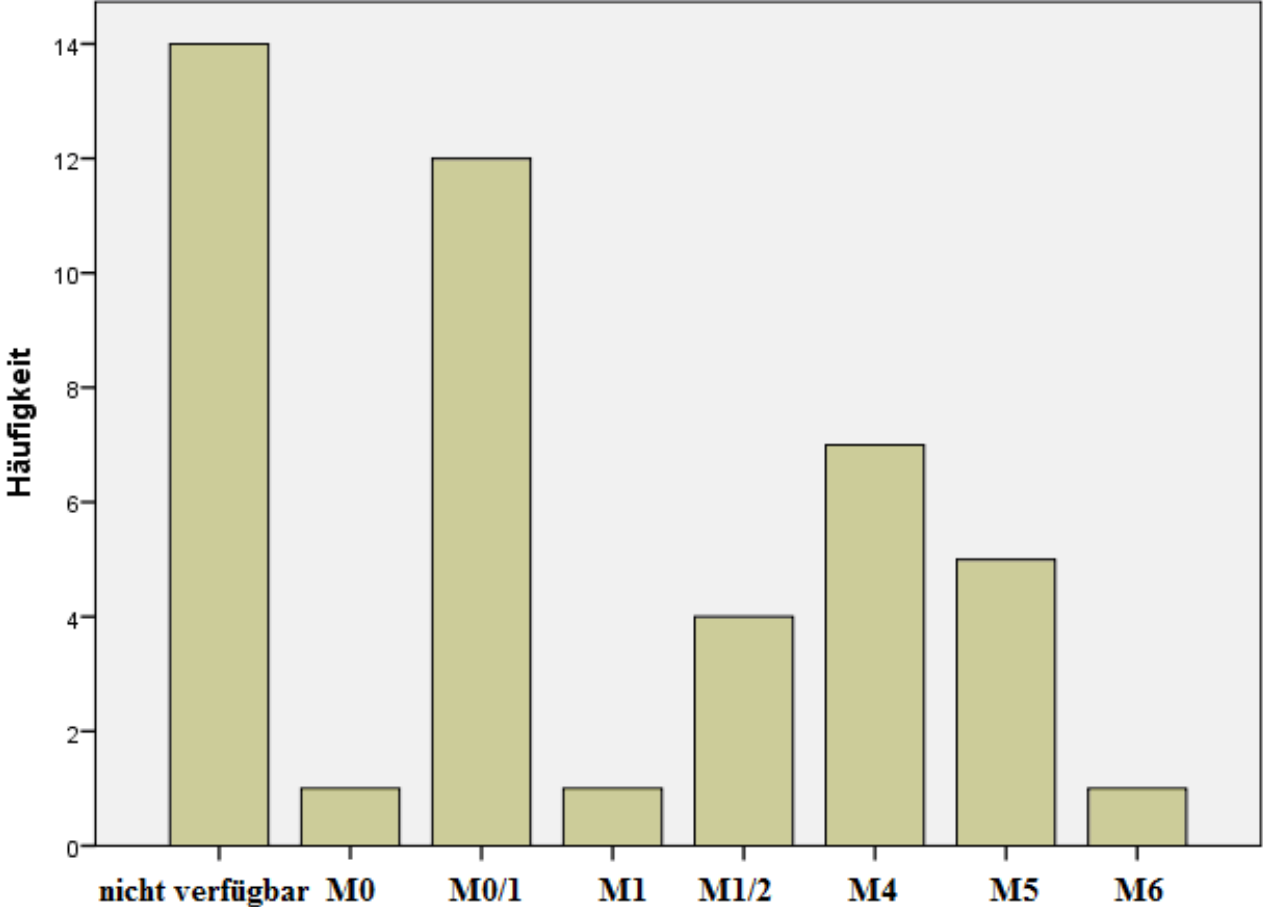
Das analysierte Patientenkollektiv umfasste 45 PatientInnen mit Diagnose AML. Das mediane Alter lag zum Diagnosezeitpunkt bei 72 Jahren, der Mittelwert bei 70,6. Die jüngste Person, die in die Studie eingeschlossen wurde, wies ein Alter von 43 Jahren auf, die älteste war 92 Jahre alt. Die Geschlechterverteilung fiel zu Gunsten der Männer aus, mit 27 männlichen Patienten (60%) und 18 weiblichen Patientinnen (40%). Alle PatientInnen wurden nach ihrer ethnischen Gruppe als Kaukasier eingestuft. Etwa die Hälfte der PatientInnen wies in seiner/ihrer Vorgeschichte ein MDS auf (22 PatientInnen = 48,9%). 23 Patientinnen (51,1%) entwickelten die AML de-novo. Die Leukozytenzahl bei Diagnosestellung reichte von 0,64G/l bis 115,7G/l mit einer medianen Leukozytenzahl von 3,5G/l und einem Mittelwert von 15,8G/l. Nach dem Charlson Comorbidity Index wurde für 16 PatientInnen (35,6%) ein Wert von 2 Punkten vergeben, für 9 PatientInnen (20%) 3 Punkte, 4 Punkte für 10 PatientInnen (22,2%), 5 Punkte für 4 PatientInnen (8,9%), 6 Punkte für 3 PatientInnen (6,7%), und 7 Punkte für 2 PatientInnen (4,4%). Eine Person (2,2%) verfügte über einen Wert von 8 Punkten nach diesem Index. Tabelle 5 fasst die Einstufung der PatientInnen nach dem Charlson Comorbidity Index zusammen.

Tabelle 5: Charlson Comorbidity Index Ergebnisse

Wert	Häufigkeit	Prozent (%)
2	16	35,6
3	9	20
4	10	22,2
5	4	8,9
6	3	6,7
7	2	4,4
8	1	2,2
Gesamt	45	100

Die Klassifikation nach FAB fiel folgendermaßen aus: 1 Person M0, 12 Personen M0/1, 1 Person M1, 4 Personen M1/2, 7 Personen M4, 5 Personen M5 und 1 Person M6. Die Subtypen M3 und M7 kamen im analysierten Patientenkollektiv nicht vor. Für 14 PatientInnen war eine Klassifikation nach FAB nicht verfügbar. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der AML-Subtypen nach FAB-Klassifikation.

Abbildung 2: Verteilung AML-Subtypen nach FAB-Klassifikation



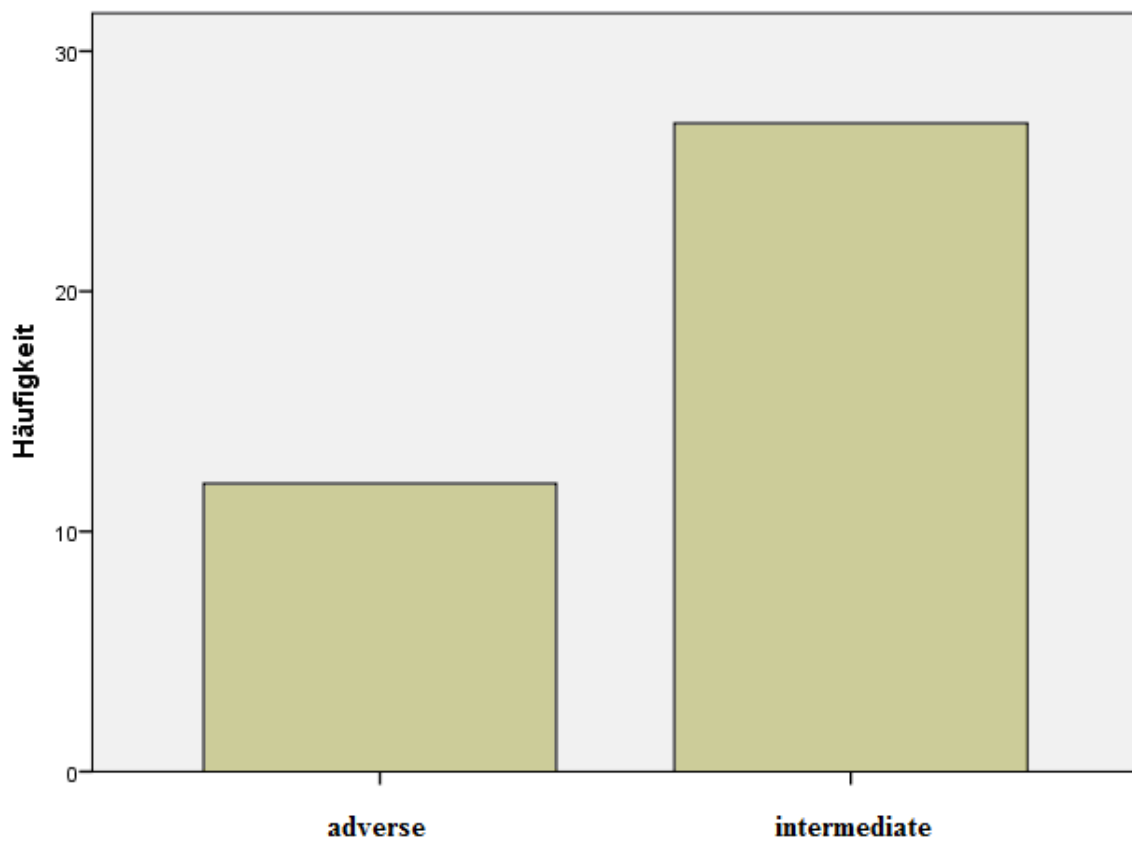
Bei Klassifikation nach WHO-Schema wurden 18 PatientInnen als „MDS-related“ eingestuft. Mit exakt 40% zählte die Gruppe „MDS-related“ zu der häufigsten im analysierten Patientenkollektiv. Einige Personen fielen trotz MDS in ihrer Vorgeschichte in eine andere Kategorie und wurden als „therapy-related“ oder „with recurrent genetic abnormalities“ laut WHO klassifiziert. 8 PatientInnen (17,8%) wurden als „therapy-related“ klassifiziert. 4 PatientInnen (8,9%) gehörten der Gruppe „with recurrent genetic abnormalities“ an. Jeweils 2 PatientInnen wurden als NOS M0, NOS M1, NOS M1/2 und NOS M5 klassifiziert. Dies entspricht jeweils einem Prozentsatz von 4,4%. Insgesamt 4 PatientInnen (8,9%) fielen in die Kategorie M4, wobei 2 unter ihnen zusätzlich ein myeloisches Sarkom aufwiesen. 3 PatientInnen (6,7%) wurden als NOS M0/1 eingestuft. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der Subtypen nach WHO-Klassifikation.

Tabelle 6: Verteilung AML-Subtypen nach WHO-Klassifikation

WHO Subtyp	Häufigkeit	Prozent (%)
MDS-related	18	40
with recurrent genetic abnormalities	4	8,9
therapy-related	8	17,8
NOS M0	2	4,4
NOS M0/1	3	6,7
NOS M1	2	4,4
NOS M1/2	2	4,4
NOS M4	4	8,9
NOS M5	2	4,4
Gesamt	45	100

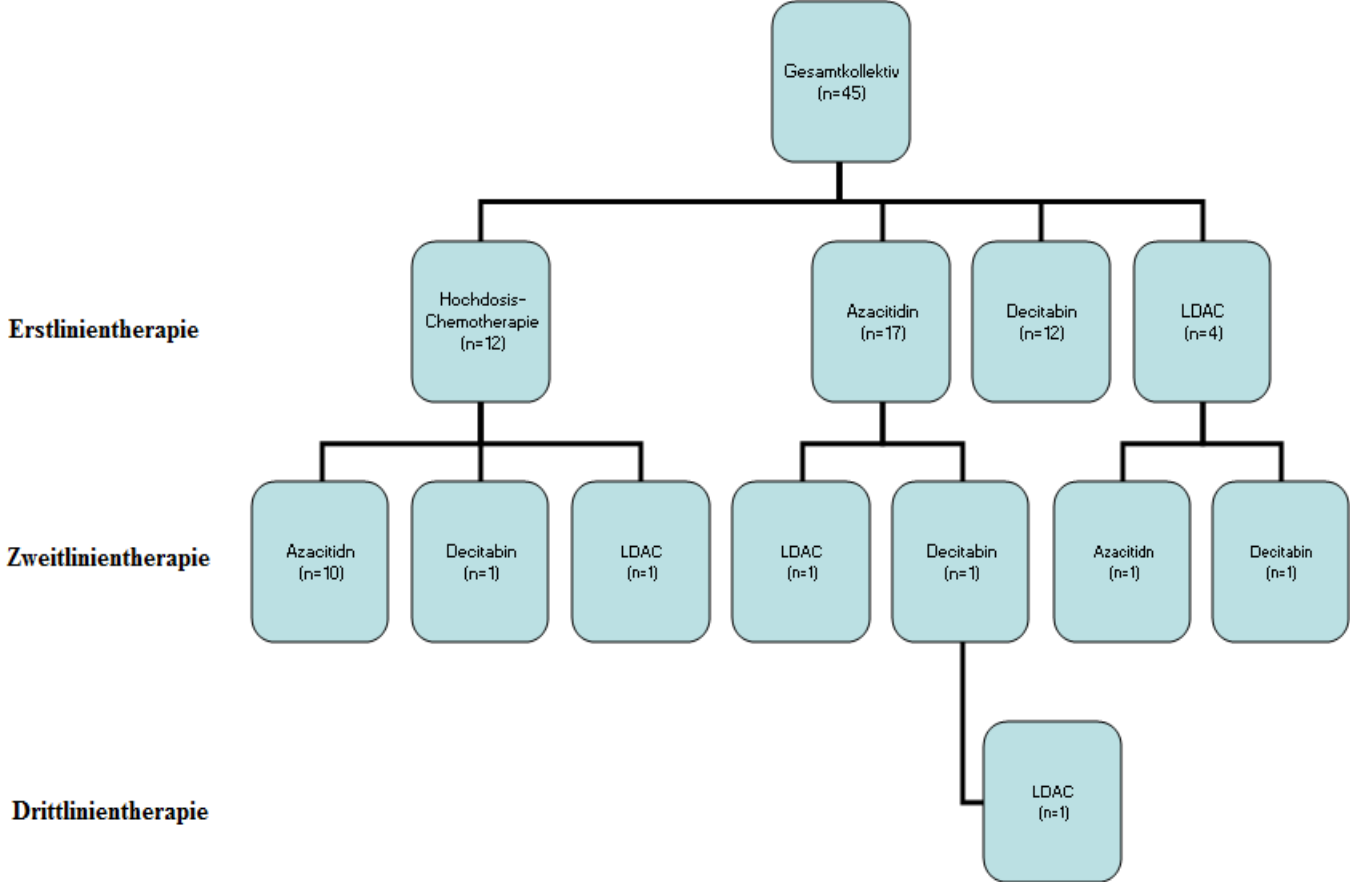
Die zytogenetische Risikogruppe konnte insgesamt bei 39 PatientInnen (86,7%) ermittelt werden. Bei 6 Personen (13,3%) war die Einstufung in eine der Risikogruppen aufgrund fehlender Zytogenetik nicht möglich. 12 PatientInnen (30,8%) fielen anhand ihrer Zytogenetik in die Risikogruppe „adverse“, 27 (69,2%) in die Gruppe „intermediate“. Abbildung 3 zeigt die Häufigkeit der Risikogruppen innerhalb der Studie.

Abbildung 3: Verteilung der zytogenetischen Risikogruppen



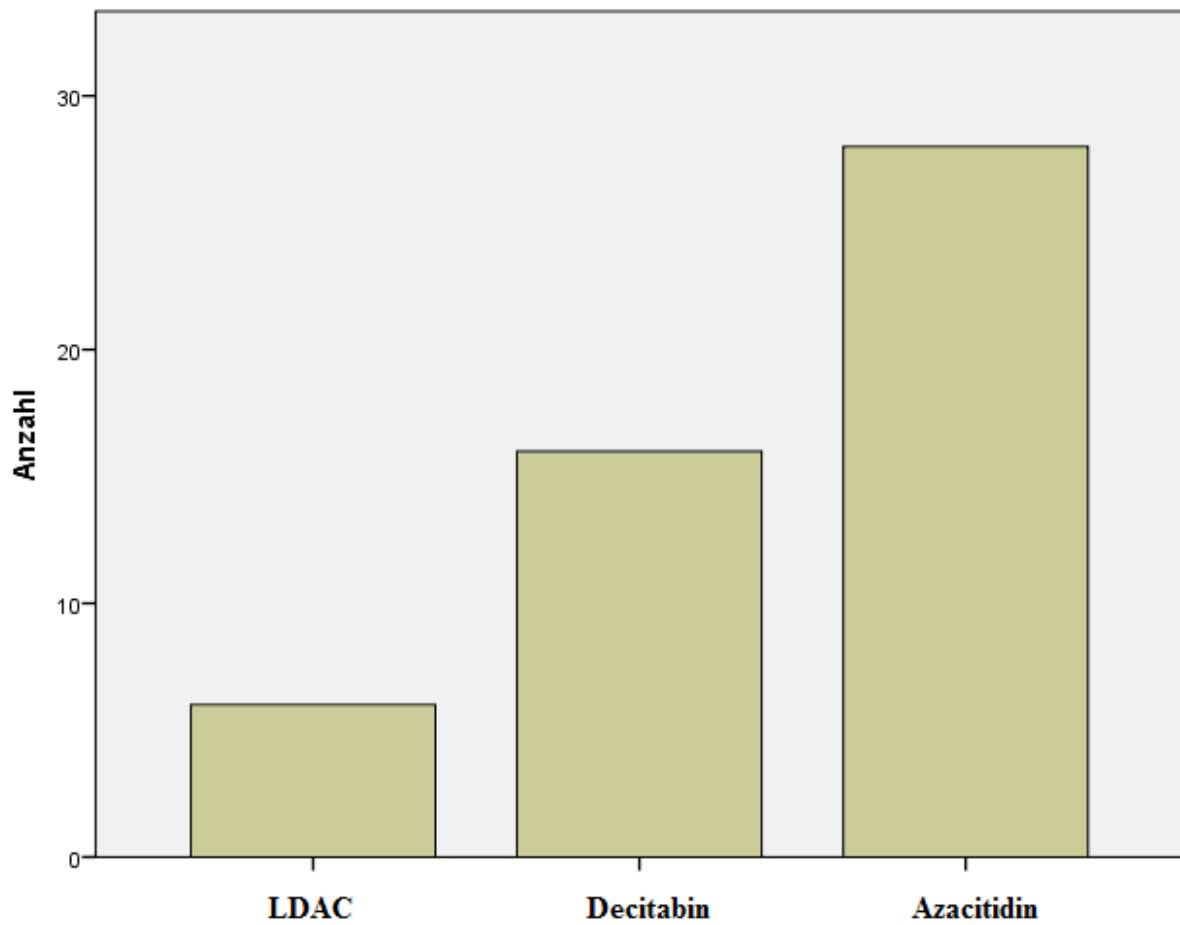
Die Analyse der Erstlinientherapie zeigte, dass 12 PatientInnen (26,7%) in erster Linie eine Hochdosis-Chemotherapie erhielten. 17 PatientInnen (37,8%) wurden first-line mit Azacitidin behandelt, 12 (26,7%) mit Decitabin und 4 (8,9%) mit LDAC. 16 PatientInnen (35,6%) erhielten eine Zweitlinientherapie und eine Person erhielt in dritter Linie LDAC. Abbildung 4 zeigt ein Flussdiagramm nach Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie.

Abbildung 4: Flussdiagramm Therapien



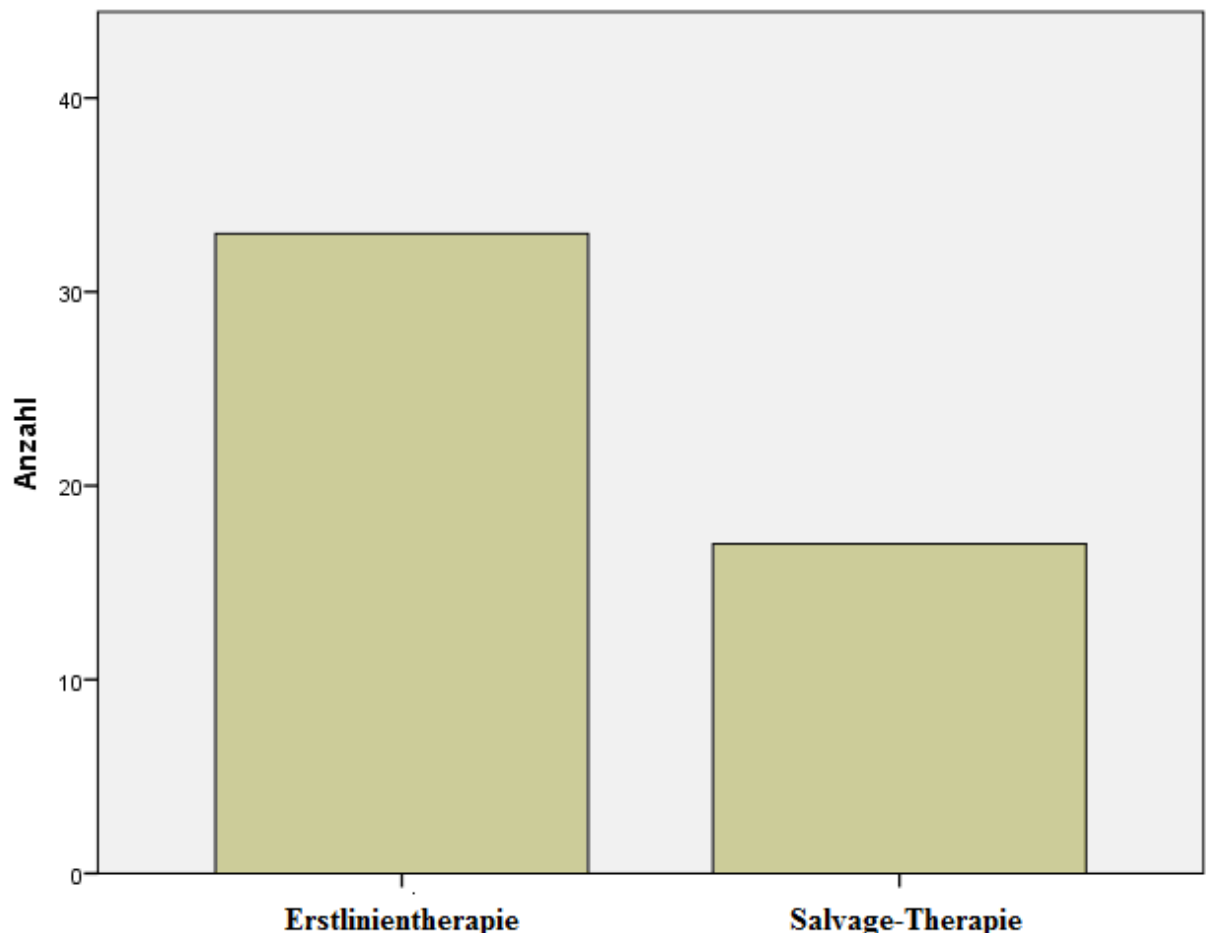
In der analysierten Kohorte wurden während des für die Studie relevanten Zeitraums 6 PatientInnen (12%) mit LDAC behandelt, 16 PatientInnen (32%) mit Decitabin und 28 PatientInnen (56%) mit Azacitidin. 4 PatientInnen (8%) erhielten mehr als eine Substanz. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Substanzen.

Abbildung 5: Häufigkeit der verabreichten Substanzen



Diese 50 Therapien wurden in 33 Fällen (66%) als Erstlinientherapie verabreicht. Die übrigen 17 (34%) fielen unter die Kategorie Salvage-Therapie. Abbildung 6 zeigt die Verteilung zwischen Erstlinien- und Salvage-Therapie.

Abbildung 6: Häufigkeit von Erstlinientherapie und Salvage-Therapie



Im Schnitt erhielten die PatientInnen 4,7 Therapiezyklen. Das Maximum an verabreichten Zyklen betrug 26, das Minimum lag bei einem Zyklus. Insgesamt wurden 235 Zyklen von 45 PatientInnen in dieser Studie analysiert. Azacitidin wurde bis auf eine Ausnahme in der Dosierung 75mg/m² über 7 Tage verabreicht. In einem Zyklus lag die Dosierung bei 100mg/m² über 5 Tage. Decitabin wurde ausnahmslos in der Dosis 20mg/m² über 5 Tage appliziert. Die Dosierung von LDAC lag bei 2x20mg über 10 Tage, 2x60mg über 5 Tage oder 2x80mg über 5 Tage.

Die zu Therapiestart erhobenen Laborparameter fielen wie folgt aus: Der Mittelwert des Hb lag bei 9,6g/dl, der Median bei 9,4mg/dl, der maximale Wert bei 14,2mg/dl und der minimale bei 6,4mg/dl. Bezüglich der Thrombozytenzahl betrug der Mittelwert 57,5G/l, der Median 44,5G/l, das Maximum 224G/l und das Minimum 10G/l. Für die Zahl der absoluten Neutrophilen lag der bei Mittelwert bei 3,3G/l, der Median bei 0,9G/l, der maximale Wert bei 33G/l und der minimale bei 0. Der Mittelwert der LDH betrug 401U/l, der Median 277U/l, das Maximum 1611U/l und das Minimum 116U/l. Das CRP lag im Mittelwert bei 21,7mg/dl im Median bei 12,4mg/dl, das Maximum lag bei 91,8mg/dl und das Minimum 0,6mg/dl. Der Mittelwert des Creatinin machte 1,11mg/dl aus, der Median 1,01mg/dl, das Maximum 2,14mg/dl und das Minimum 0,54mg/dl. Die GFR konnte nur in 48 der 50 Fälle erhoben werden und betrug im Mittelwert 65,66ml/min, im Median 62,17ml/min, der maximale Wert betrug 120,68ml/min und der minimale 21,98ml/min. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die zu Therapiestart erhobenen Laborwerte.

Tabelle 7: Laborwerte zu Therapiestart

Laborparameter	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	Normwert
Hb (g/dl)	9,6	9,4	14,2	6,4	13-17,5
Thrombozyten (G/l)	57,5	44,5	224	10	140-440
Absolute Neutrophile (G/l)	3,3	0,9	33	0	2,2-8,5
LDH (U/l)	401	277	1611	116	120-240
CRP (mg/dl)	21,7	12,4	91,8	0,6	<0,5
Creatinin (mg/dl)	1,11	1,01	2,14	0,54	<1,2
GFR (ml/min)	65,66	62,17	120,68	21,98	90-120

Zu Therapiestart bestand in 38 Fällen Transfusionsabhängigkeit (76%), in 12 Fällen (24%) benötigten die PatientInnen keine Transfusionen.

Die gleichen Laborwerte wurden jeweils vor Zyklusstart analysiert. Hb, Thrombozytenzahl und absolute Neutrophilenzahl konnten in allen 235 Fällen erhoben werden. LDH in 232, CRP in 234, Creatinin in 233 und GFR in 227 Fällen. Der Mittelwert des Hb zu Zyklusstart lag bei 10,6g/dl, der Median bei 9,9g/dl, der maximale Wert bei 15,9g/dl und der minimale bei 2,8g/dl. Die Thrombozytenzahl betrug im Mittelwert 110,3G/l, im Median 73G/l, das Maximum betrug 616G/l und das Minimum 5G/l. Der Mittelwert der absolute Neutrophilenzahl lag bei 3,1G/l, der Median bei 1,3G/l, der maximale Wert bei 61G/l und der minimale bei 0. Die LDH betrug im Mittelwert 282U/l, im Median 213U/l, das Maximum betrug 1611U/l und das Minimum 71U/l. Der Mittelwert des CRP machte 14,1mg/dl aus, der Median 7mg/dl, der maximale Wert 181,6mg/dl und der minimale Wert 0,6mg/dl. Das Creatinin lag im Mittelwert bei 1,04mg/dl, im Median bei 0,97mg/dl, das Maximum lag bei 2,14mg/dl und das Minimum bei 0,51mg/dl. Der Mittelwert der GFR betrug 69,04ml/min, der Median 73,54ml/min, das Maximum 120,68ml/min und das Minimum 21,98ml/min. Tabelle 8 zeigt die Laborparameter zu Zyklusstart.

Tabelle 8: Laborwerte zu Zyklusstart

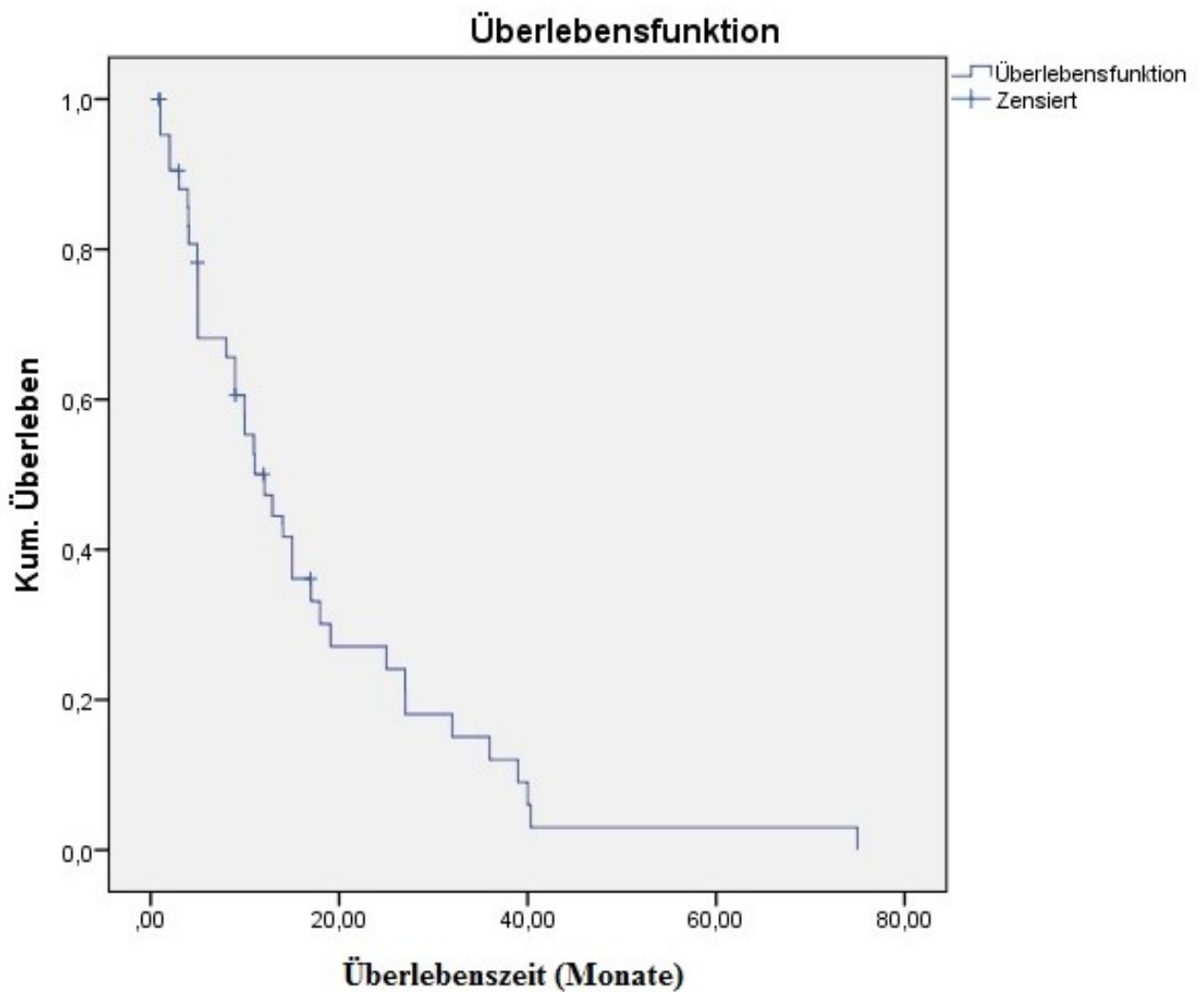
Laborparameter	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	Normwerte
Hb (g/dl)	10,6	9,9	15,9	2,8	13-17,5
Thrombozyten (G/l)	110,3	73	616	5	140-440
Absolute Neutrophile (G/l)	3,1	1,3	61	0	2,2-8,5
LDH (U/l)	282	212	1611	71	120-240
CRP (mg/dl)	14,1	7	181,6	0,6	<0,5
Creatinin (mg/dl)	1,04	0,97	2,14	0,51	<1,2
GFR (ml/min)	69,04	73,54	120,68	21,98	90-120

Transfusionsabhängigkeit bestand 113 (48,1%) mal zu Zyklusstart, 121 (51,5%) mal wurden keine Transfusionen benötigt. In einem Fall konnte keine klare Aussage über bestehende Transfusionsabhängigkeit getätigt werden.

6.2. Überleben

Die mediane Überlebenszeit der Kohorte betrug 12,1 Monate. Das bedeutet, dass nach 12,1 Monaten 50% der PatientInnen bereits verstorben waren. Am Ende der Datenerhebung waren alle Personen des Gesamtkollektivs bis auf eine bereits verstorben. Abbildung 7 zeigt eine Kaplan-Meier-Überlebensfunktion der analysierten PatientInnen.

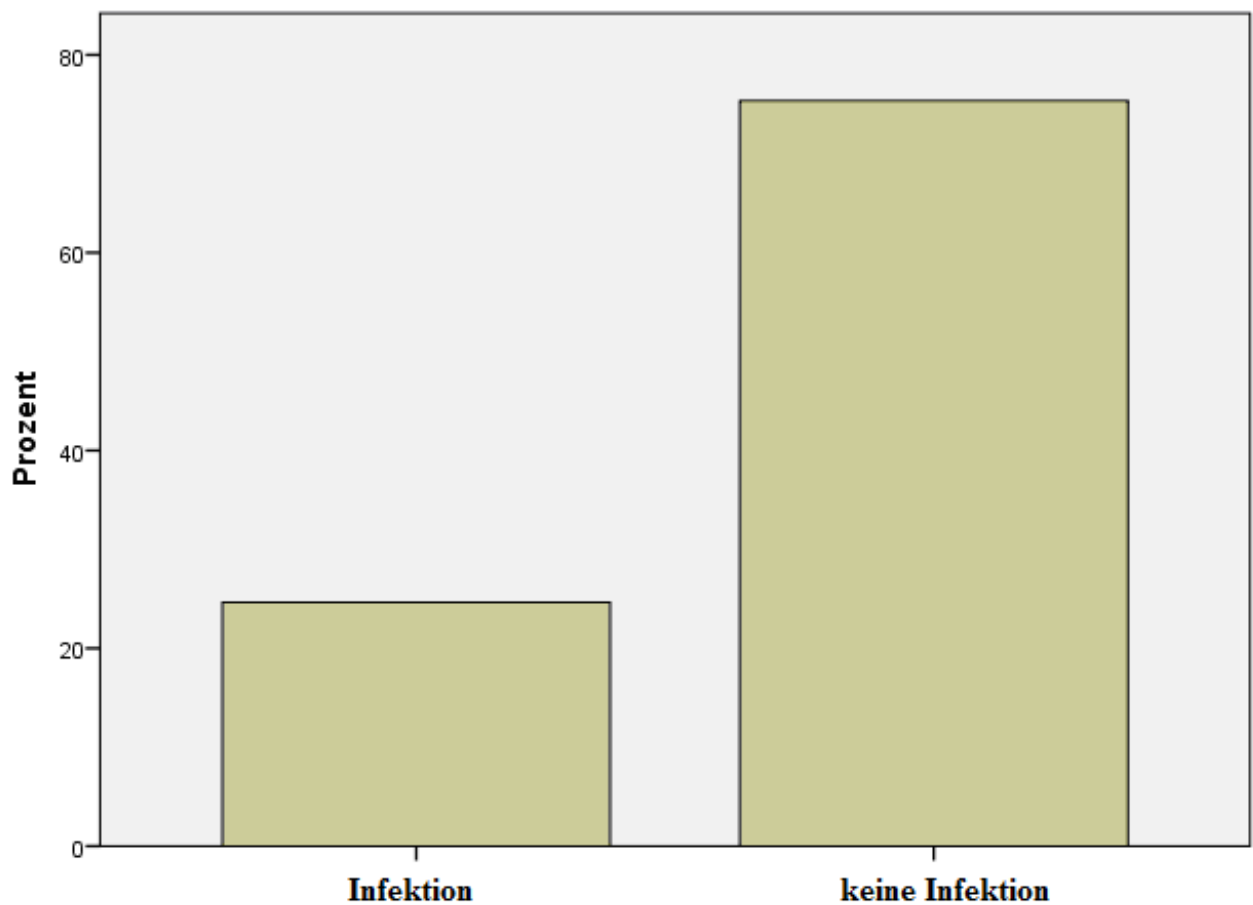
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion



6.3. Infektionen

Bezüglich der Infektionen konnten von den 45 PatientInnen 40 (88,89%) hinsichtlich stattgefundener Infektionen analysiert werden. Eine Patientin wurde von der infektionsspezifischen Analyse ausgeschlossen, da sie aufgrund einer bestehenden Vaskulitis dauerhaft unter Therapie mit Glukokortikoiden stand. Die übrigen 4 PatientInnen wurden nicht in die Analyse aufgenommen, da sie bereits mit Infektionen in die jeweiligen Therapiezyklen starteten und daher eine valide Aussage darüber, ob im jeweiligen Zyklus eine zusätzliche Infektion auftrat, nicht durchgeführt werden konnte. Von den auswertbaren PatientInnen erlitten 29 (72,5%) während der Behandlung mit Azacitidin, Decitabin oder LDAC eine oder mehrere Infektionen. 11 PatientInnen (27,5%) blieben unter der gesamten Beobachtungszeit frei von Infektionen. Das Maximum an stattgefundenen Infektionen einer Person über alle Therapiezyklen hinweg lag bei 6 Infektionen innerhalb von 28 Therapiezyklen. Im Schnitt unterliefen die analysierten PatientInnen 1,33 Infektionen über die Behandlungsdauer hinweg. Von den insgesamt 235 Therapiezyklen konnten 215 (91,5%) für die infektionsspezifische Analyse herangezogen werden. Darunter waren 162 (75,3%) Zyklen frei von Infektionen, 53 (24,7%) hatten eine infektiöse Komplikation während des Therapiezyklus. Abbildung 8 zeigt die prozentuelle Aufteilung an Infektionen während der 215 analysierten Therapiezyklen.

Abbildung 8: Infektionen Prozent

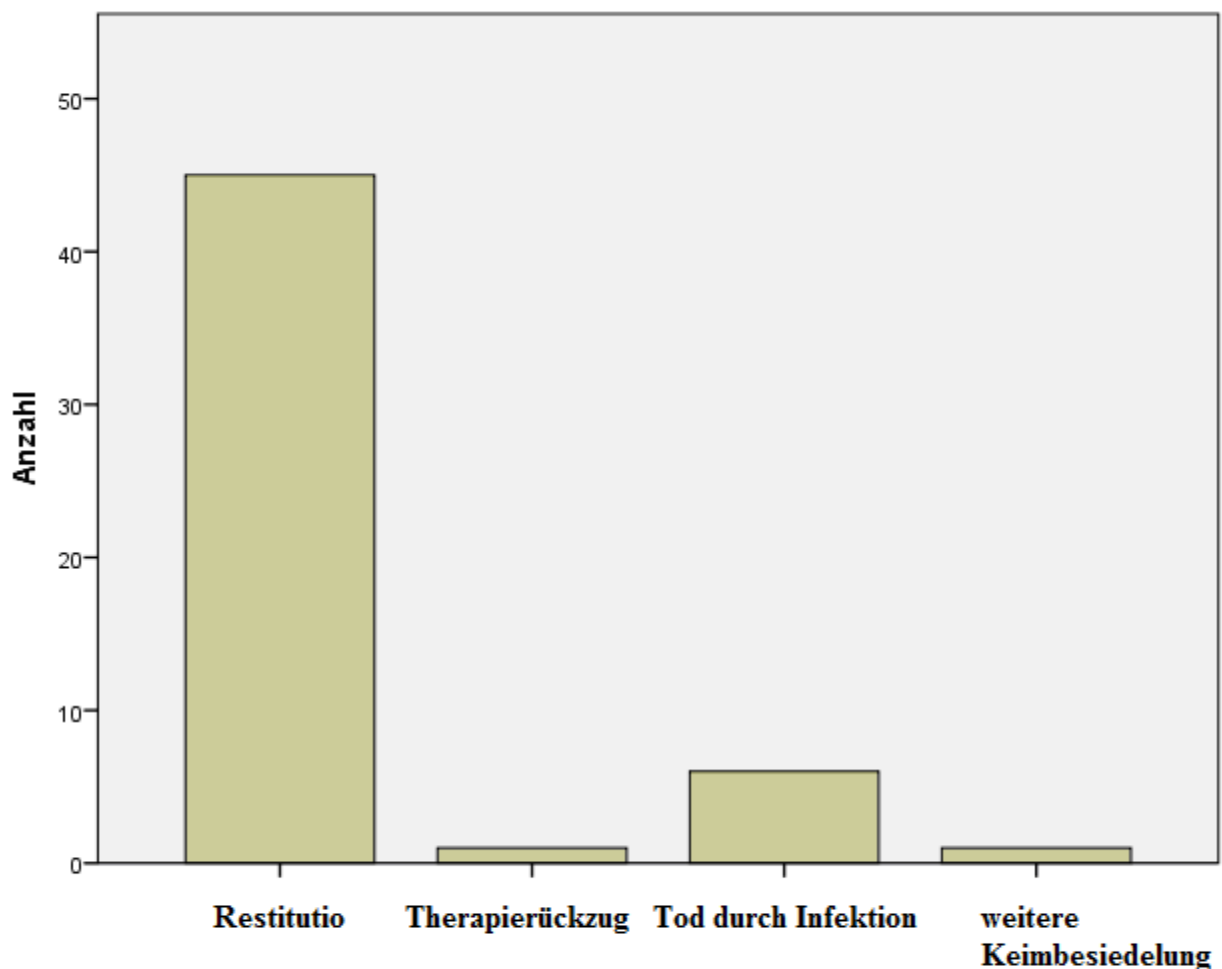


In 27 Fällen (50,9%) der 53 Infektionen konnte ein klinisches Substrat erfasst werden, in 26 (49,1%) nicht. Das häufigste klinische Substrat stellte die Pneumonie dar. Weiters kamen Diarrhoe, Harnwegsinfekt, Rhinitis, Tonsillitis, Herpes labialis, Ulcera und Zahnfisteln vor. Ein mikrobiologisches Substrat konnte in weniger Fällen erfasst werden als ein klinisches. Es gelang in 17 Fällen (32,1%) einen Erreger für die stattgefundene Infektion zu detektieren. In 36 Fällen (67,9%) blieb die Suche nach Erregern erfolglos. Unter den Bakterien befanden sich Enterobakterien, Staphylokokken, Pseudomonas, Streptokokken, Acinetobacter, *Stenotrophomonas maltophilia* und Legionellen. Exakt die Hälfte der isolierten Bakterien fiel unter die Kategorie gram-positiv, die andere Hälfte bestand aus gram-negativen Bakterien. Als Ursache für virale Infektionen konnten VZV, HSV und Influenza festgemacht werden.

Bei Einstufung des Schweregrad der Infektionen nach CTCAE wurden 12 Infektionen (22,6%) nach Grad 2 klassifiziert, 35 (66%) nach Grad 3 und 6 (11,3%) nach Grad 5.

45 (84,9%) der 53 stattgefundenen Infektionen heilten rückstandsfrei aus und wurden als Resitutio klassifiziert. In einem Fall erfolgte ein Therapieabbruch aufgrund der Infektion. Bei einer Person bestand nach der Infektion eine weitere Keimbesiedelung. 6 Personen (11,3%) starben im Zuge der Infektion. Abbildung 9 zeigt den Ausgang der Infektionen der Personen, die im Laufe des Beobachtungszeitraumes eine oder mehrere Infektionen erlitten.

Abbildung 9: Ausgang der Infektionen



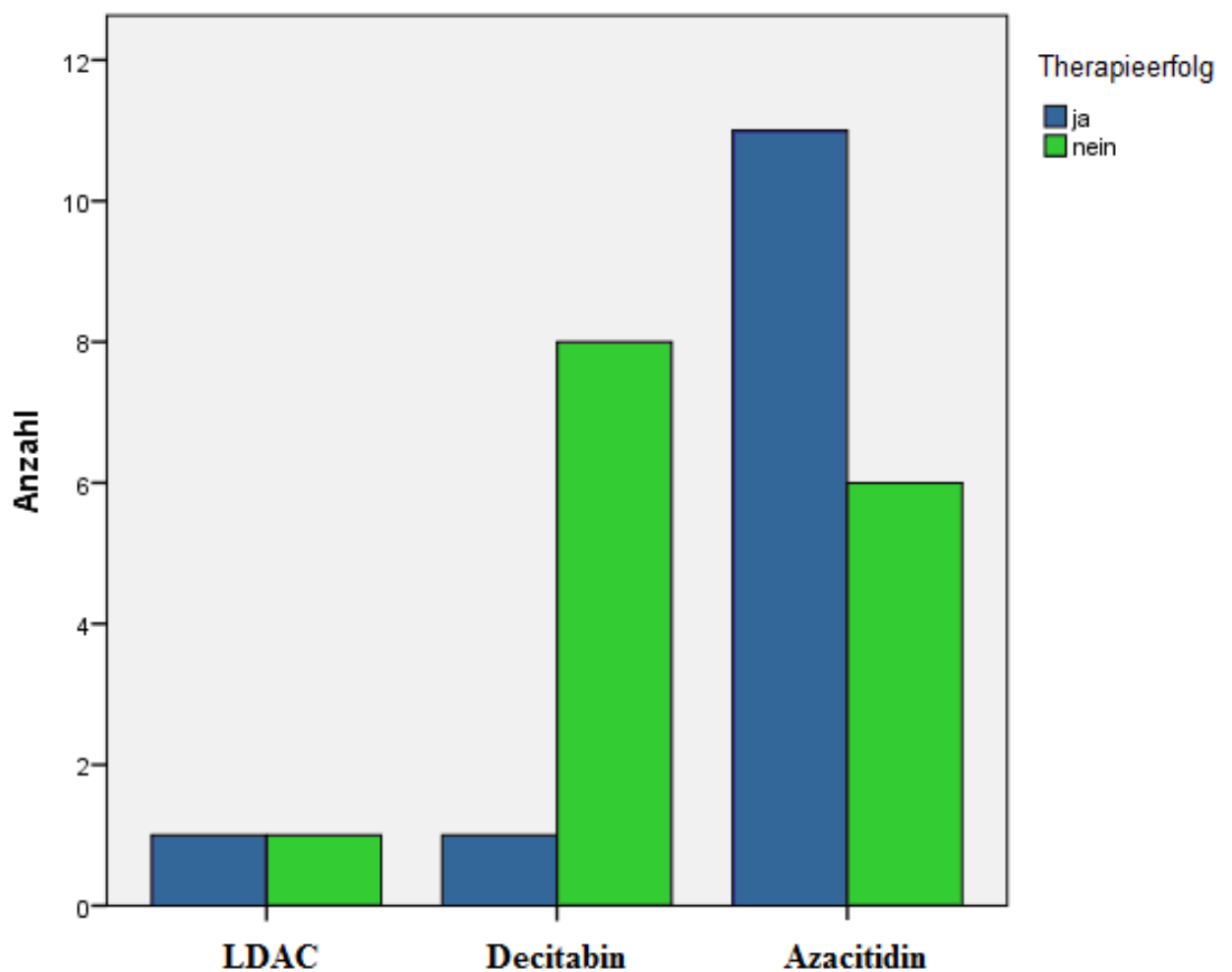
Insgesamt fanden 110 Therapiezyklen (51,2%) unter antimikrobieller Prophylaxe statt. 105 (48,8%) wurden ohne Antibiotika, Virustatika oder Antimykotika als Prophylaxe durchgeführt. Gegen virale Infektionen wurde prophylaktische Aciclovir verabreicht, in wenigen Fällen Valaciclovir. Als antibiotische Prophylaxe wurden meist Levofloxacin gegeben, seltener Moxifloxacin, Ciprofloxacin, Cefixim, Meropenem, oder Penicillin. Die Dosierung variierte dabei stark. Die am häufigsten verschriebene Prophylaxe, Levofloxacin, wurde üblicherweise 1-2x 500mg/Tag gegeben. Das häufigste Medikament, das prophylaktische gegen Pilzinfektionen eingesetzt wurde, war Posaconazol. Weniger häufig wurden Voriconazol, Itraconazol, Amphotericin B, Fluconazol und Caspofungin verabreicht. Unter den 162 Therapiezyklen, die frei von Infektionen blieben, liefen 86 (53,1%) unter antimikrobieller Prophylaxe, 76 (46,9%) wurden ohne durchgeführt. PatientInnen, die eine Infektion während eines Therapiezyklus entwickelten, erhielten in 24 Fällen (45,3%) prophylaktisch Medikamente gegen Infektionen, in 29 Fällen (54,7%) nicht.

6.4. Therapieansprechen auf anti-leukämische Therapie

Die Beurteilung des anti-leukämischen Therapieerfolges konnte bei insgesamt 26 PatientInnen (57,8%) innerhalb der Kohorte durchgeführt werden. Die restlichen 19 PatientInnen (42,2%) erhielten entweder weniger als 3 Therapiezyklen oder es war kein Knochenmarksbefund verfügbar und die Ausgangswerte für Thrombozytenzahl, neutrophile Granulozytenzahl und Erythrozytenzahl waren zu Therapiestart nicht unter dem nötigen Grenzwert, der für eine Verbesserung des Blutbildes notwendig wäre (s.o.). Exakt die Hälfte der zu beurteilenden Personen, 13 PatientInnen, konnte in Blutbild und/oder Knochenmark eine Verbesserung und somit einen Therapieerfolg erzielen. Bei 6 der 13 PatientInnen (46,2%) konnte der Therapieerfolg sowohl mittels Knochenmarksbefund als auch mittels Blutbild bestätigt werden. 3 PatientInnen (23,1%) zeigten die Verbesserung nur im Knochenmark. Bei 4 PatientInnen (30,8%), die eine Verbesserung im Blutbild zeigten, war kein Knochenmarksbefund verfügbar. 4 PatientInnen (30,8%) erzielten CR, eine Person CRi, eine Person msD und 3 PatientInnen (23,1%) PR. 4 PatientInnen (30,8%) konnten ihren Hb verbessern, 3 ihre Neutrophilenzahl (23,1%) und 7 (53,8%) ihre Thrombozytenzahl.

Bei Betrachtung des anti-leukämischen Therapieansprechens aufgeteilt nach Substanzen zeigte sich folgendes Bild: Insgesamt konnten hier 28 Fälle beurteilt werden, da, wie bereits erwähnt, manche PatientInnen mehrere Substanzen erhielten. Von den PatientInnen, deren Therapieerfolg beurteilt werden konnte, erhielten 2 PatientInnen (7,1%) LDAC, 9 (32,1%) Decitabin und 17 (60,8%) Azacitidin. Eine Person in der zu beurteilenden LDAC Gruppe zeigte einen Therapieerfolg, die andere nicht. In der Decitabin Gruppe sprach eine Person auf die verabreichte Therapie an, 8 nicht. Unter den PatientInnen, die Azacitidin verabreicht bekamen, konnten 11 PatientInnen einen Therapieerfolg verzeichnen, 6 PatientInnen erzielten keine Verbesserung. Abbildung 10 zeigt das Therapieansprechen aufgeteilt nach Substanzen.

Abbildung 10: Therapieerfolg nach anti-leukämischer Therapie



7. Diskussion

7.1. Allgemeine Parameter

Das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt der Gesamtkohorte betrug in der vorliegenden Arbeit 72 Jahre. Laut Literatur liegt, wie Eingangs erwähnt, das mediane Erkrankungsalter der AML bei 71 Jahren. (3) Obwohl in dieser Studie der Fokus auf älteren PatientInnen lag, spiegelt dieses Patientenkollektiv relativ gut die Situation in der Realität wider. Bezüglich des Charlson Comorbidity Index erreichten 20 der 45 PatientInnen einen Wert der größer oder gleich 4 betrug und 6 PatientInnen einen Wert sogar größer oder gleich 6. Die Ergebnisse des Charlson Comorbidity Index zeigen, dass nicht nur das Alter selbst, sondern auch die vorliegenden Komorbiditäten eines der Hauptprobleme in dieser Patientengruppe darstellt.

Interessanterweise wurden 27 PatientInnen nach ihrer Zytogenetik als „intermediate“ eingestuft, 12 als „adverse“. Keine einzige Person fiel in die Kategorie „good“. Auch diese Ergebnisse decken sich gut mit der angegebenen Literatur, nach welcher ältere PatientInnen häufiger eine ungünstige Zytogenetik aufweisen als jüngere PatientInnen mit Diagnose AML. (29)

Die Verteilung der Subtypen nach FAB-Klassifikation zeigte M0/1 als häufigsten in der Kohorte vorkommenden Subtyp, gefolgt von M4, M5 und M1/2. Laut Literatur gehören M2, M4, M5 und M1 zu den häufigsten Subtypen nach FAB-Klassifikation. (14) Diese Subtypen kamen auch im analysierten Patientenkollektiv am häufigsten vor. Die beiden Subtypen M3 und M7 waren in dieser Patientengruppe nicht vertreten. Die Kategorie M7 zählt laut Bain mit 2-4% zu den seltensten AML Subtypen. M3 wiederum kommt mit 5-10% relativ häufig vor. (14)

Bei Betrachtung der WHO-Klassifikation und der Verteilung ihrer Subtypen im analysierten Patientenkollektiv, fällt auf, dass 40% als „MDS-related“ eingestuft wurden. Die Tatsache, dass das MDS vorwiegend eine Erkrankung älterer PatientInnen ist und häufig in eine AML übergeht, erklärt vermutlich, dass in älteren Patientenkollektiven, wie auch in dieser Studie, viele PatientInnen die AML aus einem MDS heraus entwickeln. (2) Die zweithäufigste Gruppe bildete mit 17,8% die Kategorie „therapy-related“. Ein erheblicher Teil der PatientInnen in dieser Studie wies somit in seiner Vorgeschichte eine schwerwiegende Krankheit auf, deren Radio- oder Chemotherapie in weiterer Folge zur Entstehung der AML beigetragen haben könnte. Das relativ häufige Vorhandensein von malignen Neoplasien oder Autoimmunerkrankungen in der Krankengeschichte älterer PatientInnen mit AML ist meist

verbunden mit schlechterem Ansprechen auf Chemotherapie und erschwert infolgedessen die Behandlung dieser Patientengruppe. (8)

66% der PatientInnen erhielten Azacitidin, Decitabin oder LDAC als Erstlinientherapie, 34% als Salvage-Therapie. Somit werden diese drei Substanzen nicht nur für ältere PatientInnen als Erstlinientherapie alternativ zur Hochdosis-Chemotherapie eingesetzt sondern scheinen auch eine Option für Personen zu sein, denen nach Versagen eines intensiven Therapieregimes bisher neben BSC wenige Möglichkeiten offen standen.

Die Laborwerte zu Therapiebeginn und Zyklusbeginn zeigen eine große Spannbreite. Der Median lag für Hb, Thrombozyten und absolute Neutrophilen durchwegs unter dem Normbereich. Wie in der Einleitung zur AML erklärt, führt die Infiltration des Knochenmarks mit leukämischen Zellen zur Unterdrückung der normalen Blutbildung. (15) Die Folgen Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie sind auch im analysierten Patientenkollektiv klar erkennbar.

7.2. Infektionen unter nicht intensiver AML Therapie

Fast Dreiviertel (72,5%) aller PatientInnen, die in die infektionsspezifische Analyse eingeschlossen wurden, durchliefen während des gesamten Behandlungszeitraums eine oder mehrere Infektionen. Nur 11 der 40 PatientInnen blieben über alle Therapiezyklen hinweg frei von Infektionen. Bei Betrachtung aller Therapiezyklen zusammen, wurden in 24,56% infektiöse Komplikationen dokumentiert. Wie bereits von Toma et al. in Bezug auf das MDS beschrieben, waren auch in der vorliegenden Arbeit Infektionen eine häufige Komplikation unter der Behandlung der AML mit nicht-intensiven Therapieregimen. (54) Die vorliegenden Daten unterstreichen die Wichtigkeit von Infektionen beziehungsweise deren Prävention und Behandlung innerhalb der Therapie von AML PatientInnen mit Azacitidin, Decitabin und LDAC.

Als häufigstes klinisches Erscheinungsbild unter den stattgefundenen Infektionen wurde die Pneumonie erfasst. Dieses Ergebnis deckt sich gut mit der bereits angeführten Literatur. Auch die Diarrhoe und der Harnwegsinfekt werden von Rolston als häufige klinische Substrate von bakteriellen Infektionen bei neutropenischen PatientInnen angeführt. (43) Des Weiteren wurde Herpes labialis als klinisches Substrat erfasst. Andere Erscheinungsbilder von Infektionen in dieser Studie waren Rhinitis, Tonsillitis, Ulcera und Zahnfisteln. Möglicherweise stellen hier vor allem geschädigte Schleimhäute eine Eintrittspforte für den Ausgang der Infektion dar. (41)

Konnte ein mikrobiologisches Substrat erfasst werden, befanden sich Enterobakterien, Staphylokokken, Pseudomonas, Streptokokken, Acinetobacter und Legionellen unter den detektierten Bakterien. Wie oben bereits erwähnt, sind dies typische Keime, die bei neutropenischen PatientInnen zum Ausbruch von Infektionen führen. (42) VZV, HSV und Influenza zählten zu den viralen Erregern, welche bei PatientInnen mit Infektionen innerhalb eines Therapiezyklus erfasst werden konnten. Wie zuvor beschrieben, führt eine länger andauernde Immunsuppression häufig zur Reaktivierung von im Körper persistierenden Viren. Hierzu zählt neben dem HSV auch das VZV. (44) In keinem der Infektionsfälle konnte ein Pilz als Ursache festgemacht werden. Dies lässt jedoch nicht zwangsläufig darauf schließen, dass im analysierten Patientenkollektiv keinerlei Pilzinfektionen vorkamen, da diese Keime oft schwer zu detektieren sind. Ein mikrobiologisches Substrat konnte nur in 32,1% der Fälle erfasst werden. In den restlichen 67,9% der Fälle blieb der ursächliche Erreger für die stattgefundenene Infektion unklar. Hier muss vor allem auch an die Tatsache gedacht werden, dass die Diagnostik von Pilzinfektionen stark in ihrer Spezifität und Sensitivität eingeschränkt ist. Blutkulturen, die von Candida befallen sind, werden nur in 50-

60% als solche erkannt. Noch niedriger liegt der Wert bei Aspergillusbefall. Eine negative Blutkultur auf Pilze, schließt somit einen Pilzbefall nicht zwangsläufig aus. (46) Demnach befanden sich vermutlich unter den Infektionen, die nicht klar einem Erreger als Ursache zugeteilt werden konnten, auch einige Pilzinfektionen.

Die meisten Infektionen, 66%, wurden nach CTCAE als Grad 3 eingestuft, 22,6% als Grad 2 und 11,3% als Grad 5. Demnach waren alle stattgefundenen Infektionen in irgendeiner Weise, wenn teilweise auch nur lokal oder nicht-invasiv, behandlungsbedürftig. Weiters bedeutet dieses Ergebnis, dass in 77,3% der Fällen die Infektion zu einer stationären Aufnahme führte, den stationären Aufenthalt verlängerte oder sogar den Tod des/der PatientIn zur Folge hatte. Die analysierten Daten zeigen auf, dass Infektionen unter Therapie mit Azacitidin, Decitabin und LDAC oft Einfluss auf die Dauer und Häufigkeit der stationären Aufenthalte nehmen und sich somit negativ auf den Therapieverlauf der PatientInnen auswirken können. Demnach sollte der Fokus, neben der Therapie der AML selbst, besonders auf den Infektionen während der Therapiezyklen liegen, um in weiterer Folge infektiösen Komplikationen vorzubeugen beziehungsweise diese gezielt zu behandeln.

Rund 85% der stattgefundenen Infektionen wurden als „Restitutio“ klassifiziert und heilten demnach ohne bleibende Defekte aus. In einem Fall führte die Infektion zu einem Therapierückzug. Des Weiteren blieb nach einer der Infektionen eine weitere Keimbesiedelung bestehen. In 11,3% der Fälle resultierte die Infektion in dem Tod des/der PatientIn. Mit anderen Worten starben 6 der 45 PatientInnen innerhalb des Beobachtungszeitraumes an den Folgen einer Infektion. Dies verdeutlicht, wie schwerwiegend Infektionen in diesem Kollektiv verlaufen können. Außerdem zeigt die vorliegende Arbeit, dass das Risiko für letal endende Infektionen auch unter nicht-intensiver Therapie der AML gegeben ist.

7.3. Antimikrobielle Prophylaxe

In 110 Therapiezyklen wurde eine antimikrobielle Therapie prophylaktisch verabreicht. Die übrigen 105 Therapiezyklen wurden ohne antimikrobielle Prophylaxe durchgeführt. Somit entschieden sich die behandelnden ÄrztInnen nur in etwa der Hälfte der Zyklen für und in der anderen Hälfte gegen die Gabe von Virustatika, Antibiotika oder Antimykotika auf prophylaktischer Basis. Als Antibiotika wurde überwiegend Levofloxacin gegeben, weniger häufig Moxifloxacin, Ciprofloxacin, Cefixim, Meropenem, oder Penicillin. Neben dieser Vielfalt an Medikamenten gab es auch bei der Dosierung große Unterschiede. Levofloxacin, als am häufigsten verabreichtes Antibiotikum, wurde dabei sowohl in einer Dosierung von 1x500mg als auch in einer Dosierung von 2x500mg/Tag verabreicht. Die meisten PatientInnen, die ein Virustatikum als Prophylaxe verabreicht bekamen, erhielten Aciclovir. Auch hier wurden jedoch andere Medikamente eingesetzt, zum Beispiel Valaciclovir. Dies sind die beiden Substanzen, die auch bei jüngeren AML PatientInnen im Hochdosis Setting nach Sandherr et al. empfohlen werden. (49) Angelehnt an die Empfehlungen für die Therapie der jüngeren AML PatientInnen wurde im analysierten Patientenkollektiv Posaconazol als häufigstes Antimykotikum prophylaktisch verabreicht. (51) In geringerem Ausmaß als Posaconazol kamen Voriconazol, Itraconazol, Amphotericin B, Fluconazol und Caspofungin zum Einsatz.

Betrachtet man alle Therapiezyklen, die frei von Infektionen blieben, fällt auf, dass diese PatientInnen in 53,1% der Fälle antimikrobielle Prophylaxe verabreicht bekamen, in 46,9% nicht. Wohingegen PatientInnen, die während des betreffenden Therapiezyklus eine oder mehrerer Infektionen erlitten nur in 45,3% prophylaktisch Medikamente gegen Infektionen verschrieben bekamen. In 54,7% wurden die Therapiezyklen ohne jegliche antimikrobielle Prophylaxe durchgeführt. Es ist schwer, von diesen Daten auf die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe abzuleiten, da sowohl die Art als auch die Dosierung der verabreichten Prophylaxe sehr stark variierte. Weiters betrafen die analysierten Therapiezyklen oft dieselbe Person, somit können die einzelnen Zyklen nicht unabhängig von einander betrachtet werden. Dennoch, die Tatsache dass insgesamt nur in etwa die Hälfte der PatientInnen eine antimikrobielle Prophylaxe bekamen, und dass diese sehr stark in Substanz und Dosierung variierten, zeigt auf wie wichtig es ist in diesem Bereich klare Therapiestandards festzulegen, die künftig die Anwendung einer Prophylaxe regeln und klarifizieren. Dies kann nur in standardisierten prospektiven Studien erfolgen, die in dieser Diplomarbeit erhobenen Daten können maßgeblich dabei helfen eine solche zu planen und zu initiieren.

7.4. Therapieansprechen

Das Ansprechen auf die verabreichte Therapie unabhängig von der Substanz zeigte eine Verbesserung in Blutbild oder Knochenmark bei 13 der 26 PatientInnen, die für die Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen werden konnte. Demnach konnte bei 50% der PatientInnen ein Therapieerfolg mittels Blutbild oder Knochenmarksbefund nachgewiesen werden. In der analysierten Kohorte konnte bei 4 PatientInnen eine CR erreicht werden. Tawfik et al. beschreiben in ihrer Arbeit eine CR-Rate von 18% bei PatientInnen, die hypomethylierende Substanzen als Erstlinientherapie verabreicht bekamen. (36) Obwohl in der vorliegenden Arbeit auch Personen eingeschlossen wurden, die eine der Substanzen als Salvage-Therapie bekamen und neben Azacitidin und Decitabin auch LDAC verabreicht wurde, konnte eine CR-Rate von 18% in Bezug auf das Gesamtkollektiv bei weitem nicht erreicht werden. Es konnte jedoch in jeweils einem Fall eine CRi und eine msD erreicht werden. Weiters wurde das Knochenmark von 3 Personen mit PR befundet. Zusätzlich zeigten 10 PatientInnen einen Therapieerfolg anhand ihres Blutbildes. Auch Griffiths et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die CR-Rate bei hypomethylierenden Substanzen mit 15-20% relativ niedrig liegt, viele PatientInnen jedoch aus der Verbesserung des Hb, der Thrombozytenzahl und der absoluten Neutrophilenzahl einen Vorteil ziehen. (59) Diese Daten veranschaulichen damit sehr schön, dass auch bei älteren und komorbiden AML PatientInnen ein Krankheitsansprechen mittels nicht intensiver Therapie erreicht werden kann und stehen damit durchaus im Einklang zur bisher publizierten Literatur. Eine Einschränkung dieser Studie ist sicherlich, dass Unterschiede im Therapieansprechen zwischen den einzelnen Substanzen nicht ausreichend valide beurteilt werden können, da die einzelnen Fallzahlen dafür zu klein werden. Solche Fragen können nur im Rahmen großer Register oder prospektiver Studien geklärt werden. Auch für so eine Fragestellung bietet diese Diplomarbeit jedoch interessante Basisdaten.

Die Überlebensanalyse zeigte eine mediane Überlebenszeit von 12,1 Monaten. Ein Vergleich unter den einzelnen Therapiegruppen war aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl an der Studie nicht möglich. Bei Behandlung der PatientInnen mit rein supportiven Maßnahmen liegt das Überleben meist nur bei wenigen Wochen bis Monaten. Wie oben bereits erwähnt, erzielten Dombret et al. in ihrer Studie zu AML PatientInnen mit BSC lediglich eine mediane Überlebenszeit von 6,5 Monaten. In der vorliegenden Arbeit betrug das mediane Überleben mit 12,1 Monaten fast das Doppelte der Zeit. Somit bestätigen auch die Überlebensdaten die oben gezeigten Ergebnisse beim Therapieansprechen. Azacitidin, Decitabin und LDAC bieten also eine gute alternative Therapieoption zur Hochdosis-Chemotherapie für ältere AML

PatientInnen. Schlussendlich zeigen diese Daten aber auch, wie wichtig das Begleitmanagement dieser PatientInnen ist. Allem voran ist hier die Prävention und Behandlung von Infektionen während der Therapie mit hypomethylierenden Substanzen und LDAC zu nennen, da infektiöse Komplikationen den Therapieverlauf maßgeblich beeinflussen und mitunter auch zum Tod des/der PatientIn führen können.

7.5. Ausblick in die Zukunft, prospektive Studie

Die erzielten Ergebnisse innerhalb dieser Studie stimmen in vielen Punkten mit bereits publizierten Arbeiten überein. Die Frage, wie sinnvoll eine antimikrobielle Prophylaxe in Bezug auf AML PatientInnen unter Therapie mit Azacitidin, Decitabin und LDAC ist, bleibt jedoch ungeklärt. Diese kleine retrospektive Studie zeigt aber ganz deutlich die derzeitigen Unklarheiten und Grauzonen auf, und bietet damit eine gute Basis für die Planung und Initiierung einer größeren, prospektiven Studie. Sollte sich in weiterer Folge ein signifikanter Vorteil für PatientInnen unter antimikrobieller Prophylaxe herausstellen, wäre dies ein wichtiger Schritt in der Behandlung von AML PatientInnen mit nicht-intensiven Therapieschemata.

Auch der Vergleich zwischen Azacitidin und Decitabin in Therapieansprechen könnte anhand einer weiteren Studie mit höherer Teilnehmerzahl untersucht werden. Bisher gibt es keine Arbeiten, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen. Wie oben angeführt, war die Anzahl an PatientInnen in dieser Studie zu klein, um einen Vergleich bezüglich des Therapieerfolgs zwischen den beiden hypomethylierenden Substanzen ziehen zu können. Da sich jedoch gezeigt hat, dass grundsätzlich mit diesen Substanzen ein gutes Therapieansprechen erreicht werden kann, wird die Frage nach der unterschiedlichen Wirksamkeit für die Zukunft von größter Bedeutung sein. Auch dies kann auf den Basisdaten dieser Diplomarbeit geplant und aufgebaut werden.

8. Konklusio

Die vorliegende Diplomarbeit untersucht ein Kollektiv von AML PatientInnen, die mittels nicht-intensiver AML Therapie behandelt wurden. Wie bereits in der Literatur beschrieben zeigte sich dabei, dass diese Therapieform eine gute Alternative, vor allem für ältere und komorbide PatientInnen darstellt, und durchaus in der Lage ist, ein gutes Krankheitsansprechen zu erzielen. Darüber hinaus konnte aber auch gezeigt werden, dass infektiöse Komplikationen dabei in einem sehr großen Teil der PatientInnen vorkommen und teilweise fatal verlaufen können. Weiters zeigt die Studie auf, dass eine Standardisierung in antimikrobiellen Prophylaxeschemata dringend notwendig ist, da nur etwa die Hälfte aller Patienten eine solche erhalten haben und die Art und Dosierung derselben dabei stark variierte. Die Diplomarbeit liefert damit die Basis, um zukünftige, eventuell prospektive Studien zu planen und zu initiieren.

Zitierte Literatur

1. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Arber DA, Attar E et al. Acute Myeloid Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(8):984–1021. Available from: URL:<http://www.jncn.org/content/10/8/984.full>.
2. Lübbert M, Aul C. MDS und akute myeloische Leukämie: Ein biologisches und therapeutisches Kontinuum. 1. Aufl. Bremen: UNI-MED Verl.; 2007. (UNI-MED Science).
3. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 2012; 119(17):3890–9.
4. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Novel drugs for older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2015; 29(4):760–9.
5. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD-10 Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2014.
6. Xavier AC, Ge Y, Taub JW. 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):371–80.
7. Li K, Jing Y, Yang C, Liu S, Zhao Y, He X et al. Increased leukemia-associated gene expression in benzene-exposed workers. *Sci Rep* 2014; 4:5369.
8. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin. Oncol.* 2013; 40(6):666–75.
9. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, Schulz E, Wölfler A. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *British journal of pharmacology* 2011; 162(4):792–805.
10. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne C, Horst HA, Held G et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011; 117(7):2137–45.
11. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(12):1090–8.
12. Jan M, Majeti R. Clonal evolution of acute leukemia genomes. *Oncogene* 2013; 32(2):135–40.
13. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine* 2015; 373(12):1136–52.
14. Bain BJ. Leukaemia diagnosis: A guide to the FAB classification. Philadelphia: Lippincott; 1990.
15. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106(4):1154–63.
16. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(14):1051–62.
17. Dicke C, Amirkhosravi A, Spath B, Jiménez-Alcázar M, Fuchs T, Davila M et al. Tissue factor-dependent and -independent pathways of systemic coagulation activation in acute myeloid leukemia: a single-center cohort study. *Experimental hematology & oncology* 2015; 4:22.

18. 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(3):453–74.
19. Legrand O, Perrot J, Baudard M, Cordier A, Lautier R, Simonin G et al. The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score. *Blood* 2000; 96(3):870–7.
20. Fröhling S, Scholl C, Gilliland DG, Levine RL. Genetics of Myeloid Malignancies: Pathogenetic and Clinical Implications. *J Clin Oncol.* 2005; 23(26):6285–95.
21. Neame PB, Soamboonsrup P, Brownman GP, Meyer RM, Bengner A, Wilson WE et al. Classifying acute leukemia by immunophenotyping: a combined FAB- immunologic classification of AML. *Blood* 1986; 68(6):1355–62.
22. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33(4):451–8.
23. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A 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):937–51.
24. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G et al. The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998; 92(7):2322–33.
25. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2014; 89(11):1063–81.
26. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(36):4515–23.
27. Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer J* 2015; 5:e304.
28. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2013; 369(2):111–21.
29. 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.
30. OeGHO - Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie. Thrombozytentransfusion - oegho.at [cited 2015 Jun 23]. Available from: URL:<http://www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/supportive-therapie/thrombozytentransfusion.html>.
31. OeGHO - Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie. Febrile Neutropenie mit Lungeninfiltraten nach intensiver Chemotherapie (Fieber in Neutropenie) - oegho.at [cited 2015 Jun 23]. Available from: URL:<http://www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/supportive-therapie/>.
32. Bashir Y, Geelani S, Bashir N, Mir SA, Mushtaq M, Jan MA et al. Role of low dose cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia: An experience. *South Asian J Cancer* 2015; 4(1):4–6.

33. Al-Ali HK, Jaekel N, Niederwieser D. The role of hypomethylating agents in the treatment of elderly patients with AML. *J Geriatr Oncol* 2014; 5(1):89–105.
34. Ferrara F. Conventional chemotherapy or hypomethylating agents for older patients with acute myeloid leukaemia? *Hematol Oncol* 2014; 32(1):1–9.
35. Estey E. Therapeutic Options for Patients who are not Eligible for Intensive Chemotherapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013; 5(1):e2013050.
36. Tawfik B, Sliesoraitis S, Lyerly S, Klepin HD, Lawrence J, Isom S et al. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage, or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML). *Ann. Hematol.* 2014; 93(1):47–55.
37. European Medicines Agency - Find medicine - Vidaza [cited 2015 Aug 25]. Available from:
URL:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human_med_001138.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
38. European Medicines Agency - Find medicine - Dacogen [cited 2015 Aug 25]. Available from:
URL:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002221/human_med_001589.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
39. Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M, Linkesch W, Stauder R, Pfeilstocker M et al. Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *Ann. Hematol.* 2014; 93(11):1825–38.
40. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts. *Blood* 2015; 126(3):291–9.
41. OeGHO - Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie. Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation - oegho.at [cited 2015 Jun 25]. Available from: URL:<http://www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/supportive-therapie/infektiuese-komplikationen-nach-hochdosistherapie-und-autologer-stammzelltransplantation.html>.
42. Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:174–82.
43. Rolston KVI. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40 Suppl 4:S246-52.
44. Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:368–74.
45. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ et al. Invasive Fungal Infections In Patients With Hematologic Malignancies In A Tertiary Care Cancer Center: An Autopsy Study Over A 15-Year Period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91(7):986–9.
46. Riwes MM, Wingard JR. Diagnostic methods for invasive fungal diseases in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Hematol* 2012; 5(6):661–9.
47. Gerber B, Köppel J, Paul M, Nguyen-Kim TDL, Frauenfelder T, Nair G et al. Efficacy of anti-fungal but not anti-bacterial prophylaxis in intensive primary AML therapy: a real-world, retrospective comparative single-centre study. *Swiss Med Wkly* 2014; 144:w13985.

48. Rosa FG de, Motta I, Audisio E, Frairia C, Busca A, Di Perri G et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with acute myeloid leukemia undergoing levofloxacin prophylaxis. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13:563.
49. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, Kahl C, Kern W, Kiehl M et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann. Oncol.* 2006; 17(7):1051–9.
50. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(4):348–59.
51. OeGHO - Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie. Invasive Pilzinfektionen-Primärprophylaxe - oegho.at [cited 2015 Jun 29]. Available from: URL:<http://www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/supportive-therapie/invasive-pilzinfektionen-primarprophylaxe.html>.
52. Lee J, Lee K, Lee J, Kim D, Kim S, Lim S et al. Decreased incidence of febrile episodes with antibiotic prophylaxis in the treatment of decitabine for myelodysplastic syndrome. *Leuk. Res.* 2011; 35(4):499–503.
53. Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, Vidal L, Aviv A, Gatt ME et al. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: a retrospective multicenter study. *Am. J. Hematol.* 2013; 88(2):130–4.
54. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012; 97(10):1459–70.
55. U.S. Department of Health and Human Services, editor. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.0; 2009.
56. Thygesen SK, Christiansen CF, Christensen S, Lash TL, Sørensen HT. The predictive value of ICD-10 diagnostic coding used to assess Charlson comorbidity index conditions in the population-based Danish National Registry of Patients. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11:83.
57. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173(6):676–82.
58. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108(2):419–25.
59. Griffiths EA, Gore SD. Epigenetic therapies in MDS and AML. *Advances in experimental medicine and biology* 2013; 754:253–83.