

---

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. Florian H. Heidel)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Retrospektive Analyse von Faktoren, die die Aplasiedauer nach intensiver Chemotherapie  
bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) beeinflussen**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2021

vorgelegt von: Gina Cäcilia Barzen

geboren am: 20.04.1987

in: Berlin

---

Dekan: Prof. Dr. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. Carsten Hirt, Greifswald

2. Gutachter: PD Dr. Haifa Kathrin Al-Ali, Halle/Saale

Ort, Raum: Seminarraum der Klinik für Innere Medizin C  
Universitätsmedizin Greifswald  
Ferdinand-Sauerbruchstraße, 17475 Greifswald

Tag der Disputation: 15.10.2021

---

*„Wenn du die Wahrheit suchst, sei offen für das Unerwartete, denn es ist schwer zu finden  
und verwirrend, wenn du es findest.“*

Heraklit von Ephesos (etwa 520 -460 vor Christus)

---

# INHALTSVERZEICHNIS

<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>I</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>II</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>III</i>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie	2
1.4 Symptomatik	2
1.5 Diagnostik	3
1.6 Therapie	4
1.7 Klassifikation	5
1.8 Zytogenetik	7
1.9 Therapieziel	9
1.10 Invasive Pilzinfektionen	10
1.11 Aplasie	12
1.12 Fragestellung der Arbeit	13
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>14</b>
2.1 Erläuterung einzelner Variablen	17
2.1.1 Komorbiditäts- Scores	17
2.1.2. Antimykotika	20
2.1.3 Chemotherapie	21
2.1.4 Zytogenetik	21
2.1.5 Aplasie	22
2.1.6 Alkoholananmese	22
2.1.7 Virusserologie	22
2.1.8 Laborparameter	22
2.1.9 Komedikation	23
2.2 Statistische Analyse	23

---

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	25
3.2 Beschreibung der Therapiezyklen	28
3.3 Univariate Analyse der Thrombozyten-Regeneration	30
3.4 Univariate Analyse der Neutrophilen-Regeneration	31
3.5 Multivariate Analyse der Thrombozyten-Regeneration	32
3.6 Multivariate Analyse der Neutrophilen-Regeneration	33
<b>4. Diskussion</b>	<b>34</b>
4.1 Assoziation zwischen dem Vorliegen einer sekundären AML und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie	35
4.2 Assoziation zwischen dem verwendeten Chemotherapie- Protokoll und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie	36
4.3 Assoziation zwischen der Applikation von G-CSF und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie	37
4.4 Assoziation zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie	37
4.5 Assoziation zwischen der verwendeten antimykotischen Prophylaxe und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie	38
4.6 Einordnung der Ergebnisse und Aussagekraft der durchgeführten Studie	38
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>40</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>41</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>50</b>
7.1 Eidesstattliche Erklärung	50
7.2 Lebenslauf	51
7.3 Danksagung	52

---

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1. Übersicht über die FAB- Klassifikation der AML.</i>	6
<i>Abbildung 2. WHO-Klassifikation der AML.</i>	7
<i>Abbildung 3. Einteilung der Zytogenetik nach Prognose.</i>	8
<i>Abbildung 4. Überblick über die Wirkspektren der Azol- Antimykotika.</i>	11
<i>Abbildung 5. Übersicht über die dokumentierten Parameter.</i>	16
<i>Abbildung 6. Übersicht über den HCT- CI Score.</i>	19
<i>Abbildung 7. Übersicht über den CIRS Score.</i>	20
<i>Abbildung 8. Konversionsfaktoren der Anthrazykline zur Ermittlung der Doxorubicin- Äquivalentdosis.</i>	21
<i>Abbildung 9. Kaplan- Meier- Plot Gesamtüberleben.</i>	27
<i>Abbildung 10. Kaplan Meier Plot Leukämie- freies Überleben.</i>	27
<i>Abbildung 11. Pharmakokinetik der Azol- Antimykotika.</i>	35

---

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1. Beschreibung des Patientenkollektivs.</i>	26
<i>Tabelle 2. Beschreibung der Therapiezyklen.</i>	29
<i>Tabelle 3. Univariate Analyse der Thrombozyten-Regeneration.</i>	30
<i>Tabelle 4. Univariate Analyse der Neutrophilen-Regeneration.</i>	31
<i>Tabelle 5. Multivariate Analyse der Thrombozyten-Regeneration.</i>	32
<i>Tabelle 6. Multivariate Analyse der Neutrophilen-Regeneration.</i>	33

---

## Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
µL	Mikroliter
abl	<i>Abelson Murine Leucaemia Viral Oncogene 1</i>
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation
AML	Akute Myeloische Leukämie
Abb.	Abbildung
Ara-C	Cytarabin
Bcr	<i>breakpoint cluster region</i>
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	<i>confidence interval</i> , Konfidenzintervall
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CMV	Zytomegalie Virus
CR	<i>complete remission</i> ; Komplette Remission
CYP	Cytochrom-P
ELN	European Leukemia Net
Esterase	Alpha- Naphthylacetatesterasereaktion
FAB	Französisch Amerikanisch Britisch
FLT3	<i>fms- like- tyrosin- kinase 3</i>
G-CSF	Granulozyten- Kolonie- stimulierender Faktor
HCT- CI	<i>Hematopoetic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i>
HD	<i>high dose</i>
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humane Leukozyten Antigene
HR	<i>hazard ratio</i>
ID	<i>intermediate dose</i>
IDH	Isocitrat- Dehydrogenase
IFI	<i>Invasive fungal infection</i>
LD	<i>low dose</i>
LFS	<i>leukemia free survival</i> , Rezidiv- freies Überleben
NPM 1	Nukleophosmin 1

---

OS	<i>overall survival</i> , Gesamtüberleben
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie Onkologie e.V.
p.	<i>page</i> ; Seite
pp.	<i>pages</i> ; Seiten
POX	Myeloperoxidasereaktion
PR	<i>partial remission</i> ; Partielle Remission
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm
u.a.	unter anderen/m
UDP	Uridindiphosphat
ULN	<i>upper limit of the normal range</i>
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

### 1.1 Definition

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne klonale Neoplasie der hämatopoetischen Stammzellen, die das Knochenmark, das Blut und andere Organe infiltriert (Döhner and Bloomfield, 2015; Herold, 2015, pp. 95-98). Es kommt zum Differenzierungsblock der myeloischen Vorläuferzellen (Blasten) und schließlich zu einer Ausschwemmung der Blasten in das Blut (Herold, 2015, pp. 95-98). Durch die zunehmende Verdrängung der gesunden Hämatopoese kommt es zur Knochenmarksinsuffizienz und zu der entsprechenden Klinik, auf die unter 1.4 Symptomatik näher eingegangen wird (Christoph Röllig et al., 2019).

Die AML ist die häufigste akute Leukämie beim Erwachsenen und geht mit einer schlechten Prognose einher (Shallis et al., 2019). Amerikanische Daten aus dem SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm)- Register geben die 5- Jahres-Überlebensrate bei 28,7 % an (Howlader, N. et al., 2019). Das mediane Überleben älterer Patienten, die keine intensive Chemotherapie erhalten können, beträgt unter einem Jahr -5 bis 10 Monate (Döhner and Bloomfield, 2015).

### 1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der AML in Europa beträgt circa 3,7/ 100 000 Einwohner, steigt allerdings bei älteren Patienten deutlich an, sodass die Inzidenz bei Patienten über 70 Jahre bereits 100/ 100 000 beträgt (Deschler and Lübbert, 2006; Döhner and Bloomfield, 2015; Juliusson et al., 2009). Das mediane Erkrankungsalter aus schwedischen Register-Daten beträgt 72 Jahre (Juliusson et al., 2009). Neuere amerikanische Daten zeigen ein medianes Erkrankungsalter von 68 Jahren (Howlader, N. et al., 2019).

### 1.3 Ätiologie

Die Ursachen der einzelnen Formen der AML bleiben meist ungeklärt, dennoch ließen sich in der Vergangenheit Risikofaktoren des Auftretens einer AML feststellen (Renz-Polster and Krautzig, 2012, p. 284).

Zu den bekannten Risikofaktoren gehören genetische Anomalien, die sowohl angeboren, wie beispielsweise Trisomie 21 oder Klinefelter- Syndrom, als auch erworben sein können (Deschler and Lübbert, 2006). Patienten mit Trisomie 21 haben ein etwa 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko an einer AML zu erkranken (Fong and Brodeur, 1987). Ein Risikofaktor, der erworbene genetische Aberrationen verursachen kann, ist die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Zudem stellen die Exposition gegenüber bestimmten chemischen Stoffe wie Benzolen, Herbiziden, Pestiziden, sowie die Zigarettenrauch-Exposition weitere anerkannte Risikofaktoren dar (Deschler and Lübbert, 2006; Pogoda et al., 2002). Vorangegangene Behandlungen mit Chemotherapeutika insbesondere mit Alkylanzien, Topoisomerase- II- Inhibitoren oder Anthrazyklinen sind ebenfalls bekannte Risikofaktoren (Deschler and Lübbert, 2006).

### 1.4 Symptomatik

Die Symptomatik der AML ist meist unspezifisch. Durch die Proliferation der malignen klonalen Zellen entsteht eine Verdrängung des gesunden Knochenmarks und somit eine Depletion der gesunden Hämatopoese (Christoph Röllig et al., 2019).

Hieraus folgen Symptome einer Anämie, wie Müdigkeit, Blässe und Leistungsminderung. Zudem können Symptome einer Thrombozytopenie, wie Petechien und Blutungen und Symptome der Granulozytopenie, wie Infektionen und Fieber, auftreten (Renz-Polster and Krautzig, 2012). Die vermehrten Infektionen umfassen vor allem Infektionen der Lunge, des Rachens und systemische Mykosen (Christoph Röllig et al., 2019).

Bei einer, durch eine sehr hohe Anzahl an Leukozyten verursachten, Leukostase kann es zudem zu Mikrozirkulationsstörungen kommen, die eine Vielzahl an Symptomen wie beispielshalber Sehstörungen oder Hypoxie verursachen kann (Herold, 2015, pp. 95-98). Insbesondere bei myelomonozytärer und monoblastärer AML kann es zudem zu spezifischeren Symptomen wie einer hypertrophischen Gingivitis und Spleno- und Hepatomegalie kommen (Christoph Röllig et al., 2019; Herold, 2015).

### 1.5 Diagnostik

Die Diagnostik der AML beginnt üblicherweise mit der Anfertigung eines Blutbildes inklusive Differentialblutbild.

Die Diagnose der AML erfolgt dann anhand einer Knochenmarkpunktion mit Ermittlung der Knochenmarkszytologie und -histologie. Hier ist ein Anteil von >20% Blasten an der Gesamtheit der kernhaltigen Zellen definierend für eine AML (Herold, 2015, p. 98). Ein geringerer Anteil an Blasten definiert ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS), das im weiteren Krankheitsverlauf in eine AML übergehen kann (Herold, 2015, p. 98). Darüber hinaus wird für die Etablierung der Diagnose eine Immunphänotypisierung benötigt (Döhner et al., 2017). Es erfolgt die Analyse der Zytogenetik, ein Screening nach genetischen Mutationen wie NPM1 oder FLT3 und nach genetischen Veränderungen wie BCR-ABL oder anderen Fusionsgenen (Döhner et al., 2017). Genetische und molekulargenetische Veränderungen sind sowohl für die Klassifikation der AML, deren Subtypen häufig durch den Nachweis einer bestimmten genetischen Veränderung definiert sind (siehe Abschnitt 1.7 Klassifikation), als auch für die Abschätzung der Prognose entscheidend (siehe Abschnitt 1.8 Zytogenetik).

Weitere bei Diagnosestellung durchzuführende diagnostische Prozeduren sind eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, die Erhebung der Komorbiditäten und eines Komorbiditäts-Scores, weitere Labordiagnostik wie Biochemie, Gerinnungsparameter und eine Urinanalyse. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist die Durchführung eines Schwangerschaftstest vonnöten. Darüber hinaus sollte bei allen Patienten eine Diagnostik auf Hepatitis A, B und C sowie eine HIV-Diagnostik, die Durchführung einer Röntgenuntersuchung des Thorax und eines 12-Kanal-Elektrokardiogrammes und bei einer geplanten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie eine Echokardiographie erfolgen. Bei klinischem Verdacht auf einen Befall des ZNS durch die AML empfiehlt sich neben einem bildgebenden Verfahren die Durchführung einer Lumbalpunktion und labormedizinische Untersuchung des Punktates (Döhner et al., 2017). Die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT) sollte evaluiert werden. Bei In-Frage-Kommen einer alloSCT sollte eine HLA-Typisierung, eine CMV-Testung und ein Biobanking erfolgen (Döhner et al., 2017).

### 1.6 Therapie

Die Therapie der AML besteht bei körperlich belastbaren („fitten“) Patienten aus einer intensiven Polychemotherapie mit kurativem Ansatz. Als jüngere, fitte Patienten werden hier üblicherweise Patienten bis 65 Jahre gesehen, wobei auch ältere, biologisch fittere Patienten für eine intensive Chemotherapie evaluiert werden sollten, da sie nachweislich profitieren (Döhner et al., 2017). Die Chemotherapie beinhaltet eine Induktionstherapie und bei Erreichen einer Remission eine anschließende Konsolidierungstherapie, sowie gegebenenfalls eine allogene Stammzelltransplantation (Döhner and Bloomfield, 2015).

Die Standard- Induktionstherapie folgt dem sogenannten 3+7 Schema, welches aus einer dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z. B. Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, Idarubicin 10-12 mg/m<sup>2</sup>, oder Mitoxantron 10-12 mg/m<sup>2</sup>) und 7 Tage Cytarabin (100-200 mg/m<sup>2</sup> kontinuierlich) besteht (Döhner and Bloomfield, 2015).

Bei Erreichen einer Remission durch die Induktionstherapie benötigen die Patienten eine Konsolidierungstherapie, da es sonst häufig zum Rezidiv kommt (Christoph Röllig et al., 2019).

Hierfür wird für jüngere, belastbare Patienten eine Chemotherapie mit hochdosiertem Cytarabin oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Bei älteren Patienten empfiehlt sich intermediär dosiertes Cytarabin (Christoph Röllig et al., 2019).

Für bestimmte Subgruppen wurden in den letzten Jahren andere Therapieoptionen etabliert, die in dieser Studie nicht zur Anwendung kommen, beispielsweise empfehlen sich alternative Induktionsschemata bei Patienten mit CD 33-positiver Core-binding-Factor AML (CBF-AML) oder Patienten mit FLT3- Mutation. (Christoph Röllig et al., 2019). Zudem befinden sich aktuell einige neue Substanzen in der Erprobung, die allerdings noch keine Zulassung haben, bzw. noch nicht in die Standardtherapie etabliert wurden, beispielshalber Substanzen aus der Gruppe der Tyrosinkinase- Inhibitoren wie Quizartinib oder IDH (Isocitrat- Dehydrogenase)- Inhibitoren wie Ivosidenib (IDH1-Inhibitor) und viele weitere (Cortes et al., 2018; DiNardo et al., 2018).

Bei Patienten mit Rezidiv empfiehlt sich eine allogene Stammzelltransplantation zum Erreichen einer Langzeitremission (Christoph Röllig et al., 2019). Hierfür erfolgt eine Re-Induktionstherapie zum erneuten Erreichen einer kompletten Remission (CR) (Christoph Röllig et al., 2019).

1.7 Klassifikation

Für die AML gibt es zwei gängige Klassifikationssysteme. In den 1970iger Jahren etablierte die Französisch- Amerikanisch- Britische Arbeitsgruppe das FAB- System, siehe Abbildung 1. (Bennett et al., 1976; Herold, 2015, pp. 95-98).

Die zweite Klassifikation ist, die von der WHO entwickelte und zuletzt 2016 aktualisierte, WHO- Klassifikation, welche die FAB- Klassifikation abgelöst hat. Für die WHO- Klassifikation siehe Abbildung 2.

FAB Typ	Bezeichnung	Morphologie	Zytochemie
M0	Minimal differenzierte Akute Myeloische Leukämie	Unreife Blasten ohne Granulation	
M1	Akute Myeloische Leukämie ohne Ausreifung	<10% reife Zellen, spärliche Granulation	Positiv für POX
M2	Akute Myeloische Leukämie mit Ausreifung	>10% reife Zellen in der Myelopoese, weniger als 20% Monozyten	Positiv für POX
M3	Akute Promyelozyten- Leukämie	30% Promyelozyten	Positiv für POX
M3v	Akute Promyelozyten- Leukämie, mikrogranuläre Form		
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie	Myeloische Zellen (Blasten und Promyelozyten)>20%, monozytäre Zellen (Monoblasten und reife Formen) 20- 80%	Positiv für POX und Esterase
M4Eo	Akute myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie		
M5	Akute Monoblasten/Monozyten- Leukämie	>80% monozytäre Zellen	Esterase

M5a	Akute Monoblasten- Leukämie	>80% monozytäre Zellen, davon >80% Monoblasten oder Promonozyten	
M5b	Akute Monozyten- Leukämie	>80% monozytäre Zellen, davon >20% Monozyten	
M6	Akute Erythroleukämie	>50% aller Zellen sind Erythroblasten oder >30% aller Blasten unter den nicht-erythrozytären Zellen sind Erythroblasten	
M7	Akute Megakaryoblasten- Leukämie	Hochgradig pleomorphe Blasten	

Abbildung 1. Übersicht über die FAB- Klassifikation der AML.

Modifiziert nach (Bennett et al., 1976; Herold, 2015, pp. 95-98).

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

Abbildung 2. WHO-Klassifikation der AML.

Entnommen und modifiziert nach (Arber et al., 2016).

### 1.8 Zytogenetik

Die Ermittlung der Zytogenetik bei Diagnosestellung einer AML ist von diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Wichtigkeit.

Die Art der zytogenetischen Veränderung ist einer der wichtigsten singulären, unabhängigen prognostischen Faktoren (Mrózek et al., 2001). Zudem kann die Art des Karyotyps auch die Wahl der Therapie beeinflussen, wie etwa die t15;18 Translokation bei der Akuten Promyelozyten- Leukämie, bei der unter anderem All-trans- Retinsäure angewendet wird (Slovak et al., 2000). Beides zeigt, dass es von entscheidender Bedeutung ist in Kenntnis der Zytogenetik zu sein, da der Therapieerfolg wesentlich von dieser abhängt (Estey, 2016).

Die Wichtigkeit der Zytogenetik zeigt sich auch in der 2016 aktualisierten WHO-Klassifikation der AML, in der viele AML-Subtypen über zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen definiert sind (Arber et al., 2016).

Sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis wurden verschiedene zytogenetische Veränderungen anhand ihrer prognostischen Bedeutung in Gruppen mit günstiger, intermediärer und ungünstiger Prognose zusammengefasst (z.B. Slovak et al. 2000, siehe Abbildung 3). Eine Weiterentwicklung dieser Einteilung in drei verschiedene Prognosegruppen stellt die ELN (European Leukemia Net)-Empfehlung von 2017 dar, in der zusätzlich zu den bekannten zytogenetischen Veränderungen eine ganze Reihe molekulargenetischer Veränderungen zur Prognoseabschätzung herangezogen werden (Döhner et al., 2017).

Risk status	SWOG coding
Favorable	inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) with/without secondary aberrations; t(8;21) lacking del(9q) or complex karyotypes
Intermediate	Normal, +8, +6, -Y, del(12p)
Unfavorable	del(5q)/-5, -7/del(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22) and complex karyotypes ( $\geq 3$ unrelated abn)

Abbildung 3. Einteilung der Zytogenetik nach Prognose.

Modifiziert nach (Slovak et al., 2000).

### 1.9 Therapieziel

Die Überprüfung des Therapieerfolges wird anhand einer erneuten Knochenmarkpunktion nach Regeneration der Hämatopoese im Anschluss der Induktionstherapie durchgeführt. Hier sollten mindestens 200 kernhaltige Zellen beurteilt werden, um eine valide Aussage über den Remissionsstand zu erhalten.

Um eine komplette Remission (CR) handelt es sich, wenn alle folgenden Kriterien zutreffen (Cheson et al., 2003; Döhner et al., 2017):

- Der Blastenanteil im Knochenmark beträgt  $<5\%$ .
- Es sind keine Blasten mit Auerstäbchen nachweisbar.
- Kein Nachweis eines extramedullären Befalls.
- Die absolute Zahl an Neutrophilen beträgt  $>1 \times 10^9/L$ .
- Die absolute Thrombozytenzahl beträgt  $>100/10^9/L$ .
- Der Patient ist nicht mehr auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten angewiesen.

Von einer partiellen Remission (PR) spricht man bei Erfüllen aller folgender Kriterien (Cheson et al., 2003; Döhner et al., 2017):

- Der Blastenanteil im Knochenmark beträgt 5- 25%.
- Reduktion des Blastenanteils im Knochenmark im Vergleich zum Biopstat vor der Behandlung um mindestens 50%.
- Es sind keine Blasten mit Auerstäbchen nachweisbar.
- Kein Nachweis eines extramedullären Befalls.
- Die absolute Zahl an Neutrophilen beträgt  $>1 \times 10^9/L$ .
- Die absolute Thrombozytenzahl beträgt  $>100/10^9/L$ .
- Der Patient ist nicht mehr auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten angewiesen.

Von einem Rezidiv aus einer CR spricht man bei Auftreten folgender Kriterien (Döhner et al., 2017) :

- Blastenanteil im Knochenmark von  $\geq 5\%$  oder Nachweisbarkeit von Blasten im peripheren Blut oder extramedullärer Befall.

Von einer primär refraktären Erkrankung spricht man, wenn nach zwei Zyklen intensiver Induktionstherapie keine CR erreicht werden kann (Döhner et al., 2017). Im Weiteren wird bei Nicht- Erreichen einer CR nach der Induktion von „NR“ (no response) gesprochen.

### *1.10 Invasive Pilzinfektionen*

Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken. Dies gilt insbesondere für Patienten mit prolongierter und starker Neutropenie, die bei AML- Patienten nach intensiver Chemotherapie regelhaft auftritt (Rodríguez-Veiga et al., 2019). Die Inzidenz von invasiven Pilzinfektionen bei Patienten mit AML wird mit 10% angegeben (Pagano et al., 2006; Rodríguez-Veiga et al., 2019). Die Sterblichkeitsrate einer invasiven Pilzinfektion bei Patienten unterschiedlicher Grundmorbiditäten wird zwischen 30-70 % geschätzt (Kyriakidis et al., 2017).

Aus diesem Grund gibt es eine starke Empfehlung zur Anwendung einer antimykotischen Prophylaxe bei diesen Patienten mit den hierfür bekannten Agenzien (Mellinghoff et al., 2018; Tacke et al., 2014). Hierzu zählen die Azol-Antimykotika. Sie wirken auf die Ergosterol- Synthese in der Zellmembran der Pilze durch Inhibition der Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylase. Hierdurch Akkumulieren die Vorstufen und die Zellwand- Synthese der Pilze wird gestört (Munayyer et al., 2004; Zonios and Bennett, 2008). Eine Übersicht über die Wirkspektren der unterschiedlichen Azol- Antimykotika gibt die Abbildung 4.

## Einleitung

Pathogens	Triazoles			
	fluconazole	itraconazole	voriconazole	posaconazole
<i>Candida</i> species				
<i>C. albicans</i>	+, R	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++
<i>C. krusei</i>	-	+/-	+	+
<i>Aspergillus</i> species				
<i>A. fumigatus</i>	-	+, R	++, R	++, R
<i>A. terreus</i>	-	+	++	++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	++	++
<i>Histoplasma</i> species	+	+	+	+
<i>Coccidioides</i> species	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Scedosporium</i> species				
<i>S. apiospermum</i>	-	+/-	+	+
<i>S. prolificans</i>	-	?	+/-	+/-
<i>Fusarium</i> species	-	-	+	+
Zygomycetes	-	+/-	-	+/-

**R**=in principle good activity, yet resistance might occur; - indicates no activity; +/- indicates slight activity; + indicates modest activity; ++ indicates good activity; ? indicates unknown.

Abbildung 4. Überblick über die Wirkspektren der Azol- Antimykotika.

Entnommen aus (Lass- Flörl 2011). Die neueren Antimykotika wie Posaconazol und Voriconazol zeichnen sich insbesondere durch eine verbesserte Wirksamkeit gegen *Aspergillus*- Spezies aus.

### 1.11 Aplasie

Unter Aplasie ist in diesem Zusammenhang eine Aplasie des blutbildenden Systems und eine damit einhergehende Panzytopenie zu verstehen. Die Panzytopenie entsteht durch ein Versagen des Knochenmarks und betrifft in der Regel alle drei Zellreihen (Herold, 2015, p. 60). Das Knochenmark stellt sich hierbei in der Punktion hypozellulär dar (Herold, 2015, p. 66).

Unter Neutropenie ist die Verminderung der Neutrophilen Granulozyten im Blut zu verstehen, unter Thrombozytopenie die Verminderung der Thrombozyten (Herold, 2015, p. 66).

Bei einem Wert von unter 1000 aber über bzw. gleich 500 Neutrophilen/  $\mu\text{L}$  spricht man von einer mittelschweren Neutropenie, bei Unterschreiten von 500 Zellen/  $\mu\text{L}$  von einer schweren Neutropenie (Herold, 2015, p. 66). Von Thrombozytopenie spricht man definitionsgemäß ab einer Thrombozytenzahl von unter 150 000/  $\mu\text{L}$ , allerdings bleiben diese Patienten mit einem solchen Wert in der Regel asymptomatisch (Herold, 2015, p. 66; Lee and Lee, 2016). Es existieren unterschiedliche Daten zu einem Cut-off- Wert, ab dem mit Blutungskonsequenzen gerechnet werden muss. Sie variieren in den meisten Angaben zwischen 20 000 bis 50 000/  $\mu\text{L}$  (Herold, 2015, p.146; Lee and Lee, 2016; Wolfrohm and Dallemagne, 2018). Ab einem Wert von  $>20\ 000/\mu\text{L}$  spricht man von einer schweren Thrombozytopenie, bei der mit einem hohen Risiko für schwere Blutungskomplikationen zu rechnen ist (Lee and Lee, 2016).

### 1.12 Fragestellung der Arbeit

Immunsupprimierte Patienten, insbesondere Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, haben ein hohes Risiko an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken, weshalb es eine klare Empfehlung zur Anwendung einer antimykotischen Prophylaxe nach AML-Induktionschemotherapie und für Patienten nach allogener Stammzelltransplantation gibt (Mellinghoff et al., 2018). Pilzinfektionen bei diesen Patienten führen zu einer erhöhten Rate an Morbidität und Mortalität (Tang et al., 2015). Neben anderen Risikofaktoren wurde eine Neutrophilenzahl von unter  $0,1 \times 10^9/L$  zum Zeitpunkt der Diagnose der Pilzinfektion als auch eine prolongierte Aplasiedauer als negative Einflussfaktoren auf den Ausgang einer Infektion identifiziert (Tang et al., 2015). Eine prolongierte Aplasiedauer selbst ist auch eine zwar seltene, aber dennoch schwere Komplikation in der Behandlung der AML und ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (Hambach et al., 2002).

Zur Prophylaxe einer Pilzinfektion kommen verschiedene Azol-Antimykotika zum Einsatz. In mehreren Studien zeigte sich eine Überlegenheit von Posaconazol, einem der verwendeten Azol-Antimykotika, was zu einer Empfehlung zur Erstlinienanwendung von Posaconazol führte (Ananda-Rajah et al., 2012; Cornely et al., 2007; Mellinghoff et al., 2018; Schiller and Fung, 2007).

Dieser Empfehlung folgend stellte die Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Greifswald den Standard der antimykotischen Prophylaxe nach intensiver Chemotherapie bei neutropenen Patienten mit hohem Risiko für Pilzinfektionen auf Posaconazol um. Im anschließenden Zeitraum schien die Rate an prolongierter Neutropenie und Thrombozytopenie zuzunehmen. Um festzustellen, ob dieser Zusammenhang zufällig ist oder ob die Gabe von Posaconazol tatsächlich durch Arzneimittelwechselwirkungen mit den eingesetzten Zytostatika zu einer verlängerten Aplasiedauer führen könnte, führten wir eine retrospektive Analyse der antimykotischen Medikation, der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie und anderer Faktoren, die die Aplasiedauer beeinflussen könnten, durch.

## 2. Patienten und Methoden

Wir führten eine retrospektive Kohortenanalyse an Patienten mit AML der Abteilung der Inneren Medizin C, Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Greifswald durch. Ein entsprechender Ethikantrag lag vor. Alle erwachsenen Patienten mit AML, die eine intensive Polychemotherapie mit kurativem Ansatz im Zeitraum von Januar 2004 bis 2015 erhielten, kamen für einen Einschluss in Frage. Patienten mit palliativem Therapieansatz und Behandlungen mit Azacitidin oder Decitabin wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Behandlungsunterlagen lagen sowohl in Papierform als auch digital vor. Zur Identifikation der Patienten standen sowohl persönliche Daten, als auch die persönliche Identifikationsnummer zur Verfügung. Die Dokumentation der Studiendaten erfolgte pseudonymisiert.

Dokumentiert wurden alle Chemotherapie- Zyklen, die den oben genannten Kriterien entsprachen und vollständig erfasst waren. Es erfolgte insbesondere die Erhebung patientenbezogener Daten wie Geburtsdaten und Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Erhebung der Art und Dauer der antimykotischen Prophylaxe, gewähltes Chemotherapie-Protokoll und die Dauer der neutropenen und thrombopenen Phase. Zudem dokumentierten wir weitere Parameter mit erwarteter Assoziation zur hämatopoetischen Regeneration, beispielshalber eine Medikation mit G-CSF, deren Ziel Verkürzung der Aplasiedauer ist (Vehreschild et al., 2014). Zur Erhebung des Gesamtüberlebens und des Rezidiv- freien Überlebens wurden Remissionstände, Daten des letzten Follow- ups und des Auftretens von Rezidiven, Todesdaten und Daten allogener Stammzelltransplantationen erhoben.

Der Beobachtungszeitraum endete am 30.01.2016. Für alle dokumentierten Daten siehe Abbildung 5.

<i>Parameter</i>	<i>Art der Dokumentation</i>
Therapiezyklus	Nummerierung
Geburtsdatum	Datum
Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	Alter in Jahren
Geschlecht	Weiblich, männlich
BMI	BMI in kg/m <sup>2</sup>
HCT- CI Score	0-11
CIRS Score	0-16
Alkoholanamnese	„kein“, „mittel“, „viel“, „sehr viel“, „keine Angabe“
Virusserologie CMV	IgG nachweisbar WAHR/ FALSCH IgM nachweisbar WAHR/ FALSCH
Virusserologie Parvovirus B19	IgG nachweisbar WAHR/ FALSCH IgM nachweisbar WAHR/ FALSCH
Vorliegen einer sekundären AML	WAHR/ FALSCH
Vorliegen eines vorherigem MDS	WAHR/ FALSCH
FAB- Klassifikation	Klassifikation nach FAB (siehe Tabelle 1)
Beurteilung der Zytogenetik	„günstig“, „intermediär“, „schlecht“
Vorliegen einer Flt3-ITD- Mutation	WAHR/ FALSCH
Vorliegen einer NPM- Mutation	WAHR/ FALSCH
Chemotherapie Protokoll	Art des Protokolls
Neutropene Phase	Dauer in Tagen
Thrombopene Phase	Dauer in Tagen
Remissionsstand nach Chemotherapiezyklus	CR, PR; NR; Rezidiv
Laborparameter	Creatinin- Quotient ASAT- Quotient ALAT- Quotient Bilirubin- Quotient
Auftreten einer Mucositis im Therapiezyklus	WAHR/ FALSCH
Antimykotische Prophylaxe	Präparat Dauer

Therapeutische Antimykotika	Präparat Dauer
Antibiotische Prophylaxe	Präparat
Cotrimoxazol Prophylaxe	WAHR/ FALSCH
Aciclovir Prophylaxe	WAHR/ FALSCH
Auftreten einer Sepsis im Zyklus	WAHR/ FALSCH
Auftreten von Fieber	WAHR/ FALSCH Dauer Ursache des Fiebers
Kumulative Dosis Cytarabin	Dosis im mg
Kumulative Dosis Anthrazykline	Dosis im mg als Doxorubicin- Äquivalent
Datum letztes Follow- up	Datum
Remissionstand letztes Follow- up	CR; Rezidiv
Rezidiv	WAHR/ FALSCH Datum
Verstorben	WAHR/ FALSCH Datum
Allogene SCT	WAHR/ FALSCH Datum
Medikation mit G-CSF	WAHR/ FALSCH Beginn Datum Dauer
Weiterer Komedikationen	Präparat Dauer

Abbildung 5. Übersicht über die dokumentierten Parameter.

## **2.1 Erläuterung einzelner Variablen**

### 2.1.1 Komorbiditäts- Scores

Die Einschätzung der Komorbidität erfolgte anhand gängiger Scores. Es wurde der HCT-CI- Score (Hematopoetic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) nach Sorrow und der CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score anhand der in der Krankenakte bei Aufnahme dokumentierten Komorbiditäten und erhobenen Laborparameter errechnet (Linn et al., 1968; Salvi et al., 2008; Sorrow et al., 2005). Abbildung 6 zeigt die Kriterien bei der Erhebung des HCT- CI Score, Abbildung 7 den CIRS Score.

<b>Komorbidität</b>	<b>Definition</b>	<b>Punkte</b>
Arrhythmien	Vorhofflimmern oder -flattern, Sick- sinus-Syndrom, ventrikuläre Arrhythmien	1
Kardiale Erkrankungen	Koronare Herzerkrankung, anamnestische Herzinsuffizienz oder Ejektionsfraktion <50%, Zustand nach Myokardinfarkt	1
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa	1
Stoffwechselerkrankungen	Diabetes mellitus	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Transitorisch ischämische Attacke oder Zustand nach Hirninfarkt, Zustand nach Hirnblutung	1
Psychiatrische Erkrankungen	Depression oder Angststörung, die psychiatrische Betreuung oder Behandlung benötigt	1
Lebererkrankung	Keine	0
	Mild (Leberzirrhose, Bilirubin bis 1.5x ULN oder AST/ALT bis 2,5x ULN)	1
	Moderat bis schwer (Chronische Hepatitis, Bilirubin <1,5x ULN oder AST/ALT > 2,5x ULN)	3
Adipositas	BMI >35 kg/m <sup>2</sup>	1
Infektion	Nachgewiesene Infektion oder Fever of unknown origin, das antimikrobielle Behandlung am Tag 0 benötigt	1
Rheumatologische Erkrankung	Systemischer Lupus erythematoses, Polymyositis, Rheumatoide Arthritis, Sharp-Syndrom, Polymyalgia rheumatica	2
Peptische Ulkuserkrankung	Therapiewürdiges Magen- oder Duodenalulkus	2
Moderate bis schwere Niereninsuffizienz	Serum- Kreatinin >2 mg/dL (oder 177 µmol/L), Dialysepflichtigkeit, vorangegangene Nierentransplantation	2

Lungenerkrankung	keine	0
	Moderat (DLCO und /oder FeV1 66- 80% oder Dyspnoe bei leichter Belastung)	2
	Schwer (DLCO und/oder FeV1 <=65% oder Ruhedyspnoe oder Bedarf einer Sauerstoffgabe)	3
Vorangegangene Solide Tumorerkrankungen	Alle Entitäten außer nicht-melanozytäre Hauttumoren	3
Erkrankungen der Herzklappen	Alle Entitäten außer Mitralklappenprolaps	3

Abbildung 6. Übersicht über den HCT- CI Score.

Modifiziert nach (Sorrer et al., 2005).

**The Modified Cumulative Illness Rating Scale (CIRS).**

1. Cardiac (heart only)	0	1	2	3	4
2. Hypertension (rating is based on severity; organ damage is rated separately)	0	1	2	3	4
3. Vascular (blood, blood vessels and cells, bone marrow, spleen, lymphatics)	0	1	2	3	4
4. Respiratory (lungs, bronchi, trachea below the larynx)	0	1	2	3	4
5. EENT (eye, ear, nose, throat, larynx)	0	1	2	3	4
6. Upper GI (esophagus, stomach, and duodenum; pancreas; do not include diabetes)	0	1	2	3	4
7. Lower GI (intestines, hernias)	0	1	2	3	4
8. Hepatic (liver and biliary tree)	0	1	2	3	4
9. Renal (kidneys only)	0	1	2	3	4
10. Other GU (ureters, bladder, urethra, prostate, genitals)	0	1	2	3	4
11. Musculo-skeletal-integumentary (muscle, bone, skin)	0	1	2	3	4
12. Neurological (brain, spinal cord, nerves, do not include dementia)	0	1	2	3	4
13. Endocrine-Metabolic (includes diabetes, thyroid; breast; systemic infections; toxicity)	0	1	2	3	4
14. Psychiatric/Behavioral (includes dementia, depression, anxiety, agitation/delirium, psychosis)	0	1	2	3	4

*Abbildung 7. Übersicht über den CIRS Score.*

*Modifiziert nach (Salvi et al., 2008).*

**2.1.2. Antimykotika**

Im Beobachtungszeitraum wurden Fluconazol, Posaconazol und Voriconazol zur antimykotischen Prophylaxe verwendet. Die antimykotische Prophylaxe wurde von Beginn der Chemotherapie- Zyklen bis zum Ende der neutropenen Phase verwendet oder bis zum Auftreten einer invasiven Pilzinfektion (invasive fungal infection). Dann wurde die Prophylaxe durch eine antimykotische Therapie ersetzt.

### 2.1.3 Chemotherapie

Die verwendeten Chemotherapie- Protokolle folgten gängigen Standardtherapie-Empfehlungen, bestehend aus einem Anthrazyklin (Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron) und Cytarabin in unterschiedlichen Dosierungen wie in den Leitlinien empfohlen (Christoph Röllig et al., 2019; Döhner et al., 2015).

Nur in Konsolidierungszyklen kam hochdosiertes oder intermediär dosiertes Cytarabin als Mono-Chemotherapeutikum zum Einsatz. Die kumulativen Dosen der Anthrazykline und Cytarabin wurden ebenfalls dokumentiert. Die kumulative Dosis der Anthrazykline wurde zur besseren Vergleichbarkeit hierbei als Doxorubicin- Äquivalent erhoben. Für die Korrekturwerte zur Ermittlung der jeweiligen Äquivalenzdosis siehe Abbildung 8.

Chemotherapeutic agents	Conversion factor
Doxorubicin	1
Epirubicin	0.5
Daunorubicin	0.5
Idarubicin	2
Mitoxantrone	2.2

Abbildung 8. Konversionsfaktoren der Anthrazykline zur Ermittlung der Doxorubicin- Äquivalentdosis.

Modifiziert nach (Dodos et al., 2008).

### 2.1.4 Zytogenetik

Die Zytogenetik wurde zunächst in die drei Gruppen- normaler Karyotyp, spezifisch und komplex aberrant- eingeteilt. Zur weiteren Ermittlung innerhalb der Gruppe „spezifische Zytogenetik“ wurde die Art der Zytogenetik dokumentiert.

Anschließend wurde die Zytogenetik anhand gängiger Kriterien, wie beispielsweise bei Slovak et al. beschrieben, in drei Gruppen (good, intermediate, poor) entsprechend der Prognose klassifiziert (Slovak et al., 2000). Für weitere Informationen siehe Abbildung 3.

### 2.1.5 Aplasie

Die Zeit bis zur hämatopoetischen Regeneration wurde vom ersten Tag der Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie bis zum Erreichen der Neutrophilen- Regeneration ( $\geq 1000/\mu\text{L}$ ) beziehungsweise der Thrombozyten- Regeneration ( $\geq 20\ 000/\mu\text{L}$ ) berechnet.

### 2.1.6 Alkoholanamnese

Es erfolgte die Dokumentation der Alkoholanamnese kategorisiert in die Kategorien „kein“, „wenig“, „mittel“, „viel“, „sehr viel“, „keine Angabe“ anhand des in der Patientenakte befindlichen Anamnesebogens. Auf Grund der sehr subjektiven und interindividuellen Erhebung, sowie der unterschiedlichen Art der Angabe der Alkoholmenge, erschien dieser Parameter für die weitere Analyse nicht verwendbar und wurde bei den weiteren Analysen ausgeschlossen.

### 2.1.7 Virusserologie

Es erfolgte die Dokumentation der Virusserologie für CMV und Parvovirus- B19. Diese wurden allerdings bei vielen Patienten nicht erhoben und wurden deshalb nicht weiter statistisch betrachtet.

### 2.1.8 Laborparameter

Als möglichen Hinweis auf eine erhöhte Toxizität wurden Laborwerte als Surrogatparameter für unter der Therapie entstandenen Organschaden erhoben. Für die Leberfunktion waren dies Bilirubin und ASAT, ALAT, für die Nierenfunktion der Kreatinin- Wert. Alle wurden als Quotienten zwischen dem Wert vor Chemotherapie-Beginn und dem maximalen Wert unter der Therapie erhoben.

### 2.1.9 Komedikation

Zudem wurden relevante Komedikationen dokumentiert. Definiert als zu erfassende Komedikationen wurden unter anderem prophylaktische und therapeutische Antibiotikagaben. Auch die Gabe von antiviralen Medikamenten, ebenfalls prophylaktisch als auch therapeutisch, wurde ebenso erfasst. Darüber hinaus wurde die Medikation mit Metamizol oder G-CSF, von denen bekannt ist, dass sie die Regeneration der Neutrophilen beeinflussen können, dokumentiert.

### 2.2 *Statistische Analyse*

Die Dokumentation aller Daten und die tabellarische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2008. Die Literaturverwaltung erfolgte mit dem Zitationsassistenten Zotero 5.0.92.

Zur statistischen Berechnung wurden die mit Microsoft Excel 2008 erhobenen Daten IBM SPSS Statistics Version 24 zugeführt. In SPSS erfolgte eine Regressionsanalyse (COX-Regression) zur Ermittlung der Hazard Ratio (HR) und der Konfidenzintervalle (CI) für die untersuchten Parameter in Hinblick auf die Assoziation mit Regenerationszeiten von Neutrophilen und Thrombozyten. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

Alle Variablen wurden zu Beginn univariat sowohl auf eine Assoziation zu der Dauer der Neutropenie wie auch Thrombozytopenie geprüft. Im Verlauf wurden nur Variablen betrachtet, die entweder signifikante Ergebnisse in der univariaten Analyse zeigten und/oder biologisch relevant für die Aplasiedauer erschienen. Diese Variablen wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen.

Die Variablen wurden für die Analysen kategorisiert. Die für die Analyse festgelegten Standards (Referenzen) sind den Ergebnistabellen zu entnehmen. Bei unklarem Standard wurde der häufigste Wert als Standard definiert. Alter und CIRS-Score wurden als kontinuierliche Variablen berechnet.

Die Gruppierung der antimykotischen Prophylaxe erfolgte in zwei Gruppen, die anhand des beschriebenen Potenzials an Interaktionen erfolgte (Haider et al., 2014). Die als Standard festgelegte Gruppe beinhaltete Therapiezyklen ohne antimykotische Prophylaxe und solche, in denen Fluconazol zur Anwendung kam. In die andere Gruppe wurden Therapiezyklen gruppiert, in denen Voriconazol und Posaconazol als Gruppe der Antimykotika mit einem höheren Potential für Interaktionen verwendet wurden.

Zur Beschreibung des Studienkollektivs wurden folgende Parameter anhand Kaplan-Meier- Kurven dargestellt. Sie wurden anhand gängiger Kriterien definiert (Döhner et al., 2010).

- Gesamtüberleben (*overall survival, OS*): Zeit von Erstdiagnose bis zum Tod jedweder Art. Bei nicht verstorbenen Patienten wurde das letzte Follow- up, bzw. die letzte ärztliche Dokumentation berücksichtigt.
- Rezidiv-freies Überleben (*leukemia-free-survival, LFS*): Dies gilt nur für Patienten, die eine CR erreicht haben. Hierunter versteht man die Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs der Leukämie oder bis zum Tod jedweder Art. Bei Patienten, die weder ein Rezidiv hatten noch verstorben sind, wurde das letzte Follow-up, bzw. die letzte ärztliche Dokumentation berücksichtigt.

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse dieser Arbeit gegeben. Zum besseren Verständnis der Daten lässt sich sagen, dass ein HR- Wert unter eins ein Hinweis auf eine längere Dauer der Neutropenie bzw. Thrombozytopenie ist.

#### *3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs*

Innerhalb des Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2015 konnten 83 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Es wurden 218 Therapiezyklen dokumentiert. Die Tabelle 1 fasst die Charakteristika des Patientenkollektivs zusammen. Die Geschlechterverteilung lag bei 44 weiblichen Patientinnen (53%) und 39 männlichen Patienten (47%). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 54 Jahre mit einer Spanne von 21- 77 Jahren. Im Folgenden nutzen wir das generische Maskulinum zur Beschreibung der Patientenkohorte.

Die Beschreibung der Komorbiditäten erfolgte anhand des CIRS- Scores. Hier ließ sich ein medianer Score von 5 mit einer Spanne von 0- 16 ermitteln. 55 Patienten (66%) erkrankten an einer de-novo- AML und 28 an einer sekundären AML (34%). Eine komplette Remission (CR) nach der Induktionstherapie wurde bei 50 Patienten (64%) erreicht. 15 Patienten (19%) erzielten eine partielle Remission. Bei 10 Patienten (13%) konnte durch die Chemotherapie keine Remission (NR) erreicht werden. Anhand der bei den Patienten diagnostizierten zytogenetischen Veränderungen konnten wir 42 Patienten (51%) in die Gruppe der Zytogenetik mit intermediärer Prognose, 10 Patienten (12%) in die Gruppe mit günstiger Prognose und 29 Patienten in die Gruppe der Zytogenetik mit schlechter Prognose klassifizieren. Bei 2 Patienten konnte die Zytogenetik nicht mehr ermittelt werden.

Die Überlebenskurve nach Kaplan- Meier zeigt in Abbildung 9 das Gesamtüberleben, in Abbildung 10 ist das Leukämie- freie Überleben dargestellt.

<b>Variablen (n= 83)</b>	<b>n (%)</b>
Alter [Jahren]	
Median	54
Spanne	21-77
Geschlecht	
weiblich	44 (53)
männlich	39 (47)
CIRS Score	
Median	5
Spanne	0-16
Art der AML	
de novo AML	55 (66)
sekundäre AML	28 (34)
Remission nach Induktionstherapie (n= 78)	
CR	50 (64)
PR	15 (19)
NR	10 (13)
unbekannt	3 (4)
Zytogenetik	
günstig	10 (12)
intermediär	42 (51)
schlecht	29 (35)
unbekannt	2 (2)

Tabelle 1. Beschreibung des Patientenkollektivs.

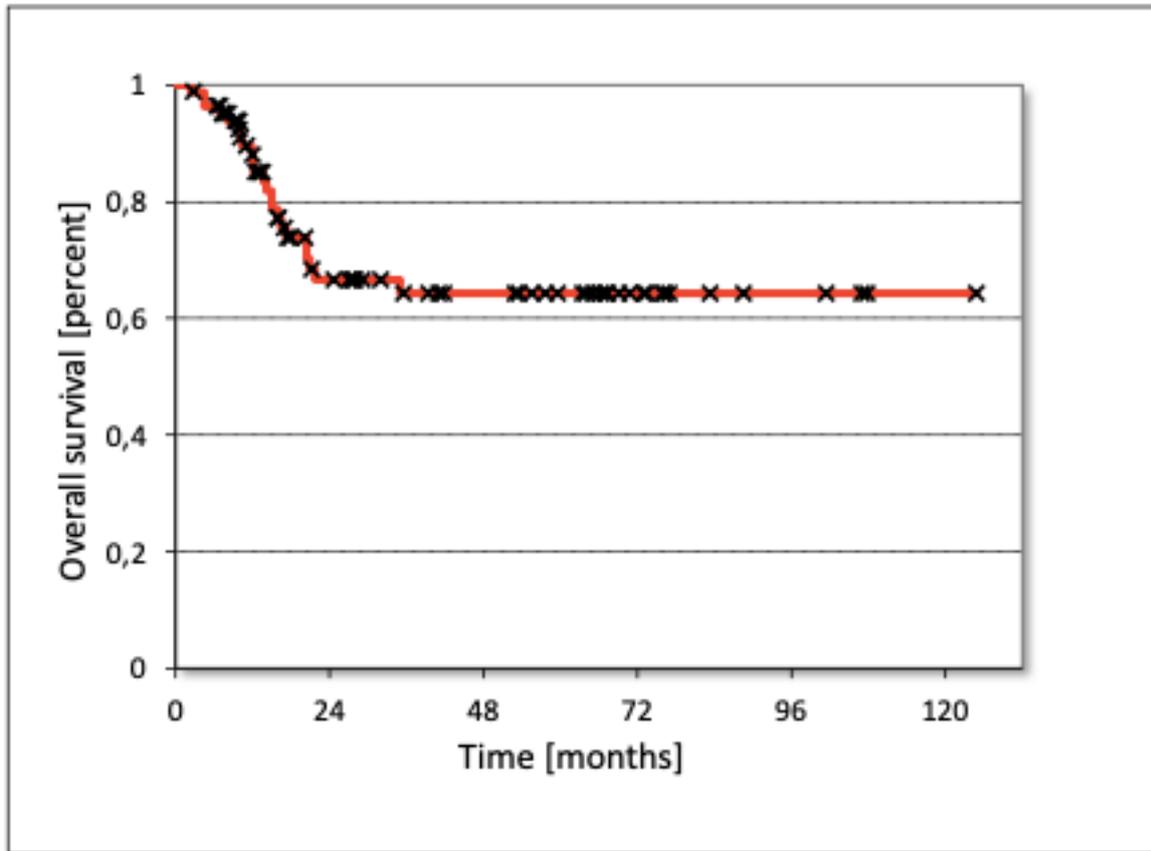


Abbildung 9. Kaplan- Meier- Plot Gesamtüberleben.

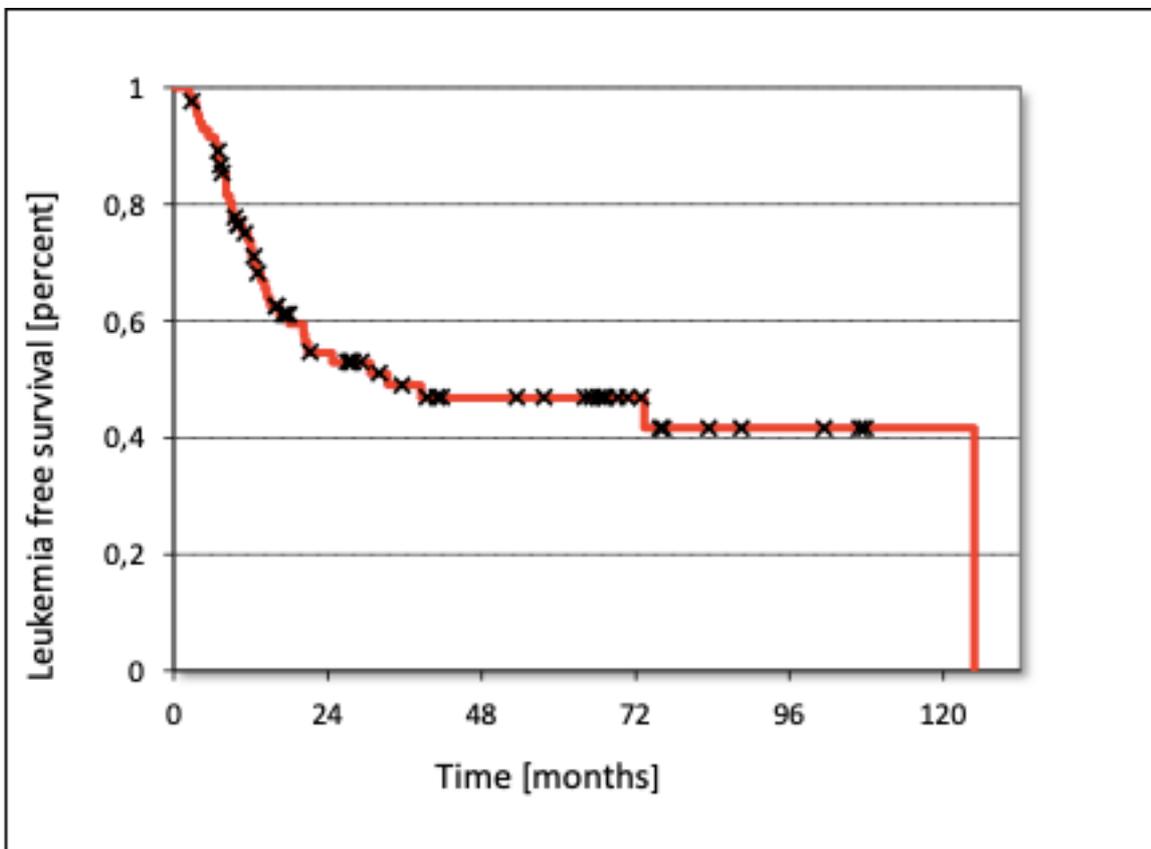


Abbildung 10. Kaplan Meier Plot Leukämie- freies Überleben.

### 3.2 Beschreibung der Therapiezyklen

Es wurden 218 Therapiezyklen dokumentiert. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Hiervon entfielen 79 auf den ersten Zyklus, 70 auf den zweiten Zyklus, 46 auf den dritten Zyklus und 23 auf den vierten und weitere Zyklen. Die in dieser Studie betrachteten Patienten wurden in oder analog der OSHO (Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie Onkologie) #61 bzw. OSHO #69- Studie behandelt (Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Niederwieser). Nur im Standardarm dieser Studie ist, analog zum allgemeinen Standard, die Konsolidierungstherapie anthrazyklinfrei, in den anderen Studienarmen wurde auch in den Konsolidierungszyklen ein Anthrazyklin gegeben. Dies erklärt, warum in den von uns erhobenen Daten auch in den höheren Zyklen Ara-C in Kombination mit einem Anthrazyklin gegeben wurde. Ara-C als Monotherapeutikum wurde nur in Konsolidierungszyklen verwendet. Insgesamt kam es 9-mal zur Anwendung. Das über alle Zyklen hinweg am häufigsten verwendete Chemotherapie- Protokoll war die Kombination Ara-C und Mitoxantron, welches in 96 Zyklen zur Anwendung kam. Cytarabin in Kombination mit Idarubicin wurde in 93 Zyklen verwendet, Ara-C /Daunorubicin in 20 Zyklen. Im ersten und zweiten Therapiezyklus wurde am häufigsten Ara-C/Idarubicin (1. Zyklus: 44 Anwendungen, 2. Zyklus 36 Anwendungen) verwendet, gefolgt von Ara-C/ Mitoxantron (1. Zyklus: 20 Anwendungen, 2. Zyklus: 28. Anwendungen) und Ara-C/ Daunorubicin (1. Zyklus :15 Anwendungen, 2. Zyklus: 5 Anwendungen). Im dritten Therapiezyklus fand die Kombination von Ara-C und Mitoxantron mit 39 Malen am häufigsten Anwendung, Ara-C/ Idarubicin wurde nur 3-mal verwendet, Ara-C/ Daunorubicin kam ab dem dritten Therapiezyklus nicht mehr zur Anwendung. Im vierten und höheren Zyklus wurde Ara-C/ Idarubicin noch 10-mal verwendet, Ara-C/ Mitoxantron 9-mal.

Zur antimykotischen Prophylaxe wurden Fluconazol, Posaconazol und Voriconazol verwendet. In 32 Zyklen wurde keine antimykotische Prophylaxe verwendet. In 123 Zyklen wurde Fluconazol verwendet, 28- mal kam Posaconazol zur Anwendung und Voriconazol wurde in 35 Therapiezyklen eingesetzt. Wie man der Abbildung 11 entnehmen kann, wurde Fluconazol eher im ersten Zyklus verwendet (57 Anwendungen im ersten Zyklus vs. 30 Anwendungen im zweiten Zyklus), wohingegen die Posaconazol und Voriconazol eher in den höheren Zyklen verwendet wurden (7 versus 12 bei Posaconazol und 2 versus 21 bei Voriconazol).

Granulozyten- Kolonie- stimulierender Faktor wurde in 165 Zyklen eingesetzt. Die Rate blieb hierbei über die Zyklen größtenteils stabil (67-79%).

Die mediane Zeit nach dem ersten Zyklus bis zur Regeneration der Neutrophilen betrug 26 Tage (Spanne: 15-155 Tage), nach dem zweiten Zyklus betrug die Zeit 30 Tage (Spanne: 11-85 Tage), im dritten Zyklus 26 Tage (Spanne: 16-73 Tage). In den Zyklen >3 lag die mediane Dauer bis zur Regeneration der Neutrophilen  $\geq 1000/\mu\text{L}$  bei 29 Tagen (Spanne 18-80 Tage). Die mediane Zeit nach dem ersten Zyklus bis zur Regeneration der Thrombozyten betrug 22 Tage (Spanne: 15-77 Tage), nach dem zweiten Zyklus betrug die Zeit 28 Tage (Spanne: 15-77 Tage) und im dritten Zyklus 24 Tage (Spanne: 15-72 Tage). In den Zyklen >3 waren es 27 Tage (Spanne 18-100 Tage).

Variablen	Zyklus 1 (n= 79)	Zyklus 2 (n= 70)	Zyklus 3 (n= 46)	Zyklus $\geq 4$ (n=23)
<b>Chemotherapie Protokoll</b>				
LD ARA-C/ Daunorubicin	15	5	0	0
ID ARA-C / Idarubicin	44	36	3	10
ID ARA-C/ Mitoxantron	20	28	39	9
HD/ID ARA-C Konsolidierung	0	1	4	4
<b>Antimykotische Prophylaxe</b>				
keine Prophylaxe	9	7	8	8
Fluconazol	57	30	25	11
Posaconazol	7	12	7	2
Voriconazol	6	21	6	2
<b>Gabe von G-CSF</b>				
Falsch	18	15	15	5
Wahr	61	55	31	18
<b>Mediane Dauer bis zur Neutrophilen-Regeneration (Tage) [Spanne]*</b>				
	26 [15- 155]	30 [11- 85]	26 [16- 73]	29 [18- 80]
<b>Mediane Dauer bis zur Thrombozyten-Regeneration (Tage) [Spanne]**</b>				
	22 [15- 77]	28 [15- 76]	24 [15- 72]	27 [18 -100]

\* Neutrophilen- Zahl  $\geq 1000/\mu\text{L}$  \*\*Thombozytenzahl  $\geq 20\ 000/\mu\text{L}$

Tabelle 2. Beschreibung der Therapiezyklen.

3.3 Univariate Analyse der Thrombozyten-Regeneration

Es erfolgte eine univariate Analyse der Faktoren bezogen auf die Zeit der Thrombozyten-Regeneration. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer bis zur Thrombozyten-Regeneration und dem Geschlecht, der Zytogenetik, der antimykotischen Prophylaxe, der Applikation von Aciclovir oder G-GSF gezeigt werden. Genauere Informationen sind in Tabelle 3 zu finden. Das Alter bei Diagnose zeigte über alle Zyklen eine Assoziation mit der medianen Dauer bis zur Thrombozyten-Regeneration (1. Zyklus:  $p=0,047$ ; HR= 1,02; 2. Zyklus:  $p=0,033$ ; HR= 1,024; 3. Zyklus:  $p=0,05$ ; HR= 1,023).

Im zweiten Zyklus zeigten sich signifikante Ergebnisse für den CIRS- Score ( $p=0,018$ , HR=1,108), das Auftreten einer Stomatitis ( $p=0,002$ ; HR=0,333), und die Art der Chemotherapie (LD Ara-C/Daunorubicin  $p<0,001$ , HR= 7,21; ID Ara -C/ Mitoxantron  $p=0,002$ , HR=2,286, HD/ID Ara- C Konsolidierung  $p=0,005$ , HR= 21,3). Im dritten Zyklus fanden sich signifikante Assoziationen zwischen der Zeit bis zur Thrombozyten-Regeneration und der Verwendung von ID/HD Ara-C Konsolidierung ( $p=0,009$ ; HR= 8,254) und der Gabe von Vancomycin ( $p=0,046$ ; HR= 0,528).

Parameter [Referenz]	Zyklus 1 n= 79			Zyklus 2 n= 69			Zyklus 3 n= 46		
	p	HR	CI	p	HR	CI	p	HR	CI
Alter	0,047	1,02	1,00- 1,039	0,033	1,024	1,002- 1,047	0,05	1,023	1,0- 1,047
Geschlecht [weiblich]	0,823	1,053	0,671- 1,651	0,39	1,232	0,766-1,980	0,128	1,624	0,870- 3,029
CIRS-Score	0,07	1,061	0,995- 1,131	0,018	1,108	1,018- 1,207	0,076	1,096	0,99- 1,214
Zytogenetik [intermediär]									
günstig	0,546	1,252	0,604-2,597	0,31	0,637	0,267- 1,521	0,834	0,913	0,389- 2,139
schlecht	0,893	0,967	0,594-1,574	0,544	0,851	0,507- 1,431	0,391	0,706	0,319- 1,564
Stomatitis [Keine Stomatitis]	0,137	1,457	0,888- 2,393	0,002	0,333	0,166- 0,670	0,088	0,281	0,065-1,208
sekundäre AML [de novo]	0,064	0,64	0,400- 1,026	0,09	0,64	0,382- 1,073	0,719	0,881	0,442- 1,758
Chemotherapie Protokoll [ID Ara-C/ Idarubicin]									
LD Ara-C/ Daunorubicin	0,112	1,623	0,893- 2,949	<0,001	7,21	2,615- 19,88			
ID Ara-C/ Mitoxantron	0,164	1,468	0,855- 2,519	0,002	2,286	1,358- 3,850	0,243	2,04	0,616- 6,758
HD/ID ARA-C Konsolidierung				0,005	21,301	2,466- 183,962	0,009	8,254	1,693- 40,247
Antimykotische Prophylaxe 01 vs 23*	0,736	1,109	0,608- 2,020	0,675	0,902	0,557- 1,462	0,148	0,614	0,317- 1,190
Aciclovir Prophylaxe [keine Gabe]	0,947	1,018	0,591- 1,754	0,805	0,938	0,564- 1,559	0,421	1,314	0,676- 2,552
Gabe von Vancomycin [keine Gabe]	0,131	0,546	0,249- 1,198	0,732	0,906	0,514- 1,597	0,046	0,528	0,282- 0,989
Gabe von G-CSF [keine Gabe]	0,467	1,218	0,716- 2,070	0,1	0,613	0,342- 1,098	0,667	0,872	0,468- 1,625

HR: hazard ratio; CI: Konfidenz Intervall; 0 keine antimykotische Prophylaxe, 1 Fluconazol, 2 Posaconazol, 3 Voriconazol.

Tabelle 3. Univariate Analyse der Thrombozyten- Regeneration.

3.4 Univariate Analyse der Neutrophilen-Regeneration

Im ersten Zyklus konnte eine signifikante Assoziation für die Verwendung von Aciclovir (p= 0,024; HR= 0,522) gezeigt werden.

In den Zyklen 2 und 3 zeigten sich signifikante Ergebnisse bezüglich des Alters bei Diagnose (p= 0,011; HR= 1,031; p= 0,024; HR= 1,026), dem CIRS- Score als Maß für die Komorbiditäten (p= 0,024; HR= 1,107; p= 0,01; HR=1,153), dem Auftreten einer Stomatitis (p= 0,003; HR= 0,37; p= 0,078; HR= 0,272), dem angewendeten Chemotherapie- Protokoll im Vergleich zu ID Ara-C/ Idarubicin (LD Ara- C/ Daunorubicin p=0,003; HR= 4,402; , ID Ara-C/ Mitoxantron p=0,002 HR= 2,268) und der Medikation mit Vancomycin ( p=0,03; HR= 0,533; p= 0,022; HR= 0,493).

Die Gabe von G- CSF zeigte sowohl im ersten als auch im dritten Zyklus einen signifikanten Zusammenhang (p=0,002; HR= 2,486; p=0,02; HR= 2,141).

Für die Wahl des Antimykotikums zeigte sich im zweiten Zyklus ein Trend für eine Assoziation und in den dritten und höheren Zyklen eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von Voriconazol oder Posaconazol und einer verlängerten medianen Zeit bis zur Neutrophilen-Regeneration (p= 0,002; HR= 0,343).

Die weiteren Ergebnisse der univariaten Analyse von Faktoren der Neutrophilen-Regeneration sind in Tabelle 4 dargestellt.

Parameter [Referenz]	Zyklus 1 n= 76			Zyklus 2 n= 69			Zyklus 3 n= 46		
	p	HR	CI	p	HR	CI	p	HR	CI
Alter	0,154	1,013	0,995- 1,032	0,011	1,031	1,007-1,056	0,024	1,026	1,003- 1,049
Geschlecht [weiblich]	0,545	0,868	0,549- 1,373	0,052	1,623	0,996- 2,644	0,612	1,166	0,643- 2,115
CIRS-Score	0,242	1,04	0,974- 1,112	0,024	1,107	1,013- 1,21	0,01	1,153	1,035- 1,285
Zytogenetik [intermediär]									
günstig	0,834	1,082	0,520- 2,249	0,438	1,413	0,589- 3,39	0,84	0,918	0,4- 2,107
schlecht	0,524	0,848	0,513- 2,249	0,259	0,728	0,419- 1,264	0,193	0,575	0,25- 1,324
Stomatitis [keine Stomatitis]	0,581	0,873	0,538-1,415	0,003	0,37	0,191- 0,717	0,078	0,272	0,064- 1,155
Sekundäre AML [de novo]	0,11	0,676	0,418-1,092	0,323	0,777	0,471-1,282	0,853	0,937	0,472- 1,861
Chemotherapie Protokoll [ID Ara-C/ Idarubicin]									
LD Ara-C/Daunorubicin	0,975	0,99	0,528- 1,855	0,003	4,402	1,661- 11,664			
ID Ara-C/ Mitoxantron	0,212	1,42	0,818- 2,464	0,002	2,268	1,354- 3,798	0,583	1,393	0,427- 4,542
HD/ID ARA-C Konsolidierung				0,462	2,126	0,285- 15,852	0,379	1,973	0,435-8,951
Antimykotische Prophylaxe 01 vs 23	0,187	0,667	0,365- 1,218	0,069	0,638	0,393- 1,035	0,002	0,343	0,173- 0,68
Aciclovir Prophylaxe [keine Gabe]	0,024	0,522	0,297- 0,917	0,601	0,873	0,524- 1,453	0,877	0,949	0,489- 1,841
Gabe von Vancomycin [keine Gabe]	0,83	0,918	0,42- 2,007	0,03	0,533	0,302- 0,941	0,022	0,493	0,27- 0,901
Gabe von G-CSF [keine Gabe]	0,002	2,486	1,409- 4,384	0,081	1,71	0,937- 3,122	0,02	2,141	1,129- 4,061

Tabelle 4. Univariate Analyse der Neutrophilen- Regeneration.

### 3.5 Multivariate Analyse der Thrombozyten-Regeneration

In der multivariaten Analyse fanden sich signifikante Assoziationen zwischen der medianen Zeit bis zur Thrombozyten-Regeneration und dem Alter bei Diagnosestellung ab dem zweiten Therapiezyklus ( $p=0,045$ , HR= 1,031;  $p= 0,041$ , HR= 1,03) und dem Vorliegen einer sekundären AML im ersten und zweiten Zyklus ( $p=0,011$ , HR=0,529;  $p=0,001$ , HR= 0,349). Bei der Wahl des Chemotherapieregimes zeigten sich signifikante Assoziationen im Vergleich zum hier gewählten Standard ID Ara-C /Idarubicin mit LD Ara-C/ Daunorubicin ( $p<0,001$ , HR= 8,615) und HD/ID Ara-C ( $p=0,007$ ; HR= 28,13;  $p=0,011$  HR= 10,683) für den zweiten Therapiezyklus. Es ließen sich keine signifikanten Assoziationen zum Geschlecht, CIRS- Score, der antimykotischen Prophylaxe ( $p= 0,054$ ; HR= 0,463) oder der Anwendung von G-CSF nachweisen. Weitere Daten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Parameter [Referenz]	Zyklus 1 n= 79			Zyklus 2 n= 69			Zyklus 3 n= 46		
	p	HR	CI	p	HR	CI	p	HR	CI
Alter	0,159	1,022	0,992- 1,053	0,045	1,031	1,001- 1,062	0,041	1,03	1,001- 1,06
Geschlecht [weiblich]	1	1	0,627- 1,595	0,95	0,983	0,582- 1,662	0,482	1,288	0,637- 2,605
CIRS-Score	0,389	1,04	0,951- 1,139	0,203	1,073	0,963- 1,195	0,805	1,017	0,889- 1,164
Sekundäre AML [de novo]	0,011	0,529	0,323- 0,865	0,001	0,349	0,188- 0,647	0,088	0,501	0,227- 1,107
Chemotherapie Protokoll [ID Ara-C/ Idarubicin]									
LD Ara-C/ Daunorubicin	0,622	1,225	0,547- 2,740	<0,001	8,615	2,591- 28,645			
ID Ara-C/ Mitoxantron	0,896	0,948	0,428- 2,101	0,156	1,587	0,838- 3,003	0,168	2,664	0,661- 10,733
HD/ID ARA-C Konsolidierung				0,007	28,132	2,469- 320,585	0,011	10,683	1,733- 65,868
Antimykotische Prophylaxe 01vs23	0,337	1,366	0,722- 2,584	0,254	0,73	0,425- 1,254	0,054	0,463	0,211-1,017
Gabe von G-CSF [keine Gabe]	0,423	1,259	0,717-2,212	0,766	0,902	0,455- 1,786	0,143	0,562	0,26- 1,215

HR hazard ratio, CI Konfidenz Intervall, 0 keine antimykotische Prophylaxe, 1 Fluconazol, 2 Posaconazol, 3 Voriconazol.

Tabelle 5. Multivariate Analyse der Thrombozyten-Regeneration.

### 3.6 Multivariate Analyse der Neutrophilen-Regeneration

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse der die Neutrophilen-Regeneration möglicherweise beeinflussenden Faktoren sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Es zeigen sich signifikante Assoziationen in allen Zyklen zwischen der Neutrophilen-Regenerationszeit und dem Alter bei Diagnose ( $p=0,032$ , HR= 1,032;  $p=0,019$  HR= 1,038;  $p=0,002$ , HR= 1,058). Auch das Vorliegen einer sekundären AML zeigt in allen Zyklen signifikante Assoziationen ( $p=0,009$ , HR= 0,496;  $p<0,001$ , HR=0,323;  $p=0,033$ , HR= 0,384), ebenso die Verwendung von G-CSF ( $p=0,001$ , HR= 2,975;  $p=0,005$ , HR= 3,041;  $p=0,015$ , HR= 2,69). Für die Art der antimykotischen Prophylaxe zeigen sich signifikante Assoziationen im zweiten und dritten Zyklus ( $p=0,024$ ; HR= 0,524;  $p=0,0012$ , HR= 0,357). Im zweiten Zyklus zeigt sich zudem eine signifikante Assoziation zu dem verwendeten Chemotherapieprotokoll LD Ara-C/Daunorubicin ( $p=0,006$ , HR= 5,91). Bezüglich des Geschlechts, CIRS- Score, und den anderen verwendeten Chemotherapieprotokollen ergaben sich in dieser Analyse keine signifikanten Assoziationen.

Parameter [Referenz]	Zyklus 1 n= 76			Zyklus 2 n= 69			Zyklus 3 n= 46		
	p	HR	CI	p	HR	CI	p	HR	CI
Alter	0,032	1,032	1,003- 1,063	0,019	1,038	1,006- 1,07	0,002	1,058	1,022- 1,095
Geschlecht [weiblich]	0,785	1,079	0,624- 1,865	0,118	1,555	0,894- 2,704	0,482	1,3	0,626- 2,697
CIRS-Score	0,664	1,019	0,937-1,108	0,431	1,041	0,941- 1,152	0,7	0,973	0,849- 1,116
Sekundäre AML [de novo]	0,009	0,469	0,265- 0,828	<0,001	0,323	0,172- 0,603	0,033	0,384	0,159- 0,927
Chemotherapie Protokoll [ID Ara-C/ Idarubicin]									
LD Ara-C/ Daunorubicin	0,825	0,912	0,4- 2,076	0,006	5,91	1,645- 21,239			
ID Ara-C/ Mitoxantron	0,638	0,827	0,375- 1,824	0,161	1,582	0,833- 3,004	0,488	1,578	0,436- 5,698
ID/HD ARA-C Konsolidierung				0,143	5,625	0,559- 56,642	0,729	0,729	0,122- 4,36
Antimykotische Prophylaxe 01 vs 23	0,598	0,845	0,451- 1,582	0,024	0,524	0,299- 0,918	0,012	0,357	0,16- 0,798
Gabe von G-CSF [keine Gabe]	0,001	2,975	1,601- 5,530	0,005	3,041	1,411- 6,554	0,015	2,69	1,214- 5,962

HR hazard ratio, CI Konfidenz Intervall, 0 keine antimykotische Prophylaxe, 1 Fluconazol, 2 Posaconazol, Voriconazol.

Tabelle 6. Multivariate Analyse der Neutrophilen-Regeneration.

## 4. Diskussion

Die Akute Myeloische Leukämie ist eine maligne Erkrankung der hämatologischen Stammzelle (Herold, 2015, pp. 95-98). Sie ist die häufigste Leukämie beim Erwachsenen (De Kouchkovsky and Abdul-Hay, 2016). Während die Heilungsrate bei Patienten unter 60 Jahren inzwischen 35- 40% beträgt, bleibt die Prognose für ältere Patienten sehr schlecht (Büchner et al., 2009; Döhner and Bloomfield, 2015). Hier beträgt die Heilungsrate, definiert als 5-Jahres-Überlebensrate, bei Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten nur etwa 15 % (Büchner et al., 2009).

Invasive Pilzinfektionen gehen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit AML einher (Tang et al., 2015). Eine prolongierte Aplasiedauer ist zudem eine schwere Komplikation in der Behandlung der AML und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (Hambach et al., 2002). Eine schnelle hämatologische Regeneration, dargestellt durch die Thrombozyten- und Neutrophilen- Regeneration, scheint zudem mit einer besseren Prognose sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das Leukämie- freie Überleben assoziiert zu sein (Çiftçiler et al., 2020; Wang et al., 2020).

Arzneimittelinteraktionen zwischen Azol-Antimykotika, insbesondere die der zweiten Generation wie Posaconazol und Voriconazol, und weiteren Medikamenten, sind bei der Behandlung von Patienten mit malignen Erkrankungen häufig (Lass-Flörl, 2011).

Alle Azol- Antimykotika interagieren mit dem CYP450- System, insbesondere mit CYP3A4, CYP2C8/9 und CYP2C19 (Lass-Flörl, 2011; Zonios and Bennett, 2008). Posaconazol etwa inhibiert CYP3A4 und wird über die UDP- Glucuronyltransferase metabolisiert, wie man der Abbildung 11 entnehmen kann (Lass-Flörl, 2011).

Mehrere Arbeiten vermuten bereits zusätzlich eine Inhibierung des p- Glykoproteins durch Azol-Antimykotika der zweiten Generation, insbesondere durch Posaconazol (Alzghari et al., 2017; Li et al., 2010; Nivoix et al., 2009; Tavakoli-Ardakani et al., 2019). Hierdurch würde der Efflux von Cytarabin vermindert (Tavakoli-Ardakani et al., 2019). Auch Anthrazykline wie Doxorubicin interagieren mit dem p- Glycoprotein (Tavakoli-Ardakani et al., 2019). Die Arbeiten von Alzghari et al. und Tavakoli- Ardakani et al. beschreiben das Auftreten von palmarer- plantarer Erythrodysästhesie und vermuten einen Zusammenhang zu der Interaktion der Azol- Antimykotika mit dem p- Glycoprotein

im Sinne einer erhöhten Toxizität der Therapie. Alzghari et al. beobachten zusätzlich eine prolongierte Aplasiezeit von über 30 Tagen (Alzghari et al., 2017).

Parameter	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
Formulations	IV, PO (capsules and solution)	PO (capsules and solution)	IV, PO (capsules and solution)	PO (suspension)
Maintenance dose	IV and PO 400 mg	IV and PO 200 mg	IV 4 mg/kg bid; PO 200 mg bid (dose adjustment might be needed)	400 mg bid
Absorption (% bioavailability)	>90%	<55% variable (depending on formulation, gastric acidity)	<90% (decreased by fatty food)	<45% variable (depending on dosing frequency and food)
Protein binding (%)	12	99	58	99
Vd	0.7–0.8	11	4.6	7–25
t <sub>max</sub> (h)	2–4	4–5	1–2	3–6
Half-life (h)	22–31	35–64	6–24	15–35
Metabolism	Minimal	Extensive hepatic (CYP 3A4)	Extensive hepatic (CYP 2C19, 3A4)	Glucuronidation; UGT1A4
Excretion	Renal (80% excreted unchanged in urine)	Faecal → renal; primarily as metabolites (<1% unchanged in urine)	Renal → faecal; primarily as inactive metabolites (<2% unchanged in urine)	Faecal → renal (66% unchanged in faeces; <1% unchanged, 13% changed in urine)
CYP inhibition	CYP2C9 > 3A4 > 2C19	CYP3A4 > 2C9	CYP3A4, 2C19 > 2C9	CYP3A4

bid = twice daily; CYP = cytochrome P450; IV = intravenous; PO = per oral; t<sub>max</sub> = time to maximum plasma concentration (h); UGT = uridine diphosphate-glucuronosyltransferases; Vd = volume of distribution.

Abbildung 11. Pharmakokinetik der Azol-Antimykotika.

Entnommen und bearbeitet aus (Lass-Flörl, 2011).

Eine prolongierte Aplasiedauer durch die Gabe von Posaconazol zur antimykotischen Prophylaxe bei intensiver Chemotherapie erscheint folglich denkbar.

In dieser retrospektiven Studie versuchen wir diesen möglichen Zusammenhang darzustellen und zusätzlich andere Faktoren zu untersuchen, die die Aplasiedauer beeinflussen können.

Im Folgenden sollen die Parameter diskutiert werden, die auf Grund der präsentierten These und signifikanten Ergebnissen von besonderem Interesse sind. Anschließend hieran erfolgt eine Gesamtbetrachtung und Einordnung der Arbeit in den Forschungskontext.

#### 4.1 Assoziation zwischen dem Vorliegen einer sekundären AML und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie

In fast allen Zyklen zeigte sich in den multivariaten Analysen eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen einer sekundären AML und der Dauer der Aplasie sowohl für Neutrophile als auch für Thrombozyten (siehe Tabelle 5 und 6).

In Zusammenschau der Ergebnisse mit der Literatur ist die sekundäre AML mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Granfeldt Østgård et al., 2015; Kayser et al., 2011).

Wie zudem bereits von anderen Autoren beschrieben wurde, zeigt die sekundäre AML bereits zu Beginn niedrigere Level an Neutrophilen und Thrombozyten (Kayser et al., 2011).

Es erscheint daher plausibel, dass Patienten mit einer sekundären AML möglicherweise ein geringeres Potenzial der hämatologischen Regeneration besitzen und somit ein erhöhtes Risiko einer verlängerten Aplasiedauer nach intensiver Chemotherapie zeigen. Somit könnte das Vorliegen einer sekundären AML ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer prolongierten Aplasie sein.

### *4.2 Assoziation zwischen dem verwendeten Chemotherapie- Protokoll und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie*

Es zeigten sich in den multivariaten Analysen sowohl für die Neutrophilen- Regeneration als auch für die Thrombozyten- Regeneration signifikante Assoziationen bezüglich des verwendeten Chemotherapie- Protokolls im Vergleich zu dem in unserer Untersuchung als Standard festgelegten Protokoll mit ID Ara-C /Idarubicin (siehe Tabellen 5 und 6).

Patienten, die im zweiten Therapiezyklus ID Ara-C/ Daunorubicin erhielten, zeigten eine signifikant verkürzte mediane Dauer bis zur Thrombozyten- Regeneration (siehe Tabelle 5). Bereits Lee et al. beschreiben in ihrer prospektiven, randomisierten Studie, dass die Thrombozyten- Regeneration im Daunorubicin- Arm im Vergleich zum Idarubicin- Arm schneller war (Lee et al., 2017). Diese Erkenntnisse konnten in unserer retrospektiven Studie nachvollzogen werden. Auch für die Neutrophilen- Regeneration zeigt sich in unseren Daten eine signifikante Assoziation im zweiten Zyklus.

Die Beobachtung, dass in den Konsolidierungszyklen, die mit ID-/ HD-Ara-C allein durchgeführt wurden, eine signifikant verringerte mediane Regenerationsdauer der Thrombozyten im Vergleich zum anthrazyklinhaltigen Standard Idarubicin /Ara-C zu beobachten war, deckt sich mit der klinischen Erfahrung einer deutlich verminderten hämatologischen Toxizität der anthrazyklinfreien Konsolidierungstherapie. Wir sehen diese Beobachtung deswegen als interne Validierung unserer Analyse an.

### *4.3 Assoziation zwischen der Applikation von G-CSF und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie*

G-CSF ist ein Zytokin aus der Gruppe der Glykoproteine, welches die Proliferation und Differenzierung der myeloischen Reihe von der Stammzelle bis zum Myelozyten stimuliert. Zudem verlängert es die Lebensdauer bereits zirkulierender Neutrophiler Granulozyten (Roberts, 2005). Aus diesem Grund kann es bei Patienten mit hohem Risiko für Fieber in der Neutropenie angewendet werden und führt zu einer signifikanten Reduktion der Dauer der Neutropenie (Vehreschild et al., 2014).

Somit erscheint die Medikation mit G-CSF als eine Variable mit zu erwartender Assoziation auf die Dauer der Aplasie und dient auch zur Überprüfung der Plausibilität unserer Ergebnisse.

Wie erwartet, zeigte die Medikation mit G-CSF eine signifikante Assoziation zur Dauer bis zur Regeneration der Neutrophilen im Sinne einer Verkürzung (siehe Tabelle 6), nicht aber zur Dauer bis zur Thrombozyten-Regeneration (siehe Tabelle 5). Dieses Ergebnis erscheint vor dem Hintergrund der Physiologie von G-CSF plausibel und kann ebenfalls als interne Validierung unserer Analyse gesehen werden.

### *4.4 Assoziation zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie*

Überraschenderweise zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung Hinweise darauf, dass das Alter der Patienten kaum Einfluss auf die Länge der Aplasiedauer hat. Die Vermutung, dass ältere Patienten ein geringeres Potenzial der hämatologischen Regeneration besitzen und somit ein höheres Risiko einer prolongierten Aplasie, bestätigt sich in dieser Auswertung nicht. Sowohl für die Thrombozyten-Regeneration als auch für die Neutrophilen zeigen sich lediglich ein Trend zu einer verkürzten Aplasiedauer mit zunehmenden Alter, jedoch kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 5 und 6). Eine mögliche Erklärung für diesen Trend könnte die bei älteren Patienten geringere Dosierung der Chemotherapeutika sein. Weitere Untersuchungen hierzu müssten sich anschließen.

### *4.5 Assoziation zwischen der verwendeten antimykotischen Prophylaxe und der Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie*

Es zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen der Dauer der Aplasie der Neutrophilen und der Medikation mit Voriconazol oder Posaconazol im Vergleich zu Fluconazol oder keiner antimykotischen Prophylaxe. Insbesondere in den zweiten und dritten Chemotherapie- Zyklen zeigte sich ein erhöhtes Risiko einer prolongierten Aplasie für Neutrophile (siehe Tabelle 6). Für die Thrombophilen- Regeneration zeigten sich ähnlichen Zusammenhänge, die zwar nicht signifikant waren (Zyklus 3  $p= 0,054$  HR= 0,463), allerdings den gleichen Trend anzeigen.

Es erscheint uns möglich, dass hier auf Grund des Interaktionspotenzials von Posaconazol und Voriconazol mit anderen Medikamenten ein erhöhtes Risiko einer prolongierten Aplasie besteht. Die Daten widerlegen zumindest die eingangs beschriebene, subjektive Beobachtung der behandelnden Mediziner einer Häufung der prolongierten Aplasiedauer nach der Umstellung der antimykotischen Therapie auf Posaconazol nicht.

### *4.6 Einordnung der Ergebnisse und Aussagekraft der durchgeführten Studie*

Die Frage, ob Posaconazol ein unabhängiger Risikofaktor für eine prolongierte Aplasiedauer ist, kann allerdings durch die vorliegende Studie nicht abschließend geklärt werden. Eine weitere Untersuchung in geeigneteren prospektiven, randomisierten Studien erscheint uns angesichts der Datenlage sinnvoll.

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist die relativ geringe Anzahl von Patienten, die zur Analyse herangezogen werden konnten. Eine Untersuchung einer größeren Kohorte würde sich zur weiteren Klärung dieser Frage empfehlen. Auch ist eine genaue Betrachtung des Zeitpunktes, zu dem die antimykotische Therapie begonnen wird im Vergleich zum Beginn der Chemotherapie sinnvoll, insbesondere hinsichtlich der Möglichkeit von Arzneimittelinteraktionen. Bei den von uns untersuchten Patienten ist dieser Zeitpunkt nicht klar definiert und sehr unterschiedlich, sodass dieses, wenn möglich, in weiteren Untersuchungen genauer und standardisiert betrachtet werden sollte.

Insbesondere auf Grund der hohen klinischen Relevanz der Fragestellung der vorliegenden Studie nach möglichen Arzneimittelinteraktionen neuer Medikamente und deren Auswirkungen auf die Toxizität der eingesetzten Zytostatika halten wir die Ergebnisse unserer Analysen für bedeutsam. Es können sich weitere Hinweise für eine mögliche Interaktion finden und mögliche Risikofaktoren identifiziert werden.

Es wurden zahlreiche Parameter erhoben und analysiert, die Hinweise auf Schwerpunkte für weitere Analysen setzen können.

Die AML ist eine höchstrelevante Erkrankung. Wie amerikanische Zahlen zeigen, steigt die Inzidenz der AML seit den 1970iger Jahren an. Nach wie vor geht die AML mit einer im Vergleich zu vielen anderen Neoplasien schlechteren Prognose einher (Howlader, N. et al., 2019; Shallis et al., 2019). Es ist somit von großer Bedeutung diese Erkrankung in Studien zu untersuchen. Zahlreiche neue Substanzen sind in Erprobung, wie beispielshalber Midostaurin, oder Gemtuzumab Ozogamicin, bei denen von einer Verbesserung der Prognose ausgegangen wird (Hills et al., 2014; Stone et al., 2017). Die Erforschung der AML und die Optimierung und Erweiterung der Therapieoptionen werden somit auch in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

## 5. Zusammenfassung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine klonale Neoplasie der hämatopoetischen Stammzellen, die das Knochenmark, das Blut und andere Organe infiltriert (Döhner and Bloomfield, 2015; Herold, 2015). Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken, dies gilt insbesondere für Patienten mit prolongierter und starker Neutropenie, die bei Patienten nach intensiver Chemotherapie regelhaft auftritt (Rodríguez-Veiga et al., 2019). Von einer schweren Neutropenie spricht man, wenn der Wert der Neutrophilen Granulozyten im Blut 500 Zellen/  $\mu\text{L}$  unterschreitet (Herold, 2015, p.66). Aus diesem Grund gibt es eine starke Empfehlung zur Anwendung einer antimykotischen Prophylaxe bei diesen Patienten (Mellinghoff et al., 2018). Hierfür kommen verschiedene Azol- Antimykotika zum Einsatz. Nach Umstellen des Standards der antimykotischen Prophylaxe bei AML-Patienten nach intensiver Chemotherapie auf Posaconazol, welches auf Grund mehrerer Studien zur Erstlinienanwendung empfohlen wurde, schien die Rate an prolongierter Neutropenie und Thrombozytopenie zuzunehmen (Mellinghoff et al., 2018). Ziel dieser retrospektiven Studie war es Hinweise zu ermitteln, ob dieser Zusammenhang zufällig ist oder ob die Gabe von Posaconazol tatsächlich durch Arzneimittelwechselwirkungen mit den eingesetzten Zytostatika zu einer verlängerten Aplasiedauer führen könnte. Hier untersuchten wir den Einfluss der antimykotischen Medikation und anderer Faktoren auf die Dauer der Aplasie an Patienten mit AML in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Greifswald. Es konnten 83 erwachsene Patienten mit einem medianen Alter von 54 Jahren in die Studie eingeschlossen und 218 Therapiezyklen ausgewertet werden. Es zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen der Dauer der Aplasie der Neutrophilen und der Medikation mit Voriconazol oder Posaconazol im Vergleich zu Fluconazol oder keiner antimykotischen Prophylaxe. Insbesondere in den zweiten und dritten Chemotherapie- Zyklen zeigte sich ein erhöhtes Risiko einer prolongierten Aplasie für Neutrophile bei der Anwendung mit Posaconazol oder Voriconazol. Für die Thrombozyten- Regeneration zeigten sich Assoziationen, die zwar nicht signifikant waren, allerdings den gleichen Trend anzeigen. Es erscheint uns möglich, dass hier auf Grund des Interaktionspotenzials von Posaconazol und Voriconazol ein erhöhtes Risiko einer prolongierten Aplasie besteht.

## 6. Literaturverzeichnis

Alzghari, S.K., Seago, S.E., Cable, C.T., and Herrington, J.D. (2017). Severe palmar-plantar erythrodysesthesia and aplasia in an adult undergoing re-induction treatment with high-dose cytarabine for acute myelogenous leukemia: a possible drug interaction between posaconazole and cytarabine.

Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Pract. 23, 476–480.

Ananda-Rajah, M.R., Grigg, A., Downey, M.T., Bajel, A., Spelman, T., Cheng, A., Thursky, K.T., Vincent, J., and Slavin, M.A. (2012). Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period.

Haematologica 97, 459–463.

Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M., and Vardiman, J.W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.

Blood 127, 2391–2405.

Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.-T., Flandrin, G., Galton, D. a. G., Gralnick, H.R., and Sultan, C. (1976). Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group.

British Journal of Haematology 33, 451–458.

Büchner, T., Berdel, W.E., Haferlach, C., Haferlach, T., Schnittger, S., Müller-Tidow, C., Braess, J., Spiekermann, K., Kienast, J., Staib, P., et al. (2009). Age-Related Risk Profile and Chemotherapy Dose Response in Acute Myeloid Leukemia: A Study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group.

Journal of Clinical Oncology 27, 61–69.

Cheson, B.D., Bennett, J.M., Kopecky, K.J., Büchner, T., Willman, C.L., Estey, E.H., Schiffer, C.A., Doehner, H., Tallman, M.S., Lister, T.A., et al. (2003). 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.

*Journal of Clinical Oncology* 21, 4642–4649.

Christoph Röllig, Dietrich Wilhelm Beelen, Jan Braess, Richard Greil, Dietger Niederwieser, Jakob Passweg, Dirk Reinhardt, and Richard F. Schlenk (2019). Akute Myeloische Leukämie (AML).

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml>

zuletzt abgerufen am 04.01.2021 um 14 Uhr

Çiftçiler, R., Haznedaroğlu, İ.C., Sayınalp, N., Özcebe, O., Aksu, S., Demiroğlu, H., Göker, H., Malkan, Ü.Y., and Büyükaşık, Y. (2020). The Impact of Early Versus Late Platelet and Neutrophil Recovery after Induction Chemotherapy on Survival Outcomes of Patients with Acute Myeloid Leukemia.

*Turkish Journal of Hematology* 37, 116–120.

Cornely, O.A., Maertens, J., Winston, D.J., Perfect, J., Ullmann, A.J., Walsh, T.J., Helfgott, D., Holowiecki, J., Stockelberg, D., Goh, Y.-T., et al. (2007). Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia.

*New England Journal of Medicine* 356, 348–359.

Cortes, J.E., Khaled, S.K., Martinelli, G., Perl, A.E., Ganguly, S., Russell, N.H., Kramer, A., Dombret, H., Hogge, D., Jonas, B.A., et al. (2018). Efficacy and Safety of Single-Agent Quizartinib (Q), a Potent and Selective FLT3 Inhibitor (FLT3i), in Patients (pts) with FLT3-Internal Tandem Duplication (FLT3-ITD)-Mutated Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML) Enrolled in the Global, Phase 3, Randomized Controlled Quantum-R Trial.

*Blood* 132, 563–563.

De Kouchkovsky, I., and Abdul-Hay, M. (2016). 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'.

Blood Cancer Journal 6, e441.

Deschler, B., and Lübbert, M. (2006). Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer* 107, 2099–2107.

DiNardo, C.D., Stein, E.M., Botton, S. de, Roboz, G.J., Altman, J.K., Mims, A.S., Swords, R., Collins, R.H., Mannis, G.N., Pollyea, D.A., et al. (2018). Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML.

New England Journal of Medicine 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1716984

Dodos, F., Halbsguth, T., Erdmann, E., and Hoppe, U.C. (2008). Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults.

Clinical Research in Cardiology 97, 318–326.

Döhner, H., and Bloomfield, C.D. (2015). Acute Myeloid Leukemia.

New England Journal of Medicine 373, 1136–1152.

Döhner, H., Estey, E.H., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Burnett, A.K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R.A., et al. (2010). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net.

Blood 115, 453–474.

Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Larson, R.A., et al. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel.

Blood 129, 424–447.

Döhner, K., Paschka, P., and Döhner, H. (2015). Akute myeloische Leukämie.

Internist 56, 354–363.

Estey, E. (2016). Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management.

*American Journal of Hematology* 91, 824–846.

Fong, C., and Brodeur, G.M. (1987). Down's syndrome and leukemia: Epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis.

*Cancer Genetics Cytogenetics* 28, 55–76.

Granfeldt Østgård, L.S., Medeiros, B.C., Sengeløv, H., Nørgaard, M., Andersen, M.K., Dufva, I.H., Friis, L.S., Kjeldsen, E., Marcher, C.W., Preiss, B., et al. (2015). Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study.

*Journal of Clinical Oncology*:

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 33, 3641–3649.

Haider, S., Rotstein, C., Horn, D., Laverdiere, M., and Azie, N. (2014). The Prospective Antifungal Therapy Alliance® registry: A two-centre Canadian experience.

*The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 25, 17–23.

Hambach, L., Heil, G., Hertenstein, B., and Ganser, A. (2002). Persistent aplasia after chemotherapy for acute myeloid leukaemia treated with stem cell transplantation from a matched unrelated donor after dose-reduced conditioning.

*British Journal of Haematology* 118, 442–444.

Herold, G. (2015). *Innere Medizin 2016* (Köln: Herold, Gerd).

ISBN: 978-3-9814660-5-8

Hills, R.K., Castaigne, S., Appelbaum, F.R., Delaunay, J., Petersdorf, S., Othus, M., Estey, E.H., Dombret, H., Chevret, S., Ifrah, N., et al. (2014). Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials.

*Lancet Oncology* 15, 986–996.

Howlander, N., Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, et al. (2019). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD.

Juliusson, G., Antunovic, P., Derolf, Å., Lehmann, S., Möllgård, L., Stockelberg, D., Tidefelt, U., Wahlin, A., and Höglund, M. (2009). Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 113, 4179–4187.

Kayser, S., Döhner, K., Krauter, J., Köhne, C.-H., Horst, H.A., Held, G., Lilienfeld-Toal, M. von, Wilhelm, S., Kündgen, A., Götze, K., et al. (2011). The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 117, 2137–2145.

Kyriakidis, I., Tragiannidis, A., Munchen, S., and Groll, A.H. (2017). Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opinion on Drug Safety* 16, 149–165.

Lass-Flörl, C. (2011). Triazole Antifungal Agents in Invasive Fungal Infections. *Drugs* 71, 2405–2419.

Lee, E.-J., and Lee, A.I. (2016). Thrombocytopenia. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* 43, 543–557.  
Lee, J.-H., Kim, H., Joo, Y.-D., Lee, W.-S., Bae, S.H., Zang, D.Y., Kwon, J., Kim, M.K., Lee, J., Lee, G.W., et al. (2017). Prospective Randomized Comparison of Idarubicin and High-Dose Daunorubicin in Induction Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 35, 2754–2763.

Li, Y., Theuretzbacher, U., Clancy, C.J., Nguyen, M.H., and Derendorf, H. (2010). Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Posaconazole. *Clinical Pharmacokinetics* 49, 379–396.

Linn, B.S., Linn, M.W., and Gurel, L. (1968). Cumulative Illness Rating Scale. *Journal of the American Geriatrics Society* 16, 622–626.

Mellinghoff, S.C., Panse, J., Alakel, N., Behre, G., Buchheidt, D., Christopeit, M., Hasenkamp, J., Kiehl, M., Koldehoff, M., Krause, S.W., et al. (2018). Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO).

*Annals of Hematology* 97, 197–207.

Mrózek, K., Heinonen, K., and Bloomfield, C.D. (2001). Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukaemia.

*Best Practice and Research Clinical Haematology* 14, 19–47.

Munayyer, H.K., Mann, P.A., Chau, A.S., Yarosh-Tomaine, T., Greene, J.R., Hare, R.S., Heimark, L., Palermo, R.E., Loebenberg, D., and McNicholas, P.M. (2004). Posaconazole Is a Potent Inhibitor of Sterol 14 $\alpha$ -Demethylation in Yeasts and Molds.

*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 3690–3696.

Nivoix, Y., Ubeaud-Sequier, G., Engel, P., Levêque, D., and Herbrecht, R. (2009). Drug-drug interactions of triazole antifungal agents in multimorbid patients and implications for patient care.

*Current Drug Metabolism* 10, 395–409.

Pagano, L., Caira, M., Candoni, A., Offidani, M., Fianchi, L., Martino, B., Pastore, D., Picardi, M., Bonini, A., Chierichini, A., et al. (2006). The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study.

*Haematologica* 91, 1068–1075.

Pogoda, J.M., Preston-Martin, S., Nichols, P.W., and Ross, R.K. (2002). Smoking and Risk of Acute Myeloid Leukemia: Results from a Los Angeles County Case-Control Study.

*American Journal of Epidemiology* 155, 546–553.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Niederwieser Klinische Studien – OSHO Verein.

Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V.

[https://osho-studiengruppe.de/studie\\_061](https://osho-studiengruppe.de/studie_061)

[https://osho-studiengruppe.de/studie\\_069](https://osho-studiengruppe.de/studie_069)

Zuletzt abgerufen am 02.02.2021 um 12 Uhr

Renz-Polster, H., and Krautzig, S. (2012). Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-grreifbar-verständlich (München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH).

ISBN: 978-3-437-41114-4

Roberts, A.W. (2005). G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's not all! Growth Factors Chur Switz. 23, 33–41.

Rodríguez-Veiga, R., Montesinos, P., Boluda, B., Lorenzo, I., Martínez-Cuadrón, D., Salavert, M., Pemán, J., Calvillo, P., Cano, I., Acuña, E., et al. (2019). Incidence and outcome of invasive fungal disease after front-line intensive chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia: impact of antifungal prophylaxis.

Annals of Hematology 98, 2081–2088.

Salvi, F., Miller, M.D., Grilli, A., Giorgi, R., Towers, A.L., Morichi, V., Spazzafumo, L., Mancinelli, L., Espinosa, E., Rappelli, A., et al. (2008). A Manual of Guidelines to Score the Modified Cumulative Illness Rating Scale and Its Validation in Acute Hospitalized Elderly Patients.

Journal of the American Geriatrics Society 56, 1926–1931.

Schiller, D.S., and Fung, H.B. (2007). Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent.

Clinical Therapeutics 29, 1862–1886.

Shallis, R.M., Wang, R., Davidoff, A., Ma, X., and Zeidan, A.M. (2019). Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges.

Blood Reviews 36, 70–87.

Slovak, M.L., Kopecky, K.J., Cassileth, P.A., Harrington, D.H., Theil, K.S., Mohamed, A., Paietta, E., Willman, C.L., Head, D.R., Rowe, J.M., et al. (2000). Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study.

*Blood* 96, 4075–4083.

Sorrer, M.L., Maris, M.B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B.M., Maloney, D.G., and Storer, B. (2005). Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT.

*Blood* 106, 2912–2919.

Stone, R.M., Mandrekar, S.J., Sanford, B.L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C.D., Thiede, C., Prior, T.W., Döhner, K., Marcucci, G., et al. (2017). Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation (Massachusetts Medical Society).

Tacke, D., Buchheidt, D., Karthaus, M., Krause, S.W., Maschmeyer, G., Neumann, S., Ostermann, H., Penack, O., Rieger, C., Ruhnke, M., et al. (2014). Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology.

*Annals of Hematology* 93, 1449–1456.

Tang, J.-L., Kung, H.-C., Lei, W.-C., Yao, M., Wu, U.-I., Hsu, S.-C., Lin, C.-T., Li, C.-C., Wu, S.-J., Hou, H.-A., et al. (2015). High Incidences of Invasive Fungal Infections in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Induction Chemotherapy without Systemic Antifungal Prophylaxis: A Prospective Observational Study in Taiwan.

*PLoS ONE* 10.

Tavakoli-Ardakani, M., Haghghi, S., Shokouhi, S., Abtahi-Naeini, B., Meidani, M., Hassanpour, R., and Saffaei, A. (2019). Cytarabine and Doxorubicin-Induced Palmoplantar Erythrodysesthesia Syndrome: The Possible Role of Voriconazole Interaction.

*The Eurasian Journal of Medicine* 51, 313–315.

Vehreschild, J.J., Böhme, A., Cornely, O.A., Kahl, C., Karthaus, M., Kreuzer, K.-A., Maschmeyer, G., Mousset, S., Ossendorf, V., Penack, O., et al. (2014). Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy—evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO).

*Annals of Oncology* 25, 1709–1718.

Wang, Y., Wang, H., Wang, W., Liu, W., Liu, N., Liu, S., and Lu, Y. (2020). Prognostic value of platelet recovery degree before and after achieving minimal residual disease negative complete remission in acute myeloid leukemia patients.

*BMC Cancer* 20, 732.

Wolfromm, A., and Dallemagne, J. (2018). [Management of thrombocytopenia].

*Revue Medicale De Bruxelles* 39, 296–301.

Zonios, D.I., and Bennett, J.E. (2008). Update on azole antifungals.

*Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 29, 198–210.

## **7. Anhang**

### **7.1 Eidesstattliche Erklärung**

Auf die Darstellung wurde in der allgemein zugänglichen Version verzichtet.

## 7.2 Lebenslauf

Auf die Darstellung wurde in der allgemein zugänglichen Version verzichtet.

### 7.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich noch bei folgenden Personen bedanken, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Zu Beginn möchte ich meinem Doktorvater Doktor Carsten Hirt meinen Dank für die Betreuung der Arbeit aussprechen. Die zahlreichen Gespräche und Beratungen auf professioneller und persönlicher Ebene waren für mich immer Unterstützung und Motivation. Dieses Projekt von der ersten Idee bis hierhin zu gestalten, war unglaublich lehrreich. Die Erfahrungen und Fertigkeiten, die ich gemacht und erlernt habe, werden mich in zukünftigen Projekten begleiten. Vielen Dank Carsten, für die Begleitung auf diesem Weg.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Professor William Krüger für die Hilfestellung bezüglich der graphischen Darstellung bedanken.

Auch möchte ich mich bei Frau Jeanette Bahr für die Hilfe in Fragen rund um die Statistik und bei Frau Berit Riemer für die organisatorische Unterstützung bedanken.

Dann gilt mein Dank auch Anna Schmädicke für den Zuspruch und Korrekturen aus einem anderen Blickwinkel.

Mein großer Dank gilt meiner Familie. Ich danke insbesondere meinem Mann Leif Koschützke für die wissenschaftliche und persönliche Unterstützung, mit Korrekturen, Hilfe und moralischen Beistand, wenn ich kurz vor der Aufgabe war, und meiner Mutter Gisela Barzen, die mir immer den Rücken freigehalten hat und ohne die ich nicht die Zeit gehabt hätte diese Arbeit zu schreiben. Ihnen beiden möchte ich diese Arbeit widmen.