

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Pneumologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang E. Berdel -

**Überleben und prognostische Faktoren von Patienten mit
akuter myeloischer Leukämie auf der
internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Münster**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hullermann, Carsten

aus Gütersloh

2017

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schliemann
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Nils Heinrich Thoennissen

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2017

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Pneumologie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang E. Berdel -

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schliemann

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Nils Heinrich Thoennissen

Zusammenfassung

Überleben und prognostische Faktoren von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Münster

Hullermann, Carsten

Obwohl Fortschritte in Diagnostik und Therapie Einzug gehalten haben, muss weiterhin ein erheblicher Teil von Leukämie-Patienten im Rahmen von Komplikationen intensivmedizinisch behandelt werden. Die Prognose dieser Patienten besserte sich in der jüngeren Vergangenheit nur moderat. Ziel dieser Arbeit war, auf der Basis einer retrospektiven Datenerhebung prognostische Parameter intensivpflichtiger Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) zu analysieren. Untersucht wurden im Zeitraum von 2004 bis 2011 die klinischen Daten von 187 Patienten am Universitätsklinikum Münster. Mit Hilfe des *log rank* Tests konnten prognostische Faktoren ausgemacht und schließlich in einer multivariaten Auswertung mittels Cox-Regression analysiert werden. Darauf aufbauend wurde ein prädiktiver Score hinsichtlich der Vorhersagbarkeit der Mortalität bei Aufnahme sowie im Falle des Überlebens nach Verlassen der Intensivstation entwickelt. Die Genauigkeit der Vorhersage wurde in Relation gesetzt zum klinisch etablierten *SAPS II-Score* und folgend validiert anhand einer externen Kohorte intensivpflichtiger AML-Patienten (n=264) aus dem Universitätsklinikum Großhadern in München, der Universitätsklinik Köln sowie dem Klinikum Augsburg. Die durch uns untersuchten 187 Patienten zeigten ein medianes Alter von 59 Jahren, davon waren 112 (60%) männlich. Es wurden die Art der AML-Erkrankung und das Stadium gemäß der ELN-Risikoklassifikation erfasst. In Bezug auf die Aufnahmediagnose wurde zwischen einem systemischen, inflammatorischen Response-Syndrom (*SIRS*) oder anderen Gründen unterschieden. Dabei zeigten sich ein arterieller Sauerstoffpartialdruck von <72mmHg zum Aufnahmezeitpunkt, eine aktive AML, das Vorhandensein eines *SIRS*, die Notwendigkeit einer Hämodialyse sowie maschineller Ventilation als negative prognostische Faktoren. In der Analyse erwies sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit unseres Scores dem *SAPS II-Score* überlegen und konnte durch Anwendung bei der externen Kohorte validiert werden. Unser Score stellt eine praktikable Hilfe beim Treffen von Behandlungsentscheidungen von AML-Patienten im intensivmedizinischen Alltag im Hinblick auf die Prognosewahrscheinlichkeit bezüglich der Mortalität auf Intensivstationen dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Überleben und prognostische Faktoren von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Münster“

in der Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schliemann

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Anschrift:

Carsten Hullermann
Beldensnyderweg 18
48147 Münster

Ort, Datum

Münster, 03.04.2017

Carsten Hullermann

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen	1
1.1.1	Definition und Basisinformation	1
1.1.2	Epidemiologie.....	2
1.1.3	Pathogenese.....	2
1.1.3.1	Molekulare Pathogenese	3
1.1.4	Einteilung und Klassifikation	3
1.1.5	Diagnose.....	10
1.1.5.1	Zytomorphologie und Zytochemie	11
1.1.5.2	Immunphäotypisierung	13
1.1.5.3	Zytogenetik	15
1.1.5.4	Molekulargenetik.....	17
1.1.5.4.1	Nucleophosmin 1 (NPM1)-Mutationen.....	18
1.1.5.4.2	DNA Methyltransferase 3A (DNMT3A)-Mutationen.....	18
1.1.5.4.3	FLT3-Mutationen.....	19
1.1.5.4.4	Isocitrat Dehydroginase-Mutationen (IDH)	20
1.1.5.4.5	10-11-Translokation (TET2)-Mutationen	20
1.1.5.4.6	RUNX1-Mutationen.....	20
1.1.5.4.7	CCAAT(CEBPA)-Mutationen	21
1.1.5.4.8	ASXL1-Mutationen	21
1.1.5.4.9	MLL-Mutationen	21
1.1.5.4.10	TP 53-Mutationen	22
1.1.5.4.11	C-KIT-Mutationen.....	22
1.1.6	Prognosefaktoren.....	24
1.1.7	Therapie	27
1.1.7.1	Induktionstherapie.....	27
1.1.7.2	Konsolidierungstherapie.....	29
1.1.7.3	Allogene periphere Stammzelltransplantation	31
1.1.7.3.1	Grundlagen und Voraussetzungen	31
1.1.7.3.2	Technische Durchführung.....	31
1.1.7.3.3	HLA-kompatible und haploidente Stammzelltransplantation	32
1.1.7.3.4	Auswahlkriterien für Stammzellspender	33
1.1.7.3.5	Nachweis von Minimal Residual Disease (MRD) bei allogener Transplantation	33
1.1.7.3.6	Transplantationsassoziierte Komplikationen und Graft versus Host Disease	34
1.1.7.4	Therapie bei Rezidiv der Grunderkrankung.....	34
1.1.7.5	Neue Therapieansätze	38

1.1.7.5.1	FLT3-Inhibitoren	38
1.1.7.5.2	IDH-Inhibitoren	39
1.1.7.5.3	Kern-Export-Inhibitoren	39
1.1.7.5.4	Antikörper-Therapie.....	40
1.2	Akute myeloische Leukämie - Komplikationen und Notwendigkeit der Intensivtherapie	43
1.2.1	Allgemeine Erläuterungen.....	43
1.2.2	Hämatologische Komplikationen	44
1.2.3	Respiratorische Komplikationen	45
1.2.4	Infektöse Komplikationen	52
1.2.5	Renale Komplikationen	53
1.2.6	Metabolische Komplikationen	53
1.2.7	Neurologische Komplikationen	54
2	Fragestellung und Zielsetzung	56
3	Material und Methoden	58
3.1	Patientenerhebung	58
3.2	Patientenbehandlung.....	58
3.3	Endpunkte	59
3.4	Definition der Variablen	60
3.5	Statistische Auswertung	62
4	Ergebnisse.....	63
4.1	Patientencharakteristik.....	63
4.2	Mortalitäts-beeinflussende prognostische Faktoren auf der ICU	68
4.3	Prognostische Faktoren für ein Überleben nach ICU-Entlassung	75
5	Diskussion	80
6	Schlussfolgerung und Ausblick	89
7	Literaturverzeichnis	91
8	Abkürzungsverzeichnis	119
9	Tabellenverzeichnis	121
10	Abbildungsverzeichnis	123
11	Danksagung.....	124
12	Lebenslauf.....	125

1 Einleitung

1.1 Akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen

1.1.1 Definition und Basisinformation

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne Erkrankung aus dem hämatologischen Formenkreis, demnach des blutbildenden Systems. Die Erkrankung nimmt im menschlichen Knochenmark ihren Ursprung und hat einen klonalen Charakter. Unbehandelt führt die AML in jedem Falle zum Tod. In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich 3/100.000 Menschen neu, die Inzidenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu, womit die AML zu den Erkrankungen des höheren Lebensalters zählt.

Erstmals geprägt wurde der Begriff „Leukämie“ im Jahre 1847 von Rudolf Virchow nach Analyse einer Blutprobe eines Patienten mit wahrscheinlich chronischer myeloischer Leukämie (CML). Aus dem Griechischen frei übersetzt bedeutet der Begriff „weißes Blut“ und wird charakterisiert durch das Auftreten einer breiten Leukozytenmanschette nach Zentrifugation einer Blutprobe. Hervorgerufen wird diese durch eine wechselnd ausgeprägte Erhöhung der Anzahl von weißen Blutzellen.

Der Begriff „myeloisch“ ist zytologischen Ursprungs und dient der Abgrenzung dieser Unterform der Leukämieerkrankungen von denen aus dem lymphatischen Formenkreis. Es handelt sich um unreife Zellen, die sich von im Knochenmark gebildeten Vorläuferzellen des normalen, gesunden Blutes ableiten. In diesem entwickeln sich die Vorläuferzellen, im Speziellen Blasten genannt, im Zuge eines Differenzierungsprozesses aus Teilung und Reifung zu funktionsfähigen Blutzellen wie Granulozyten, Monozyten und/oder Erythrozyten. Da im Falle eines gesunden Organismus diese Zellen erst im ausdifferenzierten Stadium in die Blutbahn abgegeben werden, finden sich normalerweise so gut wie keine Blasten im peripheren Blut.

Bei Vorhandensein einer malignen Entartung wie beispielsweise der akuten Leukämie kommt es einerseits zu einem Differenzierungsblock sowie andererseits zu einer unkontrollierten Vermehrung (Proliferation) der leukämischen Blasten. In der Folge tritt eine Infiltration des Knochenmarks auf, gekennzeichnet durch eine Verdrängung der gesunden Hämatopoese. Üblicherweise kommt es in der Folge zu einer Armut aller Zellen des normalen blutbildenden Systems (Anämie, Thrombozythopenie, Granulozytopenie).

Klinisch imponiert bei Patienten mit AML eine gesteigerte Anfälligkeit insbesondere gegenüber bakteriellen Infekten, eine deutliche Herabsetzung der körperlichen

Leistungsfähigkeit, teilweise in Verbindung mit Dyspnoe, sowie eine mitunter deutliche Blutungsneigung.

Die Ätiologie der Erkrankung ist bis heute unklar, eine genetische Disposition erscheint in seltenen Fällen möglich aufgrund des vermehrten Auftretens der Krankheit in Verbindung mit anderen hereditären Krankheiten. Ebenso zeigte sich ein gehäuftes Auftreten in Verbindung mit Umweltfaktoren wie beispielsweise verschiedener Toxine, insbesondere Benzol, Rauchen sowie ionisierender Strahlung [1-3].

1.1.2 Epidemiologie

Im Median beträgt das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose 63 Jahre. Ungefähr 80 % aller akuten Leukämien im Erwachsenenalter sind der AML zuzuordnen. Im Verhältnis 1,4:1 ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen als das weibliche. Im Gegensatz dazu sind im Kindesalter lediglich 15 bis 20% der Patienten mit einer akuten Leukämie der Unterform einer AML zugehörig [4].

Galt die AML früher als unheilbare Erkrankung, so können im Rahmen des medizinischen Fortschritts heute 35-40% der Betroffenen im Alter von weniger als 60 Jahren von der Krankheit geheilt werden [4].

1.1.3 Pathogenese

Maligne Erkrankungen im Allgemeinen können hervorgerufen werden durch spezifische epigenetische Veränderungen. Infolgedessen kommt es zu einem transformierten aggressiven Phänotyp von Zellen, die diese spezifischen Aberrationen (z.B. Mutationen, Translokationen, Deletionen, Methylierungen) im Vergleich zu den gesunden Zellen des jeweils Erkrankten tragen. Im Wesentlichen zeichnen sich diese entarteten Zellen durch ein gesteigertes Wachstum und Proliferation aus, wodurch sie sich einen Selektionsvorteil gegenüber gesunden Zellen bzw. Gewebe verschaffen. Diese Theorie ist erstmals von Knudson im Jahre 1971 anhand der pathologischen Entstehung des Retinoblastoms [5] in den Raum gestellt worden und wurde in den Jahren durch Vogelstein et al. an der pathogenetischen Entstehung des Kolonkarzinoms beispielhaft belegt [6, 7].

Kennzeichnend für maligne Zellen sind die Eigenschaften u.a. zur Gefäßneubildung (Angiogenese), das Verhindern oder Umgehen des programmierten Zelltodes (Apoptose), die Infiltration in benachbartes Gewebe oder Ferngewebe (Metastasierung), die Resistenz gegenüber hemmenden Wachstumssignalen sowie die unkontrollierte, von äußeren Faktoren unabhängige Teilungsfähigkeit [8].

Ursächlich für die maligne Zellentartung können das Versagen von DNA-Reparaturmechanismen, zufällige DNA-Replikationsfehler oder auch der Einfluss von mutagenen Substanzen oder Strahlung sein. In Bezug auf die AML konnten diesbezüglich in den letzten 30 Jahren ebenfalls einige Einflüsse identifiziert werden [9, 10].

Akute Leukämien im Speziellen sind durch zwei wesentliche Charakteristika gekennzeichnet: Eine Blockade der Zelldifferenzierung sowie eine gesteigerte, über den eigentlichen Bedarf hinausgehende Zellproliferation. Beiden Eigenschaften liegen (epi-)genetische Aberrationen zugrunde.

In der spezifischen Pathogenese der AML konnte in den zurückliegenden Jahren gezeigt werden, dass gesunde hämatopoetische Zellen des Menschen mit zunehmendem Lebensalter eine Vielzahl von Mutationen bzw. Abberationen aufweisen können, ohne dass die Person klinisch manifest erkrankt. Die Transformation einer solch gesunden Zelle in die Leukämie zeigt sich jedoch insbesondere erst dann, wenn eine spezifische AML-vergesellschaftete Aberration auftritt [11].

Hierbei zeigen sich unter anderem häufig Mutationen in Rezeptortyrosinkinasen oder deren Signalmodulatoren (z.B. FLT3, Ras-Raf) oder aber auch Veränderungen bestimmter AML-bezogener Transkriptionsfaktoren (z.B. AML-ETO, PML-RAR α). Darauf soll im Folgenden weiter eingegangen werden.

1.1.3.1 Molekulare Pathogenese

Nach einer Einteilung von Kelly und Gilliland (London) lassen sich die bei der Entstehung der AML beteiligten Genmutationen in zwei Gruppen differenzieren [11].

Zur Gruppe I zugehörig sind Mutationen, welche den hämatopoetischen Vorläuferzellen einen Proliferationsvorteil verschaffen. In Gruppe II werden Mutationen eingruppiert, die den normalen Differenzierungsprozess der Zelle negativ beeinflussen [12].

1.1.4 Einteilung und Klassifikation

Die phänotypische Einteilung der AML erfolgte lange Jahre vielerorts und etabliert nach der French-American-British (FAB)-Klassifikation, welche in den 1970er Jahren entwickelt wurde. Der Name rührt dabei von der Herkunft der beteiligten Experten. Diese Klassifikation beruht auf zytomorphologischen und zytochemischen Grundlagen. Die FAB-Klassifikation kennt und definiert insgesamt neun Subtypen der AML (Tabelle 1) [13].

FAB	Beschreibung	Häufigkeit	MPO	NBE	PAS	Assoziierte Translokationen	Beteiligte Gene
M0	Akute myeloische Leukämie, minimal differenziert	3%	-	-	-	Inv(3q26), t(3;3) (1%)	EVI1
M1	Akute Myeloblastenleukämie		+/-	-	-		
M2	Akute Myeloblastenleukämie mit Ausreifung	25-30%	++	-	-	t(8;21) (40%) t(6;9) (1%)	AML1/ETO DEK/CAN
M3	Akute Promyelozytenleukämie	5-10%	+++	-	+/-	t(15;17) (98%) t(11;17) (1%) t(5;17) (1%)	PML/RAR α PLZF/RAR α NPM/RAR α
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie	20%	+++	++	-	11q23 (20%) inv(3q26) t(3;3)(3%)	MLL EVI1 DEK/CAN
M4eo	Akute myelomonozytäre Leukämie mit abnormen Eosinophilen	5-10%	+++	++	-	t(6;9) (1%) inv(16), t(16;16) (80%)	CBF β /MYH
M5	Akute Monozytenleukämie	2-9%	+/-	+++	+/-	11q23 (20%)	MLL MOZ/CBP
M6	Akute Erythroleukämie	3-5%	-	-	+++	t(8;16) (2%)	
M7	Akute Megakaryozytenleukämie	3-12%	-	-	++	t(1;22) (5%)	unbekannt

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der AML [13]

Aufgrund der weiterführenden, weitreichenden Erkenntnisse im Hinblick auf die Pathogenese, die Ursachen sowie die Einflussfaktoren der Erkrankung wurde im Jahre 2001 eine neue Klassifikation von Seiten der WHO etabliert und im Jahre 2008 überarbeitet [14]. Diese soll sowohl klinische Aspekte und Erfahrungen besser repräsentieren als auch genetische und immunologische Punkte einbeziehen. Diese Klassifikation hat sich inzwischen etabliert und ist weitläufiger klinischer Standard, auch wenn die FAB-Klassifikation oftmals immer noch ergänzend genannt wird (Tabelle 2).

AML mit typischen zytogenetischen Veränderungen

- AML mit t(8;21)(q22;q22); AML1/ETO
- AML mit abnormen Knochenmarkeosinophilen und inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22); CBF β /MYH11

<ul style="list-style-type: none"> • Akute Promyelozytenleukämie - AML M3 mit t(15;17)(q22;q11-12) (PML/RARa) - und Varianten • AML mit 11q23-(MLL-)Anomalien
<p>AML mit multilineärer Dysplasie (mindestens 2 Linien betroffen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AML mit vorausgegangener Myelodysplasie/myeloproliferativem Syndrom ▪ de novo-AML ohne vorausgegangenes Syndrom
<p>Therapieinduzierte AML und therapieinduziertes myelodysplastisches Syndrom (MDS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AML/MDS nach Gabe von Alkylanzien ▪ AML/MDS nach Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren ▪ AML/MDS nach sonstiger Chemo-/ Strahlentherapie
<p>AML ohne andere Einordnungsmöglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AML, minimal differenziert (FAB M0) ▪ AML ohne Ausreifung (FAB M1) ▪ AML mit Ausreifung (FAB M2) ▪ Akute myelomonozytäre Leukämie (FAB M4) ▪ Akute monozytäre Leukämie (FAB M5a, b) ▪ Akute Erythroleukämie (FAB M6) ▪ Akute Megakaryoblastenleukämie (FAB M7) ▪ Akute Basophilenleukämie ▪ Akute Panmyelose mit Myelofibrose ▪ Myelosarkom/Chlorom

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der AML 2008 [14]

Von Döhner et al. wurde die bestehende Klassifikation bereits 2010 um weitere Entitäten ergänzt (Tabelle 3) [15].

<p>Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 ▪ AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 ▪ APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARα* ▪ AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL† ▪ AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 ▪ AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 ▪ AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 ▪ Provisional entity: AML with mutated NPM1 ▪ Provisional entity: AML with mutated CEBPA

<p>Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes, Therapy-related myeloid neoplasms, Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acute myeloid leukemia with minimal differentiation ▪ Acute myeloid leukemia without maturation ▪ Acute myeloid leukemia 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
<p>Myeloid sarcoma (syn.: extramedullary myeloid tumor; granulocytic sarcoma; chloroma)</p>
<p>Myeloid proliferations related to Down syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transient abnormal myelopoiesis (syn.: transient myeloproliferative disorder) ▪ Myeloid leukemia associated with Down syndrome
<p>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm Acute leukemias of ambiguous lineage</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acute undifferentiated leukemia ▪ Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 ▪ Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); MLL rearranged ▪ Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS ▪ Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS ▪ Provisional entity: Natural killer (NK)-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der AML 2008 (ergänzt durch Döhner et al.) [15]

Insgesamt reflektiert die WHO-Klassifikation, dass eine zunehmende Anzahl von AML anhand ihrer zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen kategorisiert werden kann und demzufolge eine eigene klinische Entität darstellt [15].

Die Gruppe „AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Veränderungen“ umfasst dabei eine Reihe von primären AML-Entitäten, welche im klinischen Alltag rezidivierend diagnostisch zu finden sind. Dabei repräsentieren die Formen AML mit t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1* und AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* eine AML, welche nicht an die unten genannte diagnostische Bedingung von einem 20%-igen Blastenanteil gebunden ist.

Aktuell im Jahre 2016 ist die WHO-Klassifikation ein weiteres Mal überarbeitet worden und stellt sich nun noch wesentlich umfangreicher dar [14]. Erneut wurde dem rasch fortschreitenden Wissen Rechnung getragen, und es wurden viele weitere Entitäten ergänzt. Allerdings umfasst diese Klassifikation nicht ausschließlich die AML. In Bezug auf letztere

wurden die bisher als vorläufig definierten Entitäten mit *NPM1*- oder *CEBPA*-Mutation als eigenständig aufgenommen. Zwei neue Veränderungen wurden als vorläufige hinzugefügt in Form der „AML mit mutiertem *RUNX1*“ sowie der „AML mit *BCR-ABL1*-Translokationen“. In diesem Rahmen wurde die bis dato favorisierte Linie verlassen, genetische Veränderungen als krankheitsdefinierend zu nennen, welche bevorzugt in einer Krankheitsgruppe auftreten. Beispielsweise sind *RUNX1*-Mutationen häufig ebenfalls bei einem myelodysplastischem Syndrom (MDS) nachzuweisen, hier sind sie aber als AML-definierend genannt.

Ein weiteres Beispiel ist *BCR-ABL*, bis dato doch in erster Linie mit der CML und Philadelphia-positiven ALL assoziiert, dessen Translokation nun auch als vorläufige Entität Einzug bei der AML gehalten hat [16].

<p>Myeloproliferative neoplasms (MPN)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronic myeloid leukemia (CML), BCR-ABL11 ▪ Chronic neutrophilic leukemia (CNL) ▪ Polycythemia vera (PV) ▪ Primary myelofibrosis (PMF) ▪ PMF, prefibrotic/early stage ▪ PMF, overt fibrotic stage ▪ Essential thrombocythemia (ET) ▪ Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS) MPN, unclassifiable
<p>Mastocytosis</p>
<p>Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1, or with PCM1-JAK2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFRA rearrangement ▪ Myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFRB rearrangement ▪ Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement ▪ Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1-JAK
<p>Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) ▪ Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), BCR-ABL12 ▪ Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) ▪ MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) ▪ MDS/MPN, unclassifiable
<p>Myelodysplastic syndromes (MDS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MDS with single lineage dysplasia ▪ MDS with ring sideroblasts (MDS-RS) ▪ MDS-RS and single lineage dysplasia ▪ MDS-RS and multilineage dysplasia ▪ MDS with multilineage dysplasia ▪ MDS with excess blasts

- MDS with isolated del(5q)
- MDS, unclassifiable
- Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood

Myeloid neoplasms with germ line predisposition

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

- AML with recurrent genetic abnormalities
- AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
- AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
- APL with PML-RARA
- AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
- AML with t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
- AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
- AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
- Provisional entity: AML with BCR-ABL1
- AML with mutated NPM1
- AML with biallelic mutations of CEBPA
- Provisional entity: AML with mutated RUNX1
- AML with myelodysplasia-related changes
- Therapy-related myeloid neoplasms
- AML, NOS
- AML with minimal differentiation
- AML without maturation
- AML with maturation
- Acute myelomonocytic leukemia
- Acute monoblastic/monocytic leukemia
- Pure erythroid leukemia
- Acute megakaryoblastic leukemia
- Acute basophilic leukemia
- Acute panmyelosis with myelofibrosis
- Myeloid sarcoma
- Myeloid proliferations related to Down syndrome
- Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
- Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

Acute leukemias of ambiguous lineage

- Acute undifferentiated leukemia
- Mixed phenotype acute leukemia
- (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
- MPAL with t(v;11q23.3); KMT2A rearranged
- MPAL, B/myeloid, NOS
- MPAL, T/myeloid, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

- B-Lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);KMT2A rearranged
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1

- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
- Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like
- Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

- Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
- Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Tabelle 4: WHO-Klassifikation myeloischer Neoplasien und akuter Leukämien 2016 [16]

Ergänzend zu dieser neuen WHO-Klassifikation beschrieben Döhner et al. quasi zeitgleich bereits drei weitere Kategorien als Ergebnis einer großen, retrospektiven Studie an 1540 AML-Patienten (siehe unten) in Form von AML mit Chromatin-Spliceosom-Defekten, *TP53*-Aneuploidie sowie *IDH2R172*-Mutationen [17, 18].

Table 1. Proposed Genomic Classification of Acute Myeloid Leukemia (AML).

Genomic Subgroup	Frequency in the Study Cohort (N=1540)	Most Frequently Mutated Genes*
	no. of patients (%)	
AML with <i>NPM1</i> mutation	418 (27)	<i>NPM1</i> (100), <i>DNMT3A</i> (54), <i>FLT3</i> ^{ITD} (39), <i>NRAS</i> (19), <i>TET2</i> (16), <i>PTPN11</i> (15)
AML with mutated chromatin, RNA-splicing genes, or both†	275 (18)	<i>RUNX1</i> (39), <i>MLL</i> ^{PTD} (25), <i>SRSF2</i> (22), <i>DNMT3A</i> (20), <i>ASXL1</i> (17), <i>STAG2</i> (16), <i>NRAS</i> (16), <i>TET2</i> (15), <i>FLT3</i> ^{ITD} (15)
AML with <i>TP53</i> mutations, chromosomal aneuploidy, or both‡	199 (13)	Complex karyotype (68), -5/5q (47), -7/7q (44), <i>TP53</i> (44), -17/17p (31), -12/12p (17), +8/8q (16)
AML with <i>inv(16)(p13.1;q22)</i> or <i>t(16;16)(p13.1;q22)</i> ; <i>CBFB-MYH11</i>	81 (5)	<i>inv(16)</i> (100), <i>NRAS</i> (53), +8/8q (16), +22 (16), <i>KIT</i> (15), <i>FLT3</i> ^{TKD} (15)
AML with biallelic <i>CEBPA</i> mutations	66 (4)	<i>CEBPA</i> ^{biallelic} (100), <i>NRAS</i> (30), <i>WT1</i> (21), <i>GATA2</i> (20)
AML with <i>t(15;17)(q22;q12)</i> ; <i>PML-RARA</i>	60 (4)	<i>t(15;17)</i> (100), <i>FLT3</i> ^{ITD} (35), <i>WT1</i> (17)
AML with <i>t(8;21)(q22;q22)</i> ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	60 (4)	<i>t(8;21)</i> (100), <i>KIT</i> (38), -Y (33), -9q (18)
AML with <i>MLL</i> fusion genes; <i>t(x;11)(x;q23)</i> §	44 (3)	<i>t(x;11q23)</i> (100), <i>NRAS</i> (23)
AML with <i>inv(3)(q21q26.2)</i> or <i>t(3;3)(q21;q26.2)</i> ; <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EVI1)</i>	20 (1)	<i>inv(3)</i> (100), -7 (85), <i>KRAS</i> (30), <i>NRAS</i> (30), <i>PTPN11</i> (30), <i>ETV6</i> (15), <i>PHF6</i> (15), <i>SF3B1</i> (15)
AML with <i>IDH2</i> ^{R172} mutations and no other class-defining lesions	18 (1)	<i>IDH2</i> ^{R172} (100), <i>DNMT3A</i> (67), +8/8q (17)
AML with <i>t(6;9)(p23;q34)</i> ; <i>DEK-NUP214</i>	15 (1)	<i>t(6;9)</i> (100), <i>FLT3</i> ^{ITD} (80), <i>KRAS</i> (20)
AML with driver mutations but no detected class-defining lesions	166 (11)	<i>FLT3</i> ^{ITD} (39), <i>DNMT3A</i> (16)
AML with no detected driver mutations	62 (4)	
AML meeting criteria for ≥2 genomic subgroups	56 (4)	

* Genes with a frequency of 15% or higher are shown in descending order of frequency. Key contributing genes in each class are shown in boldface type.

† Classification in this subgroup requires one or more driver mutations in *RUNX1*, *ASXL1*, *BCOR*, *STAG2*, *EZH2*, *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*, or *MLL*^{PTD}. In the presence of other class-defining lesions — namely, *inv(16)*, *t(15;17)*, *t(8;21)*, *t(6;9)*, *MLL* fusion genes, or complex karyotype or driver mutations in *TP53*, *NPM1*, or *CEBPA*^{biallelic} — two or more chromatin-spliceosome mutations are required.

‡ Classification in this subgroup requires *TP53* mutation, complex karyotype, or in the absence of other class-defining lesions, one or more of the following: **-7/7q**, **-5/5q**, **-4/4q**, **-9q**, **-12/12p**, **-17/17p**, **-18/18q**, **-20/20q**, **+11/11q**, **+13**, **+21**, or **+22**.

§ Multiple fusion partners for *MLL* were found, with the clinical implications depending on the specific fusion partner.

Tabelle 5: Vorgeschlagene genomische Klassifikation der AML [17, 18]

Basierend auf der Ätiologie allein kann die AML auch unterteilt werden in drei Kategorien. Diese sind die *de novo*-AML, die *secondary* AML (basierend auf einem MDS oder anderen myeloproliferativen Erkrankungen) sowie die Therapie-assoziierte AML (nach vorangegangener Therapie mit Zytostatika und/oder Strahlentherapie) [19].

1.1.5 Diagnose

Basis einer AML-Diagnostik ist immer eine suspekta Veränderung im peripheren Blutbild im Rahmen einer klinischen oder hausärztlichen laborchemischen Routinediagnostik.

Die Diagnose einer AML ist vielschichtig und in der heutigen Zeit von vielen Schritten und Methoden gekennzeichnet, welche im Folgenden beleuchtet werden sollen.

Basisvoraussetzung zur Diagnose einer AML bei bestehendem klinischen Verdacht ist das Durchführen einer Knochenmarkpunktion. Das dabei gewonnene Material wird in erster Instanz zytomorphologisch untersucht.

1.1.5.1 Zytomorphologie und Zytochemie

Die Zellen des Knochenmarks werden nach Anfärbung mit spezifischen Farbstoffen mikroskopisch betrachtet und beurteilt. Die gängigsten Färbungen und Basis der hämatologischen Diagnostik sind die May-Grünwald- sowie die Giemsa-Färbung. Einige weitere Färbemethoden sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Pappenheim-Färbung (Giemsa- & May-Grünwald-Färbung)	Übersichtsfärbung
Alpha-Naphtylacetatesterase-Reaktion (EST)	Nachweis monozytär differenzierter Zellen
Berliner-Blau-Reaktion	Nachweis von extrazellulärem (Markbröckel) und intrazellulärem (z.B. Sideroblasten) Eisen
Brillantkresylblau	Nachweis der Substantia granulofilamentosa in Retikulozyten
Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS)	Nachweis von glykogenhaltigen Zellen (z.B. bei Erythroleukämie)
Peroxidase-Reaktion (POX)	Nachweis granulozytär differenzierter Zellen
Saure Phosphatase (SP)	Charakterisierung neoplastischer lymphatischer Zellen (z.B. T-ALL)

Tabelle 6: Übersicht über gängige zytomorphologische und –chemische Färbungen [20-22]

Die Beurteilung der Knochenmarkpräparate sollte zunächst eine Aussage über den Zellgehalt beinhalten, sodann eine Quantifizierung der kernhaltigen Zellen (Myelogramm), die die folgenden Kategorien enthält.

Prozentualer Zellanteil im normalen Knochenmarkpräparat in %	
Myeloblasten	0-3
Promyelozyten	2-5
Myelozyten	8-17
Metamyelozyten	10-25
Stabkernige neutrophile Granulozyten	8-20
Segmentkernige neutrophile Granulozyten	8-16
Eosinophile Granulozyten	2-6
Basophile Granulozyten	0-1
Monozyten	0-3
Proerythroblasten	0-2
Basophile Erythroblasten	1-4
Polychromatische Erythroblasten	12-24
Orthochromatische Erythroblasten	2-24
Lymphozyten	10-20
Plasmazellen	0-3
Megakaryozyten	0-1

Tabelle 7: Übersicht über die reguläre Zellverteilung in einem Knochenmarkpräparat [20-22]

Zeigt sich dabei zytomorphologisch ein Blastenanteil von mindestens 20%, so muss gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation von einer akuten Leukämie ausgegangen werden. Im Falle einer nicht hinreichenden Probengewinnung (*Punctio sicca*) muss zwingend ein Beckenkammstanzzylinder gewonnen werden.

Morphologisch variieren AML-Blasten in ihrer Größe von nahezu Lymphozyten-Größe bis hin zu Monozyten-Größe und mehr. Sie zeichnen sich üblicherweise durch das Vorhandensein von mehreren Nucleoli aus.

Im Falle von Leukämien reicht diese Beurteilung aber in der Regel nicht aus, da Zellen unterschiedlicher Leukämieformen oftmals sehr ähnlich aussehen.

Aus diesem Grund kommen zytochemische Färbeverfahren zum Einsatz. Durch diese Techniken sind Leukämiezellen mitunter zu unterscheiden oder als solche zu erkennen. Viele dieser Färbeverfahren sind aufgrund des diagnostischen Fortschritts heute in den Hintergrund getreten, manche werden aber immer noch verwendet.

Das Prinzip dieser diagnostischen Methode basiert auf einer chemischen Reaktion, mit deren Hilfe Zellen und deren Bestandteile angefärbt werden. Bei der alkalischen Leukozyten-Phosphatase (ALP) wird das zugegebene Reagenz durch Zellen, die eine Phosphatase haben, zu einem braunen Farbstoff umgewandelt. Bedeutend ist die Färbung auch heute noch bei der Abgrenzung zur CML, da die ALP bei dieser Erkrankung stark vermindert ist.

Das Färbeprinzip ist gleich im Falle der unspezifischen Esterase. Hier erfolgt die Braunfärbung durch alle Esterase-haltigen Zellen. Die diagnostische Bedeutung bei der AML liegt darin begründet, dass Esterase-positive Blasten für einen monozytären Ursprung sprechen und damit für das Vorliegen einer monozytären Leukämie.

Als zusätzliches Beispiel lässt sich die Myelo-Peroxidase (POX) nennen. Hier kommt es durch das zugeführte Reagenz bei Esterase-haltigen Zellen zu einer bräunlich-schwarzen Verfärbung. Diese Methode dient der Differenzierung myeloischer und lymphatischer Leukämien, da POX-positive Zellen für eine myeloische Herkunft sprechen (siehe Tabelle 6). Allerdings schließt eine POX-Negativität eine myeloische Herkunft auch nicht aus.

Die Vorteile der zytomorphologischen und zytochemischen Diagnostik bestehen in der verhältnismäßig schnellen und einfachen Durchführbarkeit, sowie geringen Kosten. Der Nachteil ist die subjektive Beurteilung durch den Untersucher sowie die Notwendigkeit eines großen Erfahrungsschatzes in der Beurteilung.

1.1.5.2 Immunphänotypisierung

Durchflusszytometrie (FACS):

Als Immunphänotypisierung wird die Untersuchung bezeichnet, bei der die verschiedenen Zellen bestimmten Typen und Herkünften zugeordnet werden.

Der Name Durchflusszytometrie besagt, dass Zellen, in diesem Falle aus dem Blut oder Knochenmark, im Rahmen der Untersuchung eine enge Glaskapillare passieren. Bei der Kapillarpassage werden sie mittels eines Lasers bestrahlt. Das dabei entstehende Fluoreszenzsignal wird schließlich gemessen und ausgewertet.

Die oben genannte Bezeichnung FACS-Analyse entstammt dem Englischen Sprachgebrauch (*Fluorescence Activated Cell Sorter*). Sie rührt daher, dass viele der Geräte die Zellen bei der Kapillarpassage nicht einfach nur einteilen. Sie sind vielmehr auch in der Lage diese zu sortieren. Prinzipiell ist diese Funktion aber eher in der Forschung von Bedeutung, allerdings hat sich der Name FACS aber im klinischen Sprachgebrauch auch für die reine Analyse eingebürgert.

Bei dieser diagnostischen Methode erfolgt eine Bestimmung spezifischer Oberflächenantigene myeloischer und lymphatischer Zellen. Im Mittelpunkt steht dabei die vorherige Inkubation der Zellsuspension mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern oder sonstigen Fluoreszenzfarbstoffen. Die Spezifität wird durch den verwendeten Antikörper oder den freien Farbstoff determiniert. Diese sind gegen bestimmte Oberflächenproteine (z. B. Proteine der CD-Klassifizierung; CD = *cluster of differentiation*) gerichtet, beispielsweise CD33 im Falle myeloischer, CD4 im Falle lymphatischer Zellen. Für die Diagnostik und Differenzierung der lymphatischen Leukämie ist die FACS-Analyse heutzutage unverzichtbarer Bestandteil, aber auch in Bezug auf die AML gehört sie heute zum etablierten Standard. Für die AML wichtige und charakterisierende Oberflächenantigene sind folgend zusammengefasst (Tabelle 8).

Expression von Diagnosemarkern	
Diagnose der akuten myeloischen Leukämie	
Vorläuferstufe	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Granulozytäre Marker	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, Myeloperoxidase (cMPO)
Monozytäre Marker	Unspezifische Esterase (NSE), CD11c, CD14, CD64, Lysozym, CD4, CD11b, CD36, NG2
Megakaryozytäre Marker	CD41 (Glykoprotein IIb/IIIa), CD61 (Glykoprotein IIIa), CD42 (Glykoprotein 1b)
Erythrozytäre Marker	CD235a
Diagnose der gemischt phänotypischen akuten Leukämie	
Myeloische Linie	MPO oder Hinweis für monozytäre Differenzierung (mindestens 2 der folgenden: NSE, CD11c, CD14, CD64, Lysozym)
B-Zell-Linie	CD19 (stark) mit mindestens 1 der folgenden: CD79a, cCD22, CD10, oder CD19 (schwach) mit mindestens 2 der folgenden: CD79a, cCD22, CD10
T-Zell-Linie	cCD3, or surface CD3

Tabelle 8: Expression von Zelloberflächen- und zytoplasmatischen Markern für die Diagnose der akuten myeloischen Leukämie sowie der gemischt-phänotypischen akuten Leukämie [15]

Die Identifizierung dieser Oberflächenantigene in leukämischen Blasten erlaubt darüber hinaus eine Objektivierung der Remissionsqualität von Patientinnen und Patienten im Rahmen einer Therapie.

Die Vorteile der Immunphänotypisierung liegen in ihrer hohen Verlässlichkeit und dem weitreichenden diagnostischen Nutzen. Die Nachteile der Methode sind die immer noch hohen Kosten und der ebenfalls hohe methodische Aufwand, der diese Diagnostik vorwiegend auf Großlabore und spezielle Forschungslabore beschränkt.

1.1.5.3 Zytogenetik

Auch zytogenetische Untersuchungen spielen bei der Diagnostik hämatologischer Erkrankungen eine große Rolle. Viele zytogenetische Aberrationen haben gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation, wie oben bereits beschrieben, entitätsdefinierenden Charakter oder dienen als wichtiger Leitbefund. Darüber hinaus kann die Zytogenetik wichtige prognostische Informationen liefern. Generell wird eine Analyse des vollständigen Chromosomensatzes an Metaphasen von der Untersuchung einzelner Loci per Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), welche in der Regel an Interphase-Zellen durchgeführt wird, unterschieden.

Während der Karyotyp umfassend Auskunft über strukturelle (z.B. Translokationen) und numerische (z.B. Aneuploidie) Anomalien geben kann, ist diese Methode relativ wenig sensitiv (ca. 1:25-50). FISH-Untersuchungen liefern dagegen nur Informationen zum untersuchten Chromosomlocus, sind in der Regel jedoch etwas sensitiver (ca. 1:200-500).

Die Analyse des Chromosomensatzes im Rahmen der AML-Diagnostik gehört heutzutage zu den unabdingbaren Basismethoden. Einerseits geht es dabei um die Sicherung der eigentlichen Diagnose, andererseits um die Abschätzung der Prognose des Patienten, welche anhand des Karyotyps annähernd eingeschätzt werden kann.

Sowohl strukturelle als auch numerische Aberrationen können unter Zuhilfenahme eines internationalen Nomenklaturschemas zytogenetisch exakt beschrieben werden. Numerische Chromosomenaberrationen sind beispielsweise Monosomien, charakterisiert durch den Verlust eines Chromosoms, und Trisomien mit entsprechendem Zugewinn eines Chromosoms.

Gekennzeichnet sind strukturelle Chromosomenaberrationen durch verschiedene Mechanismen. Dabei treten beispielsweise Translokationen (Austausch von Anteilen zwischen bestimmten Chromosomen), Deletionen (Verluste von Chromosomenanteilen) oder Inversionen (komplette Drehung eines Abschnittes um 180° innerhalb des betroffenen Chromosoms) sowie potentielle Isochromosomen auf. Letztere sind gekennzeichnet durch das Bestehen aus zwei langen und zwei kurzen Armen in Verbindung mit dem Verlust des jeweils anderen Armes.

Die oben bereits genannte FISH-Technik funktioniert auf der Basis einer DNA-Sonden-Hybridisierung um damit spezifische chromosomale Strukturen auszumachen. Zur

Anwendung kommen dabei verschiedene Sonden, die gezielt spezifische Gene, die Zentromerregion von bestimmten Chromosomen oder aber auch ganze Chromosomen markieren. Dies geschieht mit Hilfe einer Denaturierung der Patienten- und Sonden-DNA in Form einer Auftrennung der bestehenden Doppelhelix. Bei der anschließenden Renaturierung kommt es zu einer Verbindung der Sonden mit den komplementären Bereichen der Patienten-DNA.

Der Nachteil der FISH-Technik besteht darin, dass man ausschließlich über die spezifischen Bereiche Informationen erhält, für die gezielt Sonden eingesetzt werden. Das bedingt, dass man Technik-vermittelt, auch aufgrund der enormen Zahl an potentiellen Aberrationen bei der AML, im Rahmen eines diagnostischen Screenings mittels FISH nur einen minimalen Anteil der vermeintlich bestehenden Aberrationen erfasst. Besteht allerdings eine gezielte Fragestellung, beispielsweise nach der Translokation t(15;17)(q22;q12) im Falle einer Promyelozytenleukämie, ist die Methode etabliert und sehr zuverlässig.

Bereits zu Beginn des Jahrtausends wurde beschrieben, dass der Karyotyp der leukämischen Blasten einen wichtigen prognostischen Parameter bei der AML darstellt [23-27].

Die zunehmend genaueren und weitreichenderen Untersuchungstechniken im Hinblick auf die Zytogenetik waren darüber hinaus begründend für weitere, spezifische molekulargenetische Untersuchungen. Diese führten schließlich zur genauen Bestimmung und Identifizierung von Genen und Genloci, welche ursächlich an der Pathogenese der AML und von Leukämien allgemein beteiligt sind (siehe unten).

Im Falle der *de novo*-AML sind inzwischen einige spezifische Aberrationen bekannt, die eigenständige Entitäten der AML definieren. Inzwischen sind diese als wichtiges Klassifikationskriterium fester Bestandteil in den WHO-Klassifikationen der AML.

Tabelle 9 gibt Aufschluss über einige wichtige Aberrationen in Bezug auf die *de novo*-AML.

Chromosomenaberration	Gen-Rearrangement	FAB-Subtyp	Inzidenz (%)
t(8;21)(q22;q22)	AML1-ETO	M2/M1	8-12
inv(16)(p13q22)	CBFβ-MYH11	M4Eo	8-12
t(15;17)(q22;q12)	PML-RARα	M3/M3v	4-6
t(9;11)(p22;q23)	MLL-AF9	M5a	1-3
t(6;9)(p23;q34)	DEK-CAN	M1/M2	(selten)
inv(3)(q21q26)	-	-	1-2
+8 allein	-	-	5-10
+11 allein	-	M1/M2	1
Komplex aberranter Karyotyp (>= 3 numerische und/oder strukturelle Chromosomenaberrationen)	-	-	10-20

Tabelle 9: Häufige Chromosomenaberrationen bei der *de novo*-AML [14, 28]

Wiederkehrende chromosomale Aberrationen finden sich in knapp 50% aller erwachsenen Patienten mit primärer AML und sind seit langem als auslösende Faktoren der Krankheit bekannt [24].

Einige der oben genannten Anomalien, insbesondere $t(8;21)(q22;q22)$, $t(15;17)(q22;q12)$ und $inv(16)(p13q22)$, sind vergesellschaftet mit einer längeren Remission und einem verbesserten Überleben. Dahingegen stellen Veränderungen an den Chromosomen 5 und 7 sowie komplexe Karyotype eine ungünstige Prognose dar [29]. Als solche komplexen Karyotypen gelten mehr als 3 chromosomale Aberrationen [4].

Interessanterweise zeigen sich in der herkömmlichen zytogenetischen Analyse aber 40-50% der Fälle als sogenannte zytogenetisch normale AML (CN-AML) ohne identifizierbare Veränderungen [30].

Diese Gruppe beweist darüber hinaus eine weitreichende klinische Heterogenität in Bezug auf Therapieansprechen und Überleben. Hier ist inzwischen die ergänzende molekulargenetische Diagnostik von elementarer Bedeutung.

1.1.5.4 Molekulargenetik

Wie oben bereits beschrieben kommt der Molekulargenetik in der heutigen Zeit eine ausgesprochen wichtige und weitreichende Bedeutung in der Diagnostik und Prognoseabschätzung von AML-Patienten zu. In diesem Zusammenhang soll auf die entscheidenden aktuellen Punkte und Mutationen ausführlicher eingegangen werden.

Technisch basieren viele molekulargenetische Untersuchungsverfahren auf dem Grundprinzip der Polymerasekettenreaktion (PCR). Die hierbei entstehenden Amplifikate können durch elektrophoretische oder fluoreszenzgestützte Methoden dargestellt werden. Letztere ermöglichen auch eine Quantifizierung im Ausgangsmaterial.

In deutlich zunehmendem Maße kommen in der heutigen Zeit Sequenzierungstechniken zur Anwendung, welche vielfach noch auf dem Kettenabbruchprinzip nach Sanger basieren [31-36]. Dabei wird in der Regel eine doppelsträngige Sequenzierung vorgenommen, da diese die Fehlerwahrscheinlichkeit des diagnostischen Verfahrens reduziert. Die Auswertung bzw. der Abgleich der ermittelten Nukleinsäuresequenz mit entsprechenden öffentlichen Datenbanken erfordert spezielle Expertise. Das gilt in besonderem Maße, wenn sie variable Genregionen betrifft.

Eine neuere Entwicklung innerhalb der Molekulargenetik ist die Anwendung von genomischen Hochdurchsatzverfahren. Diese Verfahren ermöglichen die gleichzeitige (parallele) Sequenzierung einer Vielzahl von Genabschnitten oder Genen oder sogar des gesamten Genoms. Obwohl diese Verfahren wirtschaftlich erschwinglicher, methodisch einfacher und auch im zeitlichen Aufwand schneller werden, handelt es sich immer noch um eine Methodik, die eine hochkomplexe Datenanalyse nach sich zieht. Darüber hinaus ist der

klinische Stellenwert speziell zur Prognose vieler neuer molekularer Aberrationen noch nicht weitreichend geklärt, so dass hier eine wichtige Aufgabe für die Zukunft liegen wird.

Im speziellen Bezug zur AML haben verschiedene Studien in den vergangenen zehn Jahren gezeigt, dass das Vorliegen oder auch die Abwesenheit spezifischer Gen-Mutationen und die damit verbundene Änderung in der Expression die AML als solche weitergehender klassifizieren kann und ein maßgeblicher Effekt auf die Prognose vorliegt [11, 19, 37].

Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Gruppe von Patienten mit dem Bild einer zytogenetisch normalen AML (CN-AML) zu. Mit der progredienten Weiterentwicklung der entsprechenden Sequenzierungsverfahren ist die genetische Landkarte der CN-AML inzwischen deutlich besser definiert. Hierbei wurde gezeigt, dass jeder Fall im Durchschnitt von 13 Mutationen betroffen ist, von denen acht als zufällige Mutationen („*passenger mutations*“) und fünf als rekurrente Mutationen („*driver mutations*“) identifiziert werden konnten [11].

Dabei konnten bedeutende sowie bestimmende molekulare Veränderungen entdeckt werden, welche inzwischen im klinischen Alltag zur Prognoseabschätzung und Hilfe zur Therapieentscheidung verwendet werden. Die wichtigsten sollen im Folgenden beleuchtet werden.

1.1.5.4.1 Nucleophosmin 1 (NPM1)-Mutationen

Nucleophosmin 1 (NPM1)-Mutationen sind die mit 25-30% am häufigsten vorkommenden Mutationen im Bereich der AML. Weibliche Patienten sind dabei häufiger betroffen [38, 39].

Diese Mutation führt zu einer aberranten Expression des *NPM1*-Proteins im Zytoplasma und damit zu einer myeloischen Proliferation und Leukämieentwicklung [39, 40].

Klinisch ist die Mutation assoziiert mit einer monozytären Morphologie und in Abwesenheit der *FLT3-ITD*-Mutation (siehe unten) mit einer günstigen klinischen Prognose verbunden. Der Grund dafür ist bis heute nicht abschließend geklärt. Man fand heraus, dass *NPM1*-Mutationen zu einer höheren Sensibilität gegenüber intensiver Chemotherapie sowohl bei jungen als auch bei älteren Patienten führen, worin möglicherweise eine Begründung liegt [41].

NPM1-Mutationen treten gehäuft mit anderen genetischen Veränderungen auf wie „+8“, *DNMT3A*-Mutationen, *FLT3-ITD* (in 40% der Fälle), *FLT3-TKD* (10-15%) sowie *IDH*-Mutationen (25%) [37, 42].

1.1.5.4.2 DNA Methyltransferase 3A (DNMT3A)-Mutationen

Mutationen im Methyltransferase 3A-Gen treten in etwa 20% aller AML-Fälle und in ca. 35% der CN-AML-Fälle auf [43]. Dabei sind Punktmutationen im Arginin-Codon 882 (*R882*-

DSNMT3A) weiter verbreitet als jene mit anderem Locus (*non-R882-DSNMT3A*). Sie sind verantwortlich für einen Defekt in normaler Hämatopoese und Methylierung [42]. *DNMT3A-Mutationen* treten bereits im frühen Krankheitsverlauf auf und sind auch im Falle einer Remission weiterhin nachweisbar [44].

Die prognostische Bedeutung von *DNMT3A-Mutationen* ist negativ. Frühere Studien zeigten bereits einen ungünstigen Verlauf in CN-AML-Patienten [42]. Diese Effekte imponierten allerdings altersabhängig. Junge Patienten mit *non-R882-DNMT3A* zeigten ein kürzeres krankheitsfreies Intervall und Gesamtüberleben nach Anpassung an klinische und andere molekularpathologische prognostische Parameter, als dies bei älteren Patienten im Falle der *R882-DNMT3A-Mutation* der Fall war [42].

Eine größere Studie mit insgesamt 1700 AML-Patienten wiederum fand keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben im Rahmen der Endpunkte der Studie [45].

Kürzlich zeigte sich für *DNMT3A-Mutationen* ein ungünstiger Verlauf im Falle einer Behandlung mit der Standarddosis von Anthrazyklinen (siehe unten) im Rahmen der Induktionstherapie. Diese Gruppe wird favorisiert für eine Hochdosis-Therapie [46].

1.1.5.4.3 FLT3-Mutationen

Erstmals in 1991 beschrieben wurde *FLT3* entdeckt als stark exprimierter Marker in hämatopoetischen Stammzellen mit einer wichtigen Rolle hinsichtlich Zellüberleben und Proliferation [47, 48].

Interne Tandem-Duplikationen (ITD) im Bereich der juxta-membranösen Domäne der zweiten Tyrosinkinase-Domäne des *FLT3*-Gens werden in ca. 20% aller AML-Fälle und in 30-45% der CN-AML-Fälle gefunden [4, 29]. Beide Mutationstypen aktivieren den *FLT3*-Signalweg und begünstigen eine blastäre Proliferation [29, 49]. Klinisch imponieren diese Patienten oftmals mit einer stark erhöhten Leukozytenzahl und einer charakteristischen nukleären Invagination, welche oft als „*cuplike nucleus*“ beschrieben wird [29, 50].

Darüber hinaus wurde die *FLT3-ITD*-Mutation als erhöhtes Risiko für ein Rezidiv der Grunderkrankung identifiziert, währenddessen die prognostische Relevanz der *FLT3-TKD*-Mutation kontrovers diskutiert wird [49].

Die allgemeine Anerkennung, nach der *FLT3-ITD* mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist, liegt in der Eigenschaft der Bindungsdomäne und der entsprechenden *FLT3*-Allellast [29, 49, 51].

Studien haben gezeigt, dass nicht-juxtamembranöse *ITD*-Mutationen schlechter abschneiden als juxtamembranöse und mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind [49, 51].

In diesem Bereich wird aktuell intensiv mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren geforscht. Unglücklicherweise führen bis dato diese Inhibitoren, im Falle einer alleinigen Nutzung, nur

zu transienten Abfällen der Blastenzahlen. Darüber hinaus kommt es zu zeitnahen Entwicklung von Resistenzen [52].

1.1.5.4.4 Isocitrat Dehydrogenase-Mutationen (IDH)

Mutationen im *IDH 1*- und *2-Gen* sorgen für den Verlust der physiologischen Enzymfunktion und sind verantwortlich für den gleichzeitigen Neuerwerb der Enzyme alpha-Ketoglutarat in 2-Hydroxyglutarat umzuwandeln. Spezifische Mutationen im Bereich des Arginins im Codon 132 (R132) von *IDH 1* sowie der Codons 140 und 172 im Bereich *IDH2* konnten in 15-20% aller AML sowie in 25-30% alle CN-AML nachgewiesen werden [53].

IDH-Mutationen, insbesondere IDH 1, sind vergesellschaftet mit geringerem krankheitsfreiem und generellem Überleben in CN-AML-Fällen mit begleitender *NPM1*-Mutation und *FLT3 Wild Type* [53, 54].

1.1.5.4.5 10-11-Translokation (TET2)-Mutationen

Die *10-11-Translokation (TET2)* wird in 10-25% aller AML-Fälle gefunden [55].

Generell sind *TET2*-Mutationen mit dem Verlust der entsprechenden Funktion verbunden, sogenannte „*loss of function-mutations*“. Trotz verschiedener Studien bleibt ihre prognostische Relevanz nicht eindeutig geklärt. Metzeler et al. beschrieben *TET2*-Mutationen als ungünstigen Faktor für eine komplette Remission und ein generelles Überleben [56].

Gaidzik et al. wiederum beschrieben keinen prognostischen Effekt von *TET2*-Mutationen [57].

1.1.5.4.6 RUNX1-Mutationen

RUNX1 ist bekannt als wichtiger Faktor in der normalen Hämatopoese [58].

Zuvor beschrieben als AML1-Protein oder Kernbindender Faktor Alpha-2 befindet sich *RUNX1* auf dem Chromosom 21 und ist häufig transloziert mit dem *ETO/MTG8/RUNX1T1*-Gen auf Chromosom 8q22. Das resultierende Fusionsprotein ist *AML1-ETO* oder *t(8;21)(q22;q22)* [59].

RUNX1-Mutationen werden in 5-15% der AML-Erkrankungen gefunden und sind assoziiert mit einer Trisomie 13, Trisomie 21, einer Abwesenheit von *NPM1* und älteren Patienten mit CN-AML [37]. Generell haben bisherige Studien gezeigt, dass *RUNX1-Mutationen* mit einer Resistenz gegenüber standardisierter Induktionstherapie in allen Altersstufen einhergehen [60].

1.1.5.4.7 CCAAT(CEBPA)-Mutationen

Der Transkriptionsfaktor *CCAAT alpha (CEBPA)* induziert die Differenzierung hämatopoetischer Zellen. Mutationen werden in 5-10% aller AML- und in 15-20% der CN-AML-Fälle beschrieben. Meistens findet sich eine Assoziation mit del(9q) [4, 61]. *CEBPA* ist ein wichtiger, aber auch kritischer kontrollierender Transkriptionsfaktor in der normalen Hämatopoese [62]. In Bezug auf die AML beinhalten *CEBPA*-Mutationen für gewöhnlich eine Doppelmutation, welche oftmals eine Kombination aus N-terminaler und bZIP-Genmutation beinhaltet. Wichtig erscheint, dass lediglich eine biallele Mutation, nicht eine einfache *CEBPA*-Mutation, eine bessere Prognose im Rahmen der Therapie darstellt [63]. AML mit einer singulären *CEBPA*-Mutation erscheinen mit der gleichen Überlebensrate wie *Wildtyp-CEBPA* [37, 64].

1.1.5.4.8 ASXL1-Mutationen

ASXL1-Mutationen sind „*loss of function*“-Mutationen, welche in 5-10% der AML-Fälle auftreten [65].

Die Funktion des Proteins ist bis dato noch nicht weitreichend verstanden, aber sie wird als wichtige Funktion in der epigenetischen Regulation vermutet, beispielsweise im Bereich der Histon- oder DNA-Modifikationen [57].

Diese Mutationen weisen einen in etwa fünfmalig erhöhten Anteil im Bereich älterer Menschen auf [65]. Bei älteren Patienten sind *ASXL1-Mutationen* häufig vergesellschaftet mit t(8;21), *Wild Typ-NPM1*, Abwesenheit von *FLT3-ITD* sowie *CEBPA-Mutationen* und sind mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert [66, 67].

1.1.5.4.9 MLL-Mutationen

Die *Mixed Lineage Leukemia (MLL)-Mutation (11q23)* kodiert für ein Protein, welches Histon-Methyltransferase-Aktivität beinhaltet [68].

Translokationen im Bereich dieses Gens führen zu aggressiver akuter lymphoblastischer oder myeloischer Leukämie mit schlechter Prognose für die Betroffenen [58].

Zusätzlich konnten partielle „in tandem-Duplikationen“ des *MLL-Gens (MLL-PTD)* gehäuft bei älteren Patienten mit CN-AML sowie in Fällen mit Trisomie 11 nachgewiesen werden [15, 69].

Bei Erwachsenen mit AML beträgt das Auftreten von *MLL-Mutationen* etwa 11%. Zusammen mit dem Auftreten von *MLL-PTD* ist es verbunden mit einer schlechten Prognose im Vergleich zur CN-AML ohne *MLL-PTD* [70].

1.1.5.4.10 TP 53-Mutationen

Das Tumor-Suppressor-Gen 53 wird in 8-14% aller AML-Fälle gefunden. Diese Mutationen werden in erster Linie bei AML mit komplexen Karyotypen nachgewiesen (69%). Generell sind *TP53*-Mutationen mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert, in erster Linie mit einer deutlichen Chemotherapie-Resistenz [71].

1.1.5.4.11 C-KIT-Mutationen

Der *KIT*-Tyrosinkinase-Rezeptor ist ein wichtiger Bestandteil der normalen Hämatopoese [72].

Insgesamt erscheint diese Mutation im Bereich der AML selten, allerdings in etwa 22-29% der Fälle in CBF-Mutationen apparent. *KIT*-Mutationen sind assoziiert mit einem höheren Risiko für ein Rezidiv der Grunderkrankung und generell schlechterem Gesamtüberleben. Insbesondere *KIT*-Mutationen im Bereich der Codons 816 werden mit schlechterem Outcome in Verbindung gebracht, was in besonderem Maße für Patienten mit $t(8;21)(q22;q22)$ gilt [73].

Studien haben später gezeigt, dass Patienten mit *CBF-AML-KIT* ein schlechteres Gesamtüberleben zeigen im Vergleich zu Patienten mit *Wild-Typ-KIT*, aber nicht im Vergleich zu Patienten mit $inv(16)(p13.1q22)$ [74]. Interessanterweise konnten diese Mutationen als Ziel für Tyrosinkinase-Inhibitoren ausgemacht werden, beispielsweise Dasatinib [72].

Nach einer medianen Zeit von 21 Monaten mit Dasatinib-Medikation zeigten sich vergleichbare Ergebnisse im Vergleich zu *Wild-Typ-KIT*-Patienten.

Einen Überblick über signifikante und klinisch wichtige Genmutationen bei Erwachsenen mit AML gibt Tabelle 10.

Table 1. Frequency and Clinical Significance of Recurrent Gene Mutations in Adults with AML.*

Mutated Gene	Frequency % of patients	Clinical Significance
<i>NPM1</i>	25–35	AML with an <i>NPM1</i> mutation is a clinicopathologic entity Most frequent in cytogenetically normal AML (45–60% of cases); frequently associated with other mutations (e.g., <i>FLT3</i> -ITD and mutations in <i>DNMT3A</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , and <i>TET2</i>) In younger patients, cytogenetically normal AML with mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD is associated with a favorable outcome; in general, there is no benefit from allogeneic hematopoietic-cell transplantation in first complete remission Older patients (>60 yr) with <i>NPM1</i> -mutated AML benefit from conventional intensive chemotherapy Genetic marker for assessment of minimal residual disease
<i>CEBPA</i>	6–10	Only AML with biallelic <i>CEBPA</i> mutations defines the clinicopathologic entity Incidence decreases with older age; associated with cytogenetically normal AML Associated with favorable outcome Associated with familial AML
<i>RUNX1</i>	5–15	Incidence increases with older age; associated with other mutations (e.g., in <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>IDH2</i> , and <i>KMT2A</i>) Associated with secondary AML evolving from a myelodysplastic syndrome <i>RUNX1</i> mutations predictive of resistance to induction therapy and of inferior outcome Associated with the autosomal dominant familial platelet disorder conferring a predisposition to AML
<i>FLT3</i> -ITD	Approx. 20	Most frequent in cytogenetically normal AML (28–34% of cases) Associated with unfavorable outcome, particularly in patients with a high mutant-to-wild-type ITD ratio, ITD insertion in the β 1-sheet of the tyrosine kinase 1 domain, or both Patients with <i>FLT3</i> -ITD–positive AML may benefit from allogeneic hematopoietic-cell transplantation in first complete remission; this beneficial effect may be restricted to patients with a high mutant-to-wild-type ITD ratio Tyrosine kinase inhibitors with activity against <i>FLT3</i> are in clinical development
<i>KIT</i>	<5	Mostly detected in core-binding factor AML (25–30% of cases) Confers unfavorable prognosis in AML with t(8;21); unfavorable effect in AML with inv(16)/t(16;16) less firmly established Tyrosine kinase inhibitors with activity against <i>KIT</i> are in clinical development
<i>NRAS</i>	Approx. 15	Most frequent in cytogenetically normal AML, AML with inv(16)/t(16;16), and AML with inv(3)/t(3;3) Mutant <i>RAS</i> may be predictive of sensitivity to cytarabine
<i>DNMT3A</i>	18–22	Early event in leukemogenesis Incidence increases with older age Most frequent in cytogenetically normal AML (30–37% of cases); associated with <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD mutations Moderate adverse effect on outcome; possibly limited to the unfavorable ELN molecular subgroup of cytogenetically normal AML Associated with clonal hematopoiesis in healthy elderly persons
<i>ASXL1</i>	5–17	Early event in leukemogenesis Incidence increases with older age Associated with secondary AML evolving from a myelodysplastic syndrome Frequent concurrent mutations (e.g., in <i>RUNX1</i> , <i>SRSF2</i> , and <i>IDH2</i>) <i>ASXL1</i> mutations predictive of inferior outcome Associated with clonal hematopoiesis in healthy elderly persons
<i>IDH1</i> and <i>IDH2</i>	<i>IDH1</i> , 7–14; <i>IDH2</i> , 8–19	Incidence of the <i>IDH2</i> ^{R140} mutation increases with older age <i>IDH1</i> and <i>IDH2</i> mutations most frequent in cytogenetically normal AML (25–30% of cases); association with <i>NPM1</i> mutations (except for <i>IDH2</i> ^{R172}) Prognostic significance dependent on mutational context (<i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD status) and on type of mutation (<i>IDH1</i> ^{R132} and <i>IDH2</i> ^{R172} with possible adverse effect, <i>IDH2</i> ^{R140} with possible favorable effect) <i>IDH1</i> and <i>IDH2</i> inhibitors are in clinical development <i>IDH1</i> and <i>IDH2</i> mutations may identify patients who are likely to have a response to pharmacologic BCL2 inhibition
<i>TET2</i>	7–25	Early event in leukemogenesis Incidence increases with older age Mutually exclusive of <i>IDH1</i> and <i>IDH2</i> mutations Prognostic significance is not finally established; in some studies, <i>TET2</i> mutations are associated with inferior survival among patients with cytogenetically normal AML or in the favorable ELN subgroup of cytogenetically normal AML Associated with clonal hematopoiesis in healthy elderly persons
<i>KMT2A</i> -PTD	5	Associated with cytogenetically normal AML (5–11% of cases) and trisomy 11 (up to 90% of cases) Possible moderate adverse effect on outcome, but not an independent prognostic factor
<i>TP53</i>	Approx. 8	Incidence increases with older age <i>TP53</i> alterations predominantly detected in AML with complex aberrant karyotype (deletions, mutation, or both in 56–78% of cases) Mutations associated with –5 or del(5q), –7 or del(7q), monosomal karyotype, and genomic complexity, among other factors <i>TP53</i> mutations confer very poor outcome

* Approx. denotes approximately, BCL2 B-cell CLL–lymphoma 2 protein, ELN European LeukemiaNet, ITD internal tandem duplication, KIT v-kit Hardy–Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homologue, and PTD partial tandem duplication.

Tabelle 10: Frequenz und klinische Signifikanz von wiederkehrenden Mutationen bei Erwachsenen mit AML [4]

Eine weitere graphische Darstellung über die Verteilung der verschiedenen Mutationen und deren Kombinationen illustriert Abbildung 1.

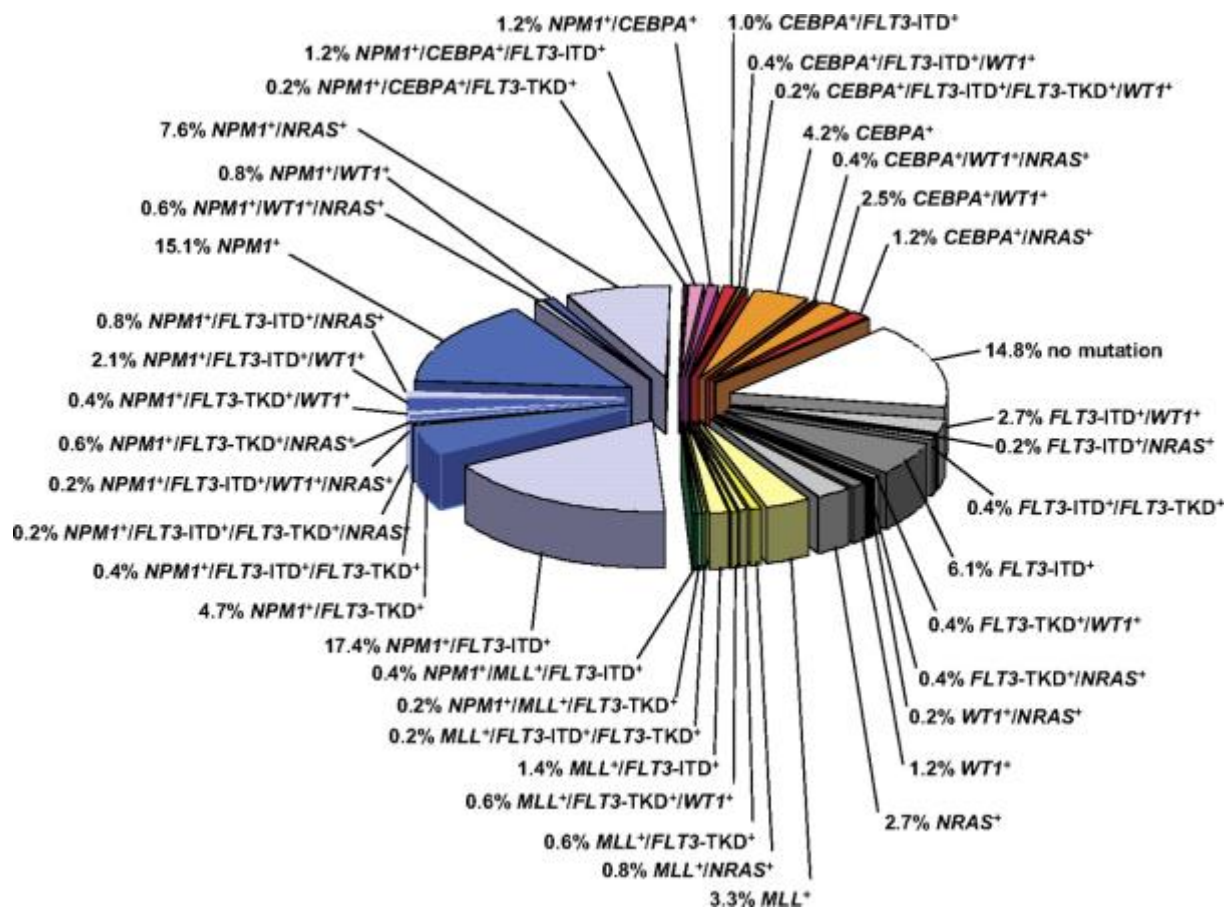


Abbildung 1: Molekulare Heterogenität von zytogenetisch normalen AML [15]

1.1.6 Prognosefaktoren

Im Rahmen dieser fortschreitenden Erkenntnisse ergaben sich in Verbindung mit etablierten Markern und klinischen Aspekten im Laufe der Jahre neue Anhaltspunkte zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit AML. Alle Faktoren zusammen beeinflussen die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges in Form einer kompletten Remission sowie deren Erhalt.

Die Basis und Grundlage bestimmen nach wie vor klinische und laborchemische Parameter, bei denen erfahrungsgemäß ein Lebensalter >60 Jahre, eine Laktatdehydrogenase (LDH) von >700U/l, hohe Leukozytenzahlen bei Diagnosestellung und entsprechende Komorbiditäten eine ungünstige Prognose bedeuten [75-81].

Im Jahre 2010 wurde das System des „*European Leukemia Net*“ (ELN) zur Risikoabschätzung von AML-Patienten unter Berücksichtigung von Zytogenetik und molekularen Veränderungen etabliert [15]. Die betroffenen Patienten wurden in vier unterschiedliche Risikogruppen klassifiziert. Diese wurden als günstig (1), intermediär 1(2), intermediär 2 (3), und ungünstig beschrieben (4). (siehe Tabelle 11).

Diesbezüglich zeigen sich als günstige Prognosen eine akute Promyelozytenleukämie (APL, t(15;17)(q22;q123), balancierte Abnormalitäten von t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13) und biallele *CEBPA*-Mutationen.

Intermediär 1 beinhaltet mutiertes *NPM1* mit *FLT3-ITD*, *Wild-Typ NPM1* mit oder ohne *FLT3-ITD*. Die Intermediär 2-Kategorie umfasst t(9;11), *MLLT3-MLL*. Komplexe Karyotypen (inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), *RPN1-EVI1*, *DEK-NUP214*, t(6,9)(p23;q34), t(6;11) oder monosomale Karyotypen sind mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet [15, 82].

Patienten mit einem monosomalen Karyotyp haben dabei eine sehr ungünstige Prognose (<4% Überleben innerhalb von vier Jahren) [83].

Ferner haben Studien gezeigt, dass ein Lebensalter >60 Jahren ein eigenständiger negativer Parameter ist, unabhängig von der bestehenden ELN-Klassifikation [82].

ELN genetische Risikogruppe	Subgruppen
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> mutiert ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) <i>CEBPA</i> mutiert (normaler Karyotyp)
Intermediär-I	mutiertes <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) Wildtyp <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) Wildtyp <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp)
Intermediär-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> , nicht als günstig oder ungünstig klassifizierte zytogenetische Anomalien
Ungünstig	inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearrangiert 5 oder del(5q); 7; abnl(17p); komplexer Karyotyp

Tabelle 11: ELN: Risikostratifikation hinsichtlich molekularer, genetischer und zytogenetischer Alterationen [82]

Döhner et al. konnten 2016 im Rahmen einer großen retrospektiven Analyse an 1540 AML-Patienten die Auswirkungen verschiedener Mutationen auf Krankheitsverlauf und Prognose zeigen und bekräftigen. Dabei konnten insgesamt 5234 sogenannte „*driver-mutations*“ ausgemacht und in verschiedener Form als tragende Rolle in der Pathogenese und auch Prognose der AML identifiziert werden [17, 84].

Die wichtigsten Mutationen sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Table 2. Driver Mutations with the Strongest Effect on Overall Survival and Other Class-Defining Lesions in AML.*

Variable	Frequency in Study Cohort (N=1540) no. of patients (%)	Hazard Ratio for Death (95% CI)	P Value	q Value	Hazard Ratio for Interaction Terms
Main effects					
inv(3), <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EVI1)</i>	23 (1)	2.9 (1.8–4.7)	9×10^{-6}	0.0003	
<i>TP53</i>	98 (6)	1.7 (1.4–2.2)	7×10^{-6}	0.0002	
Complex karyotype	159 (10)	1.4 (1.2–1.7)	2×10^{-6}	7×10^{-5}	
<i>BRAF</i>	9 (1)	1.4 (1.1–1.8)	0.009	0.06	
<i>SRSF2</i>	89 (6)	1.4 (1.1–1.7)	0.003	0.03	
<i>FLT3</i> ^{ITD}	341 (22)	1.4 (1.2–1.7)	0.0008	0.01	
+21	39 (3)	1.3 (1.1–1.6)	0.001	0.02	
–5/5q	107 (7)	1.3 (1.1–1.5)	0.0007	0.01	
–17/17p	74 (5)	1.3 (1.1–1.5)	0.003	0.03	
+13	21 (1)	1.3 (1.1–1.5)	0.004	0.03	
–7	88 (6)	1.3 (1.1–1.5)	0.003	0.03	
–9q†	53 (3)	1.2 (1.1–1.5)	0.01	0.08	
+22†	26 (2)	1.2 (1.1–1.4)	0.008	0.06	
<i>NPM1</i>	436 (28)	0.7 (0.6–0.9)	0.0004	0.007	
<i>CEBPA</i> ^{biallelic}	73 (5)	0.6 (0.4–0.7)	4×10^{-5}	0.001	
t(15;17), <i>PML–RARA</i>	65 (4)	0.3 (0.2–0.4)	5×10^{-8}	4×10^{-6}	
inv(16), <i>CBFB–MYH11</i>	82 (5)	0.3 (0.2–0.4)	4×10^{-9}	4×10^{-7}	
Gene–gene interactions					
<i>NPM1–FLT3</i> ^{ITD} – <i>DNMT3A</i>	93 (6)	1.5 (1.2–1.9)	0.0002	0.004	1.1 for <i>NPM1–FLT3</i> ^{ITD} , 1.0 for <i>DNMT3A–NPM1</i> , 1.2 for <i>DNMT3A–FLT3</i> , 1.1 for <i>DNMT3A</i>
<i>MLL</i> ^{PTD} – <i>FLT3</i> ^{TKD}	10 (1)	1.4 (1.2–1.8)	0.0005	0.008	1.2 for <i>MLL</i> ^{PTD} , 1.1 for <i>FLT3</i> ^{TKD}
<i>DNMT3A–IDH2</i> ^{R140}	47 (3)	1.4 (1.1–1.8)	0.007	0.05	1.1 for <i>DNMT3A</i> , 1.0 for <i>IDH2</i> ^{R140}
<i>STAG2–IDH2</i> ^{R140}	11 (1)	0.8 (0.6–0.9)	0.01	0.09	0.9 for <i>STAG2</i> , 1.0 for <i>IDH2</i> ^{R140}
<i>NPM1–FLT3</i> ^{TKD}	53 (3)	0.7 (0.6–0.9)	0.009	0.06	0.7 for <i>NPM1</i> , 1.1 for <i>FLT3</i> ^{TKD}
<i>DNMT3A–RAD21</i>	19 (1)	0.7 (0.5–0.9)	0.0008	0.01	1.1 for <i>DNMT3A</i> , 1.0 for <i>RAD21</i>
Other class-defining lesions					
t(x;11), not <i>MLL3–MLL</i>	37 (2)	1.4 (1.0–2.1)	0.06	0.2	
<i>ASXL1</i>	70 (5)	1.3 (1.0–1.6)	0.04	0.2	
<i>ZRSR2</i>	13 (1)	1.3 (1.0–1.7)	0.04	0.2	
<i>RUNX1</i>	133 (9)	1.1 (0.9–1.3)	0.5	0.8	
t(9;11), <i>MLL3–MLL</i>	18 (1)	0.8 (0.4–1.4)	0.5	0.7	
<i>IDH2</i> ^{R172}	39 (3)	0.8 (0.6–1.0)	0.07	0.2	
t(8;21), <i>RUNX1–RUNX1T1</i>	63 (4)	0.7 (0.4–1.0)	0.03	0.2	

* The strongest effect on survival was defined as $q < 0.1$. The effects reported in this table do not take into account the maintenance of favorable outcomes in the context of core-binding leukemias. We did not include interactions between fusion genes and copy-number alterations in this analysis, because they are mutually exclusive for the most part and we wanted to limit the number of variables in the model. See Table S10 in the Supplementary Appendix for the full model.

† A +22 lesion frequently co-occurs with inv(16) and is associated with an especially favorable outcome; –9q frequently co-occurs with t(8;21) but does not appear to affect outcomes.

Tabelle 12: Driver-Mutationen mit dem stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben und andere klassifizierende Läsionen in der AML [84]

Die meisten weithin akzeptierten Formen der AML-Klassifizierung bzw. Prognoseabschätzung beinhalten zytogenetische sowie molekulargenetische Läsionen wie *NPM1*, *FLT3-ITD* und *CEBPA*. Gemäß den Ergebnissen von Döhner et al. sollte eine Ergänzung der prognostischen Leitlinien um *TP53*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A* sowie *IDH2* aufgrund der durchaus weiten Verbreitung und des nachgewiesenen Einflusses auf die Prognose erwogen werden [17, 84].

In Bezug auf die akute Promyelozytenleukämie (APL) wird das Risiko eines Rezidivs der Grunderkrankung von klinischen Variablen definiert. Dies sind in erster Linie die Anzahl weißer Blutkörperchen bei Diagnosestellung sowie die Thrombozytenzahl zum gleichen Zeitpunkt. Hier erfolgt eine Einteilung in drei Gruppen. Ein niedriges Risiko (Gruppe 1) wird einer Leukozytenzahl kleiner oder gleich $10 \times 10^9/L$ sowie Thrombozyten von mindestens $40 \times 10^9/L$ zugeschrieben. Ein intermediäres Risiko (Gruppe 2) wird beschrieben bei gleichen Leukozyten- aber Thrombozytenzahlen kleiner oder gleich $10 \times 10^9/L$. Ein hohes Risiko (Gruppe 3) haben Patienten mit einer Leukozytenzahl oberhalb $10 \times 10^9/L$. Die Behandlungsstrategie variiert abhängig von der Risikoeinstufung. Allerdings scheint die Hinzunahme von Arsen(III)-Oxid zur Erstlinientherapie einen günstigen Einfluss auf alle Risikostufen der APL zu haben [85].

1.1.7 Therapie

Die grundlegende Basis in der AML-Therapie war seit jeher und ist weiterhin die Chemotherapie. Die Zusammensetzung der verschiedenen Protokolle in Bezug auf Substanzen und zeitlichen Ablauf ist in der Vergangenheit intensiv untersucht und vielfach modifiziert worden.

1.1.7.1 Induktionstherapie

Seit den 70er Jahren besteht das Rückgrat der chemotherapeutischen Strategien für Erwachsene unter 60 Jahren, aber auch für ältere Menschen in gutem Gesundheitszustand, nahezu unverändert aus dem Regime „7+3“, basierend auf Anthrazyklinderivaten wie Idarubicin oder Daunorubicin und dem Antimetaboliten ARA-C (Cytosinarabinosid).

Die typische Dosis sowie das Schema einer intravenösen Applikation beinhalten entweder Daunorubicin in einer Dosierung von 60 oder 90 mg/m^2 oder alternativ Idarubicin in einer Dosierung von $10\text{-}12 \text{ mg/m}^2$ an den Tagen 1, 2 und 3 sowie eine kontinuierliche Gabe von Cytarabin in einer Dosierung von 100 mg/m^2 an den Tagen 1-7.

Dieser Teil der Therapie wird gemeinhin Induktion genannt. Ziel dieser Induktionstherapie ist eine Eradikation der malignen Blastenpopulation und in der Folge eine Wiederherstellung der normalen, gesund ausreifenden Hämatopoese. Dieses Ziel wird komplette Remission („*complete remission*“ (CR)) genannt und ist wie folgt definiert: Es müssen weniger als 5% Blasten in einem repräsentativen Knochenmarksaspirat mit Bröckchen und mehr als 200 kernhaltigen Zellen vorhanden sein. Dabei dürfen keine Blasten mit Auerstäbchen oder eine Persistenz der Erkrankung extramedullär vorliegen. Darüber hinaus muss die Absolutzahl der neutrophilen Granulozyten über 1000/ μ l sowie die der Thrombozyten über 100000/ μ l betragen [86].

Junge Patienten mit dem Vorliegen einer *de novo*-AML erreichen eine CR in 65-73% der Fälle nach Durchführung der Induktionstherapie mit „7+3“, während ältere Patienten über 60 Jahre eine solche CR nur in 38-62% der Fälle erreichen [87-89].

Verschiedene Studien haben inzwischen gezeigt, dass eine höhere Dosis von Anthrazyklinen (90 im Vergleich zu 45mg/m²) sowohl bei jungen als auch älteren Patienten zwischen 60 und 65 Jahren die CR-Rate erhöht und für ein höheres Gesamtüberleben („*overall survival*“, OS) sorgt [88, 89].

Befürchtungen hinsichtlich der Toxizität haben zu einer randomisierten, prospektiven Studie in Großbritannien geführt mit dem Ziel, Daunorubicin mit einer Dosis von 60 sowie 90mg/m² mit bisheriger Studien im Rahmen einer AML-Induktionstherapie bei einer Kohorte von 1206 Patienten zu vergleichen [90]. In dieser Studie konnte für alle Patienten-Subgruppen kein Vorteil für die Gruppe mit 90mg/m² gegenüber 60mg/m² gezeigt werden [90]. Allerdings muss festgehalten werden, dass die Kumulativdosis für Daunorubicin in beiden Gruppen aufgrund der häufigeren Gabe in der 60mg/m²-Gruppe gleich war. Zusätzlich hatte die Studie ein verhältnismäßig kürzeres „*follow up*“ als frühere [91].

Insgesamt hat sich in der Vergangenheit bis zum heutigen Tage kein nachgewiesen überlegenes Induktions-Regime im Vergleich zu „7+3“ gefunden. Allerdings hat sich in einer Meta-Analyse von fünf verschiedenen Studien die Hinzugabe von Gemtuzumab-Ozogamicin, einem monoklonalen Antikörper, welcher mit der zytotoxischen Substanz Calicheamicin konjugiert ist, herausgestellt, dass zwar nicht die Ansprechraten der Induktion, wohl aber das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Intervall positiv beeinflusst werden [92].

Patienten mit einer nachgewiesenen *FLT3*-Mutation sollte zusätzlich zur Induktionstherapie mit „7+3“ ein *FLT3*-Inhibitor verabreicht werden, beispielsweise Midostaurin [93].

Das bereits mehrfach angesprochene Patientenalter kommt in der Therapie und insbesondere der Therapieauswahl bei der AML eine wichtige Bedeutung zu. Gerade ältere Patienten sollten in Bezug auf ihren Allgemeinzustand und ihre körperliche Konstitution mit entsprechenden geriatrischen Assessments eingeordnet werden, unabhängig vom absoluten Lebensalter [94].

Im Falle von älteren Patienten, welche aufgrund des Gesundheitszustandes nicht einer Induktionstherapie zugeführt werden konnten, zeigte sich die Gabe von hypomethylierenden Substanzen, bspw. Decitabine und Azacitidine, als positiv beeinflussend [94-96]. Beide Substanzen haben vermutetes Potential im Rahmen der initialen Induktions- sowie der Rezidivtherapie der AML und sind Bestandteil klinischer Phase II- und III-Studien [96, 97].

Ein Kollektiv von 82 AML-Patienten mit einem medianen Alter von 72 Jahren, welches Azacitidine bekam, zeigte eine CR bzw. inkomplette CR in 31% der Fälle. Die mittlere Ansprechzeit der Therapie betrug 13 Monate. Es zeigten sich 1- und 2-Jahres-Überlebensraten (OS) von 58% bzw. 24% [97].

Blum et al. dokumentierten eine sogar noch höhere Rate an CR-Verläufen von 47% sowie ein generelles Therapieansprechen von 64% mit der Gabe von niedrig dosiertem Decitabine ($20\text{mg}/\text{m}^2$) innerhalb einer Stunde und einer wiederholten Gabe über einen Zeitraum von 10 Tagen [96]. Diese Behandlung wurde allgemein von den Patienten gut vertragen und zeigte CR-Raten von 52% im Bereich der CN-AML und bei 50% der Patienten mit komplexem Karyotyp [96].

Patienten mit dem Verdacht auf eine akute Promyelozytenleukämie (APL) sollten umgehend mit All-Trans-Retinolsäure (ATRA) behandelt werden. Diese sofortige Therapie führt zu einer reduzierten Inzidenz für Koagulopathien bzw. einer disseminierten intravasalen Gerinnung.

Für APL-Patienten mit einem normalen bis intermediären Risiko (siehe oben) ist das klinische Outcome exzellent mit der Gabe von ATRA in Kombination mit Arsen (ATO) [98].

Die Kombination von ATRA und ATO führte zu einer CR bei allen 77 Patienten in der Kohorte, in der Kontrollgruppe von ATRA und Idarubicin immerhin bei 95% der Behandelten. Das Ereignisfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben zeigte sich im ATRA/ATO-Arm mit 97 bzw. 99% signifikant überlegen im Vergleich zu 86 bzw. 91% im ATRA-Idarubicin-Arm [98].

Im Falle der Hochrisikogruppe sollte eine Kombination mit Idarubicin in Kombination mit ATRA/ATO für eine rasche Kontrolle der Leukozytenzahlen verabreicht werden. Dabei ist ein intensives Monitoring notwendig: Empfohlen werden zwei Mal täglich die Kontrolle von Leukozytenzahl, Fibrinogen, Prothrombinzeit und partieller Thromboplastinzeit. Eine großzügige Unterstützung der Patienten mit Blutprodukten ist anzustreben. Die zusätzliche Gabe von Steroiden wird gerade bei der Gabe von ATRA/ATO zur Vermeidung eines Differenzierungs-Syndroms empfohlen [98, 99].

1.1.7.2 Konsolidierungstherapie

Die Konsolidierungstherapie, auch Post-Induktionstherapie genannt, wird den Patienten zur Vermeidung eines Rezidivs der Grunderkrankung und darüber hinaus zur Eradikation der

minimalen residuellen Grunderkrankung (MRD) im Knochenmark verabreicht. Sie wird mit dem Ziel der Heilung oder aber als Überbrückung bis zur Transplantation angewandt.

Gerade dem Nachweis bzw. der Untersuchung hinsichtlich der MRD kommt eine immer größere Bedeutung auch im Hinblick auf die Prognose zu. Der Nachweis einer MRD mittels PCR oder aber *Next Generation Sequencing* (NGS) wird immer häufiger dazu verwendet, um einen Therapieerfolg abzugrenzen, und hat sich als nachhaltiges Werkzeug zur Vorhersage der Rezidivwahrscheinlichkeit etabliert [100, 101].

Trotz dieser guten technischen Möglichkeiten ist eine Vorhersage zur Rezidivwahrscheinlichkeit nicht immer einfach, da sich einige Mutationen auch bei Patienten mit anhaltender Langzeitremission und stattgehabter Therapie weiterhin zeigen, beispielsweise *DNMT3A* [44].

Generell gibt es zwei Strategien der Konsolidierung: Die Chemotherapie sowie die allogene Stammzelltransplantation [87]. Beide Methoden werden allein oder meist in Kombination eingesetzt, abhängig von der Art der Leukämie, der Verfassung des Patienten oder aber auch der Verfügbarkeit eines passenden Stammzellspenders.

Die übliche Konsolidierungstherapie verwendet eine Cytarabin-Dosis von $1,5\text{g}/\text{m}^2$ zweimalig am Tag an den Tagen 1, 3 und 5 über insgesamt 3-4 Zyklen. Sie ist etabliert als Methode zur Erhaltung einer CR bei jungen Patienten mit günstiger Prognose gemäß ELN-Klassifikation [24]. Diese Patienten werden üblicherweise mit einer alleinigen Chemotherapie vor dem Hintergrund behandelt, im Falle eines Rezidivs der Grunderkrankung eine Transplantation durchzuführen [87].

Eine Untersuchung von Burnett et al. in 2013 verglich den Effekt von Hochdosis-Cytarabin ($3\text{g}/\text{m}^2$) mit der normalen Dosierung ($1,5\text{g}/\text{m}^2$) und kam zu einem vergleichbaren Ergebnis, ohne Vorteile für die höhere Dosis [102]. Darauf basierend stellt die Dosis von $1,5\text{g}/\text{m}^2$ den aktuellen Standard der Therapie dar. Allerdings gibt es auch Indikationen für eine höhere Dosierung, beispielsweise AML mit *inv(16)* oder *NPM1*-Mutationen [24, 102].

Im Falle älterer Patienten von über 60 Jahren zeigte sich kein Vorteil von hochdosiertem Cytarabin. Im Gegenteil traten hierbei teilweise irreversible Neurotoxizitäten auf [103], so dass eine Dosis von $500\text{-}1000\text{mg}/\text{m}^2$ standardmäßig verwendet wird [4].

Vereinzelte Hinweise bestehen derzeit auf mögliche Vorteile von Kombinationstherapien bei Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Aberrationen [102].

Die Möglichkeit einer autologen Stammzelltransplantation hat bis dato keinen prognostischen Vorteil und ist gegenwärtig nicht regelhafter Bestandteil von AML-Therapieregimen. Allerdings kann die Technik als alternative Konsolidierungstherapie für ausgewählte Patienten erwogen werden [104].

1.1.7.3 Allogene periphere Stammzelltransplantation

1.1.7.3.1 Grundlagen und Voraussetzungen

Für andere prognostische Gruppen, insbesondere bis dato gesunde Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko gemäß ELN-Klassifikation und erreichter CR nach Induktionstherapie, ist die allogene Stammzelltransplantation die effektivste Methode einer Langzeittherapie der AML. Dabei werden bei 50-60% der Patienten in erster CR nach Induktion und allogener Transplantation eine Heilung erzielt [105].

Hierbei spielt neben der zytoreduktiven bis hin zur myeloablativen Konditionierungstherapie der immunologische „*Graft versus leukemia*“-Effekt eine bedeutende Rolle [106].

Unabhängig davon verbleiben Patienten, die keiner allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden können. Gründe hierfür stellen beispielsweise Komorbiditäten, nicht erreichte CR nach Induktionstherapie oder aber der Mangel eines Spenders dar [105].

Während der Wartezeit auf eine Transplantation ist die Applikation einer Konsolidierungstherapie anzustreben, um die Leukämiebelastung gering zu halten. Die Entscheidung hinsichtlich des Therapievorgehens ist individuell zu treffen, da auch die Konsolidierungstherapie Risiken beinhaltet, welche möglicherweise in der Folge eine Stammzelltransplantation gefährden können.

Unbestritten ist aber, dass in der heutigen Zeit das Patientenalter allein nicht mehr als Kriterium für die Zuführung zur allogenen Stammzelltransplantation angeführt werden kann [105, 107]. Vielmehr sollte die Gesamtsituation im Vorfeld der Erkrankung und zum Zeitpunkt der Therapie, der Remissionsstatus und bestehende Komorbiditäten Basis der Entscheidung sein. Das diesbezüglich am weitesten verbreitete Hilfsmittel stellt der „*Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index*“ (HCT-CI) dar. Höhere Scores sprechen hier für ein schlechteres klinisches Ergebnis [107].

1.1.7.3.2 Technische Durchführung

Generell muss die Konditionierungstherapie zur allogenen Stammzelltransplantation so hinreichend gewählt werden, dass eine ausreichende Immunsuppression erreicht wird, um eine Abstoßung der Spenderzellen zu verhindern. Da die Knochenmarktoxizität der Therapie in diesem Fall keine signifikante klinische Rolle mehr spielt, wird in der Regel eine Kombination aus Fludarabin mit Cyclophosphamid bzw. anderen alkylierenden Substanzen (z.B. Melphalan oder Busulphan) sowie einer Ganzkörperbestrahlung verwendet.

Ergänzend dazu sollten die Therapie aber gleichzeitig auch individuell entschieden werden, ebenfalls in Abhängigkeit der Patientenkonstitution und des Krankheitsstatus. Obwohl das Risiko eines Rezidivs höher ist, haben Langzeituntersuchungen dosisreduzierter

Konditionierungsprotokolle bei Patienten, die einer myeloablativen Konditionierungstherapie nicht zugeführt werden konnten, vielversprechende Ergebnisse gezeigt [108].

Weitere Studien diesbezüglich sind aktuell Gegenstand der klinischen Forschung.

1.1.7.3.3 HLA-kompatible und haploidente Stammzelltransplantation

Eine HLA-kompatible Spende wird generell bevorzugt, ist aber nicht in allen Belangen Grundvoraussetzung. Weithin werden HLA-kompatible Geschwister und Familienmitglieder als Donoren für das Spender-*Graft* verwendet. Allerdings haben die Daten seit den späten 80er Jahren gezeigt, dass HLA-kompatible, nicht verwandte Fremdspender zu keinem schlechteren Ergebnis führen. Darüber hinaus ist das Finden eines HLA-kompatiblen Spenders in Bereichen ethnischer Minderheiten sowie durch eine vielerorts bestehende HLA-Heterogenität, trotz inzwischen großer weltweiter Datenbanken, nicht immer einfach [109].

Spenden von Nabelschnurblut oder nur partiell passende Familienspenden stellen hier für die Zukunft Alternativen dar [110-114]. Diesbezüglich ist insbesondere die haploidente Stammzelltransplantation zu erwähnen, welche in den letzten Jahren gute Ergebnisse aufgezeigt hat. Dabei wurde die reine Stammzelltransplantation nicht T-Zell-depletiert durchgeführt und unmittelbar nach Gabe mit einer hochdosierter Cyclophosphamid-Gabe ergänzt [115]. Hierbei ist das Ziel, die Depletion allo-reaktiver T-Zellen zu erreichen, welche unmittelbar nach Transplantation stark stimuliert werden. Diese Zellen werden durch das Cyclophosphamid effektiv reduziert, währenddessen es auf die regulatorischen T-Zellen keinen Einfluss zu haben scheint [116, 117]. Die dadurch weiterhin ausgeübte inhibierende Wirkung dieser Zellen könnte die geringere Inzidenz von GvHD-Fällen bei diesem Regime erklären.

Diese Art von Transplantation kann, wie auch bei der HLA-kompatiblen Spende, sowohl mit Knochenmarksaspirat als auch mit peripheren Blutstammzellen durchgeführt werden [118, 119]. Allerdings ist gegenwärtig noch nicht belegt, ob auch bei dieser Methode die Transplantationen mit peripheren Blutstammzellen mit gleich guten Langzeitergebnissen einhergehen.

Setzt man die HLA-kompatible und die haploidente Transplantationstechnik in den Vergleich, so gibt es aktuell noch keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien dazu. Auch die retrospektive Analyse ist bis dato durch stark heterogene Patientengruppen und die verhältnismäßig geringe Nachbeobachtungszeit limitiert [110, 120, 121].

Allerdings wurde im letzten Jahr eine Studie des *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) zu diesem Vorgehen bei AML veröffentlicht [122-124].

Ausgewertet wurden dabei Daten von Patienten mit *de novo* oder *secondary* AML mit verschiedenen AML-Risikostufen, welche zwischen den Jahren 2008 und 2012 eine allogene

Transplantation erhalten hatten. Sie wurden dabei anhand des „*Disease Risk Index*“ (DRI) [125] klassifiziert. In den Vergleich gesetzt wurden Ergebnisse einer haploiden Transplantation (sowohl mit Knochenmarksaspirat, als auch mit peripheren Stammzellen sowie mit Unterschieden an mindestens zwei HLA-Loci) unter Zugabe von Cyclophosphamid sowie dann kombinierter GvHD-Prophylaxe mit einem Calcineurin-Inhibitor und Mycophenolat, zu einer HLA-kompatiblen Fremdspende. Insgesamt lagen Daten von 2174 Patienten mit AML zwischen 21 und 70 Jahren vor. Getrennt voneinander betrachtet wurden die Patienten mit myeloablativer, im Vergleich zu dosisreduzierter Konditionierungstherapie. Im Falle der myeloablativen Konditionierung (MA) erhielten 1245 Patienten eine HLA-kompatible und 104 Patienten eine haploide Transplantation. In der dosisreduzierten Gruppe waren es 737 sowie 88 Patienten. Dabei zeigte sich kein Unterschied im krankheitsfreien und im Gesamtüberleben zwischen beiden Transplantationsarten. Die Rate für das 3-Jahres-Überleben betrug 50% bei der HLA-kompatiblen und 45% bei haploiden Transplantation und vorangegangener MA-Konditionierung. Für die dosisreduzierte Variante zeigten sich 46% bzw. 44%. Die Rezidivrate, wie auch unten beschrieben, lag bei der dosisreduzierten Konditionierung allerdings höher.

Darüber hinaus publizierte die Johns Hopkins University in Baltimore ihre Langzeitdaten zu diesem Verfahren [112].

Die Daten der Johns Hopkins University in Baltimore berichten über 372 Patienten, welche zwischen 2002 und 2012 eine haploide Transplantation erhalten hatten. Ebenfalls nach dem „*Disease Risk Index*“ stratifiziert, betrug das progressionsfreie 3-Jahres-Überleben 65%, 37% und 22% und das Gesamtüberleben 71%, 48% und 35%, jeweils als Ausdruck des niedrigen, mittleren oder hohen Krankheitsrisikos [112].

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt muss in Anbetracht der bis jetzt vorliegenden, überzeugenden Ergebnisse im Falle einer bestehenden Transplantationsindikation und dem Fehlen eines HLA-kompatiblen Spenders, die haploidente Transplantation empfohlen werden.

1.1.7.3.4 Nachweis von Minimal Residual Disease (MRD) bei allogener Transplantation

Die Detektion von MRD-Patienten vor allogener SZT zeigt sich zunehmend von größerer Wichtigkeit, vor allem auch im Hinblick auf eine prognostische Bedeutung hinsichtlich des Transplantationserfolges [126-128].

Wie oben bereits erklärt, kann der Nachweis einer MRD durch zytogenetische, durchflusszytometrische oder molekularbiologische Nachweisverfahren erbracht werden. Eine Forschungsgruppe aus den USA untersuchte 241 AML-Patienten, welche eine allogene SZT bei AML in erster Remission erhalten haben [128].

Dabei stellten sie die Ergebnisse von myeloablativer (MA) und nicht myeloablativer Konditionierung (NMA) gegenüber. Interessanterweise betragen die 3-Jahres-Rezidivraten 28% und 57% für MRD- und MRD+-Patienten nach NMA-Konditionierung sowie 22% und 63% nach MA-Konditionierung. Es zeigte sich folglich keine Überlegenheit der MA-Variante. Der Nachweis einer MRD nach erfolgter Induktions- oder sogar Konsolidierungstherapie deutet demnach möglicherweise auf eine Chemo- und Strahlentherapieresistenz hin. Eine deutsche Forschungsgruppe untersuchte den Einfluss von MRD bei Patienten mit nachgewiesener NPM1-Mutation vor allogener SZT. Dabei traten insofern Unterschiede auf, dass die Leukämien mit MRD zusätzlich Co-Mutationen aufwiesen [129]. Möglicherweise hat eine Chemotherapieresistenz eine bis dato nicht wahrgenommene, genetische Komponente.

1.1.7.3.5 Transplantationsassoziierte Komplikationen und Graft versus Host Disease

Früh in der Therapie nach erfolgter allogener SZT kommt es im Rahmen der Aplasie zu einem erhöhten Risiko für Mukositis, veno-occlusive Erkrankungen, interstitielle Pneumonien und andere Infektionen [130].

Durch die eingebrachten und sich vermehrenden Stammzellen besteht darüber hinaus die Gefahr einer Graft versus Host Disease (GvHD), bei der sich Spenderzellen gegen körpereigene Zellen wenden können. Eine akute oder auch spätere GvHD ist ebenfalls eine ernste Komplikation abseits der Gefahr eines Rezidives. Eine hochdosierte immunsuppressive Therapie zur Vermeidung einer GvHD birgt die Gefahr von opportunistischen Infektionen oder eines Rezidivs der Grunderkrankung [131].

Auf der anderen Seite ist der auf dem gleichen Prinzip ruhende „Graft versus Leukemia“-Effekt gewünscht und stellt einen wichtigen Therapieaspekt dar.

Insgesamt haben verbesserte Möglichkeiten zur Kontrolle der Komorbiditäten, bessere Spenderauswahl und angepasste Konditionierungsprotokolle zu einer Verbesserung des Outcomes innerhalb aller Altersgruppen von allogenen Transplantationen geführt.

Eine prospektive klinische Phase II-Studie hat die dosisreduzierte Konditionierung und folgende allogene Stammzelltransplantation mit passendem Spender als effektive Strategie für oben genannte Patienten dargelegt, mit einem krankheitsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben von 42% bzw. 48% nach 2 Jahren [132].

1.1.7.4 Therapie bei Rezidiv der Grunderkrankung

Die Patienten, die ein Rezidiv ihrer Grunderkrankung erfahren, erreichen in nur kleiner Anzahl mittels erneuter Induktionstherapie und folgender allogener Stammzelltransplantation eine neuerliche komplette Remission [87].

Studien, welche die klonale Evolution von Rezidiven untersuchen, zeigen, dass eine Rezidiv in der Regel mit einer Expansion der molekularen Veränderungen bei Diagnosestellung einhergeht oder aber weitergehende Neumutationen aufweist [133].

Diesbezüglich sind klinische Studien auch hinsichtlich neuer Behandlungsverfahren und Substanzen ein wichtiger Faktor in der Therapie.

Rezidive innerhalb der ersten 6 Monate nach Erreichen der ersten CR gehen mit einer sehr ungünstigen Prognose einher.

Das Regime der Rezidivtherapie besteht aus Cytarabin in intermediärer Dosierung (500-1500mg/m²) in zwei täglichen Einzeldosen an den Tagen 1-3, Mitoxantron in der Dosierung von 8mg/m² an den Tagen 1-5, Etoposid in der Dosierung 100mg/m² an den Tagen 1-5 sowie Cytarabin in der Dosierung von 100mg/m² an den Tagen 1-5. Alternativ wird das FLAG-IDA-Schema verwendet mit Fludarabin in der Dosierung 30mg/m² an den Tagen 1-5 (20mg/m² bei Patienten älter als 60 Jahre), Cytarabin in der Dosierung von 1500mg/m² an den Tagen 1-5 jeweils 4 Stunden nach Fludarabin-Gabe (500-1000mg/m² bei Patienten älter als 60 Jahre), Idarubicin mit einer Dosierung von 8mg/m² an den Tagen 3-5 sowie GCSF in der Dosierung von 5µg/kg KG bis zum Erreichen einer Leukozytenzahl von über 1g/L [4].

Die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer erneuten CR ist am größten für Patienten mit einer lang anhaltenden ersten Remission, einem jungen Alter sowie günstiger Prognose gemäß ELN-Klassifikation [134].

Im Falle der APL ist die Re-Induktion mit ATO und ATRA Standard. Die CR-Raten sind dabei etwa um 85% [135].

Die aktuellen Vorgehensweisen und Empfehlungen für die Therapie der AML sowie die Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation sind in den Tabellen 13 und 14 zusammengefasst.

Table 3. Current Conventional Care of Patients with AML, Including Indications for Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation.		
Form of Therapy	Regimen	Comments
Induction therapy[¶]		
Patients 16–60 yr	3 Days of an intravenous anthracycline (daunorubicin 60 mg/m ² ; idarubicin 10–12 mg/m ² ; mitoxantrone 10–12 mg/m ²) and 7 days of continuous-infusion cytarabine (100–200 mg/m ²) (“3+7” induction)	A second induction cycle is commonly used in patients with partial remission only
Patients >60 yr	For patients with favorable-risk and intermediate-risk cytogenetic findings and no coexisting conditions, induction therapy is the same as that in younger patients, and dose reduction may be considered for individual patients	Patients with adverse cytogenetic risk, coexisting conditions, or both are less likely to have a response to induction therapy (see also below under “patients who are ineligible to receive intensive therapy”)
Consolidation therapy[¶]		
Patients 16–60 yr	Patients with favorable genetic risk (according to ELN) should receive 2–4 cycles of intermediate-dose cytarabine [‡] (1000–1500 mg/m ² intravenously, usually administered every 12 hr over 3 days, or 1000–1500 mg/m ² intravenously on days 1–6); for patients with intermediate-I, intermediate-II, or adverse risk, allogeneic hematopoietic-cell transplantation should be strongly considered; if not possible, consolidation therapy should be administered as above; combination chemotherapy (e.g., mitoxantrone-cytarabine) may be superior in patients with adverse-risk AML	Autologous hematopoietic-cell transplantation may be considered in lieu of consolidation chemotherapy for selected patients who do not have disease with high-risk features
Patients >60 yr	Patients with favorable ELN genetic risk (less common) and no coexisting conditions should receive 2–3 cycles of intermediate-dose cytarabine (500–1000 mg/m ² intravenously, every 12 hr on days 1–3, or 500–1000 mg/m ² intravenously, on days 1–6)	For patients with unfavorable genetic risk, coexisting conditions, or both, no value of intensive consolidation therapy has been established; investigational therapy should be considered
Allogeneic hematopoietic-cell transplantation (see Table 4)[§]		
Therapy for patients who are ineligible to receive intensive therapy	Only for patients with favorable-risk or intermediate-risk, not with adverse-risk cytogenetic subgroup: low-dose cytarabine (20 mg every 12 hr, subcutaneously, on days 1–10, every 4 wk; until progression) Hypomethylating agents: decitabine [‡] 20 mg/m ² , intravenously, on days 1–5, every 4 wk, until progression; azacitidine [‡] 75 mg/m ² , subcutaneously, on days 1–7, every 4 wk, until progression Consider investigational therapy in all patients Best supportive care only in patients who cannot safely receive any antileukemic therapy	Determination of eligibility is based on assessments of prior medical coexisting conditions, recent complications, performance status, and patient choice
Therapy for patients with relapsed AML or primary induction failure		Older age, poor general health status, primary refractoriness, or short duration of remission (<6 mo), adverse genetic factors, and prior hematopoietic-cell transplantation are major risk factors
Patients for whom intensive salvage therapy is considered to be suitable	Conventional intensive salvage regimens: cytarabine [‡] (1000–1500 mg/m ² , intravenously every 12 hr, on days 1–3 [500–1000 mg/m ² in patients >60 yr]; or 1000–1500 mg/m ² , intravenously, on days 1–6 [500–1000 mg/m ² in patients >60 yr]); with or without daunorubicin 45–60 mg/m ² , intravenously, on days 1–3; or mitoxantrone 8–10 mg/m ² , intravenously, on days 1–3 MEC: Mitoxantrone 8 mg/m ² , on days 1–5; etoposide 100 mg/m ² , on days 1–5; cytarabine 1000 mg/m ² , on days 1–5 FLAG-IDA: Fludarabine 30 mg/m ² , intravenously, on days 1–5 (20 mg/m ² in patients >60 yr); cytarabine 1500 mg/m ² (500–1000 mg/m ² in patients >60 yr) intravenously, 4 hr after fludarabine infusion, on days 1–5; idarubicin 8 mg/m ² , intravenously, on days 3–5; granulocyte colony-stimulating factor 5 µg/kg, subcutaneously, from day 6 to white-cell count >1 g/liter Consider dose reductions in individual patients, in particular, in older patients (>60 yr) and in patients with relapse after allogeneic hematopoietic-cell transplantation Allogeneic hematopoietic-cell transplantation for patients in complete remission; investigational hematopoietic-cell transplantation approaches for those with major cytoreduction, but no complete remission; consider reinduction (dose-reduced) and reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic-cell transplantation in selected patients	
Patients for whom intensive salvage therapy is considered to be unsuitable	Low-intensity regimens, such as low-dose cytarabine, hypomethylating agents, or best supportive care only (including hydroxyurea); preserve quality of life	

[¶] This therapy is for patients who are physically able to undergo the therapy and who do not have major coexisting conditions.

[‡] Some regimens use higher doses of cytarabine (2000–3000 mg per square meter per single dose); however, data from pharmacologic studies and clinical trials suggest that such doses are above the plateau of the maximal therapeutic effect.

[‡] This agent is approved by the European Medicines Agency (EMA), but not by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), for patients who are 65 years of age or older, who have newly diagnosed primary or secondary AML, and who are not candidates for standard induction chemotherapy.

[§] This agent is approved by the FDA and EMA for patients who have newly diagnosed AML with 20 to 30% bone marrow blasts and multilineage dysplasia and who are not candidates for allogeneic hematopoietic-cell transplantation.

Tabelle 13: Gegenwärtiger Stand der AML-Therapie inklusive Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation [4]

Table 4. Indications for Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation and Factors Influencing the Outcome.*

Indications for Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation

Patients 16 to 60–65 yr

- First complete remission (in general excluding ELN favorable-risk AML)
- Other high-risk clinical features (e.g., therapy-related AML; secondary AML following a preceding myelodysplastic syndrome or myeloproliferative neoplasm)
- Persisting minimal residual disease detectable by means of a quantitative real-time PCR assay or multicolor flow cytometry
- Primary induction failure: alternative or investigational regimens to achieve complete remission followed by allografting
- Second or higher complete remission; first relapse; satisfactory outcome with delay of hematopoietic-cell transplantation requires prompt attainment of second complete remission without major infectious or other condition that compromises later hematopoietic-cell transplantation

Patients >60–65 yr

- Patients younger than 75 yr of age who are physically able to undergo transplantation, with careful consideration of coexisting conditions and patient goals; clinical and biologic indications similar to those for younger patients

Factors Influencing the Outcome of Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation

Disease status

- First complete remission best, with more relapses seen after hematopoietic-cell transplantation in patients with advanced complete remission, primary induction failure, or relapse
- Increased risk of relapse if longer time to first complete remission or first relapse within 12 mo

Persisting minimal residual disease

- Increased risk of relapse with minimal residual disease before hematopoietic-cell transplantation; uncertain whether added therapy to reduce minimal residual disease improves survival, since minimal residual disease may indicate resistant AML

High-risk genetic factors

- Increased risk of relapse with high-risk cytogenetic or molecular phenotype
- Risk of relapse may be overcome with allogeneic hematopoietic-cell transplantation in some groups, yet high-risk features still lead to higher rates of relapse after allografting

Age and performance status

- Modest effect of age on treatment-related mortality among selected patients
- Performance status or Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index predictive of treatment-related death
- Lower risk of relapse with allogeneic hematopoietic-cell transplantation, yet published results of studies involving older patients with AML are limited and selected
- Geriatric or frailty indexes may help to identify candidates for hematopoietic-cell transplantation
- Despite clear indications, too few older patients with AML undergo hematopoietic-cell transplantation

Reduced-intensity conditioning regimen

- Suitable for older or sicker patients who have major coexisting conditions
- Lower rate of early treatment-related death with reduced-intensity conditioning, but similar rate of later treatment-related death due to acute or chronic GVHD
- Increased risk of relapse with reduced-intensity conditioning
- Similar survival with myeloablative hematopoietic-cell transplantation and hematopoietic-cell transplantation with reduced-intensity conditioning among older patients and those with coexisting conditions

Graft source and graft-versus-leukemia effect

- Increased risk of GVHD (particularly chronic) with use of filgrastim-mobilized PBSCs
- Similar potency of graft-versus-leukemia effect with sibling or unrelated-donor hematopoietic-cell transplantation
- Higher treatment-related mortality, but potent graft-versus-leukemia effect with hematopoietic-cell transplantation with umbilical-cord blood
- GVHD (acute, chronic, or both) associated with lower risk of relapse

Added antileukemic therapies (under study)

- Cytomegalovirus reactivation–associated immune antileukemic activity
- Post-transplantation maintenance therapy
- Donor lymphocyte infusions: preemptive, or therapeutic for persisting minimal residual disease or relapse
- Antigen-directed T cells, antibodies, or antileukemic vaccines

* Allogeneic hematopoietic-cell transplantation can be performed in patients who are physically able to undergo the therapy and who have no major coexisting conditions. GVHD denotes graft-versus-host disease, PBSCs peripheral-blood stem cells, and PCR polymerase chain reaction.

Tabelle 14: Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation und Prognose-beeinflussende Faktoren [4]

1.1.7.5 Neue Therapieansätze

1.1.7.5.1 FLT3-Inhibitoren

Klinisch und wissenschaftlich von immer größer werdender Bedeutung sind spezifische Arzneimittel mit unmittelbarer Wirkung auf Prozesse der AML in Verbindung mit bestimmten, charakteristischen Mutationen (*targeted therapy*).

Spätestens die Entwicklung und klinische Nutzung des selektiven Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib und die damit verbundene, erfolgreiche Behandlung der BCR-abl-positiven CML hat gezeigt, dass die Therapie mittels selektiver Hemmstoffe und das zunehmende Wissen über bestimmte Onkogenfunktionen einen wichtigen Therapiefaktor für die Zukunft darstellen können. Die Anfänge dieses Therapieansatzes bei der AML lagen in der Therapie der akuten Promyelozytenleukämie (M3) mit der Substanz All-Trans-RetinoI-Säure (ATRA). Die Entdeckung dieser Therapieoption war reiner Zufall, die rationale Komponente im Hinblick auf die molekularbiologische Auswirkung wurde erst im Nachgang entdeckt (Hemmung des Krankheits-spezifischen Onkogens PML/RAR α).

Neue Erkenntnisse und Ansätze im Bereich der AML-Therapie zielen insgesamt auf eine Vielzahl von zellulären Prozessen wie bspw. genannte Tyrosinkinasen oder auch andere Signalwege, epigenetische Regulationen der DNA und des Chromatins oder aber in erster Linie Antikörper-vermittelte Therapien hinsichtlich exprimierter Antigene von Leukämiezellen [136-139].

Die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich Mutationen in Tyrosinkinaseinhibitoren (FLT3 und KIT) haben ein gesteigertes Interesse an entsprechenden Inhibitoren hervorgerufen. Resultate mit FLT3-Inhibitoren zeigen sich in erster Generation allerdings enttäuschend [139].

Als alleinige Therapie führen diese Substanzen allenfalls zu einer geringen und transienten Reduktion der leukämischen Blasten sowie der Entwicklung von Resistenzen [140].

Die Resultate einer jüngeren, randomisierten Untersuchung mit 267 Patienten und der Therapie mit Sorafenib, unabhängig vom FLT3-Mutationsstatus, zeigten jedoch einen günstigen Einfluss des Inhibitors im Bezug auf rezidvfreies Überleben und Gesamtüberleben [141].

In einer weiteren Studie mit 224 Patienten mit positivem Nachweis von FLT3 im Rahmen eines ersten Rezidives konnte kein Effekt von Lestaurtinib auf die Ansprechrate oder das Gesamtüberleben nachgewiesen werden [142].

Ebenso erwies sich die alleinige Therapie mit Midostaurin, Taututinib oder KW2449 in Phase I- und Phase II-Studien als nicht effektiv.

Darüber hinaus untersuchten Serve et al. in einer randomisierten Studie mit 201 neu diagnostizierten AML-Patienten höheren Lebensalters die Zugabe von Sorafenib zur konventionellen Induktions- und Konsolidierungstherapie. Unglücklicherweise zeigte sich hier

positiver Einfluss des Inhibitors. Es kam sogar im Gegenteil zu einer höheren therapieassoziierten Mortalität und geringeren CR-Raten [143].

In einer vor kurzer Zeit veröffentlichten Phase II-Studie von Sorafenib in Kombination mit 5-Azacitaadine bei refraktärer *FLT3*-positiver Leukämie oder Rezidiven kam es zu einer Ansprechrate von 46%, meistens in Form einer CR [144].

Die größte, randomisierte Phase III-Studie in Bezug auf *FLT3*-positive AML wurde 2015 beim jährlichen American Society of Hematology-Congress (ASH) veröffentlicht. In dieser wurde der positive Effekt der Zugabe von Midostaurin zur Induktionstherapie beschrieben, bei der die Patienten ein signifikant längeres, medianes Überleben aufwiesen im Vergleich zur Placebo-Gruppe (*RATIFY*-Studie) [145].

Eine Studie mit der Verwendung von Quizartinib (AC220) zeigte eine verbesserte Blasten-Clearance, war aber ebenfalls verbunden mit der Entwicklung von Resistenzen. Letztere stellen in dem Therapieansatz mit *FLT3*-Inhibitoren die größte Herausforderung dar. Die identifizierten, zur Resistenz führenden Punktmutationen im Bereich von *FLT3* sind *N676*, *F691* und *D835* [146].

Die neueren *FLT3*-Inhibitoren, *G-749* und *ASP 2215* haben in Vorab-Untersuchungen gezeigt, dass hier weiteres, signifikantes Potential liegt. Klinische Studien zu diesem Ansatz sind aktuell aber noch ausstehend [147].

1.1.7.5.2 IDH-Inhibitoren

Der IDH1-Inhibitor AG-120 und der IDH2-Inhibitor AG-221 haben vielversprechende Ansprechraten bei AML-Patienten gezeigt, und zwar in zwei verschiedenen klinischen Phase I-Studien [148, 149].

Vorläufige Ergebnisse beider Studien wurden vor kurzen veröffentlicht. Die Ansprechrate (ORR) mit AG-221 betrug 40% sowie 31% im Falle von AG-120 bei Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Leukämie. Interessanterweise zeigte sich dabei die Dauer des Ansprechens mit 15 bzw. 11 Monaten zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse vielversprechend.

1.1.7.5.3 Kern-Export-Inhibitoren

Der Einsatz von reversiblen Inhibitoren des CRM1- oder XPO1-Rezeptors ist ein weitergehender Therapieansatz. CRM1 ist ein wichtiges Kern-Export-Protein, welches den Export und die Inaktivierung verschiedener Tumor-Supressor-Gene wie p53, p73, FOXO1, RB1 und p21 (CDKN1A) bedingt [150].

Für CRM1 wurde bereits für verschiedene solide Tumoren und hämatologische Neoplasien eine Hochregulation gezeigt, ebenso für die AML [151, 152].

Vorklinische Studien zeigen für die Behandlung der AML mit neuen CRM1-Inhibitoren (Selinexor) manifeste antileukämische Effekte [153, 154].

Kombinationstherapien mit bereits bekannten zytotoxischen Substanzen werden ebenfalls weitergehend entwickelt. Beispielsweise inhibiert Vosaroxin, ein Chinolon-Derivat, Topoisomerase II. Eine Studie mit intermediär dosiertem Cytarabin mit Vosaroxin im Vergleich zu alleinigem Cytarabin in einer Kohorte von 711 AML-Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Leukämie zeigte noch vor Erreichen der Endpunkte der Studie in einer Subgruppen-Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten oberhalb des 60. Lebensjahres [155].

1.1.7.5.4 Antikörper-Therapie

Die Antikörper-Therapie in Bezug auf die AML ist aktuell erneut in den Fokus geraten [156]. Gegenwärtige Forschungen zielen dabei in erster Linie auf die Entwicklung monoklonaler Antikörper gegen CD33, teilweise mit zytotoxischen, konjugierten Substanzen.

Ein anderes Ziel stellen Antigene wie CD123 dar, einer transmembranösen Alpha-Kette des Interleukin 2-Rezeptors, welcher bevorzugt auf leukämischen Stammzellen exprimiert wird. Weiterhin ist CD123 aktuell Ziel der Forschung hinsichtlich T-Zell-vermittelter Zelltherapie [157].

Table 5. Selected Newer Agents in Clinical Development for the Treatment of AML.*

Drug Class and Action	Agent	Trial-Registration Number [†]	Reference
Epigenetic modifiers			
Hypomethylating agents	Decitabine (Dacogen) [‡]		Kantarjian et al. ⁵⁷
	Azacitidine (Vidaza) [§]		Dombret et al. ⁵⁸
	Oral azacitidine (CC-486) [¶]	NCT01757535	
	Guadecitabine (SGI-110) [¶]	NCT02348489	Issa et al. ⁶⁰
IDH1 inhibitor	AG-120	NCT02074839	
IDH2 inhibitor	AG-221	NCT01915498	Stein et al. ⁶¹
DOT1L inhibitor	EPZ-5676	NCT01684150	
Bromodomain inhibitors	OTX015	NCT01713582	Dombret et al. ⁶²
	GSK525762	NCT01943851	
LSD1 (also called KDM1A inhibitor)	GSK2879552	NCT02177812	
Histone deacetylase inhibitors	Vorinostat [¶]	NCT01802333	
	Panobinostat	NCT01242774	
	Pracinostat	NCT01912274	
	Valproic acid [¶]	NCT00151255	
Tyrosine kinase inhibitors			
FLT3 inhibitors			
First-generation	Midostaurin [¶]	NCT00651261; NCT01477606	
	Sunitinib	NCT00783653	
	Sorafenib [¶]	NCT00373373, NCT00893373	Röllig et al. ⁶³
Second-generation	Quizartinib [¶]	NCT02039726	
	Crenolanib [¶]	NCT01657682; NCT02298166	
	ASP2215	NCT02014558	
KIT inhibitors	Dasatinib [¶]	NCT02013648; NCT01238211	
	Midostaurin	NCT01830361	
Cell-cycle and signaling inhibitors			
MDM2 inhibitor	Idasanutlin (RG-7388)	NCT01773408	
PLK inhibitor	Volasertib [¶]	NCT01721876	
Aurora kinase inhibitors	Barasertib [¶]	NCT00952588	
	Alisertib	NCT01779843	
Cyclin-dependent kinase inhibitors	Alvocidib [¶]	NCT01413880	
	Palbociclib	NCT02310243	
Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor	Rigosertib	NCT01926587	
PIM kinase inhibitor	LGH447	NCT02078609	
Hedgehog-pathway inhibitors	Vismodegib	NCT01880437	
	PF-04449913	NCT01546038	
mTor inhibitors	Everolimus	NCT01154439	
	Temsirolimus	NCT01611116	
Nuclear export inhibitor			
XPO1 (also called CRM1) inhibitor	Selinexor [¶] (KPT-330)	NCT02088541	Etchin et al. ⁶⁴

Table 5. (Continued.)			
Drug Class and Action	Agent	Trial-Registration Number[†]	Reference
Antibody-based therapies			
Antibody–drug conjugates	Gemtuzumab ozogamicin (anti-CD33 and calicheamicin)	NCT00893399	
	SGN-CD33A (anti-CD33 and pyrrolobenzo-diazepine dimer)	NCT01902329	
Bispecific antibodies	AMG 330 (anti-CD33 and CD3; bispecific T-cell engager)	NCT02520427	
	MGD006 (anti-CD123 and CD3; dual-affinity retargeting molecule)	NCT02152956	
Stem-cell targeting	Anti-CD123 antibody (CSL362)	NCT01632852	
	SL-401 (diphtheria toxin interleukin-3 fusion protein against CD123)	NCT02270463	
CXCR4 targeting	BMS-936564	NCT02305563	
Immune checkpoint blockade	Ipilimumab	NCT01757639; NCT01822509	
Chimeric antigen receptor T cells	CART-123 (anti-CD123 chimeric antigen receptor T cells)	NCT02159495	
Cytotoxic agents			
Quinolone derivative	Vosaroxin [¶]	NCT01191801	Ravandi et al. ⁶⁶
New drug formulation	CPX-351 [¶]	NCT01696084	Lancet et al. ⁶⁷
Nucleoside analogues	Sapacitabine [¶]	NCT01303796	
	Clofarabine [¶]	ISRCTN 11036523	
	Cladribine [¶]	NCT02044796; NCT02115295	
Other agents			
B-cell CLL–lymphoma 2 protein inhibitor	Venetoclax (ABT-199/GDC-0199)	NCT01994837	
Immunomodulatory drug	Lenalidomide [¶]	NTR4376	
Aminopeptidase inhibitor	Tosedostat	NCT00780598; NTR2477	
Retinoic acid	All- <i>trans</i> retinoic acid [¶]	NCT00151242; ISRCTN88373119	
CXCR4 antagonist	Plerixafor	NCT00906945	
E-selectin antagonist	GMI-1271	NCT02306291	
Homoharringtonine derivative	Omacetaxine [¶]	ChiCTR-TRC-06000054	

* CRM1 denotes chromosome region maintenance 1, CXCR4 chemokine (C-X-C motif) receptor 4, KDM1A lysine (K)-specific demethylase 1A, LSD1 lysine-specific demethylase 1, E3 ubiquitin protein ligase, mTOR mechanistic target of rapamycin, PI3K phosphatidylinositol 3-kinase, PIM1 oncogene PIM1, PLK polo-like kinase, and XPO1 exportin 1.

[†] Chinese Clinical Trial Registry numbers begin with ChiCTR-TRC, ClinicalTrials.gov numbers begin with NCT, Current Controlled Trial numbers begin with ISRCTN, and Netherlands Trial Register numbers begin with NTR.

[‡] This agent is approved by the EMA, but not by the FDA, for patients 65 years of age or older who have newly diagnosed de novo or secondary AML and who are not candidates for standard induction chemotherapy.

[§] This agent is approved by the FDA and EMA for patients who have newly diagnosed AML with 20 to 30% bone marrow blasts and multilineage dysplasia and who are not candidates for allogeneic hematopoietic-cell transplantation.

[¶] This agent is under investigation in randomized, phase 2 or phase 3 clinical trials.

^{||} In 2000, this drug was granted accelerated approval by the FDA for the use of this treatment as a single agent in patients older than 60 years of age who had AML in first relapse and who did not meet criteria for intensive treatment. In 2010, it was withdrawn from the U.S. market because of a negative postapproval study (Southwest Oncology Group trial S0106).⁶⁵

Tabelle 15: Ausgewählte neue Substanzen zur Therapie der AML [4]

1.2 Akute myeloische Leukämie - Komplikationen und Notwendigkeit der Intensivtherapie

1.2.1 Allgemeine Erläuterungen

Wie bei diversen Erkrankungen aus dem malignen Formenkreis so besteht auch bei der AML eine hohe Gefahr der Notwendigkeit einer engen Betreuung der betroffenen Patienten. Dies liegt in erster Linie darin begründet, dass jedwede Form der Therapie sehr invasiv und belastend für den Organismus ist und mit teilweise schwersten Nebenwirkungen einhergeht. Auf der einen Seite durch die im Sinne der Therapie gewünschten Aplasie, auf der anderen Seite durch unmittelbare Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie wie Nausea und Emesis.

In Bezug auf Patienten mit hämatologischen Neoplasien, und dies gilt insbesondere für die AML, welche einer Intensivtherapie zugeführt werden müssen, ist die Prognose generell ungünstig [158-160].

Übliche Gründe für die Aufnahme auf eine Intensivstation bei AML-Patienten sind respiratorisches Versagen, Sepsis infolge verschiedener Infektionsquellen mit bestehender Vasopressor-pflichtiger Kreislaufdysregulation oder auch neurologische Veränderungen.

Im Zuge dieser Komplikationen zeigen sich für AML-Patienten weitere klinische, krankheitsbezogene Probleme wie das Auftreten eines Tumorlysesyndroms (TLS) oder einer Leukostase mit der Indikation zur Leukapherese. Ergänzend dazu kommen weitere, nicht zwingend AML-bezogene Komplikationen zur Geltung wie akutes Nierenversagen, Transfusionspflichtigkeit und die Notwendigkeit zur nicht-invasiven sowie invasiven maschinellen Ventilation.

Infektionsassoziierte Komplikationen, sowohl bakteriell als auch mykotisch, stellen darüber hinaus, im Speziellen vor dem Hintergrund der therapieassoziierten Neutropenie, eine manifeste Bedrohung dar und sind mit hoher Mortalität verbunden [161, 162].

Sämtliche genannte Komplikationen können isoliert auftreten. In erster Linie ist aber eine Verkettung verschiedener Probleme üblich und stellt die Intensivmedizin vor eine große Herausforderung. Dies muss in der Beurteilung und Behandlung von AML-Patienten berücksichtigt werden.

Die vorgenannten klinischen Komplikationen sollen im folgenden eingehender beleuchtet werden.

1.2.2 Hämatologische Komplikationen

Im Rahmen der hämatologischen Komplikationen spielt die Leukostase eine wichtige Rolle. Sie tritt bei 5-13% der AML-Patienten auf und stellt eine klinische Herausforderung dar [163]. Definiert ist sie als Leukozytenzahl $>100000/\mu\text{l}$ und der Verklumpung dieser Zellen und damit verbundener Störung insbesondere der Mikrozirkulation der Lunge, der Nieren und des zentralen Nervensystems [164].

Hier können Symptome wie Kopfschmerzen, Vigilanzminderung, Sehstörungen, aber auch fokale neurologische Veränderungen im Vordergrund stehen. Die Behandlung der Leukostase geschieht in der Regel über zwei Wege. Zum einen besteht die Möglichkeit einer maschinellen Leukapherese, zum anderen die Möglichkeit einer medikamentösen, zytoreduktiven Therapie. Die Leukapherese wird kontrovers diskutiert, da sie bis dato nur einen kurzfristigen Überlebensvorteil in der Akutphase gezeigt hat, aber keinen Effekt auf das Gesamtüberleben [164]. Trotzdem wird sie vielerorts als Standard-Behandlung im Rahmen der Leukostase eingesetzt.

Eine weitere hämatologische Komplikation tritt bei der akuten Promyelozytenleukämie (APL) auf, welche gemeinhin mit dem Risiko einer spontanen, disseminierten intravasalen Gerinnung assoziiert ist. Diese ist eine verbrauchende Koagulopathie, gekennzeichnet durch Thrombozytopenie sowie verlängerter Thrombin- und partieller Thromboplastinzeit [165-167]. Das Risiko diesbezüglich besteht sowohl vor als auch während der zytoreduktiven Chemotherapie [168]. In der Behandlung spielt die balancierte Substitution von Blut- und Gerinnungsprodukten weiterhin eine entscheidende Rolle. Die früher durchgeführte prophylaktische Gabe von Heparin hat sich nicht bewährt [169, 170].

Eine weitere wichtige hämatologische Komplikation im Falle der APL ist das sogenannte Differenzierungssyndrom. Dieses tritt bei APL-Patienten nach der Gabe von ATRA auf. Es manifestiert sich klinisch durch Fieber, Ödeme und genereller Volumenüberladung, welche durchaus bis zur Notwendigkeit einer maschinellen Ventilation und begleitendem akuten Nierenversagen führen können [171].

Die zugrundeliegende Pathophysiologie liegt in der raschen Differenzierung der Zellen durch die ATRA-Gabe und die damit verbundene Ausschüttung von Zytokinen [172]. Üblicherweise treten diese Komplikationen ab dem zehnten Tag der Therapie mit ATRA auf und sollten daher vom klinisch tätigen Mediziner und Intensivmediziner bedacht und mit der entsprechenden Therapie versehen werden [172]. Die Gabe von Dexamethason hat hier zu einer Reduktion der Mortalität geführt [173].

Generell gilt zu beachten, dass Patienten mit einer AML Leukozyten-depletierte und bestrahlte Blutprodukte bekommen, um CMV-Übertragungen und Allo-Immunsierung zu verhindern [174].

In Bezug auf das Transfusionsregime für diese Patienten haben vergangene Studien einen deutlich erhöhten Transfusionsbedarf im Rahmen der AML-Therapie gezeigt [175]. Die überwiegende Anzahl der AML-Patienten bedürfen im Rahmen ihrer Therapie entsprechende Unterstützung. Die prophylaktische Transfusion von Thrombozyten hat sich dabei als verlässliches Hilfsmittel zur Vermeidung von spontanen Blutungen erwiesen [176]. Als Untergrenze gelten hier weiterhin Thrombozytenzahlen von 10000/ μ l. Liberalere Grenzen haben keinen signifikanten Vorteil gezeigt [177].

Allerdings sollte im Einzelfall immer in Betracht gezogen werden, dass signifikant höhere Thrombozytenzahlen benötigt werden könnten, beispielsweise im Falle von bevorstehenden neurochirurgischen Eingriffen, welche den Intensivmediziner vor erhebliche Probleme stellen können.

Ferner muss die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten kritisch hinterfragt werden. Eine Studie bei Patienten ohne vorhandene Leukämie zeigte einen Vorteil für ein restriktives Entscheidungsverfahren zugunsten einer unteren Grenze für den Hämoglobinwert von 7g/dl [178].

1.2.3 Respiratorische Komplikationen

Respiratorische Komplikationen sind im Allgemeinen der häufigste Grund für Aufnahmen von AML-Patienten auf Intensivstationen. Sie führen in 68% bis 82% zur Aufnahme auf eine Intensivstation [179-181].

Neben der zugrundeliegenden Erkrankung sind respiratorische Komplikationen hauptverantwortlich für die hohe Mortalität in diesem Patientenkollektiv [182, 183].

Ursächlich für ein respiratorisches Versagen sind pulmonale Infektionen, Aspiration sowie pulmonale Affektionen im Rahmen einer Sepsis [184].

Allerdings ist die Genese eines akuten respiratorischen Versagens vielschichtig und keineswegs auf die infektiöse Genese beschränkt. Vielmehr zeigen sich gerade in diesem Patientenkollektiv mit einer enormen Zahl an Therapien bzw. ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen auch weitreichende andere Gründe. Exemplarisch angeführt seien Pneumothoraces, Hämatothoraces oder vaskuläre Komplikationen, welche rasch und zielgerichtet die weitere Therapie beeinflussen können und müssen [183, 185].

Verschiedene Ursachen eines akuten respiratorischen Versagens zeigt Abbildung 2.

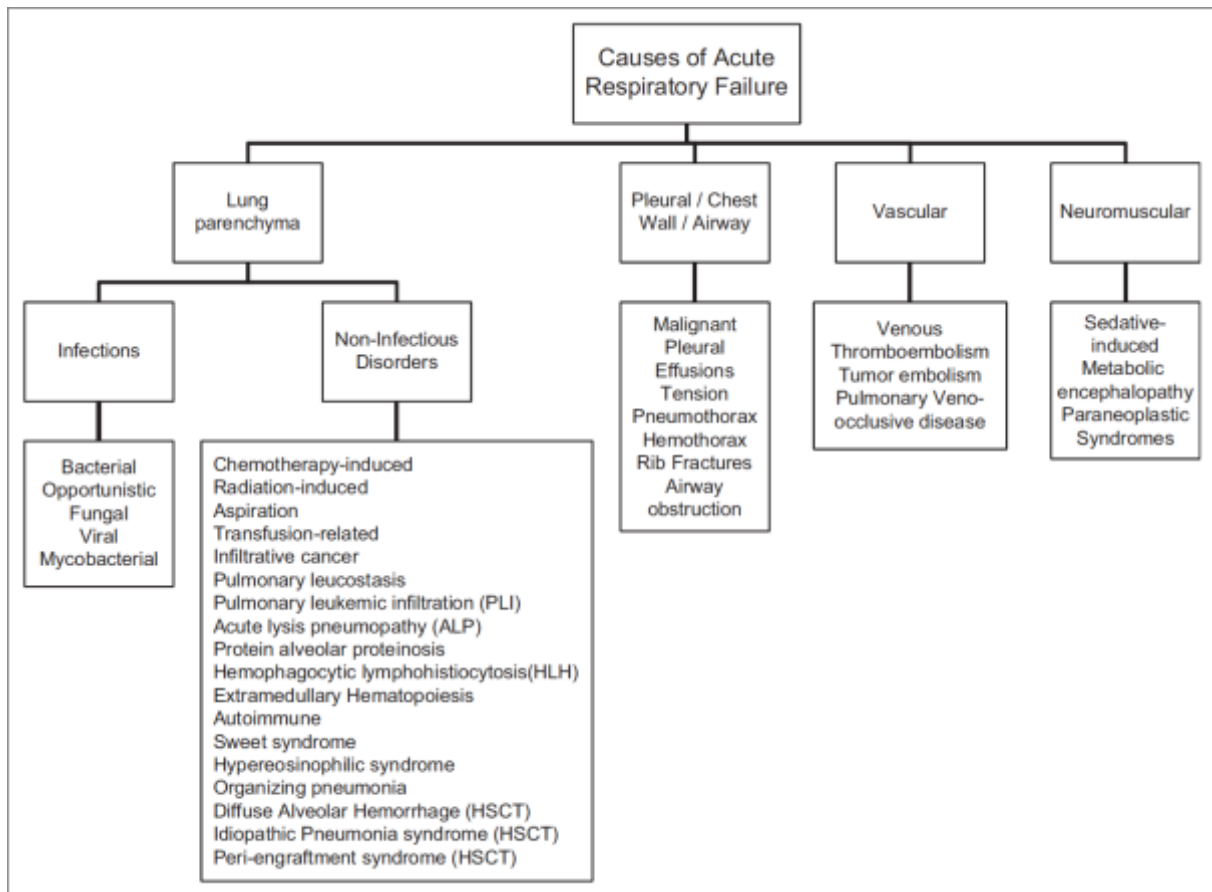


Abbildung 2: Gründe für eine akute respiratorische Insuffizienz bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien [186]

Dabei ist offensichtlich, dass ein Großteil dieser Ursachen eine intensivmedizinische Behandlung rechtfertigt und auch notwendig macht und es dabei oftmals um das Management einer Akutsituation geht. In speziellem Bezug auf hämatologische Neoplasien sind das kardiopulmonale Ödem, pulmonale Blutungen, die Bestrahlungs-induzierte Pneumonitis, venöse Thrombembolien, die Transfusions-assoziierte akute Lungenerkrankung (TRALI), das Differenzierungssyndrom nach Gabe von ATRA und das pulmonale Lysesyndrom die häufigsten nicht infekt-bedingten Ursachen für ein „*Acute respiratory failure*“ (ARF) [187-190].

Führend ist hierbei das kardiopulmonale Ödem, das verschiedene Ursachen haben kann. In erster Linie ist es auf die großen Flüssigkeitsmengen zurückzuführen, die im Rahmen der Therapie intravenös verabreicht werden. Aber auch eine toxische Genese ist häufig.

Das spezifische Management ist in Tabelle 16 aufgeführt.

Table 3. Treatment of Noninfectious Causes of Respiratory Failure in Patients With Hematologic Malignancies.

Clinical Diagnosis	Treatment Considerations
Cardiogenic pulmonary edema	Excellent response to diuretics; measurement of serum pro-BNP levels and echocardiography are useful in assessment.
Aspiration pneumonia/ pneumonitis	Antibiotics with activity against gram-negative bacteria for first 48 hours, and decision to continue is based on clinical condition; no benefit with steroids.
Radiation-induced pneumonitis	Methylprednisolone 1 mg/kg/d for 2 to 4 weeks and tapered over 6 to 12 months No trials done to evaluate adequate dose and duration; few case reports of benefit with cyclosporine A, azathioprine and inhaled steroids. Prevention: Amifostine is effective, along with chemoradiation. No benefit of pentoxifylline and captopril.
Venous thromboembolism	LMWH is superior to unfractionated heparin. Fondaparinux is an acceptable alternative to LMWH for initial anticoagulation. Duration is usually lifelong for patients with cancer. Inferior vena cava filter placement is considered when anticoagulation is contraindicated but its role is controversial. Prophylaxis in surgical patients: LMWH and intermittent pneumatic compression devices during hospital stay and treatment with LMWH should be continued for up to 1 month postdischarge.
Transfusion-related acute lung injury (TRALI)	Supportive; resolution of symptoms occurs within 72 to 96 hours. Corticosteroids and diuretics are useful but neither has been studied in a prospective trial.
Leukemic pulmonary leukostasis	No specific therapy is available (supportive therapy with isotonic saline, rasburicase recommended): hydroxyurea 50 to 60 mg/kg/d until the leukocyte count falls below 10 000-20 000/dL; imatinib mesylate with or without hydroxyurea in CML with myeloid blast crisis; leukapheresis in acutely ill patients with severe thrombocytopenia and coagulopathy (except in AML-M3)
Leukemic pulmonary infiltrates	Chemotherapy
Pulmonary lysis syndrome	Supportive care Supportive therapy: interruption of chemotherapy is helpful. High risk for diffuse alveolar damage: aggressive blood transfusion strategy (hemoglobin level >10 g/L and platelet count >50 000/dL) in patients who require mechanical ventilation Unclear role of corticosteroids, other anti-inflammatory agents, or inhibitors of cytokines or leukotrienes

Abbreviations: BNP, B-type natriuretic peptide; LMWH, low-molecular-weight heparin; CML, chronic myelogenous leukemia; AML, acute myelogenous leukemia.

Tabelle 16: Behandlung von nichtinfektiösen Gründen der akuten respiratorischen Insuffizienz bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien [186]

Innerhalb des Kollektivs der AML-Patienten weist die Gruppe der Patienten im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation eigene, spezielle, nicht-infektiöse Komplikationen mit dem klinischen Bild eines ARF auf. Dazu gehören die hyperakute GvHD, das *peri-Engraftment-Distress Syndrome* (PERDS), die diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH), die pulmonale veno-occlusive Komplikation, die cryptogen organisierende Pneumonie (COP) sowie das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS) [187-190].

Diese speziellen Krankheitsbilder sind oft mit einem sehr schweren klinischen Verlauf einhergehend und benötigen nicht selten einen maximalen intensivmedizinischen Therapieaufwand. Tabelle 17 gibt hierzu weitergehende Informationen.

Table 4. Treatment of Noninfectious Causes of Respiratory Failure After HSCT.

	Time From HSCT	Treatment Considerations
Pre-Engraftment (<30 days)		
• Hyperacute graft versus host disease	<14 days	Steroids within 7 days have better outcomes; increased risk of acute and chronic GVHD; higher risk of nonrelapse mortality.
• Peri-engraftment respiratory distress syndrome	4-25 days	Discontinue G-CSF Mild cases: supportive care Moderate-severe: steroids 1 mg/kg every 12 hours for 3 days and taper over 1 week
• Diffuse alveolar hemorrhage	<30 days but can occur later	Methylprednisolone 1 g IV daily divided in 4 doses for 5 days, followed by 1 mg/kg for 3 days, tapering off over 2 to 4 weeks Aminocaproic acid, 1 g every 6 hours along with corticosteroids showed better survival Recombinant HFVIIa 90 µg/kg every 2 to 3 hours has shown good response; however, dosing and schedule are unclear
Early postengraftment (30-100 days)		
• Idiopathic pneumonia syndrome	14-90 days	No proven treatment Steroids showed early response but no survival benefit. Etanercept (TNF-binding protein) has high-response rates and improved survival. Combination of steroids and etanercept showed better survival. Role of lipopolysaccharide—under investigation
• Sinusoidal obstruction syndrome	30-100 days	Largely supportive; fluid management, adequate oxygenation and transfusional support to minimize ischemic liver injury and avoidance of hepato/nephrotoxins. Defibrotide (polydeoxyribonucleotide) 25 mg/kg/d every 6 hours for 14 days or until complete response High-dose methylprednisone can be considered Tissue plasminogen activator and heparin can be used but associated with significant risk of hemorrhage Transjugular intrahepatic portosystemic shunting has been shown to worsen the process and no survival benefit. In selected cases, liver transplantation is considered. Prophylaxis: ursodiol; use of nonmyeloablative regimens; fludarabine instead of cyclophosphamide
Late post-engraftment (>100 days)		
• Protein alveolar proteinosis		Treatment: whole lung lavage using double-lumen endotracheal tube Limited evidence: Hyperbaric chamber or ECMO has been used to perform whole-lung lavages in cases of severe hypoxemia.
• Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)		Defibrotide has shown favorable results but needs further evidence Lung transplantation—for severe refractory PVOD Epoprostenol may serve as a beneficial vasodilator "bridge" to lung transplantation
• Cryptogenic organizing pneumonia		No standard therapy; however, treatment of choice is systemic corticosteroids 1 mg/kg per day for prolonged duration (high rate of recurrence upon taper).
• Posttransplant lymphoproliferative disease		Rituximab/monoclonal antibody therapy (375 mg/m ² once weekly for 4 doses) Reduction of immunosuppressive agents
• Bronchiolitis obliterans syndrome		Challenging with no standard therapy. Treatment options include systemic and inhaled steroids, etanercept, mTOR inhibitors, extracorporeal photopheresis (ECP), imatinib, azithromycin 12-week course, montelukast, combination of corticosteroids and bronchodilators

Abbreviations: GVHD, graft versus host disease; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IV, intravenously; HFVIIa, human factor VIIa; TNF, tumor necrosis factor; mTOR, mammalian target of rapamycin.

Tabelle 17: Behandlung von nichtinfektiösen Gründen der akuten respiratorischen Insuffizienz bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und stattgehabter allogener Stammzelltransplantation [186]

Im Falle einer bakteriellen Pneumonie zeigt sich klinisch oft eine klassische, unilaterale Infiltration in der radiologischen Diagnostik und ein schweres klinisches Krankheitsbild [188]. Eine atypische Präsentation ist keinesfalls ausgeschlossen und kann dem klinisch tätigen Mediziner bei solchen Patienten vor diagnostische Probleme stellen. Fieber tritt bei den meisten dieser Patienten auf, aber klassische Pneumoniesymptome wie Husten oder Sputumproduktion fehlen bei Leukämiepatienten häufig.

Die am meisten mikrobiologisch nachgewiesenen bakteriellen Erreger sind neben den beiden klassischen Pneumoniekeimen *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Klebsiella pneumoniae*. Aber auch an atypische Keime wie *Legionella pneumoniae* muss gedacht werden.

Bei bestehendem klinischen Verdacht muss unverzüglich mit einer breit wirksamen antibiotischen Therapie begonnen werden. Dabei bestimmt die mutmaßliche Genese der Pneumonie, also ambulant oder nosokomial erworben, Ventilator-assoziiert oder Aspirationsbedingt, die Wahl der Substanz [191-193].

Eine Übersicht über einzusetzenden Substanzen gibt Tabelle 18.

Table 1. Antimicrobial Recommendations for Bacterial Pneumonia.²¹⁻²³

Clinical Diagnosis	Likely Pathogen(s)	Choice of Antibiotics and Duration
Community-acquired pneumonia, non-ICU	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i>	Ceftriaxone 1 g IV daily for 5-7 days plus/OR Azithromycin 500 mg IV/PO daily for 3 days OR Levofloxacin 750 mg IV/PO daily for 5 days
Community-acquired pneumonia, ICU	As above (plus) <i>Staphylococcus aureus</i> (rarely) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Aerobic gram-negatives (severe cases)	Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV every 6 hours or cefepime 1 2 g IV every 8-12 hours for 5-7 days plus Azithromycin 500 mg IV/PO daily for 3 days plus/minus Vancomycin 1 g IV every 12 hours for 5-7 days (stop if MRSA surveillance is negative)
Aspiration pneumonia ± lung abscess	<i>Streptococci</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Anaerobes	Ampicillin/sulbactam 2, 3 g IV every 6 hours OR Ceftriaxone 1-2 g IV daily plus Metronidazole 500 mg IV/PO every 8 hours Duration for aspiration pneumonia is 7 days; for lung abscess variable, until clinical and radiographic resolution
Hospital-acquired (HAP) or ventilator-associated (VAP) pneumonia If pleural effusion is present: Diagnostic pleural tap to rule out complicating empyema or parapneumonic effusion	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> sp <i>S. aureus</i> , including MRSA	Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV every 6 hours or Cefepime 2 g IV every 8 to 12 hours plus/minus Vancomycin 1 g IV every 12 hours (stop if MRSA surveillance is negative) Duration of HAP/VAP is 7-8 days. Extended infusions of certain agents may be considered to optimize pharmacokinetics and pharmacodynamics when multidrug resistant pathogens are suspected.
Legionnaires' disease Hospitalized with pneumonia and/or immunocompromised		Levofloxacin 750 mg PO/IV once daily for 7-10 days A 21-day course is often recommended for patients with immunosuppression or for patients who are severely ill at the onset of antibiotic therapy.
Neutropenic sepsis		Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV every 6 hours OR Cefepime 2 g IV every 8 hours (if patient is nonsevere penicillin allergy) OR Aztreonam 2 g IV every 8 hours (if patient has severe penicillin allergy) (Amikacin 7.5 mg/kg IV every 12 hours can be added if the patient is clinically unstable or if there is suspicion of MDR gram-negative infection) Plus Vancomycin 1 g IV every 12 hours (stop if MRSA surveillance is negative)

Abbreviations: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MDR, multidrug resistant; RR, respiratory rate; IV, intravenous; ICU, intensive care unit.

Tabelle 18: Antimikrobielle Therapieempfehlungen bei Patienten mit akuter myeloische Leukämie im Rahmen der Therapie [186]

Neben den aufgeführten bakteriellen Ursachen sind auch virale Pneumonien bei AML-Patienten weit verbreitet. Gerade Infektionen mit Influenza A und B, inklusive H1N1, RSV und Parainfluenza können schwerste Pneumonien auslösen [194].

Oftmals treten sie in Gesellschaft mit bakteriellen Superinfektionen auf und können den Zustand des Patienten dramatisch verschlechtern. Die Diagnostik dieser Erreger ist in der heutigen Zeit mit Hilfe der PCR deutlich einfacher geworden und stellt inzwischen den klinischen Standard dar [195].

Dabei weist beispielsweise eine Influenza-Pneumonie eine Mortalität zwischen 15% und 28% auf. Die Therapie der viralen Pneumonie sollte deshalb frühzeitig induziert werden; die entsprechenden Substanzen zeigt Tabelle 19.

Table 2. Antimicrobial Recommendations for Viral and Fungal Pneumonias.²⁸⁻³⁰

Clinical Diagnosis	Recommended Treatments	Unique Considerations
Influenza	Oseltamivir 75 mg oral every 12 hours for 5 days Alternative treatment: laninamivir (34) DAS181, IV zanamivir and favipravir (T-705) are undergoing clinical trials.	Higher dose (150 mg every 12 hours): no additional benefit Zanamivir retains activity against most oseltamivir-resistant H5N1. Laninamivir had efficacy comparable to that of oseltamivir.
Adenovirus	Cidofovir 5 mg/kg once a week for 2 doses and then once in 2 weeks Plus Probenecid 1.25 g/m ² , 3 hours before and 3 and 9 9 after each Cidofovir infusion	Predictor of response: decrease in viral load Ribavirin—mixed response
Human metapneumovirus Respiratory syncytial virus (RSV)	No proven therapy Intravenous ribavirin from anecdotal reports with mixed results Aerosolized ribavirin can be administered, as 2 g for duration of 2 h every 8 hours or as 6 g over 18 h/d for 7-10 days Consider RSV immune globulin for severe infections	Appropriate precautions: teratogenic effects in pregnant health care workers and visitors Paclivizumab (RSV monoclonal antibody) has been used as prophylaxis in high-risk children
Cytomegalovirus (CMV)	Ganciclovir 5 mg/kg IV every 12 hours or valganciclovir 900 mg oral every 12 hours Cytogam (CMV immunoglobulin): limited data If ganciclovir resistant: Foscarnet 60 mg/kg every 8 hours IV	Suspect resistant CMV if treatment failure or relapse: do genotype resistance testing
Invasive pulmonary aspergillosis (IPA)	Voriconazole 6 mg/kg IV on day 1; then 4 mg/kg IV every 12 hours Goal trough (day 4): 1.0-5.5 mg/L is associated with improved response rates and reduced adverse effects Combination therapy with voriconazole and anidulafungin led to higher survival Alternative therapies: liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, caspofungin, micafungin, posaconazole, itraconazole	Voriconazole better than amphotericin voriconazole: check for drug interactions If creatinine clearance < 50 mL/min: switch voriconazole IV to PO route (IV vehicle—nephrotoxic)
Mucormycosis	Liposomal amphotericin B 5-10 mg/kg/d Alternative: posaconazole 400 mg oral every 12 hours	Duration of treatment based on: 1. Resolution of clinical features of infection 2. Resolution or stabilization of radiographic abnormalities 3. Resolution of underlying immunosuppression
Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP)	Trimethoprim-sulfamethoxazole 15 mg/kg per day divided in every 6-8 hours Duration: 21 days Alternative: In mild to moderate cases: clindamycin + primaquine or atovaquone In severe cases: pentamidine	If PaO ₂ < 70 mm Hg or A-a gradient >30: consider adding corticosteroids
Candidemia	Caspofungin 70 mg IV loading dose, then 50 mg IV daily or micafungin 100 mg IV daily Duration: 14 days after last positive blood culture Alternative: anidulafungin 200 mg IV loading dose then 100 mg IV daily	Echinocandins have higher microbiological clearance rate than azoles Perform fundoscopic examination within 1 week to exclude endophthalmitis

Tabelle 19: Antivirale und antimykotische Therapieempfehlungen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie im Rahmen der Therapie [186]

Die Untergruppe der RSV-Infektionen betrifft in besonderem Maße Patienten mit allogener Stammzelltransplantation. Hier zeigte sich eine Mortalität von 18% [179, 180]. Sie ist assoziiert mit einem schweren unteren Atemwegsinfekt, ausgeprägter Neutropenie und tritt bevorzugt in der Pre-Engraftment-Phase auf [196]. Die Therapie der Wahl bei diesen Patienten stellt eine Inhalation mit Ribavirin dar [196].

Die insgesamt größte Anzahl an viralen Infekten, zwischen 80% und 90%, werden aber ausgelöst durch das humane Parainfluenza Virus (HPIV) der Untergruppe 3, gefolgt von den Untergruppen 1 und 2 [186, 194].

Ein weiteres, wichtiges Augenmerk muss auf die Gefahr von CMV-Pneumonien gelegt werden, welche gerade bei Patienten in Neutropenie im Rahmen der Therapie zu berücksichtigen sind. Die Therapie der Wahl ist der Einsatz von Ganciclovir oder Foscavir.

Die dritte große Untergruppe der respiratorischen Infektionen stellen die pulmonalen Mykosen dar. Zu dieser Gruppe wird unter anderem auch *Pneumocystis jiroveci* gezählt, welcher als opportunistischer Erreger bei Patienten mit schwerer Neutropenie eine bekannt wichtige Rolle spielt im Vergleich zu Patienten mit soliden Tumoren [197].

Sollte eine PCR aus gewonnenem Sputum bei bestehendem Verdacht auf eine pulmonale Infektion kein Ergebnis liefern, so ist zwingend eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) durchzuführen.

Aspergillosen treten in 30% der Fälle mit schwerer Neutropenie auf und zeigen oft eine pulmonale Manifestation mit einer sehr hohen Mortalität von etwa 60% [198].

Typische radiologische Zeichen einer Aspergillose in der nativen Computertomographie des Thorax können bei der Diagnostik helfen [199].

Mittel der Wahl bei der Therapie ist zum aktuellen Zeitpunkt Voriconazol, welches sich dem Amphotericin B gegenüber als überlegen herausgestellt hat [200-202].

Insgesamt zeigen die vorhandenen Daten, dass bei etwa 10-20% der Patienten mit Leukämie der Zustand eines ARF mindestens einmal, und sogar bei über 50% der Patienten mit therapieassoziiertes Neutropenie oder im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation generell auftritt [203, 204].

Eine Studie in den USA, welche insgesamt 1534 Patienten berücksichtigte, führte jüngst Raten in Bezug auf die Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation von etwa 20% bei Patienten >60 Jahren sowie 10% bei jüngeren Patienten auf [186].

Im Falle von intubierten Patienten hat sich in den Jahren eine schlechte Prognose gezeigt. In wechselnden Studien mussten Mortalitätsraten zwischen 34% und über 90% in früheren Analysen dokumentiert werden. Offenbar zeichnet sich hier eine gewisse Verbesserung bedingt durch individuellere Betreuung ab [180, 205].

Im Falle der Entwicklung eines ARDS übersteigt die Mortalitätsrate aber weiterhin deutlich die 75% [203, 204, 206].

Insgesamt sind Daten bezüglich AML-Patienten und respiratorischer Komplikationen auf Intensivstationen noch rar. Trotzdem zeigte eine kleine Studie mit der Untersuchung von 67 Patienten mit AML und entsprechender Induktionstherapie, dass 46% der Patienten ein respiratorisches Ereignis aufwiesen. Die meisten Ursachen erwiesen sich dabei allerdings initial als nicht infektiös, weitere 24% als nicht klassifizierbar. Bei nicht infektiösen Patienten waren das Lungenödem und die Hydratation im Rahmen der Therapien als auslösender Grund wegweisend [179].

Ergänzend gilt festzuhalten, dass Patienten, welche bis dato noch im Rahmen der hämatologischen Grunderkrankung vom ARDS-Netzwerk ausgeschlossen wurden, eine ebenso gleichbedeutende Strategie mit protektiver Ventilation erfahren sollten wie bis dato gesunde Patienten und es keine entsprechende Grundlage gibt, ihnen diese Therapie vorzuenthalten [207].

1.2.4 Infektiöse Komplikationen

Jedwede Form der infektiösen Komplikation bei Patienten mit AML ist im Rahmen der Therapie häufig und muss beim Auftreten einer klinischen Verschlechterung des Patienten bedacht werden. Insgesamt wurde gezeigt, dass 58% aller betroffenen Patienten unter 60 Jahren und 70% der Betroffenen über 60 Jahren im Zuge der Induktion eine Infektionskomplikation aufweisen [208].

Gleiches gilt für ein Drittel der Patienten im Rahmen der Konsolidierungstherapie [209, 210]. Auf pulmonale Infektionen ist oben bereits eingegangen worden.

Weitere Infektionsquellen bei AML-Patienten sind üblicherweise die Mukositis (ca. 22%), der einliegende zentrale Venenkatheter (ca. 12 %), die neutropene Enterokolitis (ca. 10%) sowie eine invasive Mykose in ca. 10% der Fälle [211].

Diesbezüglich ist eine breit angelegte, empirische antibiotische Therapie notwendig. Empfohlen wird allgemein der Einsatz eines Pseudomonas-wirksamen Penicillins wie Piperacillin/Tazobactam [212].

Insgesamt lassen sich in der Mehrzahl der Fälle gram-positive Erreger nachweisen [211]. [212] Dabei sind insbesondere Streptokokken-Bakteriämien auf dem Boden einer Mukositis mit schwersten septischen Verläufen bis hin zum ARDS gefürchtet [213]. Die Therapie mit Cytarabin, welche im Rahmen der AML-Behandlung zum Standard gehört, prädestiniert die Patienten für Infektionen mit gram-positiven Kokken [214].

Darüber hinaus ist jeder Intensivmediziner verpflichtet, die Möglichkeit einer Infektion mit „Problemkeimen“ in Betracht zu ziehen. Diese sind bei den langfristig hospitalisierten AML-Patienten mit erheblicher Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Insbesondere ist dabei an Methycillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) oder multiresistente gram-negative Erreger zu denken.

Eine weitere Infektionskomplikation bei Patienten mit AML stellt die Infektion mit *Clostridium difficile* dar, mit jedwedem Ausmaß von assoziierten Diarrhoen, welche bei etwa 15-18% der Patienten im Rahmen der Therapie auftreten [215, 216].

Als letzter Punkt der infektiösen Komplikationen soll hier die Candidämie erwähnt werden, welche sich in bis zu 10% der Fälle mit septischem Verlauf bis zum Vollbild eines septischen Schocks präsentiert [217]. Im Speziellen zeigt sich hier das Auftreten von anderen *Candida*-Spezies als *Candida albicans* in zwei Drittel der Fälle mit Resistenz gegenüber Azolen. Hier ist die Gabe von Echinocandinen Mittel der Wahl [218].

1.2.5 Renale Komplikationen

Das akute Nierenversagen (AKI) ist eine gängige Komplikation im Rahmen der AML-Behandlung und tritt, verschiedenen Erhebungen zufolge, in 30-46% der Fälle auf [219, 220]. Die Hauptursachen liegen dabei im Rahmen eines septischen Schocks, eines TLS, einer Dehydrierung oder aber auch einer medikamentös-toxischen Schädigung. Bei letzterer sind in erster Linie nephrotoxische antimikrobielle Substanzen wie Vancomycin, Amphotericin B oder Foscavir verantwortlich [219].

Oftmals wird ein gemeinsames Auftreten von „*acute lung injury*“ (ALI) und AKI beobachtet und der systemischen Ausschüttung von Zytokinen zugeschrieben [219].

Die Notwendigkeit einer Hämodialyse bei AML-Patienten besteht bei 8% der Betroffenen und ist in einer retrospektiven Studie mit einer hohen Mortalität assoziiert. Es zeigte sich ein medianes Überleben von nur 33 Tagen und eine Gesamtmortalität von 60% [219].

1.2.6 Metabolische Komplikationen

Metabolische Komplikationen und Elektrolytverschiebungen werden in einer Vielzahl der Patienten im Rahmen einer Induktionstherapie beobachtet. Die metabolische Hauptkomplikation liegt im Auftreten eines TLS. Dieses ist definiert als Auftreten von Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypophosphatämie sowie Hyperkalzämie [221].

Klinisch manifestieren sich hierbei oft ein AKI, kardiale Arrhythmien oder zerebrale Krampfanfälle. Das Tumorlysesyndrom kann sowohl spontan durch Zerfall bei hohen Zelllasten als auch Therapie-induziert durch rapiden Zellzerfall auftreten [222].

Kürzliche Studien haben feststellen können, dass ein TLS in etwa 25% der AML-Fälle auftritt [223].

Auch wenn oft andere Gründe zur Aufnahme auf eine Intensivstation führen, so muss dem klinischen Mediziner die Möglichkeit eines TLS immer gegenwärtig sein, auch als Komplikation im weiteren Verlauf. Drei Hauptvariablen haben sich dabei als wichtige Faktoren herausgestellt und sollten deshalb bedacht werden. Dies sind die Serum-LDH, die Serum-Harnsäure sowie das Geschlecht [224].

Therapeutisch Standbeine sind Hydrierung, Allopurinol und bzw. oder Rasburicase, welche abhängig von der Ausprägung eingesetzt werden, im Falle eines AKI mit Oligurie bis hin zum Nierenersatzverfahren [225].

1.2.7 Neurologische Komplikationen

Für Patienten mit hämatologischen Neoplasien zählen neurologische Komplikationen zu den gängigen Problemen. Dabei spielt in erster Linie die intrakranielle Blutung (ICB) eine Rolle. Im Vergleich mit anderen Entitäten hat die AML nachgewiesenermaßen eine deutlich höhere Inzidenz bei intrakraniellen Blutungen und wird bei 6,3% der Patienten beschrieben [226].

Das macht die ICB unter dem Strich zur zweithäufigsten Todesursache bei AML-Patienten. Als Risikofaktoren sind hier insbesondere die Thrombozytopenie sowie Koagulopathien zu erwähnen. Dabei ist die Thrombozytopenie mit einem Auftreten zwischen 40% und 65% der AML-Fälle hauptverantwortlich [227].

Die Mortalitätsrate von AML-Patienten mit erlittener ICB ist trotz verbesserter Therapieoptionen weiterhin hoch mit 30-Tages-Mortalitätsraten zwischen 32% und 67% [226, 228-230].

Aufgrund der genannten Faktoren ist die intensivmedizinische Therapie ein wichtiger und auch unverzichtbarer Bestandteil der Versorgung von AML-Patienten.

Im Hinblick auf Überleben und Outcome ist eine Prognoseabschätzung für diese Patientinnen und Patienten von großem klinischen und wissenschaftlichen Interesse. Darüberhinaus müssen intensivmedizinische Therapieentscheidungen auch vor dem Hintergrund immer knapper werdender gesundheitsökonomischer und personeller Ressourcen gerechtfertigt werden. Der bis dato allgemein weit verbreitete und klinisch etablierte Score zur Abschätzung von Intensivpatienten ist der SAPS II-Score (Simplified Acute Physiology Score II). In diesem werden insgesamt 16 klinische, laborchemische oder epidemiologische Parameter zu Rate gezogen. Bezüglich jedem dieser Parameter ist ein Referenzbereich definiert, der einem realistischen Normalbereich entspricht. Bei Werten innerhalb dieses Referenzbereiches erfolgt die Vergabe des Punktwerts 0. Je nachhaltiger und ausgeprägter die Abweichung ausfällt, je höher ist die Einschätzung mittels der entsprechenden Punktevergabe. Ein höherer Wert korreliert dabei mit einer höheren Krankheitsschwere und Mortalität [231].

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die AML als Krankheitsentität, aber auch die Therapiebegleiterscheinungen und Komplikationen gehen nach wie vor mit einer signifikanten Mortalität einher. Diese ist einerseits Folge der Grunderkrankung in Form der Myelosuppression und zum anderen Folge der Begleiterscheinungen der entsprechenden zytotoxischen Therapie.

Die oftmals hochdosierte Chemotherapie, die Verabreichung von Tyrosinkinaseinhibitoren im Bereich der „*novel targets*“ und die allogene Stammzelltransplantation (SZT) sind allesamt Therapieformen, die vorwiegend mit dem Ziel einer kurativen Intention vergesellschaftet sind. Auf der anderen Seite sind diese Therapien mit einer erheblichen Bandbreite von Komplikationen verbunden. Diverse Arbeiten in der Vergangenheit haben gezeigt, dass Patienten mit hämatologischen Neoplasien und konsekutiver Intensivpflichtigkeit eine sehr hohe Mortalität aufweisen [205, 232-237]. Trotz verbesserter Gesamtüberlebensrate in den letzten Jahrzehnten, wird die Indikation und Zielsetzung der Intensivtherapie sowie deren Ausmaß unter intensivmedizinischen Kollegen nachhaltig und kontrovers diskutiert.

Im Besonderen geht das respiratorische Versagen und die damit verbundene Notwendigkeit der maschinellen Atemunterstützung bei diesem Patientenkollektiv mit einer deutlichen Einschränkung der Prognose einher [204, 205, 238-240].

Hinzu kommt, dass bei vielen AML- und Malignompatienten im Generellen selbst nach überlebter akuter Therapie das Langzeitüberleben durch die Grunderkrankung limitiert wird. In Bezug auf die AML allerdings dürfte sich die Prognose im Falle von entsprechenden Komplikationen in den letzten Jahren nachhaltig verbessert haben. In erster Linie ist dies der grundlegend verbesserten medizinischen Grund- und Intensivversorgung zuzurechnen.

Aus diesem Grund ist eine wiederkehrende Bewertung der intensivmedizinischen Behandlung sowie deren Indikation sinnvoll. Dies sollte insbesondere unter Berücksichtigung der Prognose und des gegenwärtigen Status des Patienten mit diesbezüglich relevanten klinischen, apparativen und laborchemischen Variablen erfolgen.

Die Grundlage und Zielsetzung dieser Arbeit war es, den Verlauf und die Prognose von Patienten mit einer AML, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, zu untersuchen. Bereits in der Vergangenheit hat es diverse Untersuchungen zu dieser Art von Patienten oder auch Patienten mit soliden Tumoren gegeben, die ebenfalls beleuchtet werden sollen.

Zum Erreichen dieses Ziels wurden personen- als auch krankheitsbezogene Eigenschaften sowie klinisch einflussnehmende Laborparameter zum Zeitpunkt der intensivmedizinischen Aufnahme festgehalten. In der Folge wurden sie, wie unten beschrieben, statistisch auf ihre

potentielle Relevanz im Hinblick auf die Mortalität im Rahmen der Intensivtherapie untersucht und erforscht.

Mit Hilfe der Analyse unserer Daten verfolgten wir das Ziel, in einem individuellen Score im Vergleich zu den allgemein etablierten APACHE-, SAPS II- und SOFA-Scores, das spezielle Klientel der AML-Patienten besser abzubilden und in der Folge eine validere Prognoseabschätzung abgeben zu können. Unmittelbares Ziel dieser Untersuchung war somit die Identifikation von unabhängigen Risiko- beziehungsweise Einflussfaktoren hinsichtlich der Mortalität von AML-Patienten auf Intensivstationen bzw. des Überlebens dieser Patienten nach Verlassen der Intensivstation.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenerhebung

Basis des „AML on ICU“-Scores ist die retrospektive Untersuchung von Daten eines Patientenkollektivs von 187 Erwachsenen mit der Diagnose AML, welche im Zeitraum von November 2004 bis September 2011 auf die internistische Intensivstation des Universitätsklinikums Münster (UKM) aufgenommen wurden.

Hinsichtlich der Erhebung der benötigten Patientendaten wurden einerseits die konventionellen, archivierten Papierakten der Klinik verwendet. Neurere Datensätze wurden auch aus der elektronische Krankenakte des Softwaresystems *Orbis (Agfa HealthCare®)* sowie des intensivmedizinischen Softwaresystems *Quantitative Sentinel (GE)*, welche im UKM zur Verfügung stehen, erhoben und verwertet. Darüber hinaus erfolgte eine Datenerhebung durch nachsorgende Ärztinnen und Ärzte.

Die erhobenen Patientendaten wurden in einer *Excel®*-Tabelle (*Microsoft®*) gesammelt und pseudonymisiert. Die folgende Auswertung erfolgte mittels Übertrag in das Statistikprogramm *SPSS® Statistics (IBM® Corp., Armonk, NY; Version 22)*.

Die Validierung erfolgte anhand einer Kohorte von 264 Patientinnen und Patienten mit gleicher Diagnose und notwendiger bzw. erfolgter Intensivtherapie zwischen Januar 2004 und Februar 2010 am Universitätsklinikum Großhadern in München, am Universitätsklinikum Köln und am Klinikum Augsburg.

3.2 Patientenbehandlung

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten bestand in einer der folgenden Alternativen: „7+3“ (Cytarabin $100\text{mg}/\text{m}^2$ täglich an den Tagen 1 bis 7 als intravenöse Infusion über 24 Stunden, Daunorubicin $45\text{mg}/\text{m}^2$ täglich an den Tagen 3 bis 5), „7+GO“ (Cytarabin $100\text{mg}/\text{m}^2$ täglich an den Tagen 1 bis 7 als intravenöse Infusion über 24 Stunden sowie Gemtuzumab Ozogamicin $6\text{mg}/\text{m}^2$ an Tag 1 bzw. $4\text{mg}/\text{m}^2$ an Tag 8), „TAD“ (Tioguanin $100\text{mg}/\text{m}^2$ zwei Mal täglich an den Tagen 3 bis 9 oral, Cytarabin $100\text{mg}/\text{m}^2$ an Tag 1 und 2 intravenös, Cytarabin $100\text{mg}/\text{m}^2$ zwei Mal täglich an den Tagen 3 bis 8 intravenös, Daunorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$ täglich an den Tagen 3 bis 5), „HAM“ (Hochdosis-Cytarabin $3\text{g}/\text{m}^2$ zwei Mal täglich an den Tagen 1 bis 3 intravenös, Mitoxantron $10\text{mg}/\text{m}^2$ täglich an den Tagen 3 bis 5 intravenös; Patienten über 60 Jahren wurde Cytarabin $1\text{g}/\text{m}^2$ verabreicht), „S-HAM“ (Hochdosis-Cytarabin $3\text{g}/\text{m}^2$

zwei Mal täglich an den Tagen 1 und 2 sowie an den Tagen 8 und 9 intravenös, Mitoxantron 10mg/m² täglich an den Tagen 3 und 4 sowie 10 und 11 intravenös; Patienten über 60 Jahren wurde Cytarabin 1g/m² verabreicht). Mit Ausnahme von S-HAM erhielten Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren routinemäßig zwei Induktionszyklen, währenddessen Patientinnen und Patienten über 60 Jahren einen zweiten Zyklus nur im Falle einer Blastenpersistenz an Tag 15 erhielten.

Die Behandlung nach Erreichen der Remission bestand im Falle von „7+3“ oder 7+GO“ aus Hochdosis-Cytarabin, wobei Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren drei Zyklen 3g/m² zwei Mal täglich an den Tagen 1,3 und 5 intravenös erhielten, Patientinnen und Patienten über 60 Jahren lediglich zwei Zyklen. Ebenso wurde eine „TAD“-Konsolidierung an den Tag gelegt in Verbindung mit einer monatlichen prolongierten Erhaltungstherapie, im Falle einer „TAD(-HAM), „HAM(-HAM) oder „S-HAM“-Induktion oder aber einer autologen Blutstammzelltransplantation im Falle jüngerer Patienten. Details zu den Therapieprotokollen sind andernorts festgehalten [241-243].

Abhängig vom Risikoprofil der Patientinnen und Patienten hinsichtlich eines Rezidivs der Grunderkrankung wurde alternativ zu den genannten Protokollen und in Abhängigkeit der entsprechenden Möglichkeiten und Verfügbarkeit eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation durchgeführt. Dies geschah zum Zeitpunkt der ersten Remission oder im Falle eines Rezidivs. Die Konditionierungsprotokolle waren dabei unterschiedlich, abhängig vom Remissionsstatus und Patientenalter [244-246].

3.3 Endpunkte

Die komplette Remission (CR) bezogen auf die Grunderkrankung wurde dabei gemäß der bestehenden WHO-Richtlinie definiert als hämatologische Wiederherstellung mit mindestens 1000 neutrophilen Granulozyten/μl, mindestens 100000 Thrombozyten/μl sowie <5% Blasten im untersuchten Knochenmark.

Die intensivmedizinische Mortalität wurde festgelegt als Tod während des Aufenthaltes auf der Intensivstation unabhängig von der letztlich zum Tode führenden Komplikation oder Ursache.

Das Gesamtüberleben nach intensivmedizinischer Behandlung wurde definiert als Überleben vom Tag der Entlassung von der Intensivstation bis hin zum Tode aus beliebigem Grund. Ausgenommen wurden hier Patientinnen und Patienten die zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung noch nachweislich am Leben waren.

Die prozentual ausgedrückte Mortalität ist dabei definiert als Anzahl von Sterbefällen pro Anzahl an untersuchten intensivmedizinischen Aufenthalten.

3.4 Definition der Variablen

Bei der Aquirierung der Daten hinsichtlich des Aufenthaltes auf der Intensivstation lag ein Schwerpunkt auf der Ermittlung vom Datum der Aufnahme, der Aufenthaltsdauer sowie des Versterbens bzw. Überlebens auf der Intensivstation. Darüber hinaus erfolgte die Erhebung des Aufnahmegrundes, soweit zu dem Zeitpunkt bekannt, der *Glasgow Coma Scale* (GCS) sowie der hämodynamischen und respiratorischen Situation unter Zuhilfenahme der entsprechenden korrespondierenden Vitalparametern. Dazu zählten der systemische Blutdruck, die Herz- und Atemfrequenz, das detektierte paO_2 , paCO_2 und saO_2 , der pH-Wert, das Serumbikarbonat (HCO_3), die Sauerstoffapplikation in Litern/min und, sofern erfolgt, die Beatmungsdauer. Patienten mit einer aktiven AML zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation waren sowohl Patientinnen und Patienten mit einer neuen, primär diagnostizierten AML, Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv der Grunderkrankung zum Zeitpunkt einer Re-Induktionstherapie oder auch vor erneuter Evaluation des Remissionsstatus sowie Patientinnen und Patienten mit persistierender Grunderkrankung nach erfolgter Induktions- oder Re-Induktionstherapie in der letzten Kontrolle des Remissionsstatus vor Aufnahme auf die Intensivstation. Eine fortgeschrittene AML zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation wurde definiert als refraktärer oder rezidivierter Status der Grunderkrankung.

Als infektiöse Komplikationen für die Aufnahme auf die Intensivstation galten bewiesene Infektionen durch einen erbrachten Keimnachweis oder aber eine klinisch bewiesene Infektion (z.B. Abszess, Erysipel), eindeutige radiologische Zeichen einer Infektion sowie das Vorliegen eines SIRS (Temperatur $>38^\circ\text{C}$ oder $<36^\circ\text{C}$, Herzfrequenz $>90\text{bpm}$, bzw. Atemfrequenz $>20/\text{min}$). Die Leukozytenzahl wurde dabei unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und zur Vermeidung von Einflüssen durch diese nicht einbezogen.

Die Tage bis zur Aufnahme auf die Intensivstation waren die Tage vom Aufnahmedatum des zugrundeliegenden aktuellen Krankenhausaufenthaltes bis zum Tag der Intensivaufnahme.

Darüber hinaus wurden einerseits die definierten Werte zur Berechnung des SAPS II-Score (Tabelle 20) bestimmt und eingebracht. Zusätzlich wurden weitere Laborparameter wie neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, Serumlaktat, Kreatinin, Laktatdehydrogenase, GOT, GPT, γ -GT, CRP sowie Fibrinogen eingebracht. Darüber hinaus wurde die GCS bei Aufnahme routinemäßig dokumentiert [247].

Der initial 1983 entwickelte SAPS-Score wurde 1993 von *Le Gall* verfeinert und als SAPS II-Score veröffentlicht [231]. Generelles Ziel diese Scores ist die Bestimmung der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten und die Abschätzung des Mortalitätsrisikos. Dies alles erfolgt auf der Basis der Bestimmung und Auswertung von physiologischen Daten welche in der Regel routinemäßig auf Intensivstationen erhoben werden.

Die anhand dieses Scores zu erwartende Mortalität anhand dieses Scores wurde im Rahmen unserer Erhebung mit der real bestimmten Mortalität in Relation gesetzt. Ziel war es, die Anwendbarkeit von SAPS II im Falle der AML zu analysieren und mit dem von uns entwickelten „AML on ICU“-Score in Relation zu setzen.

Zusätzlich wurden sowohl „Logarithm of the odds oder logarithmic odds ratio“ (LOD) - als auch SOFA-Score in der Trainingskohorte erhoben, um eine potenzielle Vergleichbarkeit zur ermöglichen [248-250].

Ein zusätzlicher Aspekt der Arbeit bestand darin, einen möglichen Einfluss der intensivmedizinischen Behandlung auf die Mortalität der Patienten zu beleuchten und zu hinterfragen. Diesbezüglich erfolgte eine Erfassung von spezifischen und typischen intensivmedizinischen Prozeduren. In erster Linie sind hier invasive und nicht-invasive maschinelle Beatmung, eingesetzte Katecholamine (Noradrenalin) sowie die Etablierung einer Nierenersatztherapie zu nennen.

In Bezug auf die erhobenen Variablen wurde der LOD-Score aufgrund der überwiegend nicht getätigten Bestimmung von Prothrombin grob errechnet.

Molekular- und zytogenetische Risikoprofile wurden gemäß der geltenden ELN-Klassifikation einbezogen [15]

SAPS II

maßgeblich sind die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit dem zur Intensiv-Aufnahme führenden Ereignis (Unfall, OP, Komplikation)

	Punkte bei abnormal niedrigen Werten				„normal“	Punkte bei abnormal hohen Werten				
	<40	40-69	70-119	120-159	>160	7	12	15	16	≥80
Alter (Jahre)					<40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80
Herzfrequenz (pro Min.)		<40 11	40-69 2	70-119	120-159 4	≥160 7				
Blutdruck (syst., mmHg)		<70 13	70-99 5	100-199	≥200 2					
Temperatur (°C)				<39,0	≥39,0 3					
nur bei Beatmung o. Pulmonale-Katheder PaO₂ (mmHg) / FiO₂	<100 11	100-199 9	≥200 6	-						
Urinausscheidung (L/Tag)		<0,5 11	0,5-0,99 4	≥1,0						
Harnstoff (mg/dl) oder Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)				<60 <28	60-179 28-83 6	≥180 ≥84 10				
Leukozyten (10 ³ /mm ³)			<1,0 12	1,0-19,9	≥20 3					
Kalium (mmol/L)			<3 3	3,0-4,9	≥5,0 3					
Natrium (mmol/L)			<125 5	125-144	≥145 1					
Serum Bikarbonat (mEq/L)		<15 6	15-19 3	≥20						
Bilirubin (mg/dl)				<4,0	4,0-5,9 4	≥6,0 9				
Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)	<6 26	6-8 13	9-10 7	11-13 5	14-15					
Vorerkrankungen				-	metastas. Karzinom 9	maligne hämatolog. Erkr. 10			AIDS 17	
Zuweisung auf ICU				elektiv chirurgisch	medizinisch (ohne OP) 6	ungeplant chirurgisch 8				

Le Gall et al. „A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.“ JAMA (1993) 270: 2967-63

Tabelle 20: SAPS II-Score [231]

3.5 Statistische Auswertung

Die Daten dieser Untersuchung entstammen einer retrospektiv erhobenen Analyse von Patienten des Universitätsklinikums Münster. Sie wurden schließlich in einer diesbezüglichen Excel®-Datenbank zusammengetragen und pseudonymisiert. Zur statistischen Auswertung erfolgte eine Konvertierung in eine SPSS®-Datei. Dabei basieren die Angaben der Patientendaten auf der Berechnung des arithmetischen Mittels mit Standardabweichungen (\pm SD).

Korrelationen mit der Mortalität der Betroffenen wurden untersucht mit dem Chi-Quadrat-Test für kategorische sowie dem Mann-Whitney-U-Test für stetige Variablen. Lediglich Variablen mit weniger als 10% fehlender Werte in der untersuchten Kohorte wurden in diesem Falle berücksichtigt. Die entsprechenden fehlenden Werte wurden ersetzt durch den medianen Wert der Variablen des Gesamtkollektivs. Stetige Variablen wurden kategorisiert, sofern es sinnvoll erschien. Variablen mit einer $p < 0,1$ in der univariaten Analyse wurden in der Folge ausgewählt für eine multivariate binäre logistische Regression mit schrittweiser, rückwärts gerichteter Auswahl und einem Grenzwert von $f \leq 0,05$ für den Einschluss und $p \geq 0,1$ für den Ausschluss.

Das abschließende Modell hinsichtlich der Auswahl der Variablen wurde schließlich als Erhebungsmodell verwendet.

Analysen bezüglich des Überlebens wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzfunktion vorgenommen.

In der erhobenen univariaten Analyse (log rank Test) erwiesen sich einige Parameter als signifikant. Unter Zuhilfenahme der Cox-Regression erfolgte schließlich eine multivariate Bestimmung der entsprechenden, bestimmten Prognosefaktoren.

Der statistische Rahmen der Erhebung in Bezug auf Ein- und Ausschluss der Parameter mit dem Cox-Modell erfolgte schrittweise und gemäß der Vorgaben des Programmes SPSS® (Einschluss: $p \leq 0,05$; Ausschluss: $p \geq 0,1$).

Sofern nicht anderweitig angegeben, betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit 0,05 in allen erbrachten Analysen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristik

Im Folgenden soll die grundlegende Charakteristik der Patienten der Universitätsklinik Münster sowie deren Auswahl für unsere Untersuchung beleuchtet werden. Eine Übersicht hinsichtlich der Charakteristik dieser Patientinnen und Patienten zeigt Tabelle 21.

Die retrospektive Erfassung unserer Daten beinhaltete insgesamt eine Gruppe von 187 erwachsenen Patienten mit einem medianen Alter von 59 Jahren im Zeitraum von 11/2004 bis 09/2011, welche im Rahmen der AML-Erkrankung und deren Therapie auf eine Intensivstation aufgenommen werden mussten. Aus diesem Kollektiv überlebten 79 Betroffene den intensivmedizinischen Aufenthalt.

In Bezug auf die Altersverteilung betrug der Median des Kollektives 59 Jahre, der der Überlebensgruppe zeigte sich mit 58 Jahren praktisch identisch. Prozentual lag der Anteil der über 60-Jährigen im Gesamtkollektiv 50%, in der Überlebensgruppe 46%.

Die Geschlechtsverteilung betrug in der Analyse 1,5:1 zugunsten des männlichen Geschlechts und in der Gruppe der Überlebenden.

Darüber hinaus werteten wir aus, ob es sich um eine *de novo*-Erkrankung handelte oder ob die AML als Zweitmalignom (*secondary AML*) auftrat. Hier zeigten sich die Zahlen in beiden Gruppen identisch mit 73% (*de novo*) und 27% (*secondary AML*).

Gemäß der ELN 2010 *risk classification* waren insgesamt 33 Erkrankte (18%) der *Low Risk*-, 81 Erkrankte (43%) der *Intermediate-1*-, 17 Erkrankte (9%) der *Intermediate-II*- und 56 Erkrankte (30%) der *High Risk*-Stufe zuzuordnen. Von den Überlebenden des Intensivaufenthaltes waren das entsprechend 19 (24%), 30 (38%), 7 (9%) und 23 (29%) der Behandelten.

Ferner wurde der Krankheitsstatus bei Aufnahme auf die Intensivstation erhoben. Wir teilten die Patienten in insgesamt drei Gruppen ein: Neudiagnosen, in Remission befindend und therapierefraktär. Vom Gesamtkollektiv entfielen 75 Patienten (40%) in die Gruppe der Neudiagnosen, 78 Betroffene (42%) befanden sich zu dem Zeitpunkt in Remission, und 34 Patienten (18%) wurden zum entsprechenden Zeitpunkt als therapierefraktär eingestuft. Von den Überlebenden waren 40 (51%) Neudiagnosen, 26 (33%) befanden sich in Remission, sowie 20 (25%) waren therapierefraktär.

Eine allogene Stammzelltransplantation hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation insgesamt 56 (30%) Patienten erhalten, 20 (10,7%) von den transplantierten Patienten überlebten den Intensivaufenthalt.

Ein weiterer wesentlicher Faktor in unserer Erhebung war der unmittelbare medizinische Grund für die Verlegung auf die Intensivstation. Die Patienten wurden diesbezüglich in

insgesamt vier Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bestand aus Patienten mit einem SIRS, die zweite Gruppe umfasste die Patienten mit einer ursächlichen Pneumonie, die dritte Gruppe beinhaltete die Betroffenen mit einer Blutungskomplikation, während die vierte Gruppe alle übrigen Indikationen einschloss. Vom Gesamtkollektiv entfielen dabei 95 (51%) auf Gruppe 1, 54 (30%) auf Gruppe 2, 19 (10%) auf Gruppe 3 und ebenfalls 19 (10%) auf Gruppe 4. In der Gruppe der Überlebenden konnten 19 (24%) in Gruppe 1, 38 (48%) in Gruppe 2, 10 (13%) in Gruppe 3 sowie 12 (15%) in Gruppe 4 zugeteilt werden.

Die mittlere Zeit zwischen Krankenhausaufnahme und Intensivaufnahme betrug im Gesamtkollektiv 12 Tage, in der Gruppe der Überlebenden 14 Tage.

Weitere Faktoren, die berücksichtigt wurden, waren der Sauerstoffpartialdruck (paO_2) bei Aufnahme, der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der Hämatokrit, das Serumlaktat, der Status der renalen Funktion in Form der aktuellen Diurese, die *Glasgow Coma Scale* (GCS) sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF).

Parameter	All patients			ICU survivors		
	Training cohort	Validation cohort	p	Training cohort	Validation cohort	p
No of patients / no of ICU stays	187 / 187	264 / 363		79 / 79	175 / 232	
Age in years, median (range)	59 (16–83)	58 (17–85)	0.335	58 (16–83)	58 (20–85)	0.797
Male sex, n (%)	112 (60)	141 (53)	0.172	42 (53)	88 (50)	0.671
Type of AML, n (%)						
de novo	136 (73)	n.a.		58 (73)	n.a.	
Secondary AML	51 (27)	n.a.		21 (27)	n.a.	
ELN 2010 risk classification, n (%)			0.796			0.968
Low risk	33 (18)	45 (21)		19 (24)	33 (22)	
Intermediate-I	81 (43)	91 (43)		30 (38)	61 (41)	
Intermediate-II	17 (9)	18 (9)		7 (9)	14 (9)	
High risk	56 (30)	57 (27)		23 (29)	41 (28)	
Disease status at ICU admission, n (%)			<0.001			<0.001
Newly diagnosed / not yet evaluated	78 (42)	194 (53)		26 (33)	136 (59)	
In remission	63 (34)	68 (19)		33 (42)	37 (16)	
Relapsed or refractory	46 (25)	101 (28)		20 (25)	59 (25)	
Previous allogeneic SCT, n (%)	56 (30)	98 (27)	0.466	20 (25)	48 (21)	0.390
Reason for ICU admission, n (%)			0.189			0.047
Severe infection	95 (51)	163 (45)		19 (24)	84 (36)	
Temperature > 38°C (100.4°F) or < 36°C (96.8°F)	63 (66)	81 (49)		9 (47)	39 (46)	
Tachycardia (> 90 bpm)	80 (84)	127 (77)		12 (63)	53 (60)	
Tachypnea > 20 /min	67 (71)	93 (57)		9 (47)	49 (58)	
Microbiological findings	40 (42)	69 (42)		7 (36)	29 (34)	
other reasons	92 (49)	200 (55)		60 (76)	148 (64)	
Time between hospital admission and ICU admission in days, median (range)	12 (0–90)	n.a.		14 (0–43)	n.a.	
Time spent in ICU in days, median (range)	n.e.	n.e.		4 (0–65)	3 (0–66)	0.021
paO ₂ in mmHg, median (range)	76.5 (32–217)	82 (40–426)	0.042	80 (41.5–160)	84 (40–426)	0.502
Mean arterial pressure (MAP) in mmHg, median (range)	85 (40–155)	n.a.		85 (40–130)		
Hematocrit in %, median (range)	25 (13–44)	27 (18–44)	<0.001	24 (13–43)	28 (18–44)	<0.001
Urine production in l/24h, median (range)	1.45 (0–8.5)	n.a.		1.9 (0.1–8.4)	n.a.	
Glasgow Coma Scale (GCS), median (range)	15 (3–15)	n.a.		10 (3–15)	n.a.	
Patients with invasive ventilation, n (%)	110 (59)	179 (53)	0.162	24 (30)	63 (29)	0.858
Patients with hemodialysis on ICU, n (%)	58 (31)	88 (25)	0.120	8 (10)	29 (9)	0.828

Comparisons (Mann-Whitney U test for continuous variables and Chi-square test for categorized variables) were performed between the learning and validation cohorts. Patient-specific variables (age, sex, ELN2010 risk classification) were calculated according to the number of patients in the validation cohort, whereas situation-specific variables (disease status, previous allogeneic transplantation, reason for ICU admission, duration of ICU stay, paO₂ at ICU admission, hematocrit at ICU admission, mechanical ventilation and hemodialysis on ICU) were calculated according to ICU stays.

Abbreviations: ELN, European LeukemiaNet; n.a., not available; n.e., not evaluated; paO₂, arterial oxygen partial pressure; SCT, stem cell transplantation

doi:10.1371/journal.pone.0160871.t001

Tabelle 21: Basischarakteristik aller Patienten des Kollektivs sowie der Überlebenden des Intensivaufenthaltes am Universitätsklinikum Münster [251]

Die in der ursprünglichen Erhebungsgruppe (Trainingskohorte) gewonnenen Daten wurden schließlich mittels eines weiteren Patientenkollektivs validiert. Diese Validierungsgruppe bestand aus Patientinnen und Patienten verschiedener Intensivstationen im Bundesgebiet. In ihrer Gesamtzusammensetzung zeichnete sie sich durch eine deutlich höhere Anzahl von Betroffenen im Kollektiv aus (n=264).

Um eine Vergleichbarkeit der Kollektive zu erzielen, wurden einige Variablen angepasst oder aus der weiteren vergleichenden Analyse herausgenommen. Als Beispiel sei an dieser Stelle zum einen die Vereinfachung des Aufnahmegrundes genannt. Hier wurde im Verlauf lediglich eine Einteilung in ein SIRS oder aber jedweden anderen Grund vorgenommen. Zum anderen sei beispielsweise die nicht mehr implementierte LVEF aufgeführt. Eine Übersicht über das Gesamtkollektiv gibt Tabelle 22.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation betrug das mediane Alter der Patientinnen und Patienten 59 Jahre. Dabei war eine typische Verteilung hinsichtlich des AML-Risikoprofils festzuhalten.

Im Vergleich zur Trainingskohorte befanden sich in der Validierungskohorte eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten AML. Darüber hinaus waren zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme weniger Patienten in einer Remission der Grunderkrankung in gleicher Relation.

Als weiterer Unterschied imponierte in der Trainingskohorte ein höherer arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO₂) sowie ein höherer Hämatokritwert zum Zeitpunkt der Aufnahme im Vergleich zur Validierungsgruppe.

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebt haben, zeigte sich die Dauer des Intensivaufenthaltes in der Validierungskohorte mit durchschnittlich drei Tagen etwas kürzer als in der Trainingskohorte mit im Median vier Tagen.

Wie weiterhin in Tabelle 21 zu sehen, waren Alter und Geschlecht, das kombinierte zytogenetische molekulare Risikoprofil gemäß der ELN2010-Klassifikation sowie eine bereits erfolgte allogene periphere Blutstammzelltransplantation in der Trainings- sowie in der Validierungskohorte gleichmäßig verteilt.

Im Hinblick auf klinische Variablen wie Aufnahmegrund auf die Intensivstation, Anteil der Patientinnen und Patienten mit der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder auch Einsatz eines Nierenersatzverfahrens zeigte sich ebenfalls eine ausgeglichene Verteilung in beiden Gruppen.

Die in der Trainingsgruppe erhobenen Daten hinsichtlich des Vorliegens einer *secondary* AML, des Zeitintervalls zwischen Beginn des Klinikaufenthaltes und der Aufnahme auf die Intensivstation, des MAP zum ICU-Aufnahmezeitpunkt, der ermittelten Diurese sowie des GCS-Wertes standen in der Validierungskohorte nicht zur Verfügung.

Parameter	Alle Patienten			ICU-Überlebende		
	TK	VK	p	TK	VK	p
Anzahl Patienten, Anzahl ICU-Aufenthalte	187 / 187	264 / 363		79 / 79	175 / 232	
Alter in Jahren, Median (Spanne)	59 (16-83)	58 (17-85)	0,335	58 (16-83)	58 (20-85)	0,797
Männliches Geschlecht, n (%)	112 (60)	141 (53)	0,172	42 (53)	88 (50)	0,671
Typ der AML, n (%)						
<i>De Novo</i>	136 (73)	n.a.		58 (73)	n.a.	
<i>secondary AML</i>	51 (27)	n.a.		21 (27)	n.a.	
ELN 2010 Risikoklassifikation, n(%)			0,796			0,968
Geringes Risiko	33 (18)	45 (21)		19 (24)	33 (22)	
Intermediäres Risiko I	81 (43)	91 (43)		30 (38)	61 (41)	
Intermediäres Risiko II	17 (9)	18 (9)		7 (9)	14 (9)	
Hohes Risiko	56 (30)	57 (27)		23 (29)	41 (28)	
Krankheitsstatus bei ICU-Aufnahme, n(%)			<0,001			<0,001
Neudiagnose/noch nicht bewertet	78 (42)	194 (53)		26 (33)	136 (59)	
In Remission	63 (34)	68 (19)		33 (42)	37 (16)	
Rezidiv oder refraktäre Situation	46 (25)	101 (28)		20 (25)	59 (25)	
Z.n. allogener Stammzelltransplantation, n(%)	56 (30)	98 (27)	0,466	20 (25)	48 (21)	0,390
Grund für ICU-Aufnahme, n(%)			0,189			0,047
SIRS	95 (51)	163 (45)		19 (24)	84 (36)	
Anderer Grund	92 (49)	200 (55)		60 (76)	148 (64)	
Zeit zwischen Klinik- und ICU-Aufnahme, Tage	12 (0-90)	n.a.		14 (0-43)	n.a.	
Dauer der Intensivtherapie, Median (Tage)	n.e.	n.e.		4 (0-65)	3 (0-66)	0,021
paO2 in mmHg, Median (Spanne)	76,5 (32-217)	82 (40-426)	0,042	80 (41,5-160)	84 (40-426)	0,502
Mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg	85 (40-155)	n.a.		85 (40-130)		
Hämatokrit in %, Median (Spanne)	25 (13-44)	27 (18-44)	<0,001	24 (13-43)	28 (18-44)	<0,001
Diurese in l/24h, Median (Spanne)	1,45 (0-8,5)	n.a.		1,9 (0,1-8,4)	n.a.	
Glasgow Coma Scale (GCS), Median (Spanne)	15 (3-15)	n.a.		10 (3-15)	n.a.	
Patienten mit invasiver Beatmung, n (%)	110 (59)	179 (53)	0,162	24 (30)	63 (29)	0,858
Patienten mit Dialyse auf der ICU, n (%)	58 (31)	88 (25)	0,120	8 (10)	29 (9)	0,828

Tabelle 22: Basischarakteristik aller Patientinnen und Patienten sowie aller nach Überleben des Intensivaufenthaltes in Bezug auf die Trainings- sowie Validierungskohorte
TK= Trainingskohorte, VK= Validierungskohorte, ICU= Intensive Care Unit (Intensivstation)

Der Mann-Whitney-U-Test kam hierbei für kontinuierliche Variablen und der Chi-Quadrat-Test für kategorisierte Variablen zum Einsatz. Patientenspezifische Variablen (Alter, Geschlecht, ELN2010-Risiko-Klassifikation) wurden entsprechend der Anzahl der Patienten in der Validierungskohorte berechnet, währenddessen Status-spezifische Variablen (Krankheits-Status, Z.n. allogener Stammzelltransplantation, Grund für die ICU-Aufnahme, Dauer des ICU-Aufenthaltes, paO₂ bzw. Hämatokrit bei ICU-Aufnahme, maschinelle Ventilation oder Dialyse während der ICU-Therapie) in Abhängigkeit der Anzahl an ICU-Aufhalten bestimmt wurden.

4.2 Mortalitäts-beeinflussende prognostische Faktoren auf der ICU

Im Weiteren sollen nun jene Faktoren und Variablen beleuchtet werden, welche sich in der statistischen Analyse als prognostisch signifikant im Hinblick auf die Mortalität erwiesen haben. Einen Überblick über die ausgewählten und analysierten Parameter gibt Tabelle 23.

Variable	Klassifikation		Tod auf ICU		Überleben nach ICU- Entlassung	
	0	1	univariat	multivariat	univariat	multivariat
Alter	≤60 Jahre	>60 Jahre	0,511	n.i.	0,296	n.i.
Geschlecht	männlich	weiblich	0,108	n.i.	0,247	n.i.
Aktive Erkrankung	Remission	Neudiagnose, Rezidiv, Refraktär	0,012	0,010	0,681	n.i.
Fortgeschrittene Erkrankung	Remission oder Neudiagnose	Rezidiv oder Refraktär	0,696	n.i.	0,008	<0,001
secondary AML	nein (de novo)	ja (nach MDS oder therapieassoziiert)	0,856	n.i.	0,116	n.i.
ELN niedriges Risiko	nein	ja	0,049	>0,05	0,045	>0,05
ELN hohes Risiko	nein	Ja	0,832	n.i.	0,054	>0,05
Z.n. allogener SZT	nein	Ja	0,237	n.i.	0,058	0,033
SIRS bei ICU-Aufnahme	nein	ja	<0,001	<0,001	0,945	n.i.
Zeit von Klinik- bis ICU-Aufnahme	Kontinuierliche Variable		0,173	n.i.	<0,001	0,038
Dauer der Intensivtherapie	Kontinuierliche Variable		n.e.	n.e.	<0,001	0,034
Hypoxie	paO ₂ ≥72 mmHg	paO ₂ <72 mmHg	<0,001	<0,001	0,680	n.i.
Arterieller Mitteldruck (MAP)	<60 mmHg	≥60 mmHg	0,950	n.i.	0,698	n.i.
Verminderte Diurese	≥1 l/Tag	<1 l/Tag	0,001	>0,05	0,032	0,002
Dialyse auf der ICU	nein	ja	<0,001	0,008	0,493	n.i.
Reduzierter GCS-Wert	8 - 15	≤7	0,240	n.i.	0,023	0,013
Maschinelle Beatmung	nein	ja	<0,001	<0,001	0,743	n.i.
Verminderter Hämatokrit	>25%	≤25%	0,604	n.i.	0,006	0,005

Tabelle 23: Parameter und Klassifizierung hinsichtlich Mortalität und Überleben auf der ICU
GCS= Glasgow Coma Scale, ICU=Intensive Care Unit (Intensivstation), ELN=European Leukemia Net, SZT= Stammzelltransplantation, SIRS= Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom

Dabei wird gezeigt, dass ein paO₂ unter 72mmHg zum Zeitpunkt der Intensivaufnahme einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität und Prognose innehat. Des Weiteren gilt dieses

für die Fälle einer aktiven AML (Rezidiv, Refraktär, Neudiagnose) zum gleichen Zeitpunkt. Weitere unabhängige prognostische Faktoren waren das Vorhandensein eines SIRS zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens in Form einer Hämodialyse oder aber auch einer invasiven maschinellen Ventilation.

Die multivariate Analyse der genannten Variablen wird in Abbildung 3 aufgezeigt.

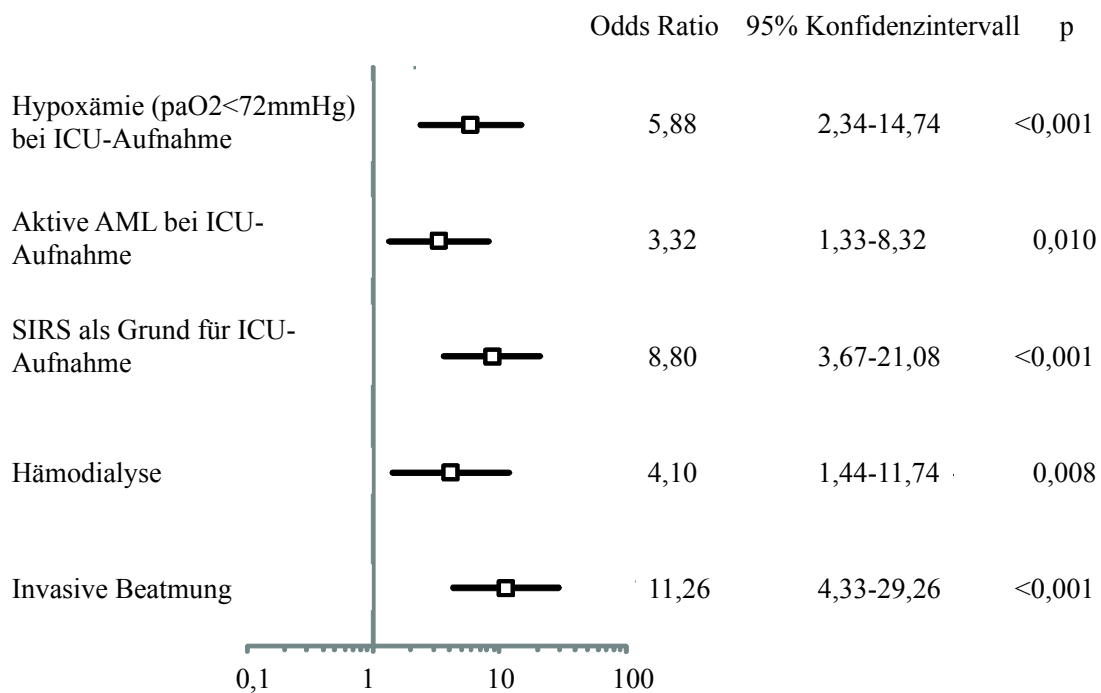


Abbildung 3:

Hazard-Ratio (HR)-Plot der Variablen, welche mit einer erhöhten Mortalität auf der ICU vergesellschaftet waren.

Anhand dieser gewonnenen Daten konnten wir, in Anklang an Krug et al. [75], ein logistisches Modell hinsichtlich der Vorhersagewahrscheinlichkeit der Mortalität von Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation generieren. Die folgenden beiden Formeln zeigen das angepasste logistische Modell und erlauben die Berechnung einer vorhergesagten Mortalität für jede einzelne Patientin oder jeden Patienten.

Formel Nr. 1:

$X = -3.921 + (1.771 \times \text{Hypoxie}) + (1.200 \times \text{aktive AML auf der ICU}) + (2.175 \times \text{SIRS}) + (1.412 \times \text{Hämodialyse}) + (2.421 \times \text{Maschinelle Beatmung})$

Die entsprechenden Variablen müssen im Rahmen der Berechnung durch den Zahlenwert 1 oder 0 ersetzt werden, wobei der Wert 1 für das Vorhandensein, der Wert 0 für das Fehlen der Variable steht.

Formel Nr. 2:

Vorhergesagte ICU-Mortalität = $1 / [1 + \exp(-X)]$

Die Qualität und Güte der getroffenen Vorhersage mit der untersuchten, tatsächlichen Mortalität des Kollektivs wird durch die Grenzwertoptimierungskurve (engl.: *Receiver Operator Characteristics, ROC*) und die graphische Darstellung der vorhergesagten gegenüber der tatsächlichen Mortalität mittels Kastengrafik (engl.: *Box-Whisker-Plot*) deutlich gemacht. Zusätzlich werden die erzielten Ergebnisse in gleicher Weise graphisch in Relation zum etablierten SAPS II-Score gesetzt. Zuerst soll die Trainingskohorte mittels der Abbildungen 4a und 4b beleuchtet werden.

Die vorhergesagte ICU-Mortalität wird hier repräsentiert durch die Fläche unter der Kurve (engl. Area under the curve, AUC) mit einem Wert von 0,913 (95% Konfidentintervall (CI): 0,873 – 0,954). Im Vergleich dazu zeigte sich für den SAPS II-Score eine deutlich niedrigere AUC von 0,721 (95% CI: 0,646 – 0,796). Beide Grenzwertoptimierungskurven sind in Abbildung 4a dargestellt.

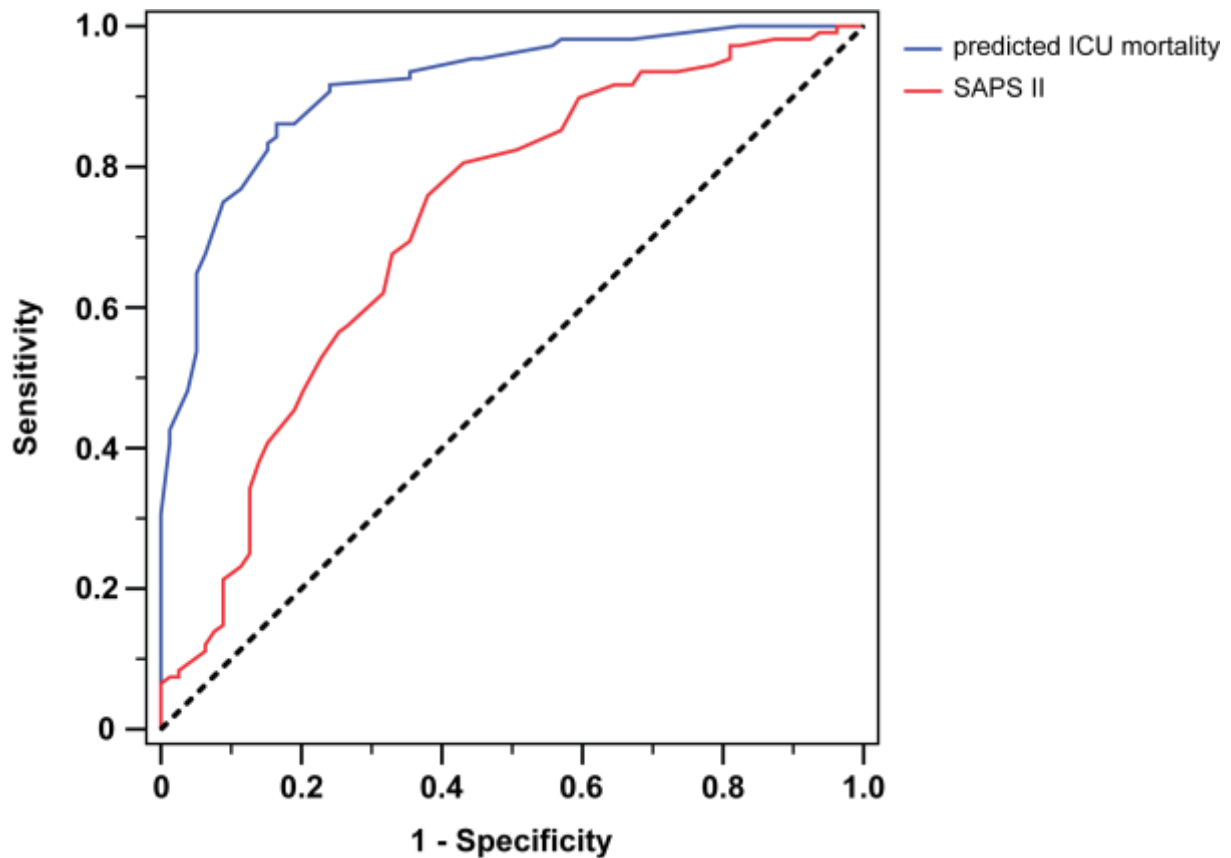


Abbildung 4a:

Korrelation von prognostizierter versus realer ICU-Mortalität in der Trainingskohorte

Grenzwertoptimierungskurve (*Receiver operator characteristics*, ROC) für beide Scores mit der Fläche unter der Kurve (*Area under the curve*, AUC).

Score 1=AML on ICU-Mortalitäts-Score.

Score 2= SAPS II

In Bezug auf die tatsächliche Mortalität zeigten sich in der Trainingsgruppe folgende Werte: 19% (15 von 81) der Patientinnen und Patienten mit einer vorhergesagten Mortalität von weniger als 50% (Median 18%, Wertebereich von 2 bis 48%) starben im Rahmen des Intensivaufenthaltes. Im deutlichen Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe mit einer vorhergesagten Mortalität von über 50% (Median 92%, Wertebereich von 51 bis 99%) ein Versterben von 88% (93 von 106) der Behandelten. Darüber gibt die Abbildung 4b graphisch Aufschluss.

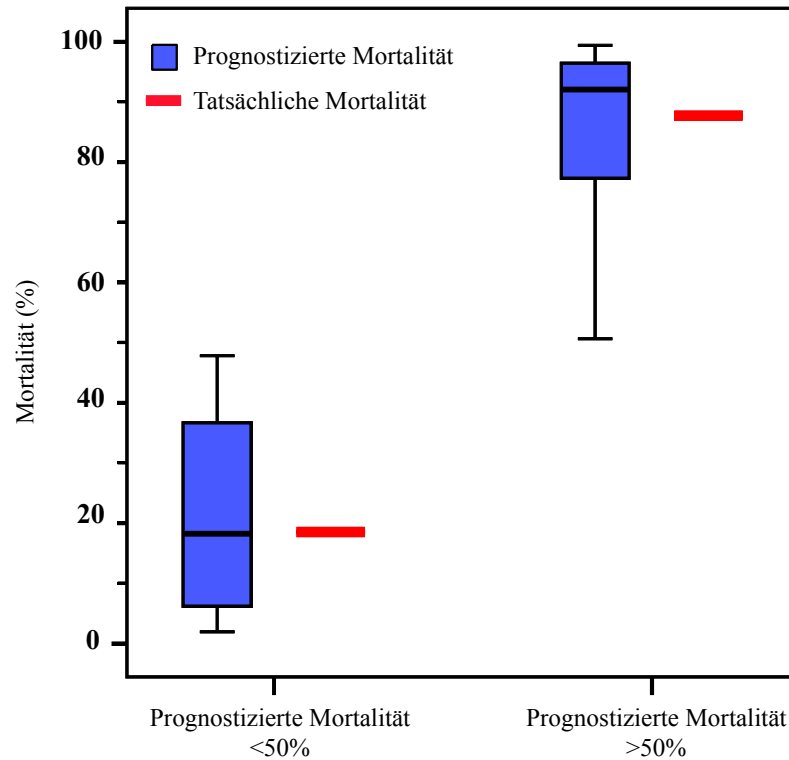


Abbildung 4b:

Korrelation von prognostizierter versus realer ICU-Mortalität in der Trainingskohorte

Prognostizierte versus reale ICU-Mortalität. Patientinnen und Patienten wurden eingeteilt in Abhängigkeit ihrer individuellen, prognostizierten ICU-Mortalität (über bzw. unter 50%, Boxen repräsentieren den Interquartilsabstand (*interquartile range, IQR*); Antennen markieren die Minimal- und Maximalwerte mit höchstens 1,5-fach Länge der Box

Im Folgenden soll auf die Validierungskohorte eingegangen werden.

Die vorhergesagte ICU-Mortalität lag hier, repräsentiert durch die Fläche unter der Kurve, mit einem Wert von 0,841 (95% CI: 0,784 – 0,897) nur gering unter dem Wert der Trainingskohorte. Auch in der Validierungskohorte zeigte sich für den SAPS II-Score eine deutlich niedrigere AUC von 0,730 (95% CI: 0,661 – 0,799). Beide Grenzwertoptimierungskurven sind in Abbildung 5a dargestellt.

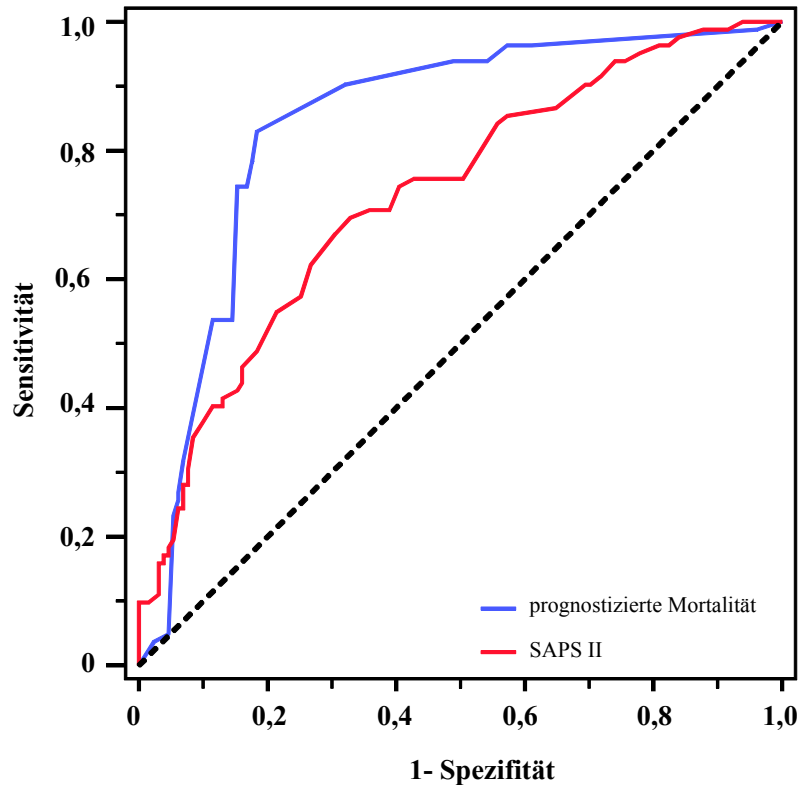


Abbildung 5a:

Korrelation von prognostizierter versus realer ICU-Mortalität in der Validierungskohorte

Grenzwertoptimierungskurve (*Receiver operator characteristics, ROC*) für beide Scores mit der Fläche unter der Kurve (*Area under the curve, AUC*).

Score 1=AML on ICU-Mortalitäts-Score

Score 2= SAPS II

16% (37 von 232) der Patientinnen und Patienten in der Validierungsgruppe mit einer vorhergesagten Mortalität von weniger als 50% (Median 18%, Wertebereich von 2 bis 48%) starben im Rahmen des Intensivaufenthaltes. Analog zu den Ergebnissen in der Trainingsgruppe imponierte auch in der Validierungsgruppe bezüglich der Personen mit einer vorhergesagten Mortalität von über 50% (Median 87%, Wertebereich von 66 bis 99%) ein Versterben von 88% (93 von 106) der Personen. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 72% (94 von 131). Die graphische Relation diesbezüglich zeigt Abbildung 5b.

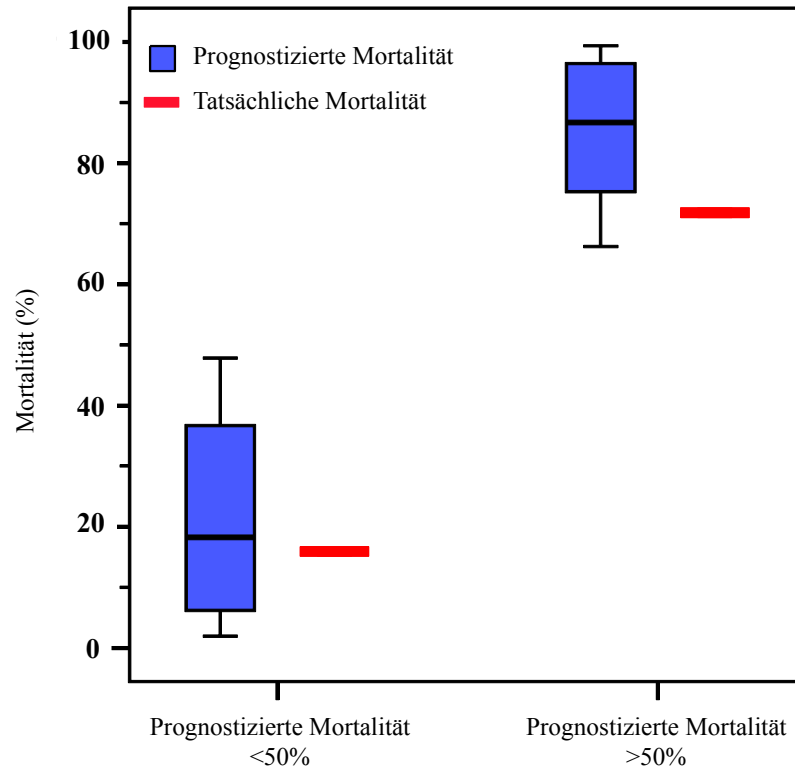


Abbildung 5b:

Korrelation von prognostizierter versus realer ICU-Mortalität in der Validierungskohorte

Prognostizierte versus reale ICU-Mortalität. Patientinnen und Patienten wurden eingeteilt in Abhängigkeit ihrer individuellen, prognostizierten ICU-Mortalität (über bzw. unter 50%, Boxen repräsentieren den Interquartilsabstand (*interquartile range, IQR*); Antennen markieren die Minimal- und Maximalwerte mit höchstens 1,5-fach Länge der Box

4.3 Prognostische Faktoren für ein Überleben nach ICU-Entlassung

79 Patientinnen und Patienten aus der Trainingsgruppe überlebten ihren Aufenthalt auf der Intensivstation. Dies entspricht einem Anteil von 42%. Die zuvor präsentierte Tabelle 22 zeigt die Charakteristik dieser Personengruppe.

Das prognostizierte 3-Jahres-Überleben dieser Kohorte, bezogen auf den Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation, lag bei 64% (95% CI: 51-77%) nach einer medianen Follow-up-Zeit von 1,6 Jahren.

Die analysierten Parameter in Verbindung mit der Prognose nach Entlassung von der Intensivstation sind in der ebenfalls zuvor dargelegten Tabelle 22 aufgeführt.

Die folgenden sieben analysierten Parameter stellten sich als unabhängige prognostische Variablen und Faktoren hinsichtlich einer verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit heraus. Hier lag eine multivariate Cox-Regressions-Analyse zugrunde. Neben rein klinischen bzw. behandlungstechnischen oder laborchemischen Punkten wie einem fortgeschrittenen Stadium der Grunderkrankung (Rezidiv- oder Refraktärstadium), einer zuvor stattgehabten allogenen, peripheren Blutstammzelltransplantation, einer eingeschränkten Diurese unter 1000ml/24h zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme, einer GCS von weniger als 8 Punkten oder einem Hämatokrit von $\geq 25\%$ zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme waren dies auch zeitliche Aspekte wie ein kürzerer Zeitraum zwischen Krankenhaus- und ICU-Aufnahme oder eine höhere Anzahl an Tagen in Bezug auf den Aufenthalt auf der Intensivstation.

Die ermittelten Werte sind in Abbildung 6 dargestellt.

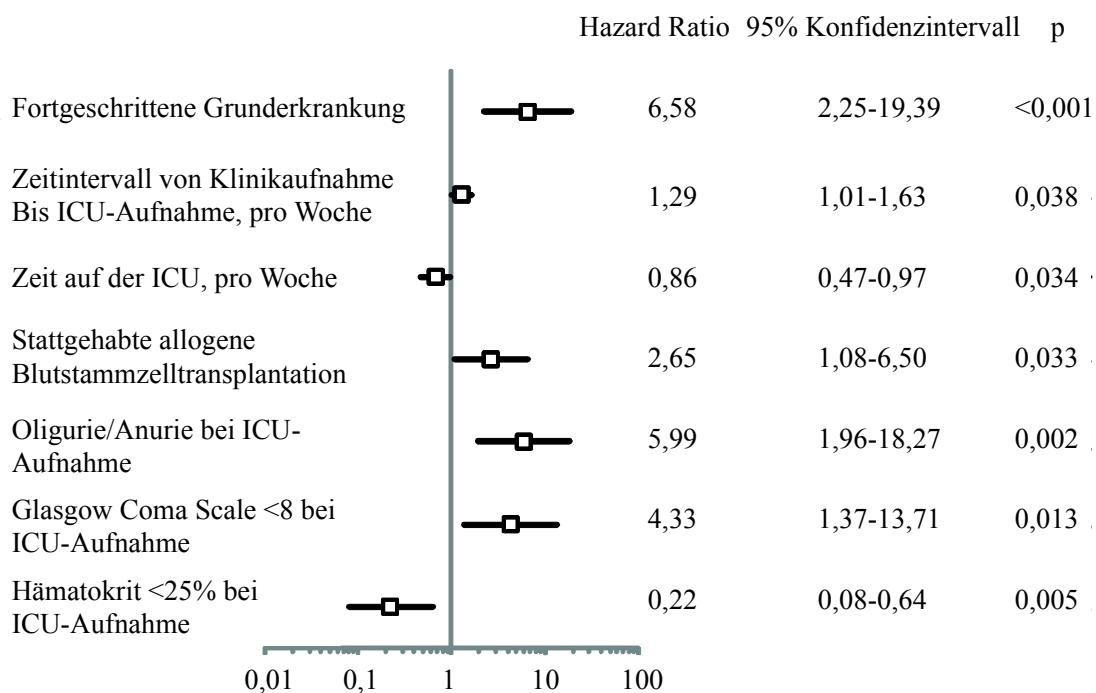


Abbildung 6:

Hazard-Ratio (HR)-Plot der Variablen, welche mit dem Langzeitüberleben nach der ICU-Entlassung vergesellschaftet sind

Auf Basis der durchgeführten Cox-Regressions-Analyse kann nun ein individueller Risiko-Score für jede einzelne Patientin oder jeden einzelnen Patienten errechnet werden. Dies wird ermöglicht durch die Formel Nummer 3 und die oben bereits verwendete Formel

Nummer 2, welche hier ebenfalls zur Anwendung kommt in Anlehnung an Krug et al. 2010. [75]

Formel Nr.3:

$X = (1.886 \times \text{fortgeschrittene Grunderkrankung}) + (0,974 \times \text{stattgehabte allogene Stammzelltransplantation}) + (0,036 \times \text{Krankenhaustage vor ICU-Aufnahme}) - (0,055 \times \text{Tage auf der Intensivstation}) + (1,789 \times \text{Diurese } <1000\text{ml}/24\text{h}) + (1.465 \times \text{GCS } < 8) - (1,510 \times \text{Hämatokrit } <25\%)$

Die entsprechenden Variablen müssen im Rahmen der Berechnung durch den Zahlenwert 1 oder 0 ersetzt werden (ausgenommen die Tage des Krankenhausaufenthaltes und des Aufenthaltes auf der Intensivstation), wobei der Wert 1 für das Vorhandensein, der Wert 0 für das Fehlen der Variable spricht.

Formel Nr. 4:

Prognostiziertes Risiko = $1 / [1 + \exp(-X)]$

Die Einteilung der Überlebenden des Intensivaufenthaltes der Trainingskohorte in drei Gruppen, abhängig von deren errechnetem Risiko-Score nach der angegebenen Formel, zeigte ausgeprägte Unterschiede zwischen den Gruppen. Dabei wurden die betroffenen Patientinnen und Patienten eingeteilt in eine Gruppe von niedrigem Risiko (X-Werte $< 0,23$) mit einer Gruppenstärke von 15 Personen, eine Gruppe von intermediärem Risiko (X-Werte zwischen $0,23$ und $2,33$) mit einer Stärke von 34 Personen und einer Gruppe von hohem Risiko (X-Werte $> 2,34$) mit einer Stärke von 30 Personen. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede im Überleben von 100% in der Gruppe mit geringem Risiko, 82% (95% CI: 68-97%) in der Gruppe mit intermediärem Risiko sowie 42% (95% CI: 22-63%) in der Gruppe mit dem höchsten errechneten Risiko.

Die ermittelten Werte sind in Abbildung 7a graphisch dargestellt.

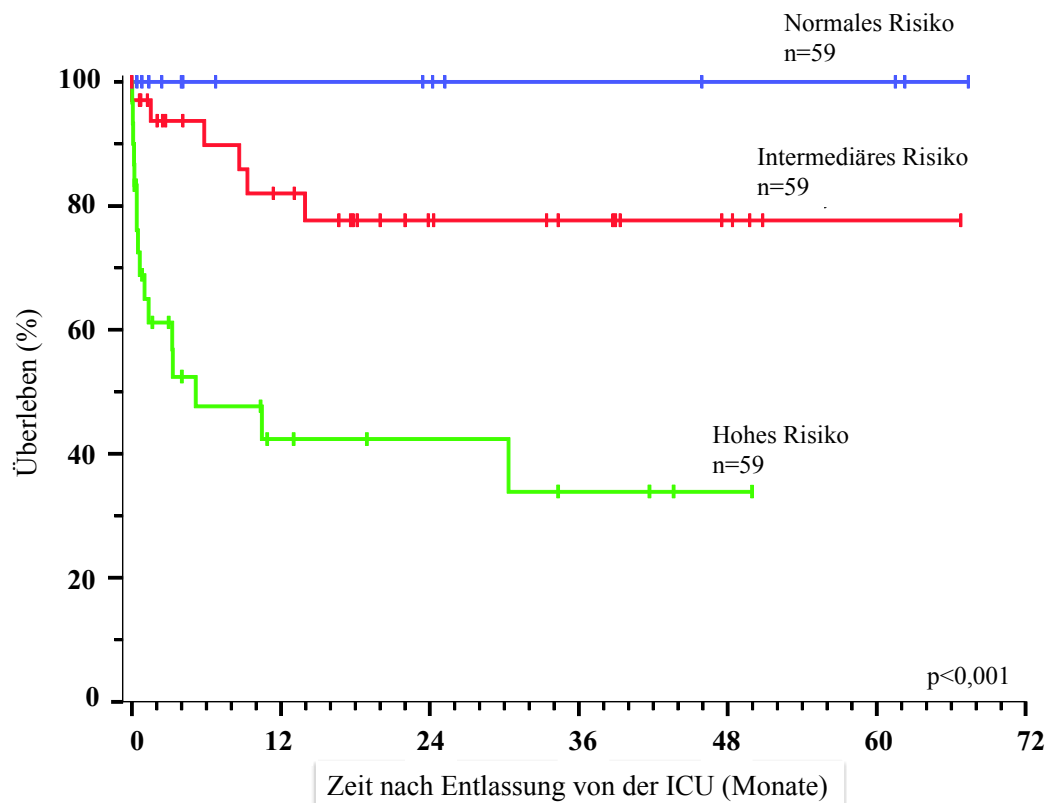


Abbildung 7a:

Gesamtüberleben der Personen in der Trainingskohorte

Korrelation von prognostizierter Überlebensrate mit der tatsächlichen Überlebensrate nach ICU-Entlassung, Patientinnen und Patienten wurden eingeteilt gemäß deren Überlebenswahrscheinlichkeit und den korrespondierenden Kaplan-Meier-Schätzwerten.

Die gleiche Eingruppierung wurde in der Folge für die Validierungsgruppe vorgenommen mit einem medianen Follow-up von 1,4 Jahren. Hier zeigten sich vergleichbare Unterschiede in Bezug auf das Überleben nach erfolgter intensivmedizinischer Therapie. Allerdings fielen die Ergebnisse nicht gleichermaßen eindrücklich aus.

Das 1-Jahres-Überleben nach Entlassung von der ICU betrug 69% (95% CI: 55-81%) in der 59 Personen starken Gruppe mit niedrigem Risiko, 51% (95% CI: 41-60%) in der mit intermediärem Risiko, welche 131 Menschen umfasste, sowie lediglich 19% in der Hochrisiko-Gruppe (95% CI: 4-33%). Die Ergebnisse der Validierungsgruppe sind in der Abbildung 7b graphisch dargestellt.

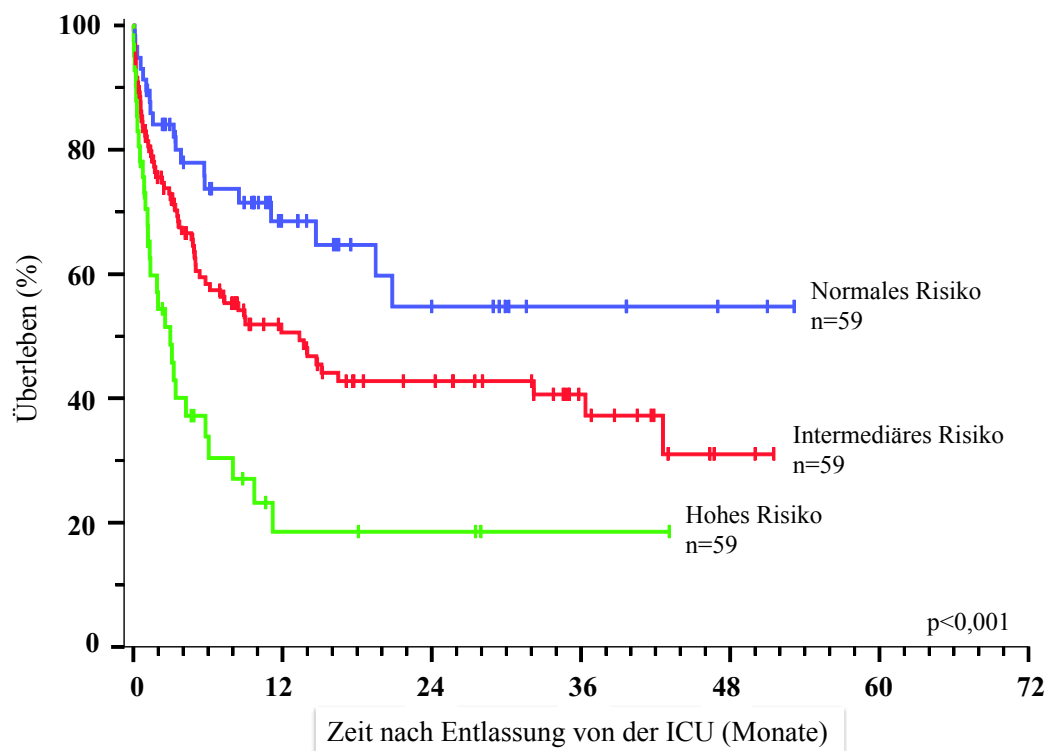


Abbildung 7b:

Gesamtüberleben der Personen in der Validierungskohorte

Korrelation von prognostizierter Überlebensrate mit der tatsächlichen Überlebensrate nach ICU-Entlassung, Patientinnen und Patienten wurden eingeteilt gemäß deren Überlebenswahrscheinlichkeit und den korrespondierenden Kaplan-Meier-Schätzwerten.

5 Diskussion

Die AML ist eine Erkrankung, die im Zuge ihrer Behandlung zu jedem Zeitpunkt mit schweren, teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen kann. Diese Tatsache veranlasst viele Ärztinnen und Ärzten dazu, AML-Patienten zeitnah, sowie ohne zu Zögern einer Intensivstation zuzuführen. Auf der anderen Seite kommt es unter der Annahme einer bestehenden infausten Prognose oft zu der Entscheidung, eine intensivmedizinische Therapie für AML-Patienten a priori zu unterlassen [237].

Verschiedene Arbeiten aus europäischen Zentren haben gezeigt, dass zwischen 25 und 51% der Patienten mit einer malignen Diagnose eine intensivmedizinische Behandlung verwehrt geblieben ist [252-255]. Hier liegt natürlich ein anzunehmendes Fehlentscheidungspotential in Anbetracht besser werdender Behandlungsstrategien und damit verbundener besserer Prognose. Insgesamt zeigen sich die Überlebensraten von Krebspatienten ansteigend und befinden sich teilweise auf dem gleichen Niveau von Patienten mit beispielsweise schweren Herz- und Lebererkrankungen [256, 257]. Diese Entwicklung legt nahe, hier eine objektivere Abschätzbarkeit von Patienten mit Neoplasien zu ermöglichen, um die Entscheidung hinsichtlich einer Intensivtherapie zu erleichtern. In unserer Untersuchung sollte dieses für die Subgruppe von Patienten mit einer AML geschehen.

Diese Gruppe von kritisch erkrankten AML-Patienten mit begleitenden Komplikationen wurde in dieser Arbeit hinsichtlich ihrer Prognose auf der Intensivstation sowie der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Entlassung eingehender beleuchtet. Bisherige Ergebnisse und Veröffentlichungen wurden dabei ebenfalls analysiert und diskutiert.

Verschiedene Scoring-Systeme in Bezug auf intensivmedizinische Behandlung sind in der Medizin etabliert, teilweise anhand von sehr großen Patientenkollektiven mit unterschiedlichsten Grunderkrankungen. Hier sind insbesondere der SAPS II und der APACHE II-Score zu nennen [231, 258].

Darüber hinaus findet der SOFA-Score bei der Mortalitätswahrscheinlichkeit von Intensivpatienten weltweit Anwendung [249, 250, 259]. Allen Scores gemein ist die Tatsache, dass sie auf das Gesamtkollektiv von Intensivpatienten mit jedweder Erkrankung ausgelegt sind.

Intensivpflichtig Erkrankte mit der Diagnose AML sind in diesem System eindeutig und nachhaltig unterrepräsentiert. Darüber hinaus finden wichtige Aspekte wie das Krankheitsstadium oder auch der Einfluss von AML-spezifischen Behandlungen oder

Prozeduren wie beispielsweise eine stattgehabte allogene periphere Blutstammzelltransplantation in diesen Systemen definitiv keine Berücksichtigung.

Sculier et al. haben bereits im Jahre 2000 gezeigt, dass SAPS II und APACHE II hinsichtlich der Bewertung und des routinemäßigen Einsatzes bei der Behandlung von Menschen mit malignen Erkrankungen und der Notwendigkeit einer Intensivtherapie nicht akkurat genug abbilden [260].

Sie bewerteten die prognostische Aussagekraft dieser beiden Systeme mit Blick auf die Mortalität im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes und nach Entlassung bei insgesamt 261 Personen mit einer malignen Erkrankung und einem stattgehabtem Intensivaufenthalt. In ihrer Untersuchung fand sich kein signifikanter Unterschied in beiden analysierten Systemen, allerdings konnte das Outcome der Patientinnen und Patienten nicht zuverlässig prognostiziert werden. Ebenso existiert in der Arbeit keine Subgruppenanalyse von hämatologischen Neoplasien und erst recht keine mit der spezifischen Diagnose AML.

Darüber hinaus wurden in den vergangenen Dekaden bereits mehrere, teils vergleichbare Untersuchungen an Patienten mit hämatologischen oder auch soliden Neoplasien, welche eines Intensivaufenthaltes bedurften, untersucht. Auch auf diese soll hier eingegangen werden.

Die bereits in der Vergangenheit dokumentierte schlechte Prognose von Patienten mit hämatologischer Neoplasie und mit dem Bild eines septischen Schocks oder der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation ist heute anerkannt [181, 184, 205, 261]. Gleichzeitig haben aber auch neuere Untersuchungen gezeigt, dass das Überleben von Menschen mit hämatologischen Neoplasien und intensivmedizinischer Behandlungsbedürftigkeit sukzessive besser wird und die Chancen dieses Patientengutes steigen [256, 262]. Diesbezüglich helfen unsere Untersuchungen, diesen Trend zu untermauern und den Gesamttherapieansatz differenzierter zu betrachten und zu bewerten.

Mit Hilfe unserer Analyse von insgesamt 451 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose AML und einer stattgehabten intensivmedizinischen Behandlung konnten wir ein *Scoring-System* mit der Möglichkeit einer zuverlässigen Prognose hinsichtlich der Mortalität im Rahmen des intensivmedizinischen Aufenthaltes entwickeln. Dabei ist insbesondere festzustellen, dass dieser neue Score dem etablierten SAPS II-Score in unserer Kohorte im direkten Vergleich nachhaltig überlegen ist, mit einer deutlichen Verbesserung der Fläche unter der Kurve (AUC) in Bezug auf die Grenzwertoptimierungskurve (ROC). Ursprünglich beinhalten alle drei etablierten Scores die jeweils schlechtesten Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden nach ICU-Aufnahme [231, 248, 250]. Um eine bessere Vorhersagbarkeit

zu ermöglichen, wurden alle Daten unserer Erhebung zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme herangezogen.

Darüber hinaus konnte die Qualität und Verlässlichkeit der Berechnung mittels einer externen Validierungskohorte gezeigt werden. Diese zeichnete sich durch eine Zusammensetzung von Betroffenen aus mehreren Kliniken mit unterschiedlichen Ärztinnen und Ärzten sowie Behandlungsstrategien aus und steigert damit die Aussagekraft der Validerungsqualität.

Die Tatsache, dass wir mit Hilfe unseres Scores die Mortalität zuverlässig prognostizieren konnten, legt nahe, dass hier eine breite Anwendbarkeit an Patientinnen und Patienten mit einer AML und gleichzeitig notwendiger Intensivtherapie vorliegt.

Bereits in der Vergangenheit konnten diverse Studien verschiedene prognostische Parameter hinsichtlich der Mortalität identifizieren. Dazu gehören beispielsweise maschinelle Beatmung [263], die Notwendigkeit der Zufuhr von vasopressorischen Substanzen [259, 264], ein erhöhtes bzw. gestiegenes Serumkreatinin, die Anzahl von ausgefallenen Organsystemen [264], die Schwere der Erkrankungskomplikation [259], Sepsis oder die Länge des Krankenhausaufenthaltes vor Aufnahme auf die Intensivstation [265].

Ein Beispiel für eine solche Untersuchung stellt die 2016 von Kraguljac et al. vorgestellte Analyse dar [266]. Diese Arbeit zeigt Parallelen zu unserer hinsichtlich der erhobenen Parameter bei Aufnahme auf die Intensivstation wie beispielsweise Leukämie-Klassifikation, vorhandene GvHD, stattgehabte Stammzelltransplantation und weitere. Ebenso zeigten sich die Aufnahmegründe in Form von Sepsis, respiratorischer Dysfunktion, hämodynamischem Versagen, neurologischer Dysfunktion sowie gastrointestinaler Blutung vergleichbar. Die dort gefundenen ICU- und 1 Jahres-Mortalitätsraten entsprachen mit 38 bzw. 75% dabei jenen früherer Veröffentlichungen [180, 257, 267-270]. Unsere Werte zeigten sich im Vergleich insgesamt geringer, worauf später noch eingegangen werden soll.

Die Studie von Kraguljac konnte lediglich zwei unabhängige prognostische Variablen aufzeigen in Form von einem hohen SOFA-Score bei ICU-Aufnahme und der Notwendigkeit einer invasiven Ventilation. Beide sind eng mit einem Versterben auf der ICU vergesellschaftet. Im Gegensatz zu anderen Studien und auch unserer Untersuchung wurde eine schwere Infektion bei Aufnahme auf die ICU oder der AML-Status nicht als unabhängiger Prediktor etabliert. Darüber hinaus zeigt sich das Patientenkollektiv sowohl kleiner als auch bestehend aus AML- und ALL-Patienten (ALL= Akute lymphatische Leukämie). Einen klinisch verwendbaren Score, wie im Rahmen unserer Arbeit entwickelt, bringt die Analyse nicht hervor. Trotz allem legt diese Analyse aufgrund der Fokussierung

auf Leukämie-Patienten und des vergleichsweise immer noch großen Kollektives im Gegensatz zu anderen Erhebungen eine gute Vergleichbarkeit an den Tag.

Eine ebensolche stellt die Arbeit von Jackson et al. aus dem Jahre 2013 dar [268]. Auch hier wurden vergleichbare klinische und laborchemische Parameter bei ICU-Aufnahme erhoben. Im Besonderen blickt diese Erhebung auch auf potentielle Faktoren, die eine Intensivbehandlung erst erfordern. Ein unabhängiger prädiktiver Faktor konnte hier aber nicht ausgemacht werden. Während das untersuchte Gesamt-Patientenkollektiv mit 505 Patienten erheblich war, so betrug der Anteil von ICU-pflichtigen Patienten lediglich 83 Personen und fiel damit signifikant kleiner aus als in unserer Arbeit. Hochsignifikant prognostisch ungünstig erwies sich in dieser Studie aber bereits die Tatsache der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung. In Bezug auf diese Patienten zeigte sich das Überleben ebenfalls in etwa auf dem Niveau unserer erhobenen Werte. Auch in dieser Analyse stellte sich die mechanische Ventilation als negativer prognostischer Wert heraus, ebenso ein hohes Fibrinogen, welches in unserer Analyse zwar primär untersucht wurde, im weiteren Verlauf allerdings keine prognostische Signifikanz aufwies. Die Ursache dieser Diskrepanz bleibt unklar, möglicherweise ist dies auf die deutlich kleinere Patientenanzahl zurückzuführen.

Vergleichbar zu unserer Untersuchung, bei der der AML-Status einen signifikanten prognostischen Faktor darstellte, beschreiben Jackson et al. die zytogenetische Risikoeinstufung der Patienten als signifikanten Faktor. Hier ist eine Parallele bei beiden Arbeiten ersichtlich. Anzumerken bleibt bei dieser Studie zusätzlich die hohe Homogenität des Kollektivs. Untersucht wurden ausschließlich Patienten mit AML in Induktions- oder Konsolidierungstherapie. Im Gegensatz dazu haben wir ebenfalls Personen mit beispielsweise stattgehabter allogener Stammzelltransplantation oder Rezidiven der AML eingeschlossen. Ferner muss auch bei dieser Erhebung die vergleichsweise kleine Gruppe im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv genannt werden. Ein klinisch verwertbarer und damit unmittelbar hilfreicher Score wird auch in dieser Arbeit nicht präsentiert.

Beiden Erhebungen gemein ist die prognostische Signifikanz von hohen SOFA oder APACHE II-Scores bei ICU-Aufnahme in Form eines negativen prädiktiven Wertes. Diese Ergebnisse zeigten sich de facto auch in unserer Untersuchung, allerdings treten diese Scores in unserer Arbeit in den Hintergrund aufgrund der signifikanten Überlegenheit des von uns entwickelten neuen Scores.

Bemerkenswert ist die in allen Arbeiten nachgewiesene hohe Signifikanz von notwendiger mechanischer Ventilation als ungünstigem Faktor [180, 271, 272]. Diese Erkenntnis wird auch durch unsere Analyse nachhaltig untermauert.

Betrachtet man aber eine größere Anzahl von Arbeiten, so fallen darüber hinaus die teilweise deutlich differierenden Überlebenszahlen auf. Im kurzfristigen Intervall variieren die veröffentlichten Zahlen zwischen 27 und 66%, im langfristigen Intervall zwischen 16 und 34% [180, 181, 237, 265, 271-274]. Eine Erklärung hierfür erscheint insgesamt schwierig, dürfte aber in erster Linie an den verschiedenen Indikationsstellungen für eine intensivmedizinische Behandlung, beziehungsweise der unterschiedlichen Bewertung der Notwendigkeit einer solchen, liegen. Dieses wird untermauert durch auffallende Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit einer begonnenen Intensivtherapie. Während beispielsweise Schellongowski et al. in ihrer Untersuchung eine ICU-Rate von 9,1% aufzeigten [237], zeigte sich in der Erhebung von Atallah et al. eine signifikant höhere Rate von 28% hinsichtlich einer Aufnahme auf die Intensivstation [208]. Diese Differenzen bedingen eine insgesamt eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Arbeiten und deuten auf den nachhaltigen Einfluss der menschlichen und ärztlichen Therapieentscheidungen hin.

Interessant ist darüber hinaus die vergleichende Betrachtung von Patienten mit nicht hämatologisch neoplastischen Erkrankungen. Im Jahre 2016 publizierten Fisher et al. eine Arbeit mit einem Kollektiv von 300 Patienten mit soliden Tumoren, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedurften [275]. Dabei zeigte sich eine überraschend hohe Überlebensrate im Vergleich zu früheren Arbeiten. Zudem war das mediane Patientenalter in der Kohorte mit 66,5 Jahren ca. 10 Jahre älter als in unserer Arbeit. Den Krankenhausaufenthalt überlebten in der Kohorte 69%, nach 180 Tagen waren noch 47,8% der Patienten am Leben. Der häufigste Tumor in dem Kollektiv war das Bronchialkarzinom. In der univariablen Analyse erwiesen sich ein hoher APACHE und SOFA-Score wie auch in unserer Untersuchung und vielen anderen als negativer prädiktiver Wert. Darüber hinaus konnten nachgewiesene Metastasen, ein GCS<7 und die Anzahl betroffener Organsysteme als negativer Faktor ausgemacht werden. In der multivariablen Analyse zeigten sich ein hoher APACHE-Score, nachgewiesene Metastasen und eine vorhandene Sepsis als signifikant.

Die Untersuchung von Fisher et al. kommt zu dem Schluss, dass das Vorhandensein einer malignen Grunderkrankung durchaus eine intensivmedizinische Behandlung rechtfertigt und sorgfältig über das therapeutische Vorgehen abgewogen werden muss [275]. Hier decken sich die Ergebnisse unserer Erhebungen, allerdings muss konstatiert werden, dass es einen signifikanten Unterschied im Outcome der verschiedenen Krankheitsentitäten gibt. Unsere Überlebensraten waren grundsätzlich geringer, obwohl die Patienten im Schnitt zehn Jahre jünger waren.

Dies zeigt, dass im Hinblick auf intensivmedizinische Therapie und deren Outcome hämatologische Neoplasien, in unserem Fall im Besonderen die AML, im Vergleich zu soliden Tumoren deutlich schlechter abschneiden.

Die Kenntnis von klinischen Einflussfaktoren allein kann allerdings keine wirkliche Entscheidungshilfe für Betroffene mit einer AML sein, da die meisten der Studien, wie gerade beispielhaft beschrieben, entweder eine sehr heterogene Gruppe von verschiedenen hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen umfassen [252, 276], weniger Personen beinhalten [267, 268, 271] oder auf sehr spezielle Probleme und Fragestellung beschränkt sind [277, 278].

Darüber hinaus war in ausnahmslos allen anderen Untersuchungen das Fehlen einer externen und unabhängigen Validierungsgruppe ein Nachteil, welche aus unserer Sicht essentiell ist für den potenziellen Einsatz in der Patientenbetreuung. Hier liegt zusammenfassend der größte Vorteil unserer Erhebung im Vergleich zu allen anderen Untersuchungen.

Nichtsdestotrotz ist festzuhalten, dass auch weiterhin die Entscheidung über eine potenzielle Intensivtherapie niemals ausschließlich durch die Anwendung eines Scores getroffen werden kann. Vielmehr sind hier die Krankheitsgeschichte, der Patientenwille und die Erfahrung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte entscheidend und maßgeblich. Allerdings bestünde durch den von uns entwickelten Score eine deutlich optimierte Möglichkeit, eine klinische Entscheidungsfindung in die eine oder andere Richtung zu unterstützen.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit, wie bereits oben beschrieben, lagen die Mortalitätsraten unserer Analyse mit 58% bzw. 36% in der Trainings- bzw. Validierungskohorte auf unklar differentem Niveau, allerdings im Gesamten auf dem Niveau früherer Erhebungen. Hier wurden Raten von 28-84% beschrieben [252, 259, 264, 271, 276, 279].

Trotzdem ist ein Vergleich nicht ohne weiteres möglich, da zu viele weitere Faktoren Einfluss nehmen. So unterscheiden sich beispielsweise die erfassten Zeiträume eines Versterbens vom Moment des Todes auf der ICU, über ein Versterben im Rahmen des Klinikaufenthaltes bis hin zu 90 Tagen nach Entlassung. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass die Indikationsstellung für eine intensivmedizinische Therapie, wie auch bereits diskutiert, zwischen den verschiedenen Krankenhäusern maßgeblich differiert.

Ergänzend muss kritisch hinterfragt werden, in wie weit eine Bewertung oder Indikationsstellung zu Beginn einer intensivmedizinischen Behandlung getroffen werden kann bzw. darf. In der bereits 2007 veröffentlichten Untersuchung von Lecuyer et al. wurde ein Kollektiv von 188 Patienten mit der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation und mindestens einem weiteren Endorganschaden prospektiv analysiert [280]. Dabei wurden alle Betroffenen initial ohne Einschränkungen intensivmedizinisch versorgt. Die Erhebung brachte hervor, dass Scores hinsichtlich Organversagen an Tag 5-6 deutlich akkurater und

aussagekräftiger waren. Als Schlussfolgerung wurde empfohlen, Entscheidungen über ein Fortsetzen oder Beenden der intensivmedizinischen Maßnahmen erst an Tag 5-6 der Behandlung zu treffen.

Dieses Vorgehen erscheint in vielen Fällen sinnvoll, ist aber auch kontrovers zu diskutieren hinsichtlich der ethischen Vertretbarkeit im Falle einiger Patienten, eine intensivmedizinische Therapie überhaupt zu beginnen. Einen Ansatz kann es aber allemal darstellen.

Zusätzlich zu der ICU-Mortalität ist es uns in unserer Untersuchung gelungen, unabhängige Faktoren für eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Entlassung von der Intensivstation zu identifizieren und in einem weiteren Score abzubilden.

Wenig überraschend ist die Tatsache, dass dabei ein fortgeschrittenes Stadium der Grunderkrankung einen stark negativen prognostischen Faktor darstellt. Ebenso ist nachzuvollziehen, dass eine eingeschränkte Immunkompetenz, beispielsweise nach einer stattgehabten allogenen Stammzelltransplantation oder auch im Rahmen einer akuten bzw. schweren chronischen GvHD, die Rate von infektiösen Komplikationen signifikant erhöht [281].

Additiv zu den bereits aufgeführten Punkten imponierten in unserem Kollektiv eine höhere Anzahl an Tagen in Bezug auf den Klinikaufenthalt vor Aufnahme auf die Intensivstation als negativer prognostischer Faktor, während eine geringere Anzahl an Tagen auf der Intensivstation selbst einen gegenteiligen Einfluss zeigte. Auch hier wurde bereits in früheren Arbeiten der Nachweis erbracht, dass eine geringere Zahl an Behandlungstagen vor dem ICU-Aufenthalt die Prognose günstig beeinflusst [252].

Eine nun möglicherweise ableitbare Schlussfolgerung, dass eine frühzeitigere Intensivtherapie bzw. eine Entlassung aus dieser erst bei nachhaltiger Stabilisierung, einen positiven Effekt haben könnte, ist an dieser Stelle hochspekulativ sowie nicht belegbar und entspricht auch nicht dem retrospektiven Charakter unserer Analyse.

Während die Mortalität des unmittelbaren Intensivaufenthaltes von mehreren Untersuchungen beleuchtet wurde, so fällt die Anzahl der Erhebungen des Anschlusszeitraumes, sei es der verbliebene Klinikaufenthalt, die Zeit nach Entlassung oder auch das Langzeitüberleben, deutlich dürftiger aus. 2016 veröffentlichten Faucher et al. eine Untersuchung mit insgesamt 418 Patienten verschiedener Krankheitsentitäten, einschließlich AML, Myelom sowie Lymphome [282]. Dabei wurde sowohl die ICU-, als auch die 1-Jahres-Mortalität beleuchtet. Die oben bereits diskutierte Studie von Fisher et al. beobachtete immerhin noch einen Zeitraum von 180 Tagen [275].

Faucher et al. zeigten krankheitsübergreifend eine 1-Jahres-Mortalität von 72%, dabei spielte die Art der hämatologischen Erkrankung interessanterweise keine Rolle. In deren Erhebung erwiesen sich der Krankheitsstaus, eine vorhandene Neutropenie, die Notwendigkeit einer

invasiven mechanischen Ventilation, der Allgemeinzustand und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens als signifikant negative prädiktive Werte für die 1-Jahres-Mortalität. Hier besteht in großen Teilen Deckungsgleichheit mit den von uns erhobenen Parametern in Form von Krankheitsstatus, mechanischer Ventilation und Nierenersatzverfahren. Auch eine stattgehabte, allogene periphere Blutstammzelltransplantation zeigte sich in beiden Arbeiten als einflussreicher Faktor. Andere Punkte, wie beispielsweise der Allgemeinzustand oder die Zeit zwischen Krankenhaus- und ICU-Aufnahme, wurden nur in einer der beiden Arbeiten beleuchtet. Insgesamt scheinen sich die Ergebnisse aber vergleichbar zu bestätigen. Einen klinisch anwendbaren Score erbringt allerdings nur unsere Untersuchung.

Ergänzend soll hier aufgrund eines großen eingeschlossenen Patientenkollektivs noch eine weitere Studie angeführt werden. Torres et al. veröffentlichten im Jahre 2016 eine Untersuchung mit einem Gesamtkollektiv von 2028 Patienten [283]. Hierzu muss festgehalten werden, dass es sich dabei um jedwede Form von Neoplasien handelte. Demnach ist es nachvollziehbar, dass die Mortalitätsraten mit 32 respektive 44% für ICU- und Hospital-Mortalität vergleichsweise niedrig ausfielen. Trotzdem ist auch diese Untersuchung im Hinblick auf die unsere interessant, da auch hier die Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Ventilation einen starken negativen prädikativen Faktor darstellte, welcher im Hinblick auf nahezu alle Untersuchungen dieser Art in den letzten 20 Jahren deckungsgleich zur Darstellung kommt [284, 285]. Im Vergleich muss aber konstatiert werden, dass am Beispiel eines hoch signifikanten Einflusses des Vena cava-Kompressionssyndroms klar gezeigt wird, dass eine nachhaltige und eindeutige klinische Differenz besteht zwischen soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien.

Einen weiteren zu diskutierenden Faktor in unserer Studie stellte der Hämatokrit dar. Es ist bekannt, dass ein niedriger Hämatokrit-Wert einen prognostisch günstigen Faktor für Intensivpatientinnen und -patienten darstellt [286]. In unserer Kohorte konnten wir interessanterweise nicht belegen, dass ein niedriger Hämatokrit-Wert zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme die Mortalität auf eben dieser unabhängig beeinflusst. Ein solcher Effekt zeigte sich dann allerdings hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Entlassung von der Station.

Hebert et al. zeigten beispielsweise bereits im Jahre 1999 anhand des Hämoglobins, dass Betroffene, die aufgrund von infektiösen Komplikationen einer Intensivtherapie bedurften, von einer Hämodilution auf Hämoglobin-Werte von 7,0 g/dl oder geringer profitierten [178]. In Bezug auf den Hämatokrit-Wert können wir zum aktuellen Zeitpunkt anhand unserer Erhebung keine generelle Empfehlung hinsichtlich einer Hämodilution von AML-Patienten auf Werte von unter 25% geben.

Trotz der Tatsache, dass unsere Untersuchung in der Lage war, verschiedene prognostische Gruppen in der Validierungskohorte zu differenzieren, was den Überlebensindex betrifft, muss festgehalten werden, dass die Überlebensraten in den Gruppen mit guter bzw. intermediärer Prognose in der Validierungskohorte deutlich niedriger waren als in der Trainingskohorte. Eine mögliche Erklärung könnte in der Tatsache liegen, dass verschiedene Parameter in der Validierungskohorte fehlten oder aber auch ein Ungleichgewicht im Vergleich zur Trainingskohorte im Verhältnis der Patientenzahl mit einer Remission der Grunderkrankung bzw. einem niedrigen paO_2 bestand.

Allerdings lässt sich an dieser Stelle auch nicht nachhaltig ausschließen, dass unser Prognose-Score in unabhängigen Kohorten weniger valide Ergebnisse erbringt als in der Trainingskohorte, auch wenn alle Variablen vorliegen würden.

Die wegweisenden Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse konnten im August 2016 bereits publiziert werden [251].

6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen nachhaltig wichtige und vor allem klinisch regelhaft zu messende Parameter als prognostisch signifikant. Das zeigt im Besonderen, dass es keinerlei technisch aufwendiger Unterstützung bedarf, sondern dass unser *Score* anhand der intensivmedizinisch überlicherweise erhobenen Parameter schnell und zuverlässig zu erheben wäre. Er ist für den klinisch tätigen Mediziner mitunter eine schnelle, validierte und hinreichende Entscheidungshilfe bei Patienten mit AML und Aufnahme auf die Intensivstation.

Unsere Resultate und Scores könnten in Zukunft eine Entscheidungshilfe für Intensivmediziner im klinischen Alltag sein, da sie eine akkurate Prognose bezüglich der Mortalität von AML-Patienten, welche einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen, liefern. Dies müsste jedoch in einer prospektiv angelegten Studie validiert werden.

Darüber hinaus zeigen sowohl unsere, als auch viele weitere Arbeiten in der Vergangenheit und Gegenwart den nachhaltig ungünstigen Faktor einer invasiven mechanischen Ventilation im Hinblick auf das Outcome dieser Patienten. Hier ist in der Zukunft ein besonderes Augenmerk zu richten auf die Vermeidung der endotrachealen Intubation, der damit verbundenen Narkose und aller intensivmedizinischer Konsequenzen. Ob hier der technische Fortschritt, beispielsweise in Form einer *High-Flow-Sauerstoff-Versorgung*, einen sinnvollen und auch nachhaltigen Lösungsansatz offenbart, bleibt abzuwarten und zu bestätigen.

Es sei aber nachhaltig betont, dass die Unabhängigkeit der ärztlichen Entscheidung und der Patientenwille auch an dieser Stelle nicht und niemals in Frage gestellt werden soll und darf. Sie kann und soll niemals durch jedwede Art von rechnerischen oder technischen Hilfsmitteln ersetzt werden.

Dieses gilt insbesondere für Patienten mit einer so schweren Grunderkrankung wie der AML und vielleicht bereits getroffenen Entscheidungen über deren eigene Behandlung in Form einer möglichen Patientenverfügung. Es gilt für jeden klinisch tätigen Mediziner, diese Aspekte zu berücksichtigen, den individuellen Willen zu respektieren und Behandlungsentscheidungen niemals allein auf Basis eines „Scores“ zu treffen.

Insbesondere ist zu empfehlen, dass AML-Patienten, unabhängig von jedwedem Score und objektiven Parametern, zeitnah in die Obhut eines entsprechend geschulten Zentrums mit der bestehenden Behandlungserfahrung im Hinblick auf diese Klientel gehören. Die

Behandlung und Einschätzung dieser Patienten erfordert ein ausgeprägtes Verständnis der Grundkrankheit, all ihrer Folgen und potentiellen Komplikationen. Darüber hinaus ist nicht zuletzt die technische Ausstattung der Klinik sowie ihre personellen Ressourcen essentiell zur adäquaten Versorgung von AML-Patienten.

7 Literaturverzeichnis

1. Deschler, B. and M. Lubbert, *Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology*. *Cancer*, 2006. **107**(9): p. 2099-107.
2. Hayes, R.B., et al., *Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China*. *Chinese Academy of Preventive Medicine--National Cancer Institute Benzene Study Group*. *J Natl Cancer Inst*, 1997. **89**(14): p. 1065-71.
3. Korte, J.E., et al., *The contribution of benzene to smoking-induced leukemia*. *Environ Health Perspect*, 2000. **108**(4): p. 333-9.
4. Döhner, H., D.J. Weisdorf, and C.D. Bloomfield, *Acute Myeloid Leukemia*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(12): p. 1136-52.
5. Knudson, A.G., Jr., *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1971. **68**(4): p. 820-3.
6. Vogelstein, B., et al., *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. *N Engl J Med*, 1988. **319**(9): p. 525-32.
7. Vogelstein, B. and K.W. Kinzler, *The multistep nature of cancer*. *Trends Genet*, 1993. **9**(4): p. 138-41.
8. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. *Cell*, 2000. **100**(1): p. 57-70.
9. Gilliland, D.G., *Molecular genetics of human leukemias: new insights into therapy*. *Semin Hematol*, 2002. **39**(4 Suppl 3): p. 6-11.
10. Steffen, B., et al., *The molecular pathogenesis of acute myeloid leukemia*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005. **56**(2): p. 195-221.
11. Cancer Genome Atlas Research, N., *Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(22): p. 2059-74.
12. Kelly, L.M. and D.G. Gilliland, *Genetics of myeloid leukemias*. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2002. **3**: p. 179-98.
13. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the acute leukaemias*. *French-American-British (FAB) co-operative group*. *Br J Haematol*, 1976. **33**(4): p. 451-8.

14. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood, 2009. **114**(5): p. 937-51.
15. Dohner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2010. **115**(3): p. 453-74.
16. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
17. Papaemmanuil, E., H. Döhner, and P.J. Campbell, *Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia*. N Engl J Med, 2016. **375**(9): p. 900-1.
18. Papaemmanuil, E., et al., *Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia*. N Engl J Med, 2016. **374**(23): p. 2209-21.
19. Lindsley, R.C., et al., *Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations*. Blood, 2015. **125**(9): p. 1367-76.
20. Oertel, J., *Hämatologische Diagnostik im Blutaussstrich*. 2005: Georg Thieme-Verlag Stuttgart.
21. Naeim, F., *Hematopathology*. Vol. 1. 2008: Elsevier.
22. Haferlach, T., et al., *Labordiagnostik bei Leukämien und Lymphomen*. Vol. 3. 2011: Uni-Med Verlag.
23. Byrd, J.C., et al., *Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712)*. Blood, 2003. **101**(1): p. 6-14.
24. Byrd, J.C., et al., *Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461)*. Blood, 2002. **100**(13): p. 4325-36.

25. Hodges, M., et al., *Structure, organization, and dynamics of promyelocytic leukemia protein nuclear bodies*. Am J Hum Genet, 1998. **63**(2): p. 297-304.
26. Grimwade, D., et al., *The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties*. Blood, 1998. **92**(7): p. 2322-33.
27. Grimwade, D., et al., *RT-PCR in diagnosis and disease monitoring of acute promyelocytic leukemia (APL)*. Methods Mol Biol, 1998. **89**: p. 333-58.
28. Ehninger, G., *Akute myeloische Leukämie: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie, Prognose*. 2008: Deutscher Ärzteverlag.
29. Kelly, L.M., et al., *FLT3 internal tandem duplication mutations associated with human acute myeloid leukemias induce myeloproliferative disease in a murine bone marrow transplant model*. Blood, 2002. **99**(1): p. 310-8.
30. Gaidzik, V. and K. Dohner, *Prognostic implications of gene mutations in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics*. Semin Oncol, 2008. **35**(4): p. 346-55.
31. Medhurst, A.D., et al., *Quantitative mRNA analysis of five C-terminal splice variants of the human 5-HT₄ receptor in the central nervous system by TaqMan real time RT-PCR*. Brain Res Mol Brain Res, 2001. **90**(2): p. 125-34.
32. Palmer, C.J., et al., *Detection of Legionella species in reclaimed water and air with the EnviroAmp Legionella PCR kit and direct fluorescent antibody staining*. Appl Environ Microbiol, 1995. **61**(2): p. 407-12.
33. Tsai, Y.L., et al., *Detection of poliovirus, hepatitis A virus, and rotavirus from sewage and ocean water by triplex reverse transcriptase PCR*. Appl Environ Microbiol, 1994. **60**(7): p. 2400-7.
34. Puchta, H., et al., *Nucleotide sequence of a hop stunt viroid (HSVd) isolate from the German grapevine rootstock 5BB as determined by PCR-mediated sequence analysis*. Nucleic Acids Res, 1989. **17**(14): p. 5841.

35. Puchta, H. and H.L. Sanger, *Sequence analysis of minute amounts of viroid RNA using the polymerase chain reaction (PCR). Rapid communication.* Arch Virol, 1989. **106**(3-4): p. 335-40.
36. Sanger, F., S. Nicklen, and A.R. Coulson, *DNA sequencing with chain-terminating inhibitors.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(12): p. 5463-7.
37. Marcucci, G., T. Haferlach, and H. Döhner, *Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications.* J Clin Oncol, 2011. **29**(5): p. 475-86.
38. Schnittger, S., et al., *Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype.* Blood, 2005. **106**(12): p. 3733-9.
39. Falini, B., et al., *Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features.* Blood, 2007. **109**(3): p. 874-85.
40. Cheng, K., et al., *The cytoplasmic NPM mutant induces myeloproliferation in a transgenic mouse model.* Blood, 2010. **115**(16): p. 3341-5.
41. Döhner, K., et al., *Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations.* Blood, 2005. **106**(12): p. 3740-6.
42. Marcucci, G., et al., *Age-related prognostic impact of different types of DNMT3A mutations in adults with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia.* J Clin Oncol, 2012. **30**(7): p. 742-50.
43. Ley, T.J., et al., *DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia.* N Engl J Med, 2010. **363**(25): p. 2424-33.
44. Shlush, L.I., et al., *Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia.* Nature, 2014. **506**(7488): p. 328-33.
45. Gaidzik, V.I., et al., *Clinical impact of DNMT3A mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the AML Study Group (AML5G).* Blood, 2013. **121**(23): p. 4769-77.

46. Sehgal, A.R., et al., *DNMT3A Mutational Status Affects the Results of Dose-Escalated Induction Therapy in Acute Myelogenous Leukemia*. Clin Cancer Res, 2015. **21**(7): p. 1614-20.
47. Maroc, N., et al., *Biochemical characterization and analysis of the transforming potential of the FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase*. Oncogene, 1993. **8**(4): p. 909-18.
48. Gilliland, D.G. and J.D. Griffin, *The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia*. Blood, 2002. **100**(5): p. 1532-42.
49. Gale, R.E., et al., *The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia*. Blood, 2008. **111**(5): p. 2776-84.
50. Kussick, S.J., et al., *A distinctive nuclear morphology in acute myeloid leukemia is strongly associated with loss of HLA-DR expression and FLT3 internal tandem duplication*. Leukemia, 2004. **18**(10): p. 1591-8.
51. Pratcorona, M., et al., *Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy*. Blood, 2013. **121**(14): p. 2734-8.
52. Small, D., *Targeting FLT3 for the treatment of leukemia*. Semin Hematol, 2008. **45**(3 Suppl 2): p. S17-21.
53. Paschka, P., et al., *IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication*. J Clin Oncol, 2010. **28**(22): p. 3636-43.
54. Marcucci, G., et al., *IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(14): p. 2348-55.
55. Chou, W.C., et al., *TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics*. Blood, 2011. **118**(14): p. 3803-10.

56. Metzeler, K.H., et al., *TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(10): p. 1373-81.
57. Gaidzik, V.I., et al., *TET2 mutations in acute myeloid leukemia (AML): results from a comprehensive genetic and clinical analysis of the AML study group*. J Clin Oncol, 2012. **30**(12): p. 1350-7.
58. Meyers, S., J.R. Downing, and S.W. Hiebert, *Identification of AML-1 and the (8;21) translocation protein (AML-1/ETO) as sequence-specific DNA-binding proteins: the runt homology domain is required for DNA binding and protein-protein interactions*. Mol Cell Biol, 1993. **13**(10): p. 6336-45.
59. Tang, J.L., et al., *AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations*. Blood, 2009. **114**(26): p. 5352-61.
60. Mendler, J.H., et al., *RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures*. J Clin Oncol, 2012. **30**(25): p. 3109-18.
61. Mrozek, K., et al., *Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification?* Blood, 2007. **109**(2): p. 431-48.
62. Koschmieder, S., et al., *Dysregulation of the C/EBPalpha differentiation pathway in human cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(4): p. 619-28.
63. Fasan, A., et al., *The role of different genetic subtypes of CEBPA mutated AML*. Leukemia, 2014. **28**(4): p. 794-803.
64. Wouters, B.J., et al., *Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome*. Blood, 2009. **113**(13): p. 3088-91.

65. Metzeler, K.H., et al., *ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category*. Blood, 2011. **118**(26): p. 6920-9.
66. Alpermann, T., et al., *AML with gain of chromosome 8 as the sole chromosomal abnormality (+8sole) is associated with a specific molecular mutation pattern including ASXL1 mutations in 46.8% of the patients*. Leuk Res, 2015. **39**(3): p. 265-72.
67. Micol, J.B., et al., *Frequent ASXL2 mutations in acute myeloid leukemia patients with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 chromosomal translocations*. Blood, 2014. **124**(9): p. 1445-9.
68. Ernst, P., J. Wang, and S.J. Korsmeyer, *The role of MLL in hematopoiesis and leukemia*. Curr Opin Hematol, 2002. **9**(4): p. 282-7.
69. Caligiuri, M.A., et al., *Molecular rearrangement of the ALL-1 gene in acute myeloid leukemia without cytogenetic evidence of 11q23 chromosomal translocations*. Cancer Res, 1994. **54**(2): p. 370-3.
70. Döhner, K., et al., *Prognostic significance of partial tandem duplications of the MLL gene in adult patients 16 to 60 years old with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm*. J Clin Oncol, 2002. **20**(15): p. 3254-61.
71. Haferlach, C., et al., *Mutations of the TP53 gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype*. Leukemia, 2008. **22**(8): p. 1539-41.
72. Sattler, M. and R. Salgia, *Targeting c-Kit mutations: basic science to novel therapies*. Leuk Res, 2004. **28 Suppl 1**: p. S11-20.
73. Paschka, P., et al., *Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3904-11.
74. Boissel, N., et al., *Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML)*. Leukemia, 2006. **20**(6): p. 965-70.

75. Krug, U., et al., *Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes*. *Lancet*, 2010. **376**(9757): p. 2000-8.
76. Juliusson, G., et al., *Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed*. *Blood*, 2012. **119**(17): p. 3890-9.
77. Pastore, F., et al., *Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(15): p. 1586-94.
78. Büchner, T., et al., *Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(1): p. 61-9.
79. Wahlin, A., et al., *Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia*. *Br J Haematol*, 2001. **115**(1): p. 25-33.
80. Wheatley, K., et al., *Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials*. *Br J Haematol*, 2009. **145**(5): p. 598-605.
81. Cancer and Leukemia Group, B., et al., *Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461*. *Blood*, 2006. **108**(1): p. 63-73.
82. Mrozek, K., et al., *Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(36): p. 4515-23.
83. Medeiros, B.C., et al., *Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience*. *Blood*, 2010. **116**(13): p. 2224-8.
84. Papaemmanuil, E., et al., *Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(23): p. 2209-21.

85. Sanz, M.A., et al., *Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups*. Blood, 2000. **96**(4): p. 1247-53.
86. Cheson, B.D., et al., *Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia*. J Clin Oncol, 2003. **21**(24): p. 4642-9.
87. Estey, E. and H. Döhner, *Acute myeloid leukaemia*. Lancet, 2006. **368**(9550): p. 1894-907.
88. Lowenberg, B., et al., *High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2009. **361**(13): p. 1235-48.
89. Fernandez, H.F., et al., *Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2009. **361**(13): p. 1249-59.
90. Burnett, A.K., et al., *A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients*. Blood, 2015. **125**(25): p. 3878-85.
91. Fernandez, H.F., *Beyond the first glance: anthracyclines in AML*. Blood, 2015. **125**(25): p. 3828-9.
92. Hills, R.K., et al., *Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials*. Lancet Oncol, 2014. **15**(9): p. 986-96.
93. Stone, R.M., M.R. O'Donnell, and M.A. Sekeres, *Acute myeloid leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004: p. 98-117.
94. Klepin, H.D., *Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2014. **2014**(1): p. 8-13.
95. Quintas-Cardama, A., et al., *Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia*. Blood, 2012. **120**(24): p. 4840-5.

96. Blum, W., et al., *Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(16): p. 7473-8.
97. Maurillo, L., et al., *Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program*. Cancer, 2012. **118**(4): p. 1014-22.
98. Lo-Coco, F., et al., *Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia*. N Engl J Med, 2013. **369**(2): p. 111-21.
99. Mi, J.Q., et al., *How to manage acute promyelocytic leukemia*. Leukemia, 2012. **26**(8): p. 1743-51.
100. Grimwade, D. and S.D. Freeman, *Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "prime time"?* Blood, 2014. **124**(23): p. 3345-55.
101. Kohlmann, A., et al., *Monitoring of residual disease by next-generation deep-sequencing of RUNX1 mutations can identify acute myeloid leukemia patients with resistant disease*. Leukemia, 2014. **28**(1): p. 129-37.
102. Burnett, A.K., et al., *Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(27): p. 3360-8.
103. Schiffer, C.A., *Optimal dose and schedule of consolidation in AML: is there a standard?* Best Pract Res Clin Haematol, 2014. **27**(3-4): p. 259-64.
104. Vellenga, E., et al., *Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia*. Blood, 2011. **118**(23): p. 6037-42.
105. Appelbaum, F.R., *The current status of hematopoietic cell transplantation*. Annu Rev Med, 2003. **54**: p. 491-512.
106. Gupta, V., M.S. Tallman, and D.J. Weisdorf, *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns*. Blood, 2011. **117**(8): p. 2307-18.

107. Sorror, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT*. Blood, 2005. **106**(8): p. 2912-9.
108. Popat, U., et al., *Long-term outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML in CR*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(2): p. 212-6.
109. Gragert, L., et al., *HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry*. N Engl J Med, 2014. **371**(4): p. 339-48.
110. Bashey, A., et al., *T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation*. J Clin Oncol, 2013. **31**(10): p. 1310-6.
111. Ballen, K.K., et al., *Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant*. Blood, 2012. **119**(9): p. 1972-80.
112. McCurdy, S.R., et al., *Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide*. Blood, 2015. **125**(19): p. 3024-31.
113. Eapen, M., et al., *Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis*. Lancet Oncol, 2011. **12**(13): p. 1214-21.
114. Brunstein, C.G., et al., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood*. Blood, 2010. **116**(22): p. 4693-9.
115. Fuchs, E.J., *Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 230-6.
116. Kanakry, C.G., S. Ganguly, and L. Luznik, *Situational aldehyde dehydrogenase expression by regulatory T cells may explain the contextual duality of cyclophosphamide as both a pro-inflammatory and tolerogenic agent*. Oncoimmunology, 2015. **4**(3): p. e974393.

117. Kanakry, C.G., et al., *Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide*. *Sci Transl Med*, 2013. **5**(211): p. 211ra157.
118. Solomon, S.R., et al., *Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. **18**(12): p. 1859-66.
119. Castagna, L., et al., *Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. **20**(5): p. 724-9.
120. Bashey, A. and S.R. Solomon, *T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor*. *Bone Marrow Transplant*, 2014. **49**(8): p. 999-1008.
121. Burroughs, L.M., et al., *Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008. **14**(11): p. 1279-87.
122. Ciurea, S.O., et al., *Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia*. *Blood*, 2015. **126**(8): p. 1033-40.
123. Kongtim, P., et al., *Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation as a Platform for Post-Transplantation Cellular Therapy*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(10): p. 1714-20.
124. Tanase, A., et al., *Haploidentical Donors: Can Faster Transplantation Be Life-Saving for Patients with Advanced Disease?* *Acta Haematol*, 2016. **135**(4): p. 211-6.
125. Armand, P., et al., *Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation*. *Blood*, 2014. **123**(23): p. 3664-71.

126. Walter, R.B., et al., *Significance of minimal residual disease before myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML in first and second complete remission*. Blood, 2013. **122**(10): p. 1813-21.
127. Walter, R.B., et al., *Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2011. **29**(9): p. 1190-7.
128. Walter, R.B., et al., *Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Leukemia, 2015. **29**(1): p. 137-44.
129. Kayser, S., et al., *Pretransplant NPM1 MRD levels predict outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia*. Blood Cancer J, 2016. **6**(7): p. e449.
130. Gooley, T.A., et al., *Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation*. N Engl J Med, 2010. **363**(22): p. 2091-101.
131. Pasquini, M.C., et al., *Comparative outcomes of donor graft CD34+ selection and immune suppressive therapy as graft-versus-host disease prophylaxis for patients with acute myeloid leukemia in complete remission undergoing HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation*. J Clin Oncol, 2012. **30**(26): p. 3194-201.
132. Devine, S.M., et al., *Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502*. J Clin Oncol, 2015. **33**(35): p. 4167-75.
133. Ding, L., et al., *Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing*. Nature, 2012. **481**(7382): p. 506-10.
134. Breems, D.A., et al., *Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse*. J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 1969-78.

135. Soignet, S.L., et al., *Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide*. N Engl J Med, 1998. **339**(19): p. 1341-8.
136. Dawson, M.A., T. Kouzarides, and B.J. Huntly, *Targeting epigenetic readers in cancer*. N Engl J Med, 2012. **367**(7): p. 647-57.
137. DiNardo, C.D. and J.E. Cortes, *New treatment for acute myelogenous leukemia*. Expert Opin Pharmacother, 2015. **16**(1): p. 95-106.
138. Abdel-Wahab, O. and R.L. Levine, *Mutations in epigenetic modifiers in the pathogenesis and therapy of acute myeloid leukemia*. Blood, 2013. **121**(18): p. 3563-72.
139. Wander, S.A., M.J. Levis, and A.T. Fathi, *The evolving role of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: quizartinib and beyond*. Ther Adv Hematol, 2014. **5**(3): p. 65-77.
140. Sudhindra, A. and C.C. Smith, *FLT3 inhibitors in AML: are we there yet?* Curr Hematol Malig Rep, 2014. **9**(2): p. 174-85.
141. Rollig, C., et al., *Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(16): p. 1691-9.
142. Levis, M., et al., *Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse*. Blood, 2011. **117**(12): p. 3294-301.
143. Serve, H., et al., *Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(25): p. 3110-8.
144. Ravandi, F., et al., *Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation*. Blood, 2013. **121**(23): p. 4655-62.
145. Stone, R.M. and B.L.S. Sumithra Mandrekar, Susan Geyer, Clara D. Bloomfield, Konstanze Döhner, Christian Thiede, Guido Marcucci, Francesco Lo-Coco, Rebecca B. Klisovic, Andrew Wei, Jorge Sierra, Miguel A. Sanz, Joseph M. Brandwein, Theo de Witte, Dietger Niederwieser, Frederick R. Appelbaum, Bruno C. Medeiros, Martin S Tallman,

- Jurgen Krauter, Richard F. Schlenk, Arnold Ganser, Hubert Serve, Gerhard Ehninger, Sergio Amadori, Richard A. Larson, Hartmut Döhner, *The Multi-Kinase Inhibitor Midostaurin (M) Prolongs Survival Compared with Placebo (P) in Combination with Daunorubicin (D)/Cytarabine (C) Induction (ind), High-Dose C Consolidation (consol), and As Maintenance (maint) Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (pts) Age 18-60 with FLT3 Mutations (mut): An International Prospective Randomized (rand) P-Controlled Double-Blind Trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance])*. Blood, 2015. **126**(23): p. 6.
146. Smith, C.C., et al., *Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia*. Nature, 2012. **485**(7397): p. 260-3.
147. Lee, H.K., et al., *G-749, a novel FLT3 kinase inhibitor, can overcome drug resistance for the treatment of acute myeloid leukemia*. Blood, 2014. **123**(14): p. 2209-19.
148. Stein, E.M. and R.C. Jessica K Altman, Daniel J DeAngelo, Amir T Fathi, Ian Flinn, Arthur Frankel, Ross L Levine, Bruno C Medeiros, Manish Patel, Daniel A Pollyea, Gail J. Roboz, Richard M Stone, Ronan T Swords, Martin S. Tallman, Sam Agresta, Bin Fan, Hua Yang, Katharine Yen, Stéphane de Botton, *AG-221, an Oral, Selective, First-in-Class, Potent Inhibitor of the IDH2 Mutant Metabolic Enzyme, Induces Durable Remissions in a Phase I Study in Patients with IDH2 Mutation Positive Advanced Hematologic Malignancies*. Blood, 2014. **124**(21): p. 115.
149. Hansen, E. and K.S. Cyril Quivoron, René M Lemieux, Janeta Popovici-Muller, Hossein Sadrzadeh, Amir T Fathi, Camelia Gliser, Muriel David, Véronique Saada, Jean-Baptiste Micol, Olivier Bernard, Marion Dorsch, Hua Yang, Michael Su, Sam Agresta, Stéphane de Botton, Virginie Penard-Lacronique, Katharine Yen, *AG-120, an Oral, Selective, First-in-Class, Potent Inhibitor of Mutant IDH1, Reduces Intracellular 2HG and Induces Cellular Differentiation in TF-1 R132H Cells and Primary Human IDH1 Mutant AML Patient Samples Treated Ex Vivo*. Blood, 2014. **124**(21): p. 3734.
150. Fukuda, M., et al., *CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal*. Nature, 1997. **390**(6657): p. 308-11.

151. Kojima, K., et al., *Prognostic impact and targeting of CRM1 in acute myeloid leukemia*. Blood, 2013. **121**(20): p. 4166-74.
152. Turner, J.G. and D.M. Sullivan, *CRM1-mediated nuclear export of proteins and drug resistance in cancer*. Curr Med Chem, 2008. **15**(26): p. 2648-55.
153. Ranganathan, P., et al., *Preclinical activity of a novel CRM1 inhibitor in acute myeloid leukemia*. Blood, 2012. **120**(9): p. 1765-73.
154. Etchin, J., et al., *Antileukemic activity of nuclear export inhibitors that spare normal hematopoietic cells*. Leukemia, 2013. **27**(1): p. 66-74.
155. Ravandi, F., et al., *Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study*. Lancet Oncol, 2015. **16**(9): p. 1025-36.
156. Gasiorowski, R.E., et al., *Antibody therapy for acute myeloid leukaemia*. Br J Haematol, 2014. **164**(4): p. 481-95.
157. Gill, S., et al., *Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells*. Blood, 2014. **123**(15): p. 2343-54.
158. Brunet, F., et al., *Is intensive care justified for patients with haematological malignancies?* Intensive Care Med, 1990. **16**(5): p. 291-7.
159. Carlon, G.C., *Admitting cancer patients to the intensive care unit*. Crit Care Clin, 1988. **4**(1): p. 183-91.
160. Schuster, D.P. and J.M. Marion, *Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. Outcome in patients with hematologic malignancy*. Am J Med, 1983. **75**(3): p. 402-8.
161. Bennett, C.L., et al., *Economic analysis of granulocyte colony stimulating factor as adjunct therapy for older patients with acute myelogenous leukemia (AML): estimates from a Southwest Oncology Group clinical trial*. Cancer Invest, 2001. **19**(6): p. 603-10.

162. Gurion, R., et al., *Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(6): p. CD008238.
163. Porcu, P., et al., *Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management*. Leuk Lymphoma, 2000. **39**(1-2): p. 1-18.
164. Ganzel, C., et al., *Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management*. Blood Rev, 2012. **26**(3): p. 117-22.
165. Levi, M., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation*. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol, 2009. **145**(1): p. 24-33.
166. Marti-Carvajal, A.J., V. Anand, and I. Sola, *Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. CD008562.
167. Marti-Carvajal, A.J., D. Simancas, and A.F. Cardona, *Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(6): p. CD008562.
168. Barbui, T. and A. Falanga, *Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia*. Semin Thromb Hemost, 2001. **27**(6): p. 593-604.
169. Goldberg, M.A., et al., *Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia?* Blood, 1987. **69**(1): p. 187-91.
170. Stein, E., et al., *The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited*. Best Pract Res Clin Haematol, 2009. **22**(1): p. 153-63.
171. Montesinos, P., et al., *Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors*. Blood, 2009. **113**(4): p. 775-83.
172. Rogers, J.E. and D. Yang, *Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia*. J Oncol Pharm Pract, 2012. **18**(1): p. 109-14.

173. Larson, R.S. and M.S. Tallman, *Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment*. Best Pract Res Clin Haematol, 2003. **16**(3): p. 453-61.
174. Slichter, S., *Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions*. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. N Engl J Med, 1997. **337**(26): p. 1861-9.
175. Dawson, M.A., et al., *Blood transfusion requirements for patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia how much is enough?* Haematologica, 2007. **92**(7): p. 996-7.
176. Stanworth, S.J., et al., *A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers*. N Engl J Med, 2013. **368**(19): p. 1771-80.
177. Rebutta, P., et al., *The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia*. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med, 1997. **337**(26): p. 1870-5.
178. Hebert, P.C., et al., *A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care*. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med, 1999. **340**(6): p. 409-17.
179. Chaoui, D., et al., *Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia*. Leukemia, 2004. **18**(4): p. 670-5.
180. Rabbat, A., et al., *Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care*. Br J Haematol, 2005. **129**(3): p. 350-7.
181. Thakkar, S.G., et al., *Survival and predictors of outcome in patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit*. Cancer, 2008. **112**(10): p. 2233-40.
182. Staudinger, T., et al., *Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit*. Crit Care Med, 2000. **28**(5): p. 1322-8.
183. Azoulay, E. and B. Schlemmer, *Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure*. Intensive Care Med, 2006. **32**(6): p. 808-22.
184. Tremblay, L.N., et al., *Survival of acute myelogenous leukemia patients requiring intubation/ventilatory support*. Clin Invest Med, 1995. **18**(1): p. 19-24.

185. Azoulay, E., et al., *Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data*. Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. 100-7.
186. Vadde, R. and S.M. Pastores, *Management of Acute Respiratory Failure in Patients With Hematological Malignancy*. J Intensive Care Med, 2015.
187. Saillard, C., D. Blaise, and D. Mokart, *Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis*. Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(8): p. 1050-61.
188. Schnell, D., et al., *Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients*. Eur Respir J, 2013. **42**(2): p. 435-43.
189. Afessa, B. and S.G. Peters, *Noninfectious pneumonitis after blood and marrow transplant*. Curr Opin Oncol, 2008. **20**(2): p. 227-33.
190. Shorr, A.F., G.M. Susla, and N.P. O'Grady, *Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes*. Chest, 2004. **125**(1): p. 260-71.
191. Postma, D.F., et al., *Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults*. N Engl J Med, 2015. **372**(14): p. 1312-23.
192. Mandell, L.A., et al., *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis, 2007. **44** Suppl 2: p. S27-72.
193. Liu, C., et al., *Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(3): p. 285-92.
194. Chemaly, R.F., et al., *Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center*. Medicine (Baltimore), 2006. **85**(5): p. 278-87.
195. Lin, R. and Q. Liu, *Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. J Hematol Oncol, 2013. **6**: p. 94.

196. Shah, D.P., et al., *Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections*. J Antimicrob Chemother, 2013. **68**(8): p. 1872-80.
197. Bollee, G., et al., *Clinical picture of Pneumocystis jiroveci pneumonia in cancer patients*. Chest, 2007. **132**(4): p. 1305-10.
198. Burghi, G., et al., *Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis*. Intensive Care Med, 2011. **37**(10): p. 1605-12.
199. Kojima, R., et al., *Chest computed tomography of late invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(7): p. 506-11.
200. Herbrecht, R., et al., *Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(5): p. 713-20.
201. Vento, S., F. Cainelli, and Z. Temesgen, *Lung infections after cancer chemotherapy*. Lancet Oncol, 2008. **9**(10): p. 982-92.
202. Park, W.B., et al., *The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(8): p. 1080-7.
203. Azoulay, E., et al., *The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients*. Medicine (Baltimore), 2004. **83**(6): p. 360-70.
204. Soares, M., et al., *Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for >24 hrs*. Crit Care Med, 2005. **33**(3): p. 520-6.
205. Rabe, C., et al., *Outcome of patients with acute myeloid leukemia and pulmonary infiltrates requiring invasive mechanical ventilation-a retrospective analysis*. J Crit Care, 2004. **19**(1): p. 29-35.

206. Soares, M., J.I. Salluh, and E. Azoulay, *Noninvasive ventilation in patients with malignancies and hypoxemic acute respiratory failure: a still pending question*. J Crit Care, 2010. **25**(1): p. 37-8.
207. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
208. Atallah, E., et al., *Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia*. Blood, 2007. **110**(10): p. 3547-51.
209. Bishop, J.F., et al., *A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia*. Blood, 1996. **87**(5): p. 1710-7.
210. Mayer, R.J., et al., *Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B*. N Engl J Med, 1994. **331**(14): p. 896-903.
211. Madani, T.A. and A.A. Al-Ghamdi, *Clinical features of culture-proven Mycoplasma pneumoniae infections at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia*. BMC Infect Dis, 2001. **1**: p. 6.
212. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(4): p. e56-93.
213. Bochud, P.Y., T. Calandra, and P. Francioli, *Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review*. Am J Med, 1994. **97**(3): p. 256-64.
214. Cordonnier, C., et al., *Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(2): p. 149-58.
215. Gorschluter, M., et al., *Clostridium difficile infection in patients with neutropenia*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(6): p. 786-91.
216. Schalk, E., et al., *Clostridium difficile-associated diarrhoea, a frequent complication in patients with acute myeloid leukaemia*. Ann Hematol, 2010. **89**(1): p. 9-14.

217. Viscoli, C., et al., *Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(5): p. 1071-9.
218. Pappas, P.G., et al., *Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(7): p. 883-93.
219. Lahoti, A., et al., *Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome*. Cancer, 2010. **116**(17): p. 4063-8.
220. Munker, R., et al., *Renal complications in acute leukemias*. Haematologica, 1998. **83**(5): p. 416-21.
221. Del Toro, G., E. Morris, and M.S. Cairo, *Tumor lysis syndrome: pathophysiology, definition, and alternative treatment approaches*. Clin Adv Hematol Oncol, 2005. **3**(1): p. 54-61.
222. Riccio, B., et al., *Spontaneous tumor lysis syndrome in acute myeloid leukemia: two cases and a review of the literature*. Cancer Biol Ther, 2006. **5**(12): p. 1614-7.
223. Montesinos, P., et al., *Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model*. Haematologica, 2008. **93**(1): p. 67-74.
224. Mato, A.R., et al., *A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy*. Leuk Lymphoma, 2006. **47**(5): p. 877-83.
225. Coiffier, B., et al., *Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review*. J Clin Oncol, 2008. **26**(16): p. 2767-78.
226. Chen, C.Y., et al., *Intracranial hemorrhage in adult patients with hematological malignancies*. BMC Med, 2012. **10**: p. 97.
227. Chern, J.J., et al., *Clinical outcome of leukemia patients with intracranial hemorrhage. Clinical article*. J Neurosurg, 2011. **115**(2): p. 268-72.

228. Chen, C.Y., et al., *Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(6): p. 1100-4.
229. Dayyani, F., et al., *Prediction model for mortality after intracranial hemorrhage in patients with leukemia*. *Am J Hematol*, 2011. **86**(7): p. 546-9.
230. Kim, H., et al., *Risk score model for fatal intracranial hemorrhage in acute leukemia*. *Leukemia*, 2006. **20**(5): p. 770-6.
231. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. *JAMA*, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
232. BaHammam, A.S., et al., *Outcome of patients with hematological malignancies admitted to the intensive care unit with life-threatening complications*. *Saudi Medical Journal*, 2005. **26**(2): p. 246-250.
233. Benoit, D.D., et al., *Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005. **20**(3): p. 552-558.
234. Cornet, A.D., et al., *Sequential organ failure predicts mortality of patients with a haematological malignancy needing intensive care*. *Eur J Haematol*, 2005. **74**(6): p. 511-6.
235. Hill, Q.A., et al., *Survival of patients with hematological malignancy admitted to the intensive care unit: prognostic factors and outcome compared to unselected medical intensive care unit admissions, a parallel group study*. *Leuk Lymphoma*, 2012. **53**(2): p. 282-8.
236. Owczuk, R., et al., *Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: differences between survivors and non-survivors in intensive care unit*. *Supportive Care in Cancer*, 2005. **13**(5): p. 332-8.
237. Schellongowski, P., et al., *Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience*. *Haematologica*, 2011. **96**(2): p. 231-7.

238. Depuydt, P.O., et al., *Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure*. Chest, 2004. **126**(4): p. 1299-306.
239. Ewig, S., et al., *Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU*. Eur Respir J, 1998. **12**(1): p. 116-22.
240. Huaranga, A.J., et al., *Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation*. Crit Care Med, 2000. **28**(4): p. 1014-7.
241. Buchner, T., et al., *Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup*. J Clin Oncol, 2012. **30**(29): p. 3604-10.
242. Braess, J., et al., *Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and mitoxantone (S-HAM) and pegfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG*. Blood, 2009. **113**(17): p. 3903-10.
243. Brunnberg, U., et al., *Induction therapy of AML with ara-C plus daunorubicin versus ara-C plus gemtuzumab ozogamicin: a randomized phase II trial in elderly patients*. Ann Oncol, 2012. **23**(4): p. 990-6.
244. Bornhauser, M., et al., *Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(10): p. 1035-44.
245. Schmid, C., et al., *Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation*. Blood, 2006. **108**(3): p. 1092-9.
246. Stelljes, M., et al., *Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial*. Haematologica, 2011. **96**(7): p. 972-9.
247. Teasdale, G., et al., *Glasgow coma scale: to sum or not to sum*. Lancet, 1983. **2**(8351): p. 678.

248. Le Gall, J.R., et al., *The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group.* JAMA, 1996. **276**(10): p. 802-10.
249. Vincent, J.L., et al., *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine.* Crit Care Med, 1998. **26**(11): p. 1793-800.
250. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.* Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
251. Pohlen, M., et al., *Patients with Acute Myeloid Leukemia Admitted to Intensive Care Units: Outcome Analysis and Risk Prediction.* PLoS One, 2016. **11**(8): p. e0160871.
252. Azoulay, E., et al., *Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study.* J Clin Oncol, 2013. **31**(22): p. 2810-8.
253. Thiery, G., et al., *Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study.* J Clin Oncol, 2005. **23**(19): p. 4406-13.
254. Reignier, J., et al., *Patient-related factors and circumstances surrounding decisions to forego life-sustaining treatment, including intensive care unit admission refusal.* Crit Care Med, 2008. **36**(7): p. 2076-83.
255. Caruso, P., et al., *Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: prognostic factors.* Eur J Cancer Care (Engl), 2010. **19**(2): p. 260-6.
256. Azoulay, E., et al., *Managing critically ill hematology patients: Time to think differently.* Blood Rev, 2015. **29**(6): p. 359-67.
257. Azoulay, E., et al., *Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges.* Ann Intensive Care, 2011. **1**(1): p. 5.

258. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
259. Geerse, D.A., et al., *Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality*. Eur J Intern Med, 2011. **22**(1): p. 57-61.
260. Sculier, J.P., et al., *Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit*. Crit Care Med, 2000. **28**(8): p. 2786-92.
261. Sippel, C., et al., *AML versus ICU: outcome of septic AML patients in an intensive care setting*. J Cancer Res Clin Oncol, 2015. **141**(9): p. 1645-51.
262. van Vliet, M., et al., *Trends in admission prevalence, illness severity and survival of haematological patients treated in Dutch intensive care units*. Intensive Care Med, 2014. **40**(9): p. 1275-84.
263. Owczuk, R., et al., *Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: differences between survivors and non-survivors in intensive care unit*. Support Care Cancer, 2005. **13**(5): p. 332-8.
264. Bird, G.T., et al., *Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study*. Br J Anaesth, 2012. **108**(3): p. 452-9.
265. Hampshire, P.A., et al., *Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database*. Crit Care, 2009. **13**(4): p. R137.
266. Kraguljac, A.P., et al., *Outcomes and Predictors of Mortality for Patients with Acute Leukemia Admitted to the Intensive Care Unit*. Can Respir J, 2016. **2016**: p. 3027656.
267. Lengline, E., et al., *Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure*. Leuk Lymphoma, 2012. **53**(7): p. 1352-9.
268. Jackson, K., et al., *Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit*. Leuk Lymphoma, 2014. **55**(1): p. 97-104.

269. Ferra, C., et al., *Outcome and prognostic factors in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit: a single-center experience*. Int J Hematol, 2007. **85**(3): p. 195-202.
270. Magid, T., et al., *Intensive care of haematological patients*. Dan Med J, 2012. **59**(3): p. A4395.
271. Roze des Ordon, A.L., et al., *Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: a case-control study*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 516.
272. Moran, J.L., P.J. Solomon, and P.J. Williams, *Assessment of outcome over a 10-year period of patients admitted to a multidisciplinary adult intensive care unit with haematological and solid tumours*. Anaesth Intensive Care, 2005. **33**(1): p. 26-35.
273. Blot, F., et al., *Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures*. Eur J Cancer, 1997. **33**(7): p. 1031-7.
274. Massion, P.B., et al., *Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality*. Crit Care Med, 2002. **30**(10): p. 2260-70.
275. Fisher, R., et al., *Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis*. BMJ Open, 2016. **6**(10): p. e011363.
276. Yeo, C.D., et al., *Prognostic factors in critically ill patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit*. J Crit Care, 2012. **27**(6): p. 739 e1-6.
277. Soares, M., et al., *Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction*. J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 4003-10.
278. Legrand, M., et al., *Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock*. Crit Care Med, 2012. **40**(1): p. 43-9.
279. Namendys-Silva, S.A., et al., *Outcome of critically ill patients with hematological malignancies*. Ann Hematol, 2013. **92**(5): p. 699-705.

280. Lecuyer, L., et al., *The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation*. Crit Care Med, 2007. **35**(3): p. 808-14.
281. Young, J.A., *Infectious complications of acute and chronic GVHD*. Best Pract Res Clin Haematol, 2008. **21**(2): p. 343-56.
282. Faucher, E., et al., *Short- and long-term outcomes in onco-hematological patients admitted to the intensive care unit with classic factors of poor prognosis*. Oncotarget, 2016. **7**(16): p. 22427-38.
283. Torres, V.B., et al., *Outcomes in Critically Ill Patients with Cancer-Related Complications*. PLoS One, 2016. **11**(10): p. e0164537.
284. Taccone, F.S., et al., *Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs*. Crit Care, 2009. **13**(1): p. R15.
285. Azevedo, L.C., et al., *Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study*. Chest, 2014. **146**(2): p. 257-66.
286. Leal-Noval, S.R., et al., *Red blood cell transfusion in non-bleeding critically ill patients with moderate anemia: is there a benefit?* Intensive Care Med, 2013. **39**(3): p. 445-53.
287. Cowan, A.J., et al., *Management of Acute Myeloid Leukemia in the Intensive Care Setting*. J Intensive Care Med, 2015. **30**(7): p. 375-84.
288. Estey, E.H., *Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management*. Am J Hematol, 2013. **88**(4): p. 318-27.
289. Ferrara, F., *Conventional chemotherapy or hypomethylating agents for older patients with acute myeloid leukaemia?* Hematol Oncol, 2014. **32**(1): p. 1-9.
290. Montalban-Bravo, G. and G. Garcia-Manero, *Novel drugs for older patients with acute myeloid leukemia*. Leukemia, 2015. **29**(4): p. 760-9.

8 Abkürzungsverzeichnis

AIHA	Autoimmunhämolytischen Anämie
AITP	Autoimmunthrombozytopenie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II</i>
ARF	Acute respiratory failure (Akutes Atemwegsversagen)
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CR	Komplette Remission
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CRP	C-reaktives Protein
CTX	Chemotherapie
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
GMALL	<i>German Multicenter Study Group on Adult</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HCO ₃	Hydrogencarbonat
HKT	Hämatokrit
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i> (= Intensivstation)
KMT	Knochenmarktransplantation
LDH	Laktatdehydrogenase
LDT	Lymphozyten Verdopplungszeit
LOD	Logarithm of the odds oder logarithmic odds ratio
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck

MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MRD	Minimale Resterkrankung
NIV	Nicht-invasive Beatmung
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PBSCT	Periphere Blutstammzelltransplantation
R-FC	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
SLL	<i>Small lymphocytic lymphoma</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SZT	Stammzelltransplantation
TdT	Terminale Desoxynukleotid- transferase
TK	Thymidinkinase
T-PLL	T-Prolymphozytenleukämie
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
WBC	<i>White Blood Cells</i>

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der AML

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der AML 2008

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der AML 2008 (ergänzt durch Döhner et al.)

Tabelle 4: WHO-Klassifikation myeloischer Neoplasien und akuter Leukämien 2016

Tabelle 5: Vorgeschlagene genomische Klassifikation der AML

Tabelle 6: Übersicht über gängige zytomorphologische Färbungen

Tabelle 7: Übersicht über die reguläre Zellverteilung in einem Knochenmarkpräparat

Tabelle 8: Expression von Zelloberflächen- und zytoplasmatischen Markern für die Diagnose der akuten myeloischen Leukämie sowie der gemischt-phänotypischen akuten Leukämie

Tabelle 9: Häufige Chromosomenaberrationen bei der De Novo-AML

Tabelle 10: Frequenz und klinische Signifikanz von wiederkehrenden Mutationen bei Erwachsenen mit AML

Tabelle 11: ELN: Risikostratifikation hinsichtlich molekularer, genetischer und zytogenetischer Alterationen.

Tabelle 12: Driver-Mutationen mit dem stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben und andere klassifizierende Läsionen in der AML

Tabelle 13: Gegenwärtiger Stand der AML-Therapie inklusive Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation

Tabelle 14: Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation und Prognosebeeinflussende Faktoren

- Tabelle 15:** Ausgewählte neue Substanzen zur Therapie der AML
- Tabelle 16:** Behandlung von nichtinfektiösen Gründen der akuten respiratorischen Insuffizienz bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien
- Tabelle 17:** Behandlung von nichtinfektiösen Gründen der akuten respiratorischen Insuffizienz bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und stattgehabter allogener Stammzelltransplantation
- Tabelle 18:** Antimikrobielle Therapieempfehlungen bei Patienten mit akuter myeloische Leukämie im Rahmen der Therapie.
- Tabelle 19:** Antivirale und antimykotische Therapieempfehlungen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie im Rahmen der Therapie
- Tabelle 20:** SAPS II-Score
- Tabelle 21:** Basischarakteristik aller Patienten des Kollektivs sowie der Überlebenden des Intensivaufenthaltes am Universitätsklinikum Münster
- Tabelle 22:** Basischarakteristik aller Patientinnen und Patienten sowie aller nach Überleben des Intensivaufenthaltes in Bezug auf die Trainings- und Validierungskohorte
- Tabelle 23:** Parameter und Klassifizierung hinsichtlich Mortalität und Überleben auf der ICU

10 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Molekulare Heterogenität von zytogenetisch normalen AML
- Abbildung 2:** Gründe für eine akute respiratorische Insuffizienz bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien
- Abbildung 3:** Hazard-Ratio (HR)-Plot der Variablen, welche mit einer erhöhten Mortalität auf der ICU vergesellschaftet sind
- Abbildung 4a:** Korrelation von prognostizierter versus realer ICU-Mortalität in der Trainingskohorte. Grenzwertoptimierungskurve
- Abbildung 4b:** Korrelation von prognostizierter versus realer ICU-Mortalität in der Trainingskohorte. Boxplots
- Abbildung 5a:** Korrelation von prognostizierter versus realer ICU-Mortalität in der Validierungskohorte. Grenzwertoptimierungskurve
- Abbildung 5b:** Korrelation von prognostizierter versus realer ICU-Mortalität in der Validierungskohorte. Boxplots
- Abbildung 6:** Hazard-Ratio (HR)-Plot der Variablen, welche mit dem Langzeitüberleben nach der ICU-Entlassung vergesellschaftet sind
- Abbildung 7a:** Gesamtüberleben der Personen in der Trainingskohorte
Korrelation von prognostizierter Überlebensrate mit der tatsächlichen Überlebensrate nach ICU-Entlassung
- Abbildung 7b:** Gesamtüberleben der Personen in der Validierungskohorte
Korrelation von prognostizierter Überlebensrate mit der tatsächlichen Überlebensrate nach ICU-Entlassung

11 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Medizinischen Klinik A (Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Leitung: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang E. Berdel) in Zusammenarbeit mit dem Department für Kardiologie (Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. J. Waltenberger) der Westfälischen Wilhelms Universität Münster erstellt.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen Menschen bedanken, die mich in den Jahren, und speziell in der Zeit dieser Dissertation, unterstützt haben:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Nils H. Thoennissen, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schliemann und Herrn Prof. Dr. med. U. Krug für die Überlassung des Themas und der ausgezeichneten Betreuung sowie der ausgeprägten Geduld im Rahmen dieser Dissertation. Ferner gilt mein Dank allen Beteiligten an dem Projekt „AML on ICU“.

Mein ganz spezieller Dank gilt meinen Eltern, die mir in meinem schülerischen und beruflichen Leben jederzeit alles ermöglicht und mir die vorbehaltlose Möglichkeit zum Studium und damit zur Erstellung dieser Arbeit gegeben haben und ohne deren nimmermüde Unterstützung und Fürsprache die Erstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank meinen besten Freunden Herrn Thorsten Liebich, Herrn Dr. med. Christian Reicherts und Herrn Stefan Sautmann für die nicht zu ermessende Unterstützung in allen Bereichen in den letzten 30 Jahren. Herrn Dr. med. Christian Reicherts danke ich im Besonderen für die nachhaltige inhaltliche und medizinische Hilfe.

In ganz besonderem Maße möchte ich auch meiner Freundin, Frau Dr. med. Simone Ulrich danken für die immense Unterstützung, die literarische Hilfe und das umfangreiche Verständnis in der Zeit dieser Arbeit.

12 Lebenslauf