

**Idarubicin - Fludarabin - Cytarabin - Granulozyten-Kolonie
stimulierender Faktor (Ida-FLAG) als Reinduktions-
Chemotherapie bei refraktärer und rezidivierter Akuter
Myeloischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter**

Ergebnisse einer multizentrischen Phase-II-Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Florian Manuel Walrafen

aus Bonn

2013

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. G. Fleischhack
2. Gutachter: PD Dr. M. v. Lilienfeld-Toal

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.12.2012

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn,
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Überblick Akute Myeloische Leukämie	9
1.1.1 AML bei Kindern und Jugendlichen	9
1.1.2 Einteilung	9
1.1.3 Prognostische Faktoren	10
1.1.4 Minimale Resterkrankung	11
1.1.5 Resistenzmechanismen	11
1.1.6 Rezidive	12
1.2 Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie	13
1.2.1 Therapie der neu aufgetretenen (<i>deNovo</i> -)AML	13
1.2.2 Therapie der AML-Rezidive	14
1.2.3 Knochenmarks-/Stammzelltransplantation	15
1.2.4 Rezidivtherapie erwachsener Patienten	16
1.2.5 Rezidivtherapie pädiatrischer Patienten	17
1.2.6 Erfahrungen mit der Ida-FLAG-Chemotherapie	17
1.3 Charakteristika der Medikamente im Ida-FLAG-Schema	18
1.3.1 Fludarabin	18
1.3.1.1 Historischer Überblick	18
1.3.1.2 Pharmakokinetik	20
1.3.1.3 Pharmakodynamik	22
1.3.1.4 Synergismus von Fludarabin und Cytarabin	24
1.3.1.5 Toxizität	25
1.3.2 G-CSF	25
1.3.3 Idarubicin	27
1.3.3.1 Pharmakologie und Wirkmechanismus	28
1.3.3.2 Synergismus von Idarubicin und Cytarabin	28
1.3.3.3 Toxizität	29

1.3.4	Cytarabin	29
1.3.4.1	Pharmakologie und Wirkmechanismus	29
1.3.4.2	Toxizität	30
2.	Problemstellung	31
3.	Methoden	32
3.1	Studiendesign	32
3.2	Studiendurchführung	32
3.3	Datenerfassung und Dokumentation	33
3.4	Zytostatische Behandlung	34
3.5	ZNS-Therapie	34
3.6	Supportivtherapie	35
3.7	Erfassung der Nebenwirkungen und Toxizität	36
3.8	Definitionen	36
3.9	Statistische Methoden	38
4.	Ergebnisse	39
4.1	Patienten	39
4.1.1	Patienten-Charakteristika	39
4.1.1.2	Dauer von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv	39
4.1.1.3	Dauer der Erstremission	40
4.1.1.4	FAB-Klassifikation	40
4.1.1.5	Karyotyp der AML-Rezidive	41
4.1.1.6	ZNS-Befall im Rezidiv	41
4.1.1.7	Primärbehandlung und frühere Rezidivtherapie	41
4.1.1.7.1	Primärtherapie	41
4.1.1.7.2	Frühere Rezidivtherapie	42
4.1.1.7.3	Anthrazyklinäquivalentdosis vor Ida-FLAG	43
4.1.1.7.4	Vorangegangene Radiotherapie	43

4.2 Studientherapie	43
4.2.1 Konventionelle Chemotherapie mit Ida-FLAG-/FLAG	43
4.2.2 Intrathekale Chemotherapie	44
4.2.3 Knochenmarks-/Stammzelltransplantation	45
4.3 Ansprechen auf Studientherapie	46
4.4 Überlebensanalysen	50
4.4.1 Überlebensanalyse (EFS, DFS und OS) für alle Patienten	50
4.4.2 Einflussfaktoren auf EFS, DFS und OS	52
4.4.2.1 Einfluss des Alters bei Erstdiagnose auf EFS, DFS, OS	53
4.4.2.2 Einfluss der Rezidivanzahl bei Studieneintritt auf EFS, DFS, OS	55
4.4.2.3 Einfluss des FAB-Typs auf EFS, DFS, OS	57
4.4.2.4 Einfluss der Dauer bis zum Erstrezidiv auf EFS, DFS, OS	59
4.4.2.5 Einfluss der Dauer der Erstremission auf EFS, DFS, OS	61
4.4.2.6 Einfluss des Ansprechens auf die Studientherapie auf OS	63
4.4.2.7 Einfluss einer KMT/PBSCT auf EFS, DFS, OS	64
4.4.3 Cox-Regressionsanalysen	67
4.4.3.1 Cox-Regression für das 5-Jahres-EFS	68
4.4.3.2 Cox-Regression für das 5-Jahres-DFS	69
4.4.3.3 Cox-Regression für das 5-Jahres-OS	69
4.5 Therapiekomplicationen	71
4.5.1 Akute Therapiekomplicationen	71
4.5.1.1 Hämatologische Toxizität	71
4.5.1.2 Nichthämatologische Toxizität	72
4.5.1.3 Akute und subakute Komplikationen der Knochenmarks- /Stammzelltransplantation	76
4.5.2 Langzeitkomplikationen nach Ida-FLAG-Therapie mit Knochenmarkstransplantation / Stammzelltransplantation	78

5. Diskussion	80
5.1 Ida-FLAG in der AML-Therapie	80
5.2 Ergebnisse der Ida-FLAG-Studie	82
5.2.1 Alter bei Erstdiagnose	83
5.2.2 Anzahl der Rezidive	84
5.2.3 Karyotyp und FAB-Typen	84
5.2.4 Dauer bis zum Erstrezidiv	86
5.2.5 Dauer der Erstremission	86
5.2.6 Ansprechen auf die Studientherapie	87
5.2.7 KMT/PBSCT nach Ida-FLAG	88
5.2.8 ZNS-Befall	89
5.2.9 Toxizität	89
5.2.9.1 Hämatologische Toxizität	90
5.2.9.2 Nicht-hämatologische Toxizität	91
5.2.9.3 Frühe Todesfälle	91
5.2.9.4 Toxizität der Knochenmark- und Stammzell-Transplantation	92
5.2.9.5 Langfristige Therapiefolgen	92
5.3 Allgemeine Betrachtungen	92
6. Zusammenfassung	96
7. Anhang	99
8. Literaturverzeichnis	102
9. Danksagung	117

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	absolute neutrophil count (absolute Neutrophilenzahl)
ARA-C	Cytarabin
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CCR	continuous complete remission (anhaltende komplette Remission)
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CMML	Chronische Myelomonozytäre Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	complete remission (komplette Remission)
CR1	first complete remission (Erstremission)
CR2	second complete remission (zweite Remission)
DFS	disease free survival (erkrankungsfreies Überleben)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOC	death of complication (Tod durch Therapiekomplicationen)
DOD	death of disease (Tod durch Grunderkrankung)
EBV	Eppstein-Barr-Virus
ED	early death (Frühtodesfall)
EFS	event free survival (ereignisfreies Überleben)
FAB	French-American-British-Group
F-Ara-AMP	Fludarabin-5'-Dihydrogenmonophosphat
F-Ara-ATP	Fludarabin-5'-Dihydrogentriphosphat
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GvHD	graft versus host disease (Transplantat-gegen-Wirt Abstoßungsreaktion)
HD-Ara-C	hochdosiertes Cytarabin
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen

KMT	Knochenmarkstransplantation
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche
MDR	multi drug resistance (multiple Medikamentenresistenz)
MRD	matched related donor (passender verwandter Spender)
MTD	maximum tolerated dose (maximal tolerierbare Dosis)
MUD	matched unrelated donor (passender unverwandter Spender)
NR	non-responder (refraktärer Patient)
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PBSCT	peripheral blood stem cell transplant (Transplantation peripherer Blutstammzellen)
PCR	polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
Pgp	P-Glykoprotein
PR	partial remission (Partielle Remission)
RNS	Ribonukleinsäure
WHO	world health organization (Weltgesundheitsorganisation)
WT1	Wilms-Tumorsuppressorgen

1. Einleitung

1.1 Überblick Akute Myeloische Leukämie

1.1.1 AML bei Kindern und Jugendlichen

Die Akute Myeloische Leukämie ist mit 15 – 20 % nach der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) die zweithäufigste Leukämieform bei Kindern und Jugendlichen.

Im Erwachsenenalter kehrt sich das Verhältnis zwischen AML und ALL um (80 % AML, 20 % ALL).

Durchschnittlich erkranken in Deutschland jedes Jahr ca. 106 Kinder im Alter unter 15 Jahren an einer AML. Die Inzidenz liegt seit Jahren ziemlich konstant bei 0,7 pro 100.000 Kinder, mit einem Verhältnis Jungen zu Mädchen von 1,1:1 (Kaatsch et al., 2010).

Nach einem Häufigkeitsgipfel in den ersten beiden Lebensjahren fällt die Inzidenz ab und bleibt dann relativ unverändert, bis sie im Jugendalter wieder ansteigt.

1.1.2 Einteilung

Die seit 1986 bestehende Einteilung nach zytomorphologischen und immunologischen Kriterien durch die French-American-British-Group (FAB) ist die zurzeit am weitesten verbreitete Klassifikation der AML (Bennett et al., 1985). Im Jahr 2001 wurde von der World Health Organisation (WHO) die aktuelle Klassifikation veröffentlicht, die sich verstärkt an genetischen und kausalen Maßstäben orientiert und damit prognostischen und therapeutischen Faktoren mehr Gewicht verleiht (Tab. 1) (Creutzig und Reinhardt, 2006).

Subtypen	Blastengröße	Spezielle Merkmale	Zytogenetik ₁	Häufigkeit ₃
FAB M0	Größenvariable Blasten	Immunolog.: CD13, CD33, CD15	normal komplex ₂ t(4;11) Trisomie 8	5,5 %
FAB M1	Mittelgroß	< 10 % Ausreifung der Granulopoese	Normal t(8;21) (q22;q22)	12,9 % (FAB M1 Auer: 7,4 %)
FAB M2	Mittelgroß	> 10 % Ausreifung der Granulopoese	t(8;21) (q22;q22) normal	25,4 % (AML M2 Auer: 19,1 %)
FAB M3	Mittelgroß	Auerbüschel	t(15;17) (q22;q12)	5,1 %
FAB M4	Mittelgroße Myeloblasten, große Monoblasten	> 20 % Monoblasten; > 20 % Myeloblasten	normal 1(9;11) komplex	11,0 %
FAB M4eo	Mittelgroße Myeloblasten, große Monoblasten	Atypische Eosinophile	Inv 16 (p13q22)	6,9 %
FAB M5 monoblastär	Mittelgroß–groß	> 80 % monozytär	t(9;11) normal	20,4 %
FAB M5 monozytär	Groß	> 80 % monozytär	komplex	
FAB M6	Mittelgroß	Erythropoese > 50 % mit Dyserthropoese; Blasten mehr als 30 % der Restmyelopoese	normal Trisomie 8 komplex	3,5 %
FAB M7	Mittelgroß–groß	PAS teils positiv; immunolog.: CD41, CD42b, CD61	Trisomie 8 normal 1(1;22) komplex	9,3 %

Tab. 1: **FAB-Klassifikation der AML** (Creutzig und Reinhardt, 2006) (₁Angaben in Reihenfolge der Häufigkeiten, ₂mehr als 3 Aberrationen, ₃AML-BFM-Studien 93/98 n=838)

Weitere Klassifikationscharakteristika: Zellkern, Zytoplasma, Zytochemie, Immunphänotypisierung, Molekulargenetik

1.1.3 Prognostische Faktoren

Für das Erstellen einer optimalen Behandlungsstrategie, welche zwischen minimal möglicher Toxizität und maximal nötiger Intensität abwägt, ist es nötig, möglichst früh das individuelle Risiko für ein Therapieversagen abzuschätzen.

Bestimmte Karyotypen wie die Translokationen t(8;21) und t(15;17) oder die Inversion inv(16) konnten ebenso wie verschiedene FAB-Subtypen (M1/2 mit Auerstäbchen, M3 und M4eo) als prognostisch günstige Faktoren ermittelt werden.

Demgegenüber scheinen z. B. komplexe Karyotypen, Aberrationen an Chromosom 5 und 7, oder eine Hyperleukozytose (> 100.000 Leukozyten / μ l) für eine ungünstige Prognose zu sprechen (Dastugue et al., 1995; Grimwade et al., 1998; Slovak et al., 2000). Auch ein junges Lebensalter bei Erstdiagnose (< 2 Jahre) wird als ungünstig eingestuft (Buckley et al., 1989).

Ein weiterer wichtiger prognostischer Anhaltspunkt ist das Ansprechen auf die Induktionstherapie, das üblicherweise am Grad der Blastenreduktion im Knochenmark an Tag 15 der Therapie bestimmt wird (Creutzig et al., 1999; Estey et al., 2000).

Prognose	Karyotyp
Günstig	t(8;21) (q22;q22), t(15;17)(q22;q21), inv(16)(p13q22)
Indifferent	andere Karyotypen
Ungünstig	Monosomie 5/del(5q), Monosomie 7, t(6;9), t(9;11), t(9;22), t(11q23) Anomalie von 12p, komplexe Karyotypen

Tab. 2: **Prognose der AML in Abhängigkeit von den Karyotypen** (Creutzig et al., 2005; Harrison et al., 2010; Martinez-Climent et al., 1995; von Neuhoff et al., 2010)

1.1.4 Minimale Resterkrankung

Als minimale Resterkrankung bezeichnet man das Vorkommen von residualen Blasten bei Patienten in morphologischer Remission. Die minimale Resterkrankung hat innerhalb der letzten Jahre bei der prognostischen Einteilung der Patienten hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit von akuten Leukämien zunehmend Bedeutung gewonnen, auch wenn diese geringer bei der AML als bei der ALL zu bewerten ist. Die Diagnose der minimalen Resterkrankung durch molekulargenetische Verfahren wie der Polymeraseketten-Reaktion (PCR)-Analyse oder der Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie bietet die Möglichkeit, die weitergehende Therapie noch genauer an individuelle Bedürfnisse anzupassen (Kern et al., 2004; Kern et al., 2005; Myamura et al., 2004; Perea et al., 2006).

1.1.5 Resistenzmechanismen

Das Entstehen chemoresistenter Subpopulationen von leukämischen Blasten bereitet immer noch große Schwierigkeiten in der Therapie der AML. Diese Art von Zellen hat im Verlauf der Therapie einen selektiven Vorteil gegenüber den nicht-chemoresistenten Blasten und übertrifft

diese in Wachstum und Anzahl. Man unterscheidet zwischen intrinsischer Chemoresistenz, bei der die Blasten bereits auf die primäre Therapie nicht ansprechen, und erworbener Chemoresistenz, bei der die leukämischen Zellen nach initialem Ansprechen auf die Primärtherapie ihre Chemosensibilität sowohl gegenüber der ersten Behandlung als auch anderen Chemotherapeutika verlieren.

Multiresistenzproteine wie das P-Glykoprotein (Pgp), die für den Transport verschiedener Zytostatika aus der Zelle heraus und so für eine niedrigere intrazelluläre Zytostatikakonzentration verantwortlich sind, gelten als wichtige Marker für die Multi-Chemoresistenz (MDR). In mehreren Studien bestätigte sich ihre Rolle als prognostisch ungünstige Faktoren für das Erlangen einer dauerhaften Remission (CCR) (Legrand et al., 1999; Leith et al., 1999).

Frühe Hinweise auf eine Disposition für eine MDR zeigen sich auch in einer erhöhten Expression bestimmter Onkogene (z. B. WT1) (Pui et al., 2011).

1.1.6 Rezidive

Trotz deutlich verbesserter Primärtherapien stellt das Auftreten von Rezidiven bei AML-Patienten immer noch eine der größten Herausforderungen dar. In 50 – 70 % der Fälle kommt es nach dem ersten Erreichen einer kompletten Remission (CR) zu einem Rückfall der Erkrankung. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 12 Monate nach Erreichen der ersten CR auf (Behar et al., 1996; Hann et al., 1997).

Man unterscheidet zwischen intra- und extramedullären Rezidiven. Während Knochenmarks-Rezidive in allen Subtypen der AML auftreten, zeigt sich bei den extramedullären Rezidiven eine Häufung des granulozytischen Sarkoms bei Patienten mit den Aberrationen t(8;21) und inv16 (Ferrara und Del Vecchio, 2002; Ginsberg et al., 2002; Lee et al., 2003). Extramedulläre Rezidive können isoliert oder gemeinsam mit einem intramedullären Rezidiv auftreten. Eine Beteiligung des ZNS mit dem typischen Bild einer meningealen Leukämie kommt beim AML-Rezidiv eher selten vor. (Johnston et al., 2005) Trotzdem hat sich eine generelle Prophylaxe durch eine intrathekale Chemotherapie mit/ohne ZNS-Bestrahlung in der Primärtherapie als sinnvoll erwiesen (Creutzig et al., 1993).

Im Allgemeinen ist die Prognose für Patienten, die nicht auf die primäre Therapie ansprechen oder nach einer ersten Remission rezidivieren, eher ungünstig. Die Prognose ist jedoch stark abhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs. Je länger die erste komplette Remission anhält, desto

größer ist die Wahrscheinlichkeit, nach dem Rezidiv eine zweite komplette Remission zu erreichen. Die Dauer der ersten Remission gilt bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten als wichtigster prognostischer Faktor im Rezidiv – sowohl für das krankheitsfreie Überleben (DFS) als auch für das Gesamtüberleben (OS).

Des Weiteren ist auch bei der rezidierten AML die Einordnung in Gruppen von günstigen oder ungünstigen chromosomalen Aberrationen für den weiteren Verlauf der Erkrankung zu berücksichtigen (Creutzig et al., 1998; Leopold und Willemze, 2002; Stahnke et al., 1998).

1.2 Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie

1.2.1 Therapie der neu aufgetretenen (*deNovo*-)AML

Das Ziel der Therapie ist die Zerstörung der leukämischen Blasten und die Wiederherstellung einer normalen Blutbildung. Verglichen mit der ALL entsteht die AML in früheren Vorläuferzellen der Hämatopoese und weist häufig eine höhere Resistenz auf, so dass eine weitaus intensivere Therapie erforderlich ist.

Die Therapie teilt sich in mehrere Abschnitte auf:

Zunächst erfolgt eine intensive Induktionstherapie, um den Patienten in eine morphologische Remission (CR) zu versetzen. Üblicherweise wird in ein bis zwei Blöcken Cytarabin (100 –200 mg/m² pro Tag für 7 Tage) kombiniert mit einem Anthrazyklin wie z. B. Daunorubicin (45 – 60 mg/m² pro Tag für 3 Tage) und eventuell weiteren Zytostatika wie Etoposid verabreicht.

Mit dieser Form der Therapie werden inzwischen sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten CR-Raten von 80 – 90 % erreicht (Creutzig et al., 2001; Creutzig et al., 2006; Löwenberg et al., 1999; Stevens et al., 1998). Anschließend an die Induktion soll in Konsolidierungs- und Intensivierungsblöcken die erreichte Remission gesichert, die Bildung von Resistenzen verhindert und die Zahl eventuell verbliebener Leukämiezellen weiter reduziert werden. In der Konsolidierungs- und Intensivierungstherapie wird neben anderen Substanzen vor allem hochdosiertes Cytarabin angewendet (Creutzig et al., 2001; Lie et al., 2003).

Es gibt eine Vielzahl weiterer Therapieprotokolle in der Postremissionsphase. Je nach Studie und prognostischen Faktoren der einzelnen Patienten wird zum Beispiel eine mehrere Monate bis

Jahre dauernde Erhaltungstherapie oder auch eine Knochenmarkstransplantation (KMT) mit vorheriger Konditionierungstherapie durchgeführt.

Bei pädiatrischen Patienten wurde mit solchen Konzepten ein geschätztes krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben von bis zu 50 % sowie ein Gesamtüberleben von bis zu 66 % erreicht (Kaspers und Creutzig, 2005).

1.2.2 Therapie der AML-Rezidive

In der Therapie der AML-Rezidive konnten parallel zur Entwicklung der AML-Primärtherapie innerhalb der letzten Jahrzehnte deutliche Fortschritte gemacht werden.

So wurden in neueren Studien mit pädiatrischen Patienten 5-Jahres-Überlebensraten von über 30 % erreicht (Abrahamsson et al., 2007; Aladjidii et al., 2003).

Bisher konnte noch kein einheitlicher Standard für die Behandlung von AML-Rezidiven festgelegt werden, so dass in einer Reihe von Studien eine Vielzahl unterschiedlicher Therapieschemata angewendet wurde (Robak und Wrzesien-Kus, 2002).

Hauptsächlich werden, wie in der Primärtherapie, auf Cytarabin basierende (z. T. hochdosiert) Chemotherapieprotokolle oder neue Substanzen verwendet, die in der initialen Therapie noch nicht eingesetzt wurden, um Resistenzen zu überwinden. Wird eine zweite komplette Remission erreicht, so wird durch eine weitere Intensivierung mit Hilfe einer i. d. R. allogenen Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation versucht, ein langfristiges Überleben zu sichern.

Insbesondere bei Patienten mit einer sehr schlechten Prognose, die beim Einsatz konventioneller Rezidivchemotherapien kaum eine Aussicht auf das Erreichen einer erneuten kompletten Remission hätten, kommen neue Substanzen und Therapiestrategien zum Einsatz.

Zu den neuen Ansätzen zur Therapie der Hochrisiko-AML gehörten in den letzten Jahren unter anderem:

- die Entwicklung neuer Zytostatika – wie z. B. liposomales Daunorubicin (Bieker et al., 2003) – und
- Substanzen, die zur Zelldifferenzierung der leukämischen Blasten führen (Bruserud et al., 2000; Gore et al., 1995)
- Signaltransduktions-Inhibitoren, z. B. Farnesyl-Transferase-Inhibitoren (Karp et al., 2001)
- Immuntherapie und die Entwicklung von Tumorzellvakzinen (Dunussi-Joannopoulos, 2000; Sievers et al., 1999).

Sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivtherapie der AML vollzieht sich im Rahmen der genanalytischen Erkenntnisse der letzten Jahre eine zunehmende Differenzierung auf molekulargenetischer Ebene. Eine somit vermehrte Individualisierung der Therapie trägt zu den steigenden Überlebensraten bei (Pui et al., 2011).

1.2.3 Knochenmarks-/Stammzelltransplantation

Die Knochenmarkstransplantation (KMT) stellt im Rahmen der Rezidivtherapie eine der aggressivsten Herangehensweisen dar. Es wird zwischen allogener und autologer KMT bzw. Transplantation peripherer Blutstammzellen (PBSCT) unterschieden.

Bei der allogenen KMT/PBSCT werden nach einer knochenmarkablativen Konditionierungschemotherapie Stammzellen eines verwandten HLA-identischen oder eines unverwandten HLA-identischen Spenders verabreicht. Trotz einer vergleichbaren antileukämischen Wirksamkeit werden verwandte Spender – falls vorhanden – nichtverwandten Spendern vorgezogen, da Morbidität und Mortalität in diesem Fall noch deutlich geringer sind.

Die starke antileukämische Wirkung der allogenen KMT/PBSCT erklärt sich aus der äußerst intensiven Konditionierungstherapie und dem immunologischen „Graft-versus-leukemia“-Effekt durch die Spenderzellen. „Graft-versus-leukemia“ (Transplantat-gegen-Leukämie) heißt, dass sich die Spenderlymphozyten – im Falle einer allogenen Transplantation – gezielt auch gegen maligne Blasten richten und diese zerstören. Jedoch kommt es auch zu unerwünschten Reaktionen, bei denen das Gewebe des Empfängerorganismus angegriffen wird, der so genannten Graft-versus-Host-Disease (GvHD).

Diese immunologische Spenderzellwirkung und die erhöhte Intensität der Konditionierungstherapie tragen ebenso zu den drastischen Nebenwirkungen bei, die akute (z. B. akute GvHD und Infektionen), aber auch langfristige Folgen (z. B. chronische GvHD, Wachstumsstörungen, neuropsychologische Störungen) haben können (Gordon et al., 1997; Leahey et al., 1999).

Obwohl die transplantationsbedingte Mortalität innerhalb der letzten Jahrzehnte deutlich reduziert werden konnte (Michel et al., 1992), wird vermehrt versucht, die KMT/PBSCT hauptsächlich bei Rezidiv-Patienten anzuwenden, bei denen weniger intensive Therapieoptionen kaum erfolg-versprechend sind (Stevens et al., 1998).

Falls kein allogener Spender verfügbar ist, kann auch eine autologe KMT/PBSCT durchgeführt werden. Hier werden nach einer hochdosierten Konditionierungstherapie vorher entnommene autologe Stammzellen reinfundiert. Da kein GvHD-Risiko besteht, ist die Toxizität im Vergleich zur allogenen KMT geringer.

Gleichzeitig erhöht sich jedoch das Rezidiv-Risiko durch eine mögliche Reinfusion von leukämischen Blasten und wegen des Fehlens des „Graft-versus-leukemia“-Effektes. Die haploidentische KMT/PBSCT von einem Elternteil kommt nur bei Nichtvorhandensein eines allogenen Spenders zum Einsatz, da diese aufgrund der nur teilweisen Übereinstimmung der Gewebemerkmale ein erhöhtes Risiko für eine akute und chronische GvHD und für infektiöse Komplikationen birgt.

Eine bisher noch experimentelle Methode stellt das „in-vitro-purging“ dar. Hier wird seit Ende der 80er Jahre mit verschiedenen Ansätzen an einer in-vitro-Elimination residueller leukämischer Blasten im autolog zu transfundierenden Knochenmark gearbeitet (Abdallah et al., 2002).

1.2.4 Rezidivtherapie erwachsener Patienten

In den letzten Jahren wurden in mehreren prospektiven Phase III-Studien auf Hochdosis-Cytarabin basierende Kombinationschemotherapien an rezidivierten und refraktären Patienten miteinander verglichen. Die CR2-Raten (CR2 = zweite komplette Remission) der Studien variierten zwischen 40 und 89 % mit einer medianen CR2-Dauer von 3 – 25 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 5 – 10 Monaten (Kern et al., 1998; Leopold und Willemze, 2002; Ohno et al., 1994; Thomas et al., 1999; Vogler et al., 1994).

Aufgrund der Heterogenität der Rezidiv-Studien in Aufbau, Dosierungen und Medikamentenkombinationen ist es nur begrenzt möglich, Vergleiche anzustellen. Generell werden bei Erwachsenen ähnliche Raten zweiter Remission (CR2) wie bei pädiatrischen Patienten erreicht, jedoch bleibt sowohl das krankheitsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben weit hinter vergleichbaren Resultaten in pädiatrischen Studien zurück (Thomas et al., 2002).

Neben der Erstremissionsdauer (CR1) – als wichtigsten prognostischen Faktor – wirkt sich das Alter der Patienten sowohl auf die Dauer der CR2 als auch auf die Toleranz einer Therapieintensivierung aus (Kern et al., 2000; Leopold und Willemze, 2002).

1.2.5 Rezidivtherapie pädiatrischer Patienten

Obwohl große Teile pädiatrischer AML-Therapien erfolgreich aus den Erfahrungen mit erwachsenen Patienten abgeleitet werden, ist es wichtig zu berücksichtigen, dass Kinder und Jugendliche eine von Erwachsenen verschiedene Pharmakokinetik, andere Toxizitätsprofile und andere Karyo-/bzw. FAB-Subtyp-Inzidenzen aufweisen (Kaspers und Creutzig, 2005). Gerade im Rahmen verbesserter Langzeitüberlebensraten ist die Verminderung langzeitiger Therapiefolgen, wie z. B. der Kardiotoxizität durch Anthrazykline, wesentlich (Reinhardt et al., 2002).

Trotz einer immer noch sehr ungünstigen Prognose für Rezidivpatienten konnten in den letzten Jahrzehnten in der pädiatrischen Primär- und Rezidivbehandlung durch Therapie-Intensivierung, durch eine verbesserte Supportivtherapie und eine gut koordinierte Logistik deutliche Fortschritte erreicht werden.

Insbesondere die mehrheitliche Einbindung der Patienten in große Studien ermöglicht eine kontrollierte Entwicklung neuer Therapieprotokolle.

So wurden in den AML-BFM-REZ Studien von 1991 und 1993 5-Jahres-Überlebensraten von 21 % erreicht. Abgesehen von den in diesen Studien aufgetretenen erheblichen Nebenwirkungen durch die starke Myelosuppression, konnte zum Beispiel in der AML-REZ-97 Studie eine deutlich verringerte akute Kardiotoxizität bei Einsatz von liposomalem Daunorubicin demonstriert werden (Reinhardt et al., 2002; Stahnke et al., 1998).

Auch in AML-Rezidiv-Studien anderer europäischer Länder konnten die Überlebensraten erhöht werden – in der französischen LAME 89/91-Studie wurden 33 % und in den skandinavischen NOPHO-88 und NOPHO-93 Studien 34 % 5-Jahres-Überlebensraten erreicht (Abrahamsson et al., 2007; Aladjidi et al., 2003).

Die Aussagekraft dieser Studien wird jedoch durch die im nationalen Rahmen zum Teil unvermeidbaren kleinen Fallzahlen deutlich eingeschränkt.

1.2.6 Erfahrungen mit der Ida-FLAG-Chemotherapie

Die Kombinationstherapie aus Fludarabin, Ara-C, Idarubicin und G-CSF (Ida-FLAG) wurde Anfang der 90er Jahre entwickelt, nachdem Versuche mit Kombinationen aus hochdosiertem Ara-C und Fludarabin, sowie hochdosiertem Ara-C und G-CSF bei erwachsenen Patienten erfolgversprechende Ergebnisse gezeigt hatten (Estey et al., 1994; Gandhi et al., 1993). Auch die Kombination von Ara-C mit einem Anthrazyklin wurde vorher schon erfolgreich getestet.

Ida-FLAG (bzw. FLAG-Ida) erwies sich in verschiedenen Studien mit erwachsenen Patienten als effiziente Therapieoption in der Behandlung von AML-Rezidiven. Alle diese Studien beschrieben eine im Vergleich zu anderen Chemotherapie-Protokollen ähnlich gelagerte und in Anbetracht der ungünstigen Prognose akzeptable Toxizität. Neben der starken Myelosuppression waren als nicht-hämatologische Toxizitäten hauptsächlich unklares Fieber und schwere Infektionen, vor allem der Lunge, ausschlaggebend für das Überleben.

In vielen Fällen konnte erst durch die vorangestellte konventionelle Chemotherapie mit Ida-FLAG eine Knochenmarkstransplantation ermöglicht werden (Clavio et al., 2002; De La Rubia et al., 2002; Hashmi et al., 2005; Parker et al., 1997; Pastore et al., 2003; Steinmetz et al., 1999; Yavuz et al., 2006). Das Erreichen einer zweiten Remission variierte bei den AML-Rezidivpatienten zwischen 50 % und 80 %. Die therapieassoziierten Früh Todesfälle (ED = early death) lagen in diesen Studien verhältnismäßig niedrig zwischen 0 % (Parker et al., 1997) und 13 % (Yavuz et al., 2006). Bei therapierefraktären Patienten lag die ED-Rate deutlich höher (Hashmi et al., 2005; Yavuz et al., 2006).

Clavio et al. (2002) erreichten in einer Studie mit 43 unbehandelten *denovo*-AML-Patienten eine CR-Rate von 82 % bei nur einem Früh Todesfall. In der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Ida-FLAG gibt es bisher nur wenig Erfahrung.

Neben der hier vorgestellten Studie (Fleischhack et al., 1998) wurde die Ida-FLAG-Chemotherapie von Yalman et al. (2000) an einer Gruppe von 17 Patienten angewendet, von denen 9 an einem AML-Rezidiv litten. Nur zwei der AML-Rezidiv-Patienten (22,2 %) befanden sich nach zwei Induktionskursen in CR. Die ED-Rate lag mit 29 % sehr hoch.

Auch Łuczyński et al. (2001) wendeten ein Ida-FLAG-Protokoll bei 4 pädiatrischen AML-Patienten an, von denen 2 eine CR erreichten.

1.3 Charakteristika der Medikamente im Ida-FLAG-Schema

1.3.1 Fludarabin

1.3.1.1 Historischer Überblick

Fludarabin (9-β-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine 5'-monophosphate; F-ara-AMP) gehört wie Cytarabin zur Gruppe der Nukleosid-Analoga.

Ursprünglich ein Derivat des Virostatikums Vidarabin (Ara-A), hat sich Fludarabin innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte als hocheffektiver Bestandteil der Therapie akuter und chronischer Leukämien, aber auch anderer maligner hämatologischer Erkrankungen (wie z. B. Non-Hodgkin-Lymphom oder Immunozytom) zunehmend bewährt.

Während der Vorläufer Vidarabin durch die intrazelluläre Adenosindesaminase inaktiviert wird und deswegen kaum antitumorale Wirkung zeigte, erreichte man durch das Anhängen eines Fluor-Atoms eine Resistenz gegenüber dem inaktivierenden Enzym. Dieser Schritt verlängerte die intrazelluläre Halbwertszeit deutlich und machte so das volle zytotoxische Potential des Wirkstoffs nutzbar. Durch das Anhängen einer Phosphatgruppe wurde die Löslichkeit erhöht und Fludarabin damit intravenös applizierbar.

Nachdem *in vitro*-Versuche die Empfänglichkeit von Zellen akuter Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome und anderer Tumore für Fludarabin bestätigt hatten (Brockman et al., 1977; Spriggs et al., 1986), wurden in den achtziger Jahren die ersten klinischen Phase-I/II-Studien an einer Reihe unterschiedlicher Malignome – darunter Brustkrebs (Carpenter et al., 1986), Nierenzellkarzinom, Kolonkarzinom und andere – durchgeführt.

Es zeigte sich jedoch, dass Fludarabin kaum zytotoxische Aktivität bei soliden Tumoren besitzt (Lathan et al., 1988). Gleichzeitig trat in den Studien eine ausgeprägte Myelosuppression als wichtigster dosislimitierender Faktor auf (Hutton et al., 1984).

Dies führte zum Einsatz des Wirkstoffs in Phase I-Studien bei Patienten mit refraktärer akuter Leukämie. Bei diesen Patienten war der Effekt der Myelotoxizität gewollt und daher kein Kriterium zur Bestimmung der maximal tolerablen Dosis (MTD) (Spriggs et al., 1986; Warrell und Berman, 1986).

Stattdessen zeigte sich unter den – im Vergleich zur heutigen Standarddosierung (25–30 mg/m²/Tag1–5) – noch sehr hohen Dosen (> 100 mg/m²/Tag1 – 5) eine schwere Neurotoxizität einhergehend mit Desorientiertheit, Blindheit, Koma und einer hohen Letalität (Cheson et al., 1994; Spriggs et al., 1986). Derartige Nebenwirkungen wurden auch bei anderen Purin-Analoga berichtet, allerdings auch hier nur unter sehr hohen Dosen (Cheson et al., 1994). Die starke Neurotoxizität führte wegen der bei AML notwendigen hohen Dosen schnell zum Verlassen der Mono-Therapie mit Fludarabin in der Behandlung myeloischer Leukämien.

Währenddessen konnte in mehreren Phase-II-Studien zur Fludarabin-Behandlung vorbehandelter erwachsener Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) eine ausgeprägte lymphozytotoxische Wirkung belegt werden (Herrero et al., 1995; Hiddemann et al., 1991;

Sorensen et al., 1997). Im Jahr 1997 erhielt Fludarabin die deutsche und im Jahr 2003 die europäische Zulassung für die Primärtherapie der CLL.

Um den Wirkstoff in Standarddosierung auch gegen myeloische Blasten effizient einsetzen zu können und das Ansprechen der CLL-Behandlung noch zu erhöhen, wurden verschiedene Kombinations-Chemotherapie-Protokolle entwickelt.

So konnten durch Kombination von Fludarabin mit Cyclophosphamid, Cytarabin oder monoklonalen Antikörpern synergistische Effekte genutzt und die zytotoxische Wirkung auf leukämische Blasten erhöht werden (Byrd et al., 2003).

Mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie G-CSF und GM-CSF wurde in verschiedenen Kombinations-Protokollen versucht, den Zellzyklus der leukämischen Blasten zu synchronisieren und diese angreifbarer für die zytostatische Chemotherapie zu machen. Auch sollte hierdurch der therapieinduzierten Myelosuppression und dem Auftreten opportunistischer Infektionen entgegengewirkt werden.

Außer in der direkten antileukämischen Therapie wird Fludarabin in den letzten Jahren vermehrt in der Konditionierung für die allogene Stammzelltransplantation eingesetzt (Stelljes et al., 2005). Hier macht man sich die immunsuppressive Wirkung von Fludarabin zu Nutze und bedient sich zytotoxischer Synergismen durch Kombination mit z. B. Busulfan. Auf diese Weise können die Dosierung der Kombinationspartner möglichst niedrig und die Nebenwirkungen insgesamt gering gehalten werden (Lima et al., 2004).

Inzwischen ist auch eine orale Darreichungsform des Fludarabins (Kanada, Großbritannien) erhältlich, die bei der CLL sich im Vergleich mit der parenteralen Form in Wirksamkeit und Verträglichkeit gleichwertig zu verhalten scheint. Sie ist dazu kostengünstiger und erleichtert dem Patienten die Einnahme.

1.3.1.2 Pharmakokinetik

Fludarabin gelangt nach intravenöser Verabreichung als wasserlösliches Prodrug F-Ara-AMP (Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat) in den Körper. F-Ara-AMP ist bei physiologischem pH negativ geladen und kann nicht in die Zellen aufgenommen werden. Es bleibt jedoch in dieser Form nur wenige Minuten im Plasma nachweisbar und wird dann sehr schnell zu dem Nukleosid F-Ara-A dephosphoryliert (Hersh et al., 1986).

Die an Tumorpatienten durchgeführten Studien beschäftigten sich sowohl mit Bolus-injektionen als auch mit Kurzzeit- und länger andauernden Infusionen von Fludarabin.

Als Standardprotokoll für erwachsene CLL-Patienten setzte sich die tägliche Infusion von 25 – pro Quadratmeter Körperoberfläche über 30 Minuten an fünf aufeinander folgenden Tagen durch. Von der Bolusinjektion wurde Abstand genommen, um zu hohe Plasmakonzentrationen und daraus resultierende Neurotoxizität zu vermeiden.

Für F-Ara-A, den Plasma-Metaboliten des Fludarabins, ergab sich ein drei-phasiges Clearance-Modell (Malspeis et al., 1990). In der ersten Phase mit einer Dispositionshalbwertszeit von 2 – 4 Minuten wurden maximale Plasmaspiegel von $3,5 \pm 1,2$ mmol/ml gemessen. Darauf folgt eine Intermediärphase mit einer Halbwertszeit von 1 – 2 Stunden. Die terminale Halbwertszeit in der Eliminationsphase liegt zwischen 10 und 30 Stunden.

Die Fläche unter der Kurve (Konzentration aufgetragen gegen Zeit = AUC) ist dosisabhängig. Bei Gabe von 50 mg/m² Kurzinfusion über 30 Minuten beträgt die AUC 15 µmol/ml·h und bei Gabe von 100 – 125mg/m² erreicht sie 1060 µmol/ml·h F-ara-A im Plasma (Danhauser et al., 1986). Ebenso dosisabhängig verhält sich die maximale Plasmakonzentration (C_{max}). Bei der Standarddosierung von 25 – 30mg/m² werden C_{max} -Werte von 3 µmol/l erzielt (Gandhi et al., 2002).

In Studien mit pädiatrischen Patienten zeigte sich eine vergleichbare terminale Halbwertszeit, jedoch wurden hier kürzere Zeiten als bei den erwachsenen Patienten für die totale Plasmaclearance gemessen. Als mittleres Verteilungsvolumen bei pädiatrischen Patienten ergab sich $10,8 \pm 3,9$ l/m² (Avramis et al., 1990).

Nach Aufnahme in die Zelle wird die Prodrug F-ara-A von der Deoxycytidinkinase zu F-ara-ATP phosphoryliert. Um seine maximale Konzentration in der Zelle zu erreichen, braucht F-ara-ATP nach Ende der Fludarabin-Infusion ca. 3 – 4 Stunden und fällt dann monophasisch mit einer mittleren Halbwertszeit von 16 Stunden wieder ab (Gandhi et al., 1993).

F-Ara-A wird überwiegend renal (bis zu 60 %) ausgeschieden (Lichtman et al., 2002). Ca. 40 – 60 % der Dosis einer Bolusinjektion bzw. einer halbstündigen Kurzinfusion werden innerhalb der ersten 24 Stunden eliminiert.

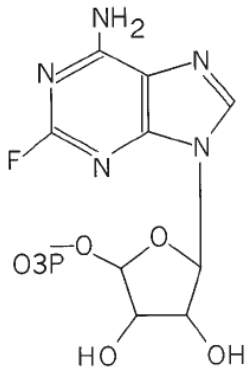


Abb. 1: **Strukturformel von Fludarabin**

1.3.1.3 Pharmakodynamik

Das dephosphorylierte F-Ara gelangt über Nucleosid-Transportsysteme in die Zelle. Diese Carrier zeichnen sich durch unterschiedliche Affinitäten in verschiedenen Zellen aus und können so zumindest teilweise die Zellspezifität und damit auch die geringen gastrointestinalen Nebenwirkungen des Fludarabins erklären. So wurde in Versuchen mit Mäusen Nucleosid-Carrier von Dünndarmmukosazellen mit Nucleosid-Carrier von Leukämiezellen verglichen (Barrueco et al., 1987). Es zeigte sich eine deutlich erhöhte Affinität für die Aufnahme von F-Ara in die leukämischen Blasten, verglichen mit der der Mukosa-Zellen. Ein weiterer wichtiger Faktor auf dem Weg zum zytotoxischen Metaboliten F-Ara-ATP ist die Deoxycytidinkinase, die mit der intrazellulären Phosphorylierung zum F-Ara-AMP die geschwindigkeitslimitierende Reaktion katalysiert. Die erhöhte Konzentration dieses Enzyms in Tumorzellen könnte ein Grund für die selektive Zytotoxizität des Fludarabins sein. Die Enzyme, die die weitere Phosphorylierung über F-Ara-ADP zum F-Ara-ATP vollziehen, wurden bisher noch nicht identifiziert (Gandhi et al., 1993). Nach der Aufnahme von F-Ara in die Zelle und seiner Phosphorylierung zum aktiven Metaboliten F-Ara-ATP besteht dessen Hauptwirkmechanismus – wie aller anderen Nucleosid-Analoga auch – in der Inhibition der DNS-Synthese, was letztendlich zum Zelluntergang führt. Einzigartig ist die Fähigkeit des Fludarabins, auch die RNS-Synthese zu inhibieren. F-Ara-ATP hemmt als alternatives Substrat kompetitiv die folgenden wichtigen Enzyme:

- Ribonucleotidreduktase
- DNS-Primase
- DNS-Polymerase
- DNS-Ligase

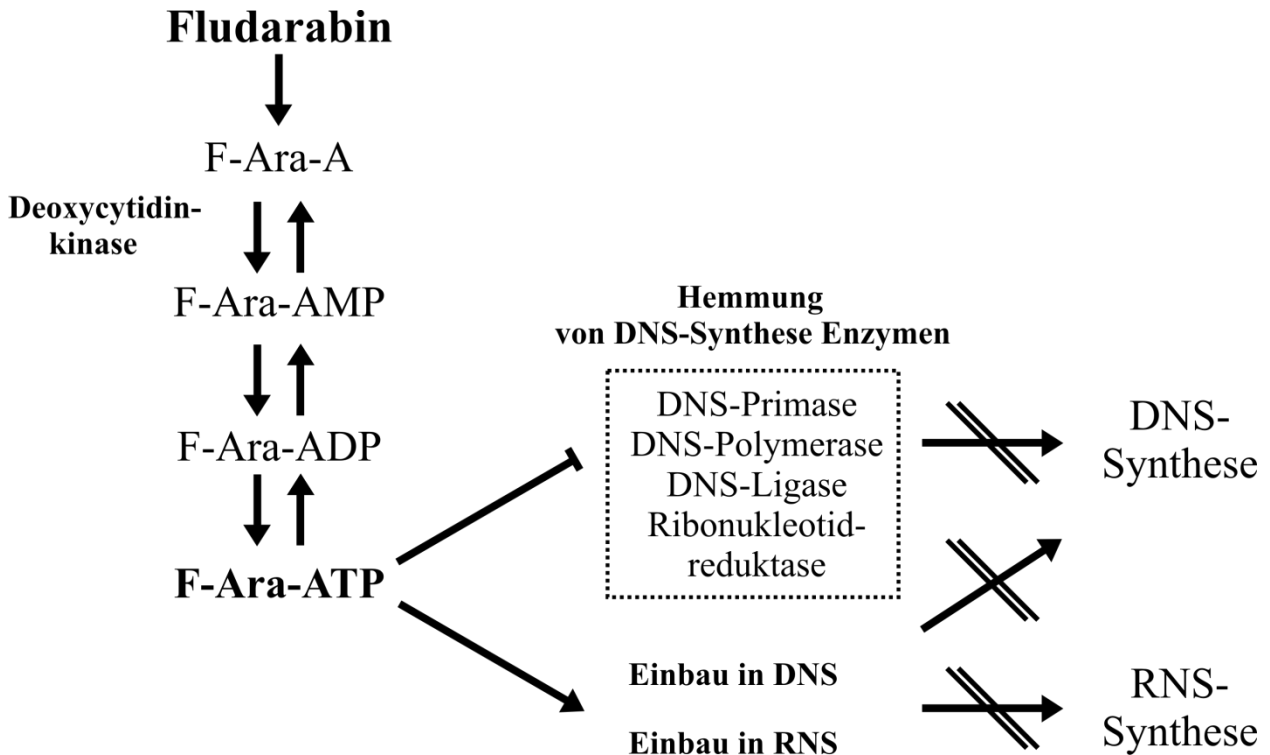


Abb. 2: **Metabolismus und Pharmakodynamik von Fludarabin** Nach Aufnahme in die Zelle wird Fludarabin u.a. durch die Deoxycytidinkinase (geschwindigkeitslimitierender Schritt) in den zytotoxischen Metaboliten F-Ara-ATP umgewandelt. F-Ara-ATP hemmt 4 verschiedene DNS-Synthese Enzyme und sorgt durch seinen Einbau als alternatives Substrat für eine Störung der DNS- und der RNS-Synthese.

Es konkurriert dabei mit dem normalen Desoxyribonukleotid, dem Desoxyadenosin 5'-triphosphat (dATP). Das Verhältnis von dATP zu F-Ara-ATP ist daher für die Zytotoxizität des Fludarabins essentiell.

Durch die Hemmung der Ribonukleotidreduktase wird der zentrale Schritt bei der Synthese der Desoxyribonukleotide blockiert und die zelluläre Konzentration des dATP deutlich gesenkt. Somit fehlen die natürlichen Metabolite für die Replikation und Reparatur der DNS und gleichzeitig wird das mit F-Ara-ATP um die DNS-Synthese konkurrierende Substrat vermindert. Es kommt zu einer Selbst-Potenzierung und zum verstärkten DNS-Einbau von Fludarabin.

Fludarabin wirkt sich auf mehreren Ebenen schädigend auf die DNS-Synthese aus. So wird das Purin-Analogon während der Replikation eines der beiden DNS-Stränge in die sogenannten „Primer“ eingebaut. „Primer“ sind RNS-Oligonukleotide und werden von der DNS-Primase gebildet. Sie dienen als Startpunkte für die Synthese neuer DNS-Stücke durch DNS-Polymerasen. Bei der Integration von F-Ara-AMP kommt es zu einer kompetitiven Hemmung der DNS-Primase und so zu einem Ende des Priming-Prozesses (Parker und Cheng, 1987).

Der Einbau von Fludarabinnukleotiden in die DNS ist der zentrale pharmakodynamische Schritt. Er verhindert eine Verlängerung der DNS-Doppelhelix durch die DNS-Polymerasen α , β , γ und ϵ , indem die Enzyme stark gehemmt werden. Dies führt zu einem direkten Strangabbruch. Der neu entstandene F-Ara-AMP 3'-Terminus ist sehr stabil und macht eine Reparatur durch die DNS-Polymerasen δ und ϵ unmöglich (Plunkett et al., 1993). Diese beiden Reparaturenzyme besitzen Exonuklease-Funktionen und sind an der DNS-Replikation und der DNS-Reparatur beteiligt. Sie binden sich an das künstliche Nukleosid, können es aber nicht entfernen.

Des Weiteren kommt es zu einer Hemmung der DNS-Ligase. Sie ist bei der Replikation und Reparatur der DNS dafür verantwortlich, beide DNS-Stränge wieder mit einander zu verbinden. Sobald sie sich mit einem, in den DNS-Strang integrierten F-Ara-AMP-Molekül verbindet, wird sie gehemmt und die Verknüpfung mit dem anderen Strang ist nicht mehr möglich (Yang et al., 1992).

Zusammengenommen führen diese Prozesse zu einer effizienten Störung der DNS-Reparatur und zu einer völligen Inaktivierung der DNS-Synthese. Ist ein kritisches Ausmaß an F-Ara-Nukleotiden irreversibel in die DNS eingebaut, resultiert die Einleitung des programmierten Zelltodes. Diese verläuft über eine Kaskade mehrerer Kaspasen und endet mit der Apoptose der Zelle (Huang und Plunkett, 1995).

Neuere Studien haben ergeben, dass Purinanaloga, u. a. Fludarabin, auf verschiedenen Signalwegen Kaspasen auch direkt aktivieren können. Dies würde erklären, warum Fludarabin auch in ruhenden Zellen, in denen es nicht in die DNS eingebaut wird, zur Apoptose führen kann (Klöpfer et al., 2004).

Ein weiterer Vorgang, der dieses Phänomen erklärt, ist der bisher nur für Fludarabin bekannte Einbau auch in die RNS und die damit einhergehende Hemmung der RNS-Synthese (Huang und Plunkett, 1991).

1.3.1.4 Synergismus von Fludarabin und Cytarabin

Die Verminderung der natürlichen Desoxyribonukleotide durch Fludarabin führt in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin – Fludarabin wird optimalerweise 4 Stunden vor Cytarabin verabreicht – zum Synergismus der beiden Wirkstoffe. Es kommt zu einem vermehrten Einbau des falschen Metaboliten Ara-CTP in die DNS durch die Senkung der natürlichen dCTP-Konzentration.

Die Hemmung unterschiedlicher, für die DNS-Replikation und die DNS-Reparatur essentieller Schritte durch Fludarabin führt auch zu Synergismen mit anderen DNS-schädigenden Substanzen, wie z. B. Mitoxantron, Cisplatin und Anthrazyklinen (Plunkett et al., 1993).

1.3.1.5 Toxizität

Da die Ausscheidung von Fludarabin indirekt mit dem Serum-Kreatininwert korreliert, sollte die Dosis bei Niereninsuffizienz dem Kreatininwert angepasst werden. Fludarabin wirkt synergetisch mit Cytosinarabinosid und kann dessen Toxizität beträchtlich erhöhen. Nebenwirkungen von Fludarabin bestehen vor allem in einer (in Kombination mit hochdosiertem Ara-C länger anhaltenden) Myelosuppression, Infektionen (v. a. interstitielle Pneumonien), Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen. Andere häufig beschriebene Nebenwirkungen sind Muskelschwäche und Muskelschmerzen, Anorexie, Diarrhoe und gelegentlich Rash. Bei sehr hohen Dosierungen (mehr als das 3fache der empfohlenen Dosis) kann Fludarabin schwere, irreversible, lebensbedrohliche neurologische Schäden mit zerebralen Krampfanfällen, Sehstörungen und Koma verursachen (Cheson et al., 1994; Warell und Berman, 1986). Ebenso besteht initial die Gefahr eines Tumorlysesyndroms. Es sollte daher nur von erfahrenen Onkologen eingesetzt werden. Bezüglich der Langzeitnebenwirkungen ist insbesondere auf opportunistische Infektionen zu achten, da in der empfohlenen Dosis eine langanhaltende T-Helfer-Zell-Depletion auftritt (Carrera et al., 1994).

1.3.2 G-CSF

Der Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) ist ein Glycoprotein und gehört zu den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren.

Diese Wachstumsfaktoren steuern die Proliferation und die Differenzierung von Blutzellen. Angefangen bei pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks bis hin zu ausdifferenzierten Leukozyten, Erythrozyten oder Thrombozyten beeinflussen sie deren Entwicklung und die Wachstumsgeschwindigkeit. G-CSF stimuliert in besonderem Maße die Vorläuferzellen der Granulozyten.

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren werden seit Anfang der 90er Jahre in der Therapie akuter Leukämien verwendet. Dies geschieht vor allem aus zwei Gründen:

Zum einen verkürzen sie die therapieassoziierte Neutropenie (Mayordomo et al., 1995; Wittman et al., 2006) und sollen so dazu beitragen, das Risiko für Infektionen und die damit einhergehende Mortalität zu reduzieren.

Zum anderen sollen sie ruhende leukämische Blasten aus der G₀- in die S-Phase rekrutieren und auf diese Weise ihre Sensitivität gegenüber den Chemotherapeutika erhöhen (Löwenberg et al., 2003).

Befürchtungen, eine proliferationsfördernde Wirkung auf die leukämischen Blasten könnte sich negativ auf die Prognose auswirken, bestätigten sich zunächst nicht; trotzdem wurde die Anwendung bisher größtenteils auf Hochrisiko-Patienten beschränkt (Büchner et al., 1997; Ohno et al., 1990).

In der AML-BFM-98 Studie mit pädiatrischen *deNovo*-AML Patienten (Standardrisiko-Patienten) zeigte sich, dass der Einsatz von Wachstumsfaktoren wahrscheinlich noch vorsichtiger und differenzierter erfolgen muss. Hier fand sich bei Anwendung von G-CSF ein erhöhtes Rezidivrisiko in einer Untergruppe von Patienten mit Überexpression des G-CSF-Rezeptors Isoform IV (Ehlers et al., 2010).

Bei der Untersuchung der Frage, ob nach längerfristiger Behandlung mit Wachstumsfaktoren mehr Sekundärmalignome auftreten, ergaben sich in Studien kontroverse Ergebnisse, so dass auch dieser Zusammenhang weiter überprüft werden sollte (Imashuku et al., 2003; Relling et al., 2003).

In Untersuchungen zum Einsatz von G-CSF als Infektionsprophylaxe bei AML zeigte sich fast durchgehend eine signifikante Verkürzung der Neutropeniedauer, z. T. auch ein verminderter Einsatz von Antibiotika und ein verkürzter Krankenhausaufenthalt. Die Zahl der durch die Myelosuppression ausgelösten schweren Infektionen konnte jedoch nicht verringert werden (Creutzig et al., 2006; Wittman et al., 2006).

Eine erhöhte Empfindlichkeit der Tumorzellen für Chemotherapeutika durch ein G-CSF-„Priming“, also die Gabe von Wachstumsfaktoren vor Beginn der zytotoxischen Therapie, wurde in einer großen randomisierten AML-Studie von Löwenberg et al. 2003 (640 Patienten) bestätigt. Es fand sich 4 Jahre nach der Therapie ein signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben für die Patienten, die außer den Chemotherapeutika (Cytarabin, Amsacrin und Idarubicin) eine Wachstumsfaktor-Vorbehandlung erhalten hatten.

Die erhöhte Sensitivität der leukämischen Blasten nach dem G-CSF-Priming wird in vorausgehenden Studien vor allem durch die Wechselwirkung mit Cytarabin erklärt. So wird Cytarabin nach der Rekrutierung der Zellen in die S-Phase vermehrt in die DNS eingebaut und führt daraufhin zu einer erhöhten Apoptoserate (Bai et al., 1999).

Eine Studie von Hubeek et al. 2004 zur Wechselwirkung von G-CSF mit Fludarabin und Cytarabin an Zellen von pädiatrischen AML-Patienten konnte jedoch keine erhöhte Zytotoxizität durch die Anwendung von G-CSF nachweisen.

Aufgrund der bis heute widersprüchlichen, aber zum Teil doch vielversprechenden Ergebnisse bei der Gabe von Wachstumsfaktoren im Rahmen von AML-Kombinationstherapie-Protokollen sollte ihr Einsatz mit Vorsicht erfolgen und in weiteren Studien eine differenziertere Anwendung überprüft werden.

Besteht bei Rezidivdiagnosestellung bereits ein peripherer Blastenanteil von $>50.000/\mu\text{l}$, sollte erst an Tag 1 mit G-CSF begonnen werden, um den Zytokrit nicht weiter zu erhöhen. Die Dauer der Verabreichung während der Myelosuppression richtet sich nach den peripheren neutrophilen Granulozytenzahlen (ANC) und wird i. d. R. bei $\text{ANC}>1000/\mu\text{l}$ beendet.

Nebenwirkungen von G-CSF äußern sich in Fieber, Knochen- und Gelenkschmerzen sowie Kopfschmerzen und Hautausschlag.

1.3.3 Idarubicin

Idarubicin (4-demethoxydaunomycin) gehört zur zweiten Generation der Anthrazykline.

Die Klasse der Anthrazykline wird bereits seit über 40 Jahren untersucht und weiterentwickelt. Sie besitzen eine hohe Zytotoxizität und zählen zu den effektivsten antineoplastischen Substanzen. Ihre Anwendung wird jedoch durch die toxischen Wirkungen auf gesundes Gewebe – vor allem den Herzmuskel – eingeschränkt.

Als Derivat des Daunorubicins wurde Idarubicin seit Mitte der 80er Jahre in ersten Studien in Monotherapie an leukämischen Patienten untersucht (Daghestani et al., 1985). Im Vergleich mit dem bereits langjährig und in großem Maßstab eingesetzten Vorläufer Daunorubicin ergab sich für Idarubicin in mehreren Studien eine signifikant verlängerte Rate kompletter Remissionen (Berman et al., 1991; Mandelli et al., 1991; Wiernik et al., 1992).

Phase-I und -II Studien mit pädiatrischen Leukämie-Patienten fanden keine erheblichen Unterschiede der Pharmakologie des Idarubicins im Vergleich mit erwachsenen Patienten (Pui et al., 1988; Tan et al., 1987).

1.3.3.1 Pharmakologie und Wirkmechanismus

Idarubicin wird nach Aufnahme in den Körper in den Metaboliten Idarubicinol umgewandelt, welcher nach 4 – 6 Stunden die Konzentration der Muttersubstanz übersteigt und eine deutlich längere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$, 43 – 57 h) als Idarubicin ($t_{1/2}$, 8 – 18 h) aufweist (Pui et al., 1988; Tan et al., 1987).

Der entscheidende Unterschied zu Metaboliten anderer Anthrazykline ist, dass Idarubicinol ebenso wirksam wie die Muttersubstanz ist und deshalb mit geringeren Dosen Wirkspiegel länger aufrecht erhalten werden können.

Die Wirkungsmechanismen von Idarubicin und Anthrazyklinen sind generell vielfältig: so werden nach Aufnahme in die Zelle durch Interkalation DNS-Strangabbrüche induziert und freie Radikale gebildet, die ebenfalls die DNS und andere zelluläre Strukturen schädigen. Als wichtigster Angriffspunkt wird die Topoisomerase II gehemmt. Die Topoisomerase II ist ein Enzym des Zellkernes. Im Laufe der Transkription und der Replikation löst es reversible DNS-Doppelstrangbrüche aus, geht mit den Enden der DNS eine kurzfristige, kovalente Bindung ein und fügt sie schließlich wieder aneinander. Durch die Bildung eines stabilen Komplexes von Anthrazyklin, DNS und Enzym kommt es zu dauerhaften, irreparablen DNS-Strangbrüchen, die schließlich zur Apoptose führen (Alton und Harris, 1993; Binaschi et al., 2001; D'Incalci 1993).

Das Ansprechen auf Idarubicin ist zum einen abhängig von der Teilungsaktivität der leukämischen Blasten (Binaschi et al., 2001), zum anderen wird es von verschiedenen Resistenzmechanismen bestimmt. Neben der Expression des Multidrug-Resistance-Genes (MDR1), das zu einem verstärkten Transport der Zytostatika aus der Zelle heraus führt, bildet vor allem die Veränderung der Topoisomerase II-Expression einen entscheidenden Resistenzmechanismus.

1.3.3.2 Synergismus von Idarubicin und Cytarabin

In der Kombinationstherapie von Idarubicin und Cytarabin kann durch den Synergismus beider Substanzen die Zytotoxizität erhöht werden. Nach dem Einbau von Cytarabin in die DNS verursacht es dort Strangbrüche, anschließend sorgt die Hemmung der Topoisomerase durch

Idarubicin für eine Störung der Reparaturmechanismen und es kommt zu einer erhöhten Apoptoserate (Glasmacher 1995, unpubliziert).

1.3.3.3 Toxizität

Akute Nebenwirkungen von Idarubicin sind Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Mukositis im Mund und gesamten Magen-Darm-Trakt, Dermatitis und Myelosuppression. Wegen seiner Kardiotoxizität sollte es nur nach Berücksichtigung der kumulativen Dosen der bisherigen Anthrazyklinvorbehandlung verabreicht werden. Bei einer persistierenden shortening fraction (SF) von $< 28\%$ im Echokardiogramm sollte es nicht angewendet werden. Ebenso sind bei Leberfunktionsstörungen mit schwergradiger Hyperbilirubinämie Dosisreduktionen vorzunehmen.

1.3.4 Cytarabin

Cytarabin (1- β -D-Arabinosylcytosin, Ara-C) ist ein synthetisches Pyrimidin-Nukleosid-Analogon. Es wird bereits seit 1968 in der Behandlung akuter Leukämien eingesetzt und hat sich besonders in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie als eine der effektivsten Substanzen etabliert (Braess et al., 2000; Hiddemann 1991).

Da Cytarabin nur eine sehr kurze Halbwertszeit besitzt und sich seine Aktivität auf Zellen in der S-Phase des Zellzyklus beschränkt, ist eine effiziente Anwendung stark von Dosis und Therapieprotokoll abhängig (Estey et al., 1993). Die Dosis-Wirkung-Beziehung wurde in einer großen Anzahl klinischer Studien ausführlich untersucht.

1.3.4.1 Pharmakologie und Wirkungsmechanismus

Cytarabin wird nach intravenöser Verabreichung im Plasma schnell zu dem inaktiven Metaboliten Uracilarabinosid deaminiert. Dies geschieht durch die größtenteils in der Leber gebildete Cytidin/Deoxycytidin-Deaminase. Die Elimination verläuft nach geringen und mittleren Dosen biphasisch mit einer terminalen Halbwertszeit von 30 – 60 Minuten. Nach der Gabe von hochdosiertem Cytarabin schließt sich eine dritte Phase mit bis zu 6 Stunden Dauer an, eventuell verursacht von einer Hemmung des Ara-C-Stoffwechsels durch erhöhte Ara-U-Spiegel (Capizzi et al., 1983; Ho und Frei, 1971; Ho, 1973).

Die Plasmaspiegel des Ara-C verhalten sich proportional zur verabreichten Dosis, lassen aber keine direkte Aussage über die intrazellulären Konzentrationen des aktiven Metaboliten Ara-CTP

zu. Während Ara-C bei niedrigen Dosen (Plasmakonzentration $< 2 \mu\text{mol/l}$) über Nukleosidcarrier in die Zelle transportiert wird, kommt es bei hohen Dosen (Plasma-konzentration $> 5 \mu\text{mol/l}$ oder μM) zur carrier-unabhängigen Diffusion durch die Zellwand (Capizzi et al., 1985; Hiddemann 1991; Wiley et al., 1985).

Intrazellulär wird Ara-C in drei Schritten zu dem wirksamen Metaboliten Ara-CTP phosphoryliert. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt wird von der Deoxycytidinkinase katalysiert, die ihre höchste Aktivität in der mittleren und späten S-Phase erreicht und so hauptsächlich in proliferierenden Zellen hohe Ara-CTP-Konzentrationen bildet (Takimoto et al., 1989; Wiley et al., 1985).

Der wichtigste Wirkmechanismus des Ara-CTP ist der Einbau des Nukleosidanalogons in den DNS-Strang. Hier führt es zu einer Verlangsamung der DNS-Synthese und zu Kettenabbrüchen mit anschließender Apoptoseinduktion (Avramis et al., 1987; Kufe et al., 1984). Zusätzlich wird die DNS-Polymerase kompetitiv gehemmt und so eine DNS-Reparatur effektiv verhindert (Crisp et al., 1996; Gedik und Collins, 1991).

Des Weiteren ergaben Zellversuche eine Störung der Phospholipid- und Glykopeptidsynthese durch den falschen Metaboliten (Hindenburg et al., 1985).

Diesen zytotoxischen Effekten stehen verschiedene Resistenzmechanismen gegenüber. So ist die Wirkung auf Zellen, die sich nicht in der S-Phase des Zellzyklus befinden, stark vermindert (zellkinetische Resistenz). Zu den zellbezogenen Resistenzmechanismen gehören der eingeschränkte Nukleosid-Carrier-Transport in die Zelle, die verminderte Synthese des Ara-CTP durch einen Deoxycytidinkinase-Mangel und ein vermehrter Abbau des Ara-CTP durch einen Anstieg der intrazellulären Deoxycytidin-Deaminase (Chan 1989; Sarkar et al., 2005).

1.3.4.2 Toxizität

Hochdosiertes Cytarabin (HD-Ara-C) verursacht eine lang anhaltende Myelosuppression. Häufige akute Nebenwirkungen bestehen vor allem in dem sogenannten „Cytarabin-Syndrom“ mit Fieber, Muskel- und Knochenschmerzen, makulopapulösem Ausschlag, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe und Konjunktivitis. In Kombination mit Fludarabin ist insbesondere auf neurologische (v. a. zerebelläre) Symptome und auf das Auftreten interstitieller Pneumonien zu achten.

2. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der multizentrischen Ida-FLAG Chemotherapie-Studie bei rezidivierender und refraktärer akuter myeloischer Leukämie vorgestellt. Verschiedene Patientencharakteristika (Alter bei Erstdiagnose, Rezidivanzahl bei Studieneintritt, FAB-Typ, Dauer bis zum Erstrezidiv, Dauer der Erstremission), das Ansprechen auf die Studientherapie, sowie eine im Anschluss an die Chemotherapie durchgeführte Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation wurden bezüglich ihres Einflusses auf das ereignisfreie, das krankheitsfreie, sowie das Gesamtüberleben der Patienten überprüft.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der Therapiesicherheit; mögliche Gründe und Risikofaktoren für Therapiekomplicationen und akute sowie chronische Behandlungsnebenwirkungen werden kritisch diskutiert.

Die Ergebnisse werden in den Kontext der aktuellen Literatur zur Behandlung refraktärer und rezidivierender AML bei Kindern und Jugendlichen gestellt.

Das Ziel der Arbeit besteht in der Ermittlung der Bedeutung der vorgestellten Studientherapie für die aktuelle und zukünftige Behandlung von AML-Rezidiven bei pädiatrischen Patienten.

3. Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als offene, kooperative, multizentrische Untersuchung geplant. Sie entspricht in ihrem Design einer klinischen Phase II-Prüfung einer Kombinationschemotherapie. Es wurden Patienten aus 19 verschiedenen Kliniken in Deutschland und Österreich aufgenommen. Die Studie wurde von Februar 1994 bis April 2001 durchgeführt. Die Nachbeobachtung erfolgte bis Februar 2006.

Eingeschlossen wurden

1. Patienten mit einer AML und 1. Rezidiv sowie Ersttherapie nach AML-BFM-87 bzw. -93 oder vergleichbarer Therapie, die jünger als 18 Jahre und nach Ersttherapie eine Erstremission erreicht hatten.
2. Patienten mit 2. AML-Rezidiv oder therapieresistenter AML mit vorangegangener Rezidivbehandlung nach AML-REZ-BFM-93.
3. Patienten mit einer therapieresistenten AML unter der Ersttherapie gemäß AML-BFM-93.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit schwerer, nicht beherrschter Infektion bei Rezidivdiagnose oder schwerer Organinsuffizienz (renal, kardial, pulmonal oder hepatisch, WHO-Toxizitätsgrad 4) bzw. schwerer neurologischer Vorschädigung.

Die Behandlung wurde mit einem oder mehreren Blöcken durchgeführt, die entweder aus einem Ida-FLAG- oder einem FLAG-Regime bestanden. Im Anschluss bestand bei Erreichen einer zweiten kompletten Remission die Empfehlung zur allogenen bzw. autologen Knochenmarks- bzw. peripheren Blutstammzelltransplantation.

3.2 Studiendurchführung

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der aktuell gültigen Version der Deklaration von Helsinki durchgeführt und vor Start durch die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Bonn geprüft und positiv bewertet.

Vor Einschluss in die Studie wurden die Sorgeberechtigten des Patienten und bei Einwilligungsfähigkeit der Patient selbst über den experimentellen Charakter der Studie und die potenziellen Risiken der Therapie unterrichtet und jeweils das schriftliche Einverständnis zur

Studientherapie eingeholt. Für die Teilnehmer der Studie wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen.

3.3 Datenerfassung und Dokumentation

Die Patientendaten zur konventionellen Rezidivchemotherapie wurden in einer Datenbank der Kinderklinik des Universitätsklinikums Bonn und die Daten zur Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation sowie langfristigen Nachbeobachtung in einer Datenbank der deutschlandweiten AML-Studienleitung der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover dokumentiert.

Folgende Daten wurden erfasst:

- Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, AML-Subtyp nach FAB-Klassifikation, AML-Manifestation bei Primär- und Rezidivdiagnose, Alter bei Erst- und Rezidivdiagnose, ZNS-Befall, Karyotyp der AML)
- Art und Umfang der Primärtherapie,
- Art und Umfang der Rezidivtherapie vor der Studientherapie (inkl. Ort und behandelnder Arzt)
- Art und Umfang der Studientherapie (Ida-FLAG, FLAG, intrathekale Therapie)
- Prophylaktische bzw. Supportivtherapie
- Art und Umfang der Therapie nach der Studientherapie, inklusive der Art der durchgeführten Knochenmarks- und Stammzelltransplantation sowie der Konditionierungstherapie
- Ansprechen auf die Studientherapie
- Dauer und Art der Remissionen
- Akute Toxizität sowie Komplikationen während und nach der Studientherapie
- Chronische Nebenwirkungen/Langzeitfolgen der Studientherapie und weiteren Nachbehandlung, inklusive der Langzeitfolgen der durchgeführten Knochenmarks- und Stammzelltransplantation
- Zeitpunkt von Follow-Up-Untersuchung bzw. Tod sowie Todesursache.

3.4 Zytostatische Behandlung

Die Behandlung mit dem **Ida-FLAG-Block** bestand aus der Verabreichung von

(1) 30 mg/m²/d Fludarabin über eine 30-minütige intravenöse Infusion täglich an vier aufeinander folgenden Tagen von Tag 1 bis 4,

(2) der Gabe von 2000 mg/m²/d Cytarabin über eine dreistündige intravenöse Infusion täglich an vier aufeinander folgenden Tagen von Tag 1 bis 4 – beginnend jeweils vier Stunden nach dem Beginn der Fludarabin-Infusion,

(3) 12 mg/m² Idarubicin über eine einstündige intravenöse Infusion täglich an drei aufeinander folgenden Tagen von Tag 2 bis 4 – beginnend jeweils eine Stunde vor der Cytarabin-Infusion.

Außerdem wurden

(4) 400 µg/m² G-CSF täglich subkutan verabreicht von Tag 0 bis zu dem Tag, an dem die Gesamtzahl der ANC mehr als 1,0 x 10⁹/l betrug.

Der **FLAG-Block** bestand aus einer Kombinations-Chemotherapie aus Fludarabin, Cytarabin und G-CSF – mit einer dem Ida-FLAG-Block identischen Dosierung, jedoch ohne Idarubicin.

Medikament	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
G-CSF 400 µg/m ² , s.c. bis ANC > 1,0x10 ⁹ µl	◆	◆	◆	◆	◆
Fludarabin 30 mg/m ² , i.v. über 30 min.		◆	◆	◆	◆
ARA-C 2000 mg/m ² , i.v. über 3 h jeweils 4 h nach Fludarabin		◆	◆	◆	◆
Idarubicin 12 mg/m ² , i.v. über 1 h jeweils 3 h nach Fludarabin			◆	◆	◆
ZNS-Therapie (intrathekale Triple- Injektion: Methotrexat, Prednisolon, Cytarabin)	◆				

Tab. 3: **Regime des Ida-FLAG-Therapie-Blocks** (FLAG-Therapie-Block nach gleichem Schema ohne Idarubicin)

3.5 ZNS-Therapie

Als prophylaktische ZNS-Therapie wurde neben dem IDA-FLAG- bzw. FLAG- Block eine einmalige, intrathekale altersabhängige Triple-Injektion (Methotrexat, Prednisolon, Cytarabin) mittels Lumbalpunktion empfohlen (Tab. 4).

Bei Vorliegen eines ZNS-Rezidives wurde eine Triple- Injektion intrathekal an Tag 0 des jeweiligen Therapieblocks und weitere intrathekale Triple-Injektionen in wöchentlichen Abständen bis zum Tumorzellclearing empfohlen.

Alter	Methotrexat	Prednisolon	Cytarabin
< 1 Jahr	6 mg	4 mg	20 mg
1 – 2 Jahre	8 mg	6 mg	20 mg
2 – 3 Jahre	10 mg	8 mg	26 mg
> 3 Jahre	12 mg	10 mg	30 mg

Tab. 4: Dosierungen der intrathekalen Triple-Injektionen in Abhängigkeit vom Alter

3.6 Supportivtherapie

Während den Ida-FLAG (bzw. FLAG)-Therapieblöcken wurden zur Reduktion von Nebenwirkungen und zum Schutz vor Infektionen eine Reihe von antibiotischen, antimykotischen, antiviralen sowie antiemetischen Medikamenten verabreicht.

Die empfohlene Supportivtherapie bestand in (1) Flüssigkeitssubstitution, Alkalisierung des Urins und der Gabe von Allopurinol bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Tumorlysesyndrom, (2) Kortikoid-Augentropfen (Dexamethason, Beginn direkt vor der ersten Cytarabin-Infusion, anschließend alle 6 Stunden, letzte Gabe 12 Stunden nach der letzten Cytarabin-Infusion), (3) orale antimikrobielle Prophylaxe mit Cotrimoxazol [5 mg/kg Körpergewicht (KG) in 2 Einzeldosen, drei Mal pro Woche], einem Antimykotikum (Nystatin 10⁵ Einheiten 4x täglich oder Fluconazol 3-4 mg/kg KG täglich) sowie nicht-resorbierbaren Antibiotika (Paromycin 4x 10 – 20 mg/kg KG täglich) und einer antiemetischen Prophylaxe.

Als weitere prophylaktische Antibiotika wurden z. T. Colistin, Neomycin, Roxithromycin oder Cefuroxim verabreicht. Auch wurden zusätzliche Antimykotika wie intravenöses Amphotericin B und Itraconazol gegeben.

Zur Infektionsprophylaxe wurden des Weiteren CMV-Immunglobuline sowie 7S-Immunglobuline verabreicht. Zusätzlich erfolgte die Gabe von Vitamin B6 zur Polyneuropathie-Prophylaxe. Als Antiemetika wurden Ondansetron oder Tropisetron appliziert.

3.7 Erfassung der Nebenwirkungen und Toxizität

Die Nebenwirkungen und die Toxizität der Ida-FLAG-/FLAG-Therapie wurden auf Case-Report-Forms dokumentiert und nach dem System der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Ausprägungsgrade von 0 bis 4 eingeteilt (World Health Organization, 1980). Es wurden hämatologische und nicht-hämatologische bzw. Organtoxizitäten erfasst.

Bei Start eines neuen Therapieblocks bzw. der Knochenmarks-/Stammzelltransplantation mussten schwere Organtoxizitäten der Haut, des Magen-Darm-Traktes, der Leber, der Niere, des ZNS und des Herz-Kreislaufsystems bzw. Infektionen (WHO-Grad 3 und 4) abgeklungen sein.

Aufgrund des potenziell erhöhten Risikos für eine schwere Kardiotoxizität wurden regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt, d. h. vor Start eines jeden Therapieblocks, vor der Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation und nachfolgend jährlich.

Die langfristige Nachsorge der Patienten erfolgte entsprechend den Richtlinien des transplantierenden Zentrums. Hier wurden Blutbilder, Organtoxizitäten, endokrinologische Störungen und Zeichen einer chronischen GvHD erfasst.

3.8 Definitionen

Die Definitionen der diagnostischen Kriterien orientieren sich an den in den AML-BFM-Studien gültigen Definitionen.

Die **komplette Remission** (CR) wurde, mit leichten Abweichungen, nach den Kriterien der „Cancer and Leukemia Group B“ (CALGB) definiert.

Definition der CR: Vorliegen von weniger als 5 % leukämischer Blasten im Knochenmark bei gleichzeitigen Zeichen normaler Hämatopoese im Knochenmark und eindeutigen Zeichen einer Regeneration der normalen Blutbildung im peripheren Blut (Thrombozyten $> 80 \times 10^9/l$ ohne Transfusionen; ANC $> 1,0 \times 10^9/l$). Kein Hinweis auf das Vorliegen leukämischer Blasten im peripheren Blut oder extramedullärer Manifestationen.

Da es bei vielen Patienten nach der intensiven Therapie nur langsam zu einer Regeneration der Blutbildung – vor allem der Thrombozyten – kommt, wurden die geforderten Thrombozytenzahlen geringer angesetzt als in den ursprünglichen CALGB-Kriterien (Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$) (Cheson et al., 2003).

Die **Partielle Remission** (PR) wurde definiert als Regeneration der Hämatopoese mit Thrombozyten $< 80 \times 10^9/l$, ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ ohne transfusionsbedürftige Anämie. Des Weiteren wurden eine Reduktion des initialen Blastenanteils im Knochenmark auf Werte zwischen 5 – 25 %, bzw. eine Reduktion um 50 % bei initialen Blastenanteilen zwischen 20 und 49 % verlangt. Primär nachweisbare extramedulläre Manifestationen mussten sich zurückgebildet haben.

Das **Nichtansprechen** auf die Therapie (NR) galt für alle Patienten, die keine CR oder PR erreichten und die ersten 6 Wochen überlebten. Ebenso wurden Patienten, die die CR-Kriterien kürzer als 4 Wochen lang erfüllten, als NR klassifiziert.

Als **Frühtodesfall** (ED) wurde ein Versterben der Patienten vor oder während der ersten 6 Wochen der Behandlung definiert. Das Ansprechen auf die Therapie wurde, wenn möglich, auch bei diesen Patienten an Tag 15 anhand der im Knochenmark vorhandenen leukämischen Blasten überprüft ($\leq / > 5 \%$).

Da die Hauptursache des ED in jeder einzelnen Phase der Behandlung unterschiedlich sein konnte, wurde ED noch einmal unterteilt in a) ED vor Beginn der Behandlung, b) ED während und nach dem ersten Therapie-Block (≤ 14 Behandlungstage), c) ED während der Knochenmarksaplasie an Tag 15 – 42, d. h. bevor es normalerweise zu einer Regeneration des Knochenmarks kommt.

Diese Einteilung berücksichtigt sowohl die Frühtodesfälle wegen initialer Probleme wie Hyperleukozytose oder Leukostase als auch solche aufgrund der Aplasie im Anschluss an die Behandlung.

Als **Dauer des ereignisfreien Überlebens** (EFS) wurde der Zeitraum vom Datum der aktuellen Rezidivdiagnose bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt oder bis zum ersten Ereignis (Ausbleiben der Remission, resistente Leukämie, Rezidiv, sekundäres Malignom oder Tod jeglicher Art) berechnet.

Sofern Patienten keine komplette Remission erreichten, wurde dies als Misserfolg der Behandlung angesehen und das EFS mit der Zeitdauer Null angesetzt.

Für die **Dauer des krankheitsfreien Überlebens** (DFS) wurde die Zeit vom Datum der CR-Diagnose nach der aktuellen Rezidivtherapie bis zum ersten Ereignis (erneutes Rezidiv, sekundäres Malignom, Tod jeglicher Art) berechnet.

Die Dauer der **andauernden kompletten Remission** (CCR) wurde als Zeit zwischen dem Datum der CR-Diagnose nach Rezidiv und dem letzten Beobachtungszeitpunkt definiert.

Das **Gesamtüberleben** (OS) wurde definiert als Zeit zwischen dem Beginn der der aktuellen Rezidivtherapie und dem letzten Beobachtungszeitpunkt oder dem Tod jeglicher Art (Cheson et al., 1990; Creutzig et al., 2005).

3.9 Statistische Methoden

Die Analyse der gesammelten Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Version 14 durchgeführt. Zur Beschreibung der Daten wurden Anzahl bzw. Häufigkeit, Minimum, Maximum, Konfidenzintervall des Medians und Standardfehler des Medians verwendet. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und aufgrund von nicht sicher normalverteilten Werten wurde statt des Mittelwertes der Median gebraucht.

Für die Überlebensanalysen (EFS, DFS, OS; Dauer der CCR) wurde die Überlebensfunktion nach Kaplan Meier genutzt.

Hierbei wurden diejenigen Fälle als zensiert gewertet, in denen die Beobachtung beendet wurde (z. B. durch Versterben oder durch den letzten Beobachtungszeitpunkt) bevor das jeweilige zentrale Ereignis (je nach Analyse Tod, Rezidiv oder Erkrankung) eintreten konnte (Bühl, 2008). Zur vergleichenden Analyse der Überlebensfunktionen von 2 oder mehr Gruppen wurde der Log-Rank-Test herangezogen.

Zur Abschätzung des Einflusses unterschiedlicher Variablen auf das Überleben wurde die Cox-Regressionsanalyse eingesetzt. Die Variablen wurden rückwärts schrittweise in die Analyse aufgenommen.

Für die Analysen der Daten wurde ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ festgelegt.

Die Güte des statistischen Modells wurde jeweils mit dem Log-Likelihood-Ratio-Test überprüft.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

4.1.1 Patienten-Charakteristika

In die vorliegende multizentrische Studie sind die Daten von insgesamt 45 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie eingeflossen. Die Patienten wurden im Zeitraum von Februar 1994 bis Juni 2001 mit dem Ida-FLAG- bzw. mit dem FLAG-Schema behandelt.

Vor Therapiebeginn wurde die Rezidivdiagnose jeweils durch eine Knochenmarkspunktion und ggf. Lumbalpunktion histologisch bestätigt.

Alle Patienten mit vorbestehenden, lebensbedrohlichen Organinsuffizienzen (renal, kardial, pulmonal oder hepatisch) oder gravierenden Infektionen (septischer Schock oder Multiorganversagen, WHO-Grad 4) wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Daten von 45 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML konnten ausgewertet werden. Ein weiterer AML-Patient konnte aufgrund einer unzureichenden Dokumentation nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Drei weitere mit dem Therapieschema Ida-FLAG/FLAG behandelte Patienten wurden nicht in die Auswertung aufgenommen, da ihre Erkrankung (ein Patient mit einer biphänotypischen Leukämie und zwei Patienten mit einem MDS im Blastenschub) nicht das Einschlusskriterium des Vorliegens einer refraktären oder rezidivierten AML erfüllten.

Bei dem im Rahmen der Studie behandelten Rezidiv der 16 weiblichen und 29 männlichen Patienten handelte es sich in 39 Fällen um das erste Rezidiv, in 2 Fällen um das Zweitrezidiv. 4 Patienten, die nicht auf die Primärtherapie angesprochen hatten, wiesen bei Studieneintritt eine refraktäre AML auf.

Das Alter der Patienten lag bei Diagnose des aktuellen Rezidives zwischen 0,8 und 17,5 Jahren (Median 7,3 Jahre). Erstmalig diagnostiziert worden war die AML jeweils im Alter von 0,5 bis 17,2 Jahren (Median 6,0 Jahre).

4.1.1.2 Dauer von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv

Die mediane Dauer von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv betrug 10,45 Monate (n=41, Streubreite: 3,2 – 40,5 Monate, 4 Patienten mit refraktärer Erkrankung wurden hier

ausgeschlossen). Bezogen auf den Erstdiagnosezeitpunkt waren 11 Patienten (24,4 %) refraktär oder rezidierten innerhalb < 6 Monate nach Erstdiagnosestellung (sehr frühe Rezidive), jeweils 17 Patienten (je 37,8 %) rezidierten innerhalb von ≥ 6 bis < 12 Monaten (frühe Rezidive) bzw. ≥ 12 Monate (späte Rezidive) nach Erstdiagnosestellung.

4.1.1.3 Dauer der Erstremission

Die mediane Dauer der Erstremission (Dauer von Erreichen der ersten kompletten Remission (CR bis zum ersten Rezidiv für alle nicht refraktären Patienten, n=41) betrug 8,1 Monate (Streubreite 1,3 bis 38,5 Monate). Neben den 4 refraktären Patienten (8,9 %), die nie eine Erstremission erreichten, rezidierten 15 Patienten (33,3 %) innerhalb einer sehr kurzen Erstremissionsdauer von jeweils < 6 Monaten. Jeweils 13 Patienten (je 28,9 %) hatten eine Erstremissionsdauer von ≥ 6 bis < 12 Monaten bzw. ≥ 12 Monate.

4.1.1.4 FAB-Klassifikation

Die Einteilung der Patienten nach den Kriterien der French-American-British-Group (FAB) zeigte, dass die Mehrheit der Patienten die FAB-Typen M2 (10 Pat.), M4 (11 Pat.) und M5 (11 Pat.) aufwies. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in dieser Einteilung die Subtypen M4 und M4Eo sowie M5a und M5b jeweils zusammengefasst wurden. Die Typen M0 (2 Pat.), M1 (5 Pat.), M3 (1 Pat.), M6 (3 Pat.) und M7 (2 Pat.) traten deutlich seltener auf.

FAB-Subtyp	Patienten	%
M0	2	4,4
M1	5	11,1
M2	10	22,2
M3	1	2,2
M4	11	24,4
M5	11	24,4
M6	3	6,7
M7	2	4,4
Gesamt	45	100

Tab. 5: FAB-Subtypen-Verteilung in der aktuellen Studie

4.1.1.5 Karyotyp der AML-Rezidive

Die molekulargenetische Klassifikation der AML unterscheidet die prognostisch günstigen Karyotypen t(8;21), t(15;17) und inv(16) von den prognostisch ungünstigen komplexen Karyotypen sowie Aberrationen an Chromosom 5 und 7.

Die Chromosomenanalyse war in 32 Patienten informativ. Bei 13 Patienten war die Chromosomenanalyse nicht informativ bzw. wurde diese nicht durchgeführt. In 15 der 32 informativen Patienten ergab sie einen prognostisch ungünstigen Karyotyp. Drei Patienten wiesen einen günstigen und weitere 14 Patienten einen normalen Karyotyp auf.

	Patienten	%
Normaler Karyotyp	14	31,1
Ungünstiger Karyotyp	15	33,3
Günstiger Karyotyp	3	6,7
Keine Angaben	13	28,9
Gesamt	45	100

Tab. 6: Karyotypen-Verteilung in der aktuellen Studie

4.1.1.6 ZNS-Befall im Rezidiv

Bei 7 (15,6 %) der 45 Patienten wurde vor Beginn der Ida-FLAG-Therapie ein ZNS-Befall nachgewiesen. Drei dieser Patienten wiesen dabei einen monoblastären Subtyp (FAB M5) der AML auf.

4.1.1.7 Primärbehandlung und frühere Rezidivtherapie

4.1.1.7.1 Primärtherapie

Alle Patienten wurden vor der Ida-FLAG-Therapie bereits bei Erstdiagnose mit anderen Chemotherapien behandelt. Bis auf einen Patienten wurden in allen Fällen AML-BFM-Therapieprotokolle aus den Studien von 1987 bis 1998 angewandt (Lie et al., 2005) (Tab. 7).

Die Mehrheit der Patienten (29 von 45) erhielt eine Behandlung nach dem AML-BFM-93-Protokoll, in welcher in der Induktionstherapie die Anthrazykline Daunorubicin und Idarubicin miteinander verglichen wurden (jeweils gefolgt von unterschiedlichen Konsolidierungstherapien).

	Patienten	%
AML-BFM-87	4	8,9
AML-BFM-93 SR	7	15,6
AML-BFM-93 HR	22	48,9
AML-BFM-98 SR/HR	11	24,4
IDA-DCTER (CCSG-Induktion)	1	2,2
Gesamt	45	100

Tab. 7: Verteilung der Patienten der aktuellen Studie auf vorangegangene First-Line-Therapien bei AML nach Erstdiagnose

4.1.1.7.2 Frühere Rezidivtherapie

Bei 18 von 45 Patienten (40 %) wurde vor Beginn der Ida-FLAG-Studie eine andere Rezidivtherapie durchgeführt (Tab. 8). Jeweils 7 Patienten wurden nach den Protokollen AML-REZ-BFM-93 oder -97 behandelt, in denen teilweise versucht wurde, die erhöhte Kardiotoxizität der Anthrazykline durch Einsatz einer liposomalen Darreichungsform des Daunorubicins zu verringern.

4 Patienten erhielten andere Rezidivtherapien: 2 Patienten wurden nach dem Protokoll AML-BFM-98 und 2 weitere Patienten nach dem AML-BFM-87-Protokoll therapiert (Creutzig et al., 2005).

Von den Patienten, die vor der Studientherapie im aktuellen Rezidiv eine andere Therapie erhielten, befand sich zum Zeitpunkt der vorherigen Rezidivtherapie ein Patient (Pat. Nr. 19) in einem refraktären Status, 15 Patienten waren im ersten Rezidiv und 2 Patienten (Pat. Nr. 7 und Pat. Nr. 43) im zweiten Rezidiv.

Der Patient im refraktären Status wurde vor Ida-FLAG mit den Therapieregimen „AML-BFM-93“ und „AML-REZ-BFM-93“ behandelt.

Die beiden Patienten mit zwei Rezidiven erhielten vor Ida-FLAG die Therapieregime „AML-BFM-93“ bzw. „AML-BFM-98“ (im ersten Rezidiv) sowie jeweils „AML-REZ-BFM-93“ (im zweiten Rezidiv).

Mögliche Einflüsse einer, oderer mehrerer, der Studientherapie vorangegangene/r, erfolglose/r Chemotherapie/n auf die Studienergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

	Patienten	%
AML-REZ-BFM-93	7	15,6
AML-REZ-BFM-97	7	15,6
Andere vorherige Rezidivtherapie	4	8,9
Keine vorherige Rezidivtherapie	27	60,0
Gesamt	45	100

Tab. 8: Häufigkeit der unterschiedlichen, vorangegangenen Rezidivtherapien bei den Patienten der aktuellen Studie

4.1.1.7.3 Anthrazyklinäquivalentdosis vor Ida-FLAG

Die kumulative Anthrazyklinäquivalentdosis aller Therapien vor der Studientherapie mit Ida-FLAG oder/und FLAG betrug im Median 400 mg/m^2 (Minimum 180 mg/m^2 , Maximum 680 mg/m^2). Nach Erhalt dieser Dosen wurde vor Start der Ida-FLAG-Therapie weder klinisch noch echokardiographisch ein Hinweis auf eine Kardiomyopathie dokumentiert.

4.1.1.7.4 Vorangegangene Radiotherapie

In der Ersttherapie wurde bei 21 Patienten (46,7 %) teils aus therapeutischen, teils aus prophylaktischen Gründen eine ZNS-Bestrahlung durchgeführt. Die Dosen der vorangegangenen Radiotherapie lagen im Median bei 18 Gy (Min. 10 Gy, Max. 24 Gy). Zwölf Patienten (26,7 %) erhielten keine ZNS-Radiotherapie, und bei weiteren 12 Patienten wurden hierzu keine Angaben dokumentiert.

4.2 Studientherapie

4.2.1 Konventionelle Chemotherapie mit Ida-FLAG-/FLAG-Schema

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden nach dem unter „Methoden“ aufgeführten Therapieschema 41 Patienten im ersten Reinduktionskurs mit Ida-FLAG behandelt.

Aufgrund der Vorbelastung mit hohen kumulativen Anthrazyklindosen wurde bei 4 Patienten individuell durch die behandelnden Ärzte entschieden die Studientherapie mit dem FLAG-Regime als erstem Reinduktionsblock, d. h. ohne Anthrazykline, zu beginnen. Auch bei diesen vier Patienten fand sich kein Hinweis auf eine vorbestehende Kardiomyopathie. Nach dem ersten, 4 Tage dauernden Therapieblock wurde die Gabe von G-CSF fortgeführt, bis die ANC mindestens $1,0 \times 10^9/l$ erreicht hatte. Diese ANC sowie das Erreichen einer kompletten (CR) oder

partiellen (PR) Remission waren Voraussetzung für die Durchführung eines zweiten oder dritten Therapieblocks.

Zunächst war den Studienteilnehmern empfohlen worden, auch den zweiten Kurs bei allen Patienten mit dem Ida-FLAG-Schema durchzuführen. Hiervon wurde jedoch aufgrund der hohen infektiologischen Toxizität nach den ersten 3 Patienten Abstand genommen. 19 Patienten (42,2 %) erhielten einen FLAG-Kurs als Konsolidierung, bei 18 Patienten wurde – zum Teil wegen der hohen Toxizität, zum Teil aufgrund eines Nichtansprechens – keine weitere Konsolidierungschemotherapie durchgeführt. Bei einem einzelnen Patienten wurde nach einem Ida-FLAG und einer anschließenden FLAG-Konsolidierung noch ein 3. Kurs in Form eines weiteren FLAG-Kurses durchgeführt. Ein anderer Patient erreichte mit einem FLAG-Reinduktionskurs einen stabilen Zustand und wurde in der Konsolidierungsphase im Sinne der Therapieintensivierung mit Ida-FLAG behandelt.

Therapiekurse	Patienten	%
[Ida-FLAG]-[FLAG]	19	42,2
[Ida-FLAG]-[Ida-FLAG]	3	6,7
[FLAG]	3	6,7
[Ida-FLAG]-[FLAG]-[FLAG]	1	2,2
[Ida-FLAG]	18	40,0
[FLAG]-[Ida-FLAG]	1	2,2
Gesamt	45	100

Tab. 9: Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Therapiekurse

Alle 45 Patienten erhielten die vollständige Dosis der geplanten Ida-FLAG- bzw. FLAG-Kurse. In keinem Fall musste die Behandlung während eines laufenden Kurses unterbrochen werden. Die kumulative Äquivalenzdosis für Anthrazykline nach der Ida-FLAG-Therapie betrug im Median 580 mg/m^2 (Minimum 340 mg/m^2 , Maximum 860 mg/m^2).

4.2.2 Intrathekale Chemotherapie

Bei 25 der 45 Patienten wurde neben der systemischen Chemotherapie, zum Teil aus therapeutischen (n=5), zum Teil aus prophylaktischen Gründen eine intrathekale ZNS-Therapie (n=20) verabreicht. Während bei 5 der 25 Patienten eine Monotherapie mit Cytarabin durchgeführt wurde, erhielten die anderen 20 Patienten eine Tripletherapie mit Cytarabin, Methotrexat und Prednisolon-21-Hydrogensuccinat (jeweils an Tag 0 oder Tag 1 eines Kurses).

4.2.3 Knochenmarks-/Stammzelltransplantation

Im Anschluss an die Ida-FLAG- bzw. FLAG-Therapie wurde bei 28 der 45 Patienten eine Knochenmarks-/Stammzelltransplantation durchgeführt. Von diesen erreichten mit der Ida-FLAG-/FLAG-Therapie 23 eine CR und 2 eine PR, 3 waren Nonresponder.

Drei der 28 transplantierten Patienten erhielten eine autologe Knochenmarkstransplantation. Fünfundzwanzig Patienten wurden von verwandten oder unverwandten Fremdspendern transplantiert (Tab. 10).

Art der Transplantation	Anzahl Patienten
Autologes Knochenmark	2
Autologe PBSCT	1
Allogen verwandt (MRD)	7
Allogen unverwandt (MUD)	16
Haploidentisches Knochenmark/PBSCT	2

Tab. 10: Unterschiedliche Arten der Knochenmarks-/Stammzelltransplantation nach Ida-FLAG-/FLAG-Therapie (n=25) und Anzahl ihrer Durchführungen

Die Patienten wurden vor Infusion der Knochenmarks-/Stammzellen mit einer Konditionierungstherapie behandelt. Bei diesen Patienten wurde während der nachfolgenden Myelo- und Immunsuppression eine umfassende antimikrobielle Prophylaxe nach Zentrumsempfehlungen durchgeführt. Die Konditionierungstherapie erfolgte bei den Patienten der Studie mehrheitlich mit Cyclophosphamid-haltigen Medikamentenkombinationen (19 von 28 KMT/PBSCT-Patienten). Sechs Patienten erhielten im Rahmen der Konditionierung neben der hochdosierten Chemotherapie eine Ganzkörperbestrahlung. Die Konditionierungstherapien sind in der Tabelle 11 aufgeführt.

	Patienten	%
Cyclophosphamid-haltig (z.T. ± Busulfan/Etoposid/Melphalan, ± ATG)	19	67,9
Busulfan und ATG	1	3,6
Busulfan u. Etoposid	2	7,1
Fludarabin, Melphalan, ATG	2	7,1
Busulfan, Fludarabin, Melphalan	1	3,6
Keine Angaben	3	10,7
Gesamt	28	100

Tab. 11: Verschiedene Konditionierungstherapie im Rahmen der KMT/PBSCT und deren Verteilungshäufigkeit unter den Patienten der aktuellen Studie

4.3 Ansprechen auf die Studientherapie

Von 45 Patienten erreichten 29 Patienten (64,4 %) eine komplette Remission und 3 Patienten (6,6 %) eine partielle Remission, 13 (28,8 %) Patienten sprachen nicht auf die Therapie an.

Wurde Ida-FLAG als erster Reinduktionskurs eingesetzt, so erlangten 28 von 41 (68,3 %) eine komplette Remission. Bei Einsatz von FLAG als erstem Reinduktionskurs erreichte nur 1 von 4 behandelten Patienten (25 %) eine komplette Remission.

Ansprechen und Verlauf bei [Ida-FLAG]-[Ida-FLAG]:

Die zwei ersten an der Studie teilnehmenden Patienten wurden nach der anfänglichen Empfehlung mit [Ida-FLAG]-[Ida-FLAG] behandelt, jedoch kam es bei Patient Nr. 2 zu einer verlängerten Leuko- bzw. Neutropenie, die zu einer lebensbedrohlichen Infektion (Pilzsepsis) führte, an welcher der Patient an Tag 24 nach Beginn des Ida-FLAG-Konsolidierungskurses verstarb.

Nach diesem therapiebedingten Früh Todesfall (ED) wurde das FLAG-Regime statt Ida-FLAG als Konsolidierungskurs für alle weiteren Patienten empfohlen.

Bei Patient Nr. 1, der nach dem ersten Ida-FLAG-Kurs auch eine Ida-FLAG-Konsolidierung erhielt, wurde aus infektiologischen Gründen (pulmonale Aspergillose, parallele pulmonale Tuberkulose bei Langzeit-T-Zell-Depletion nach 2 Kursen Ida-FLAG) keine Knochenmarkstransplantation durchgeführt.

Beide Patienten (Pat. Nr. 1 und Nr. 2) hatten eine komplette Remission erlangt. Patient Nr. 1 entwickelte drei Jahre nach dem ersten Ida-FLAG-Kurs ein Rezidiv. An diesem verstarb er 10 Monate später, nachdem zunächst mit einer Kombination aus Cytarabin, Etoposide und Carboplatin eine erneute vorübergehende Remission erreicht worden war.

Ein weiterer Patient (Pat. Nr. 3), der nach der Ida-FLAG-Reinduktion zunächst auch eine komplette Remission erreicht hatte und daraufhin ohne weitere Konsolidierung zwei Monate später eine Knochenmarkstransplantation (MRD) erhielt, zeigte 6 Monate nach der Transplantation ein erneutes Rezidiv.

Zu diesem Zeitpunkt wurde eine erneute, jedoch erfolglose Reinduktion mit Ida-FLAG durchgeführt. Zwei Monate später verstarb er aufgrund des Rezidivs. Diese drei Patienten erhielten im Vergleich mit den restlichen Patienten (36 mg/m²KO) die doppelte Dosis Idarubicin (72 mg/m²KO).

Ansprechen und Verlauf bei [Ida-FLAG]:

18 der 45 Patienten wurde nach einer Ida-FLAG-Reinduktion weder ein FLAG- noch ein weiterer Ida-FLAG-Kurs verabreicht. 12 dieser Patienten (67 %) hatten nicht oder eingeschränkt auf die Reinduktionstherapie angesprochen (NR bzw. PR). Bis auf einen Patienten (Pat. Nr. 46) verstarben alle diese 12 Patienten im weiteren Verlauf. Patient Nr. 46 hatte zwei Monate nach dem Reinduktionskurs durch eine Knochenmarkstransplantation (MRD) eine komplette Remission erreicht, bevor 6 Monate später der Kontakt zu ihm abbrach. Bei der letzten Follow-Up-Untersuchung befand sich der Patient weiterhin in CR.

Bei 6 der 18 Patienten (33 %) mit nur einem Ida-FLAG-Reinduktionskurs stellte sich eine CR ein. In zwei Fällen (Pat. Nr. 38 und 43) wurde aufgrund von Komplikationen (Knochenmarkshypoplasie bzw. Weichteilinfektionen) keine Konsolidierung durchgeführt.

Patient Nr. 43 verstarb einen Monat nach der Ida-FLAG-Reinduktion im Rahmen einer KMT an einer Transplantatabstoßungsreaktion mit Multiorganversagen. Bei Patient Nr. 38 erfolgte drei Monate nach der Reinduktion eine komplikationslose KMT. Nichtsdestotrotz verstarb er ca. ein Jahr später an einem erneuten Rezidiv. Die Patienten Nr. 9 und 34 erhielten aus unklaren Gründen keinen Konsolidierungskurs. Während Patient Nr. 34 vier Monate nach der Reinduktion an einer schweren Sepsis während der KMT-Konsolidierungsaplasie verstarb, wurde bei Patient Nr. 9 keine Knochenmarkstransplantation durchgeführt. Erst 5 Jahre nach der Ida-FLAG-Therapie kam es zu einem Rezidiv, welches jedoch zunächst erfolgreich mit Mitoxantron und Etoposid behandelt wurde. Ein weiteres Rezidiv 30 Monate später wurde mit einer erneuten Ida-FLAG-Reinduktion und anschließender KMT in eine CR überführt; ein Jahr später verstarb der Patient jedoch bei chronischer GvHD an einer Sepsis.

Die einzigen Patienten dieser Gruppe, die nach Erreichen der CR eine langfristige CCR erlangten, waren die Patienten Nr. 6 und Nr. 27. Patientin Nr. 6 erhielt nach der Ida-FLAG-Induktion eine Konsolidierung nach dem AML-REZ-93-Schema (insbesondere Mitoxantron und Etoposid). Nach einer 6 Monate später folgenden KMT blieb sie in CCR bis zur letzten Follow-Up-Untersuchung. Patientin Nr. 27 litt im Anschluss an die Reinduktion an einer Meningitis, die erfolgreich behandelt werden konnte.

Es wurde jedoch ebenfalls keine Konsolidierung durchgeführt. Auch sie erhielt ca. 6 Monate nach der Reinduktion mit Ida-FLAG eine KMT und blieb anschließend während des verbleibenden Beobachtungszeitraums in CCR.

Ansprechen und Verlauf bei [Ida-FLAG]-[FLAG]:

Der Großteil der Patienten (19) wurde mit einem Reinduktionsblock Ida-FLAG und anschließendem Konsolidierungsblock FLAG behandelt. 18 von diesen 19 Patienten erreichten eine komplette Remission und einer eine partielle Remission nach dem ersten Ida-FLAG-Kurs. 16 der 19 Patienten wurden im weiteren Verlauf entsprechend der Studienempfehlung mit einer Knochenmarks-/Stammzelltransplantation behandelt. Insgesamt verstarben 11 der 19 Patienten, darunter jedoch niemand innerhalb der ersten 6 Wochen nach Therapiebeginn (ED). Die Todesfälle standen bei 4 Patienten im Zusammenhang mit einer Knochenmarkstransplantation, 6 verstarben an später aufgetretenen Rezidiven, und ein Patient entwickelte 5 Monate nach seiner Knochenmarkstransplantation eine fulminante, letale Toxoplasmose-Enzephalitis.

Ansprechen und Verlauf bei [Ida-FLAG]-[FLAG]-[FLAG]:

Eine einzelne Patientin (Pat. Nr. 13) der 45 Patienten wurde nach der Ida-FLAG-Reinduktion sowie einem FLAG-Konsolidierungskurs in CR mit einem weiteren FLAG-Kurs behandelt. Zwei Monate später erhielt die Patientin eine allogene Transplantation peripherer Stammzellen von einem nichtverwandten Spender (MUD). Die Zeit bis zur letzten dokumentierten Untersuchung 105 Monate später überlebte sie krankheits- und ereignisfrei in CR.

Ansprechen und Verlauf bei [FLAG]:

3 Patienten erhielten aufgrund eines erhöhten Risikos für eine Kardiomyopathie nur einen FLAG-Reinduktionskurs ohne weitere chemotherapeutische Konsolidierung.

Von diesen 3 Patienten erreichte keiner nach der FLAG-Therapie eine komplette Remission. Trotz des Nichtansprechens wurde bei einem dieser Patienten (Pat. Nr. 41) ca. drei Monate nach der Therapie eine Transplantation peripherer Blutstammzellen durchgeführt. Nach anfänglich erreichter CR wurde an Tag 141 post transplantationem ein Rezidiv festgestellt, an welchem der Patient einen Monat später verstarb. Ein weiterer Patient (Pat. Nr. 49) erhielt ebenfalls zuerst – aufgrund eines erhöhten Kardiomyopathie-Risikos – nur eine FLAG-Behandlung. Nachdem sich jedoch daraufhin eine Remission (CR) einstellte und der Patient sich in einem stabilen kardiologischen sowie Allgemeinzustand befand, wurde ein Ida-FLAG-Kurs als Konsolidierung durchgeführt. Diesem Patienten wurden ca. zwei Monate nach der Konsolidierung allogene periphere Blutstammzellen eines nichtverwandten Spenders (MUD) transplantiert. An Tag 148 nach der Transplantation fand sich bei ihm ein Rezidiv. Der Patient verstarb 7 Monate später.

	N	CR	PR	NR	Rezidiv* (ohne PR/NR)
Dauer bis 1. Rez.-Diagnose					
0 bis ≤6 Monate	11	5	0	6	4
> 6 bis ≤ 12 Monate	17	11	2	4	6
> 12 bis ≤ 24 Monate	13	9	1	3	1
>24 Monate	4	4	0	0	1
FAB-Typ					
M0–M2	17	11	1	5	5
M3–M4	12	9	0	3	4
M5	11	7	1	3	1
M6–M7	5	2	1	2	2
Karyotyp					
normal	14	8	1	5	5
günstig	3	2	0	1	0
ungünstig/komplex	15	12	1	2	5
keine Angaben	13	7	1	5	2
ZNS-Befall					
ja	7	5	0	2	3
nein	38	24	3	11	9
Dauer der Erstremission					
refrakt./kurz (0–12m)	32	18	2	12	10
lang (>12m)	13	11	1	1	2
Behandlung					
[FLAG]	3	0	0	3	1
[Ida-FLAG]	18	6	2	10	2
[Ida-FLAG]-[Ida-FLAG]	3	3	0	0	2
[Ida-FLAG]-[FLAG]	19	18	1	0	6
[Ida-FLAG]-[FLAG]-[FLAG]	1	1	0	0	0
[FLAG]-[Ida-FLAG]	1	1	0	0	1
Transplantation** in CR	28	23	2	3	10 (nach KMT)
Patienten gesamt	45	29	3	13	12

Tab. 12: Ansprechen auf die Studientherapie in Abhängigkeit vom FAB-Typ, vom Karyotyp, vom ZNS-Befall, von der Dauer bis zur ersten Rezidivdiagnose, von der Dauer der Erstremission und von der Art der Behandlung (m = Monate) *nach Studientherapie, **KMT/PBSCT

Bezogen auf die Dauer bis zur Diagnose des ersten Rezidivs zeigten Patienten mit einem späteren Rezidivaufreten sowohl höhere CR-Raten als auch deutliche niedrigere Rezidivraten im Anschluss an die Studientherapie. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde die Einteilung nach FAB-Subtypen zu Gruppen zusammengezogen (s. o.). Bei Nachweis eines FAB-Subtyps M0–M5 fanden sich CR-Raten von 60–70 %, ca. ein Drittel dieser Patienten erlitt später ein Rezidiv (bei FAB M5 nur ca. 10 %). FAB M6/M7 zeigten niedrigere CR-Raten (40 %) sowie mehr Rezidive (40 %). Ein positives Therapieansprechen fand sich insbesondere bei den ungünstigen bzw. komplexen Karyotypen (80 %). Der Anteil späterer Rezidive lag – ähnlich wie bei den

„normalen“ Karyotypen – bei ca. einem Drittel. Patienten mit ZNS-Befall sprachen verhältnismäßig gut auf die Therapie an (> 70 % CR), rezidierten jedoch zu über 40 % im Anschluss.

Eine lange Erstremissionsdauer ging ebenfalls mit hohen CR-Raten (84 %) bei deutlich weniger Rezidiven (15 %) einher. Betrachtet man die Behandlung, so wiesen alle Patienten, die mindestens zwei Chemotherapie-Kurse erhielten, hohe Ansprechraten mit bis zu 100 % CR auf. Nach einer zusätzlichen Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation rezidierte ca. ein Drittel dieser Patienten erneut.

4.4 Überlebensanalyse

4.4.1 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (EFS, DFS und OS) für alle Patienten.

13 Patienten (28,9 %) lebten am Ende des Beobachtungszeitraums, 12 von ihnen in kompletter Remission. Ein weiterer Patient (Nr. 46) lebte bei der letzten dokumentierten Follow-Up-Untersuchung 8,2 Monate nach der Studientherapie in refraktärem Status. Im selben Zeitraum verstarben 32 der 45 Patienten (71,1 %).

	EFS	DFS	OS
Anzahl der Pat.	45	45	45
Zahl der Ereignisse	33	33	32
Minimum [m]	0 (NR) bzw. 3,2	0 (NR) bzw. 0,8	0,8
Maximum [m]	137,7	136,6	137,7
Schätzer des Medians ± Standardfehler (SE) des Medians [m]	6,79 ± 1,39	5,10 ± 1,43	10,52 ± 2,43
Konfidenzintervall des Medians [m]	4,25 – 9,69	2,29 – 7,91	5,77 – 15,28
5-Jahres-Überleben [%] ± Standardfehler (SE)	26,67 (3,85)	26,67 (3,87)	26,67 (3,63)

Tab. 13: **Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien (EFS), des krankheitsfreien (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) für alle Patienten.** NR/PR wurden jeweils als 0 m (m = Monate) gewertet

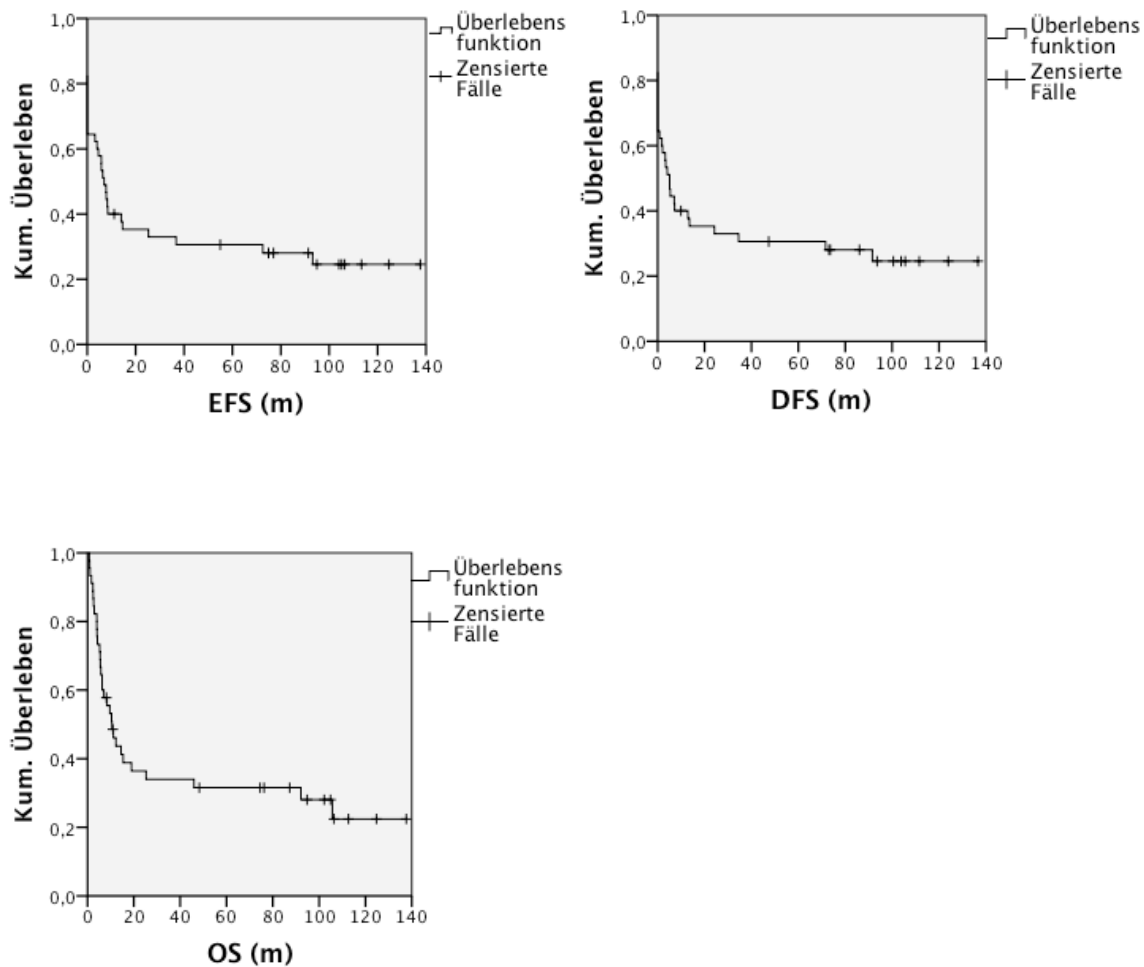


Abb. 3 a – c: **Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse aus Tab. 13 (m = Monate).** Die Fälle, in denen die Beobachtung beendet wurde (z. B. durch Versterben oder durch den letzten Beobachtungszeitpunkt) bevor das jeweilige zentrale Ereignis (je nach Analyse Tod, Rezidiv oder Erkrankung) eintreten konnte, wurden als zensiert gewertet.

12 der 45 Patienten (26,6 %) erlebten die ersten 5 Jahre (5-Jahres-EFS/-DFS/-OS) nach der Studientherapie sowohl ereignisfrei als auch krankheitsfrei in CR. Unter diesen bei der letzten Follow-Up-Untersuchung noch lebenden Patienten wurde eine maximale Überlebenszeit von über 136 Monaten in CR erreicht. Als Todesursache ergab sich bei 24 der 32 (75 %) verstorbenen Patienten ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung. Die anderen 8 Todesfälle standen im Zusammenhang mit Therapiekomplicationen. Sechs von diesen 8 Patienten verstarben im Rahmen der KMT/PBSCT durch opportunistische Infektionen (fudroyante Adenovirusinfektion; septische Pneumonie ohne Erregernachweis; septische Pneumonie durch *Enterococcus casseliflavus*; Sepsis durch Adenovirus/CMV/EBV/MRSE; 2x Sepsis unklarer Genese). Eine

weitere Patientin (Nr.42) erlag 5 Monate nach dem 2. Chemotherapie-Kurs einer Toxoplasmose-Enzephalitis. Während der Ida-FLAG-Therapie starb ein einzelner Patient an einer Infektion (Pilzsepsis durch *Aspergillus fumigatus*). Dieser Todesfall wurde nicht als Früh Todesfall gewertet, da er während des zweiten Ida-FLAG-Kurses, 73 Tage nach Beginn des ersten Kurses in CR auftrat. Insgesamt kam es in drei Fällen zu Früh Todesfällen (ED). Alle drei früh verstorbenen Patienten hatten nicht auf die Ida-FLAG-Therapie angesprochen (NR). Die Todesfälle traten an den Tagen 33, 29 und 23 nach Therapiebeginn auf. In allen diesen Fällen verstarben die Patienten an den Folgen ihrer therapieresistenten AML-Erkrankung.

Bei 24 Patienten wurden Angaben zu einer weiteren Therapie nach der Studientherapie mit/ohne KMT dokumentiert. Nach Abschluss der Ida-FLAG-Therapie wurden im weiteren Verlauf 2 Patienten aufgrund von Rezidiven mit anderen Chemotherapie-Regimen und jeweils einer Knochenmarkstransplantation behandelt, nachdem in diesen Fällen im Anschluss an die Ida-FLAG-Therapie aufgrund fehlenden Ansprechens keine Knochenmarkstransplantation durchgeführt worden war. Vier Patienten, die im Anschluss an die Ida-FLAG-Therapie keine Remission erreicht hatten erhielten eine palliative Therapie mit Etoposid oral. Bei den Patienten Nr. 31 und Nr. 38 (1x NR; 1x zunächst CR, dann Rezidiv) wurde eine weitere intensive Therapie (Pat. 31: Vincristin, Etoposid, Trofosfamid, KMT; Pat. 38: Fludarabin/Cytarabin/Amsacrin) durchgeführt. Trotzdem verstarben diese Patienten 10 bzw. 19 Monate nach Beginn der Ida-FLAG-Therapie an der AML. Keine weitere Therapie wurde bei 16 Patienten durchgeführt, von denen 7 Patienten in kontinuierlicher CR nach Studientherapie und sich anschließender KMT/PBSCT bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes überlebten.

4.4.2 Einflussfaktoren auf EFS, DFS und OS

Der Einfluss folgender Faktoren auf die Überlebenszeiten wurde mittels der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse statistisch überprüft:

- Alter bei Erstdiagnose
- Rezidivanzahl bei Studieneintritt
- FAB-Typ
- Dauer bis zum Erstrezidiv
- Dauer der Erstremission
- Ansprechen auf die Studien-Therapie
- Durchführung einer KMT nach Studientherapie

4.4.2.1 Einfluss des Alters bei Erstdiagnose auf das EFS, DFS und OS

	EFS	DFS	OS
Anzahl der Pat.			
0 bis < 2 Jahre	9	9	9
≥ 2 Jahre	36	36	36
Zahl der Ereignisse			
0 bis < 2 Jahre	4	4	4
≥ 2 Jahre	29	29	28
Minimum [m]			
0 bis < 2 Jahre	0 (NR) bzw. 3,2	0 (NR) bzw. 2,1	0,8
≥ 2 Jahre	0 (NR) bzw. 4,0	0 (NR) bzw. 0,8	1,0
Maximum [m]			
0 bis < 2 Jahre	124,7	123,9	124,7
≥ 2 Jahre	137,7	136,6	137,7
Schätzer des Medians ± Standardfehler (SE) des Medians [m]			
0 bis < 2 Jahre	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
≥ 2 Jahre	6,41 ± 9,66	4,11 ± 2,52	9,67 ± 2,74
Konfidenzintervall des Medians [m]			
0 bis < 2 Jahre	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
≥ 2 Jahre	3,46 – 9,36	0,00 – 9,04	4,30 – 15,03
5-Jahres-Überleben [%] ± Standardfehler (SE)			
0 bis < 2 Jahre	44,44 (10,05)	44,44 (9,95)	44,44 (9,05)
≥ 2 Jahre	22,22 (4,01)	22,22 (4,06)	22,22 (3,84)

Tab. 14: Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien (EFS), des krankheitsfreien (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose (m = Monate)

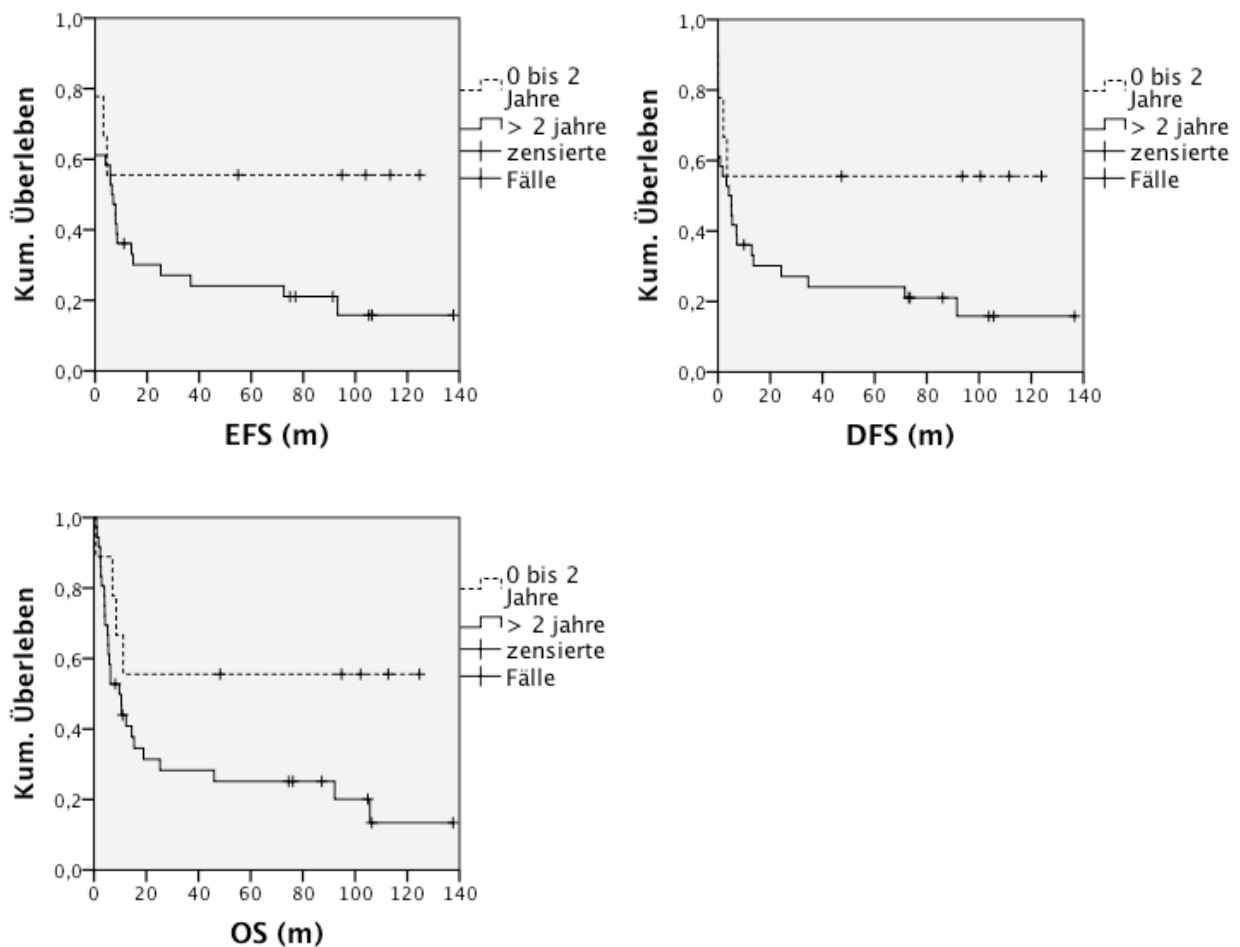


Abb. 4 a – c: Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse aus Tab. 14. Vergleich der Untergruppen mittels Log-Rank-Test (m = Monate). EFS: $p = 0,087$. DFS: $p = 0,078$. OS: $p = 0,075$. Die Fälle, in denen die Beobachtung beendet wurde (z. B. durch Versterben oder durch den letzten Beobachtungszeitpunkt) bevor das jeweilige zentrale Ereignis (je nach Analyse Tod, Rezidiv oder Erkrankung) eintreten konnte, wurden als zensiert gewertet.

Für das EFS, DFS und OS ergaben sich hinsichtlich des Alters der Patienten bei Erstdiagnose (Alter unter/über 2 Jahre) keine signifikanten Unterschiede zwischen den 2 Altersgruppen, obgleich sich eine Tendenz zu längerem Überleben in allen 3 Variablen für die jüngere Altersgruppe zeigte (Tab. 14).

4.4.2.2 Einfluss der Rezidivanzahl bei Studieneintritt auf das EFS, DFS und OS

	EFS	DFS	OS
Anzahl der Pat.			
refraktär	4	4	4
1 Rezidiv	39	39	39
2 Rezidive	2	2	2
Zahl der Ereignisse			
refraktär	3	3	3
1 Rezidiv	28	28	27
2 Rezidive	2	2	2
Minimum [m]			
refraktär	0,0	0,0	0,8
1 Rezidiv	0,0	0,0	1,0
2 Rezidive	0,0	0,0	2,6
Maximum [m]			
refraktär	104,0	100,5	102,1
1 Rezidiv	137,7	136,6	137,7
2 Rezidive	4,0	3,3	4,0
Schätzer des Medians \pm Standardfehler (SE) des Medians [m]			
refraktär	4,57 \pm 6,99	3,54 \pm 6,45	7,10 \pm 8,17
1 Rezidiv	7,83 \pm 1,49	5,13 \pm 3,01	11,18 \pm 2,81
2 Rezidive	0,00 SE nicht berechenbar	0,00 SE nicht berechenbar	0,76 SE nicht berechenbar
Konfidenzintervall des Medians [m]			
refraktär	0,00 – 18,26	0,00 – 16,82	nicht berechenbar
1 Rezidiv	4,89 – 10,76	0,00 – 11,20	4,30 – 15,03
2 Rezidive	nicht berechenbar	nicht berechenbar	nicht berechenbar
5-Jahres-Überleben [%] \pm Standardfehler (SE)			
refraktär	25,00 (13,77)	25,00 (13,91)	25,00 (13,07)
1 Rezidiv	28,21 (4,21)	28,21 (4,23)	28,21 (3,95)
2 Rezidive	0,00 (2,01)	0,00 (1,63)	0,00 (1,63)

Tab. 15: Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien (EFS), des krankheitsfreien (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit von der Rezidivanzahl bei Studieneintritt (m = Monate)

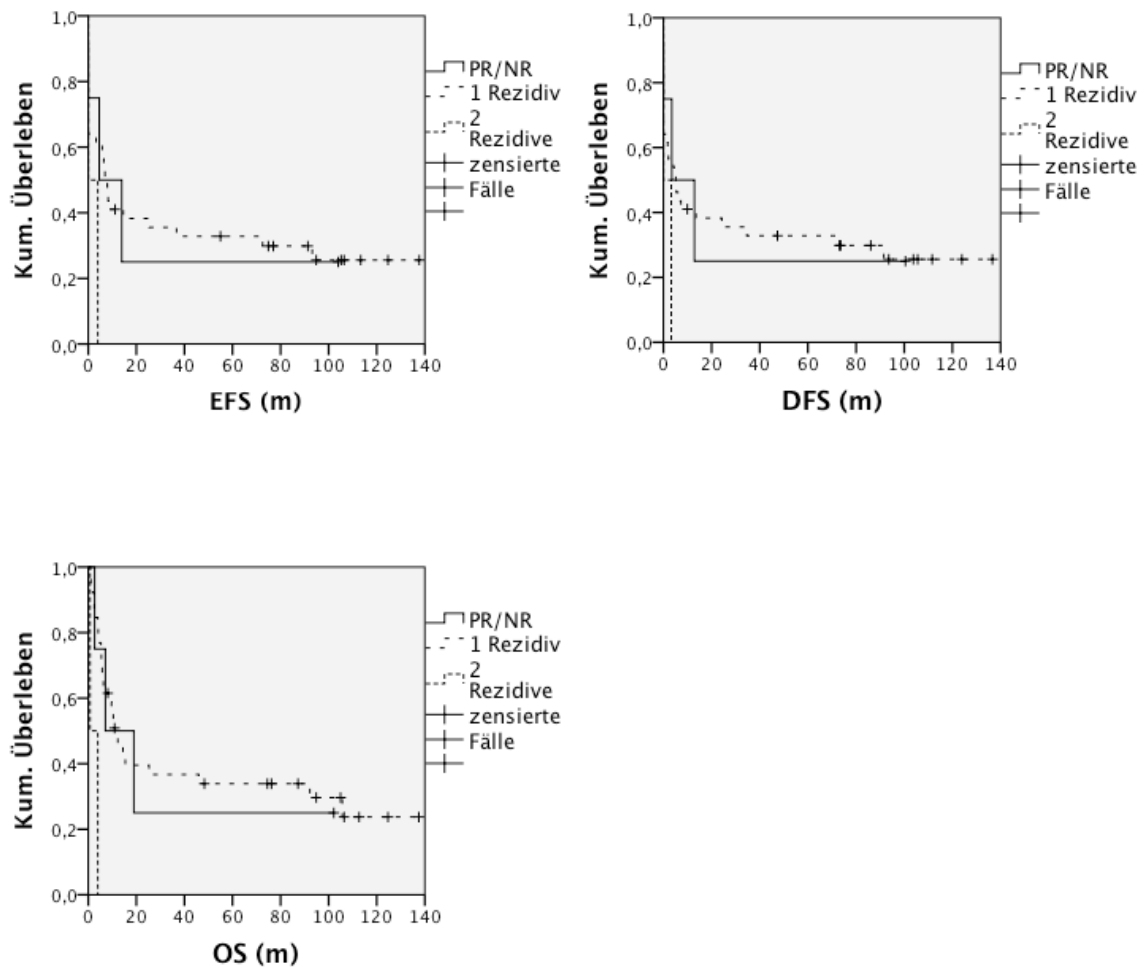


Abb. 5 a – c: Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse aus Tab. 15. Vergleich der Untergruppen mittels Log-Rank-Test (m = Monate). EFS: $p = 0,236$. DFS: $p = 0,329$. OS: $p = 0,003$. Die Fälle, in denen die Beobachtung beendet wurde (z. B. durch Versterben oder durch den letzten Beobachtungszeitpunkt) bevor das jeweilige zentrale Ereignis (je nach Analyse Tod, Rezidiv oder Erkrankung) eintreten konnte, wurden als zensiert gewertet.

Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden, nachdem sie bei der Erstdiagnose der AML eine andere Therapie erhalten hatten, im ersten oder zweiten Rezidiv mit Ida-FLAG bzw. FLAG behandelt. 4 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, ohne vorher eine komplette Remission erreicht zu haben. Während drei von ihnen durch die Studientherapie eine CR erlangten, blieb der vierte Patient therapierefraktär. Einer dieser CR-Patienten (Nr. 26) blieb 104 Monate bis zur letzten Follow-Up-Untersuchung in CCR.

Sowohl für EFS als auch DFS fand sich bei den Patienten im Erstrezidiv ein nicht signifikanter Trend zu längeren Überlebenszeiten als in den anderen Gruppen. Für das OS ergab sich mit $p =$

0,003 ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit nur einem Rezidiv. Einschränkend sind hier die kleinen Fallzahlen zu beachten in den 2 der 3 Subgruppen zu beachten (Tab. 15).

4.4.2.3 Einfluss des FAB-Typs (FAB M5/restl. FAB-Typen) auf EFS, DFS und OS

	EFS	DFS	OS
Anzahl der Pat.			
FAB M5	11	11	11
restl. FAB-Typen	34	34	34
Zahl der Ereignisse			
FAB M5	5	5	5
restl. FAB-Typen	28	28	27
Minimum [m]			
FAB M5	0 (NR) bzw. 72,6*	0 (NR) bzw. 71,6*	1,0
restl. FAB-Typen	0 (NR) bzw. 3,2*	0 (NR) bzw. 0,8*	0,8
Maximum [m]			
FAB M5	137,7	136,6	137,7
restl. FAB-Typen	105,2	103,8	105,7
Schätzer des Medians ± Standardfehler (SE) des Medians [m]			
FAB M5	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
restl. FAB-Typen	5,90 ± 1,40	3,45 ± 2,21	9,67 ± 2,38
Konfidenzintervall des Medians [m]			
FAB M5	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht erreicht
restl. FAB-Typen	2,42 – 9,28	0,00 – 7,77	5,01 – 14,32
5-Jahres-Überleben [%] ± Standardfehler (SE)			
FAB M5	63,64 (9,13)	63,64 (9,13)	63,64 (8,73)
restl. FAB-Typen	14,71 (3,74)	14,71 (3,74)	14,71 (3,54)

Tab. 16: Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien (EFS), des krankheitsfreien (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit des FAB-Typs (Vergleich FAB M5 mit restl. FAB-Typen; m = Monate) *ohne Nonresponder

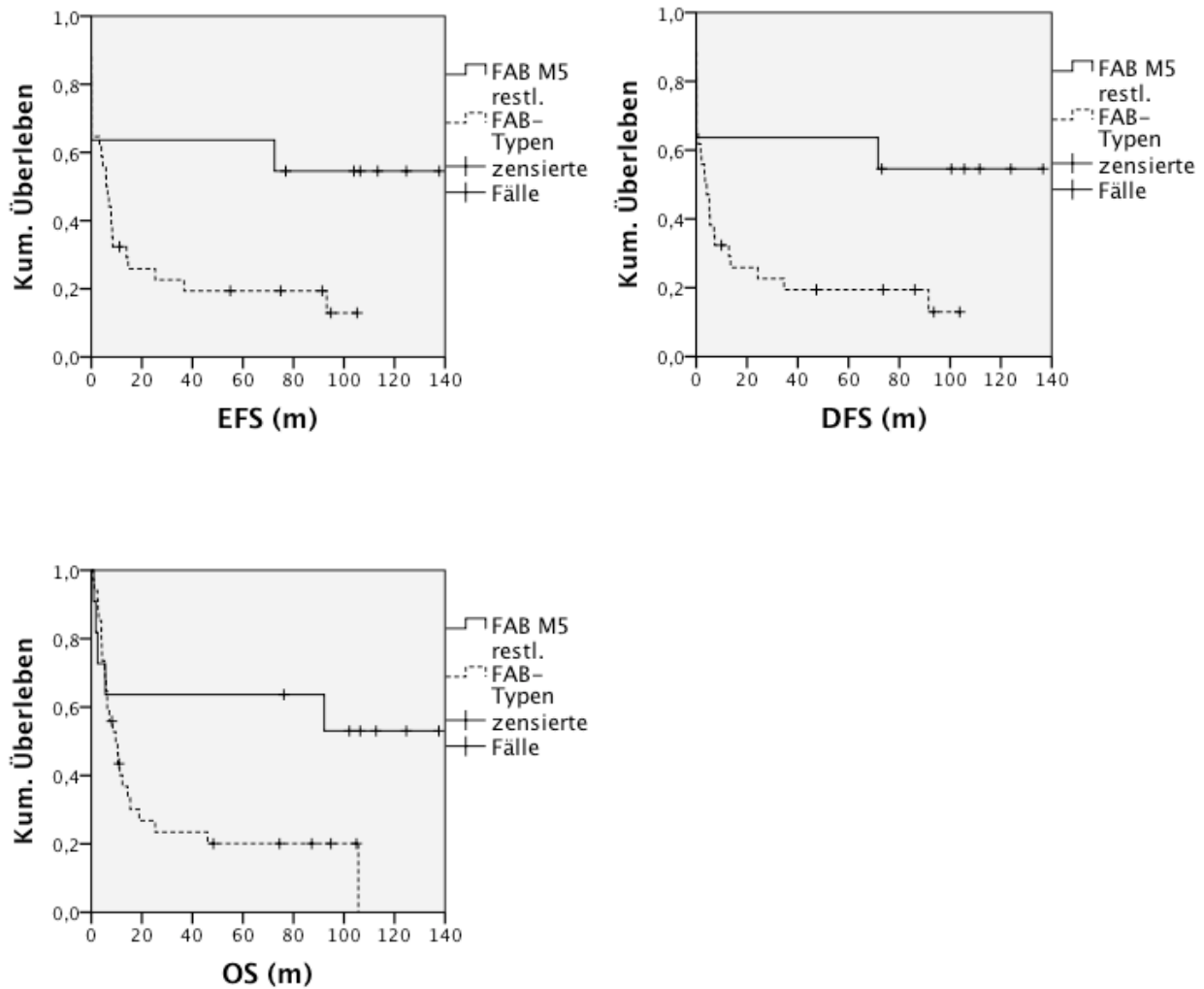


Abb. 6 a–c: **Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse aus Tab. 16. Vergleich der Untergruppen mittels Log-Rank-Test (m = Monate). EFS: $p = 0,029$. DFS: $p = 0,029$. OS: $p = 0,045$.** Die Fälle, in denen die Beobachtung beendet wurde (z. B. durch Versterben oder durch den letzten Beobachtungszeitpunkt) bevor das jeweilige zentrale Ereignis (je nach Analyse Tod, Rezidiv oder Erkrankung) eintreten konnte, wurden als zensiert gewertet.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen der einzelnen FAB-Typen wurde zur Auswertung die Gruppe FAB M5 mit allen restlichen FAB-Typen (M0 – M4 und M6, M7) verglichen.

Sowohl für das ereignis- und krankheitsfreie Überleben (jeweils $p = 0,029$) als auch für das Gesamtüberleben ($p = 0,045$) fand sich hier ein signifikanter Vorteil für die Gruppe der Patienten mit FAB M5 (Tab. 16).

4.4.2.4 Einfluss der Dauer bis zum Erstrezidiv auf das EFS, DFS und OS

	EFS	DFS	OS
Anzahl der Pat.			
0 bis 12 Monate	28	28	28
≥ 12 Monate	17	17	17
Zahl der Ereignisse			
0 bis 12 Monate	23	23	22
≥ 12 Monate	10	10	10
Minimum [m]			
0 bis 12 Monate	0 (NR) bzw. 3,2*	0 (NR) bzw. 2,1*	0,8
≥ 12 Monate	0 (NR) bzw. 6,4*	0 (NR) bzw. 0,8*	1,1
Maximum [m]			
0 bis 12 Monate	105,2	103,8	104,9
≥ 12 Monate	137,7	136,6	137,7
Schätzer des Medians ± Standardfehler (SE) des Medians [m]			
0 bis 12 Monate	4,01 ± 3,85	2,07 ± 2,28	9,67 ± 2,14
≥ 12 Monate	72,56 ± 3,16	71,60 ± 59,50	92,15 ± 72,95
Konfidenzintervall des Medians [m]			
0 bis 12 Monate	0,00 – 11,56	0,00 – 6,55	0,00 – 235,13
≥ 12 Monate	0,00 – 186,47	0,00 – 188,22	5,77 – 15,28
5-Jahres-Überleben [%] ± Standardfehler (SE)			
0 bis 12 Monate	41,18 (4,30)	41,18 (4,33)	41,18 (4,08)
≥ 12 Monate	17,86 (6,77)	17,86 (6,84)	17,86 (6,55)

Tab. 17: Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien (EFS), des krankheitsfreien (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit von der Dauer bis zum Erstrezidiv (m = Monate)

*ohne Nonresponder

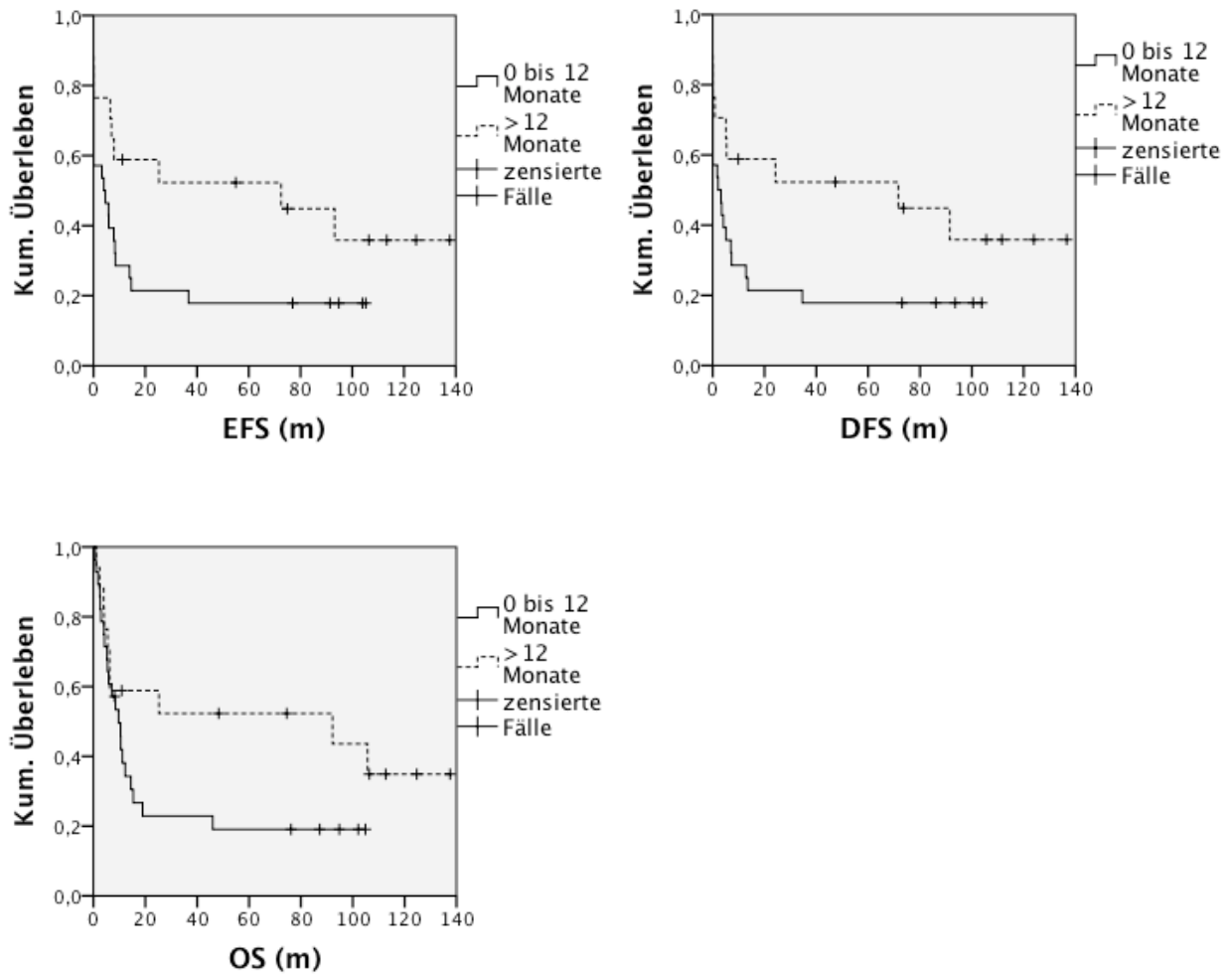


Abb. 7 a–c: Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse aus Tab. 17. Vergleich der Untergruppen mittels Log-Rank-Test ($m =$ Monate). EFS: $p = 0,051$. DFS: $p = 0,060$. OS: $p = 0,096$. Die Fälle, in denen die Beobachtung beendet wurde (z. B. durch Versterben oder durch den letzten Beobachtungszeitpunkt) bevor das jeweilige zentrale Ereignis (je nach Analyse Tod, Rezidiv oder Erkrankung) eintreten konnte, wurden als zensiert gewertet.

Die Dauer von der Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv zeigte in der Analyse keinen signifikanten Einfluss auf EFS, DFS oder OS. Es fand sich jedoch ein Trend zu einem prolongierten Überleben bei einer längeren Dauer bis zur Rezidivdiagnose (Tab. 17).

4.4.2.5 Einfluss der Dauer der Erstremission auf EFS, DFS und OS

	EFS	DFS	OS
Anzahl der Pat.			
refraktär/früh (0 – 12 m)	32	32	32
spät (\geq 12 m)	13	13	13
Zahl der Ereignisse			
refraktär/früh (0 – 12 m)	26	26	25
spät (\geq 12 m)	7	7	7
Minimum [m]			
refraktär/früh (0 – 12 m)	0 (NR) bzw. 3,2*	0 (NR) bzw. 1,8*	0,8
spät (\geq 12 m)	0 (NR) bzw. 6,4*	0 (NR) bzw. 0,8*	2,4
Maximum [m]			
refraktär/früh (0 – 12 m)	105,2	103,8	104,9
spät (\geq 12 m)	137,7	136,6	137,7
Schätzer des Medians \pm Standardfehler (SE) des Medians [m]			
refraktär/früh (0 – 12 m)	4,01 \pm 4,12	2,07 \pm 2,44	8,45 \pm 2,81
spät (\geq 12 m)	93,17 \pm 62,92	91,56 \pm 62,51	105,70 \pm 68,90
Konfidenzintervall des Medians [m]			
refraktär/früh (0 – 12 m)	0,00 – 12,08	0,00 – 6,86	2,94 – 13,96
spät (\geq 12 m)	0,00 – 216,50	0,00 – 214,07	0,00 – 240,75
5-Jahres-Überleben [%] \pm Standardfehler (SE)			
refraktär/früh (0 – 12 m)	16,67 (4,08)	16,67 (4,11)	16,67 (3,89)
spät (\geq 12 m)	46,15 (7,46)	46,15 (7,60)	46,15 (7,15)

Tab. 18: Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien (EFS), des krankheitsfreien (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit von der Dauer der Erstremission (m = Monate)

*ohne Nonresponder

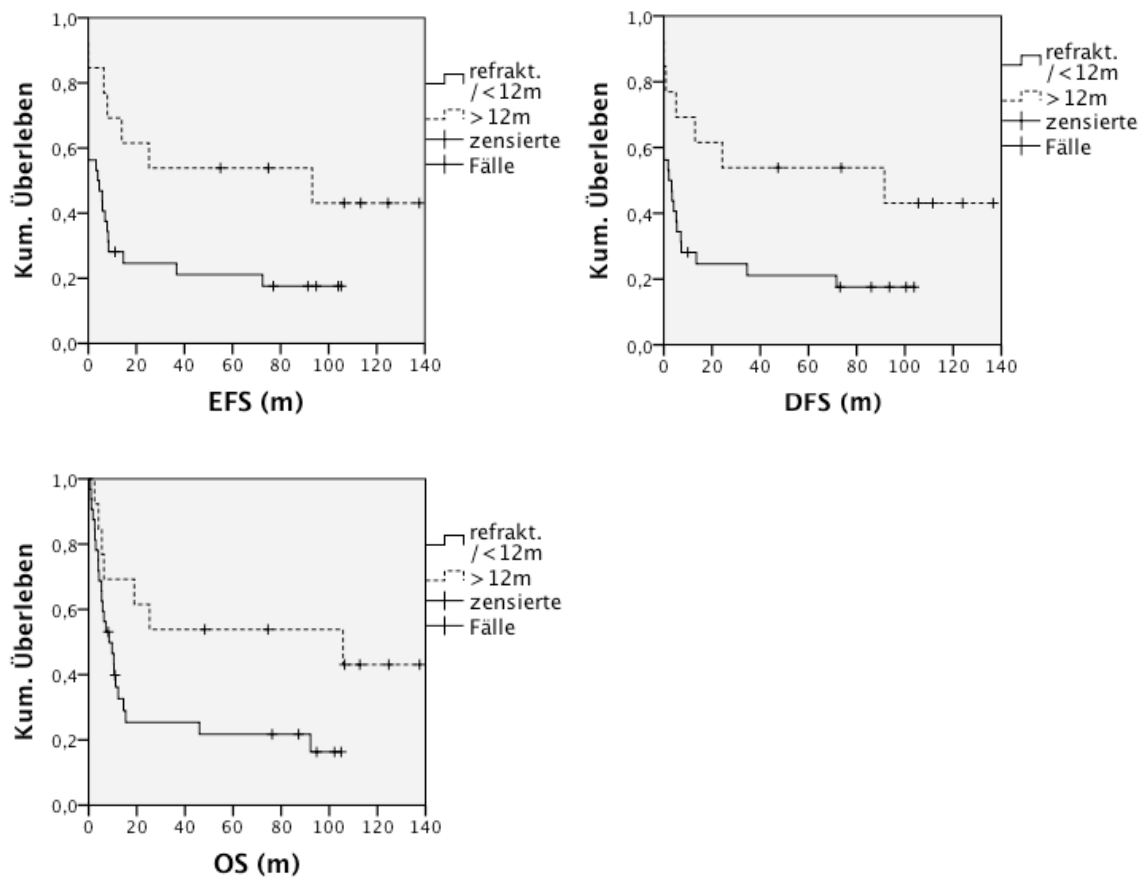


Abb. 8 a-c: Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse aus Tab. 18. Vergleich der Untergruppen mittels Log-Rank-Test. EFS: $p = 0,026$. DFS: $p = 0,034$. OS: $p = 0,029$. Die Fälle, in denen die Beobachtung beendet wurde (z. B. durch Versterben oder durch den letzten Beobachtungszeitpunkt) bevor das jeweilige zentrale Ereignis (je nach Analyse Tod, Rezidiv oder Erkrankung) eintreten konnte, wurden als zensiert gewertet.

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigten sich für EFS, DFS und OS signifikant längere Überlebenszeiten in der Gruppe der Patienten mit einer länger als 12 Monate währenden Erstremission.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Gruppe mit kurzer Erstremission ebenfalls 2 Patienten mit nur partieller Remission sowie 12 therapierefraktäre Patienten zugeordnet wurden (Tab. 18).

4.4.2.6 Einfluss des Ansprechens auf die Studientherapie auf das OS

Anzahl der Pat.	
CR	29
PR	3
NR	13
Anzahl Ereignisse	
CR	17
PR	3
NR	12
Minimum [m]	
CR	2,4
PR	5,3
NR	0,8
Maximum [m]	
CR	137,7
PR	12,3
NR	9,7
Schätzer des Medians \pm Standardfehler (SE) des Medians [m]	
CR	45,10 \pm 44,80
PR	5,52 \pm 0,19
NR	2,93 \pm 0,89
Konfidenzintervall des Medians [m]	
CR	0,00 – 133,81
PR	5,16 – 5,89
NR	1,19 – 4,66
5-Jahres-Überleben [%] \pm Standardfehler (SE)	
CR	41,38 (4,64)
PR	0,00 (2,28)
NR	0,00 (0,84)

Tab. 19: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Ida-FLAG-Therapie (m = Monate)

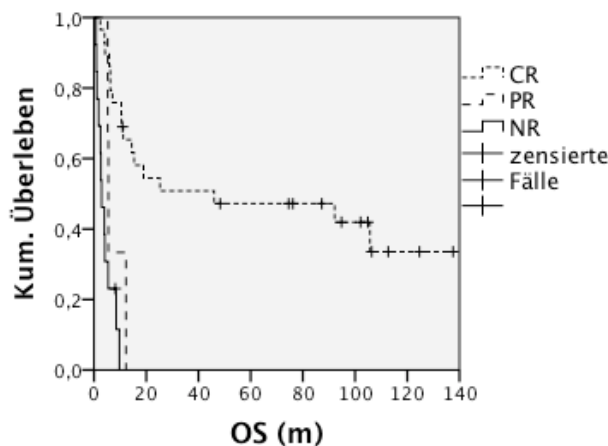


Abb. 9: Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Analyse aus Tab. 19. Vergleich der Untergruppen mittels Log-Rank-Test (m = Monate). OS: $p=0,000$. Die Fälle, in denen die Beobachtung beendet wurde (durch Versterben oder durch den letzten Beobachtungszeitpunkt) wurden als zensiert gewertet.

Betrachtet man das Gesamtüberleben in Bezug auf das Ansprechen auf die Studientherapie, so ergibt sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für die Patienten, die durch die Therapie eine CR erreichten. Siebzehn der 29 Patienten (58,6 %) der CR-Gruppe verstarben im weiteren Verlauf an einem Rezidiv oder einer Therapiekomplication, 12 Patienten der CR-Gruppe (41,4 %) überlebten bis zur letzten Follow-Up-Untersuchung in anhaltender CR.

Da alle Patienten mit NR- und PR-Status bezüglich EFS und DFS aufgrund der Definition dieser Parameter die Wertung 0 erhielten, wurde für die Variable „Ansprechen auf die Studientherapie“ nur die Berechnung des Gesamtüberlebens als sinnvoll erachtet.

Für beide Subgruppen, die Patienten mit PR und die Nonresponder, war das OS signifikant kürzer als für die Patienten mit CR auf die Studientherapie. Kein Patient mit PR oder NR lebte länger als 12,3 Monate (Tab. 19).

4.4.2.7 Einfluss einer KMT/PBSCT nach Studientherapie auf das EFS, DFS und OS (für CR-Patienten)

Im Hinblick auf die Überlebenszeiten (EFS $p = 0,013$; DFS $p = 0,010$; OS $p = 0,028$) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den CR-Patienten mit KMT/PBSCT und den CR-Patienten ohne Transplantation im Anschluss an die Ida-FLAG-Therapie (Tab. 20, Abb. 20 a – c). Im Median waren sowohl das Gesamtüberleben, das ereignisfreie Überleben als auch das krankheitsfreie Überleben im Falle einer Knochenmarks-/Stammzelltransplantation deutlich

länger nach Ida-FLAG mit anschließender KMT, verglichen mit dem OS, EFS und DFS nach Ida-FLAG bei Patienten ohne KMT. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass es sich dabei um einen nicht randomisierten Vergleich handelt und die Ursachen für den Nichterhalt einer KMT/PBSCT in CR sehr unterschiedlich waren.

	EFS	DFS	OS
Anzahl der Pat. insges. alle in CR mit KMT/PBSCT ohne KMT/PBSCT	45 29 23 6	45 29 23 6	45 29 23 6
Zahl der Ereignisse alle in CR mit KMT/PBSCT ohne KMT/PBSCT	33 4 29	33 4 29	32 4 28
Minimum [m] mit KMT/PBSCT ohne KMT/PBSCT	4,0 3,2	1,8 0,8	4,0 2,4
Maximum [m] mit KMT/PBSCT ohne KMT/PBSCT	137,7 93,2	136,6 91,6	137,7 105,7
Schätzer des Medians ± Standardfehler (SE) des Medians [m] alle in CR mit KMT/PBSCT ohne KMT/PBSCT	36,76 ± 36,92 nicht erreicht 6,97 ± 2,03	34,55 ± 36,96 nicht erreicht 3,45 ± 2,03	45,96 ± 44,80 92,15 nicht erreicht 7,10 ± 3,00
Konfidenzintervall des Medians [m] alle in CR mit KMT/PBSCT ohne KMT/PBSCT	0,00 – 109,11 nicht berechenbar 2,98 – 10,96	0,00 – 107,06 nicht berechenbar 0,00 – 7,44	0,00 – 133,80 nicht berechenbar 1,22 – 12,98
5-Jahres-Überleben [%] ± Standardfehler (SE) mit KMT/PBSCT ohne KMT/PBSCT	47,83 (5,34) 16,67 (9,52)	47,83 (5,47) 16,67 (9,93)	47,83 (5,17) 16,67 (9,98)

Tab. 20: Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien (EFS), des krankheitsfreien (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit von einer KMT/PBSCT nach Studientherapie (nur Patienten in CR; m = Monate)

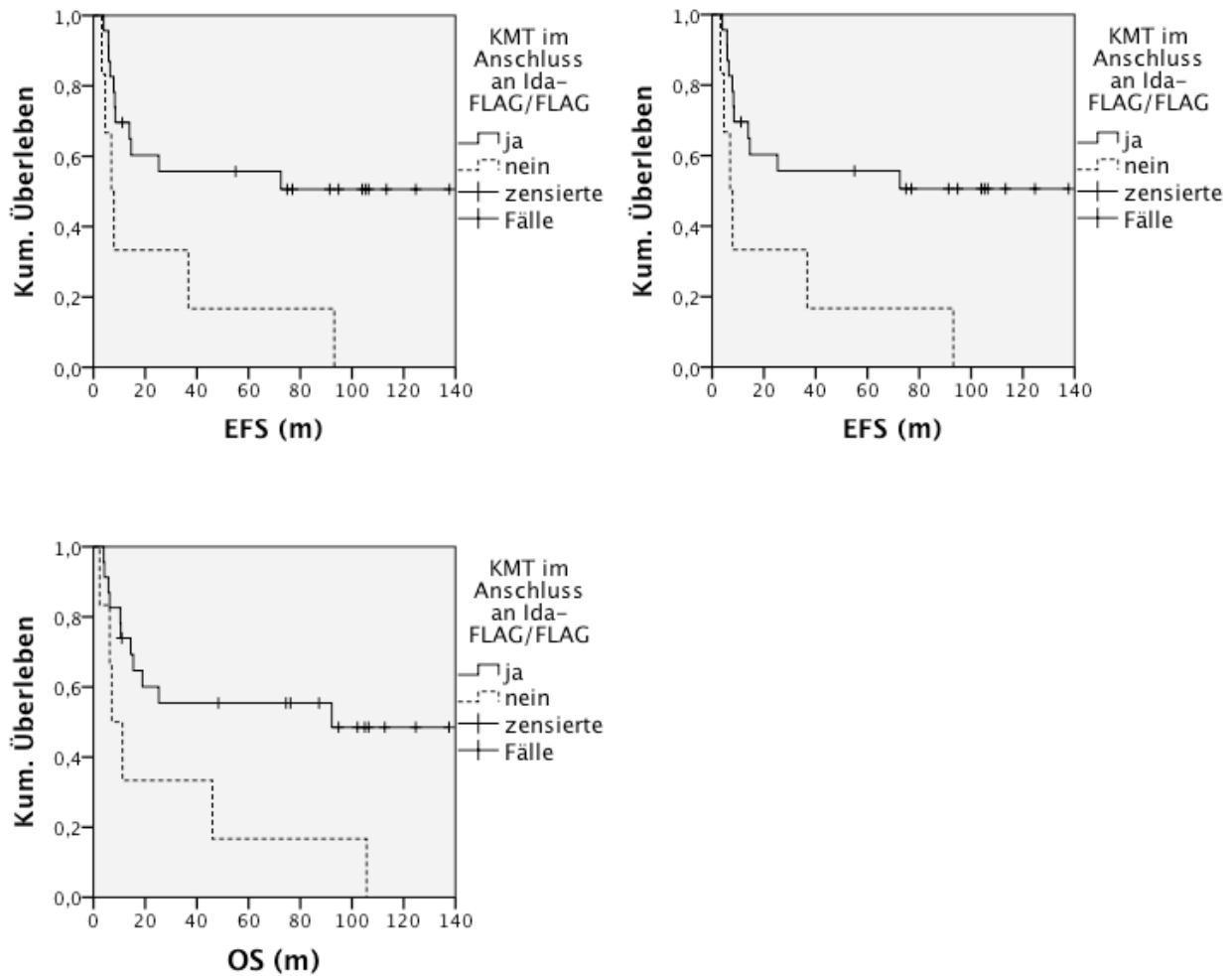


Abb. 10 a–c: Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Analyse aus Tab. 20. Vergleich der Untergruppen mittels Log-Rank-Test ($m = \text{Monate}$). EFS: $p = 0,013$. DFS: $p = 0,010$. OS: $p = 0,028$. Die Fälle, in denen die Beobachtung beendet wurde (z. B. durch Versterben oder durch den letzten Beobachtungszeitpunkt) bevor das jeweilige zentrale Ereignis (je nach Analyse Tod, Rezidiv oder Erkrankung) eintreten konnte, wurden als zensiert gewertet.

Keiner der 6 Patienten mit CR nach Studientherapie, bei denen aus unterschiedlichen Gründen keine Transplantation durchgeführt wurde, wies ein über die Länge des Beobachtungszeitraumes andauerndes Ereignis- oder krankheitsfreies Überleben auf (Tab. 20).

4.4.3 Cox-Regressionsanalyse

Mittels der Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss bzw. die Stärke der Auswirkung einzelner Variablen auf das Überleben und auf das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses (nach EFS-, DFS- oder OS-Definition) im Sinne einer multivariaten Analyse überprüft.

In der Auswertung der Daten nach der Kaplan-Meier-Überlebensfunktions-Methode stellte sich bei einigen Variablen ein signifikanter Zusammenhang mit dem ereignisfreien, dem krankheitsfreien und dem Gesamtüberleben dar.

Diese Variablen wurden daraufhin in die Cox-Regressions-Analyse einbezogen, um ihren Einfluss auf das Überleben (EFS, DFS und OS) nach der Studientherapie zu überprüfen.

Zu ihnen gehören sowohl für EFS und DFS als auch für OS:

- die Zugehörigkeit zu FAB-Subtypen (Unterteilung M5/restliche FAB-Subtypen)
- die Dauer der Erstremission
- das Durchführen (oder Nicht-Durchführen) einer Knochenmarks- bzw. Blutstammzelltransplantation nach Ida-FLAG.

Die Variable „Rezidiv-Anzahl bei Eintritt in die Studientherapie“ zeigte ausschließlich einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben OS, nicht mit dem EFS und DFS.

Auch für die Variable „Ansprechen auf die Studientherapie“ erwies sich nur die Berechnung von OS als sinnvoll, da partielles Ansprechen und refraktäres Verhalten in der EFS- und DFS-Analyse definitionsgemäß als 0 Monate gewertet wurden.

Beide Variablen wurden daher nur in die Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben aufgenommen.

Für die Variable „Alter bei Erstdiagnose“ fand sich in der Kaplan-Meier-Auswertung kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeiten. Sie wurde daher nicht in die Regressionsanalyse einbezogen.

Der Zeitraum, in dem es zum Auftreten eines Ereignisses nach den oben genannten Definitionen kommen könnte, wurde in den folgenden Berechnungen auf 5 Jahre festgelegt.

Dieser 5-jährige interessierende Zeitraum wurde im Falle des ereignisfreien Überlebens ab dem Datum des aktuellen Rezidives berechnet.

Entsprechend beginnt das berechnete 5-Jahres-Intervall im Falle der Analyse des krankheitsfreien Überlebens mit dem Datum der kompletten Remission nach der Ida-FLAG-Therapie und im Fall der Analyse des Gesamtüberlebens mit dem Beginn des ersten Ida-FLAG-

Kurses. Für die Analyse wurde das jeweilige Überleben der Patienten, die länger als 5 Jahre überlebten, auf 60 Monate abgerundet. Längere Überlebenszeiten gingen nicht mit in diese Berechnungen ein.

Die Cox-Regressionsanalyse wurde schrittweise rückwärts berechnet. Das heißt, dass in jedem Schritt die Variable mit der geringsten Signifikanz aus der Berechnung entfernt wurde.

Die durchgeführten Analysen zeigten in zusätzlichen statistischen Überprüfungen eine hohe Erklärungskraft sowie eine sehr geringe Korrelation zwischen den einzelnen Variablen (und somit kaum Verzerrung der Ergebnisse).

Wie bereits bei den Kaplan-Meier-Analysen ist auch hier zu berücksichtigen, dass für die Variable „KMT/PBSCT nach Studientherapie“ nur die Patienten in CR berücksichtigt wurden.

4.4.3.1 Cox-Regressionsanalyse für das 5-Jahres-EFS

In der multivariaten Analyse fand sich nur für die Variable „KMT/PBSCT nach Studientherapie“ ein signifikanter Einfluss auf das geschätzte 5-Jahres-EFS ($p=0,000$).

Somit bestand für die Patienten in CR nach der Studientherapie ein um das 5,805fache erhöhtes Risiko, ein EFS-Ereignis (Rezidiv, sekundäres Malignom oder Tod jeglicher Art) innerhalb der ersten 5 Jahre nach Therapie zu erleiden, falls bei ihnen keine KMT/PBSCT durchgeführt wurde.

Trotz eines signifikanten Zusammenhangs in der univariaten Analyse zeigte sich in der multivariaten Analyse sowohl für den „FAB-Typ der Patienten“ als auch für die „Dauer der Erstremission“ kein signifikanter Einfluss auf das EFS.

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
								Untere	Obere
Schritt 1	M5/restl.FAB	,500	,503	,991	1	,319	1,649	,616	4,416
	Dauer 1.CR	-,630	,455	1,919	1	,166	,533	,219	1,299
	KMT nach Th.	1,674	,378	19,578	1	,000	5,334	2,541	11,198
Schritt 2	Dauer 1.CR	-,672	,452	2,211	1	,137	,511	,211	1,238
	KMT nach Th.	1,765	,383	21,202	1	,000	5,841	2,756	12,381
Schritt 3	KMT nach Th.	1,759	,371	22,445	1	,000	5,805	2,804	12,016

Tab. 21: **Cox-Regressionsanalyse für 5-Jahres-EFS.** Variablen: „M5/restl.FAB“ = Vergleich FAB M5 mit restl. FAB-Typen, „Dauer 1.CR“ = Dauer der Erstremission, „KMT nach Th.“ = Durchführung einer KMT/PBSCT nach Studientherapie. B = Regressionskoeffizient, SE = Standardabweichung von B (standard error), df = Freiheitsgrade (degrees of freedom), Wald = Wald-Signifikanz-Test, Exp (B) = Maß der Ereignisdichte (hazard ratio)

4.4.3.2 Cox-Regression für das 5-Jahres-DFS

In der Regressionsanalyse für das DFS finden sich – wie schon in den Kaplan-Meier-Analysen – die gleichen Fall- bzw. Ereigniszahlen wie in den Berechnungen des EFS. Das heißt, von den 45 Patienten wiesen 33 Ereignisse nach DFS- und EFS-Definition auf, 12 Patienten überlebten krankheits- und ereignisfrei.

Wie bereits für das EFS beschrieben, zeigt die Cox-Regression allein für die „Durchführung einer KMT/PBSCT“ ($p = 0,000$) einen hochsignifikanten Einfluss auf das Risiko, innerhalb von 5 Jahren ein AML-Rezidiv (bzw. ein DFS-Ereignis) zu erleiden. Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, steigt um das 5,942fache, sollte keine Transplantation im Anschluss an die Studientherapie durchgeführt werden (Tab. 22).

Der „FAB-Typ“ sowie die „Dauer der Erstremission“ zeigen in den Berechnungen Werte deutlich oberhalb des Signifikanzniveaus und weisen somit keinen signifikanten Einfluss auf das DFS auf.

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
								Untere	Obere
Schritt 1	M5/restl.FAB	,513	,503	1,039	1	,308	1,670	,623	4,476
	Dauer 1.CR	-,457	,455	1,009	1	,315	,633	,260	1,544
	KMT nach Th.	1,663	,374	19,747	1	,000	5,278	2,534	10,992
Schritt 2	Dauer 1.CR	-,566	,500	1,279	1	,258	1,761	,661	4,693
	KMT nach Th.	1,677	,368	20,718	1	,000	5,349	2,598	11,013
Schritt 3	KMT nach Th.	1,782	,374	22,729	1	,000	5,942	2,856	12,362

Tab. 22: **Cox-Regressionsanalyse für 5-Jahres DFS.** Variablen: „M5/restl.FAB“ = Vergleich FAB M5 mit restl. FAB-Typen, „Dauer 1.CR“ = Dauer der Erstremission, „KMT nach Th.“ = Durchführung einer KMT/PBSCT nach Studientherapie. B = Regressionskoeffizient, SE = Standardabweichung von B (standard error), df = Freiheitsgrade (degrees of freedom), Wald = Wald-Signifikanz-Test, Exp (B) = Maß der Ereignisdichte (hazard ratio)

4.4.3.3 Cox-Regression für das 5-Jahres-OS

Die Auswertung des Gesamtüberlebens zeigt, dass 32 der 45 Patienten während oder in den 5 Jahren nach der Ida-FLAG-Therapie verstorben sind, während 13 Patienten überlebten.

Wie schon in den Berechnungen für EFS und DFS findet sich ein hochsignifikanter Einfluss ($p=0,000$) auf das Gesamtüberleben für die Variable „Durchführung einer KMT/PBSCT“. Das Risiko, ohne KMT/PBSCT innerhalb von 5 Jahren zu versterben, liegt bei dem 3,241fachen im Vergleich zu den Patienten, die eine KMT/PBSCT erhielten.

Bei fehlender Signifikanz lässt sich für die anderen vier untersuchten Variablen kein Einfluss auf das Gesamtüberleben nachweisen.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass drei Patienten (Pat. 40, 46 und 48) bereits innerhalb des 5-Jahres-Berechnungszeitraums durch eine abschließende Follow-Up-Untersuchung ausschieden und bis dahin nicht verstarben. Trotzdem flossen ihre Daten nach der Definition des Gesamtüberlebens (Zeit zwischen dem Beginn der Therapie und letztem Follow-up oder Tod jeglicher Art) mit in die Berechnungen ein (Tab. 23).

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0 % Konfidenzinterv. für Exp(B)	
								Untere	Obere
Schritt 1	M5/restl.FAB	,342	,542	,398	1	,528	1,407	,487	4,068
	Dauer 1.CR	-,345	,473	,533	1	,465	,708	,280	1,789
	KMT nach Th.	,770	,428	3,237	1	,072	2,161	,933	5,001
	Anzahl Rez.	,545	,840	,421	1	,516	1,725	,333	8,947
	Ansprechen	,379	,431	,772	1	,380	1,460	,627	3,399
Schritt 2	Dauer 1.CR	-,418	,461	,825	1	,364	,658	,267	1,623
	KMT nach Th.	,835	,417	4,006	1	,045	2,305	1,017	5,223
	Anzahl Rez.	,601	,839	,513	1	,474	1,825	,352	9,455
	Ansprechen	,341	,429	,632	1	,427	1,406	,607	3,260
Schritt 3	Dauer 1.CR	-,399	,460	,752	1	,386	,671	,273	1,653
	KMT nach Th.	,852	,418	4,149	1	,042	2,345	1,033	5,324
	Ansprechen	,347	,427	,660	1	,416	1,415	,613	3,267
Schritt 4	Dauer 1.CR	-,439	,454	,933	1	,334	,645	,265	1,571
	KMT nach Th.	1,123	,246	20,894	1	,000	3,074	1,899	4,975
Schritt 5	KMT nach Th.	1,176	,241	23,827	1	,000	3,241	2,021	5,197

Tab. 23: **Cox-Regressionsanalyse für das 5-Jahres OS.** Variablen: „M5/restl.FAB“ = Vergleich FAB M5 mit restl.

FAB-Typen, „Dauer 1.CR“ = Dauer der Erstremission, „KMT nach Th.“ = Durchführung einer KMT/PBSCT nach Studientherapie. B = Regressionskoeffizient, SE = Standardabweichung von B (standard error), df = Freiheitsgrade (degrees of freedom), Wald = Wald-Signifikanz-Test, Exp (B) = Maß der Ereignisdichte (hazard ratio)

4.5 Therapiekomplicationen

4.5.1 Akute Therapiekomplicationen

4.5.1.1 Hämatologische Toxizität der Ida-FLAG- und FLAG-Kurse

In der vorliegenden Studie wurden als Parameter für die Knochenmarksschädigung sowie die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks folgende Werte dokumentiert:

- Dauer einer schweren Neutropenie (Tage mit weniger als 500 neutrophile Leukozyten pro μl Blut)
- Dauer einer schweren Leukopenie (Tage mit weniger als 1000 Leukozyten pro μl Blut)
- Dauer einer schweren Thrombozytopenie (Tage mit weniger als 30.000 Thrombozyten pro μl Blut).

Diese Parameter wurden jeweils für die Ida-FLAG- sowie für die FLAG-Kurse getrennt bestimmt. Es wurden in dieser Auswertung jeweils alle Ida-FLAG-Kurse für alle Patienten zusammengefasst, ebenso wie alle FLAG-Kurse zusammengefasst wurden.

Bei der Interpretation der Werte ist eine relativ hohe Zahl von nicht dokumentierten Daten zu berücksichtigen.

Wie aus der Tabelle 24 hervorgeht, entstand jeweils eine längere Knochenmarkssuppression durch die Ida-FLAG-Regime im Vergleich mit den FLAG-Kursen. Während die Neutropeniedauer in den Ida-FLAG-Kursen im Mittel 24,4 Tage (Median 21 Tage) betrug, lag sie in den FLAG-Kursen bei nur ca. der Hälfte – mit im Mittel 12,6 Tagen (Median 12 Tage).

Ähnlich verhielten sich die Zeiten der Leuko- und Thrombozytopeniedauer. Bei 24,5 Tagen mittlerer Leukopenie (Median 21 Tage) in den Ida-FLAG-Kursen trat in den FLAG-Kursen nur eine Leukopeniedauer von 12,4 Tagen (Median 11 Tage) ein.

Während die Thrombozyten in den Ida-FLAG-Kursen im Durchschnitt für 30,8 Tage (Median 23 Tage) stark supprimiert wurden, zeigte sich in den FLAG-Kursen eine mittlere Thrombozytopeniedauer von 12,6 Tagen (Median 12 Tage). Maximalwerte erreichte ein einzelner Patient, bei dem die Behandlung nach einem einzelnen Ida-FLAG-Regime abgebrochen wurde. Hier kam es zu einer Neutro- sowie Leukopeniedauer von 70 Tagen sowie einer schweren Thrombozytopenie für 150 Tage.

	Dauer ANC Ida-FLAG (alle Kurse)	Dauer ANC FLAG (alle Kurse)	Dauer Leukopenie Ida-FLAG (alle Kurse)	Dauer Leukopenie FLAG (alle Kurse)	Dauer Thrombozytopenie Ida-FLAG	Dauer Thrombozytopenie FLAG
n	39	23	39	23	34	21
Mittelwert	24,4	12,7	24,5	12,4	30,8	12,6
Median	21	12	21	11	23	12
Minimum	14	3	13	3	4	2
Maximum	70	22	70	22	150	31

Tab. 24: **Hämatologische Toxizität der unterschiedlichen Ida-FLAG- und FLAG-Kurse** (Dauer in Tagen jeweils von ANC < 500/µl, Leukopenie < 1000/µl und Thrombozytopenie < 30.000/µl)

4.5.1.2 Nichthämatologische Toxizität

Im Folgenden sind die nichthämatologischen Nebenwirkungen der Therapie getrennt für die Ida-FLAG sowie für die FLAG-Kurse aufgeführt (Tab. 25 und 26). Die Stärke der Nebenwirkungen wurde eingeteilt nach dem System der WHO-Toxizitätsgrade (I – IV) (World Health Organization, 1980).

Als häufige Nebenwirkungen zeigten sich in den Ida-FLAG-Kursen vor allem Alopezie (98 % Grad I/II, 2 % Grad III/IV), Übelkeit (49 % Grad I/II, 9 % Grad III/IV), Fieber (insbesondere im Anschluss an die Therapie, bzw. in der Konsolidierungsphase mit Knochenmarksaplasie – 60 % Grad I/II, 27 % Grad III/IV), Mukositis (31 % Grad I/II, 7 % Grad III/IV) sowie mikrobiologisch und/oder radiologisch dokumentierte Infektionen (56 % Grad I/II, 31 % Grad III/IV). Des Weiteren kam es häufig zu einer leichten, vorübergehenden Reduktion des Allgemeinzustandes (58 % Grad I – II, 24 % Grad III – IV). Bei mehr als der Hälfte der Patienten traten Hämorrhagien auf (40 % Grad I/II, 24 % Grad III/IV).

In wenigen Fällen zeigten sich außerdem Diarrhoe (31 % Grad I/II, 11 % Grad III/IV), Hautveränderungen (11 % Grad I/II, 2 % Grad III/IV) sowie Fieber während der Chemotherapie (13 % Grad I/II, 2 % Grad III/IV).

Bis auf deutlich erhöhte renale Retentionsparameter (Grad IV) bei einem einzelnen Patienten kam es zu keinen erwähnenswerten Nierenfunktionsstörungen.

Auch ergaben sich nur bei einigen Patienten leicht erhöhte Transaminasenwerte (22 % Grad I/II, 0 % Grad III/IV) sowie eine leichte Hyperbilirubinämie (7 % Grad I/II, 4 % Grad III/IV) und ansonsten keine Hinweise auf gravierende Leberschädigungen.

Pulmonale Nebenwirkungen traten bei 8 Patienten in leichter Form (18 % Grad I/II) und bei 6 Patienten als schwere Komplikationen (13 % Grad III/IV) auf.

Bei 4 Patienten (2 % Grad II, 7 % Grad III/IV) kam es zu kardiologischen Veränderungen; 3 dieser Patienten zeigten sowohl klinisch als auch echokardiographisch deutlich pathologische, jedoch vorübergehende Veränderungen.

Zwei von ihnen wiesen nach der Therapie eine kumulative Anthrazyklindosis von 580 mg/m² auf (entspricht dem Median der kumulativen Anthrazyklindosis aller Patienten). Der dritte Patient mit kardiologischen Nebenwirkungen hatte eine kumulative Anthrazyklindosis von 860 mg/m² erhalten. Chronische Kardiomyopathien wurden jedoch bei keinem dieser Patienten dokumentiert.

Neurologische Nebenwirkungen (insbesondere Tremor und Schwindel) zeigten sich nur bei 2 der 45 behandelten Patienten in leichtem Ausmaß (2 % Grad I, 2 % Grad II).

Allergische Reaktionen wurden im Rahmen der Therapie bei keinem der Patienten beobachtet.

Insbesondere die während der Therapie aufgetretenen Infektionen führten zu schweren, zum Teil letalen Komplikationen. 6 der Patienten mit pulmonalen Problemen wurden wegen Pneumonien (teils mit begleitender, nachgewiesener Sepsis, teils ohne Erregernachweis) behandelt. Als Erreger wurden unter anderen Aspergilluspezies und Enterokokken nachgewiesen. Bei einem dieser Patienten kam es zu einer schweren Lungenhämorrhagie mit respiratorischer Insuffizienz. Ein weiterer Patient zeigte nach einer ausgeprägten Bronchopneumonie eine Nekrose der rechten Lunge, woraufhin eine rechtsseitige Pneumektomie durchgeführt wurde.

Septitiden traten bei 8 Patienten auf. Als Erreger ließen sich u. a. *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus casseliflavus* und *Staphylococcus epidermidis* nachweisen.

Einer der Patienten mit therapieresistenter Erkrankung verstarb noch während der Therapie im Rahmen einer Sepsis bei Multiorganversagen.

Ein weiterer Patient wurde erfolgreich wegen einer bakteriellen Meningitis behandelt.

Des Weiteren traten bei mehreren Patienten Infektionen mit Herpes-, Adeno-, Parvo- und CM-Viren auf. Auch mussten 3 Patienten aufgrund periproktitischer Abszesse behandelt werden.

	WHO-Grad I	WHO-Grad II	WHO-Grad III	WHO-Grad IV
AZ-Reduktion	12	14	9	2
Alopezie	40	4	1	0
Infektionen	3	22	11	3
Fieber in Therapie	2	4	1	0
Fieber nach Therapie	1	26	9	3
Übelkeit	17	5	4	0
Mukositis	8	6	3	0
Diarrhoe	8	6	4	1
Hautveränderungen	5	0	1	0
Hämorrhagien	0	18	9	2
Nieren: - Kreatininanstieg	0	0	0	1
- verm. Krea.-Clearance	2	0	0	1
- Proteinurie	0	0	0	0
- Hämaturie	0	0	0	0
Leber: - Klinik	0	1	0	0
- Bilirubinanstieg	1	2	2	0
- GPT- / GOT- Anstieg	8	2	0	0
Lunge (Klinik)	4	4	4	2
Herz: - Klinik	0	0	2	1
- Echokardiographie	0	1	3	0
Neurologie				
- zentral	1	1	0	0
- peripher	0	0	0	0
Allergie	0	0	0	0

Tab. 25: Arten der akuten, nicht-hämatologischen Komplikationen während oder nach den Ida-FLAG-Kursen und deren Häufigkeitsverteilung auf die unterschiedlichen WHO-Toxizitätsgrade (n = 45 Kurse)

Im Vergleich mit den Nebenwirkungen der Ida-FLAG-Kurse zeigten die – in den meisten Fällen als Konsolidierung im Anschluss an Ida-FLAG durchgeführten – FLAG-Kurse eine ähnliche nicht-hämatologische Toxizität.

Auch im FLAG-Regime waren Alopezie (100 % Grad I/II, 0 % Grad III/IV), Übelkeit (56 % Grad I/II, 4 % Grad III/IV), Infektionen (52 % Grad I/II, 16 % Grad III/IV) sowie Fieber im Anschluss an die Therapie (64 % Grad I/II, 12 % Grad III/IV) die häufigsten Nebenwirkungen.

Sowohl Verschlechterungen des Allgemeinzustandes (64 % Grad I/II, 12 % Grad III/IV) als auch Mukositis (12 % Grad I/II, 0 % Grad III/IV), Diarrhoe (32 % Grad I/II, 0 % Grad III/IV), Hautveränderungen (12 % Grad I/II, 0 % Grad III/IV) und Hämorrhagien (52 % Grad I/II, 16 % Grad III/IV) traten ähnlich häufig wie in den Ida-FLAG-Blöcken auf.

Ebenfalls kam es in dem FLAG-Kurs nur selten zu Fieber während der Behandlung (12 % Grad I/II, 4 % Grad III/IV).

Nierenfunktionsstörungen ließen sich bei keinem der Patienten nachweisen. Jedoch ergaben sich bei einem Viertel der Patienten Hinweise auf leichte Leberschädigungen:

Bei 5 Patienten fielen leichte Transaminasenerhöhungen auf (20 % Grad I/II, 0 % Grad III/IV), während sich bei einem Patienten eine Hyperbilirubinämie III. Grades fand (0 % Grad I/II, 4 % Grad III/IV).

Pulmonale Probleme traten – hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zur pulmonalen Toxizität des Ida-FLAG-Regimes – bei nur einem Patienten in leichter Form auf (4 % Grad I/II, 0 % Grad III/IV).

Auch kardiologisch ließ sich nur bei einem Patienten eine leichte Einschränkung der Herzfunktion in der Echokardiographie nachweisen (4 % Grad I/II, 0 % Grad III/IV).

In den FLAG-Kursen traten weder neurologische Veränderungen auf, noch zeigten sich allergische Reaktionen auf die Behandlung.

Wie schon in den Ida-FLAG-Kursen, so stellten auch in den FLAG-Kursen die infektiösen Komplikationen die größte therapeutische Herausforderung dar (Tab. 26). Auch hier kam es zu mehreren Infektionen mit Sepsis, unter anderem durch *Candida albicans*, *Aspergillus* und *Klebsiella pneumoniae*. Bei einem Patienten trat eine Legionellen-Pneumonie auf.

Des Weiteren fanden sich Herpesviren-Infektionen und perianale Abszesse. Insgesamt waren die infektiösen Komplikationen jedoch weniger stark ausgeprägt, als in den Ida-FLAG-Kursen.

	WHO-Grad I	WHO-Grad II	WHO-Grad III	WHO-Grad IV
AZ-Reduktion	9	7	2	0
Alopezie	21	4	0	0
Infektionen	0	13	3	0
Fieber in Therapie	1	2	1	0
Fieber nach Therapie	2	14	2	0
Übelkeit	12	2	1	0
Mukositis	0	3	0	0
Diarrhoe	2	6	0	0
Hautveränderungen	2	1	0	0
Hämorrhagien	2	11	3	1
Nieren - Kreatininanstieg	0	0	0	0
- verm. Krea.-Clearance	0	0	0	0
- Proteinurie	0	0	0	0
- Hämaturie	0	0	0	0
Leber - Klinik	0	0	0	0
- Bilirubinanstieg	0	0	1	0
- GPT- / GOT-Anstieg	3	2	0	0
Lunge (Klinik)	1	0	0	0
Herz - Klinik	0	0	0	0
- Echokardiographie	1	0	0	0
Neurologie				
- zentral	0	0	0	0
- peripher	0	0	0	0
Allergie	0	0	0	0

Tab. 26: Arten der akuten, nicht-hämatologischen Komplikationen während oder nach den FLAG-Kursen und deren Häufigkeitsverteilung auf die unterschiedlichen WHO-Toxizitätsgrade (n = 25 Kurse)

4.5.1.3 Akute Komplikationen der Knochenmarks- /Stammzelltransplantationen

Da die Knochenmarks-/Stammzelltransplantation nicht Hauptgegenstand dieser Studie war, wurde die hämatologische Toxizität nicht im Detail abgefragt und erfasst. Auf die Darstellung dieser Toxizität wird an dieser Stelle daher nicht eingegangen. Im Nachfolgenden wird die mitgeteilte nicht-hämatologische Toxizität beschrieben.

Trotz umfassender antimikrobieller Prophylaxen und einer möglichst keimarmen Umgebung ließen sich bei den behandelten Patienten mehrfach opportunistische Infektionen nicht verhindern. Insgesamt verstarben 5 Patienten an zum Teil fulminanten, opportunistischen Infektionen während der Transplantationsphase bzw. kurze Zeit danach. Bei den 28 in dieser Studie durchgeführten Knochenmarkstransplantationen kam es zu den folgenden Komplikationen:

Fast die Hälfte der Patienten (46,4 %) zeigte Symptome einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host-Disease. Neun dieser Patienten zeigten Symptome einer akuten GvHD, vor allem an Darm, Haut und Leber.

Bei zwei der Patienten waren die Symptome der GvHD mit WHO-Grad IV (Patient Nr. 23 entwickelte u. a. eine Herzdilatation) sehr stark ausgeprägt. Drei Patienten zeigten im weiteren Verlauf eine chronische GvHD. Infektiöse Komplikationen während der Knochenmarksaplasie wurden unter anderem durch EB-, CM- und Adenoviren, Aspergillus, Pseudomonaden und MRSA verursacht. Zwei dieser Patienten mussten wegen einer bakteriellen Sepsis behandelt werden. Zwei Patienten (7,2 %) verstarben im weiteren Verlauf an einem mit der Knochenmarkstransplantation und ihren infektiösen Komplikationen assoziierten Multiorganversagen. Zu keinerlei schweren Komplikationen kam es bei 3 der transplantierten Patienten (10,1 %), zwei von ihnen erhielten eine autologe Knochenmarkstransplantation. Der dritte komplikationsfreie Patient erhielt Knochenmark von einem verwandten Spender.

Komplikation	Anzahl (Häufigkeit in %)
Keine Komplikationen	3 (10,1 %)
Infektion (viral/fungal./bakteriell)	7 (25,0 %)
Akute/chronische GvHD	12 (42,9 %)
Mukositis	5 (17,9 %)
Hämorrhagische Zystitis	4 (14,3 %)
Hauttoxizität	7 (25,0 %)
Lebertoxizität	3 (10,1 %)
Chronisches Nierenversagen	1 (3,6 %)
Herzdilatation	1 (3,6 %)
Multiorganversagen mit Todesfolge	2 (7,2 %)
Keine Angaben	2 (7,2 %)

Tab. 27: Arten der akuten Komplikationen nach Knochenmarkstransplantation und PBSCT und deren Häufigkeitsverteilung

4.5.2 Langzeitkomplikationen nach Ida-FLAG-Therapie mit Knochenmarkstransplantation / PBSCT

Im Laufe des Beobachtungszeitraums nach der Therapie kam es nur bei wenigen Patienten zu chronischen Nebenwirkungen der Behandlung (Tab. 28).

Fünf Patienten zeigten im weiteren Verlauf Symptome einer chronischen Graft-versus-Host-Disease (u. a. in Form von Arthralgien sowie dermatologischen Problemen). Transaminasenerhöhungen fanden sich bei 4 Patienten, in einem Fall (WHO-Grad III) im Zusammenhang mit einer chronischen GvHD. Endokrinologische Probleme in Form von Hypogonadismus, Hypothyreosen oder Wachstumsstörungen wiesen jeweils 4 der behandelten Patienten auf. Sowohl pulmonale Symptome als auch Osteonekrosen oder Neuropathien traten nur selten auf (je 2 Patienten). Einer dieser Patienten litt unter rezidivierenden, normokalzämischen Tetanien, Osteopenie sowie einer peripheren Neuropathie. Über Sehstörungen wurde nur in einem Fall berichtet. Kardiomyopathien wurden bei keinem der Patienten dokumentiert.

Bei Patient Nr. 46 kam es in den Monaten nach der Therapie zu leichten, chronisch-anhaltenden gastrointestinalen Symptomen mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und rezidivierenden perianalen Blutungen.

Eine andere Patientin entwickelte 6 Monate nach der Therapie eine Toxoplasrose-Enzephalitis, an welcher sie nach wenigen Tagen verstarb.

Bei der Evaluation der Langzeitkomplikationen nach der Ida-FLAG-Therapie muss die relativ hohe Anzahl fehlender Dokumentationen berücksichtigt werden (s. u.). Es überlebten jedoch 16 Patienten die Therapie nicht länger als 6 Monate. In diesen Fällen ergab sich somit keine Möglichkeit, eventuell chronisch auftretende Therapienebenwirkungen zu untersuchen.

Langzeitkomplikation	Anzahl betroffener Patienten (Häufigkeit in %)
Chronische GvHD	5 (23,8 %)
Pulmonale Symptome	2 (9,5 %)
Infektionen	0 (0 %)
Hautprobleme	4 (19,0 %)
Diarrhoe	1 (4,8 %)
Erbrechen	1 (4,8 %)
Blutungen	1 (4,8 %)
Transaminasenerhöhungen	4 (19,0 %)
Osteonekrosen	2 (9,5 %)
Wachstumsstörungen	4 (19,0 %)
Kardiomyopathien	0 (0 %)
Hypogonadismus	4 (19,0 %)
Hypothyreosen	4(19,0 %)
Neuropathien	2 (9,5 %)
Zweitumore	0 (0 %)
Sehstörungen	1 (4,8 %)

Tab. 28: Arten der Langzeitkomplikationen nach Ida-FLAG-Therapie mit Knochenmarkstransplantation / PBSCT und deren Häufigkeitsverteilung (Auswertung von 21 Patienten mit einem Überleben > 6 Monaten nach KMT /PBSCT)

5. Diskussion

5.1 Ida-FLAG in der AML-Therapie

Die Therapie der neu aufgetretenen (*deNovo*-) akuten myeloischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen hat innerhalb der letzten drei Jahrzehnte große Fortschritte gemacht. Medikamentenkombinationen und Therapiemodelle, die vorher nur bei erwachsenen Patienten eingesetzt wurden, konnten erfolgreich auf die Pathophysiologie und die besonderen Eigenschaften pädiatrischer Patienten übertragen werden. Die anfänglich noch unkoordinierte Behandlung der Patienten wurde durch – in großen Studien ausgearbeitete und evaluierte – standardisierte Therapieprotokolle ersetzt und die Therapie zunehmend in Zentren für pädiatrische Onkologie durchgeführt (Creutzig et al., 2005; Lie et al., 2005; Perel et al., 2002; Tan et al., 2007). Auf diese Art konnte das Problem der relativ geringen Patientenzahl (Inzidenz 0,7/100.000 pro Jahr (Creutzig et al., 1999)) und der daraus resultierenden Behandlung durch unerfahrenes Personal umgangen werden. Ebenso wurde die Diagnostik deutlich verbessert und die Differenzierung in verschiedene Subtypen und weitere Unterscheidungsmerkmale der Erkrankung bei einzelnen Patientenpopulationen vorangetrieben (Creutzig et al., 1999; Dastugue et al., 1995; Martinez-Climent et al., 1995). Dies ermöglicht eine Einteilung der Patienten in Gruppen unterschiedlichen Risikos und dem entsprechend eine z. B. auf *Hochrisiko*- oder *Niedrigrisiko*-Gruppen optimierte Therapie.

Dem Wunschziel nach einer möglichst stark antileukämischen Therapie mit geringst möglichen Nebenwirkungen konnte sich so weiter angenähert werden.

Die Therapie nach den Protokollen der großen Studien (u. a. BFM in Deutschland, NOPHO in Skandinavien, LAME in Frankreich) hat innerhalb der letzten Jahre hohe Remissionsraten mit bis zu 90 % (Perel et al., 2002) bei der pädiatrischen *deNovo*-AML erreichen können. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen für das EFS zwischen 41 und 50 %, für das DFS zwischen 52 und 61 % sowie für das OS zwischen 57 und 65 % (Creutzig et al., 2005; Lie et al., 2005; Perel et al., 2002). Trotzdem stellt – neben der Therapietoxizität – der Tod durch Rezidive sowie die Behandlung von therapierefraktären Patienten immer noch eine der größten Herausforderungen für die Verwirklichung der Zielvorstellung einer langfristigen Heilung dar.

Die Auswertung der AML-BFM-Studien 78 – 93 zeigte zwischen 8,6 und 10,4 % Patienten, die nicht auf die Ersttherapie ansprachen und refraktär blieben. Unter den Patienten, die eine Remission erreichten, kam es bei 28,1 bis 35,2 % zu Rezidiven (Creutzig et al., 2005).

Sowohl refraktäre pädiatrische Patienten als auch solche mit frühen Rezidiven oder sekundär aufgetretener AML zeigten schlechte Ansprechraten auf klassische Reinduktionstherapien (Stahnke et al., 1992). Diese Patientengruppe eignete sich somit für den Einsatz experimenteller, neuer Therapiestrategien, da hierin die einzig verbleibende Möglichkeit bestand, zu verhindern, dass die Patienten an einer weiter fortschreitenden Erkrankung verstarben.

Seit Mitte der 1980er Jahre zeigte die Entwicklung neuer antileukämischer Medikamente vielversprechende Fortschritte. In mehreren Studien wurden bei refraktärer und rezidivierter pädiatrischer AML Zweitremissionsraten (CR2) von 47–73 % erreicht (Santana et al., 1992; Wells et al., 1994).

Insbesondere hochdosiertes Cytarabin erwies sich mit der Zeit als eine der effektivsten Substanzen auch in der AML-Rezidiv-Therapie.

In der Kombinationstherapie mit Cytarabin, Fludarabin und G-CSF ließ sich mehrfach ein synergistisches Zusammenwirken sowie eine potenzierte antileukämische Wirkung auch bei Hochrisiko-AML-Patienten nachweisen (Clavio et al., 1996; Estey et al., 1994; Gandhi et al., 1993; Visani et al., 1994).

Schließlich wurde Idarubicin – als Anthrazyklin, das eine geringere Kardiotoxizität versprach – zusammen mit Cytarabin und Fludarabin erfolgreich als pädiatrische AML-Rezidiv-Therapie getestet. Leahey et al. und Dinndorf et al. berichteten jeweils 1997 über Zweitremissionsraten von 67 % (n=15) und 80 % (n=10) in kleinen Patientenkollektiven.

Parallel wurde Ida-FLAG – zum Teil mit anschließender Knochenmarkstransplantation – als AML-Therapie bei erwachsenen Patienten sowohl für *deNovo*-AML-Patienten als auch für refraktäre bzw. Rezidivpatienten eingesetzt. Nicht nur in der Therapie der *deNovo*-AML wurden CR-Raten von bis zu 82 % (n=43) erreicht (Clavio et al., 2002). Auch die Behandlung von refraktären oder rezidivierten, erwachsenen Patienten mit Ida-FLAG führte in mehreren Studien zu Remissionsraten zwischen 52 und 80 % (Clavio et al., 2002; Parker et al., 1997; Pastore et al., 2003; Steinmetz et al., 1999; Yavuz et al., 2006).

Die Therapietoxizität – insbesondere die Kardiotoxizität – wurde in diesen Studien als gering bis akzeptabel beschrieben.

Somit erwies sich die Kombination aus Fludarabin, Cytarabin, G-CSF und Idarubicin als effektive Therapie für Hochrisiko-AML-Patienten und versprach akute und chronische Nebenwirkungen im tolerierbaren Rahmen zu halten.

Die Ida-FLAG-Therapie zeigte eine neue, attraktive Möglichkeit auf, auch bei pädiatrischen, rezidierten bzw. refraktären AML-Patienten mit ungünstiger Prognose die Heilungschancen zu verbessern, ohne die akute oder chronische Toxizität stark zu erhöhen.

In unserer 1994 begonnenen Studie wurde der Ansatz von Ida-FLAG als Reinduktions-therapie mit anschließender Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation umgesetzt.

Nach einer erfolgsversprechenden Pilot- und Phase I/II –Studie mit einer ersten CR-Rate von 74 % bei 23 Patienten (Fleischhack et al., 1998) erreichten in der vorliegenden, erweiterten Phase II-Studie 64,4 % (29/45) eine komplette Remission im Anschluss an die Ida-FLAG-Therapie. Betrachtet man nur die Patienten mit Ida-FLAG als Reinduktionstherapie, so zeigte sich sogar eine CR-Rate von 68,3 % (28/41). Die leicht geringere CR-Rate im Vergleich zur ersten Auswertung lässt sich aufgrund der geringen Patientenzahl – bei proportional sehr ähnlichen Patientencharakteristika – jedoch nicht auf einen bestimmten Faktor zurückführen.

5.2 Ergebnisse der Ida-FLAG-Studie

Die Wahrscheinlichkeit, die ersten 5 Jahre nach der Therapie zu überleben, betrug für EFS, DFS und OS jeweils 26,67 %.

Verglichen mit der Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von pädiatrischen Rezidivpatienten anderer Studien (5-Jahres-pOS: AML-BFM 87 – 96: 21 %; LAME 89/91 33 %; NOHPO AML-88 /-93 34 %; St. Jude Children's Hospital AML-87 /-91 /-9723 %) befinden sich die Ergebnisse dieser Ida-FLAG-Studie ungefähr im unteren Mittelfeld (Goemans et al., 2008).

Außer in unserer Studie wurde über die Anwendung der Rezidivtherapie Ida-FLAG nur in zwei weiteren Studien mit pädiatrischen Patienten berichtet. Im Jahr 2000 beschrieben Yalman et al. in ihrer Studie mit 17 rezidierten bzw. refraktären Patienten (6 ALL, 9 AML, 1 CMML, 1CML) nur 2/9 (22,2 %) AML-Patienten mit einer kompletten Zweitremission nach der Therapie. Einer der CR-Patienten verstarb 7,5 Monate später an KMT-Komplikationen, während der andere bis zur letzten Follow-Up-Untersuchung 30 Monate danach überlebte. Im Übrigen beobachteten

Yalman et al. eine sehr hohe Rate fataler Infektionen ($7/17 = 41,2\%$) während der Therapie. Neben anderen Faktoren ist jedoch zu berücksichtigen, dass $5/9$ ($55,6\%$) der AML-Patienten in der Yalman-Studie bereits vor Ida-FLAG im Rahmen der Ersttherapie eine Knochenmarkstransplantation erhalten hatten (Yalman et al., 2000). In unserer Studie wurde dagegen bei keinem der Patienten vor der Studientherapie eine KMT durchgeführt, wodurch eine vergleichsweise bessere Prognose zu erwarten war. Abrahamsson et al. hatten 2007 ein weitaus schlechteres Ansprechen bei Rezidivpatienten beschrieben, die schon in der Erstremission eine Transplantation erhielten.

Auch Łuczyński et al. (2001) berichten über die Anwendung von Ida-FLAG bei einer kleinen Gruppe von 4 pädiatrischen Patienten mit rezidivierter AML. Zwei der vier Patienten erlangten eine komplette Remission (nach jeweils 2 Ida-FLAG-Zyklen). Die Dauer nach der zweiten CR betrug bei der letzten Follow-Up-Untersuchung der Patienten 10 bzw. 15 Monate. Abgesehen von der Knochenmarksaplasie wurde die Toxizität der Behandlung (u. a. eine pulmonale Aspergillus-Infektion) als moderat beschrieben.

In beiden Studien lag die Dauer der Erstremission jeweils zwischen 6 und 20 Monaten (Yalman et al., 2000) sowie zwischen 14 und 30 Monaten (Łuczyński et al., 2001).

Eine mögliche Variable, die in der vorliegenden Studie unberücksichtigt bleibt, könnte die vor Studientherapie bei einem Teil der Patienten verabreichte Chemotherapie darstellen, deren Bedeutung bezüglich der Gesamtoxizität und des Erfolges der aktuellen Therapie im Sinne eines Kumulativeffektes nicht in die vorliegende Analyse einfließt.

5.2.1 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose wird in der Literatur ebenfalls als wichtiger prognostischer Faktor beschrieben. Insbesondere, wenn die Kinder bei Erstdiagnose jünger als zwei Jahre waren, wurde ein deutlich größerer Anteil von Patienten mit ungünstiger Morphologie und Zytogenetik sowie einer daraus resultierenden schlechten Prognose beobachtet (Creutzig et al., 1999; Creutzig und Reinhardt, 2006).

Bei der Evaluation unserer Daten schien die Erstdiagnose innerhalb der ersten zwei Lebensjahre ein Ereignis- und Krankheitsfreies Überleben tendenziell zu begünstigen (ED 0 – 2 LJ: EFS, DFS $55,6\%$; ED > 2LJ: EFS, DFS $26,7\%$). Jedoch ergab sich schon in der univariaten Analyse keine signifikante Korrelation zwischen dieser Variable und dem weiteren ereignis- oder

krankheitsfreien Überleben. Die Werte für das Gesamtüberleben verhielten sich sehr ähnlich und waren ebenfalls nicht signifikant.

Auch in diesem Fall kann der eventuell erkennbare Trend zu einer besseren Prognose bei späterer Erstdiagnose, in Anbetracht des kleinen Patientenkollektives, nur unter Vorbehalt beobachtet werden. Ein Einfluss anderer Faktoren, die zu diesem Ergebnis geführt haben könnten, lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht herauslesen.

5.2.2 Anzahl der Rezidive bei Studieneintritt

Die Anzahl der aufgetretenen Rezidive eines Patienten kann zweifellos als Indikator für die weitere Prognose nach einer Rezidivtherapie angesehen werden.

Der mit Abstand größte Teil der teilnehmenden Patienten (39/45) wurde mit der Ida-FLAG-Therapie im ersten Rezidiv behandelt. Die restlichen 5 Patienten erhielten Ida-FLAG aufgrund eines zweiten Rezidives (2 Patienten) oder hatten nicht auf die vorherige Therapie angesprochen (4 NR).

In der Evaluation der Daten ergab sich jedoch kein eindeutiger Vorteil für die Patienten mit einem ersten Rezidiv, bezogen auf EFS und DFS. In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier zeigte sich weder für EFS ($p = 0,236$) für DFS ($p = 0,329$) ein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl der aufgetretenen Rezidive vor Ida-FLAG.

Eine deutlich signifikante Korrelation ($p=0,003$) fand sich allerdings in Bezug auf das Gesamtüberleben. Verglichen mit den Patienten im zweiten Rezidiv überlebten die Patienten im Erstrezidiv signifikant länger.

Bei der weiteren Analyse der Daten mittels der Cox-Regression ließ sich kein signifikanter Einfluss der Rezidivanzahl auf das Gesamtüberleben darstellen. Dies lässt sich ebenfalls eventuell durch die kleine Stichprobe erklären. In einer größeren Patientenstichprobe wären in diesem Fall möglicherweise eindeutigere Werte zugunsten eines längeren Überlebens bei geringer Rezidivanzahl zu erwarten.

5.2.3 Karyotyp und FAB-Typen

Weitere wichtige Parameter für die Prognose nicht nur von *deNovo*-, sondern auch von Rezidivpatienten bilden zytogenetische Veränderungen des Karyotyps und die morphologischen

Subtypen der AML (Creutzig et al., 2006; Dastugue et al., 1995; Leith et al., 1999; Martinez-Climent et al., 1995).

Die als prognostisch günstig geltenden Karyotypen (t(8;21), t(15;17), inv(16)) und die FAB-Subtypen (M1/2 mit Auerstäbchen, M3, M4eo) fanden sich bei 7 Patienten dieser Studie. Fünf (71 %) der Patienten erreichten eine zweite Remission, niemand von diesen rezidierte später erneut.

In der Gruppe mit ungünstiger Prognose (FAB-Subtypen M0, M4, M6, M7 sowie u. a. komplexe Karyotypen) gelangten 14/22 (63,6 %) in eine Remission, später kam es jedoch bei 8/14 (57,1 %) von ihnen zu einem erneuten Rezidiv.

Diese Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang von FAB- bzw. Karyotypen und Prognose hin. Es ließ sich jedoch aufgrund der geringen Patientenzahlen der Studie keine weitere Einteilung der einzelnen FAB-Typen (bzw. Karyotypen) und Untersuchung ihrer prognostischen Aussagekraft vornehmen.

Wir teilten die Patienten daher in die relativ große Gruppe mit FAB-Subtyp M5 (n=11) und eine weitere Gruppe (n=34) mit dem Rest der Patienten (FAB-Subtypen M0-M4, M6, M7) auf. Es ergab sich daraufhin in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant (pEFS 0,029; pDFS 0,029; pOS 0,045) längeres EFS, DFS sowie OS in der Gruppe der Patienten mit dem als prognostisch indifferent geltenden FAB-Subtyp M5.

So zeigte sich in dieser Gruppe mit durchschnittlich 83,7 Monaten ein ca. 2,5fach längeres Gesamtüberleben gegenüber der Patientengruppe mit anderen FAB-Subtypen (Mittelwert 29,1 Monate). In der multivariaten Regressionsanalyse fand sich jedoch kein signifikanter Einfluss auf das EFS, DFS oder OS.

Da sich in der Literatur kein Hinweis auf eine besonders günstige Prognose der Patienten mit FAB-Typ M5 findet, gehen wir vorläufig von einem der kleinen Stichprobengröße zuzuschreibenden Effekt aus.

Zu dem von Creutzig et al. (1999) beschriebenen, bei Patienten mit FAB-Subtyp M3 und M5 erhöhten Early Death-Risiko lässt sich im Rahmen der Studie keine Aussage machen. Nur einer der teilnehmenden Patienten wies einen FAB-Subtyp M3 auf. Er überlebte in CR eine, nach der Ida-FLAG-Therapie ca. 10 Monate dauernde Follow-Up-Zeit. Bei den 11 Patienten mit dem Subtyp M5 trat in dieser Studie ein einzelner ED auf.

5.2.4 Dauer bis zum Erstrezidiv

Für die Dauer von der Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv ließ sich in der univariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf EFS, DFS oder OS nachweisen. Bei einer Aufteilung in frühe Rezidive (< 12 Monate, n=28) und späte Rezidive (\geq 12 Monate, n=17) zeigte sich jedoch ein deutlicher Trend hin zu einem längeren Überleben (EFS, DFS und OS) bei spät auftretenden Erstrezidiven. Ähnliche Ergebnisse ließen sich im Rahmen der AML-BFM-87/-93-Studien signifikant nachweisen (hier wurde die Trennlinie zwischen Früh- und Spätrezidiven bei 18 Monaten gezogen) (Stahnke et al., 1998).

Es lässt sich daher vermuten, dass sich in Studien mit größeren Patientenpopulationen auch bei einer Ida-FLAG-Therapie ein signifikanter Einfluss der Variable „Dauer bis zum Erstrezidiv“ auf das Überleben belegen ließe.

In den meisten anderen Studien wurde die Dauer von der Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv nicht explizit erwähnt. Es wurde sich nur auf die vergleichbare Zeitdauer der ersten CR bezogen.

5.2.5 Dauer der Erstremission

Die Erstremissionsdauer wurde sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten mehrfach als einer der wichtigsten Vorhersagewerte für das weitere Überleben nach einem Rezidiv beschrieben (Ferrara et al., 2004; Stahnke et al., 1998). So gilt ein refraktäres Verhalten in der Ersttherapie oder ein frühes Erstrezidiv als Hinweis auf eine kurze Zweitremissionsdauer und in Folge dessen auf eine schlechte Prognose. Im Gegenzug spricht ein spät auftretendes Rezidiv für eine verlängerte Dauer der zweiten CR und eine bessere Prognose. Stahnke et al. (1998) konnten in ihrer Studie bei Patienten, die erst nach zwei Jahren CR rezidierten, eine mit deNovo-AML-Patienten vergleichbare CR-Rate von 90 % nachweisen.

Die der Einfachheit halber gezogene Trennlinie zwischen diesen beiden Gruppen wird in Studien unterschiedlich gesetzt (in unserem Fall bei 12 Monaten Erstremission), entspricht jedoch in der Realität einem kontinuierlichen, nicht-diskreten Prozess ohne abrupten Übergang (Estey, 2000).

Auch in unserer Ida-FLAG-Studie sprachen deutlich mehr Patienten (84,6 %) mit einer CR auf die Therapie an, wenn das erste Rezidiv erst nach 12 Monaten aufgetreten war. Aus der Gruppe der früh rezidierten (Erstremission < 12 Monate) und refraktären Patienten zeigten nur 56,3 % eine CR nach Ida-FLAG.

Ein deutlich signifikanter Zusammenhang der Erstremissionsdauer mit dem weiteren Überleben zeigte sich ebenfalls in der univariaten Analyse (pEFS 0,026; pDFS 0,034; pOS 0,029). Im Median fand sich für das EFS, DFS und OS ein signifikant längeres Überleben in der Gruppe mit langer 1. CR (n=13), verglichen mit der Gruppe mit kurzer 1. CR (n=32).

Trotzdem ließ sich in der multivariaten Cox-Regression für die Dauer der Erstremission weder in Bezug auf das EFS noch für DFS oder OS ein signifikanter Einfluss darstellen. Dies ist wahrscheinlich wiederum auf das relativ kleine Patientenkollektiv zurückzuführen.

Unabhängig von der Dauer der Erstremission blieben alle Patienten, die auf die Studien-Therapie ansprachen, deutlich länger in Zweitremission (Median 24,2 Monate), als ihre Erstremission (Median 8,7 Monate) gedauert hatte.

5.2.6 Ansprechen auf die Studientherapie

Wie zu erwarten, erwies sich ein positives Ansprechen der Patienten auf die FLAG- bzw. Ida-FLAG-Therapie als Voraussetzung für ein längerfristiges Überleben. Bis auf einen NR-Patienten (dieser überlebte nach KMT eine Follow-Up-Zeit von 6 Monaten in CR) verstarben während des Beobachtungszeitraums alle Patienten, die nur partiell (n=3) oder gar nicht (n=13) auf die Therapie ansprachen.

Die Gruppe der CR-Patienten zeigte im Median ein mit 46,0 Monaten signifikant längeres Gesamtüberleben (p= 0,000) als die PR- und NR-Patienten. In der multivariaten Regressionsanalyse fand sich für das Ansprechen auf die Therapie jedoch kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Trotzdem kann in der Zusammenschau der Ergebnisse das positive Ansprechen auf Ida-FLAG als ein wichtiger Faktor für das Gesamtüberleben angesehen werden.

Durch das Erreichen einer kompletten Remission wurden die besten Ausgangsbedingungen für eine Knochenmarkstransplantation und die Möglichkeit einer Heilung der Erkrankung geschaffen.

Wie oben erwähnt, bewegen sich die Raten kompletter Remission in unserer Studie mit 64,4 % im Bereich anderer pädiatrischer AML-Rezidiv-Studien (CR-Raten zwischen 52 und 80 % unter anderem bei Stahnke et al.(1998) und Dinndorf et al.(1997) (Abrahamsson et al., 2007; Tan et al., 2007; Wells et al., 1994)). Jedoch wurde nicht nur bei 29/45 Patienten eine komplette Remission erzielt, sondern diese Remission konnte auch bei 10 Patienten über 5 Jahre erhalten werden.

5.2.7 KMT/PBSCT nach Ida-FLAG

Nach Erreichen der Remission gilt die Durchführung einer Knochenmarks- (bzw. Blutstammzellen-) Transplantation immer noch als der wichtigste, wenn auch nicht mehr einzige Weg zu einer langfristigen Heilung (Goemans et al., 2008; Tan et al., 2007).

Um eine möglichst objektive Darstellung der Auswirkung einer Transplantation im Zusammenhang mit Ida-FLAG zu erhalten, wurden in die Überlebensanalysen für die Variable „Durchführung einer KMT/PBSCT“ nur CR-Patienten einbezogen.

In der univariaten Analyse der Daten fand sich sowohl für EFS und DFS als auch für OS ein signifikanter Einfluss der KMT (pEFS 0,013; pDFS 0,010; pOS 0,028) mit einem deutlich verlängerten Überleben der Patienten bei Durchführung einer Transplantation nach Ida-FLAG.

Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde die Art der KMT in den Analysen nicht weiter berücksichtigt. Patienten, welche nach der Chemotherapie keine CR erreicht hatten, erhielten zum Teil trotzdem eine KMT als letzten Versuch einer kurativen Behandlung (2 PR- und 3 NR-Patienten). Obwohl alle zunächst doch noch eine CR erreichten, überlebte aus dieser Gruppe nur Pat. Nr. 43, zu dem der Kontakt jedoch 6 Monate nach der KMT verloren ging. Die anderen 4 dieser Patienten lebten noch 2 bis 8 Monate, bis sie an ihrer erneut rezidierten bzw. therapieresistenten AML-Erkrankung verstarben.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte die Durchführung einer Transplantation jeweils als einzige Variable einen hochsignifikanten Einfluss auf das Ereignis- und Krankheitsfreie sowie das Gesamtüberleben innerhalb der ersten 5 Jahre.

Die Durchführung einer Transplantation im Anschluss an die Studientherapie erwies sich somit in unserer Studie als herausragender Prognosefaktor für EFS, DFS und OS innerhalb der ersten 5 Jahre.

Zwar wurden auch in anderen Rezidiv-Studien mit deutlich größeren Patientenpopulationen relevant höhere Remissions- und Überlebensraten für Patienten gefunden, die als Konsolidierung außer einer Chemotherapie auch eine Transplantation erhielten. Die Evaluation der Daten wies jedoch unter anderem bei Stahnke et al. 1998 (n=102) sowie bei Abrahamsson et al. 2007 (n=122) die Erstremissionsdauer als einzigen erkennbaren Prognosefaktor für das Gesamtüberleben aus.

Auch im Fall der KMT/PBSCT als Prognose-beeinflussender Faktor muss die geringe Patientenzahl der Studie berücksichtigt werden. Trotz inhaltlicher und statistischer

Einschränkungen bei der Wertung der Rolle einer Transplantation spricht das Ergebnis unserer Studie nicht gegen diesen aggressivsten Teil der Behandlung, wenn die Möglichkeit einer langfristigen Heilung für die AML-Rezidiv-Patienten erhalten bleiben soll.

5.2.8 ZNS-Befall

Als bedeutendes Merkmal der in der Studie behandelten Patienten muss ein vor Ida-FLAG bestehender ZNS-Befall durch die AML erwähnt werden. Diese wichtigste Lokalisation eines extramedullären Befalles war bei 7 von 45 der Patienten nachweisbar. Diese Patienten erhielten zum Teil neben der systemischen Ida-FLAG-Behandlung eine intensivierete intrathekale Therapie. Ein Hinweis auf eine ungünstigere Prognose ließ sich zumindest nicht aus der Zweitremissionsrate schließen. Proportional erreichten sie mit 71,4 % (5/7) sogar häufiger eine CR im Anschluss an die Therapie als die Gesamtheit der Patienten. Trotzdem rezidierten später 3 der 7 Patienten.

Wie von Creutzig et al. (2006) beschrieben, ergibt sich bei rechtzeitiger Behandlung eines extramedullären ZNS-Befalles kein Einfluss auf die Prognose der AML-Patienten.

Eine weitere Auswertung hinsichtlich des Überlebens führten wir aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Patientengruppe jedoch nicht durch.

5.2.9 Toxizität

Die Schwere der AML-Erkrankung und ihre Eigenschaften im Stadium eines Rezidives erfordern eine – insbesondere für das Knochenmark – sehr intensive Behandlung. Bei allen bisherigen Erfolgen, sich einer Therapie zu nähern, die exklusiv die malignen Blasten eines Patienten zerstört, kommt es bis heute zu einer hohen hämatologischen Toxizität.

Obwohl die steigende Intensität der Behandlung innerhalb der letzten Jahrzehnte durch eine verbesserte Supportivtherapie ausgeglichen werden konnte, sind therapiebedingte Schäden und Todesfälle weiterhin ein ernst zunehmendes Risiko. Gerade in der Rezidiv-Therapie ist der optimale Weg zwischen möglichst geringer Toxizität für vorbehandelte (und zum Teil vorgeschädigte) Patienten und höchster Intensität für eine häufig therapieresistente Erkrankung sehr schmal.

5.2.9.1 Hämatologische Toxizität

Es wird in einer Reihe pädiatrischer AML-Rezidivstudien von der hämatologischen Toxizität als limitierendem Faktor für die Therapieintensität berichtet (Dinndorf et al., 1997; Reinhardt et al., 2002; Stahnke et al., 1998; Tan et al., 2007; Wells et al., 1994). Therapiebedingte Todesfälle durch Infektionen bei einem aplastischen Knochenmark und somit extrem geschwächtem Immunsystem traten zum Teil in 3 – 14 % der behandelten Patienten auf (Dinndorf et al., 1997; Stahnke et al., 1998; Wells et al., 1994). Die mediane Zeit absoluter Neutropenie (< 500 neutrophile Leukozyten/ μl) lag bei Tan et al. bei 17 Tagen, während sie bei Wells et al. 32 Tage betrug (Tan et al., 2007; Wells et al., 1994).

Auch in der Anwendung der Ida-FLAG-Therapie bei erwachsenen Patienten (*deNovo* und Rezidiv) wurde eine ausgeprägte hämatologische Toxizität mit medianen Zeiten absoluter Neutropenie (ANC) von 16 bis 23 Tagen beobachtet (Clavio et al., 2002; Parker et al., 1997; Pastore et al., 2003; Steinmetz et al., 1999; Yavuz et al., 2006). Die Anzahl von Todesfällen durch Infektionen während der Therapie bewegte sich in diesen Studien zwischen 0 und 21 %. Es wurde vor allem von pulmonalen Infektionen, u. a. durch Aspergillusmykosen, berichtet (Clavio et al., 2002; Yavuz et al., 2006).

In unserer Ida-FLAG-Studie drückten sich die Nebenwirkungen der Therapie ebenfalls besonders in einer schweren hämatologischen Toxizität aus. Obwohl unsere Studie nicht auf den Vergleich verschiedener Therapieschemata ausgelegt war, wurden die Toxizitätsdaten für die Ida-FLAG- sowie für die FLAG-Kurse getrennt voneinander evaluiert.

So zeigten sich im Falle der FLAG-Kurse (12 Tage) mediane Neutropeniezeiten (ANC), die verglichen mit den Ida-FLAG-Kursen (21 Tage) ca. um die Hälfte verkürzt waren.

Dieses Verhältnis stellte sich auch in den Werten für die Dauer der Leuko- und Thrombozytopenien dar. Trotzdem zeigte sich bei der Anzahl opportunistischer Infektionen ein weniger eindeutiges Ergebnis mit 36/45 (80 %) in den Ida-FLAG- und 16/25 (64 %) in den FLAG-Kursen.

Die Schwere der Infektionen war jedoch in den Ida-FLAG-Kursen deutlich höher. Wie bereits in anderen Studien aufgetreten, kam es auch hier unter anderem bei sechs Patienten zu schweren, teils septischen Pneumonien.

Betrachtet man die hohe Rate letaler Infektionen ($5/17 = 29,4\%$) innerhalb der ersten 6 Wochen der Ida-FLAG-Studie von Yalman et al. (2000), konnte in unserer Studie – bei nur eingeschränkter Vergleichbarkeit – ein erheblich besseres Ergebnis erzielt werden.

Während der ersten 42 Tage nach Therapiebeginn kam es zu keinem therapiebedingten Frühodesfall. Ein Patient verstarb infolge einer Aspergillussepsis in der Knochenmarksaplasie nach einem 2. Ida-FLAG-Kurs. Bei einem zweiten Patienten wurde eine pulmonale Aspergillose und Tuberkulose als Komplikation einer Langzeit-T-Zell-Depletion nach 2 Ida-FLAG-Kursen beobachtet. Wegen der – bei diesen 2 Patienten beobachteten – schweren und lang anhaltenden Immunsuppression wurde im Folgenden allen Studienpatienten zur Konsolidierung ein FLAG-Kurs ohne Idarubicin empfohlen. Die geringe Toxizität in FLAG-Kursen muss einerseits ursächlich in der geringen Therapieintensität der Chemotherapie gesehen werden, andererseits hat ein Großteil der Patienten den FLAG-Kurs bereits in 2. CR und nach erfolgter Erholung von der krankheitsbedingten Metaplasie des Knochenmarks erhalten.

5.2.9.2 Nicht-hämatologische Toxizität

Die nicht-hämatologische Toxizität, die vor allem in Form von Alopezie, Übelkeit und Fieber vorkam, trat bei mehr Patienten und stärker in den Ida-FLAG-Kursen als in den FLAG-Kursen unserer Studie auf.

Ähnliche nichthämatologische Nebenwirkungen wurden auch in anderen Ida-FLAG-Studien beobachtet (Clavio et al., 2002; Parker et al., 1997; Pastore et al., 2003; Steinmetz et al., 1999; Yavuz et al., 2006).

Insgesamt betrachtet bestätigte sich also die Erkenntnis, dass es durch den Zusatz von Idarubicin zur FLAG-Kombination zu einer Erhöhung der hämatologischen sowie der nicht-hämatologischen Toxizität kommt.

Trotz einer weiteren Steigerung der kumulativen Anthrazyklindosen (im Median um 180 mg/m^2) durch den Einsatz von Idarubicin zeigten nur 3 Patienten transiente kardiologische Symptome.

Neurologische Nebenwirkungen, die für hohe Fludarabindosen bekannt waren, traten nur bei zwei Patienten in leichtem Ausmaß auf.

5.2.9.3 Frühe Todesfälle

Nachdem innerhalb der letzten Jahrzehnte eine stark intensiviertere Therapie neben deutlich verbesserten Heilungschancen auch zu einer größeren Zahl an Frühodesfällen geführt hat, wird versucht, diese Zahl zu reduzieren und Ursachen auszumachen. Creutzig et al. beschreiben 2004

unter anderem die FAB-Typen M3 und M5 sowie Hyperleukozytosen als Risikofaktoren für ein Versterben innerhalb der ersten 6 Wochen nach Therapiebeginn.

In unserer Studie traten bei 3 von 45 Patienten (6,6 %) Fröhrtodesfälle nicht durch therapiebedingte Komplikationen, sondern in Folge der refraktären AML-Erkrankung auf.

5.2.9.4 Toxizität der Knochenmark- und Stammzell-Transplantation

Die Knochenmarkstransplantation führte zu einer weitaus höheren therapiebedingten Toxizität als die vorhergehende Reinduktion durch Ida-FLAG oder FLAG. So kam es bei 5 Patienten durch die Knochenmarksaplasie zu letal verlaufenden Infektionen.

Abgesehen von den akuten Komplikationen der Transplantation führte im weiteren Verlauf bei einem Teil der Patienten chronische GvHD zu anhaltenden Beschwerden.

Da zurzeit noch keine realistische Alternative zu diesem sehr aggressiven Teil der AML-Rezidiv-Therapie in Aussicht steht, zeigt sich hier ein Bedarf für eine noch weiter verbesserte Konditionierungsschemata, verbesserten Supportivtherapie und die Suche nach anderen innovativen Therapiemöglichkeiten.

5.2.9.5 Langfristige Therapiefolgen

Schwere langfristige Therapiefolgen, die gerade bei pädiatrischen Patienten besonders zu berücksichtigen sind, wurden bei nur wenigen langzeitüberlebenden Patienten dokumentiert. Lässt man die chronischen Komplikationen der Knochenmarkstransplantation in Form der GvHD außer Acht, so fanden sich vor allem endokrinologische Störungen bei ca. 10 % der Patienten. Diese lassen sich eventuell zum Teil auf die Radiotherapie zurückführen. Insbesondere durch hohe Anthrazyklindosen verursachte chronische Kardiomyopathien ließen sich bei den Überlebenden nicht beobachten.

5.3 Allgemeine Betrachtungen

Innerhalb der letzten Jahre hat sich die Therapie der rezidierten und refraktären, pädiatrischen AML weiterentwickelt. Die Therapie mit dem Ida-FLAG-Schema kann als ein Schritt in diesem Prozess verstanden werden. Rezidierte und refraktäre AML-Patienten bilden eine Gruppe von

Patienten, die den Einsatz neuer Medikamente und innovativer Therapiestrategien verlangt, um eine Heilung zu ermöglichen. Arbeiten wie diese Ida-FLAG-Studie vermitteln klinische Erfahrung, auf welcher neue Strategien aufgebaut und optimiert werden können.

Während vor allem die Kombination aus Cytarabin und einem Anthrazyklin sich bewährt hat und weiterhin erfolgreich angewendet wird (Tan et al., 2007), ist die Wirksamkeit von G-CSF immer noch sehr umstritten. In mehreren Studien wurde von diesem Medikament Abstand genommen, da sich zwar die Dauer der Leukopenie bei den Patienten verkürzen lässt. Die erwartete Verminderung opportunistischer Infektionen ließ sich jedoch nicht nachweisen (Creutzig et al., 2004; Reinhardt et al., 2004). Des Weiteren fanden sich Hinweise auf erhöhte Rezidivraten bei G-CSF-Anwendung (Ehlers et al., 2010).

In anderen Studien wurde versucht, die durch gesteigerte kumulative Anthrazyklindosen verursachte Kardiotoxizität zu verringern. Reinhardt et al. (2002) zeigten vielversprechende Ergebnisse bei der Anwendung von liposomalem Daunorubicin als mögliche Alternative zu Idarubicin.

Neben der Optimierung von Behandlungsstrategien erweist sich eine genauere Differenzierung einzelner Risikogruppen und die Herausarbeitung weiterer prognostischer Faktoren als wichtige Hilfe auf dem Weg zu einer weiter individualisierten Therapie mit höheren Heilungschancen und geringeren Nebenwirkungen (Creutzig et al., 1999; Parker et al., 1997; Pui et al., 2011).

Wie sich auch in unserer Studie zeigte, ist die immer noch hohe Rate an opportunistischen Infektionen mit zum Teil fatalen Konsequenzen in der Rezidiv-AML-Therapie kritisch zu bewerten. Eine Möglichkeit, diese oft drastischen Nebenwirkungen der Therapie zu beeinflussen, besteht in einer weiteren Optimierung der Supportivtherapie.

Ein anderer Ansatz ist der noch gezieltere Angriff auf maligne Zellen des Knochenmarks. Nachdem erste klinische Untersuchungen mit einem spezifischen Antikörperkonjugat (Gemtuzumab Ozogamicin) 2004 von Rheinhardt et al. beschrieben wurden, zeigten Zwaan et al. 2009 statistisch signifikante Überlebensvorteile für refraktäre pädiatrische AML-Patienten im Rahmen dieser Behandlung. Weitere Targettherapien gegen oberflächliche und intrazelluläre Bestandteile der Leukämiezellen sind in der Entwicklung und werden derzeit u. a. in Studien bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter und refraktärer AML getestet (Hahn et al., 2009; Kikushige et al., 2010; Majeti, 2011).

Die geringe Patientenzahl unserer Studie sowie anderer Untersuchungen der Rezidiv-AML stellt ein großes Problem für eine aussagekräftige Evaluation der Daten dar. Es sind daher große

international angelegte Studienprojekte (wie z. B. die AML-REZ-BFM 2001-Studie) mit einer großen Patientenzahl essentiell wichtig, um die Therapie pädiatrischer Patienten mit rezidivierter oder resistenter AML effektiv voranzutreiben und um Subgruppen analysieren zu können.

Zusammenfassend bietet die Ida-FLAG-Therapie eine effektive Behandlung, um Rezidivpatienten in eine Remission zu führen und sie für eine anschließende Knochenmarkstransplantation vorzubereiten. Die akute Toxizität sowie die langfristigen Nebenwirkungen scheinen bei optimaler Supportivtherapie in der Mehrzahl der Patienten gut beherrschbar und angesichts der Schwere und Prognose der rezidivierten AML tolerierbar. Somit ist die Ida-FLAG-/FLAG-Therapie eine effiziente Therapie, die als Basis für zukünftige Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika bzw. mit Targettherapien dienen kann bzw. eine alternative Ausweichmöglichkeit darstellt, wenn Rezidivpatienten auf weiterentwickelte, neue Therapiekonzepte nicht ansprechen sollten.

Studie	N	Alter (y) Median	AML-Pat.	deNovo/Rezidiv refraktär/sekund.	CR (%)	OS (m) Median	DFS (m) Median	Follow up (m) Median
Ida-FLAG: <u>Pädiatr.</u> <u>Patienten</u>								
Łuczyński et al. 2001	4	(1-16)	4	4 rezidivierend	50	7 (0,8-15)	13,5	7 (0,8-16)
Yalman et al. 2000	17	10 (3-18)	9	9 rezidivierend	44	1,6 (0,2-30)	keine Angaben	1,6 (0,2-30)
Aktuelle Studie	45	7 (0,8-17,5)	45	45 refraktär oder rezidivierend	64	10,4 (0,8-137,6)	5,1 (0-136,6)	10,4 (0,8-137,6)
Ida-FLAG: <u>Erwachsene</u> <u>Pat.</u>								
Steinmetz et al. 1999	57	49 (19-68)	57	57 refraktär oder rezidivierend	52	keine Angaben	5	7 (0,2 - 35)
Yavuz et al. 2006	56	37 (15-59)	34	34 refraktär oder rezidivierend	54	4 (0,5-25)	keine Angaben	keine Angaben
Clavio et al. 2002	43	50 (15-59)	43	43 deNovo	82	20 (1-83)	17 (3-66)	28
Parker et al. 1997	19	44 (18-72)	6	5 refraktär oder rezidivierend	42	17 (4-65)	2 (0-13)	10 (1-17)
Pastore et al. 2003	46	41 (15-60)	46	46 refraktär oder rezidivierend	52	11 (1-25)	12 (4 - 24)	12
De la Rubia et al. 2002	45	59 (18-79)	32	32 refr./rez./sek.	53	keine Angaben	keine Angaben	8 (0,5-29)
FLAG <u>Erwachsene</u> <u>Pat.</u>								
Lee et al. 2009	61	33,6 (20-70)	61	61 refraktär oder rezidivierend	29	14,3 (1,3-75,1)	17,1 (0,2-27,6)	7,6 (0,2-27,6)
Visani et al. 1994	28	50 (16-72)	18	18 refraktär oder rezidivierend	58	3,5 (1-14)	2 ((1,8-5,2)	keine Angaben
Clavio et al. 1996	51	64 (33-76)	51	22 refraktär/29 deNovo	59	9 (2-27)	8 (2-26)	8 (2-26)

FLAD								
<u>Pädiatr.</u> <u>Patienten</u>								
Reinhardt et al. 2002	69	8,2 (0,4- 16,6)	69	69 refraktär. oder rezidivierend .	54	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben

Tab. 29: Literaturübersicht zu Studien mit Fludarabin- und Cytarabinhaltigen Therapieregimen

6. Zusammenfassung

In der multizentrischen Phase-II-Studie wurden von Februar 1994 bis April 2001 refraktäre und rezidierte AML-Patienten im Kinder- und Jugendalter mit der Kombinations-Chemotherapie Ida-FLAG bzw. FLAG sowie z. T. einer anschließenden Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation behandelt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte bis 2006.

Die mediane Beobachtungszeit betrug 10,4 Monate (maximal 137,6 Monate).

Es wurden 45 Patienten aus 19 Kliniken in Deutschland und Österreich aufgenommen.

Bei den 16 weiblichen und 29 männlichen Patienten (Alter bei aktuellem Rezidiv 0,8 – 17,5 Jahre) wurde in 38 Fällen das erste Rezidiv sowie in 2 Fällen das zweite Rezidiv im Rahmen der Studie behandelt. 5 Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneintritts eine refraktäre AML auf. Die mediane Dauer der Erstremission betrug 8,1 Monate. Neben 15 ungünstigen Karyotypen fanden sich bei den Patienten 14 normale und 3 günstige Karyotypen. Die vor der Studientherapie eingesetzte Behandlung war – bis auf eine Patientin – bei allen Studienteilnehmern im Rahmen der AML-BFM-Protokolle durchgeführt worden.

Einundvierzig der 45 Patienten erhielten im ersten Kurs ein Ida-FLAG-Schema. Vier Patienten wurden initial mit FLAG behandelt. Im zweiten Kurs wurde 4x Ida-FLAG, 19x FLAG und 1x FLAG-FLAG als Konsolidierung bzw. Therapieintensivierung verabreicht. Einundzwanzig Patienten erhielten keinen zweiten Kurs.

Fünfundzwanzig Patienten erhielten zusätzlich eine intrathekale Chemotherapie. Bei 28 der 45 Patienten wurde im Anschluss an Ida-FLAG bzw. FLAG eine Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation durchgeführt.

Nach Durchführung der Chemotherapie erreichten 29 Patienten (64,4 %) eine CR, 3 Patienten (6,6 %) eine PR und 13 (18,8 %) blieben refraktär. Bei Einsatz von Ida-FLAG als Reinduktionskurs gelangten 68,3 % in CR, bei FLAG als Reinduktionskurs erreichten 25 % der Patienten eine CR.

Am Ende des Beobachtungszeitraums lebten 13 (28,9 %) der Patienten. Das maximale Gesamtüberleben in CR lag bei 137 Monaten.

In der univariaten Überlebensanalyse fand sich ein signifikanter Einfluss des FAB-Typs (FAB M5 verglichen mit den restl. FAB-Typen) auf das Überleben. Ebenso hatten die Dauer der Erstremission und die Durchführung einer KMT/PBSCT einen signifikanten Einfluss auf EFS, DFS und OS. Die Variablen „Rezidivanzahl bei Studieneintritt“ und „Ansprechen auf die Studientherapie“ hatten jeweils einen signifikanten Einfluss auf das OS. Das Alter bei Erstdiagnose und die Dauer bis zum ersten Rezidiv zeigten in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Nach Aufnahme der signifikanten Variablen in die Cox-Regressionsanalyse ergab sich nur für die Durchführung einer KMT/PBSCT mit $p = 0,000$ ein signifikanter Einfluss auf das 5-Jahres-EFS, -DFS und -OS.

Die hämatologische Toxizität äußerte sich in einer längeren Myelosuppression in den Ida-FLAG Kursen verglichen mit den FLAG-Kursen. Bei einem Patienten musste die Behandlung aufgrund einer prolongierten Myelosuppression abgebrochen werden.

Als nicht-hämatologische Toxizität stachen – neben leichtgradiger Alopezie, Mukositis sowie leichten Leber- und Nierenbeeinträchtigungen – schwerwiegend und lebensbedrohlich verlaufende Infektionen mit z. T. fatalem Ausgang (Septitiden, v. a. mit pulmonalem Fokus) als schwerwiegende Komplikationen hervor.

Es wurden nur leichtgradige kardiologische Einschränkungen bei einem Patienten beobachtet. Chronische Kardiomyopathien als Langzeitfolge fanden sich nicht.

Insgesamt konnte sowohl die akute als auch die Langzeit-Toxizität der Behandlung als tolerabel angesehen werden.

Im Rahmen der Studie traten 3 Früh Todesfälle (6,6 %) auf – jedoch nicht durch therapiebedingte Komplikationen, sondern als Folge der refraktären AML-Erkrankung.

Die geschätzten 5-Jahres Überlebensraten unserer Studie lagen mit EFS 22,0 %, DFS 21,4 % und OS 24,9 % im Bereich der Ergebnisse vergleichbarer anderer pädiatrischer AML-Rezidiv-Studien. Die Durchführung einer Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation nach der

Reinduktions-Chemotherapie stellte sich als wichtigster Einflussfaktor auf ein langfristiges Überleben der Erkrankung heraus.

Ida-FLAG stellt eine effektive Behandlung der refraktären und rezidierten AML dar. Sie ermöglicht durch das Erreichen einer erneuten CR die Durchführung einer KMT/PBSCT und somit eine Chance auf eine langfristige Heilung der Erkrankung.

7. Anhang

Pat.-Nr.	Sex	Alter Erstdiagn. (a)	Alter bei Stud.-Therapie	FAB-Typ	ZNS-Befall	Karyotyp	Rez.-Nr.	Rez.-Therapie vorher
1	m	2,5	3,4	M4	n	ungünstig	1	AML-BFM-93 (ADE) HR
2	m	7,0	8,3	M4	n	ungünstig	1	AML-BFM-87; Etoposid, Retinoide
3	m	9,2	10,2	M1	n	normal	1	AML-BFM-93 (ADE) HR
4	w	5,2	5,5	M5	n	k. Angabe	1	AML-BFM-87; HAM
5	w	4,7	6,1	M2	n	k. Angabe	1	AML-BFM-87; AML-REZ-BFM-93 (HAM)
6	w	3,2	5,1	M5	n	k. Angabe	1	AML-BFM-93 (AIE) HR
7	m	1,2	1,9	M7	n	k. Angabe	2	AML-BFM-93 (AIE, kein HAM) SR; AML-REZ-BFM-93 (ADE, HAM, Konsolidierung)
8	m	1,2	2,4	M5	n	ungünstig	1	AML-BFM-93 (AIE) HR
9	m	12,1	14,8	M1	n	normal	1	AML-BFM-87
11	m	13,9	15,6	M1	j	ungünstig	1	AML-BFM-93 (AIE) HR
12	m	4,4	4,9	M4	n	normal	1	AML-BFM-93 (ADE) HR
13	w	17,2	17,5	M4	n	normal	1	IDA-DCTER (CCSG-Indukt.), Konsolidierung, AM
14	w	1,1	1,2	M7	n	ungünstig	0	AML-BFM-93 (ADE, kein HAM)
15	w	15,6	16,0	M5	n	normal	1	AML-BFM-93 (keine Induktion) HR
17	w	1,0	2,2	M5	n	normal	1	AML-BFM-93 (AIE) HR2
18	m	2,2	2,4	M5	j	k. Angabe	1	AML-BFM-93 (ADE) HR+Radiatio; AML-REZ-BFM-93 (MXN/VP16)
19	w	7,1	7,5	M2	n	normal	0	AML-BFM-93 (AIE) HR; AML-REZ-BFM-93 (MTX/VP16)
20	m	9,7	10,5	M1	n	k. Angabe	1	AML-BFM-93 (ADE) HR1
21	m	7,2	8,3	M5	n	ungünstig	1	AML-BFM-93 (AIE) HR1
23	m	4,5	6,5	M5	n	ungünstig	1	AML-BFM-93 (ADE) HR2
24	m	1,0	1,7	M4	n	ungünstig	1	AML-BFM-93 (AIE) HR
25	m	12,2	13,1	M4	n	ungünstig	1	AML-BFM-93 (ADE) HR
26	w	0,9	1,4	M5	j	ungünstig	0	AML-BFM-93 (AIE) HR
27	w	4,7	5,5	M5	j	ungünstig	1	AML-BFM-93 (AIE) HR; AML-BFM-REZ-97 (ARA-C/Daunox)
28	m	7,9	9,4	M2	n	ungünstig	1	AML-BFM-93 (AIE, kein HAM) SR; AML-REZ-BFM-93 (ADE, HAM, Konsolidierung)
29	m	4,5	7,9	M2	n	normal	1	AML-BFM-93 (ADE, kein HAM) SR

31	w	6,0	6,6	M4	n	normal	1	AML-BFM-93 (ADE) HR; AML-REZ-BFM-97 (2x DNX)
32	m	7,5	8,0	M5	n	k.Angabe	1	AML-BFM-93 (ADE) HR
33	m	6,4	7,3	M2	n	günstig	1	AML-BFM-93 (ADE, kein HAM)SR; AML-BFM-REZ-97 (ARA-C/Daunox)
34	m	15,1	16,0	M2	n	k.Angabe	1	AML-BFM-93 (ADE, kein HAM)SR; AML-REZ-BFM-93 (HAM)
35	w	5,1	5,6	M4	j	günstig	1	AML-BFM-93 (ADE, kein HAM)SR
36	m	8,3	9,1	M6	n	normal	1	AML-BFM-93 (AIE) HR
37	m	9,2	9,7	M4	n	normal	1	AML-BFM-98 (AIE) HR; MTX-Mono
38	w	15,2	15,4	M1	n	k.Angabe	0	AML-BFM-98 (AIE, HAM, inkompl.Konsol.)
39	m	15,2	16,1	M0	n	ungünstig	1	AML-BFM-98 Pilot (AIE,HAM, AI,haM,Intens.); AML-BFM-REZ-97 (2xARA-C/Daunox180)
40	m	2,4	3,6	M3	n	günstig	1	AML-BFM-98 (AIE, kein HAM)SR
41	m	0,5	0,8	M4	j	ungünstig	1	AML-BFM-98 (AIE, HAM, Konsol. inkompl.); modifiz. F1 36h, 1gMTX
42	w	13,5	14,5	M2	n	k.Angabe	1	AML-BFM-93 (AIE) HR; AML-REZ-BFM-97 (1x3 DNX)
43	w	11,4	12,8	M4	n	ungünstig	2	AML-BFM-98; AML-REZ-BFM-93 (VP16/MXN/HAM/Konsolidierung)
44	m	12,0	13,8	M2	n	k.Angabe	1	AML-BFM-98
45	w	0,9	1,5	M0	j	k.Angabe	1	AML-BFM-98 (AIE, HAM, AI, Ham, Intens.)
46	m	2,5	3,2	M6	n	normal	1	AML-BFM-98 (AIE); AML-REZ-BFM-97 (DNX/ARA-C)
47	m	9,8	10,9	M2	n	k.Angabe	1	AML-BFM-98; AML-REZ-BFM-97 (DNX/ARA-C)
48	m	1,7	3,9	M6	n	normal	1	AML-BFM-93 (AIE) HR
49	m	5,2	6,0	M2	n	normal	1	AML-BFM-98 SR/HR

Tab. 30: **Ausgangsdaten I** Karyotyp: Zuordnung günstig/ungünstig nach aktueller Studienlage (s. 1.1.3.)

Vorherige Therapie(*vorherige Rezidiv-Therapie jeweils in kursiv*): BFM = Berlin-Frankfurt-Münster. SR = Standard Risk. HR = High Risk. ADE = Cytarabin, Daunorubicin, Etoposid. AIE = Cytarabin, Idarubicin, Etoposid. AM = Cytarabin, Mitoxantron. HAM = High-dose Cytarabin, Mitoxantron. Ida-DCTER = Idarubicin, Dexamethason, Cytarabin, Thioguanin, Etoposid, Daunomycin. CCSG = Children's Cancer Study Group. MXN = Mitoxantron. VP16 = Etoposid. MTX = Methotrexat. Ara-C = Cytarabin, Daunox/DNX = Daunorubicin. AI = Cytarabin, Idarubicin. haM = mittelhochdosiertes Cytarabin, Mitoxantron. F1 = Induktionsblock F1 (Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, PEG E. coli Asparaginase +intrathekal: Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon)

Pat.-Nr.	Studientherapie	Ansprechen	KMT/PBSCT	Outcome
1	[Ida-FLAG]-[Ida-FLAG]	CR	keine Transplantation	DOD
2	[Ida-FLAG]-[Ida-FLAG]	CR	keine Transplantation	DOC
3	[Ida-FLAG]-[Ida-FLAG]	CR	allogen MRD KMT	DOD
4	[Ida-FLAG]	PR	keine Transplantation	DOD
5	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
6	[Ida-FLAG]	CR	autologe KMT	CCR 137m+
7	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
8	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MRD KMT	CCR 124m+
9	[Ida-FLAG]	CR	keine Transplantation	DOC
11	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MRD KMT	DOC
12	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	autolog. KMT	DOD
13	[Ida-FLAG]-[FLAG]- [FLAG]	CR	allogen MUD PBSCT	CCR 104m+
14	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	keine Transplantation	DOD
15	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
17	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MRD KMT	CCR 112m+
18	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
19	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
20	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MUD KMT	DOC
21	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MUD KMT	DOD
23	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MRD KMT	CCR 106m+
24	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MUD KMT	CCR 94m+
25	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MUD KMT	DOC
26	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	autolog PBSCT	CCR 102m+
27	[Ida-FLAG]	CR	allogen MUD KMT	CCR 76m+
28	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
29	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MUD KMT	DOC
31	[Ida-FLAG]	NR	haploident. PBSCT	DOD
32	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
33	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
34	[Ida-FLAG]	CR	allogen MUD KMT	DOC
35	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MUD PBSCT	CCR 87m+
36	[Ida-FLAG]-[FLAG]	PR	allogen MRD KMT	DOD
37	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
38	[Ida-FLAG]	CR	allogen MUD KMT	DOD
39	[Ida-FLAG]	PR	haploident. PBSCT	DOD
40	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MUD KMT	CCR 10m+
41	[Ida-FLAG]	NR	allogen MUD PBSCT	DOD
42	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	keine Transplantation	DOC
43	[Ida-FLAG]	CR	allogen MUD KMT/PBSCT	DOC
44	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MUD KMT	CCR 74m+
45	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	keine Transplantation	DOD
46	[Ida-FLAG]	NR	allogen MRD KMT	NR bei FollowUp 8m+
47	[Ida-FLAG]	NR	keine Transplantation	DOD
48	[Ida-FLAG]-[FLAG]	CR	allogen MUD PBSCT	CCR 48m+
49	[FLAG]-[Ida-FLAG]	CR	allogen MUD PBSCT	DOD

Tab. 31: **Ausgangsdaten II** Outcome: DOD = death of disease; DOC = death of complication; CCR = continuous complete remission

8. Literaturverzeichnis

Abdallah A, Egerer G, Weber-Nordt RM, Korbling M, Haas R, Ho AD. Long-term outcome in acute myelogenous leukemia autografted with mafosfamide-purged marrow in a single institution: adverse events and incidence of secondary myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 15-22

Abrahamsson J, Clausen N, Gustafsson G, Hovi L, Jonmundsson G, Zeller B, Forestier E, Heldrup J, Hasle H. Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO), Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 136: 229-236

Aladjidi N, Auvrignon A, Leblanc T, Perel Y, Benard A, Bordigoni P, Gandemer V, Thuret I, Dalle JH, Piquet C, Pautard B, Baruchel A, Leverger G. French Society of Pediatric Hematology and Immunology, Outcome in children with relapsed acute myeloid leukemia after initial treatment with the French Leucemie Aigue Myeloide Enfant (LAME) 89/91 protocol of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4377-4385

Alton PA, Harris A. The role of DNA topoisomerases II in drug resistance. *Br J Haematol* 1993; 85: 241-245

Avramis VI, Biener R, Krailo M, Finklestein J, Ettinger L, Willoughby M, Siegel SE, Holcenberg JS. Biochemical pharmacology of high dose 1-beta-D-arabinosylcytosine in childhood acute leukemia. *Cancer Res* 1987; 47: 6786-6792

Avramis VI, Champagne J, Sato J, Krailo M, Ettinger LJ, Poplack DG, Finkelstein J, Reaman G, Hammond GD, Holcenberg JS. Pharmacology of fludarabine phosphate after a phase I/II trial by a loading bolus and continuous infusion in pediatric patients. *Cancer Res* 1990; 50: 7226-7231

Bai A, Kojima H, Hori M, Nara N, Komeno T, Hasegawa Y, Ninomiya H, Abe T, Nagasawa T. Priming with G-CSF effectively enhances low-dose Ara-C-induced in vivo apoptosis in myeloid leukemia cells. *Exp Hematol* 1999; 27: 259-265

Barrueco JR, Jacobsen DM, Chang C-H, Brockman RW, Sirotnak FM. Proposed mechanism of therapeutic selectivity of 9-β-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine against murine leukemia based upon lower capacities for transport and phosphorylation in proliferative intestinal epithelium compared to tumor cells. *Cancer Res* 1987; 47: 700-706

Behar C, Sucio S, Benoit Y, Robert A, Vilmer E, Boutard P, Bertrand Y, Lutz P, Ferster A, Tokaji E, Manel AM, Solbu G, Otten J. Mitoxantrone-containing regimen for treatment of childhood acute leukemia (AML) and analysis of prognostic factors: results of the EORTC Children Leukemia Cooperative Study 58872. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 173-179

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620-625

- Berman E**, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, Gulati S, Andreeff M, Kolitz J, Gabrilove J. 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
- Bieker R**, Lerchenmüller C, Wehmeyer J, Serve HL, Mesters RM, Büchner T, Berdel WE. Phase I study of liposomal daunorubicin in relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Oncol Rep* 2003; 10: 915-920
- Binaschi M**, Bigioni M, Cipollone A, Rossi C, Goso C, Maggi CA, Capranico G, Animati F. Anthracyclines: selected new developments. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2001; 1: 113-130
- Braess J**, Voss S, Jahns-Streubel G, Schoch G, Haferlach T, Kern W, Keye S, Schleyer E, Hiddemann W. The pharmacodynamic basis for the increased antileukaemic efficacy of cytosine arabinoside-based treatment regimens in acute myeloid leukaemia with a high proliferative activity. *Br J Haematol* 2000; 110: 170-179
- Brockman RW**, Schabel FM Jr, Montgomery JA. Biologic activity of 9-βD-arabinosyl-2-fluoroadenine, a metabolically stable analog of 9-beta-D-arabinofuranoyladenine. *Biochem Pharmacol* 1977; 26: 2193-2196
- Bruserud O**, Gjertsen BT, Huang TS. Induction of differentiation and apoptosis – a possible strategy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia. *Oncologist* 2000; 5: 454-462
- Büchner T**, Hiddemann W, Wormann B, Zuhlsdorf M, Rottmann R, Innig G, Maschmeier G, Ludwig WD, Sauerland MC, Heinecke A. Hematopoietic growth factors in acute myeloid leukemia: supportive and priming effects. *Semin Oncol* 1997; 24: 124-131
- Buckley JD**, Chard RL, Baehner RL, Nesbit ME, Lampkin BC, Woods WG, Hammond GD. Improvement in outcome for children with acute nonlymphocytic leukemia. A report from the Childrens Cancer Study Group. *Cancer* 1989; 63: 1457-1465
- Bühl A, Hrsg.** SPSS 14. Einführung in die moderne Datenanalyse. München: Pearson Studium, 2008: 697-712
- Byrd JC**, Rai K, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, Vardiman JW, Rai K, Schiffer CA, Larson RA. Randomized Phase II study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101: 6-14
- Capizzi RL**, Yang JL, Cheng E, Bjornsson T, Sahasrabudhe D, Tan RS, Cheng YC. Alteration of the pharmacokinetics of high-dose araC by its metabolite, high ara-U in patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1983; 1: 763-771

Capizzi RL, Yang JL, Rathmell JP, White JC, Cheng E, Cheng YC, Kute T. Dose-related pharmacologic effects of high-dose ara-C and its self-potential. *Semin Oncol* 1985; 12: 65-74

Carpenter JT Jr, Vogel CL, Wang G, Raney M. Phase II evaluation of fludarabine in patients with metastatic breast cancer: Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1235-1236

Carrera CJ, Saven A, Piro LD. Purine metabolism of lymphocytes. Targets for chemotherapy drug development. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 357-381

Chan TC. Augmentation of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine cytotoxicity in human tumor cells by inhibiting drug efflux. *Cancer Res* 1989; 49: 2656-2660

Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brunning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813-819

Cheson BD, Vena DA, Foss F, Sorensen J. Neurotoxicity of Purine Analogs: A Review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2216-2228

Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Löwenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD. International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4642-4649

Clavio M, Carrara P, Miglino M, Pierri I, Canepa L, Balleari E, Gatti AM, Cerri R, Celesti L, Vallebella E, Sessarego M, Patrone F, Ghio R, Damasio E, Gobbi M. High efficacy of fludarabine-containing therapy (FLAG-FLANG) in poor risk acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1996; 81: 513-520

Clavio M, Gatto S, Beltrani G, Quintino S, Canepa L, Pierri I, Galbusera V, Carrara P, Miglino M, Varaldo R, Ballerini F, Venturino C, Cerri R, Risso M, Balleari E, Carella AM, Sessarego M, Ghio R, Bacigalupo A, Gobbi M. Fludarabine, ARA-C, idarubicin and G-CSF (FLAG-Ida), high dose ARA-C and early stem cell transplant. A feasible and effective therapeutic strategy for de novo AML patients. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 481-487

Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Schellong G. Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the Childhood Acute Myelogenous Leukemia Study BFM-87. *J Clin Oncol* 1993; 11: 279-286

Creutzig U, Ritter J, Boos J, Zimmermann M, Bender-Gotze C, Stahnke K. Prognose von Kindern mit AML nach dem ersten Rezidiv. *Klin Pädiatr* 1998; 210: 207-211

Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H, Schellong G. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 1999; 104: 630-639

Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, Henze G, Jürgens H, Kabisch H, Havers W, Reiter A, Kluba U, Niggli F, Gadner H. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2705-2713

Creutzig U, Zimmermann M., Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4384-4393

Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, Jürgens H, Kabisch H, Reiter A, Riehm H, Gadner H, Schellong G. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005; 19: 2030-2042

Creutzig U, Reinhardt D. Akute Myeloische Leukämien. In Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Hrsg. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Berlin Heidelberg: Springer, 2006: 691-713

Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM, Reiter A, Ritter J, Dworzak M, Stary J, Reinhardt D. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4499-4506

Crisp LB, Smith SM, Mathers MA, Young GA, Lyons SD, Christopherson RI. Effects of cytosine arabinoside on human leukemia cells. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 1061-1069

Daghestani AN, Arlin ZA, Leyland-Jones B, Gee TS, Kempin SJ, Mertelsmann R, Budman D, Schulman P, Baratz R, Williams L, Clarkson BD, Young CW. Phase I and II clinical and pharmacological study of 4-demethoxydaunorubicin (idarubicin) in adult patients with acute leukemia. *Cancer Res* 1985; 45: 1408-1412

Danhauser L, Plunkett W, Keating M, Cabanillas F. 9-beta-D-2-fluoroadenine 5'-monophosphate pharmacokinetics in plasma and tumor cells of patients with relapsed leukemia and lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18: 145-152

Dastugue N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M, Bernard P, Leroux D, Huguet-Rigal F, Stoppa AM, Marit G, Molina L, Michallet M. Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukemia. The BGMT group. *Leukemia* 1995; 9: 1491-1498

De la Rubia J, Regadera A, Martin G, Cervera J, Sanz G, Martinez J, Jarque I, Garcia I, Andreu R, Moscardo F, Jimenez C, Molla S, Benlloch L, Sanz M. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leuk Res* 2002; 26: 725-730

D'Incalci M. DNA-topoisomerase inhibitors. *Curr Opin Oncol* 1993; 1285: 1023-1028

Dinndorf PA, Avramis VI, Wiersma S, Krailo MD, Liu-Mares W, Seibel NL, Sato JK, Mosher RB, Kelleher JF, Reaman GH. Phase I/II study of idarubicin given with continuous infusion fludarabine followed by continuous infusion cytarabine in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2780-2785

Dunussi-Joannopoulos K. Malignancy: Gene Therapy Vaccines in Acute Myeloid Leukemia: A Need for Clinical Evaluation. *Hematology* 2000; 5: 103-115

Ehlers S, H.C., Zimmermann M, Scharn N, Germeshausen M, von Neuhoff N, Zwaan CM, Reinhardt K, Hollink IH, Klusmann JH, Lehrnbecher T, Roettgers S, Stary J, Dworzak M, Welte K, Creutzig U, Reinhardt D. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2591-2597

Estey EH, Plunkett W, Kantarjian H, Rios MB, Keating MJ. Treatment of relapsed of refractory AML with intermediate-dose arabinosylcytosine (ara-C): confirmation of the importance of ara-C triphosphate formation in mediating response to ara-C. *Leuk Lymphoma* 1993; 10: 115-121

Estey EH, Thall P, Andreeff M, Beran M, Kantarjian H, O'Brien S, Escudier S, Robertson LE, Koller C, Kornblau S. Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1994; 12: 671-678

Estey EH. Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 476-479

Estey EH, Shen Y, Thall PF. Effect of time to complete remission on subsequent survival and disease-free survival time in AML, RAEB-t, and RAEB. *Blood* 2000; 95: 72-77

Ferrara F, Del Vecchio L. Acute myeloid leukemia with t(8;21)/AML1/ETO: a distinct biological and clinical entity. *Haematologica* 2002; 87: 306-319

Ferrara F, Palmieri S, Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89: 998-1008

Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998; 102: 647-655

Gandhi V, Estey E, Keating MJ, Plunkett W. Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 116-124

Gandhi V, Kemena A, Keating MJ, Plunkett W. Cellular pharmacology of fludarabine triphosphate in chronic lymphocytic leukemia cells during fludarabine therapy. *Leuk Lymphoma* 1993; 10: 49-56

Gandhi V, Plunkett W. Cellular and clinical pharmacology of fludarabine. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 93-103

Gedik CM, Collins AR. The mode of action of 1-beta-D-arabinosylcytosine in inhibiting DNA repair; new evidence using a sensitive assay for repair DNA synthesis and ligation in permeable cells. *Mutat Res* 1991; 254: 231-237

Ginsberg JP, Orudjev E, Bunin N, Felix CA, Lange BJ. Isolated extramedullary relapse in acute myeloid leukemia: A retrospective analysis. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 387-390

Goemans BF, T.R., Corbijn CM, Hählen K, Kaspers GJ, 2008 Sep. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukemia in the Netherlands following initial treatment between 1980 and 1998: survival after chemotherapy only? *Haematologica* 2008; 93: 1418-1420

Gordon BG, Warkentin PI, Strandjord SE, Abromowitch M, Bayever E, Harper JL, Coccia PF. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute leukemia: long-term follow-up of patients prepared with high-dose cytosine arabinoside and fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 5-10

Gore SD, Wenig LJ, Jones RJ, Cowan K, Zilcha M, Piantadosi S, Burke PJ. Impact of in vivo administration of interleukin 3 on proliferation, differentiation, and chemosensitivity of acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 295-303

Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukemia Working Parties. *Blood* 1998; 92: 2322-2333

Hahn CK, Berchuck JE, Ross KN, Kakoza RM, Clauser K, Schinzel AC, Ross L, Galinsky I, Davis TN, Silver SJ, Root DE, Stone RM, DeAngelo DJ, Carroll M, Hahn WC, Carr SA, Golub TR, Kung AL, Stegmaier K. Proteomic and genetic approaches identify Syk as an AML target. *Cancer Cell* 2009; 16: 281-294

Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG, Burnett AK. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML 10). Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood* 1997; 89: 2311-2318

Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DK, Wheatley K, de Graaf SS, van den Berg E, Burnett AK, Gibson BE. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2674-2681

Hashmi KU, Khan B, Ahmed P, Raza S, Hussain I, Mahmood A, Iqbal H, Malik HS, Anwar M. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute leukaemias: single center study. *J Pak Med Assoc* 2005; 55: 234-238

Herrero M, Cabrera JR, Briz M, Fores R, Diez JL, Regidor C, Sanjuan I, Fernandez MN. Treatment with fludarabine of chronic refractory lymphoid leukemia. *Sangre (Barc)* 1995; 40: 115-119

Hersh MR, Kuhn JG, Phillips JL, Clark G, Ludden TM, Von Hoff DD. Pharmacokinetic study of fludarabine phosphate (NSC 312887). *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17: 277-280

Hiddemann W, Rottmann R, Wormann B, Thiel A, Essink M, Ottensmeier C, Freund M, Büchner T, Van De Loo J. Treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia by fludarabine. Results of a clinical phase-II study. *Ann Hematol* 1991; 63: 1-4

Hindenburg AA, Taub RN, Grant S, Chang G, Baker MA. Effects of pyrimidine antagonists on sialic acid regeneration in HL-60 cells. *Cancer Res* 1985; 45: 3048-3052

Ho DH, Frei E 3rd. Clinical pharmacology of 1-beta-d-arabinofuranosyl cytosine. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 944-954

Ho DH. Distribution of kinase and deaminase of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in tissues of man and mouse. *Cancer Res* 1973; 33: 2816-2820

Huang P, Plunkett W. Action of 9-β-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine on RNA metabolism. *Mol Pharmacol* 1991; 39: 449-455

Huang P, Plunkett W. Fludarabine- and gemcitabine-induced apoptosis: incorporation of analogs into DNA is a critical event. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36: 181-188

Hubeek I, Litvinova E, Peters GJ, Broekhuizen R, Haarman EG, Huismans DR, Cloos J, Zwaan CM, Fleischhack G, Creutzig U, Kaspers GJ. The effect of G-CSF on the in vitro cytotoxicity of cytarabine and fludarabine in the FLAG combination in pediatric acute myeloid leukemia. *Int J Oncol* 2004; 25: 1823-1829

Hutton JJ, Von Hoff DD, Kuhn J, Phillips J, Hersh M, Clark G. Phase I clinical investigation of 9-β-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine 5-monophosphate (flurabine, NSC312887), a new purine antimetabolite. *Cancer Res* 1984; 44: 4183-4186

Imashuku S, Hibi S, Bessho F, Tsuchida M, Nakahata T, Miyazaki S, Tsukimoto I, Hamajima N. Pediatric AA Follow-Up Study Group Japan, 2003 Nov. Detection of myelodysplastic syndrome/ acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica* 2003; 88: 136-141

Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. Risk factors and therapy for isolated central nervous system relapse of pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9172-9178

Kaatsch P, et al., 2010: Jahresbericht 2010. Deutsches Kinderkrebsregister, Mainz. http://www.kinderkrebsregister.de/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=fileadmin/DKKR/

pdf/jb/jb2010/jb2010_3_Routine.pdf&t=1331206826&hash=e0b8bf577f977953fb745cea5d7b004e (07.03.2012)

Karp JE, Lancet JE, Kaufmann SH, End DW, Wright JJ, Bol K, Horak I, Tidwell ML, Liesveld J, Kottke TJ, Ange D, Buddharaju L, Gojo I, Highsmith WE, Belly RT, Hohl RJ, Rybak ME, Thibault A, Rosenblatt J. Clinical and biological activity of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: a phase 1 clinical-laboratory correlative trial. *Blood* 2001; 97: 3361-3369

Kaspers GJ, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* 2005; 19: 2025-2029

Kern W, Aul C, Maschmeyer G, Schonrock-Nabulsi R, Ludwig WD, Bartholomäus A, Bettelheim P, Wormann B, Büchner T, Hiddemann W. Superiority of high-dose over intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of an age-adjusted prospective randomized comparison. *Leukemia* 1998; 12: 1049-1055

Kern W, Schoch C, Haferlach T, Braess J, Unterhalt M, Wormann B, Büchner T, Hiddemann W. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities. *Leukemia* 2000; 14: 226-231

Kern W, Voskova D, Schoch C, Hiddemann W, Schnittger S, Haferlach T. Determination of relapse risk based on assessment of minimal residual disease during complete remission by multiparameter flow cytometry in unselected patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 104: 3078-3085

Kern W, Schoch C, Haferlach T, Schnittger S. Monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 283-309

Kikushige Y, Shima T, Takayanagi S, Urata S, Miyamoto T, Iwasaki H, Takenaka K, Teshima T, Tanaka T, Inagaki Y, Akashi K. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2010; 7: 708-717

Klöpfer A, Hasenjäger A, Belka C, Schulze-Osthoff K, Dörken B, Daniel PT. Adenine deoxynucleotides fludarabine and cladribine induce apoptosis in a CD95/Fas receptor, FADD and caspase-8-independent manner by activation of the mitochondrial cell death pathway. *Oncogene* 2004; 23: 9408-9418

Kufe D, Spriggs D, Egan EM, Munroe D. Relationships among Ara-CTP pools, formation of (Ara-C) DNA, and cytotoxicity of human leukemic cells. *Blood* 1984; 64: 54-58

Lathan B, Diehl V, Clark GM, Von Hoff DD. Cytotoxic activity of 9- β -D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine 5-monophosphate (flurarabine, NSC312887) in a human tumor cloning system. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1891-1895

- Leahey A**, Kelly K, Rorke LB, Lange B. A phase I/II study of idarubicin (Ida) with continuous infusion fludarabine (F-ara-A) and cytarabine (ara-C) for refractory or recurrent pediatric acute myeloid leukemia (AML). *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 304-308
- Leahey AM**, Teunissen H, Friedman DL, Moshang T, Lange BJ, Meadows AT. Late effects of chemotherapy compared to bone marrow transplantation in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 163-169
- Lee KH**, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim S, Seol M, Lee YS, Kim WK, Seo EJ, Park CJ, Chi HS, Lee JS. Bone marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 835-842
- Lee SR**, Yang DH, Ahn JS, Kim YK, Lee JJ, Choi YJ, Shin HJ, Chung JS, Cho YY, Chae YS, Kim JG, Sohn SK, Kim HJ. The clinical outcome of FLAG chemotherapy without idarubicin in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 498-503
- Legrand O**, Simonin G, Beauchamp-Nicoud A, Zittoun R, Marie JP, 1999 Aug 1. Simultaneous activity of MRP1 and Pgp is correlated with in vitro resistance to daunorubicin and with in vivo resistance in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94: 1046-1056
- Leith CP**, Kopecky KJ, Chen IM, Eijndems L, Slovak ML, McConnell TS, Head DR, Weick J, Grever MR, Appelbaum FR, Willman CL. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1999; 94: 1086-1099
- Leopold LH**, Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1715-1727
- Lichtman SM**, Etcubanas E, Budman DR, Eisenberg P, Zervos G, D'Amico P, O'Mara V, Musgrave K, Cascella P, Melikian A, Hinderling PH, Ferrer JM, Williams GJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective dose adjustment study. *Cancer invest* 2002; 20: 904-913
- Lie SO**, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Gustafsson G. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol* 2003; 122: 217-225
- Lie SO**, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Zeller B, Gustafsson G. Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO); AML Study Group. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group--report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005; 19: 2090-2100
- Lima MD**, Couriel D, Thall PF, Wang X, Madden T, Jones R, Shpall EJ, Shahjahan M, Pierre B, Giralt S, Korbling M, Russell JA, Champlin RE, Andersson BS. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004; 104: 857-864

Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1051-1062

Löwenberg B, Van Putten W, Theobald M, Gmuer J, Verdonck L, Sonneveld P, Fey M, Schouten H, De Greef G, Ferrant A, Kovacsovics T, Gratwohl A, Daenen S, Huigens P, Boogaerts M. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group, Swiss Group For Clinical Cancer Research. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 743-752

Luczyński W, Muszyńska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Kuźmich M, Iwaszkiewicz-Pawłowska A, Kaliszewski J. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia--preliminary report. *Med Sci Monit* 2001; 7: 125-129

Majeti R. Monoclonal antibody therapy directed against human acute myeloid leukemia stem cells. *Oncogene* 2011; 30: 1009-1019

Malspeis L, Grever MR, Staubus AE, Young D. Pharmacokinetics of 2-F-ara-A (9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine) in cancer patients during the phase I clinical investigation of fludarabine phosphate. *Semin Oncol* 1990; 17: 18-32

Mandelli F, Petti MC, Ardia A, Di Pietro N, Di Raimondo F, Ganzina F, Falconi E, Geraci E, Ladogana S, Latagliata R, Malleo C, Nobile F, Petti N, Rotoli B, Specchia G, Tabilio A, Resegotti L. A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia. A multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA. *Eur J Cancer* 1991; 27: 750-755

Martinez-Climent JA, Lane NJ, Rubin CM, Morgan E, Johnstone HS, Mick R, Murphy SB, Vardiman JW, Larson RA, Le Beau MM, Rowley JD. Clinical and prognostic significance of chromosomal abnormalities in childhood acute myeloid leukemia de novo. *Leukemia* 1995; 9: 95-101

Mayordomo JI, Rivera F, Diaz-Puente MT, Lianes P, Colomer R, Lopez-Brea M, Lopez E, Paz-Ares L, Hitt R, Garcia-Ribas I, Cubedo R, Alonso S, Cortés-Funes H. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 803-808

Michel G, Gluckman E, Blaise D, Esperou-Bourdeau H, Vernant JP, Kuentz M, Bordigoni P, Milpied N, Rubie H, Thuret I. Improvement in outcome for children receiving allogeneic bone marrow transplantation in first remission of acute myeloid leukemia: a report from the Groupe d'Etude des Greffes de Moelle Osseuse. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1865-1869

Myamura T, Sakata N, Okamura T, Yasui M, Inoue M, Yagi K, Sako M, Komada Y, Matsuyama T, Oda M, Park YD, Kawa K. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2004; 79: 243-249

Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T, Omine M, Oh H, Nomura T, Sakai Y, Hirano M, Yokomaku S, Nakayama S, Yoshida Y, Miura A, Morishima Y,

Dohy H, Niho Y, Hamajima N, Takaku F. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 1990; 323: 871-877

Ohno R, Naoe T, Kanamaru A, Yoshida M, Hiraoka A, Kobayashi T, Ueda T, Minami S, Morishima Y, Saito Y, Furusawa S, Imai K, Takemoto Y, Miura Y, Teshima H, Hamajima N. A double-blind controlled study of granulocyte colony-stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory acute myeloid leukemia. *Kohseisho Leukemia Study Group. Blood* 1994; 83: 2086-2092

Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, Czepulkowski B, Rassam SM, Samaratunga IR, Grace R, Gover PA, Mufti GJ. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 99: 939-944

Parker W, Cheng YC. Inhibition of DNA primase by nucleoside triphosphates and their arabinofuranosyl analogs. *Mol Pharmacol* 1987; 31: 146-151

Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, Greco G, Buquicchio C, Liso V. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 2003; 82: 231-235

Perea G, Lasa A, Aventin A, Domingo A, Villamor N, Queipo de Llano MP, Llorente A, Junca J, Palacios C, Fernandez C, Gallart M, Font L, Tormo M, Florensa L, Bargay J, Marti JM, Vivancos P, Torres P, Berlanga JJ, Badell I, Brunet S, Sierra J, Nomdedeu JF. Prognostic value of minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML) with favorable cytogenetics [t(8;21) and inv(16)]. *Leukemia* 2006; 20: 87-94

Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier JP, Michel G, Nelken B, Gandemer V, Schmitt C, Lamagnere JP, De Lumley L, Bader-Meunier B, Couillaud G, Schaison G, Landman-Parker J, Thuret I, Dalle JH, Baruchel A, Leverger G. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *Leucémie Aigüe Myéloïde Enfant. J Clin Oncol* 2002; 20: 2774-2782

Plunkett W, Ghandi V, Huang P, Robertson LE, Yang LY, Gregoire V, Estey E, Keating MJ. Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Semin Oncol* 1993; 20: 2-12

Pui CH, de Graaf SS, Dow LW, Rodman JH, Evans WE, Alpert BS, Murphy SB. Phase I clinical trial of orally administered 4-demethoxydaunorubicin (idarubicin) with pharmacokinetic and in vitro drug sensitivity testing in children with refractory leukemia. *Cancer Res* 1988; 48: 5348-5352

Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 551-565

Reinhardt D, Hempel G, Fleischhack G, Schulz A, Boos J, Creutzig U. Effektive Rezidivtherapie der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter mit liposomalem Daunorubicin und Cytarabin. *Klin Pädiatr* 2002; 214: 188-194

Reinhardt D, Diekamp S, Fleischhack G, Corbacioglu C, Jürgens H, Dworzak M, Kaspers G, Creutzig U, Zwaan CM. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2004; 27: 268-272

Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, Raimondi S, Behm FG, Sandlund JT, Rivera GK, Kun LE, Evans WE, Pui CH. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003; 101: 3862-3867

Robak T, Wrzesien-Kus A. The search for optimal treatment in relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 281-291

Santana VM, Mirro J Jr, Kearns C, Schell MJ, Crom W, Blakley RL. 2-Chlorodeoxy-adenosine produces a high rate of complete hematologic remission in relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1992; 10: 364-370

Sarkar M, Han T, Damaraju V, Carpenter P, Cass CE, Agarwal RP. Cytosine arabinoside affects multiple cellular factors and induces drug resistance in human lymphoid cells. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 426-432

Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, Forman SJ, Flowers D, Smith FO, Shannon-Dorcy K, Berger MS, Bernstein ID. Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy: a phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood* 1999; 93: 3678-3684

Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96: 4075-4083

Sorensen JM, Vena DA, Fallavollita A, Chun HG, Cheson BD. Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: five-year follow-up report. *J Clin Oncol* 1997; 15: 458-465

Spriggs D, Robbins G, Mitchell T, Keefe D. Incorporation of 9- β -D-arabinosy-2-fluoroadenine into HL-60 cellular RNA and DNA. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 247-266

Spriggs DR, Stopa E, Mayer RJ, Schoene W, Kufe DW. Fludarabine phosphate (NSC 312878) infusions for the treatment of acute leukemia: phase I and neuropathological study. *Cancer Res* 1986; 46: 5953-5958

Stahnke K, Ritter J, Schellong G, Beck JD, Kabisch H, Lampert F, Creutzig U. Treatment of recurrence of acute myeloid leukemia in childhood. A retrospective analysis of recurrence in the AML-BFM-83 study. *Klin Padiatr* 1992; 204: 253-257

Stahnke K, Boos J, Bender-Gotze C, Ritter J, Zimmermann M, Creutzig U. Duration of first remission predicts remission rates and long-term survival in children with relapsed acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1998; 12: 1534-1538

Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, Scheid C, Glasmacher A, Neufang A, Franklin J, Tesch H, Diehl V, Dias Wickramanayake P. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed and secondary AML. *Ann Hematol* 1999; 78: 418-425

Stelljes M, Bornhauser M, Kroger M, Beyer J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B, Scheffold C, Silling G, Büchner T, Neubauer A, Fauser AA, Ehninger G, Berdel WE, Kienast J. Conditioning with 8-Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106: 3314-3321

Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1998; 101: 130-140

Takimoto T, Kubota M, Tsuruta S, Kitoh T, Tanizawa A, Akiyama Y, Mikawa H. Cell cycle related change of Ara-C transport in HL-60 cells after differentiation induction. *FEBS Lett* 1989; 247: 173-176

Tan CT, Hancock C, Steinherz P, Bacha DM, Steinherz L, Luks E, Winick N, Meyers P, Mondora A, Dantis E, Niedzwiecki D, Stevens Y-W. Phase I and clinical pharmacological study of 4-demethoxydaunorubicin (idarubicin) in children with advanced cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 2990-2995

Tan RM, Quah TC, Aung L, Liang S, Kirk RC, Yeoh AE. Improved outcome in childhood acute myeloid leukemia in Singapore with the MRC AML 10 protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 262-267

Thomas X, Fenaux P, Dombret H, Delair S, Dreyfus F, Tilly H, Vekhoff A, Cony-Makhoul P, Leblond V, Troussard X, Cordonnier C, de Revel T, Simon M, Nicolini F, Stoppa AM, Janvier M, Bordessoule D, Rousselot P, Ffrench M, Marie JP, Archimbaud E. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) to increase efficacy of intensive sequential chemotherapy with etoposide, mitoxantrone and cytarabine (EMA) in previously treated acute myeloid leukemia: a multicenter randomized placebo-controlled trial (EMA91 Trial). *Leukemia* 1999; 13: 1214-1220

Thomas X, Le QH. Traitement des leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte en rechute. *Bull Cancer* 2002; 89: 795-807

Visani G, Tosi P, Zinzani PL, Manfroi S, Ottaviani E, Testoni N, Clavio M, Cenacchi A, Gamberi B, Carrara P, Gobi M, Tura S. FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF): an effective and tolerable protocol for the treatment of 'poor risk' acute myeloid leukemias. *Leukemia* 1994; 8: 1842-1846

Vogler WR, McCarley DL, Stagg M, Bartolucci AA, Moore J, Martelo O, Omura GA. A phase III trial of high-dose cytosine arabinoside with or without etoposide in relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. A Southeastern Cancer Study Group trial. *Leukemia* 1994; 8: 1847-1853

von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, Zimmermann M, Bradtke J, Betts DR, Zemanova Z, Sary J, Bourquin JP, Haas OA, Dworzak MN, Creutzig U. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2682-2689

Hiddemann W. Cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: the role and place of high-dose regimens. *Ann Hematol* 1991; 62: 119-128

Warrell RP Jr, Berman E. Phase I and II study of fludarabine phosphate in leukemia: therapeutic efficacy with delayed central nervous system toxicity. *J Clin Oncol* 1986; 4: 74-79

Wells RJ, Gold SH, Krill CE, Cornelius AS, Byrd RL, Ruyman FB, Feusner J, White ML, Cairo MS. Cytosine arabinoside and mitoxantrone induction chemotherapy followed by bone marrow transplantation or chemotherapy for relapsed or refractory pediatric acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1994; 8: 1626-1630

Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, Ritch PS, Enck RE, Weitberg AB. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 313-319

Wiley JS, Taupin J, Jamieson GP, Snook M, Sawyer WH, Finch LR. Cytosine arabinoside transport and metabolism in acute leukemias and T cell lymphoblastic lymphoma. *J Clin Invest* 1985; 75: 632-642

Wittman B, Horan J, Lyman GH. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 289-303

World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment (WHO offset Publications no. 48). *Neoplasma* 1980; 20: 37-46

Yalman N, Sarper N, Devecioglu O, Anak S, Eryilmaz E, Can M, Yenilmez H, Agaoglu L, Gedikoglu G. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 198-204

Yang S-W, Huang P, Plunkett W, Becker FF, Chan JY. Dual mode of inhibition of purified DNA ligase I from human cells by 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine triphosphate. *J Biol Chem* 1992; 267: 2345-2349

Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther* 2006; 13: 389-393

Zwaan CM, Reinhardt D, Zimmerman M, Hasle H, Sary J, Stark B, Dworzak M, Creutzig U, Kaspers GJ. Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. *Br J Haematol* 2010; 148: 768-776

9. Danksagung

Ich danke Frau Professor Dr. Fleischhack für die Ermöglichung dieser Arbeit und für die lange und geduldige Unterstützung. Mir hat sich so mehr als ein Einblick in das wissenschaftliche Arbeiten und ein sehr interessantes Thema eröffnet.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern, Geschwistern und bei meinem Onkel für viel Geduld und Rückhalt bedanken.