

AML 96

Risikoadaptierte und randomisierte Induktions- und Postremissionstherapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen Kooperative AML-Studie der SHG

Protokollkomitee

Prof. Dr. G. Ehninger
Med. Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum
Haus 66 c
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel.: 0351/458-4190
Fax: 0351/458-5362

Prof. Dr. M. Gramatzki
Med. Klinik III
Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstr. 12 (Postfach 35 60)
91054 Erlangen
Tel.: 09131/853-3447, -9108, -3385
Fax: 09131/853-4770

Prof. Dr. D. Huhn
Virchow-Klinikum
Med. Klinik und Poliklinik
Hämatologie/Onkologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel.: 030/450-53192
Fax: 030/450-53914

Prof. Dr. R. Kuse
Abt. Hämatologie
Allg. Krankenhaus St. Georg
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg
Tel.: 040/2890-2005
Fax: 040/2890-4226

Prof. Dr. H. Link
Westpfalzlinikum GmbH
Med. Klinik I
Helmut-Hartert-Str.. 1
67655 Kaiserslautern
Tel.: 0631/203-1260
Fax: 0631/203-1548

Prof. Dr. A. Neubauer
Philipps Universität
Hämatologie, Onkologie und
Immunologie
Baldinger Straße
35043 Marburg
Tel.: 06421/286-6273
Fax: 06421/286-6358

PD Dr. H. Wandt
5. Med. Klinik und Institut f.
Medizinische Onkologie und
Hämatologie, Klinikum Nord
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg
Tel.: 0911/398-3064
Fax: 0911/398-3058

Biometrische Planung und Betreuung

Prof. Dr. H. Kunath
Prof. Dr. R. Koch
Institut für Medizinische Informatik und
Biometrie
Universitätsklinikum
Löscherstr. 18
01309 Dresden
Tel.: 0351/3177-133
Fax: 0351/3177-225

Studienzentrale

Studienärzte:
Dr. U. Schäkel, Dr. M. Schaich
Dokumentation:
S. Soucek, S. Freund
Med. Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum
Fetscherstr. 74, Haus 66 c
01307 Dresden
Tel.: 0351/458-4251
Fax: 0351/458-4367

Inhaltsverzeichnis

KURZPROTOKOLL	6
I. THERAPIEPLANÜBERSICHT	6
I.1 THERAPIEPLAN: ALTER BIS 60 JAHRE	6
I.1.1 Induktionstherapie (IT).....	6
I.1.2 Postremissionstherapie (PRT).....	6
I.1.2.1 Definition von Risikogruppen.....	6
I.1.2.2 Behandlung entsprechend der Risikogruppen.....	7
I.1.2.3 Zusammenfassung der Behandlung in Risikogruppen.....	9
I.2 THERAPIEPLAN: ALTER ÜBER 60 JAHRE.....	9
I.2.1 Induktionstherapie (IT).....	9
I.2.2 Postremissionstherapie (PRT).....	9
II. DOSIERUNGEN	11
III. KONDITIONIERUNGSPROTOKOLLE DER STAMMZELL- TRANSPLANTATION	12
<hr/>	
1 EINLEITUNG	13
1.1 ALLGEMEINE GRUNDLAGEN	13
1.2 ZUSAMMENFASSUNG DER BISHERIGEN STUDIENERGEBNISSE	15
1.3 ERSTE INDUKTIONSTHERAPIE MIT MAV	19
1.4 ZWEITE INDUKTIONSTHERAPIE MIT MAMAC	19
1.5 POSTREMISSIONSTHERAPIE	23
1.6 STAMMZELLTRANSPLANTATION.....	23
2 ZIELE DER STUDIE	25
3 ART DER STUDIE	26
4 AUSWAHL DER PATIENTEN	26

4.1	EINSCHLUßKRITERIEN.....	26
4.2	AUSSCHLUßKRITERIEN	26
4.3	DOKUMENTATION DER PATIENTENAUSWAHL.....	27
5	THERAPIEPLAN	27
5.1	DEFINITION VON RISIKOGRUPPEN	29
5.2	THERAPIEPLAN FÜR DIE ALTERSGRUPPE \leq 60 JAHRE	29
5.2.1	<i>Induktionstherapie</i>	29
5.2.1.1	Erster Induktionskurs	29
5.2.1.2	Zweiter Induktionskurs MAMAC	30
5.2.2	<i>Postremissionstherapie (PRT)</i>	31
5.2.2.1	Konsolidationstherapie mit Hochdosis-ARA-C (I-MAC vs. H-MAC).....	32
5.2.2.2	Allogene Stammzelltransplantation.....	33
5.2.2.3	Autologe Stammzelltransplantation	34
5.2.2.4	Konditionierungsprotokolle.....	35
5.3	THERAPIEPLAN FÜR DIE ALTERSGRUPPE ÜBER 60 JAHRE	36
5.3.1	<i>Induktionstherapie (>60 Jahre)</i>	36
5.4	VORGEHEN BEI MONOBLASTENLEUKÄMIE	37
5.5	THERAPIE UND ANSCHLIEßENDE REZIDIVPROPHYLAXE DER MENINGEOSIS LEUCAEMICA... 38	
5.6	ZYTOSTATIKA, BESTRAHLUNG.....	38
5.6.1	<i>Amsacrin (m-AMSA)</i>	39
5.6.2	<i>Cytosin-Arabinosid (ARA-C)</i>	39
5.6.3	<i>Daunorubicin (DNR)</i>	40
5.6.4	<i>Mitoxantron</i>	40
5.6.5	<i>Etoposid (Eto)</i>	40
5.6.6	<i>Cyclophosphamid (CY)</i>	40
5.6.7	<i>Busulfan (BU)</i>	41
5.6.8	<i>Ganzkörperbestrahlung (12 Gy)</i>	41
6	SUPPORTIVE THERAPIE	41
6.1	GRANULOZYTEN-KOLONIE STIMULIERENDER FAKTOR (G-CSF).....	41
6.2	UNTERBRINGUNG.....	42
6.3	MIKROBIELLE UNTERSUCHUNGEN VOR CHEMOTHERAPIE	42

6.4	HAUT- UND SCHLEIMHAUTPFLEGE	42
6.5	ORALE ANTIMIKROBIELLE PROPHYLAXE	43
6.6	MAßNAHMEN BEI FIEBER IN DER PHASE DER KNOCHENMARK-INSUFFIZIENZ	43
6.7	DIAGNOSTISCHE MAßNAHMEN BEI FIEBER IN DER PHASE DER KNOCHENMARK-INSUFFIZIENZ 45	
6.8	THERAPEUTISCHE MAßNAHMEN BEI FIEBER IN DER PHASE DER KNOCHENMARK-INSUFFIZIENZ 45	
6.8.1	<i>Erstbehandlung von Fieber in der Neutropenie ohne Erregernachweis (FUO; fever of unknown origin)</i>	<i>45</i>
6.8.2	<i>Lokalisierbare Infektionen</i>	<i>45</i>
6.8.3	<i>Therapie von Bakteriämien durch koagulase negative Staphylokokken und Streptococcus mitis</i>	<i>46</i>
6.8.4	<i>Therapie von Pilzinfektionen</i>	<i>46</i>
6.8.5	<i>Therapie von Virusinfektionen.....</i>	<i>48</i>
6.8.6	<i>Therapie nach Sondersituation</i>	<i>48</i>
6.9	HYPERURIKÄMIE-PROPHYLAXE	48
6.10	SUBSTITUTION VON BLUTPRODUKTEN	49
6.11	SUBSTITUTION VON GERINNUNGSFAKTOREN	51
6.12	MENSTRUATIONSPROPHYLAXE	51
6.13	VENÖSE ZUGÄNGE, ZENTRALER VENENKATHETER	51
7	UNTERSUCHUNGSPROGRAMME, VORBEREITUNG VOR STAMMZELLTRANSPLANTATION	52
7.1	DIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGEN VOR THERAPIE	52
7.2	UNTERSUCHUNGEN WÄHREND DER INDUKTIONSTHERAPIE.....	53
7.3	UNTERSUCHUNGEN NACH ABSCHLUß DER THERAPIE.....	54
7.4	UNTERSUCHUNGSPROGRAMM FÜR PATIENTEN VOR STAMMZELLTRANSPLANTATION	54
8	ZYTMORPHOLOGISCHE DIAGNOSTIK.....	55
8.1	DIE BESTIMMUNG DES LEUKÄMIE BZW. MDS-SUBTYPUS NACH DER FAB-KLASSIFIKATION	56
8.2	IMMUNOLOGISCHE TYPISIERUNG	58
8.3	ZYTOGENETISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	58
8.4	MOLEKULARBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK.....	60

8.5 ZELLBANK	60
9 THERAPIE-EVALUATION	60
9.1 KRITERIEN DES THERAPIEABBRUCHS	60
9.2 BEWERTUNGSKRITERIEN DES THERAPIEERFOLGES	60
9.2.1 Frühe Beurteilung des Therapieerfolges	60
9.2.2 Endgültige Beurteilung des Erfolges der Induktionstherapie	61
9.2.3 Nebenwirkung und Toxizität.....	62
9.2.4 Rezidiv (sobald eines oder mehrere Kriterien erfüllt sind)	62
10 BIOMETRISCHE PLANUNG.....	62
10.1 STUDIENDESIGN	62
10.2 ZIELKRITERIEN	63
10.2.1 Hauptzielkriterien:.....	63
10.2.2 Nebenzielkriterien:.....	63
10.2.3 Prognostische Faktoren:.....	63
10.3 TESTHYPOTHESEN UND STATISTISCHE METHODEN FÜR DIE KONFIRMATORISCHEN SCHLÜSSE.....	63
10.4 FALLZAHLPLANUNG	64
10.4.1 Fallzahlplanung I-MAC vs. H-MAC	64
10.5 STATISTISCHE METHODEN FÜR EXPLORATIVE SCHLÜSSE.....	65
11 LITERATURVERZEICHNIS.....	66
12 ETHIKKOMMISSION.....	79
13 ZENTRALE DIAGNOSTIK	79
14 TEILNEHMENDE KLINIKEN	81
15 PATIENTENAUFKLÄRUNG, EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG.....	87
16 ZYTOGENETISCHE, MORPHOLOGISCHE, ZYTOCHEMISCHE, IMMUNPHÄNOTYPISCHE UND MOLEKULARBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK, ZELLBANK	87
16.1 ERSTDIAGNOSE.....	87
16.2 VERLAUFSUNTERSUCHUNGEN DER ZENTRALEN DIAGNOSTIK.....	89

ANLAGEN 82

KURZPROTOKOLL

- separate Auswertung für AML de novo, MDS RAEB, MDS RAEB-T, therapiebedingte sekundäre Leukämien sowie akute Leukämien aus MDS-Vorphase
- AML M3: gemeinsame Teilnahme an separatem Protokoll
- Stratifikation nach Alter und Zytogenetik
- Randomisation (bei Diagnosestellung) der ersten Postremissionstherapie (I-MAC vs. H-MAC)
- Konventionelle Zytogenetik und zentrale morphologische, molekularbiologische und immunzytologische Diagnostik

I. Therapieplanübersicht

I.1 Therapieplan: Alter bis 60 Jahre

I.1.1 Induktionstherapie (IT)

1. Induktionstherapie: MAV

Angestrebte Therapiefortführung mit MAMAC am Tag 28 nach Therapiebeginn, bei mäßigem Ansprechen am Tag 21. Bei schweren Nebenwirkungen kann das Intervall bis zur klinischen Stabilisierung bzw. peripheren Regeneration ausgedehnt werden.

2. Induktionstherapie: MAMAC

Anschließend 1. periphere Stammzellseparations-Phase. Die 2. Separationsphase wird nach PRT 1 durchgeführt.

I.1.2 Postremissionstherapie (PRT)

Die Risikogruppeneinteilung bei de novo AMLs, MDS RAEB/-T, AML mit dokumentiertem MDS-Vorverlauf erfolgt nach prognostisch günstigen und ungünstigen Aberrationen des Karyotyps der Patienten. Sekundär therapiebedingte Leukämien werden als prognostisch ungünstige Gruppe behandelt.

I.1.2.1 Definition von Risikogruppen

Niedrigrisiko:

t(8;21) mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen

Standardrisiko:

Normaler Karyotyp; inv16 mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen; Aberrationen, die nicht im Hoch- bzw. Niedrigrisiko eingeschlossen sind

Hochrisiko:

-5/del (5q); -7/del (7q); hypodiploider Karyotyp (außer 45,X,-X bzw. -Y); inv(3q); abnl 12p; abnl 11q; +11; +13; +21; +22; t(6;9); t(9;22); t(3;3); multiple Aberrationen (≥ 3 numerische und/oder strukturelle Chromosomenaberrationen), therapiebedingte sekundäre Leukämien

*1.1.2.2 Behandlung entsprechend der Risikogruppen*Niedrigrisiko

Nach 6 Wochen Intervall und 3 Wochen nach Regeneration Therapie mit einem Kurs I-MAC/H-MAC der Randomisation entsprechend.

Nach weiteren 6 Wochen Intervall und 3 Wochen nach Regeneration ein Kurs MAMAC.

Bei Patienten außer denen der Niedrigrisikogruppe wird nach folgender Prioritätseinteilung eine Stammzelltransplantation angestrebt.

Standardrisiko

- | | | |
|----------------------|--|---------------------------|
| 1. Priorität
(P1) | Allogene Stammzelltransplantation
Patienten bis zum Alter von 55 Jahren mit HLA-kompatiblen Familienspender
myeloablative Therapie mit allogener SZT
(Bei Verzögerung zuvor I-MAC) | 1. Postremissionstherapie |
|----------------------|--|---------------------------|

Bei Patienten ohne allogenen Familien-Spender:

- | | | |
|----------------------|--|--|
| 2. Priorität
(P2) | I-MAC vs. H-MAC
Autologe Stammzelltransplantation
Patienten bis zum Alter von 60 Jahren ohne Familien-Spender erhalten I-MAC vs. H-MAC entsprechend der Randomisation mit einem Intervall zu MAMAC von 6 Wochen und 3 Wochen nach Regeneration; gefolgt nach 6 Wochen und 3 Wochen Regeneration von einer myeloablativen Therapie mit autologer SZT. | 1. Postremissionstherapie
2. Postremissionstherapie |
|----------------------|--|--|

Bei Patienten ohne ausreichende Stammzellmobilisation:

- | | | |
|----------------------|---|--|
| 3. Priorität
(P3) | I-MAC vs. H-MAC
MAMAC
Patienten ohne die Möglichkeit der allogenen oder autologen Stammzelltransplantation erhalten nach I-MAC vs. H-MAC einen Therapieblock MAMAC. | 1. Postremissionstherapie
2. Postremissionstherapie |
|----------------------|---|--|

Hochrisiko

1. Priorität **Allogene Stammzelltransplantation** 1. Postremissionstherapie
(P1) Patienten mit HLA-kompatiblen Familienspendern bis 55 Jahre myeloablative Therapie mit allogener SZT)
(Bei Verzögerung zuvor I-MAC)

Bei Patienten ohne allogenen Familienspender:

2. Priorität **Allogene Fremdspendertransplantation** 1. Postremissionstherapie
(P2) Patienten bis 45 Jahre myeloablative Therapie mit allogener Fremdspender-SZT
(Bei Verzögerung zuvor I-MAC)

Bei Patienten ohne allogenen Spender:

3. Priorität **I-MAC vs. H-MAC** 1. Postremissionstherapie
(P3) **Autologe Stammzelltransplantation** 2. Postremissionstherapie
Patienten bis zum Alter von 60 Jahren ohne Spender erhalten I-MAC vs. H-MAC entsprechend der Randomisation mit einem Intervall zu MAMAC von 6 Wochen und 3 Wochen nach Regeneration; gefolgt nach 6 Wochen und 3 Wochen Regeneration von einer myeloablativen Therapie mit autologer SZT.

Bei Patienten ohne allogenen Spender und ohne ausreichende Stammzellmobilisation:

4. Priorität **I-MAC vs. H-MAC** 1. Postremissionstherapie
(P4) **MAMAC** 2. Postremissionstherapie
Patienten ohne die Möglichkeit der allogenen oder autologen Stammzelltransplantation erhalten nach I-MAC vs. H-MAC einen Therapieblock MAMAC.

Bei Patienten mit MDS RAEB und MDS RAEB-T erfolgt keine Randomisation der 1. Postremissionstherapie, sie erhalten alle I-MAC.

1.1.2.3 Zusammenfassung der Behandlung in Risikogruppen

	Niedrigrisiko t(8;21) mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen P 1: Chemoth.	Standardrisiko normaler Karyotyp; inv16 mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen; Aberrationen, die nicht im Hoch- bzw. Niedrigrisiko eingeschlossen sind P 1: Allo-Fam-SZT (Alter ≤ 55J.) P 2: Auto-SZT (Alter ≤ 60J.) P 3: Chemoth. (wenn P1 oder P2 nicht möglich)			Hochrisiko -5/del (5q); -7/del (7q); hypodiploider Karyotyp (außer 45,X,-X bzw. -Y); inv(3q); abnl 12p; abnl 11q; +11; +13; +21; +22; t(6;9); t(9;22); t(3;3); multiple Aberrationen; * sekundäre therapiebed. AML P 1: Allo-Fam-SZT (Alter ≤ 55J.) P 2: Allo-Fremd-SZT (Alter ≤ 45J.) P 3: Auto-SZT (Alter ≤ 60J.) P 4: Chemoth. (wenn P1 bis P3 nicht möglich)			
	P 1	P1	P2	P3	P1	P2	P3	P4
P R T1	I-MAC vs. H-MAC	Allo-Fam-SZT	I-MAC vs. H-MAC	I-MAC vs. H-MAC	Allo-Fam-SZT	Allo-Fremd-SZT	I-MAC vs. H-MAC	I-MAC vs. H-MAC
P R T2	MAMAC		Auto-SZT	MAMAC			Auto-SZT	MAMAC

* werden getrennt ausgewertet

Abkürzungen: P, Priorität; SZT, Stammzelltransplantation; allo, allogene; auto, autolog; Fam, Familienspender; Fremd, Fremdspender; PRT, Postremissionstherapie t(15;17), AML FAB M3: separates Protokoll

1.2 Therapieplan: Alter über 60 Jahre

1.2.1 Induktionstherapie (IT)

1. Induktionstherapie: DA I

Angestrebte Therapiefortführung mit DA II an Tag 28 nach Therapiebeginn, bei mäßigem Ansprechen am Tag 21.

2. Induktionstherapie: DA II

Bitte zusätzliche Protokolle beachten.

1.2.2 Postremissionstherapie (PRT)

Individualisierte Therapie nach klinischem Zustand (z.B. MAMAC)

II. Dosierungen

Es sind immer die Tagesdosierungen angegeben.

Frühestens 4 Tage nach Beendigung der Chemotherapie wird bis zum Anstieg der Neutrophilen über 500/ μ l (>3Tage) G-CSF in einer Dosis von 5 μ g/kg/d verabreicht.

Bei der Stammzellmobilisation wird G-CSF wie folgt dosiert:

Nach MAMAC	Leuko \leq 0,5 GPT/l	5 μ g/kg/d
	Leuko > 0,5 GPT/l	10 μ g/kg/d
Nach I-MAC vs. H-MAC		10 μ g/kg/d

MAV

Mitoxantron	10 mg/m ² KI iv	d 4-8
Ara-C	100 mg/m ² 24-h-iv	d 1-8
Etoposid	100 mg/m ² KI iv	d 4-8

MAMAC

Ara-C	2 x 1000 mg/m ² 2-h-iv	d 1-5
m-AMSA	100 mg/m ² 1-h-iv (2h nach Ara-C)	d 1-5

H-MAC

Ara-C	2 x 3000 mg/m ² 2-h-iv	d 1-6
Mitoxantron	10 mg/m ² KI iv (0,5h nach Ara-C)	d 4-6

I-MAC

Ara-C	2 x 1000 mg/m ² 2-h-iv	d 1-6
Mitoxantron	10 mg/m ² KI iv (0,5h nach Ara-C)	d 4-6

DA

DA-I		
Daunorubicin	45 mg/m ² KI iv	d 3-5

Ara-C	100 mg/m ² 24-h-iv	d 1-7
DA-II		
Daunorubicin	45 mg/m ² KI iv	d 3-4
Ara-C	100 mg/m ² 24-h-iv	d 1-7

III. Konditionierungsprotokolle der Stammzelltransplantation

Bu/Eto/CY

Busulfan	4 x 1 mg/kg po	d 1-4
Etoposid	30 mg/kg über 6 h iv	d 5
Cyclophosphamid	60 mg/kg 1-h-iv	d 6,7

TBI/CY

12Gy fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (Lungenabschirmung!)		d 1-4
Cyclophosphamid	60mg/kg 1-h-iv	d 5,6

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Grundlagen

Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) führt die zytostatische Chemotherapie mit Antrazyklinen und Cytosin-Arabinosid (ARA-C) bei 50-85% zur vollständigen hämatologischen Remission (CR)¹⁻¹³.

Auch zusätzliche Substanzen wie VP-16 oder 6-Thioguanin führen nicht zu einer wesentlichen Verbesserung der Remissionsraten^{6,14}; in einer randomisierten Studie konnte aber bei jüngeren Patienten in der Behandlungsgruppe mit VP-16 eine Verlängerung der Remissionszeit nachgewiesen werden¹⁴. In einigen Studien wurden Remissionsraten von 80% berichtet^{7,13}. Ob dies tatsächlich durch neuere Anthrazykline⁷ oder durch frühere Hochdosis-ARA-C-Gabe bedingt ist¹³, ist nicht klar. Ein kaum überprüfbarer Faktor ist die Vorauswahl der Patienten, die behandelt werden sollen. Es kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, daß Patienten mit günstigen Voraussetzungen eher bevorzugt werden, wodurch bessere Therapieergebnisse erklärbar wären. Ungünstige Risikofaktoren für das Erreichen einer Vollremission sind höheres Alter (>60 Jahre) und bestimmte Chromosomenaberrationen in den Leukämiezellen bei Diagnosestellung, wie z.B. der Verlust oder Deletion von -7/del (7q) oder -5/del (5q) und komplexe Aberrationen¹⁵. Günstige Voraussetzungen bestehen bei der Translokation t(8;21), auch mit Verlust eines Geschlechtschromosoms¹⁶. Bei der akuten Promyelozytenleukämie mit der charakteristischen Translokation t(15;17) werden durch die Therapie mit All-trans-Retinolsäure (ATRA, Tretinoin; Vesanoid[®]) in Kombination mit zytostatischer Chemotherapie Ansprechquoten von 80-90% erreicht^{17,18}. Das bedeutet, daß bei bestimmten Subgruppen der AML gute Ergebnisse erzielt werden können, während bei der Mehrzahl der Patienten noch Verbesserungen nötig sind. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) RAEB und RAEB-T wegen ihrer schlechten Prognose der AML-Therapie angepaßt werden¹⁴. Die Zuordnung von RAEB-T zur Diagnose AML entspricht den Vorschlägen der neuen WHO-Klassifikation der AML¹¹⁵.

Nach Erreichen einer Vollremission persistieren maligne Zellen weiterhin unterhalb der mikroskopischen Nachweisgrenze (minimal residuale Erkrankung: MRD). Die Leukämiezellen können dann nachgewiesen werden, wenn bestimmte Chromosomenaberrationen vorliegen, für deren genomische Bruchpunkte Primer für die Polymerase Kettenreaktion (PCR) vorliegen, oder wenn spezifische DNA-Sonden zum Nachweis von Fusionsgenen existieren (z.B. AML1/ETO, PML/RAR α , CBF β /MYH11, MLLI). Maligne myeloische Zellen können atypische Konstellationen von Oberflächenmolekülen aufweisen, die durch Mehrfachfärbungen in der Durchflußzytometrie nachgewiesen werden können.

Ohne weitere Therapie in der Remissionsphase kommt es innerhalb kurzer Zeit zum Rezidiv der AML. In der Remission muß daher weiter mit der Postremissionstherapie behandelt werden. Die verschiedenen Ansätze der Postremissionstherapie können mit den Begriffen Erhaltungstherapie, intensive Konsolidierungs- oder Intensivierungstherapie und myeloablative Therapie (Konditionierungstherapie) mit autologer oder allogener

Knochenmarktransplantation beschrieben werden^{5,6,8,9,11,19-34}.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Dauer der Vollremission und der Überlebenswahrscheinlichkeit variieren sehr stark. Es gilt jedoch als gesichert, daß die Intensität der Postremissionstherapie mit der Rate der Langzeitremissionen korreliert ist. Mit der geringsten Therapieintensität werden nach 5 Jahren 10-16% Vollremissionen erreicht^{5,6,9,20,26,35}. Eine intensive Postremissionstherapie mit hochdosiertem ARA-C kombiniert mit einem Anthrazyklin verlängert die Remissionsdauer effektiv. Bei Patienten bis 50 Jahre liegt nach 5 Jahren die rezidivfreie Überlebensrate bei 17-45%^{13,24,25,27,29,31,36-40}.

Nach myeloablativer Radio- und Chemotherapie bzw. Chemotherapie mit anschließender allogener Knochenmarktransplantation (SZT) von HLA-identischen Familienspendern liegt die Rate der krankheitsfrei überlebenden Patienten bei 40-84%. Durch den allogenen Graft versus Leukämie-Effekt (GvL) wird die Rezidivrate auf 10-30% begrenzt. Toxizität und Komplikationen sind bei dieser Therapie erheblich. Dem Vorteil der geringeren Rezidivrate steht jedoch eine höhere Rate an tödlichen Komplikationen gegenüber^{19,23,29,31,34,37,38,41-47}. Erfreulicherweise liegt die Rate der transplantationsassoziierten Todesfälle in unserer Studiengruppe nur zwischen 10 und 13% mit einer Rate von 72% krankheitsfrei überlebenden Patienten nach 5 Jahren.

Die Mehrzahl der Patienten (75%) hat keinen passenden Knochenmarkspender in der Familie oder kommt aus Altersgründen für eine allogene SZT nicht mehr in Frage. Bei dieser Patientengruppe kann nach der myeloablativen Therapie eine autologe Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen erfolgen. Die bisherigen Studien mit dieser Therapie erbrachten krankheitsfreie Überlebensraten von 20-76%^{34,37,38,46,48-59}.

Die großen Unterschiede zwischen den Studienergebnissen sind durch Unterschiede in Studiendesign, Patientenauswahl und Knochenmarkbehandlung (Purging) bedingt. Auch der Entnahmzeitpunkt der Knochenmarkzellen nach Erreichen einer Vollremission kann eine wichtige Rolle spielen⁵⁹. Obwohl es keine prospektiven randomisierten Studien dazu gibt, mehren sich die Hinweise, daß eine Kontamination des Transplantates mit malignen Zellen die Rezidivrate nach der Therapie erhöht^{50,52,55,57,60-63}. Durch gentechnische Markierung von malignen hämatopoetischen Zellen konnte gezeigt werden, daß Rezidive von den autolog transplantierten Zellen stammen können^{64,65}. Allerdings gibt es eine Reihe von Studien ohne Knochenmarkpurging, mit einer Überlebensrate ohne Rezidiv von 40-62%^{13,37,38,48,51}.

Unsere eigenen Ergebnisse mit der autologen SZT in der 4/88-Studie waren enttäuschend mit einem krankheitsfreiem Überleben von 18% nach 60 Monaten. Ursachen für diese schlechten Ergebnisse in der Vollremission liegen möglicherweise in der früh erfolgten Knochenmarkentnahme (nach DAV III) und im Verzicht auf das Purging⁶⁶⁻⁶⁸.

Bei Patienten über 60 Jahre sind die Therapieergebnisse mit Remissionsraten zwischen 40 und 50% enttäuschend. Höhere Komplikationsquoten und Therapieversagen sind primär die wesentlichen therapeutischen Hindernisse. Erst in zweiter Linie folgt das Problem der Remissionsverlängerung⁶⁹. Möglicherweise kann die Remissionsquote durch die Verwendung von Granulozyten-koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) verbessert werden, wie dies bei Patienten über 65 Jahre mit einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate von 47% auf 70% gezeigt wurde⁷⁰.

G-CSF führte nur in der zitierten Studie zu einer höheren Vollremissionsrate. Andere Untersucher fanden weder positive noch negative Effekte auf das Verhalten der Leukämiezellen. In den meisten Studien zeigte sich eine Reduktion der Neutropeniedauer, jedoch ohne Einfluß auf die Anzahl der Infektionen, die meistens auch in der Frühphase der Neutropenie auftraten, in der noch keine G-CSF stimulierbaren Knochenmarkvorläuferzellen vorliegen⁷⁰. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes konnte mit G-CSF verkürzt werden⁷⁰.

1.2 Zusammenfassung der bisherigen Studienergebnisse

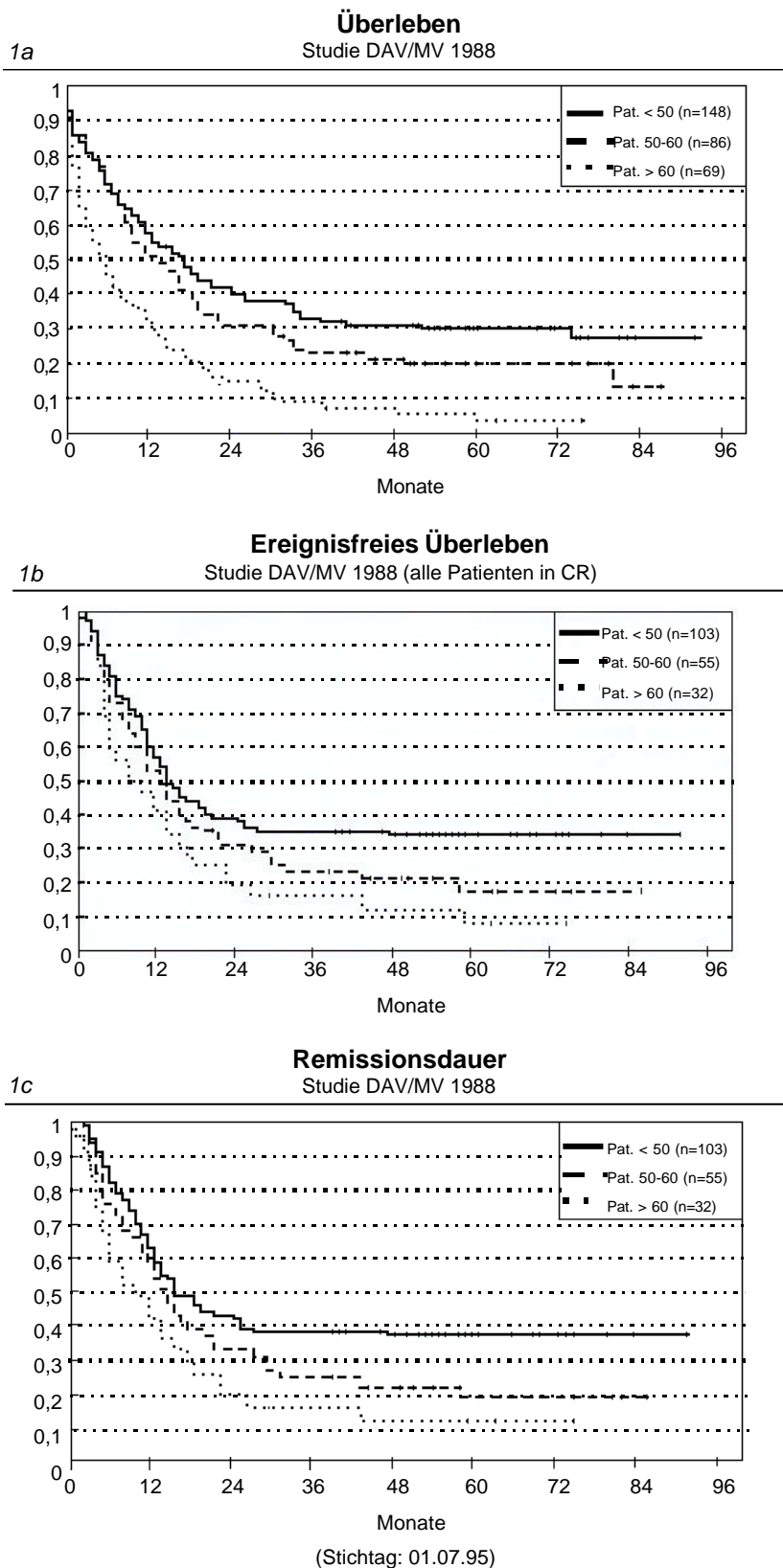
Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Therapieprotokolle der Studiengruppe zum 01.07.95 sind nachfolgend dargestellt.

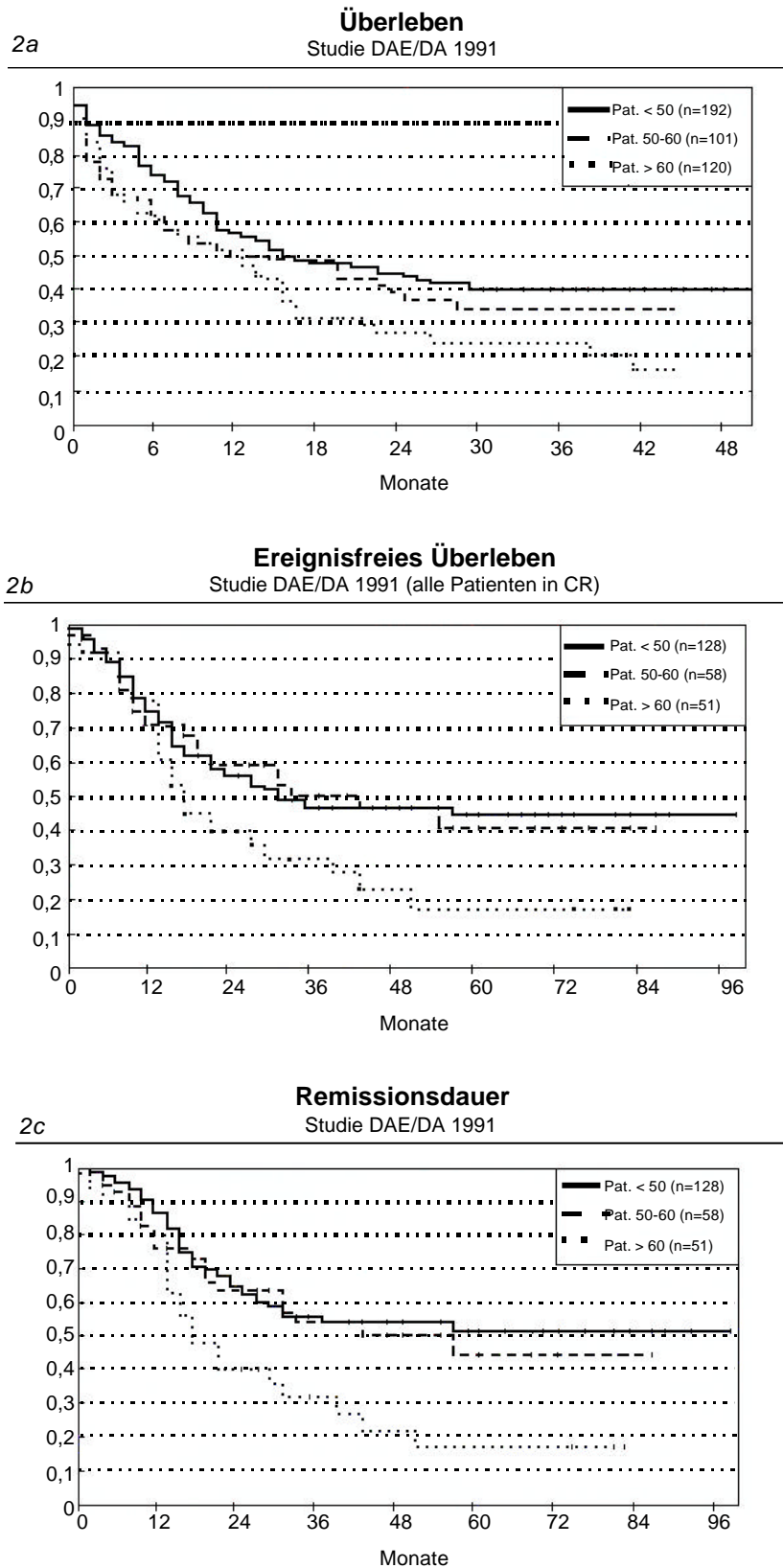
Tabelle 1: Remissionsraten der Studien 4/88^{66,68} und 6/91

Studie 4/88	Alter (Jahre)	Pat (n)	CR (%)
DAV	bis 50	148	105 (70,9)
DAV	51-60	86	56 (65,1)
MV	>60	69	32 (46,4)
6/91			
DAE	bis 50 Jahre	191	131 (68,2)
DAE	50-60 Jahre	101	59 (58,4)
DA	> 60 Jahre	120	55 (45,8)
Kombination der Studien 4/88 & 6/91			
DAV/DAE	< 50 Jahre	340	235 (69,1)
DAV/DAE	51-60 Jahre	187	115 (61,5)
MV/DA	> 60 Jahre	189	87 (46)

In der 6/91-Studie wurde die Frage untersucht, ob die Vermeidung der gleichzeitigen Gabe von ARA-C und VP-16 (DAE) die Remissionsquote erhöht. Im historischen Vergleich mit der DAV-Induktionstherapie zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede. Bei Patienten zwischen 50 und 60 Jahren ist die Remissionsrate sogar etwas geringer als nach DAV.

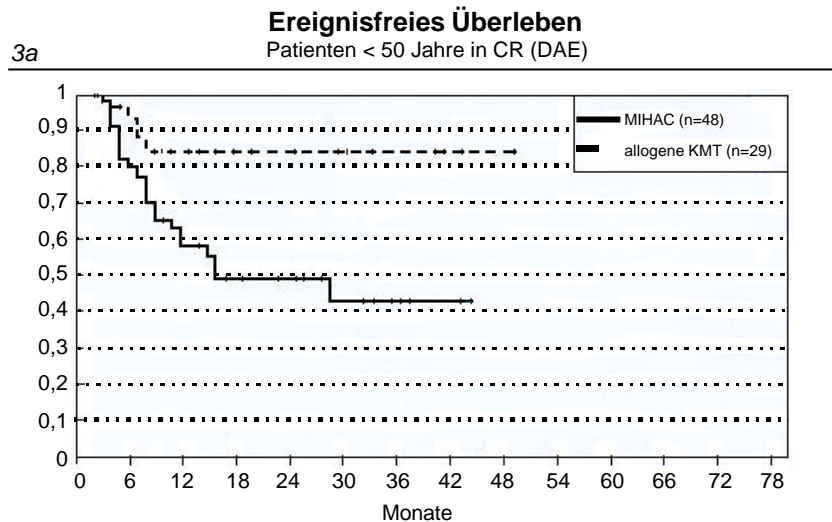
Die Kurven für Überleben, ereignisfreies Überleben und Remissionsdauer sind in den Abbildungen 1a-c für die Studie 4/88 und in den Abbildungen 2a-c für die Studie 6/91 dargestellt.



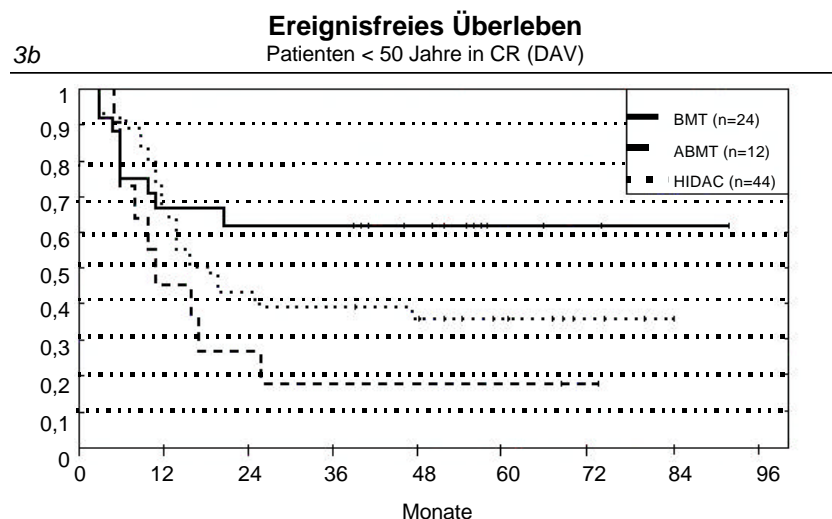


Patienten bis 50 Jahre, die in der Vollremission Hochdosis-ARA-C (MAMAC und MIHAC) zur Konsolidierung erhielten, haben nach 24 Monaten eine 44% Chance des krankheitsfreien Überlebens, siehe Abbildung 3a. Patienten im Alter 50-60 Jahre hatten im

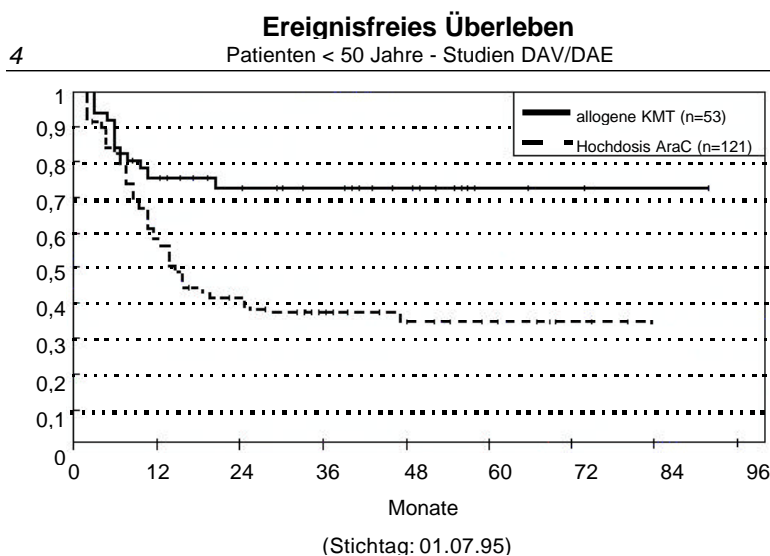
Rahmen der Hochdosis-ARA-C-Behandlung eine Dosisreduktion der ARA-C-Einzeldosis von $3\text{g}/\text{m}^2$ auf $1\text{g}/\text{m}^2$ erhalten und zeigten signifikant nicht unterschiedliche rezidivfreie und overall Überlebenschancen.



In der 4/88 Studie lag die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens nach 24 Monaten bei Patienten unter 50 Jahre bei 38%, siehe Abbildung 3b. Es ist sicherlich eine längere Beobachtungszeit nach MIHAC erforderlich, um festzustellen, ob dieser geringe Unterschied zwischen beiden Protokollen bestehen bleibt.



Da die Ergebnisse der beiden Studien sich kaum unterscheiden, können sie zusammen ausgewertet werden. Bei Patienten unter 50 Jahren lag nach 5 Jahren die krankheitsfreie Überlebenschance nach hochdosiertem ARA-C bei 35% und nach allogener SZT bei 72% ($p=0,0013$) (Abb. 4), die entsprechenden Werte für die Remissionsdauer lagen bei 38% und 84% ($p<0,001$), für die Überlebenschance bei 44 und 72% ($p=0,03$).



1.3 Erste Induktionstherapie mit MAV

Mitoxantron ist eine effektive Substanz zur Behandlung der AML. Seit mehreren Jahren liegen Erfahrungen unserer Gruppe in der Behandlung von rezidivierten und refraktären Leukämien vor⁷¹. Es wurden über jeweils fünf Tage Mitoxantron 10 mg/m², ARA-C 100 mg/m² als Dauerinfusion und Etoposid 100 mg/m² (MAV) gegeben. 60% der Patienten erreichten eine Vollremission. In einer MAV-Pilotstudie bei de novo AML an 18 Patienten im Alter 58 (49-77) Jahren zeigte sich eine Remissionsquote von 72%⁷². Die Toxizität beider Protokolle war tolerabel. In der Tabelle 2 sind einige Studienergebnisse mit Mitoxantron bei AML zusammengefaßt.

Die relativ guten Ansprechquoten von rezidivierten und therapierefraktären AML-Patienten auf die MAV-Therapie lassen vermuten, daß in der Primärtherapie vergleichbare oder bessere Ergebnisse zu erzielen sein werden. Studien mit Mitoxantron und ARA-C ergaben Remissionsraten von 63-80%⁷²⁻⁷⁴.

1.4 Zweite Induktionstherapie mit MAMAC

In verschiedenen Studien wurde m-AMSA (4'-(9-acridinylamino)methanesulphon-*m*-ansidide) als wirksame Substanz bei AML eingesetzt⁷⁵⁻⁸². M-AMSA kann mit ARA-C ohne signifikanten negativen Effekt auf die ARA-C-Akkumulation, Elimination und intrazelluläre Exposition von ARA-CTP verabreicht werden⁸³. Als Monotherapie erscheint es so effektiv wie hochdosiertes ARA-C⁸⁴. In Kombination mit konventionellem ARA-C ist es mindestens so wirksam wie Daunorubicin^{85, 86}. Auf diesem Hintergrund wurde im Rahmen der Vorstudien eine Untersuchung einer 5-Tage-Therapie mit m-AMSA und mittelhochdosiertem ARA-C bei Patienten mit therapierefraktärer AML bzw. im Rezidiv durchgeführt⁸⁷. 54 % erreichten dabei eine komplette Remission bei tolerabler Toxizität, eine mittlere Remissionsdauer von 9 Monaten und eine mittlere Überlebensdauer von 8

Monaten. Auch diese Ergebnisse lassen vergleichbare bzw. bessere Ergebnisse in der Primärtherapie vermuten.

Tabelle 2: Therapieergebnisse mit Mitoxantron bei AML (Abk.: Mxn, Mitoxantron; DNR, Daunorubicin; high risk, primär refraktär, Rezidiv innerhalb 6 Monate, 2. oder nachfolgendes Rezidiv)

1. Pilotstudien: Mitoxantron als Einzelsubstanz bei refraktärer oder rezidivierter AML;

Literatur: Estey EH et al. (*Cancer Treat Rep* 1983, 67:389)⁸⁸ / Paciucci PA et al. (*Cancer Res* 1983, 43: 3919)⁸⁹ / Moore JO (*Semin Oncol* 1984, 11 (Suppl.1):36)⁹⁰ / Arlin Z et al. (*Cancer Treat Rep* 1985, 69:61)⁹¹ / Schenkenberg TD et al. (*Ann Intern Med* 1986, 105:67)⁹².

Ergebnis: CR bei 10-40% der Patienten mit o.g. hohem Risiko.

2. Phase II Studien: Mitoxantron in Kombinationsschemata

Literatur	Therapieschema			Kollektiv	CR	early death	Bemerkungen
Rezidierte und refraktäre AML:							
Archimbaud E et al. <i>Blood</i> 1991, 77:1894 93	Mxn	12mg/m ²	d 1-3	n=72, rez. und refr. high risk: 40 low risk: 32	61%	19%	– VP16 und Ara-C als Dauerinfusion – early death: bei 7/14 persistierende AML – CR nach jeweils nur einem Therapiekurs
	VP16	200mg/m ²	d 8-10		45%		
	Ara-C	0,5g/m ²	d 1-3+d 8-10		81%		
Amadori S et al. <i>J Clin Oncol</i> 1991, 9:1210 94	Mxn	6mg/m ²	d1-6	n=32, rez. und refr. nur high risk	66%	2%	– lange Neutropenie (25 d im Median) – Fieber oder dok. Infektion bei 91%
	VP16	80mg/m ²	d1-6				
	Ara-C	1 g/m ²	d1-6				
Hübner G et al. <i>Onkologie</i> 1994, 17(Suppl.2):65 71	Mxn	10mg/m ²	d1-5	n=52, rez. und refr. high risk: 25 low risk: 27	60%	13%	– insgesamt 3 etwas unterschiedliche Schemata – 5 Pat. anschl. Erhaltungstherapie mit IL-2
	VP16	100mg/m ²	d1-5		48%		
	Ara-C	100mg/m ²	d1-5 (-8)		74%		
Daenen S et al. <i>Leukemia</i> 1994, 8:6 95	Mxn	10mg/m ²	d1-5	n=37, alle primär refraktär	32%		– Vorbehandlung: Dnr/Ara-C + MAMAC – nur CR bei PR in vorangehender Therapie
	VP16	100mg/m ²	d1-5				
De novo AML:							
Liu Yin JA et al. <i>Br J Haematol</i> 1991, 79:415 98	Mxn	10mg/m ²	d1-4	n=104, Alter 60-81 J. de novo: 86	58%	11%	– Ara-C als Bolus s.c. oder i.v. – mäßige Toxizität
	Ara-C	2x100mg/m ²	d1-5		64%		
Hutchinson RM et al. <i>Br J Haematol</i> 1992, 80:416 96	Mxn	10mg/m ²	d1-3	n=34, Alter 65-85 J. de novo: 28 sekundär: 6	64%	30%	– Fröhntodesfälle bei 9/10 persistierende AML
	Ara-C	2x100mg/m ²	d1-5				

Literatur	Therapieschema	Kollektiv	CR	early death	Bemerkungen
Shepherd JD et al. <i>Leuk Lymphoma</i> 1993, 9:211 97	Mxn 10mg/m ² d1-3 Ara-C 1,5 g/m ² d1-3 civi VP16 800mg/m ² d4	n=23, Alter > 60 J. nach MDS/sek.: 18	78% 28%	4%	– höchst erstaunlich – akzeptable Toxizität
Link H et al. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> Vol.34, Springer, 1992:653 72	Mxn 10mg/m ² d 1-5 ARA-C 100mg/m ² civi dl-5 VP16 100mg/m ² d 1-5	n=18, de novo Alter 58 (49-77)	13 (72%)	3 (16%) akzeptable Toxizität	– Mediane Remissionsdauer 8,21 Monate – Granulozytopenie <500µl, 25 (12-38) Tage – Thrombozytopenie <25000/µl, 25 (4-38) Tage
Knauf WU et al. <i>Leuk Lymphoma</i> 1994, 12:421 99	Mxn 10mg/m ² d1-5 VP16 100mg/m ² d1-5	n=21, Alter 28-67 J. nur AML aus MDS	57%		– med. Alter 56 J. – Remissionsdauer kurz

3. Phase III Studien: Mitoxantron in Kombinationsschemata

Arlin Z et al. <i>Leukemia</i> 1990, 4:177 73	Ara-C 100mg/m ² d1-7 Rand.:Mxn 12mg/m ² d1-3 vs. Dnr 45mg/m ² d1-3	n=200, de novo n=98 n=102	63% 53%	4% 8%	– bei Pat <60J: Mxn 80%, Dnr 46% CR – CR: Mxn 89% nach 1 Kurs, Dnr 68% – Kardiotoxizität gleich (je 8%, Grad II-III)
Wahlin A et al. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 1991, 28:480 74	Ara-C 100mg/m ² d1-7 Rand.:Mxn 12mg/m ² d1-3 vs. Dnr 45mg/m ² d1-3	n= 41, de novo n= 21 n= 20	67% 70%	2,5% 5%	– 11 Pat > 60 J. – CR: Mxn 89% nach 1 Kurs, Dnr 68%
Pavlovsky S et al. <i>Ann Hematol</i> 1994, 69:11 100	Ara-C 100mg/m ² d1-7 Rand.:Mxn 12mg/m ² d1-3 vs. Dnr 45mg/m ² d1-3	n=143, de novo n=72 n=67	53% 43%	33% 22%	– Studie aus Mexiko/Argentinien: early death! – CR: Mxn 95% nach 1 Kurs, Dnr 89% – NR: Mxn 10%, Dnr 27%

4. Hochdosis- Mitoxantron: Phase I Studie und Präklinik

Feldman EJ et al. <i>J Clin Oncol</i> 1993, 11:2002 113	Mxn 40-80 mg/m ² d1 Ara-C 3 g/m ² d1-5	n=68,AML,ALL,CML-BC AML rez. u. refr.: 18 AML de novo: 20	38% 85%		– Dosiseskaltionsstudie für Mxn – Lim. Tox.: Hepatotoxizität – Mxn > 60mg/m ² : Plasmaspiegel um 5,0 mmol/l
---	---	---	------------	--	--

Grant S et al. (*Leukemia* 1991, 5:336) ¹⁰¹: bei Mxn-Spiegeln von 1,0 mmol/l: 91% kill von Leukämiezellkulturen aus Zelllinien und frischen humanen leukämischen Blasten; bei Spiegeln von 5,0 mmol/l: vollständige Elimination von Leukämiezellkulturen in 60% der Fälle.

1.5 Postremissionstherapie

Hochdosiertes ARA-C

Unsere eigenen Studienergebnisse und Daten aus der Literatur zeigen, daß die intensive Postremissionstherapie mit Hochdosis-ARA-C (HDAC) bei einigen Patientengruppen befriedigende Ergebnisse bringt. Wir konnten auch zeigen, daß mit zwei Kursen HDAC noch weitere Verbesserungen möglich sind, und die rezidivfreie Überlebensquote 47% beträgt, bei einem Kurs 29% ($p=0,16$). Allerdings kann dies auch bedeuten, daß Patienten mit besserer Prognose eher zwei Kurse HDAC erhalten, als Patienten mit Risikofaktoren und schlechterer Chemotherapietoleranz.

Es wird daher angestrebt, bei allen Patienten bis 60 Jahre zwei Kurse mit Hochdosis-ARA-C durchzuführen (MAMAC und I-MAC vs. H-MAC). In der Vorstudie fällt beim Vergleich der Therapieergebnisse der Altersgruppen unter 50 J. und 50-60 J. auf, daß kein Unterschied im Überleben, ereignisfreien und rezidivfreien Überleben besteht (Abb. 2a-c). Die Therapie dieser Gruppen unterscheidet sich in der ARA-C Dosis der Konsolidation (kumulativ 36 g bzw. 12 g). Es soll nun randomisiert überprüft werden, ob ein Unterschied besteht, wenn in der ersten Postremissionstherapie (PRT1) ARA-C in einer Dosis von 1g/m^2 (I-MAC) vs. 3g/m^2 (H-MAC) 12 stdl. Tag 1-6 verabreicht wird.

1.6 Stammzelltransplantation

Autologe Stammzelltransplantation (SZT oder periphere Stammzellgewinnung)

Nach I-MAC vs. H-MAC soll die Therapie bei Patienten bis 60 Jahre nochmals mit einer myeloablativen Therapie intensiviert werden. Die myeloablativ Therapie sieht entweder eine 12 Gy-Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid (120 mg/kg) oder hochdosiertes Busulfan (16 mg/kg), Etoposid (VP 16) (30 mg/kg) und Cyclophosphamid (120 mg/kg) vor. Der Zeitpunkt der peripheren Stammzellseparation sollte nach MAMAC und I-MAC vs. H-MAC liegen. Sollten nach I-MAC vs. H-MAC ausreichend Stammzellen gewonnen werden können, so wird dieses Asservat verwendet. Bei geringer Stammzellausbeute sollte eine Knochenmarkentnahme als Standardverfahren durchgeführt werden. Ein Purgungsverfahren wird derzeit nicht vorgeschrieben.

Allogene Stammzelltransplantation

Wenn bei Patienten bis 55 Jahre ein HLA-identischer bzw. kompatibler Familienspender verfügbar ist, wird nach MAMAC die myeloablativ Therapie mit allogener Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen durchgeführt.

Die myeloablativ Therapie sieht entweder nach Maßgabe des Transplantationszentrums eine 12 Gy-Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid (120 mg/kg) oder hochdosiertes Busulfan (16 mg/kg), Etoposid (30 mg/kg) und Cyclophosphamid (120 mg/kg) vor. Als GvHD-Prophylaxe werden Cyclosporin A und Methotrexat empfohlen.

Metakine Blutstammzelltransplantation

In einem Pilotprojekt der Studiengruppe soll die metakine Blutstammzelltransplantation bei Patienten ≤ 60 Jahre mit Nichtansprechen auf Induktionstherapie bzw. zur Konsolidierung bei Patienten > 60 Jahre untersucht werden (*siehe Begleitprotokoll*).

2 Ziele der Studie

In der vorliegenden Studie sollen folgende Fragestellungen im Vergleich zu den Vorläuferstudien 4/88 und 6/91 untersucht werden:

1. Prüfung der Effektivität einer Induktionstherapie mit einer Kombination von Mitoxantron, Cytosin-Arabinosid und Etoposid (MAV) bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie im Alter bis 60 Jahre.
2. Prüfung der Effektivität von 2 unterschiedlichen ARA-C-Dosierungen im randomisierten Vergleich im ersten Postremissions-Therapieblock.
3. Prüfung der Frage, ob bei Patienten bis 60 Jahre mit intensiver Postremissionstherapie mit anschließender myeloablativer Therapie und der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen die Remissionsdauer bei nicht selektionierten AML-Patienten entscheidend verlängert werden kann.
4. Eine risikoadaptierte Therapiestrategie entsprechend den prognostisch günstigen und ungünstigen chromosomalen Aberrationen soll prospektiv überprüft werden.
5. Im wissenschaftlichen Begleitprogramm sollen weitere prognostische Kriterien erarbeitet bzw. überprüft werden:
 - Zytogenetische und molekularbiologische Leukämiezellcharakterisierung
 - Nachweis der minimalen residualen Resterkrankung mit molekularbiologischen Methoden sowie Durchflußzytometrie und Bestimmung des prognostischen Wertes
 - Untersuchungen zum prognostischen Wert der Expression des Multiple Drug Resistance Gens 1 (MDR-1)
 - Wert der ras-Onkogen-Expression
 - Relevanz der Topoisomeraseaktivität in leukämischen Blasten
 - Immunphänotyp und Prognose
 - Morphologische Myelodysplasiebeurteilung

3 Art der Studie

Geplant ist eine prospektive, randomisierte, multizentrische, risikoadaptierte Therapiestudie mit einem Vergleich der Induktions- und Postremissionstherapie mit den Ergebnissen der Vorläuferstudien 4/88 und 6/91. Durch die Integration von G-CSF soll die Aplasiephase verkürzt werden. In einem wissenschaftlichen Begleitprogramm werden potentielle prognostische Faktoren analysiert und auf ihre Wertigkeit überprüft.

4 Auswahl der Patienten

4.1 Einschlußkriterien

In die Studie sollen alle Patienten mit akuter myeloischer Leukämie der beteiligten Institutionen aufgenommen werden, sofern folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Zweifelsfreie Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie M0 - M2, M4 - M7 bzw. MDS RAEB, RAEB-T nach der FAB-Klassifikation. Subtyp M3 soll gemeinsam in ein separates Protokoll eingebracht werden.
2. De novo Leukämien, Leukämien mit dokumentierter MDS-Vorphase und sekundäre therapiebedingte Leukämien, MDS RAEB, MDS RAEB-T, Patienten mit einer Zytopeniephase länger als 3 Monate vor Diagnosestellung. Die Auswertung erfolgt getrennt.
3. Einverständniserklärung des Patienten zur Randomisation und Gesamtstudie.

4.2 Ausschlußkriterien

1. Schwerwiegende Begleiterkrankungen (Herz: manifeste Herzinsuffizienz, weniger als 6 Monate zurückliegender Myokardinfarkt, schwere Rhythmus- oder Reizleitungsstörungen; Lunge: chronische Lungenerkrankungen mit Hypoxie; Leber: chronische Hepatitis, Leberzirrhose; Niere: chronische Niereninsuffizienz; Nervensystem: Psychosen)
2. Vortherapie der Leukämie (außer Vorphasetherapien akuter Leukämien)
3. Schwere Komplikationen der Leukämie wie Pneumonie mit Hypoxie, Schock, Herzinsuffizienz (\geq NYHA Grad 2) sowie nicht beherrschbare Blutungen. Sofern diese Komplikationen erfolgreich behandelt sind, kann der Patient in die Studie aufgenommen werden

4. AML-Rezidiv (siehe begleitende Rezidivprotokolle)
5. Gleichzeitig andere hämatologische Systemerkrankung
6. HIV-Infektion
7. Bekannte relevante Allergie gegen in der Studie verwendete Medikamente
8. Schwangerschaft, unzureichende Kontrazeption
9. Fehlende Einverständniserklärung des Patienten

4.3 Dokumentation der Patientenauswahl

Alle Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen die Aufnahme in die Studie bestehen, werden in Form der Ersterhebungsdokumentation der Studienleitung gemeldet.

5 Therapieplan

Der Therapieplan sieht unterschiedliche Behandlungen für die zwei Altersgruppen bis zu 60 Jahren, >60 Jahren vor. Innerhalb dieser Altersgruppen ist er einheitlich für alle Subtypen der akuten myeloischen Leukämie M0-M7, MDS RAEB-T, RAEB nach der FAB-Klassifikation (M3 wird in separates Protokoll eingebracht) und gliedert sich in folgende Phasen:

1. Induktionstherapie: Zwei Therapieblöcke
2. Postremissionstherapie:
 - Patienten \leq 60 Jahre
Die Postremissionstherapie besteht aus 1-2 Therapieblöcken Konsolidation, entsprechend der Risikogruppeneinteilung: 1 Therapieblock Konsolidation mit einer nachfolgenden autologen Stammzelltransplantation oder einer allogenen Familien- oder Fremdspender-Stammzelltransplantation. Eine Erhaltungstherapie wird nicht durchgeführt.
 - Patienten $>$ 60 Jahre
Individualisierte Therapie nach klinischem Zustand

Frühestens 4 Tage nach Beendigung der Induktions- und Postremissionstherapie wird bis zum Anstieg der Neutrophilen über 500/ μ l ($>$ 3Tage) G-CSF in einer Dosis von 5 μ g/kg/d verabreicht. Bei der Stammzellmobilisation wird G-CSF nach MAMAC bei Leukozyten \leq 0,5 GPT/l mit 5 μ g/kg/d dosiert, ansonsten bis zum Abschluß der Leukapheresen mit 10

µg/kg/d. Vor dem nachfolgenden Chemotherapieblock muß G-CSF jeweils 24 Std. vorher abgesetzt worden sein.

5.1 Definition von Risikogruppen

Niedrigrisiko (NR):

t(8;21) mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen

Standardrisiko (SR):

Normaler Karyotyp; inv16 mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen; Aberrationen, die nicht im Hoch- bzw. Niedrigrisiko eingeschlossen sind

Hochrisiko (HR):

-5/del (5q); -7/del (7q); hypodiploider Karyotyp (außer 45,X,-X bzw. -Y); inv(3q); abnl 12p; abnl 11q; +11; +13; +21; +22; t(6;9); t(9;22); t(3;3); multiple Aberrationen (≥ 3 numerische und/oder strukturelle Chromosomenaberrationen), therapiebedingte sekundäre Leukämien

5.2 Therapieplan für die Altersgruppe ≤ 60 Jahre

Die HLA-Typisierung des Patienten, sämtlicher Geschwister und ggf. der Eltern ist so früh wie möglich durchzuführen.

Im Rahmen eines Begleitprotokolles „Metakine Blutstammzelltransplantation bei Patienten der Hochrisikogruppe ≤ 60 Jahre mit Nichtansprechen auf Induktionstherapie ...“ sollten alle Patienten der Hochrisikogruppe ≤ 60 Jahre so schnell wie möglich HLA-typisiert werden. Die Fremdspendersuche wird bei diesen Patienten bei fehlendem Familienspender bereits zum Zeitpunkt des MAV-Therapiebeginns gestartet.

Bei Patienten der Hochrisikogruppe mit Ansprechen auf die Induktionstherapie wird bei vorhandenem Familienspender ≤ 55 Jahre oder bei vorhandenem Fremdspender ≤ 45 Jahre bzw. nach klinischem Zustand transplantiert.

5.2.1 Induktionstherapie

5.2.1.1 Erster Induktionskurs

Es ist immer die Tagesdosis angegeben

MAV

Mitoxantron	10 mg/m ² KI iv	d 4-8
Ara-C	100 mg/m ² 24-h-iv	d 1-8
Etoposid	100 mg/m ² KI iv	d 4-8
G-CSF		ab d 12

Die erste obligate Therapieevaluation erfolgt an Tag 15 nach Beginn der ersten Induktionstherapie (MAV) anhand von peripherem Blut und einer Knochenmarkzytologie mit zentraler morphologischer Diagnostik (s. 16.2). Das weitere therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem Ansprechen der Erkrankung auf die bisherige Therapie:

Bei Patienten mit **gutem und mäßigem Ansprechen** (Definition s. 9.2.1.) wird die Behandlung mit dem **zweiten Induktionszyklus (MAMAC) fortgeführt**.

Zeitpunkt für den Kurs MAMAC ist der Tag 28 nach Therapiebeginn, bei mäßigem Ansprechen am Tag 21. Bei schweren Nebenwirkungen kann das Intervall bis zur klinischen Stabilisierung bzw. peripheren Regeneration ausgedehnt werden.

Bei **fehlendem Ansprechen** (Definition s. 9.2.1.) nach MAV, d.h. keine Abnahme der Knochenmarkzellularität und kein Rückgang der Blasteninfiltration im Knochenmark, gilt der Patient als Therapieversager. Die weitere Therapie wird mit MAMAC sofort ab Tag 15 empfohlen. (s. I.1.1)

5.2.1.2 Zweiter Induktionskurs MAMAC

Es ist immer die Tagesdosis angegeben

MAMAC

Ara-C	2 x 1000 mg/m ² 2-h-iv	d 1-5
m-AMSA	100 mg/m ² 1-h-iv (2h nach Ara-C)	d 1-5

G-CSF	5 µg/kg	ab d 9 (bis Neutrophile 3 Tage >500/µl)
-------	---------	---

Bei Stammzellmobilisierung wird bei Leuko ≤ 0,5 GPT/l G-CSF mit 5 µg/kg/d dosiert, bei Leuko >0,5 GPT/l mit 10 µg/kg/d.

Bei Leukozytenanstieg >0,5 Gpt/l soll obligat eine CD34-Messung alle 2 Tage im peripheren Blut in Vorbereitung der Stammzellapherese durchgeführt werden. Dabei wird angestrebt, einen einheitlichen Antikörper zu verwenden.

Nach der Regeneration der Hämatopoese (Definition: ≥ 1.500 Granulozyten/µl und ≥ 100.000 Thrombozyten/µl) erfolgt nach MAMAC eine Knochenmarkzytologie. Finden sich die Kriterien einer **kompletten Remission** (Definition s. 9.2.2; G-CSF sollte zur definitiven Beurteilung mindestens 1 Woche abgesetzt sein) erhalten die Patienten die Postremissionstherapie.

Findet sich weiterhin eine signifikante Leukämiezellpopulation im Knochenmark (d.h. >5% Blasten), ist das Behandlungsergebnis als Therapieversager einzustufen. Die weitere Behandlung ist dann freigestellt (siehe auch Begleitprotokolle); bei partieller Remission sollte eine allogene SZT erwogen werden.

Kommt es zu keiner Regeneration, so sollte rechtzeitig nach MAMAC in Kontrollpunktionen eine Leukämierestpopulation ausgeschlossen werden. Dies wird besonders bei Patienten mit **mäßigem Ansprechen** nach MAV empfohlen. Hier sollte bereits sieben Tage nach Beendigung des zweiten Induktionsstoßes (MAMAC) die zweite Therapieevaluation anhand von peripherem Blut und einer Knochenmarkszytologie durchgeführt werden und in Zweifelsfällen wiederholt werden.

5.2.2 Postremissionstherapie (PRT)

Die Risikogruppeneinteilung bei de novo AMLs erfolgt nach prognostisch günstigen und ungünstigen Aberrationen des Karyotyps der Patienten. Therapiebedingt sekundäre Leukämien werden als prognostisch ungünstige Gruppe behandelt.

Zusammenfassung der Behandlung in Risikogruppen

	Niedrigrisiko t(8;21) mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen P 1: Chemoth.	Standardrisiko normaler Karyotyp; inv16 mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen; Aberrationen, die nicht im Hoch- bzw. Niedrigrisiko eingeschlossen sind P 1: Allo-Fam-SZT (Alter ≤ 55J.) P 2: Auto-SZT (Alter ≤ 60J.) P 3: Chemoth. (wenn P1 oder P2 nicht möglich)			Hochrisiko -5/del (5q); -7/del (7q); hypodiploider Karyotyp (außer 45,X,-X bzw. -Y); inv(3q); abnl 12p; abnl 11q; +11; +13; +21; +22; t(6;9); t(9;22); t(3;3); multiple Aberrationen; <i>*sekundäre therapiebed. AML</i> P 1: Allo-Fam-SZT (Alter ≤ 55J.) P 2: Allo-Fremd-SZT (Alter ≤ 45J.) P 3: Auto-SZT (Alter ≤ 60J.) P 4: Chemoth. (wenn P1 bis P3 nicht möglich)			
	P 1	P1	P2	P3	P1	P2	P3	P4
P R T1	I-MAC vs. H-MAC	Allo-Fam-SZT	I-MAC vs. H-MAC	I-MAC vs. H-MAC	Allo-Fam-SZT	Allo-Fremd-SZT	I-MAC vs. H-MAC	I-MAC vs. H-MAC
P R T2	MAMAC		Auto-SZT	MAMAC			Auto-SZT	MAMAC

* werden getrennt ausgewertet

Abkürzungen: P, Priorität; SZT, Stammzelltransplantation; allo, allogen; auto, autolog; Fam, Familienspender; Fremd, Fremdspender; PRT, Postremissionstherapie
t(15;17), AML FAB M3: separates Protokoll

Bei der autologen SZT wird die periphere Stammzellgewinnung nach dem zweiten Induktionszyklus (MAMAC) und nach PRT1 durchgeführt. Werden nach PRT1 ausreichend CD34-pos. Zellen gewonnen, so wird dieses Stammzellasservat im Rahmen der Stammzellübertragung verabreicht. Bei geringer Stammzellausbeute sollte eine Knochenmarkentnahme als Standardverfahren durchgeführt werden. Purgungsverfahren für das periphere Stammzelltransplantat werden evaluiert.

5.2.2.1 Konsolidationstherapie mit Hochdosis-ARA-C (I-MAC vs. H-MAC)

Es ist immer die Tagesdosis angegeben.

Entsprechend der Randomisation, die bei Aufnahme in die Studie vor der Induktionstherapie durchgeführt wird, erhält der Patient entweder I-MAC oder H-MAC.

I-MAC

Ara-C	2 x 1000 mg/m ² 2-h-iv	d 1-6
Mitoxantron	10 mg/m ² KI iv (0,5h nach Ara-C)	d 4-6
G-CSF	5 µg/kg	ab d 10
	10 µg/kg bei Stammzellmobilisation	ab d 10

H-MAC

Ara-C	2 x 3000 mg/m ² 2-h-iv	d 1-6
Mitoxantron	10 mg/m ² KI iv (0,5h nach Ara-C)	d 4-6
G-CSF	5 µg/kg	ab d 10
	10 µg/kg bei Stammzellmobilisation	ab d 10

Voraussetzungen und Zeitpunkt:

- Die Konsolidationstherapie (I-MAC vs. H-MAC) wird 6 Wochen nach Ende von MAMAC durchgeführt, jedoch erst 3 Wochen nach der Regeneration der Häthropoese (≥ 1500 Granulozyten/ μ l und ≥ 100.000 Thrombozyten/ μ l). Dieser Zeitplan soll unbedingt eingehalten werden.
- Vorher wird eine Verlaufskontrolle durch Knochenmarkzytologie durchgeführt. Kriterien der kompletten Remission in peripherem Blut und Knochenmark müssen erfüllt sein.
- Keine Infektzeichen vorhanden.
- Der Patient muß mit Blutprodukten, insbesondere Thrombozyten substituierbar sein. Sofern eine Sensibilisierung vorliegt, muß die Möglichkeit zur Transfusion histokompatibler Blutprodukte (Familienangehörige, Fremdspender) bestehen (HLA-Typisierung muß vorliegen).
- Keine schweren Begleiterkrankungen.
- Sicherer venöser Zugang, möglichst mehrlumiger Katheter, (z.B. Hickman- oder Quinton-Katheter; siehe 6.13).

5.2.2.2 Allogene Stammzelltransplantation

Die Auswahl der Konsolidationstherapie muß so früh wie möglich während des Therapieablaufes erfolgen. Die HLA-Typisierung des Patienten, sämtlicher Geschwister und ggf. nach transplantationsimmunologischer Beratung der Eltern und Kinder, sollte so schnell wie möglich durchgeführt werden. Bei Patienten ≤ 60 Jahre der Hochrisikogruppe ohne Familienspender sollte eine Fremdspendersuche eingeleitet werden (siehe auch Begleitprotokoll „Metakine Blutstammzelltransplantation“). Sofern eine allogene Transplantation in Frage kommt, muß der Patient frühzeitig bei einem Transplantationszentrum angemeldet und dort in die Vorbereitungsliste fest aufgenommen werden. Die Stammzellen können durch periphere Apheresen oder Knochenmarkentnahme gewonnen werden. Falls organisatorische Schwierigkeiten zur Verzögerung bei der allogenen SZT führen und eine weitere Chemotherapie mit I-MAC erwogen wird, sollte die Studienzentrale kontaktiert werden.

5.2.2.2.1 Kriterien für die allogene Stammzelltransplantation

- HLA-A,B,C,DR-kompatibler Familienspender und Alter bis 55 Jahre bzw. nach klinischem Zustand
- Guter Allgemeinzustand des Patienten. Keine persistierende Infektion, keine schwere Organschädigung

5.2.2.2.2 Konditionierungsprotokolle

Eines der folgenden Konditionierungsprotokolle sollte nach Maßgabe des Transplantationszentrums eingesetzt werden:

Bu/Eto/CY

Busulfan	4 x 1 mg/kg po	d 1-4
Etoposid	30 mg/kg über 6 h iv	d 5
Cyclophosphamid	60 mg/kg 1-h-iv	d 6,7

TBI/CY

12Gy fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (Lungenabschirmung!)		d 1-4
Cyclophosphamid	60mg/kg 1-h-iv	d 5,6

5.2.2.2.3 GvHD-Prophylaxe

Methotrexat i.v. 10 mg/m² Tag +1, +3, +6 in Kombination mit Cyclosporin A ab Tag -1, dosiert nach Blutspiegel.

5.2.2.2.4 Supportive Therapie und Infektionsprophylaxe

Nach den Protokollen der entsprechenden Transplantationszentren.

5.2.2.2.5 Allogene Stammzelltransplantation: HLA-Typisierung, MLC, Spenderauswahl

Zur Therapieplanung müssen die HLA-A,B,C,DR-Typisierungen des Patienten, sämtlicher Geschwister sowie ggf. der Eltern und Kinder **so früh wie möglich** bereits während der MAV Induktionstherapie organisiert werden.

Die MLC muß zur Indikationsstellung bei komplett HLA- A,B,C,DR,DQ-identischen Geschwisterspendern **nicht** vorliegen. Bei nicht komplett HLA-identischen Spendern ist jedoch entweder eine MLC oder eine hochauflösende Typisierung der Klasse I-Merkmale erforderlich.

Spenderauswahl:

HLA- A,B,C,DR-kompatible Familienspender:

genotypische Identität in einem Haplotyp; partielle phänotypische Identität im zweiten Haplotyp, d.h. Unterschiede in einzelnen A-, B-, C- oder DR-Antigenen; negative MLC.

Hier bestehen jedoch in den verschiedenen SZT-Zentren unterschiedliche Auffassungen, ob die SZT bereits in erster Vollremission erfolgen soll und ob das SZT-Ergebnis vergleichbar ist mit der SZT von komplett HLA-identischen Geschwisterspendern. Diese SZT-Möglichkeit soll deswegen in das Ermessen der einzelnen SZT-Zentren gestellt werden.

Fremdspender:

Die Indikation zur SZT von nicht verwandten Stammzell-Spendern ist bei Hochrisikopatienten mit AML in erster Vollremission bis zum Alter von 45 Jahren bzw. nach klinischem Zustand vorgesehen.

Bei Nachweis der Kompatibilität auf DNA-Ebene sowie fehlende Auswahlmöglichkeit kann auf die MLC verzichtet werden.

5.2.2.3 Autologe Stammzelltransplantation

Die SZT (periphere Blutstammzellen oder Knochenmark) soll nach dem I-MAC vs. H-MAC-Kurs erfolgen.

5.2.2.4 Konditionierungsprotokolle

Bu/Eto/CY

Busulfan	4 x 1 mg/kg po	d 1-4
Etoposid	30 mg/kg über 6 h iv	d 5
Cyclophosphamid	60 mg/kg 1-h-iv	d 6,7

TBI/CY

12Gy fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (Lungenabschirmung!)		d 1-4
Cyclophosphamid	60mg/kg 1-h-iv	d 5,6

5.2.2.4.1 Autologe Stammzellseparation oder Knochenmarkentnahme

a) Stammzellseparation

Die autologe Stammzellgewinnung wird nach MAMAC und I-MAC vs. H-MAC durchgeführt. Dabei sollen obligat im Leukozytenanstieg $>0,5$ Gpt/l CD34-Messungen alle 2 Tage im peripheren Blut durchgeführt werden. Werden nach I-MAC vs. H-MAC ausreichend Stammzellen nach Maßgabe des Transplantationszentrums und entsprechend der EBMT-Richtlinien genügend CD34⁺ Zellen aus dem Blut gewonnen, so wird dieses Asservat für die Stammzellübertragung verwendet. Das Apheresat nach MAMAC wird lediglich als „back-up“ verwendet. Es kann bei zu geringer Stammzellausbeute nach I-MAC vs. H-MAC zur Transplantation verwendet werden, wenn auf der Basis von bekannten individuellen AML-Markern keine Kontamination vorliegt.

Sind im Apheresat nach MAMAC weiterhin AML-spezifische Marker nachweisbar gewesen und liegt kein ausreichendes Apheresat bzw. Mark nach I-MAC vs. H-MAC vor, wird eine zweite Postremissionstherapie mit MAMAC II empfohlen. Das Purgung des peripheren Stammzellpräparates mit Mafosphamid und Amifostin wird in einzelnen Zentren überprüft.

b) Knochenmarkentnahme

Bei Patienten mit geringer Stammzellausbeute nach I-MAC vs. H-MAC sollte eine Knochenmarkentnahme als Standardverfahren durchgeführt werden. Optional kann auch hier ein Purgung mit Mafosphamid durchgeführt werden.

5.3 Therapieplan für die Altersgruppe über 60 Jahre

5.3.1 Induktionstherapie (>60 Jahre)

Zur Induktionstherapie erhält die Altersgruppe über 60 Jahre eine Kombination von Daunorubicin und Cytosin-Arabinosid (ARA-C) (*siehe auch Begleitprotokolle*).

Im Rahmen eines Pilotprojektes der Studiengruppe „Metakine Blutstammzelltransplantation“ sollen Patienten bis 70 Jahre bzw. nach klinischem Zustand frühzeitig HLA-typisiert werden.

DA-I

Daunorubicin	45 mg/m ² KI iv	d 3-5
Ara-C	100 mg/m ² 24-h-iv	d 1-7
G-CSF	5 µg/kg	ab d 11

DA-II

Daunorubicin	45 mg/m ² KI iv	d 3-4
Ara-C	100 mg/m ² 24-h-iv	d 1-7
G-CSF	5 µg/kg	ab d 11

An Tag 15, d. h. 8 Tage nach dem Ende des Kurses DA I erfolgt die erste obligate Therapieevaluation anhand von peripherem Blut und einer Knochenmarkzytologie mit zentraler morphologischer Diagnostik (siehe 16.2). Das weitere therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem Ansprechen der Erkrankung auf die bisherige Therapie.

Bei **gutem Ansprechen** (im Knochenmark keine sichere Leukämiezellpopulation mehr nachweisbar, d. h. $\leq 5\%$ Blasten; Definition s. 9.2.1) wird die Regeneration der Häopoese abgewartet und nach erneuter Kontrolle des Knochenmarkes die Therapie mit dem Kurs DA II am Tag 28 nach Therapiebeginn weitergeführt.

Bei **mäßigem Ansprechen** (im Knochenmark noch eine eindeutige Leukämiezellpopulation nachweisbar, d. h. $< 25\%$ Blasten; Definition s. 9.2.1) wird die Induktionstherapie je nach dem klinischen Zustand des Patienten am Tag 21 mit dem Kurs DA II weitergeführt.

Findet sich **kein Ansprechen** (Definition s. 9.3.1) nach DA I, d.h. keine Abnahme der Knochenmarkzellularität und kein Rückgang der Blasteninfiltration im Knochenmark, ist der Patient ein Therapieversager und die weitere Therapie freigestellt.

Acht Tage nach dem Ende des zweiten Induktionsstoßes (DA II) erfolgt die zweite Therapieevaluation anhand von peripherem Blut und Knochenmark. Bei gutem Ansprechen (keine sichere Leukämiezellpopulation nachweisbar, d.h. $\leq 5\%$ Blasten) ist die In-

duktionstherapie beendet. Findet sich weiterhin eine signifikante Leukämiezellpopulation im Knochenmark (d. h. > 5% Blasten), ist der Patient ein Therapieversager und die weitere Therapie freigestellt. In Zweifelsfällen soll die Punktion nach Ablauf von weiteren 7 Tagen wiederholt werden.

Die endgültige Evaluation des Therapieerfolges erfolgt nach der Regeneration der Hämo-
poese im Anschluß an den Kurs DA II anhand von peripherem Blut und Knochenmark
(Beurteilungskriterien s. 9.2.2). Postremissionsstherapie (>60 Jahre)

Bei der Altersgruppe über 60 Jahre wird keine Frühkonsolidation vorgeschrieben.

In einer Pilotphase wird ein Protokoll der „Metakinen Blutstammzelltransplantation zur Konsolidierung bei Patienten > 60 Jahre“ mit HLA-identem Spender geplant.

Optional kann auch ein MAMAC Kurs zur Konsolidierung durchgeführt werden.

MAMAC

Ara-C	2 x 1000 mg/m ² 2-h-iv	d 1-5
m-AMSA	100 mg/m ² 1-h-iv (2h nach Ara-C)	d 1-5
G-CSF	5 µg/kg	ab d 9

5.4 Vorgehen bei Monoblastenleukämie

Patienten mit einer FAB-M5-Leukämie haben ein höheres Risiko einer Meningeosis leucaemica. Es ist deswegen auch ohne nachgewiesenen ZNS-Befall eine prophylaktische ZNS-Therapie erforderlich. Der Liquor wird vor jeder Spätkonsolidation kontrolliert. Bei Patienten, die kein hochdosiertes ARA-C erhalten, wird mit jeder Punktion gleich die intrathekale Therapie (s.u.) durchgeführt. Alle Patienten erhalten nach Abschluß der Therapie bei Vollremission die intrathekale ZNS-Therapie im Abstand von 8 Wochen insgesamt 6 Injektionen mit:

METHOTREXAT	15 mg
ARA-C	40 mg
DEXAMETHASON	4 mg

Diese Dosierungen sind absolut und dürfen nicht auf die Körperoberfläche umgerechnet werden.

5.5 Therapie und anschließende Rezidivprophylaxe der Meningeosis leucaemica

Patienten mit klinisch oder zytologisch eindeutiger Meningeosis leucaemica bei Diagnosestellung erhalten ein bis zwei Mal pro Woche eine intrathekale Therapie mit:

METHOTREXAT	15 mg
ARA-C	40 mg
DEXAMETHASON	4 mg

Diese Dosierungen sind absolut und dürfen nicht auf die Körperoberfläche umgerechnet werden.

Bei niedrigen Thrombozytenwerten sollte die Lumbalpunktion nur nach Thrombozytensubstitution erfolgen.

Sobald eine Vollremission erreicht ist, muß eine Bestrahlung des Schädels und der übrigen Neuroachse mit 24 Gy erfolgen.

Alle Patienten erhalten nach Abschluß der Therapie bei Vollremission eine intrathekale ZNS-Therapie alle 8 Wochen über 1 Jahr, d.h. 7 Injektionen mit:

ARA-C	40 mg
DEXAMETHASON	4 mg

Diese Dosierungen sind absolut und dürfen nicht auf die Körperoberfläche umgerechnet werden. Auf Methotrexat wird nach vorangegangener 24 Gy ZNS-Bestrahlung wegen des erhöhten Risikos einer Leukenzephalopathie verzichtet.

Patienten, bei denen eine Ganzkörperbestrahlung mit 12 Gy im Rahmen der SZT vorgesehen ist, erhalten zur Meningeosisbehandlung eine auf 12 Gy reduzierte Dosis. Es sollte angestrebt werden, die fraktionierte ZNS-Bestrahlung im Rahmen der Konditionierungstherapie mehrere Tage vor der Ganzkörperbestrahlung durchzuführen.

5.6 Zytostatika, Bestrahlung

Bei allen verwendeten Zytostatika kommen zahlreiche Nebenwirkungen vor. Ihre Intensität variiert bei den einzelnen Substanzen und ist selbstverständlich abhängig von den Dosierungen. Folgende Nebenwirkungen, die im wesentlichen aus der Wirkung dieser Substanzen auf proliferierende Gewebe resultieren, sind im Einzelfall zu erwarten:

- Knochenmarkdepression
(nachfolgende Infektion möglich)
- Haarausfall
- Übelkeit und Erbrechen
- Mukositis, Enterokolitis
- Diarrhoe
- Phlebitis

- Hepatotoxizität
- Nephrotoxizität
- Neurotoxizität
- Amenorrhoe
- Sterilität

5.6.1 Amsacrin (m-AMSA)

Anwendung:

Nach Auflösen der errechneten Menge in dem beigefügten Lösungsmittel soll die Substanz in 500 ml 5%-iger Glucose verdünnt und während 1 h streng i.v. infundiert werden. Die unverdünnte Lösung muß mit einer Glasspritze aus der Ampulle entnommen werden.

Bitte beachten: m-AMSA darf nicht mit chloridhaltigen Lösungen infundiert werden, da es sonst ausfällt.

Nebenwirkungen:

Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Phlebitis, Leberfunktionsstörungen, Kardiotoxizität, zerebrale Krampfanfälle. Zur Vermeidung der Phlebitis können über den venösen Zugang 5000 IE Heparin/24 h gegeben werden.

5.6.2 Cytosin-Arabinosid (ARA-C)

Anwendung:

Lösung der errechneten Ara-C-Menge (100mg/m²) als intravenöse Dauerinfusion über 24 h. Für die mittelhochdosierte und hochdosierte Ara-C-Therapie wird die errechnete Menge in 500 ml 5%-iger Glucose gelöst und über 2 h intravenös infundiert.

Bitte beachten: Die hochdosierte Ara-C-Therapie macht die Anwendung von Corticoid-Augentropfen erforderlich: z.B. Isopto-Dex^R 2 Tropfen/Auge alle 6 h. Beginn mindestens 12 h vor Therapie und Ende frühestens 24 h nach Therapieende. Außerdem Substitution von künstlicher Tränenflüssigkeit (z. B. Vidisic^R Augentropfen alle 3 h).

Nebenwirkungen:

Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Durchfall, grippeähnliche Symptome mit Fieber, Arthralgien, Exantheme, Leberfunktionsstörungen. Bei hochdosiertem Ara-C zusätzlich: Konjunktivitis, Photophobie, erythematöse und papulöse Exantheme (hauptsächlich palmar und plantar), ZNS-Toxizität (cerebellare Dysfunktionen mit Dysarthrie, Dysdiadochokinese und Ataxie, Nystagmus kann erstes Anzeichen sein.), Lungenödem.

5.6.3 Daunorubicin (DNR)

Anwendung:

Die errechnete Dosis wird in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und langsam streng i.v. in eine laufende Infusion injiziert. Bitte beachten: Bei Lebererkrankungen, insbesondere Cholestase, muß eine Dosisreduktion vorgenommen werden: Bei Bilirubin erhöhungen bis zum Doppelten des oberen Normalwertes auf 50%, bei Erhöhungen über den doppelten Normbereich auf 25% reduzieren. DNR ist lichtempfindlich und muß sofort nach der Auflösung appliziert werden.

Nebenwirkungen:

Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Kardiomyopathie (eine kumulative Gesamtdosis von 550 mg/m² sollte nicht überschritten werden); Nekrosen bei Paravasaten.

5.6.4 Mitoxantron

Anwendung:

Die errechnete Dosis wird in 250 ml 5%-iger Glucose oder 0,9%-iger NaCl-Lösung verdünnt und über 30 min streng i.v. infundiert. Die gleichzeitige Gabe von Heparin führt zu Präzipitaten. Bei Paravasaten sind vereinzelt entzündliche Hautveränderungen und Nekrosen beschrieben.

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Haarausfall, dilatative Kardiomyopathie.

5.6.5 Etoposid (Eto)

Anwendung: Die errechnete Dosis wird im Volumen-Verhältnis 1:50 mit 0,9%-iger NaCl verdünnt.

Bitte beachten: Geringere Verdünnungsverhältnisse führen zu Ausfällungen der Substanz und somit zu einem deutlichen Wirkungsverlust. Infusionsbeginn sofort nach Verdünnung. Keine Zuckerlösungen verwenden.

Nebenwirkungen:

Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Durchfall, Cholestasen mit entzündlichen Leberreaktionen, periphere Neuropathien, Hypotension, allergische Reaktionen mit Anaphylaxie und Bronchospasmus.

5.6.6 Cyclophosphamid (CY)

Nebenwirkungen:

Hämorrhagische Zystitis (prophylaktische Gaben von Mesna, 8 Dosen, bis 12h nach CY Infusion), Knochenmarkdepression, Nausea, Erbrechen, Haarausfall, Sterilität, Kardiomyopathie, inadäquate ADH-Sekretion (evtl. prophylaktisch Furosemid i.v.), pulmonale Fibrose, Amenorrhoe.

5.6.7 Busulfan (BU)

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Durchfall, Knochenmarkdepression, Sterilität, Lungenfibrose. In hohen Dosen: Mukositis, Enteritis, lokalisierte, toxische Hauterytheme, Hautpigmentierung, persistierende Alopezie.

5.6.8 Ganzkörperbestrahlung (12 Gy)

Nebenwirkungen:

Mukositis, Enteritis, Alopezie, Sterilität, Katarakt, interstitielle Lungenveränderungen, Hauterythem, Parotitis, Knochenmarkdepression.

Detaillierte Angaben über die Therapie mit Cyclophosphamid, Busulfan und die Ganzkörperbestrahlung sind den Einverständniserklärungen und Protokollen der beteiligten Transplantationszentren zu entnehmen.

6 Supportive Therapie

Die Therapie bedeutet eine Gefährdung des Patienten, die über der konventioneller Therapieformen liegt. Zur Prophylaxe und Therapie möglicher Komplikationen sind daher intensive supportive Maßnahmen erforderlich.

Die supportive Therapie im Rahmen der myeloablativen Therapie und Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation richtet sich nach den standardisierten Richtlinien der entsprechenden Zentren.

Ein Begleitprotokoll zur „Antimikrobiellen Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei akuter myeloischer Leukämie“ liegt vor.

Die nachfolgend beschriebenen Maßnahmen sollten jedoch bei allen Therapiezyklen beachtet werden.

6.1 Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF)

Zur Beschleunigung der Regeneration der Granulopoese nach Chemotherapie soll nach

jedem Kurs G-CSF verwendet werden. Bisher vorliegende Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Stimulation der malignen myeloischen Blasten^{70,106,107}. Nur bei Persistenz der Blasten nach Induktionstherapie sollte G-CSF nicht eingesetzt werden.

Tagesdosis: 5µg/kg G-CSF s.c. oder i.v. (z.B. Filgrastim; Neupogen^R) auf- oder abgerundet nach Ampullendosierung

Frühestens 4 Tage nach Beendigung der Chemotherapie wird G-CSF bis zum Anstieg der Neutrophilen über 500/µl (>3Tage) verabreicht.

Bei der Stammzellmobilisation wird G-CSF wie folgt dosiert:

Nach MAMAC	Leuko ≤ 0,5 GPT/l	5 µg/kg/d
	Leuko > 0,5 GPT/l	10 µg/kg/d
Nach I-MAC vs. H-MAC		10 µg/kg/d

G-CSF sollte 1 Tag vor Wiederaufnahme des nachfolgenden Therapieblocks abgesetzt werden.

Zur definitiven Beurteilung einer kompletten Remission nach Induktionstherapie sollte G-CSF mindestens eine Woche abgesetzt sein.

6.2 Unterbringung

Die Regeln der Krankenhaushygiene zur Vermeidung von hospitalerworbenen Infektionen sollten besonders berücksichtigt werden.

6.3 Mikrobielle Untersuchungen vor Chemotherapie

- Abstriche von Rachen, evtl. Hautwunden, Einführungsstelle des zentralvenösen Katheters
- Sputum
- MS-Urin
- Candida-Hämagglutination, Aspergillus-Hämagglutination
- Serum auf Antikörper gegenüber Erregern atypischer Pneumonien (Mycoplasmen). Herpes simplex, Herpes zoster, Cytomegalievirus, Epstein-Barr Virus, Hepatitis B, C sowie Influenza- u. Adenoviren, HIV
- Legionella

6.4 Haut- und Schleimhautpflege

Mundschleimhaut: Chlorhexidin-Lösung 4-6 x tgl. anwenden (Mundspülung). Bei Auftre-

ten von Ulzerationen oder Soor 2x tgl. bepinseln mit Pyoctanin 0.5%-Lösung

Nasenschleimhaut: Widmark'sche Nasensalbe

Anogenitalbereich: Nebacetin^R- und Canesten^R-Salbe im Wechsel oder bepinseln mit Farblösungen (Pyoctanin^R o.ä.)

6.5 Orale antimikrobielle Prophylaxe

Reduktion pathogener Keime durch folgende Medikamente:

1. antibakteriell

Cotrimoxazol forte 2x1 Tbl. tgl. p.o.
Colistin 6-6-6-6 Tabletten (600 mg tgl.)

(eventuell durch Apotheker gefertigte Kapseln à 200 mg: 3 x 1) oder durch ähnliche Präparate

oder

Ciprofloxacin 2 x 500 mg oder Ofloxacin 2 x 200 mg plus

2. antimykotisch

Amphotericin B 6 x 4 ml tgl. p.o. (2400 mg)

oder

Fluconazol 200 mg - 400 mg

oder

Itraconazol 300-600 mg Kps.
 200-400 mg Lsg.

6.6 Maßnahmen bei Fieber in der Phase der Knochenmark-Insuffizienz

In der Phase der Granulozytopenie (Granulozyten unter 1000/ μ l) sind die Patienten in erster Linie durch bakterielle, danach durch mykotische und erst sekundär durch virale und opportunistische Infekte gefährdet. Dementsprechend zielen die Erstmaßnahmen bei persistierendem Fieber von über 38,5°C (d.h. Fieber über 2 Std.) darauf ab, den Infektionserreger zu diagnostizieren und durch Breitspektrumantibiotika möglichst allen

fakultativen Keimen beizukommen (insbes. koagulase negative Staphylokokken/Klebsiellen/Proteus/Pseudomonas/Enterokokken/E. coli u.a.).

6.7 Diagnostische Maßnahmen bei Fieber in der Phase der Knochenmark-Insuffizienz

Vorgehen wie bei 6.2 plus Röntgen-Thorax in zwei Ebenen plus Blutkulturen (mindestens 2-3), bei Lungenbefund gegebenenfalls Bronchiallavage; bei Enterocolitis-Verdacht: Stuhlkulturen und Stuhl auf Clostridium difficile-Toxine.

Kontrolluntersuchungen unter Antibiotikatherapie:

Wöchentlich mikrobiologische Überwachungsprogramme; wöchentlich 2-3 mal Retentions- und Leberwerte sowie Gerinnung; Aminoglykosid- bzw. Vancomycindosierung anhand Spiegel oder Nierenfunktion adaptieren.

6.8 Therapeutische Maßnahmen bei Fieber in der Phase der Knochenmark-Insuffizienz

6.8.1 Erstbehandlung von Fieber in der Neutropenie ohne Erregernachweis (FUO; fever of unknown origin)

Die Therapie soll nach einheitlichen Kriterien erfolgen, um die Unterschiede zwischen den beteiligten Institutionen nach Möglichkeit zu reduzieren¹⁰⁸. Eine Empfehlung dazu stellt das Interventionsprogramm der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG Studie-II)¹⁰⁹ dar.

Kombinierte Antibiotikatherapie mit:

Acylaminopenicillin (z.B. Piperacillin, Azlocillin) oder Cephalosporin (z.B. Cefotaxim, Ceftazidim) plus Aminoglykosid (Amikacin, Tobramycin, Netilmicin)

Kommt es innerhalb von drei Tagen zu keiner Entfieberung, müssen Pilzinfektionen, eine Staphylokokken-Sepsis oder Virusinfektionen in Erwägung gezogen werden. Die Patienten müssen erneut gründlich untersucht werden. Insbesondere Lungeninfiltrate sollten mit hochauflösenden CT-Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Nach 3 Tagen Umsetzen der empirischen Therapie auf Carbapenem kombiniert mit Glykopeptid und eventuell mit Antimykotika (Fluconazol [400 mg] oder Amphotericin B).

6.8.2 Lokalisierbare Infektionen

Infiltrat bzw. Entzündung an Eintrittsstelle eines venösen Zuganges:

Katheterwechsel, zusätzlich Teicoplanin: 2 x 400 mg für einen Tag, dann 1 x 400 mg pro Tag oder Vancomycin 4 x 500 mg/die i.v. über 60 min, alternativ 2 x 1000 mg i.v. über 100 min. Anpassung bei Niereninsuffizienz. Vorsicht bei Leberstörungen. Serumspiegel!

Lungeninfiltrate im Standard-Thorax oder CT-Bild: zusätzlich initiale antimykotische Thera-

pie auch ohne Erregernachweis.

6.8.3 Therapie von Bakteriämien durch koagulase negative Staphylokokken und Streptococcus mitis

Therapie nach Resistogramm, ansonsten bei Verdacht:

Vancomycin 4x500 mg/d i.v. (alternativ 2 x 1000 mg i.v. über 100 min) oder Teicoplanin 2 x 400 mg/Tag für einen Tag, dann 1 x 400 mg/Tag über 60 min.

Entfernung bzw. Auswechseln von zentralvenösen Kathetern.

Bei Streptococcus mitis-Infektionen wird zur antibiotischen Therapie der Zusatz von Corticosteroiden empfohlen.

6.8.4 Therapie von Pilzinfektionen

Candida-Sepsis und Pilzpneumonie:	Amphotericin B
ZNS-Befall mit Candida:	Amphotericin B i.th. und 5-Flucytosin i.v.
Enterokolitis:	Amphotericin B
Entfernung der Verweilkatheter	

Amphotericin B: bei nachgewiesener Pilzinfektion 2-3 Wochen, bei empirischer Therapie nur über 7-10 Tage.

1.Tag: 0,5 mg Amphotericin B/kg über 6 Std. i.v.

2.Tag und weitere: 0,5 -1,0 mg Amphotericin B/kg i.v. (Reduktion der Infusionszeit auf 1/2-2 Std.)

Bei Kombination mit 5-Flucytosin: 150 mg 5-Flucytosin/kg in 3 Einzeldosen geteilt.

Wichtig: Die Nephrotoxizität kann durch die tägliche Verabreichung von 500-1000 ml 0,9% NaCl reduziert werden (Na-Kontrolle!).

Nebenwirkungen des Amphotericin B:

Elektrolytmangel:	Hypokaliämie (Kalium-Bedarf bis zu 300 mval/die)
Hyperergische/toxische Reaktionen:	Fieber/Schüttelfrost etc. (Prämedikation mit Antihistaminika [z.B. Tavegil ^R , 1 Ampulle i.v.] oder Pethidin [z.B. Dolantin ^R , 1 Ampulle i.v.]
Thrombophlebitis:	bei peripherer Applikation (daher mit Heparin applizieren)
Nephrotoxizität:	geringer bei NaCl-Beladung
Hepatotoxizität	

Steroide sollten vermieden werden, weil die Ampho-B-Wirkung dadurch möglicherweise abgeschwächt wird.

5-Flucytosin:

Anpassung bei Niereninsuffizienz,
Myelosuppression

6.8.5 Therapie von Virusinfektionen

Aciclovir 3 x 10 mg/kg streng i.v. über 5-10 Tage.

wirksam bei: Herpes simplex
Herpes zoster
Varizellen

bedingt wirksam bei: EB-Virus

2 x 5 mg/kg Ganciclovir (Cymeven) bei erwiesener CMV-Infektion für zwei Wochen; bei CMV-Pneumonie 2 x 5 mg/kg 1. und 2. Woche, 1 x 5 mg/kg Mo - Fr 3. - 5. Woche kombiniert mit 7-S Immunglobulin 500 mg/kg Tag 1,2,3,5,7,9,13, dann in der 3. - 5. Woche 2 x wöchentlich.

Kontrolluntersuchungen:

- Virusserologie, Antigenexpression, PCR
- Virusnachweis im Urin/Sputum/Analabstrich,
- Immunglobuline,
- Retentions- u. Leberwerte unter Aciclovir- bzw. Cymeventherapie.

6.8.6 Therapie nach Sondersituation

Pneumocystis carinii-Pneumonie:

120 mg Cotrimoxazol/kg i.v., mindestens 14 Tage.

Pseudomembranöse Enterokolitis:

Vancomycin 4 x 250 mg p.o. plus Adsorbentien (Entero-Teknosal), Elektrolyt-, Flüssigkeits und Eiweißsubstitution.

Bei Pseudomonas-Sepsis:

Zusätzlich ein speziell pseudomonaswirksames Antibiotikum: Ceftazidim oder Azlocillin plus Amikacin.

Antikörper-Mangel-Syndrom:

Gabe von 7-S Immunglobulinen hochdosiert (15-20 g) über 3 Tage.

6.9 Hyperurikämie-Prophylaxe

In der initialen Phase des maximalen Zellzerfalls während der ersten 10 Tage der Induktionsphase Gabe von Allopurinol 600 mg. Später ist bei geringer Leukämiezellmasse lediglich die Überwachung der Harnsäurespiegel, jedoch keine Gabe von Allopurinol erforderlich.

Achtung: häufig allergische Exantheme!

6.10 Substitution von Blutprodukten

Im Rahmen der letzten AML-Studie (AML-Studie 6/91) wurde eine prospektiv vergleichende Untersuchung bezüglich der Möglichkeit der Reduktion des Thrombozyten-Substitutionsgrenzwertes von 10.000/ μ l durchgeführt^{109, 110}. Bei insgesamt 166 Patienten und 322 Behandlungszyklen konnte in der vergleichenden Untersuchung festgestellt werden, daß erstens das Blutungsrisiko bei einer Absenkung des Thrombozytengrenzwertes nicht steigt und daß insbesondere keine vermehrten lebensbedrohlichen Blutungen auftraten. Auf der anderen Seite konnte eine Reduktion der transfundierten Thrombozytenpräparate pro Behandlungszyklus erreicht werden. Dies waren 37,6% weniger Zytapherese-Konzentrate und 39,9% weniger gepoolte Thrombozyten-Konzentrate in den Kliniken, die den Thrombozytengrenzwert von 10.000/ μ l einhielten, gegenüber den Kliniken, die einen Grenzwert von 20.000/ μ l hatten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der mittlere Verbrauch an Zytapherese-Konzentraten pro Behandlungszyklus war 3,0 gegenüber 4,8, der mittlere Verbrauch an gepoolten Thrombozyten-Konzentraten pro Behandlungszyklus war 15,4 gegenüber 25,6.

Nachdem in einer früher durchgeführten, nicht vergleichenden Studie von Gmür et al.¹¹¹ und unserer Untersuchung kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einem niedrigeren Schwellenwert zur Substitution von Thrombozyten gefunden wurde, sollten in Zukunft folgende Thrombozyten-Substitutionsrichtlinien gelten:

Auf eine Thrombozyten-Substitution kann bei einem Thrombozyten-Morgenwert von $\geq 10.000/\mu$ l verzichtet werden, solange:

- Fieber unter 38°C
- keine plasmatische Gerinnungsstörung besteht und keine gerinnungshemmenden Medikamente eingesetzt werden sowie
- keine größere Blutung vorliegt.

Bei Fieber über 38°C sollte schon bei einem Morgenwert unter 15.000/ μ l substituiert werden.

Unter größeren Blutungen werden verstanden:

Gastrointestinale Blutungen, Hämaturie, Hämoptysen, längere Zeit anhaltendes Nasenbluten, vaginale Blutungen, Weichteileinblutungen, retinale Blutungen mit Sehverschlechterung.

Ausgeschlossen von diesen Richtlinien sind Patienten mit M3-Leukämien sowie Patienten, solange sie eine Hyperleukozytose (Leukozyten über 50.000/ μ l) aufweisen. Ebenfalls sind Patienten ausgeschlossen, bei denen größere Wunden bestehen bzw. Biopsien (nicht Knochenmarkpunktionen) durchgeführt werden sollen.

Um die Frage klären zu können, ob ein Zusammenhang von Blutungskomplikationen WHO-Grad 3 und 4 mit der restriktiven Thrombozytengabe erst bei $< 10.000/\mu$ l besteht, werden die Daten in einem speziellen Dokumentationsbogen erfaßt (siehe Anhang).

Erythrozytentransfusionen:

Substitution von leukozytenarmen Erythrozytenkonzentraten bei einem Abfall des

Hb-Wertes < 9 g/dl.

Sensibilisierungsprophylaxe und Vermeidung der Übertragung von Cytomegalievirus durch Leukozyten:

Zur Prophylaxe können Leukozytenfilter bei jeder Transfusion von Erythrozyten oder Thrombozyten verwendet werden (Fa. Pall; Sepacell u.a.).

Patienten < 55 Jahren sollten bei CMV-Seronegativität ausschließlich CMV-negative oder gefilterte Blutprodukte erhalten.

6.11 Substitution von Gerinnungsfaktoren

Bei Hypofibrinogenämie (< 0,8 -1,0 g/l) und/oder Abfall von Quickwert (< 30%) und/oder Verlängerung der PTT (> 70 sec) Substitution von Fibrinogen entweder durch Gabe von FFP oder von Hepatitis-sicheren Fibrinogenpräparationen (empfohlenes Präparat zur Fibrinogensubstitution: Haemocomplettan^R, Behring. Dosis: Gabe von 1 bis 2 g).

Vorgehen bei Promyelozytenleukämie (M3): siehe 5.4.

6.12 Menstruationsprophylaxe

Bei Frauen Menstruationsprophylaxe durch Gabe von Lynestrenol (Orgametri^R) bis 3 x 1 Tbl. à 5 mg p.o. oder Norethisteronacetat (Primolut-Nor^R) 10 bis 25 mg täglich.

6.13 Venöse Zugänge, zentraler Venenkatheter

Verzicht auf lange Verweildauer peripherer Venenzugänge, d.h. entweder zentraler Zugang mit täglichem Verbandswechsel oder nach der Chemotherapie Butterfly-Systeme verwenden. Der zentrale Zugang sollte vor der Thrombopenie und Leukopenie angelegt werden.

Diese Maßnahmen sollten möglichst schon bei Behandlungsbeginn erfolgen, sind aber auf jeden Fall in der Phase der Leukopenie obligat. Die Implantation von Hickman- oder Quinton-Kathetern bei Kooperationsfähigkeit des Patienten und entsprechender Erfahrung der behandelnden Institution sollte, wenn eine Knochenmarktransplantation geplant ist, abgeklärt werden. Es sollte dann möglichst ein dreilumiger Katheter (Fa. Quinton) bzw. ein doppellumiger Katheter (Hickman/Quinton) implantiert werden; evtl. Absprache mit dem SZT-Zentrum.

7 Untersuchungsprogramme, Vorbereitung vor Stammzelltransplantation

Die vorliegende Liste umfaßt lediglich ein Minimalprogramm, das ggf. durch häufigere oder zusätzliche Untersuchungen ergänzt werden muß.

7.1 Diagnostische Untersuchungen vor Therapie

Hämatologische Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zellzählung mit Thrombozyten und Differentialblutbild einschließlich Zytochemie (s. 8), ➤ Knochenmarkzytologie (evtl. Knochenmarkhistologie) einschließlich Zytochemie (s. 8) ➤ Immuntypisierung (s. 8.2) ➤ Chromosomenanalyse (s. 8.3) ➤ Molekularbiologische Diagnostik (s. 8.4)
Klinisch-chemische Untersuchungen	Natrium, Kalium, Kalzium, Harnsäure, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, SGOT, SGPT, alk. Phosphatase, LDH, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Blutzucker, Urinstatus, Quick, PTT, TZ, Fibrinogen
Blutgruppe und HLA-Typisierung des Patienten	Blutgruppenbestimmung und HLA-Typisierung sind bei Patienten bis 70 Jahre (s. Begleitprotokoll „Metakine Blutstammzelltransplantation“) sofort zur Auswahl von Knochenmark-, Granulozyten- oder Thrombozytenspendern durchzuführen. Falls eine allogene Stammzelltransplantation vorgesehen ist, sollten Blutprodukte von Familienangehörigen nicht übertragen werden.
Liquor-Kontrollen	Bei Diagnosestellung sollte eine diagnostische Lumbalpunktion erfolgen (nicht bei hoher peripherer Blastenzahl). Nur bei Patienten mit M5 Leukämie erfolgt nach Abschluß der Induktionstherapie eine erneute Lumbalpunktion, wobei gleichzeitig 15 mg Methotrexat, 40 mg Ara-C und 4 mg Dexamethason intrathekal appliziert werden können. Bei monozytären Leukämien (M5) wird vor jeder Spätkonsolidierung der Liquor kontrolliert. Bei den Patienten die <u>kein</u> hochdosiertes Ara-C erhalten, werden 15 mg Methotrexat, 40 mg Ara-C und 4 mg Dexamethason instilliert (s. 5.4 und 5.5).
Röntgen-Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Thorax in zwei Ebenen ➤ Nasennebenhöhlen

	➤ Zähne
Fokussuche (fakultativ)	➤ Zahnärztliches Konsil und evtl. bei Verdacht auf Fokus im HNO-Bereich HNO-ärztliches Konsil.
Kardiale Untersuchungen	➤ EKG ➤ Echokardiographie und/oder Radionuklidventrikulographie bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung zur Bestimmung der kardialen Ejektionsfraktion
Serologische Untersuchungen	➤ Titer für Candida, Aspergillus, HSV, VZV, CMV, EBV, Hepatitis B und C, HIV, Mykoplasmen, Influenza- und Adenoviren, Legionellen
Mikrobiologische Untersuchungen	➤ Abstriche von Rachen, evtl. Hautwunden, Einstichstellen des zentralvenösen Katheters ➤ Sputum ➤ Mittelstrahl-Urin

7.2 Untersuchungen während der Induktionstherapie

Blutbild und klinisch-chemische Untersuchungen	
Zellzählung (mit Thrombozyten) Differentialblutbild bei genügender Zellzahl	3 x wöchentlich
Gesamteiweiß Elektrophorese Urinstatus Blutzucker Kreatinin Harnstoff	1 x wöchentlich
Natrium, Kalium, Calcium Harnsäure SGOT, SGPT alk. Phosphatase Bilirubin LDH, Quick, PTT, TZ, Fibrinogen	2 x wöchentlich
EKG	vor Therapiebeginn

Knochenmarkkontrollen erfolgen zu den jeweils im Therapieprotokoll (s. 5) angegebenen Zeitpunkten, in der Regel an Tag 15 ab Therapiebeginn gerechnet und vor dem nächsten Chemotherapiekurs.

7.3 Untersuchungen nach Abschluß der Therapie

2 Jahre lang alle 6-8 Wochen	Zellzählung mit Thrombozyten, Differentialblutbild, Eiweiß-Elektrophorese, Gesamteiweiß, Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, AP, Bili, LDH, Harnsäure, Urinstatus und Knochenmarkzytologie bei auffälligen Blutbildparametern
Nach 2 Jahren	Kontrolle der obigen Parameter alle 3 Monate
Nach 4 Jahren	Kontrolle der obigen Parameter alle 6 Monate

7.4 Untersuchungsprogramm für Patienten vor Stammzelltransplantation

Die vorliegende Liste soll die Organisation der SZT erleichtern, da die entsprechenden Untersuchungen im Interesse eines geregelten Ablaufs bereits vor Aufnahme in das SZT-Zentrum stattfinden können.

Das folgende Untersuchungsprogramm sollte rechtzeitig durchgeführt werden. In einem Arztbrief sollten der bisherige Verlauf und die Untersuchungsbefunde zusammengefaßt werden.

- BKS, Differentialblutbild, Blutbild mit Thrombozytenzahl, Retikulozytenzahl, Quick, PTT, Fibrinogen
- Blutzucker, Na, K, Cl, CK (CK-MB), GOT, GPT, LDH, Gamma-GT, GLDH, CHE, AP, Harnstoff, Harnsäure, Cholesterin, Triglyceride, Bilirubin, Eisen, EBK/Transferrin, Mg, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Alpha-Amylase, Folsäure, Vitamin B12, Ferritin, Urin-Status, Sediment, Kreatinin-Clearance.
- Immunelektrophorese, Immunglobuline, Haptoglobin
- T3, T4, TBG, TSH
- HBs-Ag, HBs-Ak, Anti-HBc, Hepatitis C
- Titer:
- * Toxoplasmose, Mykoplasmen, Varicella/Zoster, Herpes simplex, Cytomegalie-Virus (IgG und IgM), Epstein-Barr (VCA; IgG, IgM; EA) Coxsackie, Parainfluenza, Adeno, Influenza, Röteln, Entero-Viren. Bei wenig Material fakultative Untersuchungen: Entero-,

- Adeno-, Influenza- und Parainfluenzaviren
- * HIV-Titer
- * Virusanzüchtung bei Bedarf

- Candida- und Lues-Titer, Rachenabstrich, Sputum, Stuhl und Urin auf allgemeine Bakterien und Pilze; Aspergillustiter

- Blutgruppe, Thrombozyten-Allo-Antikörper

- Knochenmarkpunktion: mindestens 10 Ausstriche,
Chromosomenanalyse: 5 ml Heparin-KM-Blut,
DNA-Analysen: 5 ml KM-Blut

- Röntgen: Thorax in 2 Ebenen, Nasennebenhöhlen

- EKG; fakultativ: Bestimmung der kardialen Ejektionsfraktion (RNV)

- Abdomen-Sonographie

- Lungenfunktion, Ganzkörperplethysmographie, Diffusionskapazität

- HNO-Konsil

- Zahnärztliches Konsil in der Klinik, Röntgenaufnahme, rechtzeitige Zahnsanierung

- Urologisches Konsil (fakultativ) bei Phimose u.ä

- Gynäkologisches Konsil (fakultativ)

- Schwangerschaftstest

8 Zytomorphologische Diagnostik

Die initiale Diagnostik und Typisierung der Leukämie basiert auf der Morphologie von peripherem Blut und Knochenmarkbröckelausstrichen sowie zytochemischen Untersuchungen. Können keine Knochenmarkbröckel aspiriert werden, muß eine Knochenmarkhistologie durchgeführt werden. Für die zytochemische Klassifizierung sind folgende Methoden an Blut- und/oder Knochenmarkblutausstrichen erforderlich:

1. Peroxidase oder Sudan-Schwarz
2. Alpha-naphtylacetat-Esterase
3. Chloracetatesterase in Einzelfällen.

8.1 Die Bestimmung des Leukämie bzw. MDS-Subtyps nach der FAB-Klassifikation

Als Voraussetzung zur Diagnostik einer akuten Leukämie wird ein Blastenanteil von 30% im Knochenmark gefordert. Findet man nur im peripheren Blut einen Blastenanteil $\geq 30\%$ kann trotzdem eine akute Leukämie diagnostiziert werden. Für die Klassifizierung ist immer das Knochenmark ausschlaggebend.

- M0:** AML mit minimaler myeloischer Differenzierung: Zytochemisch und morphologisch ohne eindeutige Differenzierung. Undifferenzierte Blasten mit L2-Morphologie. Diagnosestellung mit immunologischem und /oder ultrastrukturellem Nachweis (myeloperoxidase-positive Granula) myeloischer Merkmale. Zytochemie: Peroxidase (POX) bzw. Sudan-schwarz B (SSB) $< 3\%$.
- M1:** AML ohne Ausreifung: $> 90\%$ der nicht zur Erythropoese gehörigen Zellen (NEZ) sind Blasten des Typs I, II und selten III (Blasten Typ I: Blasten ohne Granulation, Typ II: Blasten mit einigen (bis 15) azurophilen Granula, Typ III: Blasten > 15 azurophile Granula). Auerstäbchen möglich. Die restlichen 10% sind ausreifende Zellen der Granulopoese beginnend mit Promyelozyten oder sind Monozyten. Zytochemie: Mindestens 3% der Blasten sind POX- oder SSB positiv
- M2:** AML mit Ausreifung: $30 - 89\%$ der NEZ sind Blasten des Typ I, II und III $< 20\%$ monozytäre Zellen, $> 10\%$ der NEZ sind reifere Zellen der Granulopoese beginnend mit den Promyelozyten. Meist einzelne Auerstäbchen sind üblich (bei t(8;21) dünne lange Auerstäbchen möglich). Zytochemie: POX, SSB $\geq 3\%$
- M3:** Akute Promyelozytenleukämie: die große Mehrzahl der Zellen sind abnorme Promyelozyten mit charakteristischer Hypergranulation. Der Anteil der Blasten im KM beträgt meist unter 30% der kernhaltigen Zellen. Der Zellkern der Zellen variiert in Form und Größe und ist oft bilobulär oder nierenförmig. Das Zytoplasma ist vollständig mit dicht gepackter oder teils kondensierter Granulation gefüllt. In einigen Zellen ist das Zytoplasma mit staubförmigen Granulationen angefüllt. Zellen mit charakteristischen Bündeln von Auerstäbchen (Faggotbündel) und Auerkörperchen finden sich im Knochenmark oder in der Peripherie. Diagnostisch beweisend ist die t(15;17) Translokation. Zytochemie: Die hypergranulären Promyelozyten reagieren stark positiv mit POX, SSB und Chlorazetatesterase. Die saure Phosphatase ist kräftig positiv. Die Alpha-Naphtylazetat-Esterase-Reaktion (ANE) kann fokal positiv und mit NaF hemmbar sein
- M3v:** Variante der Promyelozytenleukämie: es finden sich nur wenig Zellen mit Hypergranulation oder Bündeln von Auerstäbchen. Im peripheren Blut sind die Zellkerne praktisch aller Zellen bilobär, multilobär oder nieren-

förmig. Die Mehrzahl der Zellen enthält jedoch keine Granula oder nur wenig azurophile, feinkörnige Granula. Zytochemie: vgl. M3

- M4:** Akute myelomonozytäre Leukämie: die leukämischen Zellen im Blut zeigen sowohl eine myeloische als auch monozytäre Differenzierung. Im Mark sind > 30% bis 80% der NEZ sind Myeloblasten, Promyelozyten, Myelozyten oder reifere Stufen der Granulopoese. > 20% der NEZ im Mark sind monozytär in verschiedenen Stadien der Reifung. In der Peripherie beträgt die Zahl der monozytären Zellen $\geq 5000/\mu\text{l}$, trifft letztere Voraussetzung nicht zu, kann die Diagnose dennoch gestellt werden, wenn aufgrund der Zytochemie > 20% der NEZ im Mark monozytär sind. Ähnelt das Knochenmark dem Erscheinungsbild einer AML M2, kann die Diagnose dennoch gestellt werden, wenn $\geq 5000/\mu\text{l}$ Monozyten im peripheren Blut gezählt werden. Zytochemie: Die myeloische Komponente ist kräftig positiv für POX, SSB und Chloracetatesterase. PAS kann diffus positiv sein. Die ANE ist in der Regel in > 20% positiv. Hemmung der ANE mit NaF.
- M4Eo** Myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie: zusätzlich zu den Kriterien der M4 besteht im KM eine Eosinophilie $\geq 5\%$ der NEZ. Neben den charakteristischen eosinophilen Granula finden sich atypische dunkelviolett gefärbte, große unreife basophile Granula. Der Kern ist meist unsegmentiert. Die Atypien der Eosinophilen treten im peripheren Blut nicht auf. Dieser morphologischen Variante liegt eine chromosomale Aberration vom Typ einer Inversion am Chromosom 16 (inv16) zugrunde. Zytochemie: Atypische Eos sind POX pos., Chloracetatesterase pos., PAS kann positiv sein
- M5a:** Akute Monoblastenleukämie: 80% der NEZ sind Monoblasten, Promonozyten oder Monozyten. $\geq 80\%$ der monozytoiden Zellen sind Monoblasten. Zytochemie: Die Alpha-Naphtylazetat-Esterase-Reaktion (ANE) ist in > 20% der Zellen positiv, meist stark positiv. Hemmung der ANE mit NaF. POX und SSB vorwiegend negativ, können positiv sein.
- M5b:** Akute Monozytenleukämie: $\geq 80\%$ der NEZ sind Monoblasten, Promonozyten oder Monozyten. < 80% der monozytoiden Zellen sind Monoblasten. Zytochemie: vgl. M5a
- M6:** Akute Erythroleukämie: $\geq 50\%$ der kernhaltigen Zellen gehören zur Erythropoese. $\geq 30\%$ der NEZ sind Blasten. Dysplastische Merkmale vor allem der Erythroblasten, der Neutrophilen und Megakaryozyten (Trilineäre Dysplasie). Zytochemie: POX und Sudanschwarz B positiv bei nicht-erythroblastären Blasten. Saure Phosphatase positiv in der Golgizone der Erythroblasten. PAS-Färbung zeigt in Erythroblasten oft ein grobscholliges Muster. ANE kann positiv sein.
- M7:** Akute Megakaryoblastenleukämie: hochgradig pleomorphe Blasten. Kerne rund bis oval, das Chromatin feinretikulär mit multiplen, promi-

nenen Nukleolen. Das Zytoplasma zeigt eine stärkere Basophilie und ausgeprägte pseudopodienartige Zytoplasmaausstülpungen. Anlagerungen von Thrombozyten an die Zelloberfläche, nackte Megakaryoblastenkerne, große bizarre Plättchen und reifere Zellen mit eindeutiger Megakaryozytendifferenzierung sind zu finden. Zytochemie: POX, SSB und ANE negativ. Reifere Vertreter können PAS-positiv und NaF-hemmbar ANE positiv sein. Beweisend ist der ultrastrukturelle Nachweis von Plättchenperoxidase und immunologischer Nachweis von CD 41, 42, 61 positiv.

RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss: Blastenanteil im Knochenmark > 5% und < 20%, Dysplasie in einer oder mehreren Zelllinien, im peripheren Blut Vorliegen einer Anämie, Blasten > 1% und < 5%, Monozyten \leq 1000/ μ l.

RAEB-T: Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation: Blastenanteil im Knochenmark 20-30 % oder RAEB mit Auerstäbchen, Dysplasien in einer oder in mehrerer Zelllinien, im peripheren Blut Vorliegen einer Anämie, Blasten > 5% oder RAEB mit Auerstäbchen.

Nach der neuen WHO Klassifikation¹¹⁵ wird eine AML schon ab einem Blastenanteil von 20% diagnostiziert, der MDS-Subtyp RAEB-T nach der FAB-Klassifikation entfällt damit. Fälle mit spezifischen zytogenetischen und molekulargenetischen Abnormalitäten t(8;21) (q22;q22), AML1(CBF β /ETO), t(15;17) (q22;q11-12) und Variationen, PML/RAR α , inv16 (p13;q22) oder t(16;16) (p13;q22), CBF β /MYH11, 11q23, MLL werden unabhängig vom Blastenanteil im Knochenmark und peripheren Blut als AML klassifiziert. In den Befunden der zentralen Diagnostik wird diese Klassifikation berücksichtigt.

8.2 Immunologische Typisierung

Bei allen Patienten sollte eine immunologische Typisierung der Leukämiezellen aus Blut oder Knochenmark erfolgen. Dazu ist die Entnahme von 20 ml Blut und die Aspiration von ca. 2-4 ml Knochenmarkblut erforderlich; zur Antikoagulation sind Monovetten mit vorgelegtem Li-Heparin zu verwenden. Die immunologische Typisierung erfolgt zentral in der Universitätsklinik Erlangen.

Eine immunologische Typisierung der Leukämiezellen ist insbesondere bei unreifen Formen (FAB M0/1) zur Abgrenzung lymphatischer Leukämien indiziert, wenn der Anteil der POX/Sudan-positiven Zellen grenzwertig ist.

8.3 Zytogenetische Untersuchungen

Zur Erfassung der biologischen Entität der AML und Stratifizierung zu Risikogruppen soll

unbedingt eine zytogenetische Untersuchung der Leukämiezellen erfolgen (Adressen siehe Anhang).

8.4 Molekularbiologische Diagnostik

In einer zentralen Diagnostik werden diejenigen Rearrangements (z.B. AML1/ETO, PML/RARA α , CBF β /MYH11, MLL/, ALL1/AF4, DEK/CAN) mit der PCR untersucht, die für die Stratifizierung der Studie erforderlich sind. Diese Arbeiten sind als Ergänzung zur zytogenetischen Diagnostik zu verstehen, da hiermit bei Patienten ohne auswertbare Metaphasen oder morphologisch nicht erkennbaren Umlagerungen Translokationen nachweisbar sind. Bei positivem Befund wird die Methodik in der Remission zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) eingesetzt.

8.5 Zellbank

Für weitere Untersuchungen wird Material im Studienzentrum Dresden aufbewahrt und nach Abstimmung des Untersuchungskonzepts in der Studiengruppe interessierten Arbeitsgruppen weitergegeben.

9 Therapie-Evaluation

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und bei denen mit der zytostatischen Behandlung begonnen wurde, werden ausgewertet. Jeder dieser Patienten wird bis zum Ende dieser Studie bzw. zum Tod dokumentiert.

9.1 Kriterien des Therapieabbruchs

Die zytostatische Therapie kann unter folgenden Voraussetzungen abgebrochen werden:

1. Schwere Organtoxizität (ZNS, Herz, Niere, Lunge)
2. Patient nicht mehr mit Blutprodukten, insbesondere Thrombozyten, substituierbar
3. Fehlende oder stark verzögerte Regeneration der Hämoese nach Chemotherapie
4. Patientenentscheidung

9.2 Bewertungskriterien des Therapieerfolges

9.2.1 Frühe Beurteilung des Therapieerfolges

Sie erfolgt jeweils 7 Tage nach Beendigung der Induktionstherapie (MAV oder DA I) anhand von peripherem Blut und Knochenmark:

1. Gutes Ansprechen:

Keine Blasten im peripheren Blut. Aplastisches oder hypozelluläres Knochenmark mit einem Blastenanteil von $\leq 5\%$.

2. Mäßiges Ansprechen:

Hyper- bis hypozelluläres Knochenmark mit einem Blastenanteil von mehr als 5%, deutliche Abnahme der Blastenpopulation im Vergleich zum Ausgangsbefund.

3. Kein Ansprechen (Versager):

Hyperzelluläres Mark, keine Abnahme der Knochenmarkzellularität und der Blasteninfiltration gegenüber dem Ausgangsbefund.

9.2.2 Endgültige Beurteilung des Erfolges der Induktionstherapie

Sie erfolgt nach Abschluß des zweiten Induktionszyklus (MAMAC oder DAII) und bewertet das Therapieergebnis nach folgenden Kriterien:

1. Vollremission:

- KM-Zellularität $> 20\%$, Knochenmark mit $\leq 5\%$ Blasten, $> 15\%$ Erythropoese, $> 25\%$ Granulopoese und normaler Megakaryopoese
- keine Auerstäbchen
- keine Blasten im peripheren Blut
- keine extramedulläre Leukämiemanifestation

2. Teilremission:

- KM-Zellularität $> 20\%$, Knochenmark mit > 5 bis $\leq 25\%$ Blasten, $> 10\%$ Erythropoese und $> 25\%$ Granulopoese
- keine Blasten im peripheren Blut

3. Versager: (Wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist)

- $> 25\%$ Blasten im Knochenmark
- fehlende Regeneration der normalen Hämpoese
- Blasten im peripheren Blut
- extramedulläre Manifestation der Leukämie

Folgende Formen können unterschieden werden:

- Absolute Zytostatikaresistenz: zu keinem Zeitpunkt der Therapie wurde ein hypozelluläres Knochenmark erreicht
- Relative Zytostatikaresistenz: nachdem eine Knochenmarkhypoplasie erreicht wurde, Nachwachsen der Leukämie innerhalb von 4 Wochen
- Fehlende Regeneration
- Extramedulläre Persistenz der Leukämie

9.2.3 Nebenwirkung und Toxizität

Nebenwirkungen und Toxizität werden nach den Kriterien der WHO erfaßt und dokumentiert (s. Deckblatt, Dokumentationsheft)

9.2.4 Rezidiv (sobald eines oder mehrere Kriterien erfüllt sind)

Ein Rezidiv liegt nach vorherbestehender dokumentierter kompletter Remission vor, bei:

- > 100 Blasten/ μ l im peripheren Blut
- > 10% Blasten im Knochenmark
- > 20% Blasten und Promyelozyten im Knochenmark bei Bestätigung des Befundes durch eine zweite Punktion im Abstand von 14 Tagen
- Meningeosis leucaemica
- bioptisch nachgewiesenes extramedulläres Rezidiv

10 Biometrische Planung

10.1 Studiendesign

Die prospektive kontrollierte Studie läuft über vier Jahre Rekrutierungszeit mit anschließenden zwei Jahren Nachbeobachtung und ist multizentrisch angelegt: Sie soll mehrere Fragen gleichzeitig beantworten, die auf einem Vergleich innerhalb der Studie als auch mit Ergebnissen und Vorgängerstudien beruhen.

Der biometrischen Planung für confirmatorische Schlüsse liegt ein stratifizierter randomisierter Parallelgruppenvergleich zum Nachweis der Therapieüberlegenheit einer von zwei Dosierungen zugrunde: I-MAC versus H-MAC. Die Stratifizierung erfolgt in fünf verschiedenen Risikogruppen: Niedrig-, Standard-, Hochrisiko ohne MDS-Vorverlauf, Leukämie mit dokumentiertem MDS-Vorverlauf und sekundäre therapiebedingte Leukämie.

Die Randomisation erfolgt in der Studienzentrale für jede der fünf Risikogruppen getrennt entsprechend einer Blockrandomisation mit einer Blockgröße von je acht Patienten.

Es sind jährliche Zwischenauswertungen vorgesehen, von denen nur die nach dem 3. Jahr und nach dem 4. Jahr confirmatorisch in den Hauptzielkriterien bewertet werden und zu einer Entscheidung über möglichen vorzeitigen Studienabbruch benutzt werden.

Alle weiteren statistischen Vergleiche, die sich nicht auf die Überlegenheit einer der beiden Dosierungen beziehen (insbesondere Vergleiche zwischen den Risikogruppen), erfolgen explorativ und sind daher nicht Gegenstand der Versuchsplanung.

10.2 Zielkriterien

10.2.1 Hauptzielkriterien:

1. Rate der Erstremission
2. Überlebensdauer nach Therapiebeginn
3. Rezidivfreie Überlebensdauer nach Erreichen der Erstremission

10.2.2 Nebenzielkriterien:

- Häufigkeit von Nebenwirkungen
- Schweregrad von Nebenwirkungen (nach WHO-Graden)
- Anteil Verstorbene während der Induktionstherapie
- Anteil Verstorbene während der Konsolidationstherapie bzw. allogener Knochenmarktransplantation
- Durchführbarkeit der Therapie hinsichtlich Einhaltung von Dosierung und Zeitintervallen

10.2.3 Prognostische Faktoren:

- Alter
- FAB-Subtyp
- Blutwerte (Leukozyten und Blastenzahl)
- Klinischer Befund (Allgemeinzustand nach ECOG-Graden)
- Infektion bei Aufnahme (ja/nein)
- LDH
- Eintritt der Erstremission (ja/nein)
- Chromosomenaberrationen
- Immunzytologie
- Myelodysplasien
- MDR
- ras-Onkogen-Expression

10.3 Testhypothesen und statistische Methoden für die konfirmatorischen Schlüsse

Der Nachweis unterschiedlicher Wirkung in beiden Therapiearmen erfolgt durch Widerlegung mindestens einer der drei folgenden Nullhypothesen mit einem globalen Signifikanzniveau von 0,05:

- H_{01} : Die Wahrscheinlichkeit für Erstremission ist gleich
- H_{02} : Die Überlebensdauerverteilungen nach Therapiebeginn sind gleich
- H_{03} : Der Verteilungen für die rezidivfreie Überlebensdauer nach Erstremission sind gleich.

Die Nullhypothesen werden gegen folgende Alternativhypothesen geprüft:

- H₁₁: Der Wahrscheinlichkeitsunterschied beträgt mindestens 20 Prozentpunkte
 H₁₂: Die Einjahresüberlebensdauer unterscheidet sich um mindestens 20 Prozentpunkte
 H₁₃: Die Einjahresüberlebensdauer unterscheidet sich um mindestens 20 Prozentpunkte

Alle Tests erfolgen zweiseitig.

Zur Adjustierung der Zwischenauswertungen wird ein gruppensequentieller Plan von O'Brien und Fleming benutzt mit den Signifikanzniveaus:

1. Zwischenauswertung: 0,0005
 2. Zwischenauswertung: 0,0142
 3. Endauswertung: 0,0456

Die Adjustierung der drei Tests zu einem festen Zeitpunkt erfolgt nach Bonferroni-Holm durch Vergleich der geordneten p-Werte mit folgenden Schranken:

1. Zwischenauswertung: 0,00017; 0,00025; 0,0005
 2. Zwischenauswertung: 0,0047; 0,0071; 0,0142
 3. Endauswertung: 0,0152; 0,0228; 0,0456

Auswertungsprinzip ist "intend to treat".

Hypothese 1 wird mit einem stratifizierten Mantel-Haenszel (bei zu geringer Fallzahl mit Holm-adjustierten exakten Fisher-Tests) und die Hypothesen 2 und 3 mit je einem stratifizierten Logrank-Test überprüft.

10.4 Fallzahlplanung

10.4.1 Fallzahlplanung I-MAC vs. H-MAC

Die Fallzahlplanung erfolgt an Hand der Einjahres-Überlebensrate nach Therapiebeginn ein Jahr nach Rekrutierungsende. Erwartet werden nach den Aussagen früherer Studien Überlebensraten von maximal etwa 60 %. Mit einer statistischen Mindestpower von 80 % sind dabei mit einer Fallzahl von 39 Todesfällen Unterschiede in der Überlebensrate von 20 Prozentpunkten aufdeckbar, d.h. Überlebensrate mindestens 60 % versus höchstens 40 %. Die Anzahl zu rekrutierender Patienten ergibt sich daraus zu etwa 100 pro Gruppe, insgesamt 200. Dieser Planung liegt ein Signifikanzniveau von 0,0456 zugrunde (also bei maximalem Signifikanzniveau der drei zu adjustierenden Tests zum Zeitpunkt der Endauswertung).

Zum Zeitpunkt Dezember 1999, also nach 44 Monaten seit Studienbeginn entsprechend ca. 92% der Rekrutierungszeit, ergaben sich folgende Anzahlen randomisierter Patienten:

Risikogruppe	Anzahl bisher randomisierter	Anzahl erwarteter Patienten in
--------------	------------------------------	--------------------------------

	Patienten	4 Jahren Rekrutierungszeit
Niedrigrisiko	22	11
Standardrisiko	216	242
Hochrisiko	53	68
MDS-Vorverlauf	43	41
Sekund. therapiebed. Leukämie	19	32
MDS RAEB/-T	12	-
Summe	365	394

Mit dieser höheren zu erwartenden Anzahl Patienten steigt die Mindestpower zur Aufdeckung eines Einjahresüberlebensrate-Unterschiedes von 20 Prozentpunkten auf 97%, bzw. lassen sich mit einer Mindestpower von 80% Unterschiede bereits ab 15 Prozentpunkten in der Einjahresüberlebensrate aufdecken.

10.5 Statistische Methoden für explorative Schlüsse

Chi-Quadrat-Tests für Homogenitätshypothesen, Logit-und Cox-Regressionsmodelle zur Schätzung bezüglich prognostischer Faktoren adjustierter relativer Risiken bzw. Erfolgsraten im Therapievergleich und zur Einschätzung der Bedeutsamkeit prognostischer Faktoren in explanatorischen Modellen (bezogen auf Responseraten: Logitmodelle; bezogen auf Ereigniszeiten: Cox-Modelle).

11 Literaturverzeichnis

1. Rai K, Holland JF, Gildewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: A study by cancer and leukemia group B. *Blood* 1981; 58:1203-1212.
2. Weinstein HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, Coral FS, Camitta BM, Gelber RD. Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in children and adults: VAPA update. *Blood* 1983; 62:315-319.
3. Vaughan WP, Karp JE, Burke PJ. Two-cycle timed-sequential chemotherapy for adult acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1984; 64:975-980.
4. Büchner T, Urbanitz D, Hiddemann W, Ruhl H, Ludwig WD, Fischer J, et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1985; 3:1583-1589.
5. Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukemia trial. *Lancet* 1986; 2:1236-1241.
6. Preisler H, Davis RB, Kirshner J, Dupre E, Richards F, Hoagland HC, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood* 1987; 69:1441-1449.
7. Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77:1666-1674.
8. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, Flaum MA, Bartolucci AA, Omura GA, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1103-1111.
9. Dillman RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb AJ, Caplan S, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1991; 78:2520-2526.
10. Wiernik PH, Banks PL, Case DCJ, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79:313-319.
11. Zittoun R, Liso V, Mandelli F, Rotoli B, de-Witte T, Gattlinger C, et al. Intensive consolidation chemotherapy versus standard consolidation maintenance in acute myelogenous leukemia (AML) in first remission. An EORTC/GIMEMA phase III trial (AML8 B). The

EORTC Leukemia Cooperative Group and the GIMEMA Group. *Leukemia* 1992; 6 Suppl 2:76-77.

12. Bloomfield CD. Prognostic factors for selecting curative therapy for adult acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1992; 6 Suppl 4:65-67.

13. Mitus AJ, Miller KB, Schenkein DP, Ryan HF, Parsons SK, Wheeler C, et al. Improved survival for patients with acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13:560-569.

14. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990; 75:27-32.

15. Rowley JD, Aster JC, Sklar J. The clinical applications of new DNA diagnostic technology on the management of cancer patients. *JAMA* 1993; 270:2337

16. Schoch C, Haase D, Haferlach T, Büchner T, Freund M, Link H, et al. Secondary chromosome aberrations in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22) or t(15;17)(q22;q21). *Blood* 1995; 86:43a Abstract.

17. Degos L, Dombret H, Chomienne C, Daniel MT, Micléa J-M, Chastang C, et al. All-*trans*-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995; 85:2643-2653.

18. Fenaux P, Chastang C, Chomienne C, Castaigne S, Sanz M, Link H, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) by all transretinoic acid (ATRA) combined with chemotherapy: The European experience. *Leuk Lymphoma* 1995; 16:431--437.

19. Champlin RE, Ho WG, Gale RP, Winston D, Selch M, Mitsuyasu R, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia. A prospective controlled trial of bone marrow transplantation versus consolidation chemotherapy. *Ann Intern Med* 1985; 102:285-291.

20. Link H, Frauer HM, Ostendorf P, Waller HD. Therapy for acute myeloid leukemia in 119 adults: a comparison of two treatment protocols. *Blut* 1985; 51:49-57.

21. Rohatiner AZ, Gregory WM, Bassan R, Barnett MJ, Waxman J, Richards MA, et al. Short-term therapy for acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6:218-226.

22. Zittoun R, Jehn U, Fiere D, Haanen C, Löwenberg B, Willemze R, et al. Alternating v repeated postremission treatment in adult acute myelogenous leukemia: a randomized phase III study (AML6) of the EORTC leukemia cooperative group. *Blood* 1989; 73:896-906.

23. Begg CB, Pilote L, McGlave PB. Bone marrow transplantation versus chemotherapy in acute non-lymphocytic leukemia: A meta-analytic review. *Eur.J.Cancer* 1989; 25:1519-1523.

24. Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, Phillips GL, Lazarus HM, Flexner JM, et al. High-dose cytarabine and daunorubicin as consolidation therapy for acute myeloid leukemia in first

remission: Long-term follow-up and results. J Clin Oncol 1989; 7:1260-1267.

25. Champlin R, Gajewski J, Nimer S, Vollset S, Landaw E, Winston D, et al. Post-remission chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia: Improved survival with high-dose cytarabine and daunorubicin consolidation treatment. *J Clin Oncol* 1990; 8:1199-1206.
26. Bennett JM, Andersen JW, Cassileth PA. Long term survival in acute myeloid leukemia: the eastern cooperative oncology group (ECOG) experience. *Leuk.Res.* 1991; 15:223-227.
27. Hansen OP, Pedersen Bjergaard J, Ellegaard J, Brincker H, Boesen AM, Christensen BE, et al. Aclarubicin plus cytosine arabinoside versus daunorubicin plus cytosine arabinoside in previously untreated patients with acute myeloid leukemia: a Danish national phase III trial. The Danish Society of Hematology Study Group on AML, Denmark. *Leukemia* 1991; 5:510-516.
28. Büchner T, Hiddemann W, Schaefer UW, Löffler H, Maschmeyer G, Ludwig WD, et al. Combined effect of very early intensification and prolonged post-remission chemotherapy in patients with AML. *Leukemia* 1992; 6 Suppl 4:68-70.
29. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79:1924-1930.
30. Heil G, Freund M, Link H, Mitrou P, Hoelzer D, Wandt H, et al. Acute myeloid leukemia: an update of treatment results with high-dose Ara-C consolidation therapy. In: Büchner T, Schellong G, Hiddemann W, Ritter J, editors. *Acute Leukemias - Pharmacokinetics*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1992:425-429.
31. Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC, Ho WG, Champlin RE, Gajewski JL. Bone marrow transplantation versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1992; 10:41-46.
32. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R, De Witte T, Tura S, Ferrini PR, et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation (BMT) versus intensive consolidation in acute myelogenous leukemia (AML) in first remission. An EORTC-Gimema phase III trial (AML8 A). The EORTC Leukemia Cooperative Group and the GIMEMA Group. *Leukemia* 1992; 6 Suppl 2:114-115.
33. Archimbaud E, Thomas X, Michallet M, Jaubert J, Troncy J, Guyotat D, et al. Prospective genetically randomized comparison between intensive postinduction chemotherapy and bone marrow transplantation in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1994; 12:262-267.
34. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, De Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332:217-223.
35. Kleine HD, Birnbach A, Exeriede G, Link H, Poliwoda H, Freund M. Results and prognosis of acute non-lymphocytic leukemia in adults. A retrospective study of 319

patients between 1977-1987. Blut 1989; 59:103 Abstract.

36. Preisler HD, Raza A, Early AP, Kirshner J, Brecher DM, Freeman A, et al. Intensive remission consolidation therapy of acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5:735-741.
37. Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D, Michallet M, Marit G, Stoppa AM, et al. Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: A prospective controlled trial. *Br J Haematol* 1989; 72:57-63.
38. Löwenberg B, Verdonck LJ, Dekker AW, Willemze R, Zwaan FE, De Planque M, et al. Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first remission: Results of a Dutch prospective study. *J Clin Oncol* 1990; 8:287-294.
39. Harousseau JL, Milpied N, Briere J, Desablens B, Leprise PY, Ifrah N, et al. Double intensive consolidation chemotherapy in adult acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1991; 9:1432-1437.
40. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331:896-903.
41. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first Remission. *N Engl J Med* 1979; 301:597-620.
42. Santos GW, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309:1347-1352.
43. Appelbaum FR, Fisher LD, Thomas ED. Chemotherapy v marrow transplantation for adults with acute nonlymphocytic leukemia: A five-year follow-up. *Blood* 1988; 72:179-184.
44. McGlave PB, Haake RJ, Bostrom BC, Brunning R, Hurd DD, Kim TH, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 1988; 72:1512-1517.
45. Geller RB, Saral R, Piantadosi S, Zahurak M, Vogelsang GB, Wingard JR, et al. Allogeneic bone marrow transplantation after high-dose busulfan and cyclophosphamide in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989; 73:2209-2218.
46. Ferrant A, Doyen C, Delannoy A, Cornu G, Martiat P, Latinne D, et al. Allogeneic or autologous bone marrow transplantation for acute non-lymphocytic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant.* 1991; 7:303-309.
47. Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E, Reiffers J, Devergie A, Jouet JP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-Cytosan versus Cytosan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. *Blood* 1992; 79:2578-2582.

48. Beelen DW, Quabeck K, Graeven U, Sayer HG, Mahmoud HK, Schaefer UW. Acute toxicity and first clinical results of intensive postinduction therapy using a modified busulfan and cyclophosphamide regimen with autologous bone marrow rescue in first remission of acute myeloid leukemia. *Blood* 1989; 74:1507-1516.
49. Chang J, Morgenstern GR, Coutinho LH, Scarffe JH, Carr T, Deakin DP, et al. The use of bone marrow cells grown in long-term culture for autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukaemia: an update. *Bone Marrow Transplant.* 1989; 4:5-9.
50. Ball ED, Mills LE, Cornwell GG, III, Davis BH, Coughlin CT, Howell AL, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia using monoclonal antibody-purged bone marrow. *Blood* 1990; 75:1199-1206.
51. McMillan AK, Goldstone AH, Linch DC, Gribben JG, Patterson KG, Richards JDM, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood* 1990; 76:480-488.
52. Gorin NC, Labopin M, Meloni G, Korbling M, Carella A, Herve P, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in Europe: further evidence of the role of marrow purging by mafosfamide. *Leukemia* 1991; 5:896-903.
53. Lemoli RM, Gasparetto C, Scheinberg DA, Moore MA, Clarkson BD, Gulati SC. Autologous bone marrow transplantation in acute myelogenous leukemia: in vitro treatment with myeloid-specific monoclonal antibodies and drugs in combination. *Blood* 1991; 77:1829-1836.
54. Willemze R, Fibbe WE, Kluin-Nelemans JC, Falkenburg JH, Richel DJ, Peters WG, et al. Bone marrow transplantation or chemotherapy as post-remission treatment of adult acute myelogenous leukemia [see comments]. *Ann Hematol* 1991; 62:59-63.
55. Chao NJ, Stein AS, Long GD, Negrin RS, Amylon MD, Wong RM, et al. Busulfan/etoposide - initial experience with a new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 81:319-323.
56. Cassileth PA, Andersen J, Lazarus HM, Colvin OM, Bennett JM, Stadtmauer EA, et al. Autologous bone marrow transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1993; 11:314-319.
57. Linker CA, Ries CA, Damon LE, Rugo HS, Wolf JL. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia using busulfan plus etoposide as a preparative regimen. *Blood* 1993; 81:311-318.
58. Sanz MA, de la Rubia J, Sanz GF, Martín G, Martínez J, Jarque I, et al. Busulfan plus cyclophosphamide followed by autologous blood stem-cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: A report from a single institution. *J Clin Oncol* 1993; 11:1661-1667.

59. Stein AS, Snyder D, Nademanee A, O'Donnell MR, Tomita A, Parker PM, et al. Allogeneic (allo) versus autologous (auto) bone marrow transplantation (BMT) for aml in first complete remission (CR). *Blood* 1993; 82 Suppl 1:168a Abstract.
60. Yeager AM, Kaizer H, Santos GW, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphocytic leukemia, using ex vivo marrow treatment with 4-hydroperoxycyclophosphamide. *N Engl J Med* 1986; 315:141-147.
61. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, Meloni G, Goldstone AH, Burnett A, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: A European survey of the role of marrow purging. *Blood* 1990; 75:1606-1614.
62. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323:705-712.
63. Laporte JP, Douay L, Lopez M, Labopin M, Jouet JP, Lesage S, et al. One hundred twenty-five adult patients with primary acute leukemia autografted with marrow purged by mafosfamide: a 10-year single institution experience. *Blood* 1994; 84:3810-3818.
64. Rill DR, Moen RC, Buschle M, Bartholomew C, Foreman NK, Mirro J, Jr., et al. An approach for the analysis of relapse and marrow reconstitution after autologous marrow transplantation using retrovirus-mediated gene transfer. *Blood* 1992; 79:2694-2700.
65. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, Krance RA, Mirro J, Jr., Anderson WF, et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993; 341:85-86.
66. Link H, Hübner G, Freund M, Meyer C, Schneider B, Schönrock-Nabulsi P, et al. Comparison of intensive postremission therapy in acute myeloblastic leukemia. *Onkologie* 1994; 17 (suppl 2):90 Abstract.
67. Mehta J, Powles R, Singhal S, Horton C, Tait D, Milan S, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: Identification of modifiable prognostic factors. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 16:499-506.
68. Hübner G, Link H, Schönrock-Nabulsi P, Wandt H, Gramatzki M, Löffler B, et al. Intensive Postremissionstherapie bei akuter myeloischer Leukämie. *Med Klin* 1996; In press.
69. Hamblin TJ. Disappointments in treating acute leukemia in the elderly. *N Engl J Med* 1995; 332:1712-1713.
70. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Lin J, Papa G, et al. Results of a double-blind placebo-controlled phase-III study of filgrastim remission induction and early consolidation therapy for adults with de-novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86:1053 Abstract.

71. Hübner G, Wendler J, Otremba B, Fackler-Schwalbe I, Link H. Mitoxantrone, ARA-C and VP-16 (MAV) followed by immuno-maintenance-therapy with interleukin-2 (IL-2) for relapsed and refractory acute myelogenous leukemia (AML). *Onkologie* 1994; 17 (suppl 2):65 Abstract.
72. Link H, Freund M, Diedrich H, Arseniev L, Wilke H, Austein J, et al. Mitoxantrone, cytosine arabinoside and VP-16 (MAV) for de novo acute myeloid leukemia: a pilot study. In: Hiddemann W, Büchner T, Schellong G, Ritter J, editors. *Acute leukemias - pharmacokinetics*. Berlin: Springer, 1992:653-655.
73. Arlin Z, Case DC, Moore J, Wiernik P, Feldman E, Saletan S, et al. Randomized Multicenter Trial of Cytosine Arabinoside with Mitoxantrone or Daunorubicin in Previously Untreated Adult Patients with Acute Nonlymphocytic Leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990; 4 No.3:177-183.
74. Wahlin A, Hornsten P, Hedenus M, Malm C. Mitoxantrone and cytarabine versus daunorubicin and cytarabine in previously untreated patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28:480-483.
75. Dupont J, Garay G, Scaglione C, Wooley P, Pavlovski S. A phase II trial of m-AMSA in acute leukemia (abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res Am Soc Clin Oncol*. 1981; 22:477.
76. Van Echo DA, Markus SD, Schimpff SC, Wiernik PH. A phase II trial of 4'(9-acridinylamino)methanesulfon-*m*-ansidide in adult relapsed acute leukemia (abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res Am Soc Clin Oncol*. 1981; 22:230.
77. Issel BF. Amsacrine. *Cancer Treat Rev*. 1980; 7:73-83.
78. Lawrence HJ, Ries CA, Reynolds RD, Levis JP, Kroetz MM, Torti FM. AMSA – a promising new agent in refractory acute leukemia. *Cancer Treat Rep*. 1982; 66:1475-1478.
79. Legha SS, Keating MJ, Zander AR, McCredie KB, Bodey GP, Freireich FJ. 4'(9-acridinylamino) methanesulfon-*m*-ansidide: a new drug effective in the treatment of adult acute leukemia. *Ann Intern Med* 1980; 93:17-21.
80. Slevin ML, Shannon MS, Prentice HG, Goldman AJ, Lister TA. A phase I and II study of m-AMSA in acute leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981; 6:137-140.
81. Tan CTC, Hancock C, Steinherz PG, Sorell M, Chan KW, Monora A, Miller DR. Phase II study of 4'(9-acridinylamino)-methanesulfon-*m*-ansidide (NSC-249992) in children with acute leukemia and lymphoma. *Cancer Res* 1982; 42:1579-1581.
82. Winton EF, Vogler WR, Rose KL. Phase II study of acridinyl ansidide (NSC-249992) in refractory adult acute leukemia (abstract). *Proc AM Assoc Cancer Res Am Soc Clin Oncol* 1980; 21:437.

83. Plunkett W, Nowak B, Keating MJ. Effect of amsacrine on ara-CTP cellular pharmacology in human leukemia cells during high-dose cytarabine therapy. *Cancer Treat Rep* 1987b; 71:479-483.
84. Vogler WR, Preisler HD, Winton EF, Gottlieb AJ, Goldberg J, Brennan J, Grunwald H, Rai K, Bowman G, Miller KB, Chervenick P, Azarnia N. Randomized trial of high-dose cytosine arabinoside versus amsacrine in acute myelogenous leukemia in relapse: a Leukemia Intergroup study. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:455-459.
85. Berman E, Arlin ZA, Gaynor J, Miller W, Gee T, Kempin SJ, Mertelsmann R, Andreeff M, Reich L, Nahmias N, et al. Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: results of the L-16M protocol. *Leukemia* 1989; 3:115-121.
86. Keating MJ, Gehan EA, Smith TL, Estey EH, Walters RS, Kantarjian HM, Mc Credie KB, Freireich EJ. A strategy for evaluation of new treatments in untreated patients: application to a clinical trial of AMSA for acute leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5:710-721.
87. Freund M, Giller S, Hinrichs F, Baars A, Meran J, Körfer A, Link H, Poliwoda H. Five-day 4'(9-acridinylamino)methanesulphon-m-ansidide and intermediate-dose cytosine arabinoside in high-risk relapsing or refractory acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117:489-492.
88. Estey EH, Keating MJ, McCredie KB, Bodey GP, Freireich EJ. Phase II trial of Mitoxantrone in refractory acute leukemia. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:389-390.
89. Gale RP, Foon KA, Cline MJ, Zighelboim J. Intensive chemotherapy of acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1981; 94:753-757.
90. Moore JO, Olsen GA. Mitoxantrone in the treatment of relapsed and refractory acute leukemia. *Semin.Oncol.* 1984; 11:41-66.
91. Arlin ZA, Silver R, Cassileth P, Armentrout S, Gams R, Daghestani A, et al. Phase III trial of mitoxantrone in acute leukemia. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:61-64.
92. Shenkenberg TD, Von Hoff DD. Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1986; 105:67-81.
93. Archimbaud E, Leblond V, Michallet M, Cordonnier C, Fenaux P, Travade P, et al. Intensive sequential chemotherapy with mitoxantrone and continuous infusion etoposide and cytarabine for previously treated acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77:1894-1900.
94. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, Meloni G, Petti MC, Monarca B, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1991; 9:1210-1214.

95. Daenen S, Lowenberg B, Sonneveld P, van Putten WL, Verhoef G, Verdonck LF, et al. Efficacy of etoposide and mitoxantrone in patients with acute myelogenous leukemia refractory to standard induction therapy and intermediate-dose cytarabine with amsidine. Dutch Hematology-Oncology Working Group for Adults (HOVON). *Leukemia* 1994; 8:6-10.
96. Hutchinson RM, Winfield DA. Mitozantrone and cytosine arabinoside as first line therapy in elderly patients with acute myeloid leukaemia. Trent Working Party on Adult Leukaemia [letter; comment]. *Br J Haematol* 1992; 80:416-417.
97. Shepherd JD, Reece DE, Barnett MJ, Klingemann HG, Nantel SH, Sutherland HJ, et al. Induction therapy for acute myelogenous leukemia in patients over 60 years with intermediate-dose cytosine arabinoside, mitoxantrone and etoposide. *Leuk Lymphoma* 1993; 9:211-215.
98. Liu Yin JA, Johnson PR, Davies JM, Flanagan NG, Gorst DW, Lewis MJ. Mitozantrone and cytosine arabinoside as first-line therapy in elderly patients with acute myeloid leukaemia [see comments]. *Br J Haematol* 1991; 79:415-420.
99. Knauf WU, Berdel WE, Ho AD, Kreuser ED, Thiel E. Combination of mitoxantrone and etoposide in the treatment of myelodysplastic syndromes transformed into acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 12:421-425.
100. Pavlovsky S, Gonzalez Llaven J, Garcia Martinez MA, Sobrevilla P, Eppinger Helft M, Marin A, et al. A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 1994; 69:11-15.
101. Grant S, Arlin Z, Gewirtz D, Feldman E. Effect of pharmacologically relevant concentrations of mitoxantrone on the in vitro growth of leukemic blast progenitors. *Leukemia* 1991; 5:336-339.
102. Selvaggi KJ, Wilson JW, Mills LE, Cornwell GG, Hurd D, Dodge W, et al. Improved outcome for high-risk acute myeloid leukemia patients using autologous bone marrow transplantation and monoclonal antibody-purged bone marrow. *Blood* 1994; 83:1698-1705.
103. Robertson MJ, Soiffer RJ, Freedman AS, Rabinowe SL, Anderson KC, Ervin TJ, et al. Human bone marrow depleted of CD33-positive cells mediates delayed but durable reconstitution of hematopoiesis: clinical trial of MY9 monoclonal antibody-purged autografts for the treatment of acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79:2229-2236.
104. Ball ED, Graziano RF, Fanger MW. A unique antigen expressed on myeloid cells and acute leukemia blast cells defined by a monoclonal antibody. *J Immunol* 1983; 130:2937-2941.
105. Avvisati G, Büller HR, ten Cate JW, Mandelli F. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1989; 15:122-124.

106. Ohno R, Naoe T, Kanamaru A, Yoshida M, Hiraoka A, Kobayashi T, et al. A double-blind controlled study of granulocyte colony-stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 1994; 83:2086-2092.
107. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, Reiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1678-1683.
108. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, et al. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1994; 69:231-243.
109. Meyer P, Adam D, Hiddemann W, Link H, Maschmeyer G, Helmerking M. Interventionstherapie von Infektionen und Fieber unklarer Genese bei neutropenischen Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen. *Zeitschrift für antimikrobielle Chemotherapie* 1992; 10:1-28.
110. Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gäckle R, Geer T, Harms P, Löffler B, Öhl S, Otremba B, Raab M, Schönrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H. Safety and Cost Effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ Trigger for Prophylactic Platelet Transfusions Compared with the Traditional $20 \times 10^9/L$ Trigger: A prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 10: 1-7.
111. Gmür J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991; 338:1223-1226.
112. Maschin D, Campbell M. Statistical tables for the design of clinical trials. 1987; Oxford: Blackwell Scientific Publ.
113. Feldmann EJ. Phase I clinical and pharmacokinetic evaluation of high-dose mitoxantrone in combination with cytarabine in patients with acute leukaemia. *J Clin Oncol*. 1993 Oct.; 11(10): 2002-2009.
114. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia (AML) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood*, 90,8,1997: 2969-2977
115. Harris, NL, Jaffe, ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman, J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organisation Classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – airtie house, Virginia, november 1997. *J Clin Oncol*, 17,12,1999:3835-3849

12 Ethikkommission

Das erste Studienprotokoll (4/88) wurde der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover vorgelegt (10/87), ebenso die Protokolländerungen 1991. Das Protokoll '96 wurde am 19.3.1996 positiv von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Dresden beschieden.

13 Zentrale Diagnostik

Zentrale Immunphänotypisierung:

Prof. Dr. M. Gramatzki
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Med. Klinik III
Hämatologie
Glückstr. 4a
91054 Erlangen
Tel.: 09131/853-9108 (-3447)
Fax: 09131/853-5870

Zentrale Diagnostik Morphologie / Zellbank etc.:

Frau Dr. U. Schäkel
Universitätsklinikum Dresden
Med. Klinik und Poliklinik I
Haus 66 a
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel.: 0351/458-4251
Fax: 0351/458-4367

Molekulargenetik:

Dr. Markus Ritter
Philipps Universität Marburg
Molekularbiolog. Labor – Hämatologie
Baldinger Straße
35033 Marburg
Tel.: 06421/286-5306
Fax: 06421/286-6273

Zentrale Zytogenetik:

Dr. U. Pascheberg/ W. Peter
Gemeinschaftspraxis für
Laboratoriumsmedizin
Dr. Eberhard und Partner
Brauhausstr. 4
44137 Dortmund
Tel.: 0231/9572-606
Fax: 0231/9572-636

Dr. E. Krasemann
Labor Drs. med. Fenner
Abt. Humangenetik
Bergstr. 14
20095 Hamburg
Tel.: 040/30955-0
Fax: 040/30955-13

Prof. Dr. Dr. H. Zankl / Dr. B. Thiele
Institut für Immunologie und Genetik
am Klinikum Kaiserslautern
Laborarztpraxis
Hellmut-Hartert-Str. 1
67613 Kaiserslautern
Tel.: 0631/316-700
Fax: 0631/316-7020 / 21

Dipl. Chem. B. Mohr
Universitätsklinikum Dresden
Med. Klinik und Poliklinik I
Haus 2 d
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel.: 0351/458-3377

Fax: 0351/458-4394

14 Teilnehmende Kliniken

Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität
Med. Klinik und Poliklinik
Hämatologie/Onkologie
Augustenburger Platz 1
13353 BERLIN
Tel.: 030/450-53192
Fax: 030/450-53914

Prof. Dr. D.Huhn
Dr. O. Knigge

Krankenanstalten Gilead gGmbH
Medizinische Klinik
Hämatologie/Onkologie
Postfach 13 03 09
33546 BIELEFELD
Tel.: 0521/144-2164
Fax: 0521/144-4524

Prof. Dr. R. Kolloch
Dr. Krümpelmann

Evangelische Diakonissenanstalt
Bremen
Gröpelinger-Heer-Str. 406-408
28239 BREMEN
Tel.: 0421/6102-1481
Fax: 0421/6102-1439

Prof. Dr. K.-H. Pflüger
Dr. Wolff

St. Joseph Hospital Bremerhaven
Hämatologie/Onkologie
Wiener Str. 1
27568 BREMERHAVEN
Tel.: 0471/4805-0

PD Dr. H. Heidtmann
Dr. L. Kalcki

Allgemeines Krankenhaus Celle
Abt. Gastroenterologie
Siemensplatz 4
29233 CELLE
Tel.: 05141/72-1201
Fax: 05141/72-1209

Prof. Dr. J. Hotz
OA Dr. Marquard
Dr. H. Leithäuser

Klinikum Chemnitz gGmbH
Medizinische Klinik III - Küchwald
Bürgerstr. 2
09113 CHEMNITZ
Tel.: 0371/333-43050
Fax: 0371/333-43047

CA Dr. Fiedler
Dr. Herbst

Universitätsklinikum Dresden
Med. Klinik und Poliklinik I
Hämatologie/Onkologie
Haus 66 c
Fetscherstr. 74
01307 DRESDEN
Tel.: 0351/458-4190, -4251
Fax: 0351/458-5362, -4367

Prof. Dr. G. Ehninger
Dr. U. Schäkel
Dr. M. Schaich

Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Med. Klinik III
Krankenhausstr. 12
91054 ERLANGEN
Tel.: 09131/853-3447, 9108, 3385
Fax: 09131/853-4770

Prof. Dr. Kalden
Prof. Dr. M. Gramatzki
Dr. G. Helm

St. Franziskus Hospital
Innere Medizin
Waldstr. 17
24939 FLENSBURG
Tel.: 0461/816-224
Fax: 0461/816-225

Prof. Dr. J. G. Saal

Städtisches Klinikum Görlitz
I. Medizinische Klinik
Girbigsdorfer Str. 1/3
02828 GÖRLITZ
Tel.: 03581/370

CA Dr. Wilke
OA Dr: Lehmann
Dr. Novy

Allg. Krankenhaus St. Georg
Abt. Hämatologie
Lohmühlenstr. 5
20099 HAMBURG
Tel.: 040/2890-2005
Fax: 040/2890-4226

Prof. Dr. R. Kuse
Dr. Colberg

Kreiskrankenhaus Hameln
Innere Medizin
Abt. Hämatologie/Onkologie
St.-Maur-Platz 1
31785 HAMELN
Tel.: 05151/97-2396
Fax: 05151/07-2396

Prof. Dr. H. Schmidt
Dr. Buhrmann

St. Marien-Hospital Hamm
Medizinische Klinik
Hämatologie/Onkologie
Knappenstr. 19
59071 HAMM
Tel.: 02381/18-2251
Fax: 02381/18-2152

CA Dr. H. Dürk
Dr. Schmied

Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg
Med. Klinik und Poliklinik V
Hospitalstr. 3
69115 HEIDELBERG
Tel.: 06221/56-8001
Fax: 06221/56-5813

Prof. Dr. A. Ho
Dr. Weber-Nordt

Klinik für Hämatologie/Onkologie
Knochenmarktransplantation
Dr.-Ottmar-Kohler-Str. 2
55743 IDAR-OBERSTEIN
Tel.: 06781/66-1580
Fax: 06781/66-1584

Prof. Dr. A.A. Fauser
Dr. M. Bischoff

Westpfalzlinikum GmbH
Med. Klinik I
Onkologie und Hämatologie
Helmut-Hartert-Str. 1
67655 KAISERSLAUTERN
Tel.: 0631/203-1973
Fax: 0631/203-1548

Prof. Dr. H. Link
OA Dr. Hagmann
Dr. Germann

St. Vincent Krankenhaus
Abt. Hämatologie/Onkologie
Auf dem Schafsberg
65549 LIMBURG/LAHN
Tel.: 06431/292-4331
Fax: 06431/292-4163

Dr. K.-P. Schalk

Medizinische Universität zu Lübeck
Klinik für Innere Medizin
Hämatologie/Onkologie
Ratzeburger Allee 160
23538 LÜBECK
Tel.: 0451/500-2670

Prof. Dr. Th. Wagner
Dr. Weber
Dr. J. Kisro

Klinikum Minden
Abt. Hämatologie/Onkologie
Portastr. 7-9 (PF 3380)
32390 MINDEN
Tel.: 0571/801-4812
Fax: 0571/801-4850

Prof. Dr. H. Bodenstein
OA Dr. J. Tischler

Krankenhaus München-Harlaching
4. Medizinische Abteilung
Onkologie/Hämatologie
Sanatoriumsplatz 2
81545 MÜNCHEN
Tel.: 089/6210-356
Fax: 089/6210-443

Prof. Dr. R. Hartenstein
OA Dr. Brack
Dr. H. Pohlmann

Städtisches Klinikum Nord
5. Med. Klinik
Med. Onkologie/Hämatologie
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 NÜRNBERG
Tel.: 0911/398-3064
Fax: 0911/398-3058

Prof. Dr. Gallmeier
PD Dr. H. Wandt
Dr. Th. Denzel
Dr. K. Schäfer-Eckart

Kreiskrankenhaus Offenburg
Medizinische Klinik II
PF 2440
77614 OFFENBURG
Tel.: 0781/472-2039
Fax: 0781/472-2318

Prof. Dr. F. Hirsch
Dr. G. Köchling
Dr. Dresel

Klinikum Fulda
Med. Klinik 3
Pacelliallee 4
36043 Fulda
Tel.: 0661/845457
Fax: 0661/845452

Prof. Dr. Fassbinder
PD Dr. Höffkes

Diakonie-Krankenhaus
Innere Abteilung
Diakoniestr. 10
74523 SCHWÄBISCH HALL
Tel.: 0791/753-4401
Fax: 0791/753-4910

Prof. Dr. H. Heißmeyer
Dr. Zoller
Dr. Geer

Ev.-Jung-Stilling-Krankenhaus
Medizinische Klinik
Innere Abteilung
Hämatologie/Onkologie
Wichernstr. 40
57074 SIEGEN
Tel.: 0271/333-4569
Fax: 0271/333-4242

PD Dr. E. Jähde

Diakonissenkrankenhaus Stuttgart
Innere Abteilung II
Onkologie
Rosenbergstr. 38
70176 STUTTGART
Tel.: 0711/991-3640
Fax: 0711/991-1090

Prof. Dr. Heidemann
Dr. J. Kaesberger

Robert-Bosch-Krankenhaus
Innere Klinik II
Hämatologie/Onkologie/Immunologie
Auerbachstr. 110
70376 STUTTGART
Tel.: 0711/8101-3547
Fax: 0711/8101-3789

Prof. Dr. Aulitzky
OÄ Dr. B. Löffler
Dr. L. Leimer
Dr. Holocher

Mutterhaus der Borromaerinnen
Innere Medizin I
Feldstr. 16
54290 TRIER
Tel.: 0651/947-2377
Fax: 0651/947-2574

Prof. Dr. Clemens
OA Dr. Mahlberg
Dr. Meuter

Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH
Zentrum für Knochenmarktransplantation
Aukammallee 33
65191 WIESBADEN
Tel.: 0611/577-0 / -607

PD Dr. Schwertfeger
OA Dr. Josten
Dr. Tonndorf

Stadtkrankenhaus Wolfsburg
I. Medizinische Klinik
Station H2B
Sauerbruchstr. 7
38440 WOLFSBURG
Tel.: 05361/80-1280
Fax: 05361/80-1297

Prof. Dr. Engberding
OA Dr. Winter

Kliniken St. Antonius
1. Medizinische Klinik
Carnaper Str. 48
43383 WUPPERTAL
Tel.: 0202/299-2510
Fax: 0202/299-2518

Dr. M. Sandmann
Dr. Seeber
Dr. Hellmann

Medizinische Poliklinik
der Universität Würzburg
Klinikstr. 6/8
97070 WÜRZBURG
Tel.: 0931/201-7084
Fax: 0931/201-7073

Prof. Dr. K. Wilms
Prof. Dr. H. Rückle-Lanz
Dr. Wässa

15 Patientenaufklärung, Einwilligungserklärung

Es liegen verschiedene Aufklärungen für die beiden Altersgruppen entsprechend ihrer Therapiestrategien vor. Das Informationsblatt ist zum Verbleib beim Patienten gedacht. Die Aufklärung über eine eventuelle Transplantation sollte zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen, wenn die Therapieabfolge feststeht.

Siehe Anlage

16 Zytogenetische, morphologische, zytochemische, immunphänotypische und molekularbiologische Diagnostik, Zellbank

Eine Checkliste zur zentralen Diagnostik, Begleitschreiben zum Probenversand und vorgefertigte Abnahme-Sets sind über die Studienzentrale zu erhalten und sollen die Durchführung erleichtern.

16.1 Erstdiagnose

Material insgesamt bei Erstdiagnose: 10-14 ml hep. Knochenmark und 70 ml peripheres hep. Blut sowie 7 ungefärbte Knochenmark- und 5 Blutausstriche.

	Material	Anmerkungen
Zentrale Zytogenetik	- 2-4 ml hep. Knochenmark <u>oder</u> - 10 ml hep. peripheres Blut (bei Blasten > 10%)	In speziellen vorgefertigten Li-Heparin-Mono-vetten
Zentrale Diagnostik Morphologie/ Zellbank/ Molekulargenetik	- 5 ungefärbte Knochenmarkausstriche - 5 ungefärbte periphere Blutausstriche - 6 ml hep. Knochenmark - 40 ml hep. Peripheres Blut	Ausstriche bitte luftgetrocknet, unfixiert, EDTA, kein Heparin, möglichst Quetschpräparate bzw. zellreiche und dünne Knochenmarkausstriche; KM und pB bitte in vorgefertigten Li-Heparin-Mono-vetten
Zentrale Immunphänotypisierung	- 2-4 ml hep. Knochenmark <u>oder</u> - 20 ml hep. Peripheres Blut (bei hoher Blastenzahl) - 2 ungefärbte Knochenmarkausstriche	KM und pB in vorgefertigten Li-Heparin-Mono-vetten

Molekulargenetik	- 2-4 ml hep. Knochenmark <u>oder</u> - 10 ml hep. Peripheres Blut ----- → ggf. bei Leukozyten > 20 Gpt/l bitte zusätzlich 20 ml hep. peripheres Blut (Micro-Array-Assay)	In speziellen vorge-fertigten Li-Heparin-Mono-vetten
------------------	---	---

Aus organisatorischen Gründen empfiehlt sich die Blutentnahme und die Knochenmarkpunktion Montag bis Donnerstag, möglichst vormittags, anschließend Versand per Eilboten oder Kurierdienst an folgende Adressen:

Zentrale Zytogenetik

Dr. U. Pascheberg/ W. Peter
 Gemeinschaftspraxis für
 Laboratoriumsmed.
 Dr. Eberhard und Partner
 Brauhausstr. 4
 44137 Dortmund
 Tel.: 0231/9572-606
 Fax: 0231/9572-636

Dr. E. Krasemann
 Labor Drs. med. Fenner
 Abt. Humangenetik
 Bergstr. 14
 20095 Hamburg
 Tel.: 040/30955-0
 Fax: 040/30955-13

Prof. Dr. Dr. H. Zankl / Dr. B. Thiele
 Institut für Immunologie und Genetik
 am Klinikum Kaiserslautern
 Laborarztpraxis
 Hellmut-Hartert-Str. 1
 67613 Kaiserslautern
 Tel.: 0631/316-700
 Fax: 0631/316-7020 / 21

Dipl. Chem. B. Mohr
 Universitätsklinikum Dresden
 Med. Klinik und Poliklinik I
 Haus 2 d
 Fetscherstr. 74
 01307 Dresden
 Tel.: 0351/458-3377
 Fax: 0351/458-4394

Zentrale Diagnostik - Morphologie, Zellbank etc.

Frau Dr. U. Schäkel
 Universitätsklinikum Dresden
 Med. Klinik und Poliklinik I
 Haus 66 a
 Fetscherstr. 74
 01307 Dresden
 Tel.: 0351/458-4251
 Fax: 0351/458-4367

Zentrale Immunphäotypisierung

Prof. Dr. M. Gramatzki
 Friedrich-Alexander-Universität
 Erlangen-Nürnberg
 Med. Klinik III
 Krankenhausstr. 12
 91054 ERLANGEN
 Tel.: 09131/853-3447, -9108, -3385
 Fax: 09131/853-4770

Molekulargenetik

Dr. Markus Ritter
 Philipps Universität Marburg
 Molekularbiolog. Labor - Hämatologie
 Baldinger Straße
 35033 Marburg
 Tel.: 06421/286-5306
 Fax: 06421/286-6273

16.2 Verlaufsuntersuchungen der zentralen Diagnostik

	Material	Anmerkungen
Frühpunktion nach IT1 (Therapieansprechen)	<u>Zentrale Morphologie</u> - 2 ungefärbte Knochenmarkausstriche - 2 ungefärbte periphere Blutausstriche	Ausstriche bitte luftgetrocknet, unfixiert, EDTA, kein Heparin, möglichst Quetschpräparate bzw. zellreiche und dünne Knochenmarkausstriche;
Remissionsbeurteilung nach IT2	<u>Zentrale Morphologie/Zellbank/ Molekulargenetik</u> - 2 ungefärbte Knochenmarkausstriche - 2 ungefärbte periphere Blutausstriche - 6 ml hep. Knochenmark - 40 ml hep. peripheres Blut	Ausstriche bitte luftgetrocknet, unfixiert, EDTA, kein Heparin, möglichst Quetschpräparate bzw. zellreiche und dünne Knochenmarkausstriche; KM und pB bitte in vorgefertigten Li-Heparin-Monovetten

Remissionsbeurteilung nach IT2	<u>Molekulardiagnostik</u> - 2-3 ml hep. Knochenmark <u>oder</u> - 10 ml hep. peripheres Blut	<u>Bei Patienten mit folgenden Translokationen bei ED:</u> t(8;21), inv16, t(15;17), t(9;22), t(6;9)
Transplantatbeurteilung (nach peripherer Stammzellgewinnung bzw. Knochenmarkentnahme)	<u>Zentrale Morphologie/Zellbank</u> - 1 ml Knochenmark <u>und/oder</u> - 1 ml Leukaphereseprodukt	In speziellen vorgefertigten Li-Heparin-Monovetten
	<u>Molekulardiagnostik</u> - 1 ml Knochenmark <u>und/oder</u> - 1 ml Leukaphereseprodukt	<u>Bei Patienten mit folgenden Translokationen bei ED:</u> t(8;21), inv16, t(15;17), t(9;22), t(6;9)
Vor Konditionierung	<u>Molekulardiagnostik</u> - 2-3 ml hep. Knochenmark <u>oder</u> - 10 ml hep. peripheres Blut	<u>Bei Patienten mit folgenden Translokationen bei ED:</u> t(8;21), inv16, t(15;17), t(9;22), t(6;9)
Verlaufskontrolle (bei Patienten in CR in ½ jährlichen Abstand)	<u>Zentrale Zellbank etc.</u> - 4-6 ml hep. Knochenmark - 20 ml hep. peripheres Blut	In speziellen vorgefertigten Li-Heparin-Monovetten
	<u>Molekulardiagnostik</u> - 2-3 ml hep. Knochenmark <u>oder</u> - 10 ml hep. peripheres Blut	<u>Bei Patienten mit folgenden Translokationen bei ED:</u> t(8;21), inv16, t(15;17), t(9;22), t(6;9)
Bei Rezidiv (bzw. bei Einschluß in ein Rezidivprotokoll entsprechende Materialangaben beachten!)	<u>Zentrale Morphologie/Zellbank etc.</u> - 5 ungefärbte Knochenmarkausstriche - 5 ungefärbte periphere Blutausstriche - 6 ml hep. Knochenmark - 40 ml hep. peripheres Blut	Ausstriche bitte luftgetrocknet, unfixiert, EDTA, kein Heparin, möglichst Quetschpräparate bzw. zellreiche und dünne Knochenmarkausstriche; KM und pB bitte in vorgefertigten Li-Heparin-Monovetten
	<u>Molekulardiagnostik</u> - 2-3 ml hep. Knochenmark <u>oder</u> - 10 ml hep. peripheres Blut	<u>Bei Patienten mit folgenden Translokationen bei ED:</u> t(8;21), inv16, t(15;17), t(9;22), t(6;9)

Aus organisatorischen Gründen empfiehlt sich die Blutentnahme und die Knochenmarkpunktion Montag bis Donnerstag, möglichst vormittags, anschließend Versand per Eilbo-

ten oder Kurierdienst an folgende Adressen:

Zentrale Morphologie, Zellbank etc.

Frau Dr. U. Schäkel
Universitätsklinikum Dresden
Med. Klinik und Poliklinik I
Haus 66 a
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel.: 0351/458-4251
Fax: 0351/458-4367

Molekulargenetik

Dr. Markus Ritter
Philipps Universität Marburg
Molekularbiolog. Labor – Hämatologie
Baldinger Straße
35033 Marburg
Tel.: 06421/286-5306
Fax: 06421/286-6273

Anlagen