

Mitoxantron, Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-  
stimulierender Faktor (MitoFLAG) - Re-Induktionschemotherapie bei  
Patienten mit rezidivierter und refraktärer akuter myeloischer  
Leukämie – eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Regina Mühleck**

**geboren am 08.01.1994 in Horb am Neckar**

**Gutachter:**

- 1. PD Dr. Ulf Schnetzke, Universitätsklinikum Jena**
- 2. PD Dr. Alexander Pfeil, Universitätsklinikum Jena**
- 3. Prof. Dr. Alwin Krämer, Universitätsklinikum Heidelberg**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.11.2022**

## **1 Inhaltsverzeichnis**

1 Inhaltsverzeichnis .....	3
2 Abkürzungsverzeichnis .....	7
3 Zusammenfassung .....	10
4 Einleitung .....	12
4.1 Definition und Epidemiologie der AML .....	12
4.2 Risikofaktoren, Ätiologie und Pathogenese der AML .....	12
4.3 Klinik der AML .....	13
4.4 Diagnostik der AML .....	14
4.5 Klassifikationen der AML .....	15
4.5.1 French-American-British Cooperative Group (FAB) - Klassifikation .....	15
4.5.2 World Health Organization (WHO) - Klassifikation .....	16
4.6 Prognose der AML .....	18
4.6.1 allgemeine Prognoseaspekte .....	18
4.6.2 ELN-Klassifikation .....	19
4.7 Therapie der AML .....	20
4.7.1 Therapie bei AML-ED: Induktionstherapie versus palliative Therapie .....	21
4.7.2 Remissionskontrolle .....	23
4.7.3 Postremissionstherapie .....	23
4.7.3.1 Konsolidierungstherapie .....	24
4.7.3.2 allo-SZT .....	24
4.7.3.2.1 Indikation zur allo-SZT .....	24
4.7.3.2.2 Spendertransplantat .....	25
4.7.3.2.3 Konditionierungsprotokolle .....	25
4.7.3.2.4 Mortalität nach allo-SZT .....	26
4.7.4 Therapierefraktärität und Rezidiv .....	26
4.7.5 Re-Induktionstherapien .....	28
4.7.5.1 allgemeine Aspekte .....	28
4.7.5.2 Re-Induktionstherapieregime .....	28
4.7.5.3 MitoFLAG-Therapie .....	30
4.7.5.3.1 Substanzen der MitoFLAG-Therapie und deren Toxizität .....	30
4.7.6 neue Therapien der AML .....	32
5 Ziele der Arbeit .....	34
6 Material und Methoden .....	35

6.1 Studientyp und Patientenkollektiv .....	35
6.2 Datenerhebung.....	35
6.3 Diagnostik.....	37
6.3.1 Molekular- und Zytogenetik .....	37
6.3.2 Knochenmarkzytologie und -histologie.....	38
6.4 Chemotherapieprotokolle .....	39
6.4.1 Induktions- und Konsolidierungstherapien bei ED.....	39
6.4.2 MitoFLAG-Re-Induktionstherapie .....	39
6.5 Remissionsbeurteilung und Remissionskriterien.....	40
6.6 Endpunkte.....	42
6.7 allo-SZT.....	42
6.7.1 Komorbiditätsscore vor allo-SZT .....	42
6.7.2 GvHD.....	43
6.7.3 Definition der TRM und der NRM .....	46
6.8 Toxizitätsbeurteilung .....	46
6.9 Vergleich mit hAC-Re-Induktionstherapie .....	47
6.10 statistische Auswertung .....	48
7 Ergebnisse .....	49
7.1 Patientencharakteristika der MitoFLAG-Patienten .....	49
7.2 Vorphase-, Induktions- und Konsolidierungstherapie vor MitoFLAG-Therapie.....	51
7.3 MitoFLAG-Therapie .....	52
7.3.1 Indikation für MitoFLAG-Therapie.....	52
7.3.2 Therapieansprechen auf die MitoFLAG-Therapie.....	53
7.3.2.1 erste Remissionsbeurteilung an Tag 15 nach MitoFLAG-Therapiebeginn.....	53
7.3.2.2 abschließende Remissionsbeurteilung nach erstem MitoFLAG-Therapiekurs.	53
7.3.2.3 Einflussfaktoren auf das MitoFLAG-Therapieansprechen .....	55
7.3.3 Folgetherapien nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie.....	56
7.3.3.1 zweiter MitoFLAG-Therapiekurs.....	57
7.3.3.2 allo-SZT.....	57
7.3.3.3 Folgetherapie bei Therapierefraktärität, Progress und im Rezidiv.....	61
7.3.4 Überleben und Mortalität im Zusammenhang mit der MitoFLAG-Therapie.....	63
7.3.4.1 Mortalität nach MitoFLAG-Therapie.....	63
7.3.4.2 OS nach MitoFLAG-Therapie.....	63
7.3.4.3 RFS nach MitoFLAG-Therapie.....	66

7.3.4.4 EFS nach MitoFLAG-Therapie .....	67
7.3.5 Toxizität nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie .....	69
7.4 Vergleich von hAC- und MitoFLAG-Re-Induktionstherapie .....	71
7.4.1 Vergleich der hAC- und MitoFLAG-Patientencharakteristika .....	71
7.4.2 Indikation für hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie.....	72
7.4.3 abschließende Remissionsbeurteilung nach dem ersten Kurs der hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie .....	73
7.4.4 allo-SZT nach hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie.....	75
7.4.5 Überleben nach hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie .....	75
7.4.5.1 OS nach Re-Induktionstherapie.....	75
7.4.5.2 EFS nach Re-Induktionstherapie.....	76
8 Diskussion .....	78
8.1 Ansprechen auf MitoFLAG-Therapie .....	78
8.2 hAC- und andere Re-Induktionstherapieprotokolle.....	80
8.2.1 Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen nach Re-Induktionstherapie .....	82
8.3 Folgetherapien .....	85
8.3.1 weitere MitoFLAG-Therapiekurse .....	85
8.3.2 allo-SZT .....	85
8.3.2.1 Komplikationen nach allo-SZT .....	86
8.3.2.2 Überleben nach allo-SZT .....	87
8.3.3 Folgetherapie bei Therapierefraktärität, Progress und im Rezidiv nach MitoFLAG- Therapie .....	88
8.4 Überleben und Tod nach MitoFLAG- bzw. hAC-Therapie .....	89
8.4.1 Mortalität und OS nach MitoFLAG- bzw. hAC-Therapie.....	89
8.4.2 RFS und EFS nach MitoFLAG- bzw. hAC-Therapie.....	92
8.5 Toxizität nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie .....	93
8.6 methodische Limitationen .....	95
9 Schlussfolgerungen .....	97
10 Ausblick .....	99
11 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	100
12 Anhang .....	109
12.1 im Patientenkollektiv berücksichtigte CTCAE, Version 5.0.....	109
12.1.1 infektiöse Toxizitäten.....	109
12.1.2 gastrointestinale Toxizitäten .....	111

12.1.3 kardiale Toxizitäten .....	111
12.1.4 weitere Toxizitäten.....	112
12.2 Tabellenverzeichnis .....	113
12.3 Abbildungsverzeichnis .....	114
12.4 Danksagung .....	115
12.5 Ehrenwörtliche Erklärung.....	116

## **2 Abkürzungsverzeichnis**

7+3: 7 Tage Cytarabin plus 3 Tage Anthrazyklin (Daunorubicin oder Idarubicin)

### **A**

ALAT: Alanin-Aminotransferase

alloMRD: matched related donor (Humanes-Leukozyten-Antigen-kompatibler  
Familienspender)

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation

AML: akute myeloische Leukämie

sAML: sekundäre akute myeloische Leukämie

tAML: therapieassoziierte akute myeloische Leukämie

AP: Alkalische Phosphatase

APL: akute Promyelozytenleukämie

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

ASXL1: Additional Sex Combs-Like 1

### **B**

Bcl-2: B-cell-lymphoma-2

BP: Blastenpersistenz

### **C**

CBF: Core-Binding-Factor

CD: Cluster of Differentiation

CEBPA: CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha

CMV: Cytomegalievirus

CPX-351: liposomale Verkapselung von Cytarabin und Daunorubicin

CR: komplette Remission

CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine  
Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)

### **D**

DLCO: Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

DLI: Donor-Lymphozyten-Infusion

### **E**

EBV: Epstein-Barr-Virus

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ED: Erstdiagnose

EFS: event-free survival (ereignisfreies Überleben)

EKG: Elektrokardiogramm

ELN: European LeukemiaNET

## **F**

FAB: French-American-British Cooperative Group

FEV1: Einsekundenkapazität

FLAG: Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

FLT3: Fms like Tyrosinkinase 3

FLT3-ITD: Fms like Tyrosinkinase 3-Interne Tandem Duplikation

## **G**

G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

GvHD: Graft-versus-Host-Disease (Spender-versus-Wirt-Erkrankung)

## **H**

hAC: hoch dosiertes Cytarabin und Cyclophosphamid

HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index

HD-Cytarabin: Hochdosis-Cytarabin

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

HLA: Humanes-Leukozyten-Antigen

## **I**

iAC: intermediär dosiertes Cytarabin und Cyclophosphamid

Ida-FLAG: Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

IDH: Isocitratdehydrogenase

INR: International Normalized Ratio

## **K**

KM: Knochenmark

KÖF: Körperoberfläche

## **L**

LDH: Laktatdehydrogenase

LODAC: low dose Cytarabin

## **M**

MDS: myelodysplastisches Syndrom

MEC: Mitoxantron, Etoposid, Cytarabin

MitoFLAG: Mitoxantron, Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor



MPN: myeloproliferative Neoplasie

MRD: messbare Resterkrankung

MUD: matched unrelated donor (Humanes-Leukozyten-Antigen-kompatibler Fremdspender)

mMUD: mismatched unrelated donor (Humanes-Leukozyten-Antigen-inkompatibler Fremdspender)

## **N**

n.e.: nicht erfolgt

NOS: not otherwise specified (nicht anderweitig klassifiziert)

NPM1: Nucleophosmin 1

NRM: non-relapse mortality (Nicht-Rückfall-Mortalität)

## **O**

OGW: oberer Grenzwert

OS: overall survival (Gesamtüberleben)

OSHO: Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie

## **P**

PB: peripheres Blut

PR: partielle Remission

## **R**

RFS: relapse-free survival (rezidivfreies Überleben)

r/r: therapierefraktär und rezidiert

RUNX1: Runt-verwandter Transkriptionsfaktor 1

## **S**

SAL: Studiengruppe akute Leukämien

## **T**

Tab.: Tabelle

TIM-3: T-Zell-Immunoglobulin und Mucin-Domäne mit Protein 3

TP53: Tumorsuppressorprotein 53

TRM: treatment-related mortality (therapieassoziierte Mortalität)

## **V**

VZV: Varizella-Zoster-Virus

## **W**

WHO: World Health Organization

### **3 Zusammenfassung**

Die therapierefraktäre und die rezidierte akute myeloische Leukämie (r/r AML) gehen mit einer schlechten Prognose einher. Mittels Re-Induktionstherapie wird bei der r/r AML das Erreichen einer kompletten Remission (CR) der AML angestrebt. Da die CR jedoch zumeist von kurzer Dauer ist, sollte im Anschluss eine konsolidierende und potenziell kurative allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) erfolgen. Patienten, welche vor allo-SZT eine CR der AML aufweisen, haben eine günstigere Prognose. Daher stellt die Re-Induktionstherapie eine wichtige Säule in der Therapie der r/r AML dar. Eine standardisierte Re-Induktionstherapie für dieses Patientenkollektiv existiert nicht. Die CR-Raten verschiedener wirksamer Re-Induktionstherapien reichen von 44-66%, das mediane Gesamtüberleben (OS) von 2-16 Monate und das 5-Jahres-OS von 19-44% (Megías-Vericat et al. 2018). Hinsichtlich der Wirksamkeit der Re-Induktionstherapie nach dem MitoFLAG-Protokoll (Mitoxantron, Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)) existieren aktuell sehr wenige Studien. Daher erfolgte in dieser Arbeit die retrospektive Analyse von 66 Patienten, die bei r/r AML am Universitätsklinikum Jena nach dem MitoFLAG-Protokoll im Zeitraum von 2009 bis 2019 behandelt wurden. Ziele der retrospektiven Studie waren, Wirksamkeit und Toxizität der MitoFLAG-Therapie zu untersuchen. Insbesondere wurde der Einfluss auf die Folgetherapien, mit besonderem Augenmerk auf die allo-SZT, analysiert. Therapieansprechen und Überleben wurden mit dem ebenfalls am Universitätsklinikum Jena im Zeitraum von 2000 bis 2013 applizierten hAC-Protokoll (hoch dosiertes Cytarabin und Cyclophosphamid) verglichen. So wurde nach MitoFLAG-Therapie bei 56,1% der Patienten eine CR oder eine CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) und bei 19,7% eine partielle Remission (PR) erreicht (Gesamtansprechen (CR/CRi, PR): 75,8%). Mittels univariater binär logistischer Regression wurde in dem untersuchten Patientenkollektiv kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Erreichen einer CR/CRi in Abhängigkeit von folgenden Einflussfaktoren detektiert: AML-Typ (*de novo*, sekundäre oder therapieassoziierte AML (sAML oder tAML)), Remissionsdauer vor MitoFLAG-Therapie (Früh- oder Spätrezidiv), zytogenetische Risikogruppe, genetische Risikogruppe nach European LeukemiaNET (ELN) - Klassifikation, Nucleophosmin 1 (NPM1) - und Fms like Tyrosinkinase 3-Interne Tandem Duplikation (FLT3-ITD) - Mutationsstatus, Alter bei MitoFLAG-Therapiebeginn, Leukozytenzahl, Laktatdehydrogenase (LDH) sowie peripherer und medullärer Blastenanteil. Bei Patienten mit einer refraktären AML (definiert als fehlende Blastenclearance in der Tag15-Knochenmarkpunktion, PR oder Blastenpersistenz (BP) nach Standard-Induktionstherapie) lag

eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine CR/CRi nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie verglichen zur rezidivierten AML vor.

Eine therapierefraktäre AML oder einen Progress nach MitoFLAG-Therapie wiesen 11 Patienten (16,7%) und ein Rezidiv 22 Patienten (33,3%) auf.

Am häufigsten aufgetretene Toxizitäten nach der MitoFLAG-Therapie waren die Hämatoxizität, Infektionen (95,5%) sowie eine passagere Transaminasenerhöhung (77,3%). Abgesehen von zuvor erwähnten Toxizitäten und der höhergradigen Mukositis (22,7%) traten anderweitige schwerwiegende Nebenwirkungen („Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) - Grad  $\geq 3$ ) selten auf ( $< 10\%$  der Patienten). Die 30-Tage-Mortalität betrug 4,5% und die 60-Tage-Mortalität 7,6%. Das mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmte mediane OS des MitoFLAG-Patientenkollektivs lag bei 13 Monaten und das 1- bzw. 3-Jahres-OS bei 54,2% bzw. 30%. Dabei ist das mediane OS nach Durchführung einer allo-SZT signifikant höher als ohne allo-SZT (17 Monate vs. 3 Monate) und bei erreichter CR/CRi besser als bei PR oder BP (17 Monate vs. 13 Monate vs. 9 Monate). Hervorzuheben ist, dass im Anschluss an die Re-Induktions- und ggf. Konsolidierungstherapie mit MitoFLAG ein hoher Anteil an Patienten einer kurativ intendierten allo-SZT zugeführt wurde (75,8%). Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) des MitoFLAG-Kollektivs betrug 9 Monate und das 1-Jahres-EFS 38,9%. Das mediane rezidivfreie Überleben (RFS) der 37 Patienten, die eine CR/CRi nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie erreichten, betrug 12 Monate und das 1-Jahres-RFS 47,1%. Im MitoFLAG-Kollektiv waren bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 54 Monaten zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung 19 Patienten (28,8%) in CR und am Leben. Zwischen der hAC- und MitoFLAG-Therapie wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich CR/CRi-Rate, PR-Rate, OS und EFS festgestellt (hAC: CR/CRi 54,5%, PR 18,2%, medianes OS 10 Monate, 1-Jahres-OS 45,4%, medianes EFS 7 Monate, 1-Jahres-EFS 40,9%). Vor dem Hintergrund der limitierten Vergleichbarkeit zeigt die hAC-Therapie eine ähnliche Ansprechrate wie die MitoFLAG-Therapie und ist insbesondere für jüngere Patienten mit Kontraindikationen für die MitoFLAG-Therapie geeignet. Unter den Einschränkungen einer begrenzten Patientenzahl und retrospektiven Datenerhebung lässt sich schlussfolgern, dass die MitoFLAG-Therapie sicher und wirksam ist. Trotz erheblicher Fortschritte, insbesondere auch bei der Supportivtherapie dieser intensiven Chemotherapieprotokolle, ist das Langzeitüberleben nicht zufriedenstellend. Der Einsatz neuer, zielgerichteter Substanzen als Ergänzung oder anstelle einer intensiven Chemotherapie wird die Prognose dieses besonderen Patientenkollektivs stetig verbessern. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in einer aktuellen Publikation zusammengefasst (Mühleck et al. 2021).

## **4 Einleitung**

### **4.1 Definition und Epidemiologie der AML**

Leukämien lassen sich je nach klinischer Verlaufsform in akut und chronisch sowie je nach Linienzugehörigkeit in lymphatisch und myeloisch einteilen (Burmeister und Thiel 2001, Rashidi et al. 2018). Bei der AML handelt es sich um eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zelllinien und damit um eine genetisch heterogene Erkrankung (Bell et al. 2019, Röllig 2019). Sie ist durch eine klonale Proliferation unreifer myeloischer Zellen und einen Differenzierungsstopp dieser gekennzeichnet, was zu einer Beeinträchtigung der Produktion funktionstüchtiger Blutzellen führt (Bell et al. 2019, Tamamyian et al. 2017). Die AML macht in Deutschland etwa 80% der akuten Leukämien im Erwachsenenalter aus (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Die altersstandardisierte Inzidenz der AML in Europa liegt bei 3 bis 4 pro 100.000 Einwohnern und Jahr, wobei die Inzidenz bei Männern höher ist als bei Frauen (Visser et al. 2012, Tamamyian et al. 2017). Zudem steigt die Inzidenz mit dem Alter deutlich an (Kraywinkel und Spix 2017). Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 65 und 72 Jahren (Dinmohamed et al. 2016, Kraywinkel und Spix 2017, Tamamyian et al. 2017).

### **4.2 Risikofaktoren, Ätiologie und Pathogenese der AML**

Unterschieden wird zwischen der *de novo* AML, der sAML und der tAML.

Die *de novo* AML tritt bei Patienten ohne relevante hämatologische Vorerkrankungen oder vorherige zytostatische Therapie auf. Die Ätiologie ist hier in der Mehrzahl der Fälle nicht bekannt (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Risikofaktoren für die Entstehung einer AML sind Umwelt- und Lebensstilfaktoren wie eine hohe Strahlenbelastung, Farbstoff-, Benzol-, Pestizid- oder Herbizidexposition, Alkohol- und Tabakkonsum sowie Adipositas (Linnet et al. 2019, Van Maele-Fabry et al. 2007, Tamamyian et al. 2017, Fircanis et al. 2014, Ferrara und Schiffer 2013). Weitere Risikofaktoren stellen genetische Erkrankungen, wie das Down-Syndrom, das Klinefelter-Syndrom oder die Fanconi-Anämie, dar (Hasegawa 2019, Tamamyian et al. 2017, Narayanan und Weinberg 2020).

Bei der sAML liegt vor der AML-Diagnose bereits eine anderweitige hämatologische Erkrankung vor (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Narayanan und Weinberg 2020). Häufig handelt es sich hierbei um ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder myeloproliferative Neoplasien (MPN), wie z.B. die Polycythämia vera, primäre Myelofibrose oder essentielle Thrombozythämie (Tamamyian et al. 2017, Narayanan und Weinberg 2020). Die tAML ist durch eine vor der Diagnose der AML erfolgte Zytostatikatherapie oder Radiatio

bedingt (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Hierbei spielen insbesondere alkylierende Substanzen, wie Cyclophosphamid und Melphalan, als auch Topoisomerase-II-Inhibitoren, wie Etoposid, als Auslöser der tAML eine bedeutende Rolle (Tamamyan et al. 2017, Ferrara und Schiffer 2013).

Unabhängig von der Ätiologie spielen die klonale Proliferation und die beeinträchtigte Differenzierung von myeloischen Stammzellen bei der Pathogenese der AML eine entscheidende Rolle (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Agarwal et al. 2019, Basilico und Gottgens 2017). Bei der physiologischen Hämatopoese entstehen durch den Prozess der Proliferation und Differenzierung aus wenigen hämatopoetischen, multipotenten Stammzellen Vorläuferzellen mit lymphatischer oder myeloischer Differenzierung. Nach weiteren Entwicklungsstufen über Blasten bilden sich letztlich die reifen Zellen des Blutes (Bowman et al. 2018). Folglich repräsentieren die aus einer Stammzelle entstandenen Vorläuferzellen und reifen Zellen eine klonale Linie (Bowman et al. 2018). Liegen in einer Stammzelle Mutationen vor, die z.B. die Selbsterneuerungsrate oder die Proliferationsrate der Stammzelle erhöhen sowie die Zelltodrate reduzieren, führt dies zu einem Überlebensvorteil mit konsekutiver Expansion dieser klonalen Linie und damit verbundener Verdrängung anderer, gesunder Blutzellen (Bowman et al. 2018).

### **4.3 Klinik der AML**

Die klinischen Manifestationen der AML werden hauptsächlich durch die Proliferation leukämischer Blasten und die Knochenmarkinsuffizienz verursacht, welche zu einer peripheren Panzytopenie führen können (Tamamyan et al. 2017, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Merino et al. 2018). Die Anämie führt zu Dyspnoe, Schwäche, Blässe und Fatigue (Tamamyan et al. 2017, Ferrara und Schiffer 2013). Bedingt durch die Granulozytopenie treten bei AML-Patienten häufig Fieber sowie Infektionen, aufgrund der Thrombozytopenie vermehrt Hämatome und Blutungen auf (Tamamyan et al. 2017, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Ferrara und Schiffer 2013). Insbesondere bei Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie (APL) wird häufig bei Erstdiagnose (ED) eine disseminierte intravasale Gerinnung diagnostiziert, welche sowohl mit Thromboembolien als auch einer Blutungsneigung einhergehen kann (Tamamyan et al. 2017, Röllig und Ehniger 2015). Bei Diagnosestellung kann ebenfalls eine erhöhte Leukozytenzahl nachweisbar sein (Tamamyan et al. 2017). So liegt bei ca. 10% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Hyperleukozytose vor (Tamamyan et al. 2017). Diese ist definiert als Leukozytenzahl von 100 Gpt/L oder mehr, welche durch die Proliferation von Leukämiezellen verursacht wird

(Tamamyán et al. 2017, Röllig und Ehninger 2015). Hierbei kann ein Leukostase-Syndrom auftreten (Blackburn et al. 2017, Röllig und Ehninger 2015). Bei diesem liegt aufgrund der hohen Leukozytenzahl eine erhöhte Blutviskosität vor, welche zu einer verminderten Blutflussrate und folglich zu Mikrozirkulationsstörungen mit konsekutiven Organschäden führt (Blackburn et al. 2017). Häufig treten dabei sowohl neurologische Symptome wie Schwindel, Verschwommensehen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder Vigilanzminderung als auch kardiopulmonale Symptome wie Dyspnoe, Brustschmerzen und Zeichen der Herzinsuffizienz auf (Blackburn et al. 2017).

Außerdem können extramedulläre Manifestationen der AML auftreten (Slomowitz und Shami 2012). Diese sind selten und können sich vielfältig manifestieren (Slomowitz und Shami 2012). Der Begriff „myeloisches Sarkom“ beschreibt dabei alle außerhalb des Knochenmarks (KM) befindlichen Gewebeeinfiltrationen durch myeloische Blasten (Slomowitz und Shami 2012, Narayanan und Weinberg 2020). Ausgenommen hiervon sind die Hautinfiltration, die sogenannte „leukämische Cutis“, und die Infiltration des zentralen Nervensystems, die sogenannte Meningeosis leucaemica (Merino et al. 2018, Estey 2018, Slomowitz und Shami 2012, Narayanan und Weinberg 2020).

#### **4.4 Diagnostik der AML**

Eine AML liegt bei einem medullären oder peripheren Anteil von mindestens 20% myeloischer Blasten vor (Weinberg et al. 2017). Ausnahmen hiervon bilden der Nachweis folgender genetischer Aberrationen:  $t(8;21)(q22;q22)$  mit dem Fusionstranskript Runt-verwandter Transkriptionsfaktor 1 (RUNX1-RUNX1T1),  $inv(16)(p13.1;q22)$  oder  $t(16;16)(p13.1;q22)$  mit dem Fusionstranskript CFBF-MYH11 und  $t(15;17)(q22;q12)$  mit dem Fusionstranskript PML-RARA sowie der Nachweis einer extramedullären leukämischen Infiltration (Weinberg et al. 2017, Arber 2019, Slomowitz und Shami 2012, Tamamyán et al. 2017).

Zur Diagnosesicherung bei Verdacht auf eine AML erfolgen ein manuelles Differentialblutbild sowie eine Knochenmarkpunktion (s. Tab. 1). Das Knochenmarkaspirat wird zytologisch, zytochemisch, durchflusszytometrisch sowie zyto- und molekulargenetisch untersucht (Merino et al. 2018, Creutzig et al. 2012). Des Weiteren erfolgt die histologische Untersuchung der Knochenmarkstanzbiopsie (Creutzig et al. 2012, Merino et al. 2018).

Die ergänzende tabellarisch aufgeführte Diagnostik dient vor allem zur Evaluation der Organfunktionen bzw. Komorbiditäten des Patienten sowie zum Ausschluss von Kontraindikationen gegen die geplante Therapie (Merino et al. 2018). Besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass der Patient im Verlauf eine allo-SZT benötigt, wird frühzeitig eine

Humanes-Leukozyten-Antigen (HLA) - Typisierung veranlasst (Weinberg et al. 2017). Bei Verdacht auf eine Meningeosis leucaemica wird eine Lumbalpunktion durchgeführt (Merino et al. 2018).

Tests zur Diagnosesicherung	ergänzende Tests/Untersuchungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• großes Blutbild/ manuelles Differentialblutbild</li> <li>• <u>Knochenmarkpunktion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Knochenmarkstanzbiopsie</li> <li>- Knochenmarkaspirat:               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Morphologie (und Zytochemie)</li> <li>➤ Durchflusszytometrie</li> <li>➤ Zytogenetik</li> <li>➤ Molekulargenetik:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutationen wie NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1</li> <li>- Genumlagerungen wie PML-RARA, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1 und weitere Fusionsgene</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese, körperliche Untersuchung</li> <li>• ECOG-Performance-Status</li> <li>• Transaminasen, Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Urinstreifentest</li> <li>• LDH, Harnsäure, Elektrolyte</li> <li>• Quick-Wert/INR, aPTT, Fibrinogen</li> <li>• Hepatitis A-, B- und C-, CMV-, EBV-, HIV- und VZV-Serologie</li> <li>• Schwangerschaftstest bei Frauen</li> <li>• 12-Kanal-EKG, transthorakale Echokardiographie, Röntgen-Thorax</li> <li>• Blutgruppen- und Rhesusfaktorbestimmung</li> <li>• ggf. HLA-Typisierung</li> <li>• ggf. Eizell- oder Spermienkryokonservierung</li> <li>• ggf. Lumbalpunktion</li> <li>• ggf. Asservierung</li> </ul>

Tab. 1 Diagnostik der AML, (Merino et al. 2018, Weinberg et al. 2017, Döhner et al. 2017); CEBPA= CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha; TP53= Tumorsuppressorprotein 53; ASXL1= Additional Sex Combs-Like 1; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; INR= International Normalized Ratio; aPTT= aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CMV= Cytomegalievirus; EBV= Eppstein-Barr-Virus; HIV= Humanes Immundefizienz-Virus; VZV= Varizella-Zoster-Virus; EKG= Elektrokardiogramm

## 4.5 Klassifikationen der AML

### 4.5.1 French-American-British Cooperative Group (FAB) - Klassifikation

Die erste Klassifikation der AML erfolgte im Jahre 1976 durch die FAB (s. Tab. 2) anhand von morphologischen und zytochemischen Kriterien der leukämischen Blasten (Bennett et al. 1976, Arber 2019). Hierbei werden acht AML-Subtypen unterschieden (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Zur Unterscheidung dieser werden unter anderem die Myeloperoxidase- und die Esterasefärbung herangezogen (Bennett et al. 1976, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Lowenberg et al. 1999).

	<b>Morphologie</b>	<b>Zytochemie positiv für</b>
<b>M0</b>	AML mit minimaler Differenzierung	
<b>M1</b>	AML ohne Ausreifung	Myeloperoxidase
<b>M2</b>	AML mit Ausreifung	Myeloperoxidase
<b>M3</b>	APL	Myeloperoxidase
<b>M4</b>	Akute myelomonozytäre Leukämie	Myeloperoxidase + Esterase
<b>M5</b>	Akute Monoblasten-/Monozyten-Leukämie	Esterase
<b>M5a</b>	Akute Monoblastenleukämie	Esterase
<b>M5b</b>	Akute Monozytenleukämie	Esterase
<b>M6</b>	Akute Erythroleukämie	Myeloperoxidase
<b>M7</b>	Akute Megakaryoblastenleukämie	

Tab. 2 FAB-Klassifikation, (Bennett et al. 1976, Lowenberg et al. 1999)

#### 4.5.2 World Health Organization (WHO) - Klassifikation

Zur Einteilung anhand der WHO-Klassifikation (s. Tab. 3) werden klinische, morphologische, immunphänotypische, zyto- und molekulargenetische Merkmale berücksichtigt (Arber 2019, Döhner et al. 2017). Ziel der Überarbeitung der WHO-Klassifikation im Jahr 2016 war die Bildung von Erkrankungskategorien, welche ähnliche prognostische Merkmale aufweisen oder die Möglichkeit der Behandlung mit neuen zielgerichteten Therapien bieten (Arber 2019). Wäre prinzipiell die Einteilung in zwei Kategorien möglich, so hat die Kategorie „AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen“ gegenüber anderen Kategorien Vorrang (Arber 2019). Ausnahmen hiervon bilden die Kategorien tAML und „myeloische Proliferationen im Zusammenhang mit dem Down-Syndrom“ (Arber 2019).

<b>Subgruppe</b>	<b>Spezifikation</b>
<b>AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>- AML mit inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</li> <li>- APL mit t(15;17)(q22;q12); PML-RARA</li> <li>- AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A</li> <li>- AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214</li> <li>- AML mit inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM</li> <li>- AML (megakaryoblastär) mit t(1;22)(p13;q13), RBM15-MKL1</li> <li>- AML mit NPM1-Mutation</li> <li>- AML mit biallelischer CEBPA-Mutation</li> <li>- provisorische Entität: AML mit BCR-ABL1</li> <li>- provisorische Entität: AML mit mutiertem RUNX1</li> </ul>



<b>AML mit MDS-assozierten Veränderungen</b>	<p>≥ 20% Blasten im KM oder PB und ≥ 1 folgendes Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MDS oder MDS/MPN in Vorgeschichte</li> <li>- Dysplasie im KM bei AML-ED: ≥ 50% Dysplasien in ≥ 2 hämatopoetischen Reihen</li> <li>- MDS-assozierte zytogenetische Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>→ komplexer Karyotyp (≥ 3 chromosomale Aberrationen)</li> <li>→ unbalancierte Aberrationen: -7, del(7q); -5, del(5q); i(17q), t(17p); -13, del(13q); del(11q); del(12p), t(12p); idic(X)(q13)</li> <li>→ balancierte Aberrationen: t(11;16)(q23.3;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.2); t(2;11)(p21;q23.3); t(5;12)(q32;p13.2); t(5;7)(q32;q11.2); t(5;17)(q32;p13.2); t(5;10)(q32;q21.2); t(3;5)(q25.3;q35.1)</li> </ul> </li> </ul>
<b>tAML</b>	
<b>AML, NOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AML mit minimaler Differenzierung</li> <li>- AML ohne Ausreifung</li> <li>- AML mit Ausreifung</li> <li>- Akute myelomonozytäre Leukämie</li> <li>- Akute Monoblasten-/Monozytenleukämie</li> <li>- Akute Erythrozytenleukämie</li> <li>- Akute Megakaryoblastenleukämie</li> <li>- Akute Basophilenleukämie</li> <li>- Akute Panmyelose mit Myelofibrose</li> </ul>
<b>myeloisches Sarkom</b>	
<b>blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie</b>	
<b>myeloische Proliferationen im Zusammenhang mit dem Down-Syndrom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- transiente abnormale Myelopoese</li> <li>- myeloische Leukämie im Zusammenhang mit dem Down-Syndrom</li> </ul>
<b>akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- akute undifferenzierte Leukämie</li> <li>- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>→ t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1</li> <li>→ t(v;11q23.3); KMT2A-Genumlagerung</li> <li>→ B/myeloisch, NOS</li> <li>→ T/myeloisch, NOS</li> </ul> </li> </ul>

Tab. 3 WHO-Klassifikation 2016, (Arber 2019, Döhner et al. 2017); PB= peripheres Blut; NOS= not otherwise specified= nicht anderweitig klassifiziert

## 4.6 Prognose der AML

### 4.6.1 allgemeine Prognoseaspekte

Unbehandelt führt die AML in der Regel innerhalb von wenigen Monaten nach Diagnosestellung zum Tode. Dies ist vor allem bedingt durch die auftretenden Komplikationen im Rahmen der Knochenmarkinsuffizienz, wie z.B. Blutungen oder Infektionen (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Trotz unwesentlicher Änderungen in der Auswahl klassischer Zytostatika hat sich die Prognose der AML in den letzten Jahren verbessert. Dies ist vor allem auf eine Verbesserung der Supportivtherapie, eine Optimierung der Therapieschemata durch Studiengruppen, eine bessere Risikostratifizierung und eine zunehmende Anzahl an allo-SZT, welche durch eine höhere Spenderverfügbarkeit und die Durchführung von dosisreduzierten Konditionierungsregimen bedingt ist, zurückzuführen (Röllig 2019, Döhner et al. 2017). Gerade in den letzten wenigen Jahren wurde die klassische Induktionschemotherapie, aber auch die kurativ intendierte Rezidivtherapie, durch eine Vielzahl von neuen, zielgerichteten Substanzen ergänzt (z.B. den FLT3-Inhibitor Midostaurin, CPX-351 (liposomale Verkapselung von Cytarabin und Daunorubicin) oder das gegen „Cluster of Differentiation“ (CD) 33 gerichtete Gemtuzumab Ozogamicin) (Bose et al. 2017). Entsprechende Langzeitbeobachtungen zum OS stehen hier aktuell noch aus. Die prognostische Einschätzung der AML ist wichtig, um die tolerierbare Therapieintensität, das Risiko der therapieassoziierten Mortalität (TRM) und die Notwendigkeit bzw. Durchführbarkeit einer allo-SZT abschätzen zu können (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Man unterscheidet patientenassoziierte von AML-assoziierten Prognosefaktoren (Döhner et al. 2017). Wichtige patientenassoziierte Prognosefaktoren, die zu einem geringeren OS und einer niedrigeren CR-Rate führen, sind ein hohes Alter, vorhandene Komorbiditäten sowie ein schlechter Performance-Status (Döhner et al. 2017, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Mit dem Alter nehmen spezifische AML-assoziierte genetische Veränderungen zu (Döhner et al. 2017, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Außerdem steigt die Wahrscheinlichkeit für eine vorherige hämatologische Erkrankung und für eine tAML (Döhner et al. 2017, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Da bei älteren Patienten häufiger ein schlechter Performance-Status vorliegt, sind sie anfälliger für Komplikationen und haben eine höhere TRM. Folglich kommen sie seltener für eine intensive, potenziell kurative Therapie in Frage (Döhner et al. 2017, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Kahl et al. 2016, Bryan und Jabbour 2015). Daher sinkt das relative OS mit steigendem Alter (Hjort Jakobsen et al. 2021, Kraywinkel und Spix 2017). Unter anderem konnte in einer aktuellen Registerstudie der Studiengruppe akute Leukämien (SAL) ein 2-Jahres-OS von 50% für alle AML-Patienten

(außer APL) gezeigt werden, welche eine intensive Chemotherapie erhielten (Röllig et al. 2020). In einer weiteren Studie wurde ein 2-Jahres-OS von 57% in der Gruppe der 50-59-Jährigen und von 47% in der Gruppe der 60-75-Jährigen mit intensiver Chemotherapie behandelten AML-Patienten (außer APL) festgestellt (Hjort Jakobsen et al. 2021). Bei der sAML und der tAML liegt eine schlechtere Prognose vor (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Herold et al. 2020). Die APL geht hingegen mit einer Heilungsrate von über 80% einher und ist somit der prognostisch günstigste AML-Subtyp (Dombret und Gardin 2016). Die stärksten AML-assoziierten Prognosefaktoren sind die prätherapeutischen zyto- und molekulargenetischen Merkmale (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Tamamyian et al. 2017). Außerdem sind eine hohe Leukozytenzahl und eine hohe LDH zum Zeitpunkt der ED der AML mit einer schlechten Prognose verbunden (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Herold et al. 2020). Auf die Prognose der r/r AML wird im Therapieabschnitt näher eingegangen.

#### 4.6.2 ELN-Klassifikation

Mittels ELN-Klassifikation (s. Tab. 4) wird die Einteilung in drei Risikogruppen anhand von prognostisch wichtigen zyto- und molekulargenetischen Merkmalen vorgenommen (Döhner et al. 2017). Dabei werden die günstige, die intermediäre und die ungünstige Risikogruppe unterschieden (Döhner et al. 2017). Die günstige Risikogruppe beinhaltet unter anderem die „Core-Binding-Factor“-AML (CBF), welche durch die t(8;21) mit dem Fusionstranskript RUNX1-RUNX1T1 und die inv(16) oder t(16;16) mit dem Fusionstranskript CBFB-MYH11 definiert wird (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Döhner et al. 2017). Die Risikoeingruppierung bei vorhandener FLT3-ITD-Mutation hängt von dem FLT3-ITD-Mutant-zu-Wildtyp-Allel-Quotienten ab (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Ein hoher FLT3-ITD-Mutant-zu-Wildtyp-Allel-Quotient ( $\geq 0,5$ ) ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden (Döhner et al. 2017). Die ungünstige Risikogruppe geht mit einem schlechteren Therapieansprechen und einer höheren Rezidivrate einher (Bose et al. 2017, Cortes et al. 2019, Döhner et al. 2017). Das 5-Jahres-OS bei unter 60-jährigen Patienten beträgt in der günstigen Risikogruppe 64%, in der intermediären Risikogruppe 42% und in der ungünstigen Risikogruppe 20% (Herold et al. 2020). Bei 60-jährigen oder älteren Patienten beträgt das 5-Jahres-OS in der günstigen Risikogruppe 37%, in der intermediären Risikogruppe 16% und in der ungünstigen Risikogruppe 6% (Herold et al. 2020).

Risikogruppe	zyto- und molekulargenetische Veränderungen
<b>günstig</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>- inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</li> <li>- NPM1-Mutation ohne FLT3-ITD-Mutation oder mit FLT3-ITD<sub>niedrig</sub>*</li> <li>- biallelische CEBPA-Mutation</li> </ul>
<b>intermediär</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NPM1-Mutation mit FLT3-ITD<sub>hoch</sub>*</li> <li>- Wildtyp-NPM1 ohne FLT3-ITD-Mutation oder mit FLT3-ITD<sub>niedrig</sub>* (ohne ungünstige genetische Aberrationen)</li> <li>- t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A§</li> <li>- zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft werden</li> </ul>
<b>ungünstig</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214</li> <li>- t(v;11)(v;q23.3); KMT2A-Genumlagerung</li> <li>- t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</li> <li>- inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM</li> <li>- del(5q); -5; -7; -17/abn(17p)</li> <li>- komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen)<sup>°</sup></li> <li>- monosomaler Karyotyp<sup>#</sup></li> <li>- Wildtyp-NPM1 mit FLT3-ITD<sub>hoch</sub>*</li> <li>- mutiertes RUNX1‡</li> <li>- mutiertes ASXL1‡</li> <li>- mutiertes TP53</li> </ul>

Tab. 4 ELN-Klassifikation 2017, (Döhner et al. 2017);

\* FLT3-ITD<sub>niedrig</sub>= Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient <0,5, FLT3-ITD<sub>hoch</sub>= Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient ≥0,5;

§ t(9;11)(p22;q23) hat bei Einstufung in Risikogruppe gegenüber ungünstigen Aberrationen Vorrang;

<sup>°</sup> ≥ 3 unverwandte genetische Aberrationen ohne t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) oder t(3;3);

<sup>#</sup> eine Monosomie (außer X- oder Y-Chromosomenverlust), mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen Chromosomenaberration (außer CBF-AML);

‡ nur als ungünstig einzustufen, wenn keine als günstig einzustufende Aberrationen vorliegen

#### 4.7 Therapie der AML

Da sich Therapie und Prognose der APL deutlich von den anderen AML-Subtypen unterscheiden, beziehen sich die folgenden Therapieaspekte auf alle AML-Subtypen, abgesehen von der APL (Dombret und Gardin 2016). Abb. 1 beinhaltet den Therapiealgorithmus der AML, der nachfolgend detailliert beschrieben wird.

Liegt bei Neudiagnose der AML eine Hyperleukozytose vor, wird eine Vorphasetherapie zur Zytoreduktion, zumeist Hydroxyurea oder niedrig dosiertes Cytarabin, durchgeführt. Selten ist eine Leukapherese notwendig (Jonas und Pollyea 2019, Döhner et al. 2017, Röllig und Ehninger 2015).

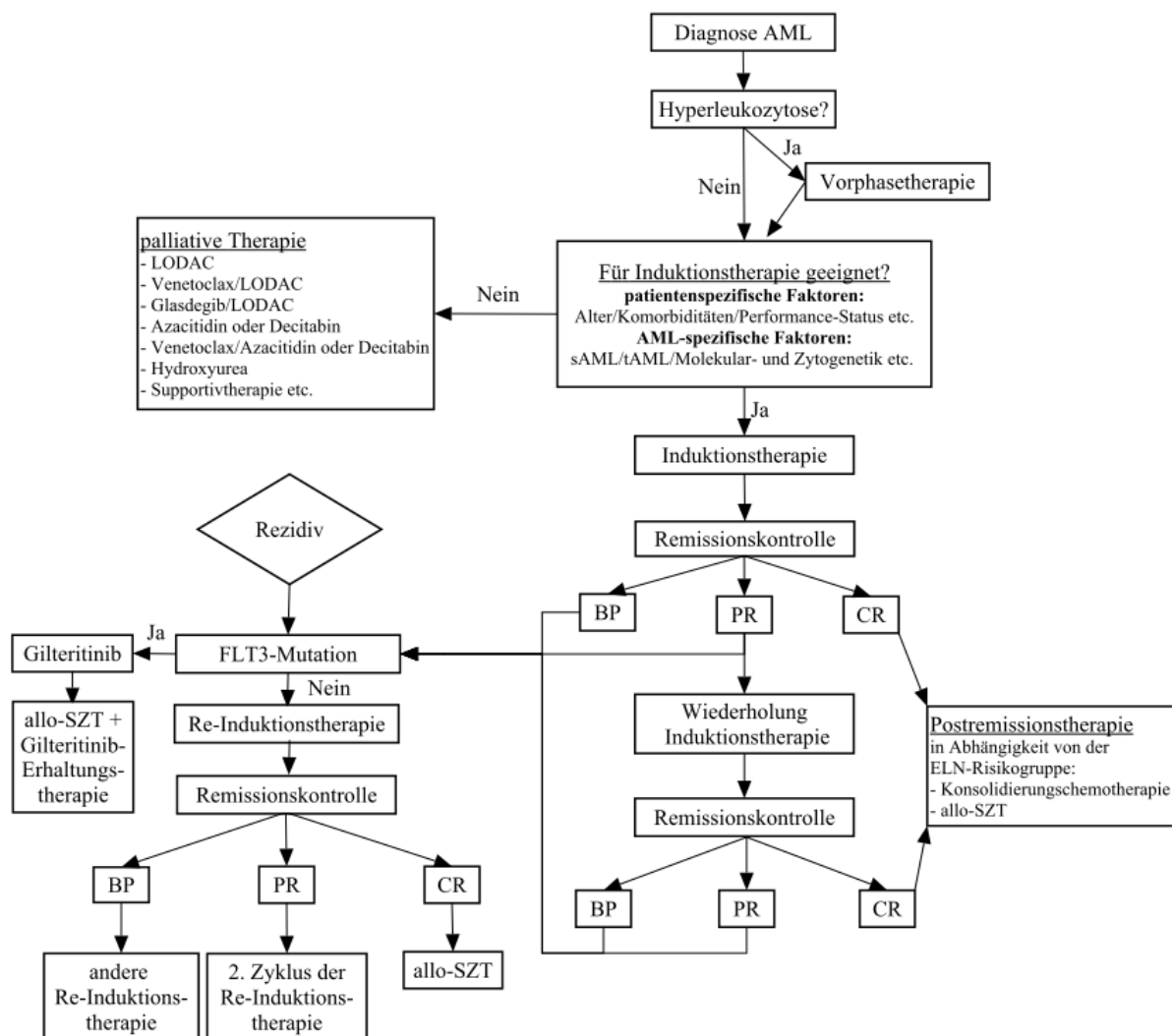


Abb. 1 Therapiealgorithmus der AML, in Anlehnung an (Kell 2016); LODAC= niedrig dosiertes Cytarabin

#### 4.7.1 Therapie bei AML-ED: Induktionstherapie versus palliative Therapie

Bei Neudiagnose einer AML erfolgt die initiale Einschätzung, ob der Patient für eine intensive Induktionstherapie geeignet ist und damit ein kuratives Therapieziel verfolgt werden kann (Döhner et al. 2015). Hierbei werden patientenspezifische und AML-spezifische Faktoren berücksichtigt (Döhner et al. 2017). Durch prognostisch ungünstige Faktoren verringert sich die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die intensive Induktionstherapie (Döhner et al. 2015, Dombret und Gardin 2016, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Kahl et al. 2016, Bryan und Jabbour 2015).

Als palliative Therapiemöglichkeiten stehen für diese Patienten insbesondere das seit 2021 auch in Europa in der Erstlinientherapie zugelassene Venetoclax in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen (Azacitidin und Decitabin), LODAC in Kombination mit dem Hedgehog-Signalweginhibitor Glasdegib und orale zytoreduktive Substanzen, wie z.B.

Hydroxyurea, zur Verfügung (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Döhner et al. 2015, Döhner et al. 2017, Cortes et al. 2020, DiNardo et al. 2020, Wei et al. 2020). Die Einführung von Venetoclax hat eine deutliche Verbesserung des medianen OS von 5 bis 11 Monaten auf 15 Monate erbracht (Döhner et al. 2015, Dombret und Gardin 2016, Döhner et al. 2017, DiNardo et al. 2020).

Falls die entsprechenden Voraussetzungen für eine intensive Chemotherapie, gegebenenfalls mit konsolidierender allo-SZT, erfüllt werden, erfolgt zunächst zur Remissionsinduktion die Applikation der Induktionstherapie. Hauptbestandteile dieser sind eine kontinuierliche Cytarabininfusion und die zusätzliche Applikation eines Anthrazyklins, wie z.B. Daunorubicin oder Idarubicin (sogenanntes 7+3-Schema) (Döhner et al. 2015, Bryan und Jabbour 2015). Hierbei wird über 7 Tage Cytarabin in einer Dosis von 100-200 mg/m<sup>2</sup> pro Tag als kontinuierliche Infusion und über 3 Tage zusätzlich ein Anthrazyklin, meistens Daunorubicin in einer Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> pro Tag oder Idarubicin in einer Dosis von 12 mg/m<sup>2</sup> pro Tag verabreicht (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Eine Überlegenheit von Daunorubicin oder Idarubicin hinsichtlich Ansprechraten und Toxizitätsprofil konnte nicht nachgewiesen werden (Dombret und Gardin 2016). Im Falle eines Therapieansprechens wird in der Regel ein zweiter, identischer Induktionstherapiezyklus verabreicht. Die aktuell rekrutierende, multi-zentrische Phase-III-Dauno-Double-Studie untersucht den Stellenwert der zweiten Induktionsphase im Rahmen des 7+3-Protokolls. Alternativ zu dem 7+3-Protokoll kann eine im Therapieansprechen gleichwertige Induktionstherapie entsprechend dem OSHO-Protokoll (Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie) durchgeführt werden (Kahl et al. 2016). Im Unterschied zum 7+3-Protokoll erfolgt hier nur ein Induktionstherapiezyklus mit dosisintensiviertem Cytarabin (altersunabhängig: 1g/m<sup>2</sup> Cytarabin über je 3h (Tage 1, 3, 5, 7 – aller 12 Stunden). Je nach Alter wird zusätzlich entweder Idarubicin oder Mitoxantron appliziert ( $\leq 60$  Jahre: 12mg/m<sup>2</sup> Idarubicin über 30 Minuten (Tage 1-3);  $> 60$  Jahre: 10mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron über je 30 Minuten (Tage 1-3)) (Kahl et al. 2016). Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen beiden Induktionstherapieprogrammen konnte nicht festgestellt werden (Büchner et al. 2012).

Neuere Substanzen, wie der FLT-3-Inhibitor Midostaurin oder der gegen CD33 gerichtete Antikörper Gemtuzumab Ozogamicin, sind aktuell als ergänzende Therapieoptionen zur konventionellen Chemotherapie zugelassen worden und haben eine Verbesserung der Ansprechraten und des Überlebens bei bestimmten Subgruppen gezeigt (Stone et al. 2017, Castaigne et al. 2012). Ebenso wurde kürzlich die Zulassung für CPX-351 bei neudiagnostizierter sAML oder tAML erteilt (Lancet et al. 2021).

#### 4.7.2 Remissionskontrolle

Zur ersten Evaluation des Therapieerfolges nach Induktionstherapie wird 15 Tage nach Beginn der Induktionstherapie eine Knochenmarkpunktion durchgeführt. Im Falle eines Therapieansprechens ( $\leq 5\%$  myeloische Blasten) wird, je nach Protokoll, ein zweiter Zyklus der Induktionstherapie appliziert oder die hämatopoetische Regeneration abgewartet (Cheson et al. 2003). Nach der hämatopoetischen Regeneration, in der Regel sechs Wochen nach Beginn der Induktionstherapie, erfolgt eine Remissionskontrolle mittels Knochenmarkpunktion (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Creutzig et al. 2012, Wattad et al. 2017). Dabei wird zwischen einer CR/CRi, einer PR sowie einer BP unterschieden (Döhner et al. 2017). Bei der CR finden sich kein extramedullärer Befall, keine peripheren Blasten und weniger als 5% Blasten im KM (Döhner et al. 2017). Liegt die Zahl der neutrophilen Granulozyten unter 1 Gpt/L und die Thrombozytenzahl unter 100 Gpt/L, so handelt es sich um eine CRi (Döhner et al. 2017). Die PR ist definiert als Reduktion des Blastengehalts im KM auf 5-25% und Abfall desselben um mindestens 50% verglichen zum Ausgangswert (Döhner et al. 2017). Eine BP liegt hingegen vor, wenn mehr als 25% Blasten im KM, eine Reduktion des Blastengehalts im KM von unter 50% verglichen zum Ausgangswert oder Blasten im PB nachweisbar sind (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Creutzig et al. 2012, Wattad et al. 2017).

Nach einem Kurs der Induktionstherapie nach dem 7+3-Schema wird eine CR-Rate von 60-80% bei 60-jährigen oder jüngeren Patienten und von 40-60% bei über 60-jährigen Patienten erreicht (Döhner et al. 2017, Dombret und Gardin 2016). Bei 50-70% der Patienten, die nach initialer Induktionstherapie eine CR aufweisen, tritt im Verlauf ein AML-Rezidiv auf (Thol et al. 2015, Luo et al. 2013, Ravandi et al. 2010). Bei Patienten, die nach Abschluss der Induktionstherapie keine CR/CRi erreichen, liegt eine therapierefraktäre AML vor (Wattad et al. 2017). Des Weiteren kann bei fehlender Blastenclearance in der frühen Remissionskontrolle 15 Tage nach Induktionstherapie von einer therapierefraktären AML ausgegangen werden (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Creutzig et al. 2012, Wattad et al. 2017). Eine BP nach Induktionstherapie tritt bei etwa 20 % der AML-Patienten auf (Megías-Vericat et al. 2018).

#### 4.7.3 Postremissionstherapie

Bei morphologisch erreichter CR nach Induktionstherapie besteht in der Regel eine messbare Resterkrankung (MRD). Diese würde im Verlauf zu einem Rezidiv der Erkrankung führen, sodass im Anschluss eine Postremissionstherapie erfolgt (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Ziel dieser ist die Erhaltung und Vertiefung der mittels Induktionstherapie erreichten CR (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Als Postremissionstherapie können mehrere Zyklen

einer Konsolidierungskemotherapie sowie die allo-SZT durchgeführt werden (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016).

#### 4.7.3.1 Konsolidierungskemotherapie

Patienten, die nach ELN-Klassifikation ein günstiges Risiko sowie eine CR nach Induktionstherapie aufweisen, erhalten eine Konsolidierungstherapie, welche aus mehreren Zyklen einer Chemotherapie besteht (Koreth et al. 2009, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Reese und Schiller 2013). Standardmäßig wird je nach Alter ( $\geq 60$  Jahre versus  $< 60$  Jahre) intermediär oder hoch dosiertes Cytarabin ( $1\text{g}/\text{m}^2$  bzw.  $3\text{g}/\text{m}^2$ ) verabreicht (Reese und Schiller 2013, Döhner et al. 2017). Cytarabin wird an 3 Tagen über je 3 Stunden aller 12 Stunden appliziert (Döhner et al. 2015, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Insgesamt werden dabei 2 bis 4 Therapiezyklen durchgeführt (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Döhner et al. 2015). Ob eine Überlegenheit von hoch dosiertem gegenüber niedriger dosiertem Cytarabin besteht, ist derzeit umstritten (Löwenberg 2013). Bei günstigem ELN-Risiko und einem Alter von 60 Jahren oder jünger kann mittels Cytarabin-Konsolidierungstherapie eine Heilungsrate von 60-70% erreicht werden (Döhner et al. 2015).

Patienten, welche der intermediären oder ungünstigen Risikogruppe angehören, sollten einer konsolidierenden allo-SZT zugeführt werden (Döhner et al. 2017).

#### 4.7.3.2 allo-SZT

##### 4.7.3.2.1 Indikation zur allo-SZT

Die allo-SZT stellt eine kurativ intendierte zelluläre Therapieform der AML dar (Jethava et al. 2017, Orti et al. 2017). Entscheidend für ein optimales Therapieansprechen der allo-SZT ist die Durchführung in der ersten CR (Cornelissen und Blaise 2016).

Aufgrund der hohen Toxizität muss eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Indikationsstellung zur allo-SZT erfolgen (Döhner et al. 2017). Die Indikation hängt maßgeblich von der ELN-Risikogruppe, dem Mortalitäts- und Rezidivrisiko sowie patienten-, spender- und transplantatassoziierten Faktoren ab (Döhner et al. 2017, De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016, Takami 2018).

Bei den meisten Patienten mit intermediärem oder ungünstigem ELN-Risiko führt die allo-SZT verglichen mit der chemotherapiebasierten Konsolidierungstherapie zu einem signifikant längeren OS (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Darüber hinaus sollte beim Vorhandensein von ungünstigen prognostischen Faktoren, wie z.B. einer sAML sowie bei einer



persistierenden MRD bei morphologischer CR, eine allo-SZT angestrebt werden (Döhner et al. 2015, Takami 2018).

#### 4.7.3.2.2 Spendertransplantat

Bei der allo-SZT unterscheidet man die Knochenmarkspende von der peripheren Blutstammzellspende nach Mobilisierung mittels G-CSF, wobei bei der AML heutzutage in der Regel letzteres Verfahren angewendet wird (Döhner et al. 2015). Bei der Spendersuche wird eine möglichst gute HLA-Allel-Übereinstimmung zwischen Stammzellspender und -empfänger angestrebt (Döhner et al. 2015). Zwischen verwandten und unverwandten HLA-Allel-kompatiblen Spendern besteht kein Unterschied hinsichtlich Rezidivrate und OS (Takami 2018). Wenn kein Spender mit HLA-Allel-Übereinstimmung vorhanden ist, kann auf alternative Spenderquellen, wie Nabelschnurblut oder eine haploidente Stammzellspende, zurückgegriffen werden.

#### 4.7.3.2.3 Konditionierungsprotokolle

Die Konditionierungstherapie erfolgt unmittelbar vor der allo-SZT (Bacigalupo et al. 2009). Hierbei handelt es sich um eine Kombination von Chemotherapeutika mit oder ohne zusätzliche Ganzkörperbestrahlung (Bacigalupo et al. 2009). Ziele der Konditionierungstherapie sind die Reduktion der Tumorlast und die Suppression des Immunsystems des Empfängers, um die Abstoßungsreaktion zu verhindern und das Anwachsen von Stammzellen zu begünstigen (Bacigalupo et al. 2009, Döhner et al. 2015). Man unterscheidet drei Konditionierungsregime mit unterschiedlichen Intensitäten: das myeloablative, das nicht-myeloablative und das intensitätsreduzierte Konditionierungsregime (Jethava et al. 2017, Döhner et al. 2015). Die Entscheidung, welches Regime verwendet wird, ist abhängig vom Patientenalter, Performance-Status, Erkrankungsrisiko, Remissionsstatus, Transplantationszeitpunkt und den Komorbiditäten (Jethava et al. 2017, Döhner et al. 2015).

Bei der myeloablativen Konditionierung wird in der Regel eine Kombination aus Cyclophosphamid und Busulfan oder Cyclophosphamid mit Ganzkörperbestrahlung durchgeführt (Bacigalupo et al. 2009). Diese Substanzen verursachen eine langanhaltende, irreversible Panzytopenie, welche ohne nachfolgende Stammzelltransplantation in der Regel zum Tode führen würde (Bacigalupo et al. 2009). Aufgrund der hohen Toxizität kommt diese Form der Konditionierung nur für wenige, junge Patienten in Frage (Bacigalupo et al. 2009). In den letzten Jahren wurden daher verschiedene dosisreduzierte, nicht-myeloablative Konditionierungsverfahren entwickelt (Jethava et al. 2017). Diese Therapieprotokolle besitzen

eine ausreichende immunsuppressive Wirkung, um ein Anwachsen des Transplantats zu gewährleisten (Döhner et al. 2015, Bacigalupo et al. 2009). Der wesentliche Therapieerfolg wird hier über den immunologischen Effekt der Blutstammzellen (Spender-versus-Leukämie-Effekt) bestimmt (Döhner et al. 2015, Bacigalupo et al. 2009). An unserem Zentrum wird häufig das dosisreduzierte Konditionierungstherapieprogramm mit Fludarabin und Treosulfan eingesetzt (Casper et al. 2012).

#### 4.7.3.2.4 Mortalität nach allo-SZT

Gründe für die Mortalität nach allo-SZT sind sowohl ein Rezidiv als auch therapieassoziierte Komplikationen (Styczyński et al. 2020). Die Hauptursachen für eine TRM sind Infektionen, Toxizitäten und die Spender-versus-Wirt-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) (Styczyński et al. 2020). Bei der GvHD interagieren T-Zellen des Stammzellspenders mit Antigenen des Empfängers, was zu einer überschießenden Inflammation führt (Ramachandran et al. 2019). Durch die GvHD kann aber auch der Spender-versus-Leukämie-Effekt verstärkt werden, was zu einem geringeren Rezidivrisiko führt (Döhner et al. 2015). Beim Spender-versus-Leukämie-Effekt werden allogene Antigene der Leukämiezellen von Spender-T-Zellen erkannt und anschließend zerstört (Orti et al. 2017). Eine objektive Unterscheidung der Todesfälle nach allo-SZT wird durch die Nicht-Rückfall-Mortalität (NRM) vorgenommen (Fuerst et al. 2018). Dies sind Patienten, die nach allo-SZT in CR versterben (Fuerst et al. 2018).

#### 4.7.4 Therapierefraktärität und Rezidiv

Die meisten Rezidive der AML treten innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung auf (Döhner et al. 2015, Luo et al. 2013). Das Rezidivrisiko ist dabei von den biologischen Eigenschaften der AML sowie vom Grad der nachweisbaren MRD abhängig (Döhner et al. 2015). So gehen beispielsweise eine ungünstige ELN-Risikogruppe, eine tAML und eine sAML mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher (Döhner et al. 2015). Sowohl die therapierefraktäre AML als auch das Auftreten eines AML-Rezidivs stellen eine Indikation für eine intensive Re-Induktionstherapie dar (Döhner et al. 2015). Dabei ist die korrekte Einschätzung der Prognose, der CR-Wahrscheinlichkeit nach Re-Induktionstherapie sowie der Eignung für eine intensive Re-Induktionstherapie und allo-SZT entscheidend (Mangan und Luger 2011). Die Wahrscheinlichkeit, eine zweite CR mittels Re-Induktionstherapie zu erlangen, ist unter anderem von der Dauer der ersten CR abhängig (Bryan und Jabbour 2015). Der Anteil an Patienten mit einer CR nach Re-Induktionstherapie ist bei einer refraktären AML oder einer initialen CR-Dauer von unter 12 Monaten geringer als bei Patienten mit einer initialen CR-

Dauer von über 12 Monaten (Bryan und Jabbour 2015). Zudem ist das Ansprechen auf eine Re-Induktionstherapie bei einem hohen Alter, einer ungünstigen Zytogenetik oder einer hohen Leukozytenzahl weniger wahrscheinlich (Wattad et al. 2017). Mittels unterschiedlicher, wirksamer Re-Induktionstherapien werden zwar CR-Raten von 44-66% erreicht, jedoch ist die CR meist von kurzer Dauer (Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015, Megías-Vericat et al. 2018). Dies spiegelt sich in einem Langzeitüberleben von unter 10% nach alleiniger Re-Induktionstherapie wider (Bose et al. 2017, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). In der Meta-Analyse von Megías-Vericat et al. wird ein medianes OS von 2-16 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebenschance von 19-44% nach unterschiedlichen, intensiven Re-Induktionstherapien beschrieben (Megías-Vericat et al. 2018).

Verglichen hierzu haben Patienten, die mittels Re-Induktionstherapie eine CR erreichen und anschließend eine konsolidierende allo-SZT erhalten, ein signifikant höheres OS mit einem Langzeitüberleben von 20-50% (Thiel et al. 2015). Das Langzeitüberleben nach erfolgreicher Transplantation ist besser, wenn diese in CR (also zweiter CR, CR2) und bestenfalls ohne MRD durchgeführt wird (Mangan und Luger 2011, Thol et al. 2015).

Das Auftreten eines AML-Rezidivs nach allo-SZT stellt eine Herausforderung hinsichtlich der Therapieauswahl dar und geht mit einer schlechten Prognose einher (Döhner et al. 2015). In diesem Zusammenhang kann bei körperlich belastbaren Patienten eine erneute Re-Induktionstherapie mit anschließender Durchführung einer Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) oder einer zweiten allo-SZT erfolgen (Döhner et al. 2015, Takami et al. 2014). Für eine Vielzahl der Patienten mit r/r AML kommt eine allo-SZT jedoch nicht in Frage (Bose et al. 2017, Megías-Vericat et al. 2018, Thol et al. 2015). Gründe hierfür sind unter anderem die fehlende Eignung für eine intensive Therapie (Alter, Komorbiditäten), das fehlende Ansprechen auf die intensive Re-Induktionstherapie und seltener eine fehlende Spenderverfügbarkeit (Bose et al. 2017). Bei diesen Patienten, die nicht für eine intensive Re-Induktionstherapie oder eine allo-SZT geeignet sind, werden palliative Therapiemöglichkeiten, wie z.B. Venetoclax in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen (Azacitidin, Decitabin), LODAC (gegebenenfalls in Kombination mit Glasdegib oder Venetoclax), Hydroxyurea, zielgerichtete Therapien wie der FLT3-Inhibitor Gilteritinib oder eine alleinige Supportivtherapie mit dem Ziel, die Lebensqualität zu erhalten, angewandt (Bose et al. 2017, Döhner et al. 2015, Megías-Vericat et al. 2018, Thol et al. 2015, Perl et al. 2019, Cortes et al. 2020, DiNardo et al. 2020, Wei et al. 2020). Insbesondere Venetoclax-basierte Kombinationstherapien werden inzwischen vermehrt zum Erreichen einer Remission vor allo-

SZT eingesetzt. Gerade bei chemotherapierefraktären Krankheitsverläufen kann hier ein Therapieansprechen erreicht werden (Guerra et al. 2019).

Zur Therapie der r/r AML bei vorliegender FLT3-Mutation wurde kürzlich Gilteritinib zugelassen. Gilteritinib wird anstelle einer intensiven Re-Induktionstherapie vor allo-SZT und als Erhaltungstherapie nach allo-SZT eingesetzt (Perl et al. 2019). Es führt verglichen zur Chemotherapie zu einem höheren medianen OS und einer höheren CR-Rate (Perl et al. 2019).

#### 4.7.5 Re-Induktionstherapien

##### 4.7.5.1 allgemeine Aspekte

Bei körperlich ausreichend belastbaren Patienten mit r/r AML erfolgt in der Regel eine intensive Re-Induktionstherapie mit dem Ziel, eine CR zu erreichen und im Anschluss eine konsolidierende allo-SZT durchzuführen (Bose et al. 2017, Döhner et al. 2015, Megías-Vericat et al. 2018, Westhus et al. 2019). Bisher wurde keine Überlegenheit eines bestimmten Re-Induktionstherapieregimes nachgewiesen, sodass die Frage nach den optimalen Substanzen, der Dosierung und Applikationsabfolge im Falle einer r/r AML offen bleibt (Dombret und Gardin 2016, Thiel et al. 2015, Megías-Vericat et al. 2018). Es existiert eine Vielzahl an verschiedenen, chemotherapiebasierten Re-Induktionstherapien (Thol et al. 2015).

##### 4.7.5.2 Re-Induktionstherapieregime

Hauptbestandteil der verschiedenen Re-Induktionstherapien ist die Substanz Cytarabin, da es sich hierbei um die effektivste Einzelsubstanz in der Behandlung der AML handelt (Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). Mittels Hochdosis-Cytarabintherapie (HD-Cytarabin) (3g/m<sup>2</sup> im Intervall von 12 Stunden) wurde bei jüngeren Patienten in der Meta-Analyse von Megías-Vericat et al. eine höhere mediane CR-Rate als bei intermediär dosiertem Cytarabin (500mg/m<sup>2</sup> oder 1g/m<sup>2</sup> im Intervall von 12 Stunden) beschrieben (CR-Rate von 28% versus 20,6%) (Megías-Vericat et al. 2018). Die Wirksamkeit der alleinigen HD-Cytarabinapplikation bei Patienten mit r/r AML ist jedoch begrenzt. Daher wurde im Verlauf die Auswirkung auf das Therapieansprechen und Überleben durch die Hinzunahme weiterer Substanzen zur Cytarabinmonotherapie untersucht (Megías-Vericat et al. 2018, Hatsumi et al. 2019). Üblicherweise handelt es sich dabei um Purinderivate (Fludarabin, Clofarabin) und Anthrazykline (Idarubicin, Mitoxantron), aber auch Etoposid und Amsacrin werden eingesetzt (Megías-Vericat et al. 2018). Durch die Kombination von Cytarabin-basierten Therapieregimen mit Anthrazyklinen, wie z.B. Idarubicin und Daunorubicin, werden CR-Raten von 33-60% erreicht (Megías-Vericat et al. 2018, Döhner et al. 2015). Eine Überlegenheit eines bestimmten Anthrazyklins konnte

nicht nachgewiesen werden (Megías-Vericat et al. 2018). Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron führt ebenfalls zu einer höheren medianen CR-Rate von 50% (Spannweite 32-79%) verglichen zur alleinigen HD-Cytarabintherapie (Megías-Vericat et al. 2018). Für die Ergänzung von Cytarabin und Mitoxantron durch eine dritte Substanz, wie z.B. Etoposid (sog. MEC-Protokoll), wird eine mediane CR-Rate von 52,5% (Spannweite 24-68%) beschrieben (Megías-Vericat et al. 2018). Weiterhin wurde durch die Kombination von hoch dosiertem Cytarabin und Cyclophosphamid eine CR-Rate von 52% erreicht (Schnetzke et al. 2014). In dieser Arbeit konnte ebenso eine Überlegenheit des hoch dosierten Cytarabin (3g/m<sup>2</sup> im Intervall von 12 Stunden über 4 Tage) gegenüber intermediär dosiertem Cytarabin (1g/m<sup>2</sup> im Intervall von 12 Stunden über 4 Tage) gezeigt werden (Schnetzke et al. 2014).

Cytarabin wird nach Phosphorylierung als falsche Base in die DNA der Leukämiezelle eingebaut, was zum Zelltod dieser führt (Thiel et al. 2015). Das Ausmaß des Einbaus hängt von der Konzentration des aktiven Metaboliten Cytarabin-Triphosphat ab (Capizzi et al. 1985, Wiley et al. 1985). Durch die vorherige Applikation des Purinanalogs Fludarabin und von G-CSF wird die intrazelluläre Konzentration des aktiven Metaboliten von Cytarabin in leukämischen Blasten und damit die Zytotoxizität von Cytarabin gesteigert (Hänel et al. 2001, Gandhi et al. 1993, Thiel et al. 2015, Megías-Vericat et al. 2018, Bryan und Jabbour 2015, Reese und Schiller 2013). Ob eine signifikante Verbesserung des Therapieansprechens und Überlebens durch Hinzunahme von G-CSF zur Chemotherapie besteht, ist derzeit jedoch umstritten (Feng et al. 2018, Welte 2014).

So führt das FLAG-Therapieregime, bestehend aus Fludarabin, Cytarabin und G-CSF, laut der Metaanalyse von Megías-Vericat et al. zu einer medianen CR-Rate von 53,3% (Spannweite 20-63%) (Megías-Vericat et al. 2018, Luo et al. 2013). Durch das FLAG-Regime werden verglichen zur HD-Cytarabintherapie höhere CR-Raten und ein besseres OS erreicht. Verglichen zu den zuvor erwähnten Kombinationstherapieregimen zeigen sich ähnliche CR-Raten und ein ähnliches OS (Megías-Vericat et al. 2018). In dem Versuch, die Ansprechraten weiter zu verbessern, wurde das FLAG-Regime um weitere Substanzen erweitert (Hassan et al. 2018). Ein häufig verwendetes Re-Induktionstherapieregime ist das Ida-FLAG-Protokoll, wobei zusätzlich zum FLAG-Regime Idarubicin appliziert wird (Westhus et al. 2019). Mittels Ida-FLAG-Protokoll werden CR-Raten von 44-56%, PR-Raten von 3,6-17,5% und ein Gesamtansprechen von 56,5-70,1% erreicht (Delia et al. 2017, de la Rubia et al. 2002, Westhus et al. 2019, Pastore et al. 2003, Steinmetz et al. 1999, Yavuz et al. 2006).

#### 4.7.5.3 MitoFLAG-Therapie

Das MitoFLAG-Protokoll enthält neben dem FLAG-Regime Mitoxantron (Thiel et al. 2015). Dabei besteht ein Synergismus von Mitoxantron in Kombination mit Cytarabin und Fludarabin (Hänel et al. 2001, Heinemann et al. 1988). Je nach Protokoll bestehen geringe Abweichungen in der Applikationsart. Cytarabin wird entweder als Bolus in einer Dosis von  $1\text{g}/\text{m}^2$  im 12-stündlichen Intervall über 5 Tage oder als kontinuierliche Infusion in einer Dosis von  $100\text{--}150\text{mg}/\text{m}^2/\text{Tag}$  über 5 Tage appliziert (Thiel et al. 2015, Hänel et al. 2001). Dazu erfolgt die Applikation von  $15\text{mg}/\text{m}^2$  Fludarabin 4 Stunden vor der Cytarabininfusion bzw. bei kontinuierlicher Cytarabingabe im Abstand von zwölf Stunden (Thiel et al. 2015). Die Applikation von  $7\text{mg}/\text{m}^2$  Mitoxantron wird entweder an den Tagen 1, 3 und 5 oder an den Tagen 2, 4 und 6 durchgeführt (Thiel et al. 2015). G-CSF wird in einer Dosis von  $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  subkutan von Tag 0 an verabreicht, bis die neutrophile Granulozytenzahl  $0,5\text{ Gpt}/\text{L}$  oder mehr beträgt (Thiel et al. 2015).

Mittels MitoFLAG-Re-Induktionstherapie werden bei der r/r AML CR-Raten von 47-59%, PR-Raten von 3-15,7% und ein Gesamtansprechen von 58-69,7% erreicht (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). Dabei zeigt sich bei der Bolus-Applikation von Cytarabin verglichen zur kontinuierlichen Cytarabininfusion eine Tendenz zur höheren CR-Rate, jedoch ohne statistische Signifikanz (Thiel et al. 2015, Hänel et al. 2001). Ebenso konnten in den Subgruppen von über 60-jährigen Patienten und solchen mit einer initialen Leukozytenzahl von mehr als  $20\text{ Gpt}/\text{L}$  mit der Bolus-Applikation von Cytarabin bessere Ergebnisse erzielt werden (Thiel et al. 2015). Eine statistisch signifikante, höhere Wahrscheinlichkeit, eine CR zu erreichen, besteht bei günstigem oder intermediärem zytogenetischem Risiko, bei einer Leukozytenzahl von  $20\text{ Gpt}/\text{L}$  oder weniger sowie bei einem Rezidiv nach über 6 Monaten (Thiel et al. 2015). Das mediane OS nach MitoFLAG-Therapie beträgt zwischen 6,8 und 7,1 Monaten (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). Das RFS, EFS und OS ist nach Erreichen einer CR sowie nach konsekutiver Durchführung einer allo-SZT besser (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). In nachfolgend zitierten Studien beträgt die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS 34%, die 2-Jahres-Wahrscheinlichkeit 29% und die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit 23% (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015).

##### 4.7.5.3.1 Substanzen der MitoFLAG-Therapie und deren Toxizität

Am häufigsten treten unter MitoFLAG-Therapie eine Hämatotoxizität und damit einhergehend Infektionen und Blutungen auf (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). So ist bei nahezu allen Patienten nach MitoFLAG-Therapie eine Phase der Neutropenie nachweisbar

(Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). Der Anteil an höhergradigen Infektionen nach WHO-Klassifikation liegt zwischen 18% und 85% (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). Diese stellen eine häufige Todesursache unter MitoFLAG-Therapie dar, wobei insbesondere die Pneumonie und die Sepsis im Vordergrund stehen (Thiel et al. 2015). Die 42-Tage-Mortalität nach MitoFLAG-Therapie beträgt zwischen 13% und 14% (Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). In der Studie von Luo et al. wurde eine 30-Tage-Mortalität von 9% beschrieben (Luo et al. 2013). Höhergradige Übelkeit und Erbrechen traten bei 13-22% der Patienten auf (Luo et al. 2013, Thiel et al. 2015). Weitere höhergradige gastrointestinale, renale, hepatische, kardiale und neurologische Toxizitäten wurden bei weniger als 10 Prozent der Patienten beschrieben (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015).

Mitoxantron: Mitoxantron ist chemisch mit den Anthrazyklinen verwandt und führt über Interkalation in die DNA zu Strangbrüchen und damit zur Zytotoxizität (Nathanson 1984, Funke et al. 2000). Die Hauptnebenwirkungen sind Myelosuppression, konsekutiv auftretende Infektionen, Kardiotoxizität, Alopezie, Übelkeit und Erbrechen (Bezwoda et al. 1990, Funke et al. 2000). Häufig treten weitere gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Stomatitis und Diarrhoen, auf (Funke et al. 2000). Eine meist vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme und Retentionsparameter ist hingegen seltener (Bezwoda et al. 1990).

Fludarabin: Bei Fludarabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogen (Hood und Finley 1991). Die Hauptnebenwirkung von Fludarabin ist die Myelosuppression mit erhöhtem Risiko für Infektionen (Hood und Finley 1991). Zudem kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Transaminasen- und Serumkreatininerhöhungen kommen (Hood und Finley 1991). Fludarabin führt dosisabhängig zu neurologischen Nebenwirkungen. Dabei können periphere Neuropathien, Verwirrheitszustände bis hin zur Somnolenz und epileptische Anfälle auftreten (Hood und Finley 1991).

Cytarabin: Bei Cytarabin handelt es sich ebenfalls um ein Nukleosidanalogen (Hood und Finley 1991). Hauptnebenwirkungen sind ebenso Myelosuppression, damit einhergehende Infektionen und gastrointestinale Nebenwirkungen (Doval et al. 2020, Castleberry et al. 1981). Zumeist treten Übelkeit, Erbrechen und gelegentlich eine Mukositis auf (Castleberry et al. 1981). Auch bei Cytarabin kann es zu einer reversiblen Leberwerterhöhung oder Nierenfunktionsstörung kommen (Doval et al. 2020). Unter Cytarabintherapie können Schäden an der Hornhaut und dermatologische Nebenwirkungen, wie ein Exanthem oder das Hand-Fuß-Syndrom, auftreten (Doval et al. 2020). Außerdem kann es ein Cytarabinsyndrom, welches mit Fieber, Myalgie und Knochenschmerzen einhergeht, hervorrufen. Gelegentlich treten bei diesem zusätzlich eine Konjunktivitis, Brustschmerzen oder ein Erythem auf (Castleberry et al. 1981).

G-CSF: Ziele der Therapie mit G-CSF sind die Verkürzung der therapieassoziierten Neutropeniedauer und die Erhöhung der Sensitivität der leukämischen Blasten auf die verabreichte Chemotherapie (Hiddemann et al. 1994). Häufige Nebenwirkungen von G-CSF sind Knochenschmerzen und Myalgien (Pinto et al. 2007).

#### 4.7.6 neue Therapien der AML

Aufgrund des zunehmenden Verständnisses der Biologie und insbesondere der molekulargenetischen Eigenschaften der AML befinden sich derzeit zahlreiche neue Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen in der Entwicklung und teilweise bereits in der klinischen Anwendung (Röllig 2019). Beispiele hierfür sind Venetoclax, Gemtuzumab Ozogamicin, CPX-351 sowie FLT3- und Isocitratdehydrogenase (IDH) - Inhibitoren.

Venetoclax verursacht durch die selektive „B-cell-lymphoma-2“ (Bcl-2) - Inhibition den Zelltod von Leukämiezellen und stellt bei Patienten, welche für eine intensive Chemotherapie ungeeignet sind, in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen (z.B. Azacitidin) oder LODAC eine gute Therapieoption dar (Bose et al. 2017, Jonas und Pollyea 2019, Wei et al. 2020, DiNardo et al. 2020). Seit Mai 2021 ist die Kombination von Venetoclax und Azacitidin für die Erstlinientherapie bei Patientin ohne Möglichkeit einer intensiven Chemotherapie zugelassen.

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein anti-CD33-Antikörper, welcher mit dem Zellgift Calicheamicin konjugiert ist (Ricart 2011). Die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zur klassischen Induktionstherapie nach dem 7+3-Schema führt bei Patienten mit einer niedrigen oder intermediären ELN-Risikogruppe zu einer Reduktion des Rezidivrisikos und einem verbesserten OS (Juliette et al. 2019).

Bei CPX-351 handelt es sich um eine liposomale Formulierung von Cytarabin und Daunorubicin (Mayer et al. 2006). Mittels CPX-351 kann verglichen zur Standardinduktionstherapie bei Patienten mit neudiagnostizierter sAML oder tAML eine höhere CR-Rate und ein längeres OS erreicht werden (Lancet et al. 2021).

Weiterhin stehen bei Patienten mit FLT3-Mutationen zugelassene zielgerichtete FLT3-Inhibitoren zur Verfügung. Der Multikinase-Inhibitor Midostaurin verhindert die Zellproliferation und induziert die Apoptose in Zellen mit FLT3-Mutation (Kim und Williams 2018). Bei Patienten, die eine FLT3-Mutation aufweisen, wird Midostaurin zusätzlich zur Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, welche für ein Jahr durchgeführt wird, appliziert. Damit wird ein längeres medianes OS erreicht (Stone et al. 2017). Ein weiterer



FLT3-Inhibitor ist Gilteritinib, welcher im Rezidiv bei Patienten mit FLT3-mutierter AML zugelassen ist (Perl et al. 2019).

Bei 10-20% der Patienten besteht eine IDH-Genmutation (Röllig 2019). Mittels IDH1-Inhibitor Ivosidenib oder IDH2-Inhibitor Enasidenib konnte in frühen Studien eine CR-Rate von 25-30% bei mehrfach r/r AML nachgewiesen werden (Röllig 2019).

## **5 Ziele der Arbeit**

Es existiert eine Vielzahl von Re-Induktionstherapieregimen zur Behandlung der r/r AML, jedoch existieren nur sehr wenige Studien zur Re-Induktionstherapie nach dem MitoFLAG-Therapie regime. Die Hauptziele der Arbeit sind daher Therapieansprechen und Überleben nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie bei Patienten mit r/r AML zu untersuchen. Hierfür wurden Patienten ausgewählt, bei welchen zwischen Januar 2009 und Dezember 2019 eine AML erstdiagnostiziert wurde und welche mittels MitoFLAG-Re-Induktionstherapie am Universitätsklinikum Jena behandelt wurden. Zudem wird der Einfluss von verschiedenen patienten- und AML-spezifischen Faktoren auf das Erreichen einer CR nach erfolgter Re-Induktionstherapie untersucht. Ein weiteres Ziel ist die Analyse der Folgetherapien, besonders der allo-SZT, und des nachfolgenden Remissionsstatus. Von besonderem Interesse sind außerdem das OS, EFS und RFS nach erfolgter MitoFLAG-Therapie, unter anderem in Abhängigkeit vom Remissionsstatus und der Durchführung einer allo-SZT. Hierbei wird ein Vergleich insbesondere des Therapieansprechens und Überlebens mit der ebenfalls am Universitätsklinikum Jena durchgeführten hAC-Re-Induktionstherapie bei Patienten mit r/r AML hergestellt. Eine weitere Intention der Arbeit ist die Analyse der nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie aufgetretenen Toxizitäten.

## **6 Material und Methoden**

### **6.1 Studientyp und Patientenkollektiv**

Es erfolgte die retrospektive Analyse von 66 Patienten, bei welchen eine AML im Zeitraum von Januar 2009 bis einschließlich Dezember 2019 erstdiagnostiziert wurde und welche im Erkrankungsverlauf eine MitoFLAG-Re-Induktionstherapie am Universitätsklinikum Jena erhielten. Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die im oben genannten Zeitraum dieser Therapie zugeführt wurden. Das Alter der rekrutierten Patienten zum Zeitpunkt der AML-ED lag zwischen 20 und 71 Jahren (Median 55 Jahre, Mittelwert 52,7 Jahre). Zu Beginn der Re-Induktionstherapie mit MitoFLAG waren die Patienten zwischen 21 und 71 Jahre alt (Median 56 Jahre, Mittelwert 53,4 Jahre). Bei den rekrutierten Patienten handelt es sich um 32 Männer und 34 Frauen. Die Nachbeobachtung des Patientenkollektivs erfolgte bis Ende April 2020. Die mediane Nachbeobachtungszeit, bezogen auf den Beginn der MitoFLAG-Therapie, betrug 54 Monate.

### **6.2 Datenerhebung**

Die Genehmigung der Datenerhebung und -auswertung durch die lokale Ethikkommission liegt vor. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Krankenhausinformationssysteme SAP (Dokumentation der durchgeführten Diagnostik), Lauris (Laborprogramm), COPRA (elektronische Patientenakte), Emil (Anamnese, klinische Untersuchungsbefunde) und Zenzy (Zytostatika-Organisationsprogramm) sowie mittels Durchsicht von analogen Archivakten. Bei einigen Patienten wurde die initiale AML-Therapie in externen Krankenhäusern und die MitoFLAG-Therapie am Universitätsklinikum Jena durchgeführt. In diesen Fällen wurden die initialen Daten durch Kontaktierung der Hausärzte und der primär behandelnden Ärzte vervollständigt. Teilweise waren bei diesen Patienten nicht alle bei ED zu erfassenden Daten in den verfügbaren Dokumenten eruierbar. Zudem war die Datenerhebung bei einigen Patienten, vor allem bei solchen mit länger zurückliegender ED, aufgrund einer ungenügenden Dokumentation erschwert. Dies betrifft unter anderem den ECOG-Performance-Status, initiale Laborparameter, den initialen medullären Blastengehalt sowie molekulargenetische Mutationen zum Zeitpunkt der ED aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch nicht routinemäßig durchgeführten molekulargenetischen Diagnostik. Als Datum der ED bzw. des Rezidivs wurde der Tag der entsprechenden Knochenmarkpunktion festgelegt. Waren nur Monat und Jahr der Knochenmarkpunktion bekannt, so wurde der erste des Monats als ED- bzw. Rezidivdatum berücksichtigt. Die Verwaltung der Literaturquellen erfolgte mit Hilfe der EndNote Literaturdatenbank, Version X9.

Folgende Parameter wurden erhoben:

allgemeine Daten:

- Geschlecht
- Geburtsdatum

ED:

- Datum der Knochenmarkpunktion bei ED
- Alter bei ED
- ECOG-Performance-Status
- AML-Typ (*de novo*, sAML, tAML)
- Karyotyp und molekulargenetische Aberrationen (vor allem NPM1- und FLT3-Mutation)
- FAB-, WHO-, ELN- und zytogenetische Klassifikation
- Laborparameter: Leukozytenzahl, LDH, peripherer Blastengehalt
- zytologischer Blastengehalt (bei *punctio sicca*: histologischer Blastengehalt)

initiale AML-Therapie:

- Vorphasetherapie
- Induktions- und Konsolidierungstherapie
- Remissionsstatus anhand der Knochenmarkpunktion:
  - an Tag 15 nach Induktionstherapie
  - zwischen Tag 26 und 79 (im Median 43 Tage) nach Induktionstherapie
  - nach jedem folgenden Therapiekurs

MitoFLAG-Therapie:

- Datum des MitoFLAG-Therapiebeginns
- Alter bei Therapiebeginn
- Indikation (therapierefraktäre AML, Früh- oder Spätrezidiv)
- Remissionsstatus anhand der Knochenmarkpunktion:
  - an Tag 15 nach MitoFLAG-Therapie
  - zwischen Tag 24 und 94 (im Median 44 Tage) nach MitoFLAG-Therapie
  - nach jedem folgenden MitoFLAG-Therapiekurs

Folgetherapien nach MitoFLAG-Therapie:

- MitoFLAG-Konsolidierungstherapie und Remissionsstatus
- allo-SZT:
  - Datum
  - Alter bei allo-SZT
  - Remissionsstatus vor allo-SZT

- HLA-Allel-Übereinstimmung
  - Art der Transplantation (periphere Blutstammzellen oder KM)
  - Konditionierungsprotokoll (myeloablativ versus intensitätsreduziert)
  - nach Sorror modifizierter Komorbiditäts-Score (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, HCT-CI)
  - akute und chronische GvHD inklusive Gradeinteilung
  - TRM und NRM
- Zeitpunkt und Folgetherapien bei Therapierefraktärität, Progress oder Rezidiv nach MitoFLAG-Therapie inklusive Remissionsstatus

Toxizitäten nach MitoFLAG-Therapie inklusive Schweregrade:

- Anzahl der Tage vom MitoFLAG-Therapiebeginn bis neutrophile Granulozyten > 0,5 Gpt/L und Anzahl der Tage mit neutrophilen Granulozyten  $\leq$  0,5 Gpt/L
- Infektion
- Diarrhoe
- Erbrechen
- Mukositis
- kardiale Toxizität
- Transaminasenerhöhung bzw. hepatische Toxizität
- Kreatininerhöhung bzw. renale Toxizität
- Hauttoxizität
- Myalgie
- neurologische Toxizität

Überleben/Tod:

- Todeszeitpunkt und -ursache (inklusive MitoFLAG- und allo-SZT-assoziiertes Ursache)
- Überlebende: Zeitpunkt letzter Nachbeobachtung und entsprechender Remissionsstatus

## **6.3 Diagnostik**

### 6.3.1 Molekular- und Zytogenetik

Zur molekular- und zytogenetischen Analyse wurden leukämische Blasten aus dem Knochenmarkblut bzw. bei *punctio sicca* aus dem PB extrahiert. Zur zytogenetischen Analyse erfolgte die Giemsa-Färbung von 20 kondensierten Metaphasechromosomen (McGowan-Jordan et al. 2021). Der resultierende Karyotyp wurde nach dem „International System for Human Cytogenomic Nomenclature“ klassifiziert (McGowan-Jordan et al. 2021). Dabei handelt es sich um ein international gültiges zytogenetisches Nomenklatorsystem, mit dem alle

numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen beschrieben werden können. Zum Zeitpunkt der AML-ED erfolgte zudem die Analyse mehrerer AML-typischer molekulargenetischer Veränderungen, unter anderem der NPM1-, FLT3- und CEBPA-Mutation, um eine Einteilung anhand der ELN-Klassifikation in die günstige, intermediäre und ungünstige Risikogruppe vornehmen zu können (Döhner et al. 2017). Bei einigen Patienten war keine ELN-Klassifikation möglich, da keine Mutationsanalyse erfolgt war. Daher wurde zusätzlich eine rein zytogenetische Klassifikation in Anlehnung an Grimwade et al. (s. Tab. 5) vorgenommen (Grimwade et al. 2010, Grimwade et al. 1998).

Risikogruppe	Zytogenetik	Bemerkung
<b>günstig</b>	t(15;17)(q22;q21) t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13;q22) oder t(16;16)(p13;q22)	alleine oder in Kombination mit anderen zytogenetischen Veränderungen
<b>intermediär</b>	normaler Karyotyp oder nicht als günstig oder ungünstig klassifizierte zytogenetische Veränderungen	
<b>ungünstig</b>	-5, del(5q), add(5q) -7, del(7q), add(7q) abn(3q) (außer t(3;5)(q21~25;q31~35)) inv(3)(q21;q26)/ t(3;3)(q21;q26) t(6;11)(q27;q23) t(10;11)(p11~13;q23) t(11q23) (außer t(9;11)(p21~22;q23) und t(11;19)(q23;p13)) t(9;22)(q34;q11) -17, abn(17p) komplex aberranter Karyotyp (≥ 4 unverwandte Abnormalitäten)	alleine oder in Kombination mit anderen intermediären oder ungünstigen zytogenetischen Veränderungen

Tab. 5 zytogenetische Klassifikation, (Grimwade et al. 1998, Grimwade et al. 2010)

### 6.3.2 Knochenmarkzytologie und -histologie

Mittels Knochenmarkzytologie wurde der medulläre Blastengehalt bestimmt. Bei der in den zytologischen Befunden häufig verwendeten Formulierung „subtotale

Blasteninfiltration“ ohne Angabe des prozentualen Blastenteils wurde ein medullärer Blastengehalt von 90% angenommen. Lag eine *punctio sicca* vor, so wurde der mittels Knochenmarkhistologie ermittelte Blastenteil berücksichtigt.

## **6.4 Chemotherapieprotokolle**

### 6.4.1 Induktions- und Konsolidierungstherapien bei ED

Die Mehrzahl der Induktions- und Konsolidierungstherapien erfolgte nach den Protokollen der OSHO. Patienten, die zum Zeitpunkt der ED 60 Jahre oder jünger waren, wurden nach dem Protokoll der AML96- oder AML2002-Studie behandelt, welches intermediär dosiertes Cytarabin in Kombination mit Idarubicin beinhaltet (1g/m<sup>2</sup> Cytarabin (Tag 1, 3, 5, 7 - aller 12h), 12mg/m<sup>2</sup> Idarubicin (Tage 1-3)) (Büchner et al. 2012). Der erste Konsolidierungstherapiekurs entspricht dabei dem der Induktionstherapie (Büchner et al. 2012). Patienten, die älter als 60 Jahre waren, wurden nach dem Protokoll der AML97- oder AML 2004-Studie therapiert, bei welchem Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron appliziert wird (1g/m<sup>2</sup> Cytarabin (Tag 1, 3, 5, 7 - aller 12h), 10mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron (Tage 1-3)) (Scholl et al. 2008, Kahl et al. 2016). Bei über 60-jährigen Patienten erfolgt eine Dosisreduktion der Konsolidierungstherapie (0,5g/m<sup>2</sup> Cytarabin (Tag 1, 3, 5 - aller 12h), 10mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron (Tag 1, 2) (Scholl et al. 2008, Kahl et al. 2016). Zudem wurde die Induktionstherapie nach dem 7+3-Protokoll appliziert (kontinuierliche Cytarabininfusion über 7 Tage (100mg/m<sup>2</sup>/Tag) und 45mg/m<sup>2</sup> Daunorubicin (Tage 1-3)) (De Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016). Die Konsolidierungstherapie erfolgt hierbei mit hoch dosiertem Cytarabin (3g/m<sup>2</sup> Cytarabin (Tage 1, 3, 5 - aller 12h) (Dombret und Gardin 2016). Jeweils einmalig wurden CPX-351 und all-trans-Retinsäure, Idarubicin, Cytarabin und G-CSF als Induktionstherapie verabreicht.

### 6.4.2 MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Die MitoFLAG-Therapie (s. Tab. 6) beinhaltet die Substanzen Mitoxantron, Fludarabin, Cytarabin und G-CSF. An den Tagen 1-5 erfolgt die zweimal tägliche Applikation der 15-minütigen Infusion von 15mg/m<sup>2</sup> Fludarabin im Abstand von 12 Stunden. Mit vierstündigem Abstand zur Fludarabininfusion wird 1g/m<sup>2</sup> Cytarabin über 3 Stunden verabreicht. Cytarabin wird ebenfalls zweimal täglich im Intervall von 12 Stunden an den Tagen 1-5 appliziert (Cytarabin-Bolus-Applikation). Die Gabe von 7 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron erfolgt als Kurzinfusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 3 und 5. Die einmal tägliche subkutane Applikation von 5µg/kg G-CSF wird an Tag 0 (einen Tag vor Start der Chemotherapie) begonnen und bis zum Erreichen einer neutrophilen Granulozytenzahl von  $\geq 0,5$  Gpt/L fortgeführt.

Tag und Stunde	Fludarabin 15mg/m <sup>2</sup>	Cytarabin 1g/m <sup>2</sup>	Mitoxantron 7mg/m <sup>2</sup>	G-CSF 5µg/kg/Tag
Tag 1, Stunde 0	x			einmal tägliche subkutane Gabe ab Tag 0 (vor Therapiebeginn), bis die neutrophile Granulozytenzahl ≥ 0,5 Gpt/L beträgt
Tag 1, Stunde 4		x		
Tag 1, Stunde 11			x	
Tag 1, Stunde 12	x			
Tag 1, Stunde 16		x		
Tag 2, Stunde 0	x			
Tag 2, Stunde 4		x		
Tag 2, Stunde 12	x			
Tag 2, Stunde 16		x		
Tag 3, Stunde 0	x			
Tag 3, Stunde 4		x		
Tag 3, Stunde 11			x	
Tag 3, Stunde 12	x			
Tag 3, Stunde 16		x		
Tag 4, Stunde 0	x			
Tag 4, Stunde 4		x		
Tag 4, Stunde 12	x			
Tag 4, Stunde 16		x		
Tag 5, Stunde 0	x			
Tag 5, Stunde 4		x		
Tag 5, Stunde 11			x	
Tag 5, Stunde 12	x			
Tag 5, Stunde 16		x		

Tab. 6 MitoFLAG-Protokoll mit Cytarabin-Bolus-Applikation, Quelle: Apotheke Universitätsklinikum Jena/Zenzy

## 6.5 Remissionsbeurteilung und Remissionskriterien

Die erste Remissionsbeurteilung nach der initialen Induktionstherapie erfolgte an Tag 15 nach Therapiebeginn mittels Knochenmarkpunktion. 26 bis 79 Tage (Median 43 Tage) nach der Induktionstherapie wurde eine erneute Remissionsbeurteilung mittels zytologischer, histologischer und gegebenenfalls molekular- und zytogenetischer Diagnostik durchgeführt. Weitere Remissionskontrollen fanden jeweils nach dem nächsten Induktions- oder Konsolidierungskemotherapiekurs und nach Chemotherapiebeendigung im vierteljährlichen Intervall statt. Zudem erfolgten sowohl vor als auch nach der allo-SZT Remissionskontrollen. Die im Anschluss an die allo-SZT durchgeführten Remissionskontrollen wurden zunächst im monatlichen Intervall mit Intervallspreizung im Verlauf durchgeführt.



Als therapierefraktär auf die Induktionstherapie wurden Patienten kategorisiert, wenn sie in der Tag15-Knochenmarkpunktion keine Blastenclearance oder wenn sie in der Remissionsbeurteilung nach Abschluss der Induktionstherapie keine CR/CRi (stattdessen eine PR oder eine BP) aufwiesen.

Die Remissionsbeurteilungen (s. Tab. 7) nach der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie wurden ebenfalls an Tag 15 sowie zwischen Tag 24 und 94 nach Therapiebeginn (Median 44 Tage) durchgeführt. Weitere Remissionskontrollen erfolgten in Abhängigkeit vom Remissionsstatus und der Folgetherapie.

<b>Remissionsbeurteilung</b>	<b>Kriterien</b>
<b>CR</b>	Blasten im KM < 5%, keine peripheren Blasten, keine Auerstäbchen, kein extramedullärer Befall, absolute Neutrophilenzahl $\geq 1$ Gpt/L, Thrombozytenzahl $\geq 100$ Gpt/L
<b>CRi</b>	Blasten im KM < 5%, keine peripheren Blasten, keine Auerstäbchen, kein extramedullärer Befall, absolute Neutrophilenzahl < 1 Gpt/L oder Thrombozytenzahl < 100 Gpt/L
<b>PR</b>	5-25 % Blasten im KM und Reduktion der Blasten im KM um mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert, keine peripheren Blasten, keine Auerstäbchen, kein extramedullärer Befall, absolute Neutrophilenzahl $\geq 1$ Gpt/L, Thrombozytenzahl $\geq 100$ Gpt/L
<b>Tag15-Punktion: keine Blastenclearance Blastenclearance</b>	> 5% Blasten im KM in der Tag15-Knochenmarkpunktion ≤ 5% Blasten im KM in der Tag15-Knochenmarkpunktion
<b>BP</b>	> 25 % Blasten im KM oder Reduktion der Blasten im KM um < 50 % im Vergleich zum Ausgangswert
<b>Therapierefraktärität</b>	keine Blastenclearance in der Tag15-Knochenmarkpunktion oder keine CR/CRi nach Abschluss der intensiven (Re-) Induktionstherapie, nur anwendbar auf Patienten, die mindestens die ersten 7 Tage nach Ende des 1. (Re-)Induktionstherapiekurses überleben bzw. nicht in Aplasie nach (Re-)Induktionstherapie versterben
<b>Rezidiv</b>	Auftreten folgender Kriterien nach vorheriger CR/CRi: Anstieg der Blasten im KM auf $\geq 5$ % oder Wiederauftreten von Blasten im PB oder Ausbildung einer extramedullären Erkrankung; Frührezidiv: innerhalb von 12 Monaten nach CR/CRi Spätrezidiv: nach über 12 Monaten nach CR/CRi

Tab. 7 Remissionsbeurteilung der AML, (Döhner et al. 2017, Cheson et al. 2003)

## 6.6 Endpunkte

In Tab. 8 sind die berücksichtigten Endpunkte definiert. Zur Berechnung des OS nach Durchführung einer allo-SZT wurde als Startzeitpunkt das Datum der allo-SZT verwendet. Für das RFS nach allo-SZT wurde das Datum der Knochenmarkpunktion mit Nachweis der CR/CRi, welche zuletzt vor der allo-SZT durchgeführt wurde, herangezogen.

Endpunkt	Kriterien
<b>OS</b>	Zeitraum zwischen Re-Induktionstherapiebeginn und Tod jeglicher Ursache, Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus zum Zeitpunkt der letzten Verlaufskontrolle wurden zensiert, das Zensurdatum entspricht dem Tag, an dem der Patient zuletzt nachweislich am Leben war
<b>RFS (entspricht leukämiefreiem Überleben)</b>	gilt nur für Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben: Zeitraum zwischen Tag der Remission und Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, Patienten mit unbekanntem Rezidiv- oder Überlebensstatus zum Zeitpunkt der letzten Verlaufskontrolle wurden zensiert, das Zensurdatum entspricht dem Tag der letzten Untersuchung
<b>EFS</b>	Zeitraum zwischen Re-Induktionstherapiebeginn und: - Nachweis Therapierefraktärität nach Re-Induktionstherapie oder - Rezidiv nach CR/CRi oder - Tod jeglicher Ursache, Patienten mit unbekanntem Ereignisstatus zum Zeitpunkt der letzten Verlaufskontrolle wurden zensiert, das Zensurdatum entspricht dem Tag der letzten Untersuchung

Tab. 8 Endpunkte, (Döhner et al. 2017)

## 6.7 allo-SZT

### 6.7.1 Komorbiditätsscore vor allo-SZT

Der HCT-CI, welcher von Sorror et al. modifiziert wurde (s. Tab. 9), dient der Abschätzung des Auftretens einer NRM nach allo-SZT (Sorror et al. 2005). Dabei gehen 0 Punkte mit einem geringen, 1-2 Punkte mit einem mittleren und 3 oder mehr Punkte mit einem hohen Risiko für eine NRM einher (Sorror et al. 2005).

Komorbidität	Beschreibung	Punkte
<b>Arrhythmie</b>	Vorhofflattern, Vorhofflimmern, Sick-Sinus-Syndrom, ventrikuläre Arrhythmien	1
<b>Herzerkrankung</b>	koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Ejektionsfraktion $\leq 50\%$	1
<b>entzündliche Darmerkrankung</b>	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	1

<b>Diabetes</b>	bei medikamentöser Therapienotwendigkeit	1
<b>zerebrovaskuläre Erkrankung</b>	transiente ischämische Attacke, Insult	1
<b>psychische Erkrankung</b>	Depression oder Angststörung mit psychiatrischer Konsultations- oder Therapienotwendigkeit	1
<b>leichte Lebererkrankung</b>	chronische Hepatitis, Bilirubin bis zum 1,5-fachen OGW, Transaminasen bis zum 2,5-fachen OGW	1
<b>Adipositas</b>	Body-Mass-Index > 35kg/m <sup>2</sup>	1
<b>Infektion</b>	Notwendigkeit antimikrobieller Therapie über den Tag der Transplantation hinaus	1
<b>rheumatische Erkrankung</b>	systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica, Mischkollagenose	2
<b>Duodenal- oder Magenulkus</b>	bei Therapienotwendigkeit	2
<b>moderate bis schwere Nierenerkrankung</b>	Serumkreatinin > 2mg/dl, Dialysepflichtigkeit, vorherige Nierentransplantation	2
<b>moderate Lungenerkrankung</b>	DLCO und/oder FEV1 66-80%, Dyspnoe bei geringer Belastung	2
<b>schwere Lungenerkrankung</b>	DLCO und/oder FEV1 ≤ 65%, Ruhedyspnoe, Sauerstoffnotwendigkeit	3
<b>schwere Lebererkrankung</b>	Leberzirrhose, Bilirubin > 1,5-facher OGW, Transaminasen > 2,5-facher OGW	3
<b>solide Tumore</b>	alle früher therapierten Tumore außer „Nichtmelanom-Hauttumore“	3
<b>Herzklappenerkrankungen</b>	alle Klappenerkrankungen außer Mitralklappenprolaps	3

Tab. 9 HCT-CI, modifiziert nach Sorrow et al., (Sorrow et al. 2005); OGW= oberer Grenzwert; DLCO= Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FEV1= Einsekundenkapazität

### 6.7.2 GvHD

Manifestierte sich die GvHD innerhalb der ersten 100 Tage nach allo-SZT, wurde sie als akute GvHD, nach über 100 Tagen als chronisch klassifiziert (Ramachandran et al. 2019). Die Diagnose der GvHD wurde entweder klinisch gestellt oder mittels Biopsie gesichert. Waren mehrere Organe von der akuten GvHD betroffen, so wurde der höchste Grad der GvHD für die Datenauswertung berücksichtigt. Die Gradeinteilung der akuten GvHD erfolgte anhand der in Tab. 10 aufgeführten Kriterien.

<b>Grad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Haut</b>	kein Erythem	makulopapulöses Exanthem < 25% der KÖF	makulopapulöses Exanthem 25-50% der KÖF	makulopapulöses Exanthem >50% der KÖF	generalisierte Erythrodermie (> 50% der KÖF) und Bullae und Desquamation > 5% der KÖF
<b>Leber (Bilirubin)</b>	< 2mg/dl	2 bis 3 mg/dl	> 3 bis 6 mg/dl	> 6 bis 15 mg/dl	> 15mg/dl
<b>Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe pro Tag)</b>	< 500 ml/Tag oder < 3 Episoden pro Tag	500 bis < 1000 ml/Tag oder 3 bis 4 Episoden pro Tag	1000 bis < 1500 ml/Tag oder 5 bis 7 Episoden pro Tag	> 1500 ml/Tag oder > 7 Episoden pro Tag	akutes Abdomen mit oder ohne Ileus oder stark blutigem Stuhl

Tab. 10 Gradeinteilung der akuten GvHD, (Harris et al. 2016); KÖF= Körperoberfläche

Die organspezifische Gradeinteilung der chronischen GvHD erfolgte anhand der in Tab. 11 aufgeführten Kriterien.

<b>Grad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Hautveränderungen</b>	keine	1-18% der KÖF	19-50% der KÖF	> 50% der KÖF
<b>Hautmerkmale</b>	keine Veränderungen	lichenoide oder Ichthyosis-artige Veränderungen ohne sklerodermiforme Veränderungen	oberflächliche sklerodermiforme Veränderungen, Faltenbildung noch möglich	tiefe Sklerose, keine Faltenbildung möglich, eingeschränkte Beweglichkeit, Ulzerationen
<b>Gelenke und Faszien</b>	keine Symptome	milde Steifheit der Arme und Beine, leichte Bewegungseinschränkung ohne Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkkontrakturen, Erythem durch Fasciitis, moderate Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Gelenkkontrakturen mit erheblicher Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens

<b>Mundschleimhaut</b>	keine Symptome	milde Symptome mit typischen Veränderungen, normale orale Ernährung möglich	moderate Symptome mit typischen Veränderungen und partieller Einschränkung der oralen Ernährung	schwere Symptome mit typischen Veränderungen mit erheblicher Einschränkung der oralen Ernährung
<b>Augen</b>	keine Symptome	milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens, $\leq 3$ -mal täglich Augentropfen notwendig	moderate symptomatische Augentrockenheit mit partieller Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens, $> 3$ -mal täglich Augentropfen oder Verschluss des Tränenkanals notwendig, keine Beeinträchtigung des Sehvermögens	schwere symptomatische Augentrockenheit mit erheblicher Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens, arbeitsunfähig wegen okulären Symptomen, Sehverlust
<b>Genitaltrakt</b>	keine Symptome	milde Veränderungen mit oder ohne Symptome bei der Untersuchung	moderate Veränderungen mit oder ohne Symptome bei der Untersuchung	schwere Veränderungen mit oder ohne Symptome bei der Untersuchung
<b>Lunge</b>	keine Symptome, FEV1 $\geq 80\%$	milde Symptome (Dyspnoe beim Treppensteigen), FEV1 = 60-79%	moderate Symptome (Dyspnoe beim Gehen auf ebenem Grund), FEV1 = 40-59%	schwere Symptome, (Ruhedyspnoe), Sauerstoffbedarf, FEV1 $\leq 39\%$
<b>Leber</b>	Bilirubin und ALAT normal, AP $< 3$ -facher OGW	Bilirubin normal und ALAT $\geq 3$ - bis 5-facher OGW oder AP $\geq 3$ -facher OGW	Bilirubin erhöht, aber $\leq 3$ mg/dl oder ALAT $> 5$ -facher OGW	Bilirubin $> 3$ mg/dl

<b>Gastrointestinal- trakt</b>	keine Sym- ptome	Symptome ohne signifikanten Gewichtsverlust ( $< 5\%$ )	Symptome mit Gewichtsverlust von 5-15% oder moderate Diarrhoe ohne signifikante Beeinträchtigung des täglichen Lebens	Symptome mit Gewichtsverlust $> 15\%$ oder parenterale Zusatznahrung oder ösophageale Dilatation erforderlich oder schwere Diarrhoen mit signifikanter Beeinträchtigung des täglichen Lebens
zum Beispiel: - Ösophagus- striktur - Dysphagie - Anorexie - Übelkeit - Erbrechen - Diarrhoe - Gewichtsverlust				

Tab. 11 Gradeinteilung der chronischen GvHD, (Jagasia et al. 2015); AP= Alkalische Phosphatase; ALAT= Alanin-Aminotransferase

Aus den Punkten der einzelnen Organbeteiligungen der chronischen GvHD wird ein globaler GvHD-Score berechnet. Nach diesem liegt eine milde chronische GVHD vor, wenn bis zu zwei Organe maximal erstgradig betroffen sind und keine Lungenbeteiligung besteht (Jagasia et al. 2015). Eine moderate chronische GvHD liegt vor, wenn drei oder mehr Organe maximal erstgradig betroffen sind, wenn bei mindestens einem Organ (abgesehen von der Lunge) eine zweitgradige Beteiligung besteht oder wenn eine erstgradige Lungenbeteiligung vorhanden ist. Wenn bei mindestens einem Organ eine drittgradige Beteiligung oder eine mindestens zweitgradige Lungenbeteiligung nachweisbar ist, handelt es sich um eine schwere chronische GvHD (Jagasia et al. 2015).

### 6.7.3 Definition der TRM und der NRM

Die TRM und NRM wurden sowohl für die MitoFLAG-Therapie als auch für die allo-SZT erhoben. Patienten, die an therapieassoziierten Komplikationen verstarben, wurden im Rahmen der TRM berücksichtigt (Styczyński et al. 2020, Fuerst et al. 2018). Alle Patienten, die nach der allo-SZT bzw. MitoFLAG-Therapie unabhängig von der Todesursache in CR verstarben, wurden im Rahmen der NRM berücksichtigt (Fuerst et al. 2018).

### **6.8 Toxizitätsbeurteilung**

Zur Beurteilung der hämatologischen Toxizität wurden die Anzahl der Tage von Beginn der MitoFLAG-Therapie bis zu einem Anstieg der neutrophilen Granulozytenzahl über 0,5 Gpt/L

sowie die Anzahl der Tage mit einer neutrophilen Granulozytenzahl von  $\leq 0,5$  Gpt/L erhoben. Die Beurteilung der nicht-hämatologischen Toxizitäten erfolgte anhand der fünften Version der CTCAE. Der Auszug der in dieser Arbeit berücksichtigten Toxizitäten findet sich im Anhang. Im Rahmen der CTCAE-Klassifikation werden fünf Gradeinteilungen vorgenommen. Je höher der Grad, desto schwerwiegender ist das unerwünschte Ereignis. Grad 5 entspricht dabei dem Tod durch entsprechende Toxizität (Freites-Martinez et al. 2021). Im betrachteten Patientenkollektiv wurden Infektionen, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Myalgie, kardiale, hepatische, renale, Haut- und neurologische Toxizitäten berücksichtigt. Dabei wurden Toxizitäten nach CTCAE-Grad 1 und 2 als geringgradig und nach CTCAE-Grad 3 und 4 als höhergradig bezeichnet.

Entgegen den CTCAE wurden Kopfschmerzen nicht als neurologische Toxizität gewertet, da diese häufig in klinisch eindeutigen Zusammenhang mit Fieberepisoden auftraten und es sich hierbei um ein relativ unspezifisches Symptom handelt.

Die entsprechenden Laborparameter wurden vom Tag des Therapiebeginns bis zum Tod oder zum Beginn der Folgetherapie erhoben. Bei einzelnen Toxizitäten konnten keine Angaben gemacht werden, da notwendige Laborparameter nicht oder deutlich verzögert erhoben wurden oder da anhand der zur Verfügung stehenden Dokumente keine Rückschlüsse auf die Toxizitäten möglich waren.

## **6.9 Vergleich mit hAC-Re-Induktionstherapie**

Die bereits publizierten Daten zur iAC- (intermediär dosiertes Cytarabin und Cyclophosphamid) bzw. hAC-Re-Induktionstherapie an einem Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Jena wurden für die statistische Analyse um fehlende Parameter ergänzt (Schnetzke et al. 2014). Schnetzke et al. analysierten 60 Patienten mit r/r AML, welche die Kombination aus Cytarabin und Cyclophosphamid in intermediärer oder hoher Dosis als Re-Induktionstherapieprotokoll zwischen Oktober 2000 und Januar 2013 erhielten (Schnetzke et al. 2014). Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit der Cytarabindosis wurde zum Vergleich mit der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie die Gruppe, welche mit hoch dosiertem Cytarabin und Cyclophosphamid therapiert wurde, herangezogen. Ein Patient der hAC-Kohorte, der sowohl mit MitoFLAG als auch hAC therapiert wurde, wurde in der Analyse nicht berücksichtigt. Ebenso wurden 4 Patienten der MitoFLAG-Kohorte, welche vor oder nach der MitoFLAG-Therapie mit hAC behandelt wurden, von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt wurden somit 22 Patienten der hAC-Kohorte und 62 Patienten der MitoFLAG-Kohorte zur Analyse herangezogen. Das Alter des hAC-Patientenkollektivs zu Therapiebeginn betrug

zwischen 21 und 56 Jahren (Median 40 Jahre, Mittelwert 37 Jahre). Es handelte sich um 11 Männer und 11 Frauen. Die mediane Nachbeobachtungszeit, welche mittels reverser Kaplan-Meier-Methode ermittelt wurde, betrug 188 Monate (15,7 Jahre), bezogen auf den Beginn der hAC-Therapie.

### **6.10 statistische Auswertung**

Zur Datenauswertung und statistischen Analyse wurde das Statistikprogramm SPSS, Version 24, verwendet. Bei einem Großteil der qualitativen Merkmale, wie z.B. der Patientencharakteristika oder dem Anteil der allogenen transplantierten Patienten, erfolgten absolute und relative Häufigkeitsangaben. Die quantitativen Merkmale wurden durch den Median und die Spannweite näher beschrieben.

Um den Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen, wie z.B. der Leukozytenzahl oder der ELN-Subkategorie, von der abhängigen Variablen „CR/CRi nach MitoFLAG-Therapie“ zu untersuchen, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Aufgrund der geringen Patientenzahl erfolgte zunächst die univariate binär logistische Regression. Da nur ein Merkmal einen statistisch signifikanten Zusammenhang aufzeigte, wurde von einer multivariaten binär logistischen Regression abgesehen. Bei der univariaten logistischen Regression wurde das aktuelle Modell, welches die unabhängige Variable berücksichtigt, mit dem Nullmodell, bei welchem die unabhängige Variable nicht berücksichtigt wurde, verglichen. In diesem Zusammenhang erfolgte ein Likelihood-Quotienten-Chi-Quadrat-Test, mit welchem beurteilt wurde, ob das aktuelle oder das Nullmodell zur Vorhersage einer CR/CRi besser geeignet ist. Mit Hilfe des Nagelkerke R-Quadrat-Tests wurde die Testgüte beurteilt. Anschließend wurden der Regressionskoeffizient, das Signifikanzniveau, die Odds Ratio und das 95%-Konfidenzintervall zur weiteren Interpretation herangezogen.

Die Analyse des OS, EFS und RFS erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurde untersucht, ob statistisch signifikante Unterschiede im OS bzw. EFS in unterteilten Subgruppen bestehen.

Zur Bestimmung der medianen Nachbeobachtungszeit wurde die reverse Kaplan-Meier-Methode angewendet.

Beim deskriptiven Vergleich mit dem hAC-Patientenkollektiv wurden zusätzlich zu oben erwähnten Methoden der Chi-Quadrat-Test bzw. bei einer Fallzahl von unter 5 Patienten pro Subgruppe der exakte Test nach Fisher angewandt.



## **7 Ergebnisse**

### **7.1 Patientencharakteristika der MitoFLAG-Patienten**

Das Alter der 66 rekrutierten Patienten zum Zeitpunkt der AML-ED lag zwischen 20 und 71 Jahren (Median 55 Jahre) (s. Tab. 12). Zu Beginn der Re-Induktionstherapie mit MitoFLAG waren die Patienten zwischen 21 und 71 Jahre alt (Median 56 Jahre). Bei den rekrutierten Patienten handelt es sich um 32 Männer und 34 Frauen. Der ECOG-Performance-Status lag zwischen 0 und 2. Bei 3 Patienten konnte dieser nicht eruiert werden. Die mediane Leukozytenzahl betrug 16,7 Gpt/L (Spannweite 1,2-288,9 Gpt/L). Die Spannweite der LDH lag zwischen 2,58 und 41,67  $\mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{l})$  bei einem Median von 9,38  $\mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{l})$ . Der Median des initialen peripheren Blastenanteils betrug 43% (Spannweite von 0-99%). Der Median des initialen medullären Blastenanteils lag bei 80% (Spannweite 20-90%). Eine *de novo* AML lag bei 34 der 66 Patienten vor. Bei 23 Patienten war eine sAML nachweisbar, wobei 18 Patienten zuvor ein MDS, 2 Patienten eine essentielle Thrombozythämie, 2 Patienten eine Myelofibrose und 1 Patient eine Polyzythämia vera aufwiesen. Bei 6 der 66 Patienten lag eine tAML vor. Zuvor wiesen 3 dieser 6 Patienten ein Mammakarzinom, 1 Patient ein Hodgkin-Lymphom und 1 Patient einen aggressiven Desmoidtumor auf, welche jeweils mit Chemotherapie behandelt wurden. Bei 1 Patienten resultierte die tAML am ehesten aus der Therapie mit Adalimumab bei bestehendem Morbus Crohn.

Eine NPM1-Mutation war bei 10 Patienten und eine FLT3-ITD-Mutation bei 16 Patienten nachweisbar. Anhand der zytogenetischen Klassifikation in Anlehnung an Grimwade et al. wurden 6 Patienten in die günstige, 38 Patienten in die intermediäre und 21 Patienten in die ungünstige zytogenetische Risikogruppe klassifiziert. Bei 1 Patienten war der initiale Karyotyp nicht eruiert. Bei 14 Patienten war aufgrund der fehlenden Bestimmung molekular-genetischer Veränderungen eine Einteilung anhand der ELN-Klassifikation nicht möglich. 10 der 66 Patienten wurden nach ELN-Klassifikation in die günstige, 18 Patienten in die intermediäre und 24 Patienten in die ungünstige Risikogruppe eingeteilt.

Die häufigsten FAB-Subtypen im Patientenkollektiv waren die Subtypen M1 und M2 mit je 15 Patienten, gefolgt von 14 Patienten mit dem Subtyp M4. Bei 7 Patienten war der Subtyp M5 nachweisbar und bei 4 Patienten wurde keine Unterscheidung zwischen den Subtypen M4 und M5 vorgenommen. Bei den FAB-Subtypen M6 und M7 handelt es sich um seltenere Entitäten mit jeweils 1 Patienten. Der Subtyp M0 war bei 5 Patienten und eine M3 bei keinem Patienten nachweisbar.

Nach der WHO-Klassifikation lag bei 20 der 66 Patienten eine AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen vor. 19 der 66 Patienten wiesen MDS-assoziierte Veränderungen

auf, wobei bei 1 Patienten zytogenetische MDS-assoziierte Veränderungen ohne vormals gestellte MDS-Diagnose nachweisbar waren. 21 Patienten wurden in die Kategorie der AML, NOS eingeteilt.

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Unterkategorie</b>	<b>Patientenanzahl n = 66</b>
<b>Altersmedian (Spannweite)</b>	bei ED der AML	55 Jahre (20-71 Jahre)
	bei MitoFLAG-Therapiebeginn	56 Jahre (21-71 Jahre)
<b>Geschlecht</b>	männlich	32 (48,5%)
	weiblich	34 (51,5%)
<b>ECOG-Performance-Status</b>	0	31 (47%)
	1	27 (40,9%)
	2	5 (7,6%)
	3 und 4	0 (0%)
	unbekannt	3 (4,5%)
<b>Labor und Knochenmark-zytologie bei ED</b>	mediane Leukozytenzahl (Spannweite)	16,7 Gpt/L (1,2-288,9 Gpt/L)
	unbekannt	2 (3%)
	mediane LDH (Spannweite)	9,38 $\mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{l})$ (2,58-41,67 $\mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{l})$ )
	unbekannt	8 (12,1%)
	medianer peripherer Blastenanteil (Spannweite)	43% (0-99%)
	unbekannt	5 (7,6%)
	medianer medullärer Blastenanteil (Spannweite)	80% (20-90%)
	unbekannt	4 (6,1%)
<b>AML-Typ</b>	<i>de novo</i>	34 (51,5%)
	sAML	23 (34,9%)
	tAML	6 (9,1%)
	unbekannt	3 (4,5%)
<b>Molekulargenetik</b>	<b>NPM1</b>	
	Mutation	10 (15,2%)
	Wildtyp	32 (48,5%)
	unbekannt	24 (36,3%)
	<b>FLT3-ITD</b>	
	Mutation	16 (24,2%)
	Wildtyp	44 (66,7%)
	unbekannt	6 (9,1%)
<b>zytogenetische Klassifikation</b>	günstig	6 (9,1%)
	intermediär	38 (57,6%)
	ungünstig	21 (31,8%)
	unbekannt	1 (1,5%)

<b>ELN-Klassifikation</b>	günstig	10 (15,2%)
	intermediär	18 (27,3%)
	ungünstig	24 (36,3%)
	unbekannt bzw. nicht möglich	14 (21,2%)
<b>FAB-Klassifikation</b>	M0	5 (7,6%)
	M1	15 (22,7%)
	M2	15 (22,7%)
	M3	0 (0%)
	M4	14 (21,2%)
	M4/5	4 (6,1%)
	M5	7 (10,6%)
	M6	1 (1,5%)
	M7	1 (1,5%)
	unbekannt	4 (6,1%)
<b>WHO-Klassifikation</b>	AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen	20 (30,3%)
	AML mit MDS-assoziierten Veränderungen	19 (28,8%)
	tAML	6 (9,1%)
	AML, NOS	21 (31,8%)

Tab. 12 Patientencharakteristika der MitoFLAG-Patienten bei ED

## 7.2 Vorphase-, Induktions- und Konsolidierungstherapie vor MitoFLAG-Therapie

Bei 29 der 66 Patienten war aufgrund einer erhöhten Leukozytenzahl bei AML-ED eine Vorphasetherapie notwendig (s. Tab. 13). Hierbei wurde am häufigsten (bei 20 Patienten) eine dreitägige, kontinuierliche Gabe von Cytarabin in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> pro Tag appliziert. Hydroxyurea erhielten 2 der 66 Patienten. Bei 1 Patienten war aufgrund einer Leukozytenzahl von 288,9 Gpt/L eine Leukapherese notwendig. Bei 6 Patienten wurde auf eine Kombination der Vorphasetherapien, bestehend aus Cytarabin, Hydroxurea und Mitoxantron, zurückgegriffen. Bei 34 Patienten war keine Vorphasetherapie notwendig und bei 3 Patienten war nicht zu eruieren, ob eine Vorphasetherapie erfolgte. 42 Patienten erhielten eine Induktionstherapie nach dem OSHO-Protokoll für Patienten, die 60 Jahre oder jünger sind, entsprechend des Protokolls der AML96- und AML2002-Studie. 12 Patienten, die über 60 Jahre alt sind, wurden nach dem OSHO-Protokoll im Rahmen der AML97- und AML2004-Studie therapiert. Bei 10 Patienten erfolgte die Induktion nach dem 7+3-Protokoll. 1 Patient wurde mittels all-trans-Retinsäure, Idarubicin, Cytarabin und G-CSF induziert und 1 weiterer Patient erhielt CPX-351. Nach Ansprechen auf die Induktionstherapie wurden bei 30 Patienten 1 oder mehrere Kurse einer Konsolidierungstherapie durchgeführt. 24 Patienten davon erhielten eine

Konsolidierungstherapie gemäß dem OSHO  $\leq$  60 Jahre-Protokoll und 3 Patienten gemäß dem OSHO  $>$  60 Jahre-Protokoll. 3 Patienten wurde gemäß dem 7+3-Protokoll eine konsolidierende Chemotherapie mit HD-Cytarabin verabreicht.

Therapie	Unterkategorie	Patientenanzahl n = 66
<b>Vorphasetherapie</b>	insgesamt Vorphasetherapie erhalten, davon:	29 (43,9%)
	- Cytarabin 100 mg/m <sup>2</sup>	20 (30,3%)
	- Hydroxyurea	2 (3%)
	- Leukapherese	1 (1,5%)
	- Kombination aus verschiedenen Vorphasetherapien	6 (9,1%)
	keine Vorphasetherapie erhalten	34 (51,6%)
	unbekannt, ob Vorphasetherapie erfolgte	3 (4,5%)
<b>Induktionstherapie</b>	OSHO $\leq$ 60 Jahre-Protokoll	42 (63,6%)
	OSHO $>$ 60 Jahre-Protokoll	12 (18,2%)
	7+3-Protokoll	10 (15,2%)
	andere	2 (3%)
<b>initiale Konsolidierungs- therapie</b>	keine	36 (54,6%)
	OSHO $\leq$ 60 Jahre-Protokoll	24 (36,4%)
	OSHO $>$ 60 Jahre-Protokoll	3 (4,5%)
	7+3-Protokoll (HD-Cytarabin)	3 (4,5%)

Tab. 13 Vorphase-, Induktions- und Konsolidierungstherapie vor MitoFLAG-Therapie

## 7.3 MitoFLAG-Therapie

### 7.3.1 Indikation für MitoFLAG-Therapie

Bei 30 der 66 Patienten (45,5%) bestand die Indikation zur MitoFLAG-Therapie (s. Abb. 2) aufgrund eines AML-Rezidivs. Dabei handelte es sich bei 19 Patienten (28,8%) um ein Frührezidiv und bei 11 Patienten (16,7%) um ein Spätrezidiv. Bei 29 der 30 Rezidivpatienten lag das erste Rezidiv und bei 1 Patienten das zweite Rezidiv vor. 8 der 30 Patienten wiesen ein Rezidiv nach zuvor durchgeführter allo-SZT auf.

Bei 36 der 66 Patienten (54,5%) bestand die Indikation zur MitoFLAG-Therapie aufgrund einer refraktären AML. Dabei wiesen nach Abschluss der Induktionstherapie 15 Patienten (22,7%) eine PR und 5 Patienten (7,6%) eine BP auf. 16 Patienten (24,2%) erreichten keine Blastenclearance 15 Tage nach Beginn der Induktionstherapie.

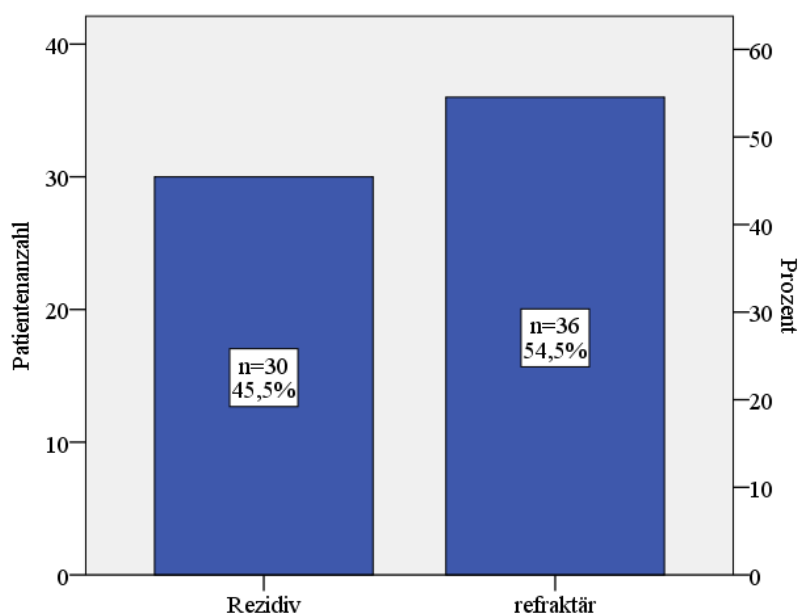


Abb. 2 Indikation für MitoFLAG-Therapie

### 7.3.2 Therapieansprechen auf die MitoFLAG-Therapie

#### 7.3.2.1 erste Remissionsbeurteilung an Tag 15 nach MitoFLAG-Therapiebeginn

An Tag 15 nach Beginn der Re-Induktionstherapie erfolgte bei 45 Patienten eine Knochenmarkpunktion (s. Tab. 14). Hierbei wurde bei 40 der insgesamt 66 MitoFLAG-Patienten (60,6%) eine Blastenclearance und bei 5 Patienten (7,6%) keine Blastenclearance nachgewiesen. Bei 21 Patienten (31,8%) war keine Aussage zum Therapieansprechen 15 Tage nach Re-Induktionstherapiebeginn möglich. Bei 3 der 21 Patienten wurde wegen ausgeprägter Allgemeinzustandsverschlechterung auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet.

<b>Ansprechen</b>	<b>Patientenanzahl n = 66</b>
Blastenclearance	40 (60,6%)
keine Blastenclearance	5 (7,6%)
keine Aussage	21 (31,8%)

Tab. 14 Remissionskontrolle mittels Knochenmarkpunktion an Tag 15 nach MitoFLAG-Therapiebeginn

#### 7.3.2.2 abschließende Remissionsbeurteilung nach erstem MitoFLAG-Therapiekurs

Nach der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie wurde bei 37 Patienten (56,1%) eine CR/CRi nachgewiesen (s. Abb. 3). Eine PR erzielten 13 Patienten (19,7%). Somit wurde mittels MitoFLAG-Therapie ein Gesamtansprechen (CR/CRi und PR) bei 50 Patienten (75,8%) erreicht. 6 Patienten (9,1%) wiesen eine BP in der Remissionskontrolle auf, wobei 1 der 6 Patienten im Verlauf an therapiassoziierten Komplikationen verstarb. Bei 4 Patienten (6,1%) erfolgte keine Remissionskontrolle, da sie bereits zuvor verstorben waren oder sich in einem

präfinalen Zustand befanden. 3 Patienten (4,5%) wiesen in der Remissionskontrolle 33, 35 bzw. 48 Tage nach Beginn der MitoFLAG-Therapie eine Knochenmarkaplasie auf. Bei 1 dieser 3 Patienten war im Verlauf eine BP nachweisbar. Der zweite der 3 Patienten wurde in der Aplasie allogren transplantiert und wies im Verlauf eine CR auf. Bei dem dritten Patienten waren weiterhin vorbestehende zytogenetische Veränderungen der leukämischen Blasten sichtbar, sodass dieser nach peripherer Regeneration zwei Kurse Azacitidin erhielt, woraufhin zytologisch eine PR nachweisbar war. Im Anschluss wurde er allogren transplantiert und verstarb an im Zusammenhang mit der allo-SZT aufgetretenen Komplikationen. Bei 3 weiteren Patienten (4,5%) erfolgte keine abschließende Remissionskontrolle. Bei 2 dieser 3 Patienten wurde die Therapie bereits aufgrund einer BP in der Knochenmarkpunktion an Tag 15 nach Re-Induktionstherapiebeginn umgestellt. 1 der 3 Patienten wurde nach dem Nachweis einer Blastenclearance in der Knochenmarkpunktion an Tag 15 nach Re-Induktionstherapiebeginn ohne vorherige Remissionskontrolle allogren transplantiert.

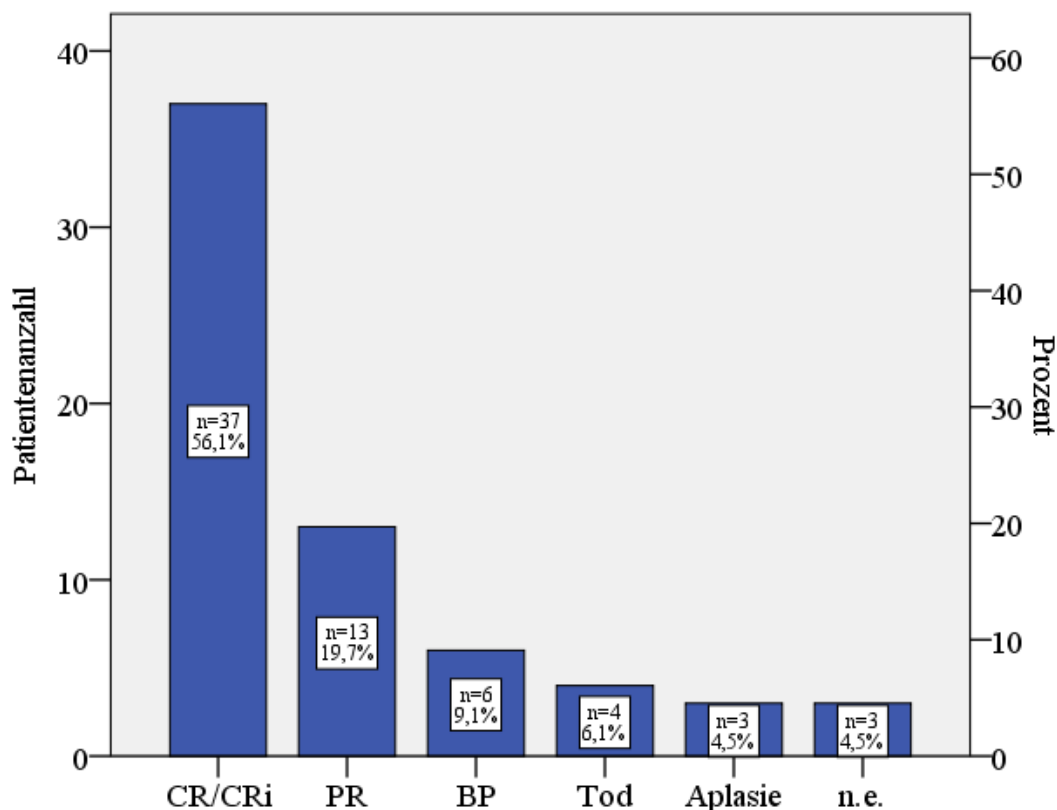


Abb. 3 abschließende Remissionsbeurteilung nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie (n= 66); Tod= Tod vor Remissionskontrolle; n.e.= nicht erfolgt

### 7.3.2.3 Einflussfaktoren auf das MitoFLAG-Therapieansprechen

Mittels univariater binär logistischer Regression wurde untersucht, ob durch Berücksichtigung einer unabhängigen Variablen eine bessere Vorhersage auf das Erreichen einer CR/CRi getroffen werden kann. Als kategoriale, unabhängige Variablen wurden die Indikation zur MitoFLAG-Therapie (Rezidiv oder Therapierefraktärität), der FLT3-ITD- und der NPM1-Mutationsstatus, die zytogenetische Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig), die ELN-Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig), die Remissionsdauer vor MitoFLAG-Therapie (Früh- oder Spätrezidiv) und der AML-Typ (*de novo*, sAML oder tAML) berücksichtigt. Des Weiteren wurden als metrische, unabhängige Variablen der medulläre und periphere Blastengehalt, die LDH, die Leukozytenzahl und das Alter zum Zeitpunkt des MitoFLAG-Therapiebeginns herangezogen.

Mit Hilfe des Likelihood-Quotienten-Chi-Quadrat-Tests konnte bei Berücksichtigung der unabhängigen Variablen „Indikation zur MitoFLAG-Therapie“, welche als Indikation die Therapierefraktärität von dem Rezidiv abgrenzt, eine bessere Vorhersage der CR/CRi gegenüber dem Nullmodell bestätigt werden ( $p=0,003$ ). Jedoch lag eine niedrige bis mittlere Testgüte vor (Nagelkerke R-Quadrat 0,163). Mittels binär logistischer Regression wurde in diesem Zusammenhang in 68,2% der Fälle das Erreichen einer CR/CRi richtig vorhergesagt. Bei der Therapierefraktärität verglichen zur Bezugskategorie Rezidiv zeigt sich hinsichtlich der Vorhersage einer CR/CRi ein Signifikanzniveau von  $p=0,005$ , ein positiver Regressionskoeffizient (1,502) und eine Odds Ratio von 4,491 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,586-12,716. Zu berücksichtigen ist, dass die Kategorie der Therapierefraktärität 15 Patienten mit PR, 5 Patienten mit BP und 16 Patienten mit fehlender Blastenclearance 15 Tage nach Induktionstherapiebeginn umfasst.

Bei den anderen unabhängigen Variablen wurde im Likelihood-Quotienten-Chi-Quadrat-Test keine statistische Signifikanz auf die bessere Vorhersage des Erreichens einer CR/CRi nachgewiesen ( $p>0,05$ ). Die jeweilige Odds Ratio und das zugehörige Konfidenzintervall der unabhängigen Variablen sind in Abb. 4 dargestellt.

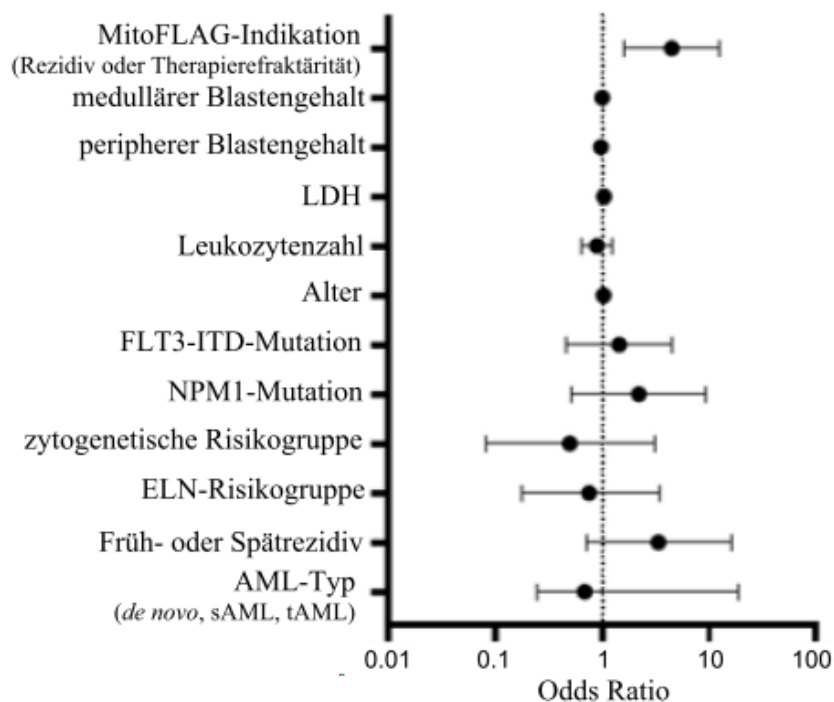


Abb. 4 Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf das Erreichen einer CR/CRi nach MitoFLAG-Therapie; berechnet mittels univariater binär logistischer Regression

### 7.3.3 Folgetherapien nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Abb. 5 zeigt den Remissionsstatus und die Folgetherapien nach MitoFLAG-Therapie.

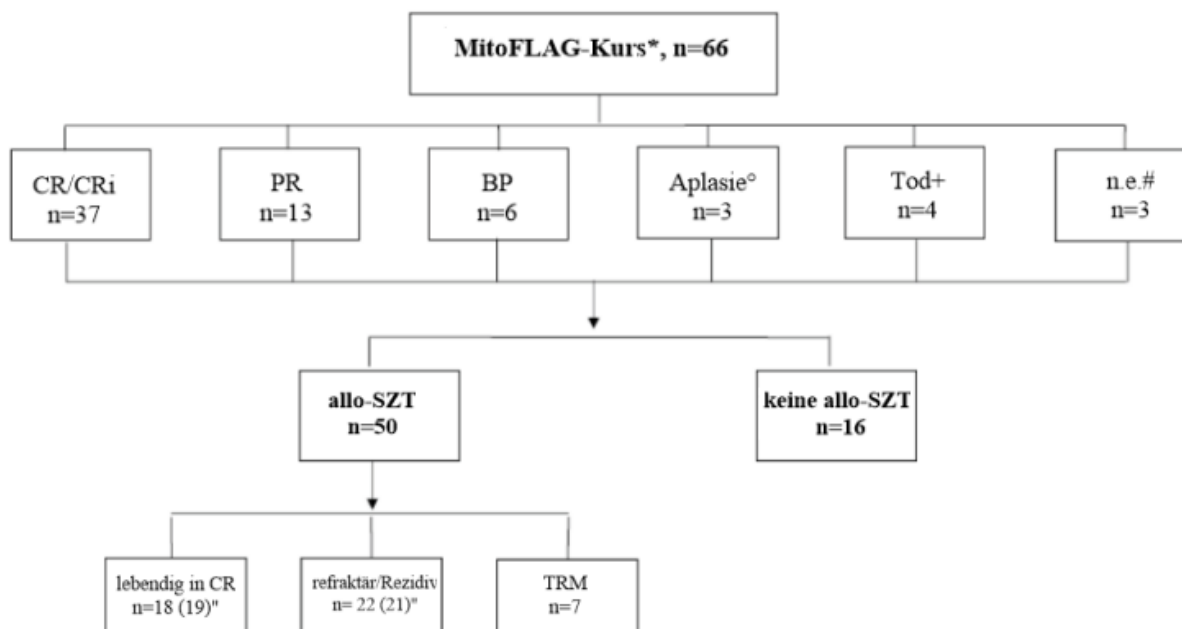


Abb. 5 Remissionsstatus und Folgetherapien nach MitoFLAG-Therapie;

\* 1 MitoFLAG-Therapiekurs: n=66 Patienten, 2 MitoFLAG-Therapiekurse: n=20 Patienten;

° nachfolgend: 1 Patient: allo-SZT, 1 Patient: PR, 1 Patient: BP; + Tod vor Remissionskontrolle;

# 1 Patient: Blastenclearance in Tag15-Knochenmarkpunktion und nachfolgend allo-SZT, 2 Patienten: BP in

Tag15-Knochenmarkpunktion; "1 Patient mit Rezidiv und sekundärer allo-SZT, seither anhaltend CR



### 7.3.3.1 zweiter MitoFLAG-Therapiekurs

20 der 66 Patienten (30,3%) wurden nach dem ersten MitoFLAG-Re-Induktionstherapiekurs mit mindestens einem weiteren Kurs der MitoFLAG-Therapie behandelt. Einerseits diente dies der Überbrückung bis zur allo-SZT, andererseits wurde damit das Erreichen einer CR bei Patienten angestrebt, die eine PR nach dem ersten Kurs der MitoFLAG-Therapie aufwiesen. 8 von 14 Patienten, bei welchen nach dem ersten MitoFLAG-Therapiekurs eine CR vorlag, wiesen nach dem zweiten Kurs der MitoFLAG-Therapie weiterhin eine CR auf. Bei 2 der 14 Patienten war nach dem zweiten MitoFLAG-Therapiekurs eine PR nachweisbar, wobei bei 1 Patienten durch einen dritten MitoFLAG-Therapiekurs wiederum eine CR erreicht wurde. 3 der 14 Patienten verstarben im Zusammenhang mit dem zweiten MitoFLAG-Therapiekurs. Bei 1 der 14 Patienten wurde nach dem zweiten MitoFLAG-Therapiekurs ein Rezidiv nachgewiesen.

5 von 6 Patienten, bei welchen eine PR nach dem ersten Kurs der MitoFLAG-Therapie vorlag, konnten durch einen zweiten MitoFLAG-Therapiekurs eine CR erreichen. Bei 1 Patienten bestand die PR fort.

### 7.3.3.2 allo-SZT

Insgesamt erfolgte bei 50 der 66 Patienten (75,8%) nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie eine allo-SZT. Bei 34 Patienten wurde diese bei Vorliegen einer CR/CRi durchgeführt (s. Tab. 15). 3 Patienten, die nach allen MitoFLAG-Therapiekursen eine CR/CRi aufwiesen, wurden nicht transplantiert. Dabei handelte es sich bei 2 der 3 Patienten um ein Rezidiv nach vorheriger allo-SZT, weshalb bei diesen eine DLI erfolgte. Der dritte Patient wies kurz vor der geplanten Transplantation ein Rezidiv auf, weshalb von der allo-SZT abgesehen wurde. Bei 10 Patienten wurde die allo-SZT bei Vorliegen einer PR durchgeführt. Dabei wiesen 9 der 10 Patienten eine PR nach allen MitoFLAG-Therapiekursen auf. Bei dem zehnten Patienten war nach initialer Knochenmarkaplasie im Rahmen der MitoFLAG-Therapie im Verlauf eine PR nachweisbar. Bei 4 Patienten erfolgte die allo-SZT bei Vorliegen einer BP und bei 2 Patienten bei Vorliegen einer Knochenmarkaplasie nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie. Aufgrund der Therapie-refraktärität wurde bei 4 Patienten auf die allo-SZT verzichtet. Weitere 8 Patienten verstarben vor einer möglichen Transplantation und 1 Patient lehnte diese ab.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der allo-SZT betrug 56 Jahre bei einer Spannweite von 22-72 Jahren. Von den 50 transplantierten Patienten erhielten 48 eine periphere Blutstammzellspende und 2 eine Knochenmarkspende. Bei 34 Patienten (68%) erfolgten HLA-kompatible Familien- oder Fremdspenden und bei 15 Patienten (30%) HLA-inkompatible

Fremdspenden. Bei 1 Patienten wurde im zweiten Rezidiv eine haploidente Stammzellspende durch die Mutter durchgeführt. Am häufigsten (42 Patienten, 84%) wurden intensitätsreduzierte Konditionierungsprotokolle appliziert. 8 Patienten (16%) erhielten eine myeloablative Konditionierung. Bei 14 Patienten (28%) lag ein HCT-CI von 0 Punkten und bei 23 Patienten (46%) von 1-2 Punkten vor. 13 Patienten (26%) wiesen einen HCT-CI von 3 oder mehr Punkten auf, welcher mit einem hohen Risiko für eine NRM verbunden ist. Eine akute oder chronische GvHD war bei 28 aller allogenen transplantierten Patienten (56%) nachweisbar. Eine akute GvHD Grad II-IV trat bei 15 Patienten (30%) auf. Eine milde chronische GvHD war bei 4 Patienten (8%), eine moderate chronische GvHD bei 5 Patienten (10%) und eine schwere chronische GvHD bei 6 Patienten (12%) nachweisbar. Dabei waren im Patientenkollektiv hauptsächlich die Haut, die Schleimhäute, der Gastrointestinaltrakt, die Leber und die Lunge von einer GvHD betroffen.

Bei 7 Patienten (14%) lag eine TRM vor. Davon verstarben 5 Patienten an infektiösen Komplikationen und 2 Patienten an den Folgen einer GvHD. 9 von 10 Patienten verstarben im Verlauf nach der allo-SZT in CR (NRM). Davon standen 3 Todesfälle nicht in direktem Zusammenhang mit der allo-SZT. 1 der 3 Patienten verstarb 10 Monate nach der allo-SZT an einer ambulant erworbenen Pneumonie. Der zweite Patient verstarb 7 Monate nach allo-SZT an einer Peritonitis bei perforierter Sigmadivertikulitis und der dritte Patient 8 Monate nach allo-SZT an einer Sepsis infolge eines Hirnabszesses. Der zehnte Patient verstarb vor der Remissionskontrolle, weshalb keine Aussage zur NRM möglich war.

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Unterkategorie</b>	<b>Patientenanzahl n = 50</b>
<b>Alter bei allo-SZT</b>	Median (Spannweite)	56 Jahre (22-72 Jahre)
<b>Remission vor allo-SZT</b>	erste CR/ CRi	23 (46%)
	zweite CR/CRi	11 (22%)
	PR	10 (20%)
	BP	4 (8%)
	Knochenmarkaplasie	2 (4%)
<b>Spenderkompatibilität</b>	alloMRD	7 (14%)
	MUD	27 (54%)
	mMUD	15 (30%)
	haploidente allo-SZT	1 (2%)
<b>Konditionierungsprotokoll</b>	intensitätsreduziert	42 (84%)
	myeloablative	8 (16%)
<b>HCT-CI, modifiziert nach (Sorrer et al. 2005)</b>	0	14 (28%)
	1-2	23 (46%)
	≥ 3	13 (26%)

<b>GvHD</b>	<b>akute GvHD</b>	
	keine oder Grad I	35 (70%)
	Grad II-IV	15 (30%)
	<b>chronische GvHD</b>	
	mild	4 (8%)
	moderat	5 (10%)
	schwer	6 (12%)
<b>Mortalität</b>	<b>TRM</b>	
	Ja	7 (14%)
	Nein	43 (86%)
	<b>NRM</b>	
	Ja	9 (18%)
	Nein	40 (80%)
	keine Aussage möglich	1 (2%)

Tab. 15 Charakteristika der allogenen transplantierten Patienten des MitoFLAG-Kollektivs; alloMRD= matched related donor= HLA-kompatibler Familienspender; MUD= matched unrelated donor= HLA-kompatibler Fremdspender; mMUD= mismatched unrelated donor= HLA-inkompatibler Fremdspender; die Prozentangaben beziehen sich auf die 50 transplantierten Patienten

18 der 50 allogenen transplantierten Patienten (36%) wiesen zum Stichtag der Datenerhebung eine fortbestehende CR auf (s. Abb. 6). Bei 3 Patienten war eine therapierefraktäre AML und bei 19 Patienten ein im Verlauf aufgetretenes Rezidiv nachweisbar. 1 Patient wurde im Rezidiv nach der ersten allo-SZT erneut allogenen transplantiert, sodass bezogen auf alle durchgeführten allo-SZT zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung 19 der transplantierten Patienten (38%) am Leben waren und eine CR aufwiesen. 10 Patienten verstarben entweder im Zusammenhang mit der Transplantation bzw. unabhängig von dieser in CR. 21 Patienten verstarben im Rezidiv oder an der therapierefraktären AML.

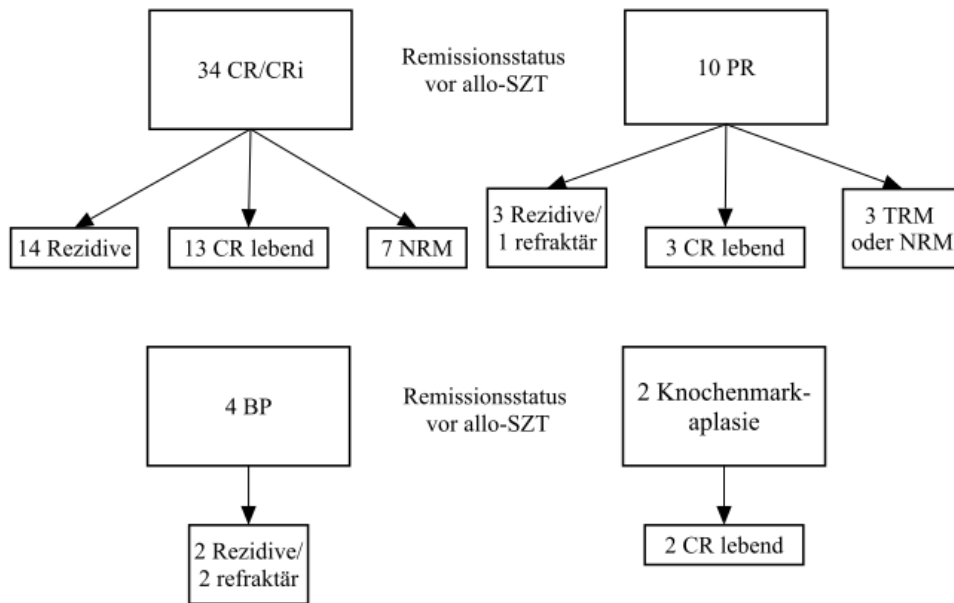


Abb. 6 Remissionsstatus vor und nach allo-SZT des MitoFLAG-Patientenkollektivs

Das mediane OS der MitoFLAG-Patienten ab dem Zeitpunkt der allo-SZT beträgt 14 Monate (95%-Konfidenzintervall 7,7-20,3 Monate, Standardfehler 3,2 Monate) bei einer Spannweite von 0-113 Monaten (s. Abb. 7). Die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS ab dem Zeitpunkt der allo-SZT beträgt 52% (Standardfehler 7%), die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit 36% (Standardfehler 7%) und die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit 33% (Standardfehler 7%).

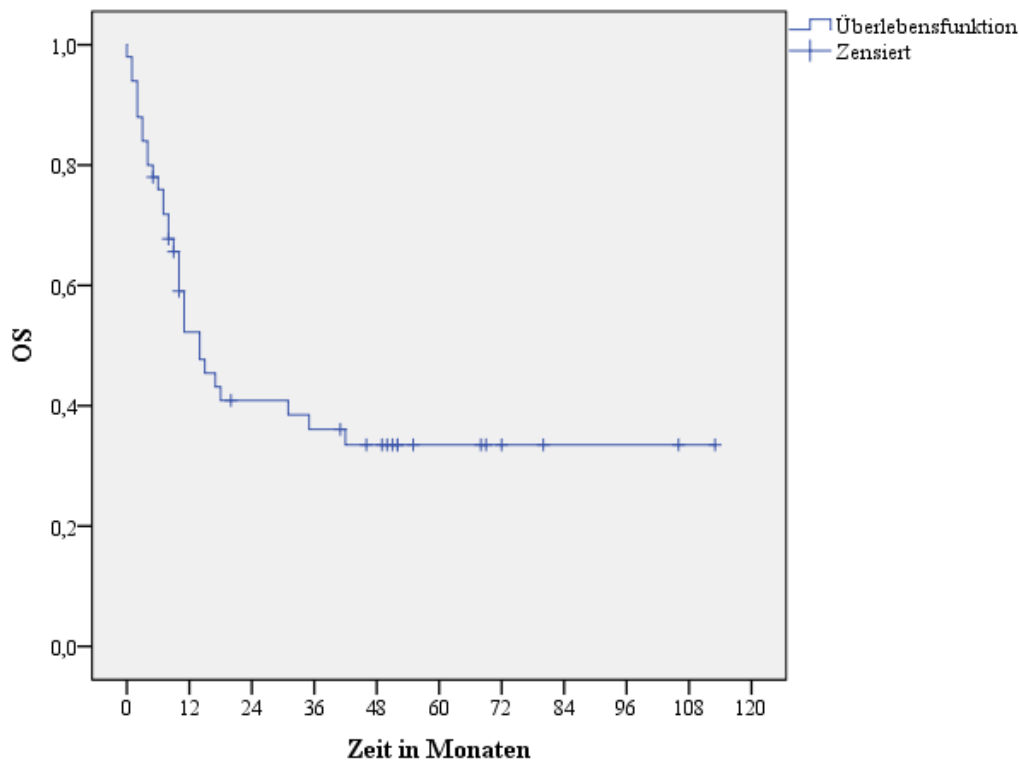


Abb. 7 OS der MitoFLAG-Patienten ab dem Zeitpunkt der allo-SZT

Das mediane RFS (s. Abb. 8) ab dem Zeitpunkt des CR/CRi-Nachweises in der letzten Remissionskontrolle vor allo-SZT beträgt 10 Monate (95%-Konfidenzintervall 0-22,2 Monate, Standardfehler 6,2 Monate) bei einer Spannweite von 2-106 Monaten. Die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein RFS beträgt 45,7 % (Standardfehler 9%), die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit 39% (Standardfehler 9%) und die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit 34,3 % (Standardfehler 8,7%).

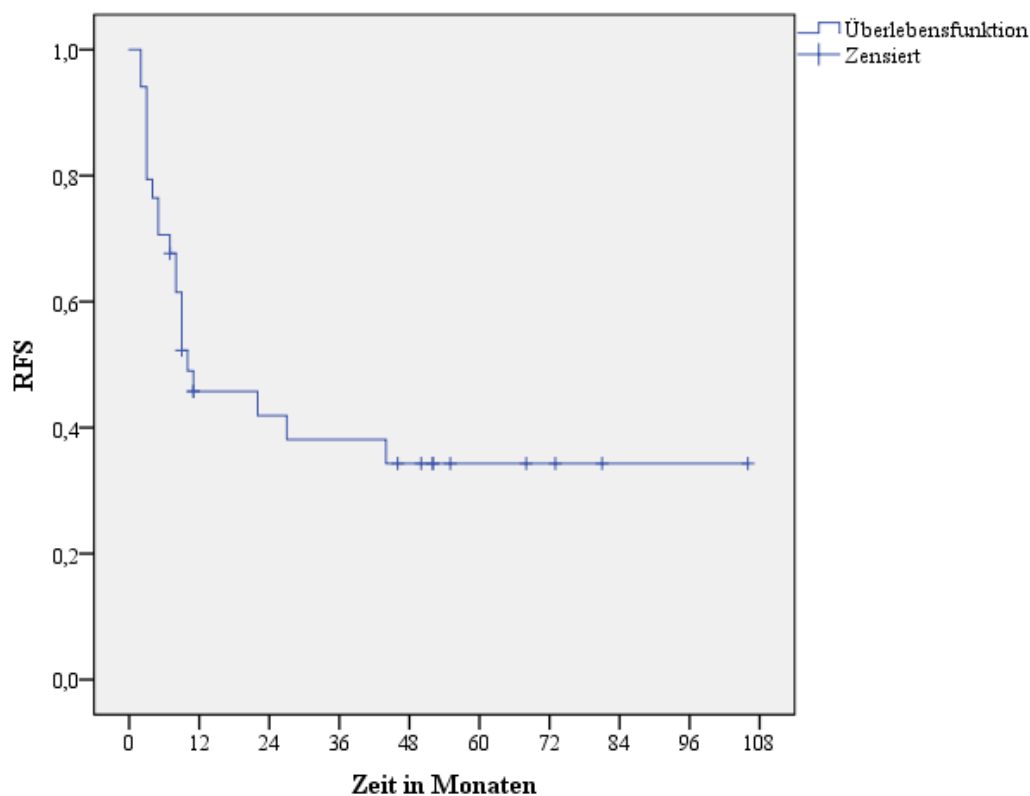


Abb. 8 RFS der MitoFLAG-Patienten ab CR/CRi-Nachweis vor allo-SZT

### 7.3.3.3 Folgetherapie bei Therapierefraktärität, Progress und im Rezidiv

Bestanden eine Therapierefraktärität, ein Progress oder ein Rezidiv im Verlauf nach der MitoFLAG-Therapie, erfolgte zumeist eine Kombination aus verschiedenen Therapieoptionen. Größtenteils wurden palliative Chemotherapien durchgeführt, wobei vor allem die epigenetische Therapie mit Azacitidin oder Decitabin sowie zytoreduktive Therapien wie Hydroxyurea, Mitoxantron, Thioguanin oder LODAC zum Einsatz kamen. Als zielgerichtete Therapien wurden FLT3-Inhibitoren, wie z.B. Sorafenib, der T-Zell-Immunglobulin und Mucin-Domäne mit Protein 3 (TIM-3) - Antikörper MBG453 oder Venetoclax eingesetzt. Zudem erfolgte bei wenigen Patienten (n = 3) die erneute Durchführung einer Re-Induktionstherapie mit anschließender allo-SZT. Bei einem geringen Teil der Patienten, die ein

Rezidiv nach allo-SZT aufwiesen, erfolgte eine DLI (n = 3). Beim Nachweis einer Meningeosis leucaemica wurden zusätzlich eine intrathekale Chemotherapie und eine Radiatio durchgeführt (n = 3).

Insgesamt wiesen 11 Patienten (16,7%) nach der MitoFLAG-Therapie eine Therapieresistenz oder einen Progress auf. 1 Patient verstarb, bevor eine weitere Therapie begonnen wurde. Bei den verbleibenden 10 Patienten wurden unten angeführte Therapien angewendet (s. Tab. 16). Mittels hAC-Re-Induktionstherapie wurde bei 1 Patienten eine CR erreicht. Dieser wurde anschließend in CR allogotransplantiert und verstarb im darauffolgenden AML-Rezidiv. 1 weiterer Patient wurde mittels Clofarabin und Cytarabin reinduziert und starb an therapieassoziierten Komplikationen. 2 Patienten wurden bei bestehender BP nach MitoFLAG-Therapie transplantiert und wiesen anschließend eine CR auf. Diese Patienten entwickelten im Verlauf ein Rezidiv und verstarben an diesem. Alle anderen Patienten verstarben ebenfalls im Verlauf.

	Patientenanzahl							
	2	2	1	1	1	1	1	1
<b>epigenetische Therapie</b>				x	x	x		
<b>zytoreduktive Therapie</b>	x		x	x		x		x
<b>FLT3-Inhibitoren</b>			x			x		x
<b>Re-Induktionstherapie</b>						x	x	
<b>allo-SZT</b>		x	x	x			x	

Tab. 16 Folgetherapie bei Therapieresistenz oder Progress nach MitoFLAG-Therapie

Insgesamt entwickelten 22 Patienten (33,3%) im Verlauf ein Rezidiv. Bei 19 der 22 Patienten handelte es sich um ein Rezidiv nach allo-SZT. Bei 3 der 22 Patienten wurde ein Rezidiv nach MitoFLAG-Therapie ohne anschließende allo-SZT diagnostiziert. Auch im Rezidiv wurde bei den meisten Patienten eine Kombination aus verschiedenen Therapieoptionen angewandt (s. Tab. 17). 1 Patient verstarb, bevor eine Rezidivtherapie begonnen wurde. Als zum Teil modifizierte Re-Induktionstherapien im Rezidiv wurden jeweils einmalig Cytarabin und Mitoxantron, das hAC-Protokoll und Daunorubicin gemeinsam mit Cytarabin appliziert. Außerdem wurde bei einem Patienten erneut die MitoFLAG-Re-Induktionstherapie angewandt. Dieser wurde anschließend allogotransplantiert sowie dreimalig mit einer DLI behandelt. Dieser Patient lebt bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung und ist in CR. Die verbleibenden 21 Patienten verstarben im Verlauf im Rezidiv.

	Patientenanzahl														
	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>epigenetische Therapie</b>	x	x		x		x			x		x	x			x
<b>zytoreduktive Therapie</b>	x		x	x	x		x				x	x		x	x
<b>FLT3-Inhibitoren</b>			x	x				x							
<b>MBG453</b>											x				
<b>Venetoclax</b>						x					x				
<b>Re-Induktionstherapie</b>												x*	x	x	x
<b>allo-SZT</b>											x	x	x		
<b>DLI</b>									x			x		x	
<b>intrathekale Chemotherapie/ Radiatio</b>							x			x				x	

Tab. 17 Folgetherapie beim Rezidiv nach MitoFLAG-Therapie; \* erneute MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

### 7.3.4 Überleben und Mortalität im Zusammenhang mit der MitoFLAG-Therapie

#### 7.3.4.1 Mortalität nach MitoFLAG-Therapie

Die 30-Tage-Mortalität nach MitoFLAG-Therapiebeginn betrug 4,5% (3 von 66 Patienten). Alle 3 Patienten verstarben an septischen Komplikationen. Die 60-Tage-Mortalität nach MitoFLAG-Therapiebeginn betrug 7,6% (5 von 66 Patienten). Dabei verstarben 4 Patienten an septischen Komplikationen und 1 Patient am Leberversagen. 1 Patient verstarb im Alter von 29 Jahren, die anderen Patienten waren zum Todeszeitpunkt über 50 Jahre alt.

Nach einem zweiten Kurs der MitoFLAG-Therapie, welchen insgesamt 20 Patienten erhielten, verstarben weitere 3 Patienten (4,5%). 2 Patienten verstarben an septischen Komplikationen, der dritte Patient an einem Mischbild aus Chemotherapietoxizität (renale und kardiopulmonale Toxizität) und Infektionskomplikationen. Insgesamt verstarben 8 der 66 Patienten (12,1%) an Komplikationen, bezogen auf alle MitoFLAG-Therapiekurse (nach einem oder zwei MitoFLAG-Therapiekurs/en).

#### 7.3.4.2 OS nach MitoFLAG-Therapie

Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde für das MitoFLAG-Patientenkollektiv eine 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS von 54,2% (Standardfehler 6,2%) und eine 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 30% (Standardfehler 6%) berechnet (s. Abb. 9). Die 5-Jahres-

Wahrscheinlichkeit für das OS betrug 25% (Standardfehler 6%). Das mediane OS lag bei 13 Monaten (95%-Konfidenzintervall 10,2-15,8 Monate, Standardfehler 1,4 Monate). Die Spannweite des OS betrug 1-116 Monate und die mediane Nachbeobachtungszeit 54 Monate. 1 Patient ist in der Nachbeobachtung verloren gegangen. Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung waren 19 der 66 Patienten (28,8%) am Leben und in CR.

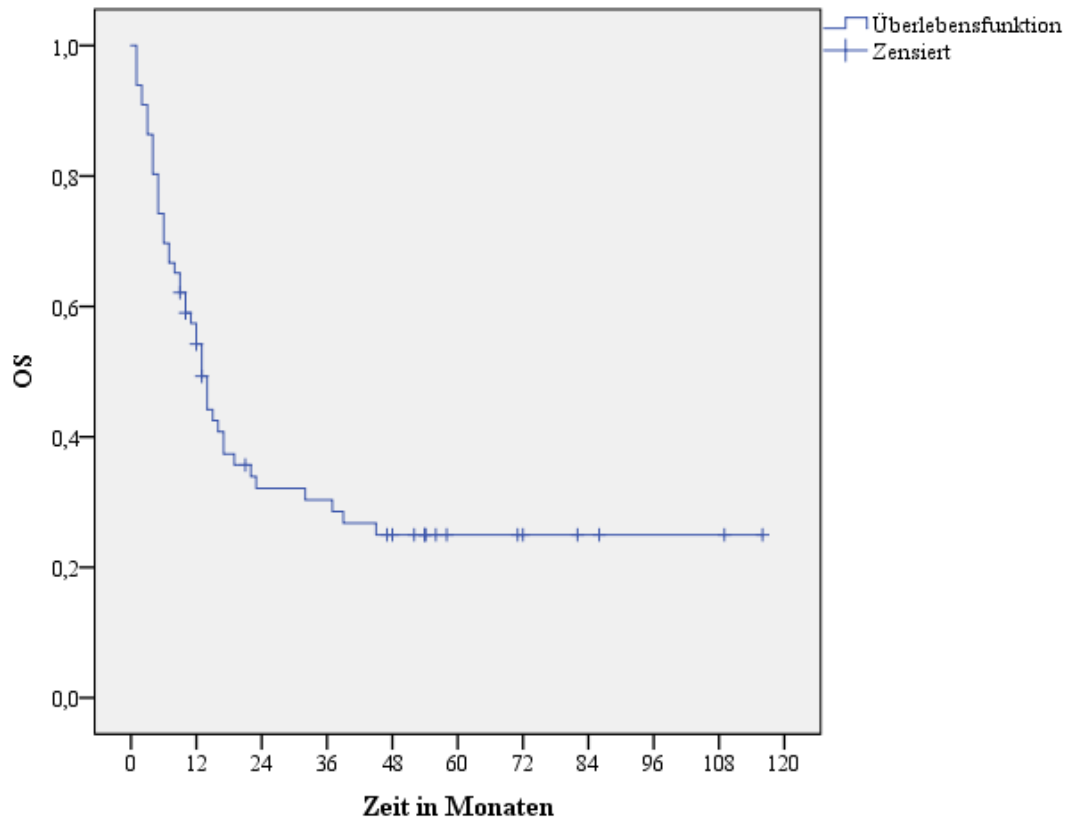


Abb. 9 OS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Das mediane OS nach MitoFLAG-Therapie und konsekutiver Durchführung einer allo-SZT betrug nach Kaplan-Meier-Schätzung 17 Monate (95%-Konfidenzintervall 8,6-25,4 Monate, Standardfehler 4,3 Monate) bei einer Spannweite von 4-116 Monaten (s. Abb. 10). Verglichen hierzu betrug das mediane OS nach MitoFLAG-Therapie ohne allo-SZT 3 Monate (95%-Konfidenzintervall 1,7-4,3 Monate, Standardfehler 0,7 Monate) bei einer Spannweite von 1-32 Monaten. Die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS lag bei allogenen transplantierten Patienten bei 69,7% (Standardfehler 6,5%) und bei nicht allogenen transplantierten Patienten bei 6,3% (Standardfehler 6,1%). Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) des OS nach MitoFLAG-Therapie zwischen allogenen transplantierten und nicht transplantierten Patienten festgestellt.



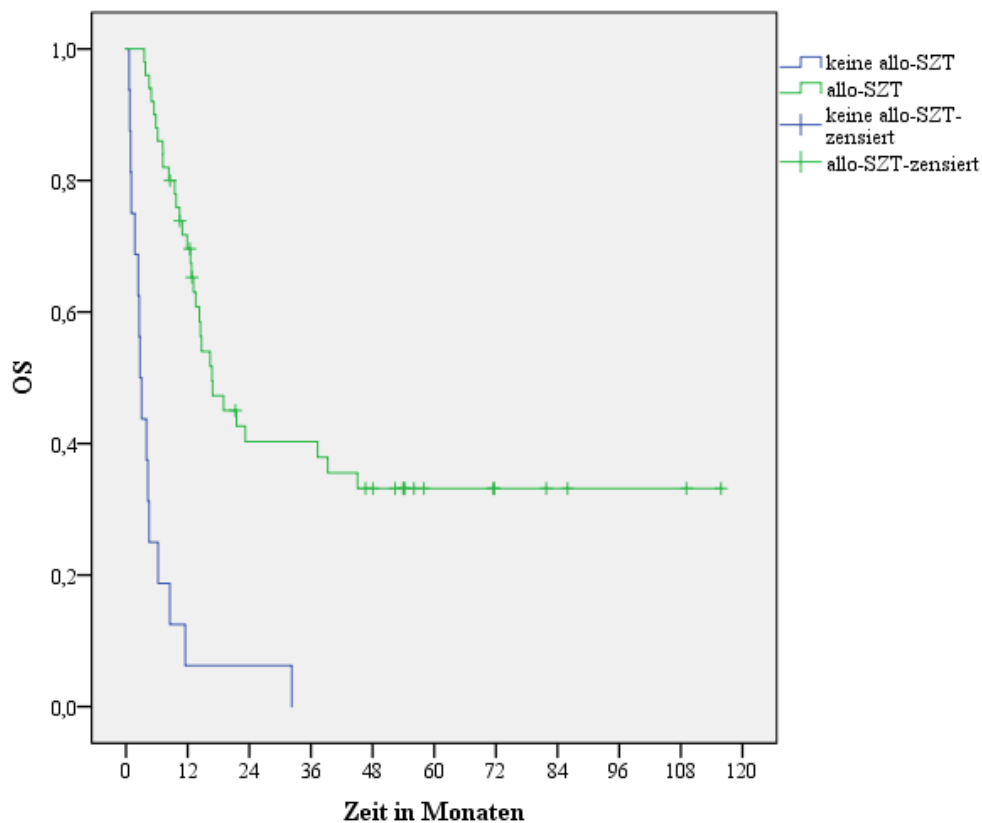


Abb. 10 OS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie in Abhängigkeit von der Durchführung einer allo-SZT

Das mediane OS bei erreichter CR/CRi nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie belief sich auf 17 Monate (95%-Konfidenzintervall 8,6-25,4 Monate, Standardfehler 4,3 Monate) bei einer Spannweite von 2-109 Monaten (s. Abb. 11). Das mediane OS bei PR nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie betrug 13 Monate (95%-Konfidenzintervall 8,3-17,7 Monate, Standardfehler 2,4 Monate) bei einer Spannweite von 5-116 Monaten und das mediane OS bei BP nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie lag bei 9 Monaten (95%-Konfidenzintervall 0-18,6 Monate, Standardfehler 4,9 Monate) bei einer Spannweite von 1-17 Monaten. Die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS betrug bei CR/CRi 70,2% (Standardfehler 7,5%), bei PR 53,8% (Standardfehler 13,8%) und bei BP 33,3% (Standardfehler 19,2%). Die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS der Patienten mit CR/CRi belief sich auf 35% (Standardfehler 8%) und bei Patienten mit PR auf 38,5% (Standardfehler 13,5%). Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS betrug bei Patienten mit CR/CRi nach einem MitoFLAG-Re-Induktionstherapiekurs 32,2% (Standardfehler 8,2%) und bei Patienten mit PR 23,1% (Standardfehler 11,7%). Mittels Log-Rank-Test wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,01$ ) für das OS zwischen Erreichen einer CR/CRi, einer PR und einer BP nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie ermittelt.

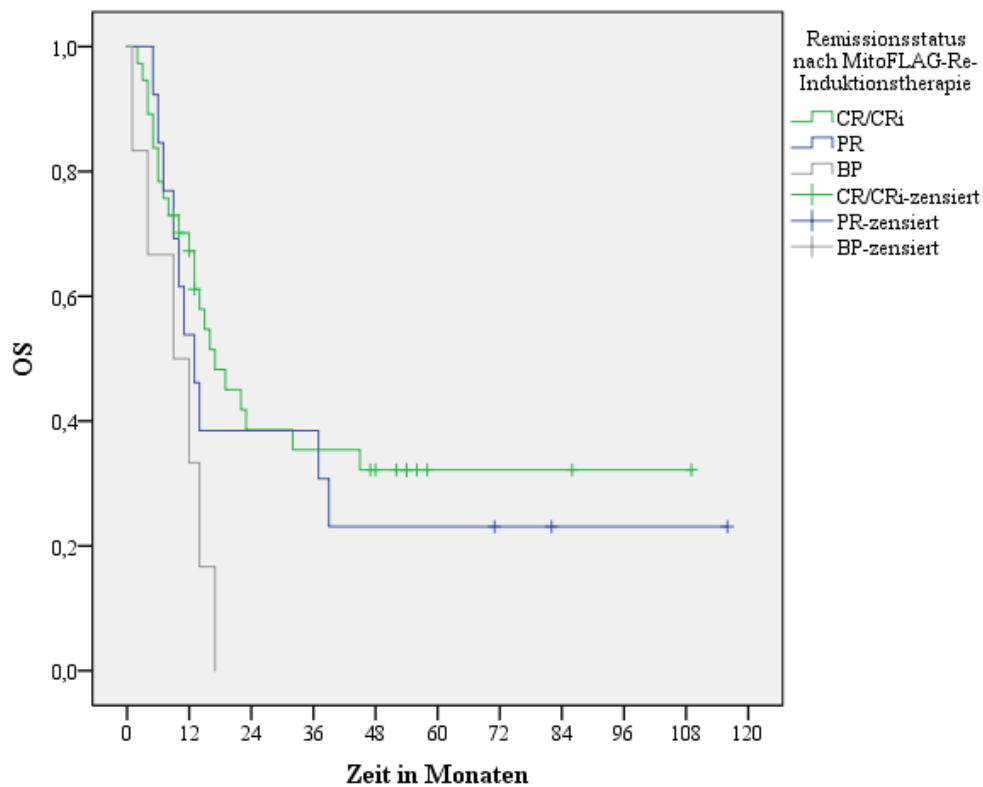


Abb. 11 OS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie in Abhängigkeit vom Remissionsstatus

#### 7.3.4.3 RFS nach MitoFLAG-Therapie

Zur Berechnung des RFS wurden die 37 Patienten, die eine CR/CRi nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie erreichten, berücksichtigt. 23 der 37 Patienten erlitten ein Rezidiv oder verstarben im Verlauf. Das mediane RFS betrug 12 Monate bei einer Spannweite von 1-106 Monaten (Standardfehler 2,1 Monate, 95%-Konfidenzintervall 7,9-16,1 Monate, s. Abb. 12). Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde eine 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein RFS von 47,1% (Standardfehler 8,4%), eine 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 37% (Standardfehler 8,4%) und eine 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 33% (Standardfehler 8,3%) berechnet.

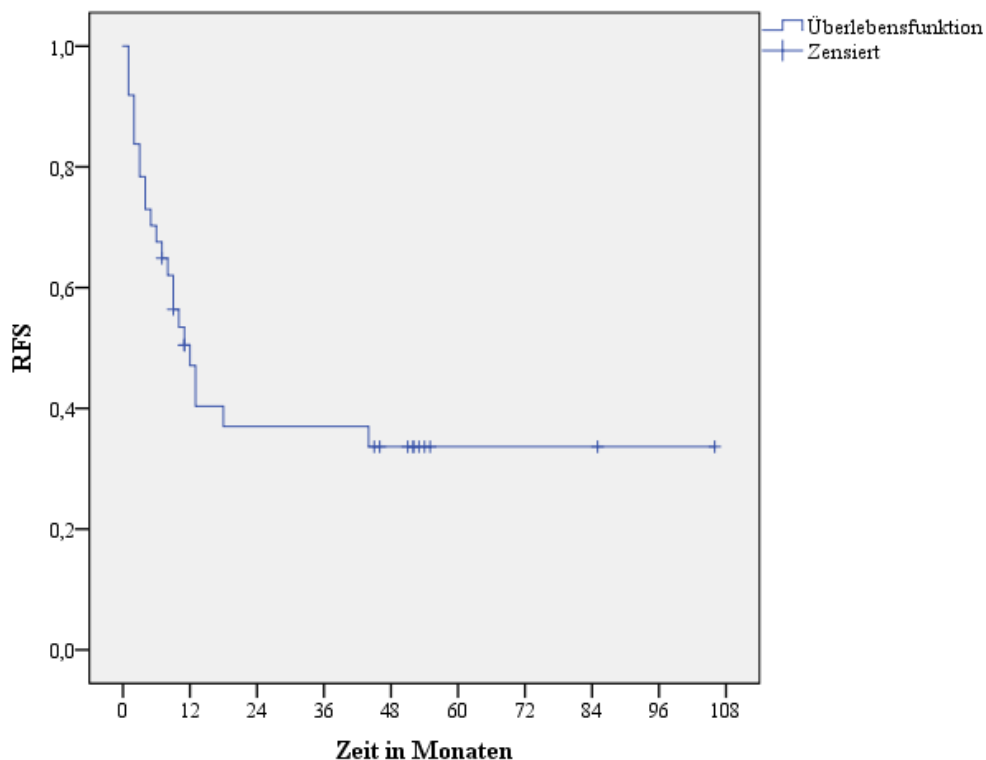


Abb. 12 RFS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

#### 7.3.4.4 EFS nach MitoFLAG-Therapie

Bei 48 der 66 MitoFLAG-Patienten (72,7%) trat ein Ereignis ein. Als Ereignis wurden der Tod jeglicher Ursache, die Therapierefraktärität sowie das Auftreten eines Rezidivs nach MitoFLAG-Therapie definiert. Das mediane EFS belief sich auf 9 Monate bei einer Spannweite von 0-109 Monaten (Standardfehler 2 Monate, 95%-Konfidenzintervall 5,1-12,9 Monate, s. Abb. 13). Laut Kaplan-Meier-Analyse betrug die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein EFS 38,9% (Standardfehler 6,1%), die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit 26% (Standardfehler 6%) und die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit 24% (Standardfehler 6%).

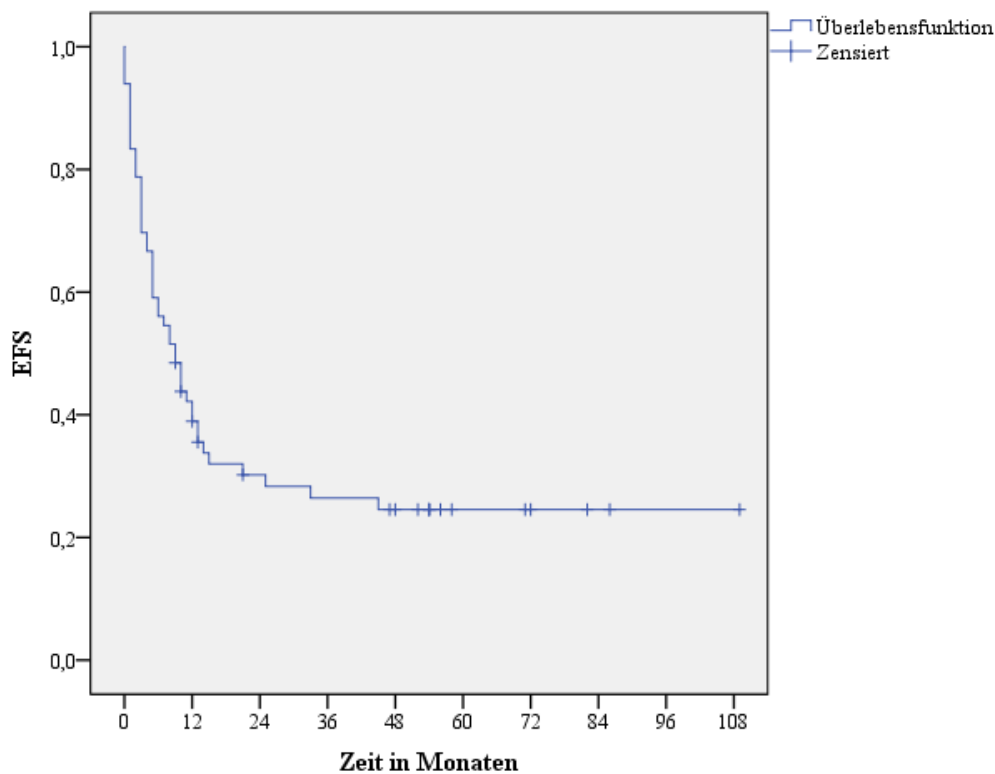


Abb. 13 EFS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Das mediane EFS nach Erreichen einer CR/CRi nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie betrug 13 Monate bei einer Spannweite von 2-109 Monaten (95%-Konfidenzintervall 9-17 Monate, Standardfehler 2 Monate, s. Abb. 14). Nach Erreichen einer PR belief sich das mediane EFS auf 9 Monate bei einer Spannweite von 2-82 Monaten (95%-Konfidenzintervall 6,7-11,4 Monate, Standardfehler 1,2 Monate). Laut Kaplan-Meier-Analyse betrug die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein EFS bei CR/CRi nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie 50,3% (Standardfehler 8,4%) und bei PR 38,5% (Standardfehler 13,5%). Die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein EFS belief sich bei CR/CRi auf 37,1% (Standardfehler 8,4%) und bei PR auf 15,4% (Standardfehler 10%). Dieser Unterschied im EFS bei CR/CRi oder PR nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie ist statistisch signifikant (Log-Rank-Test:  $p < 0,001$ ).

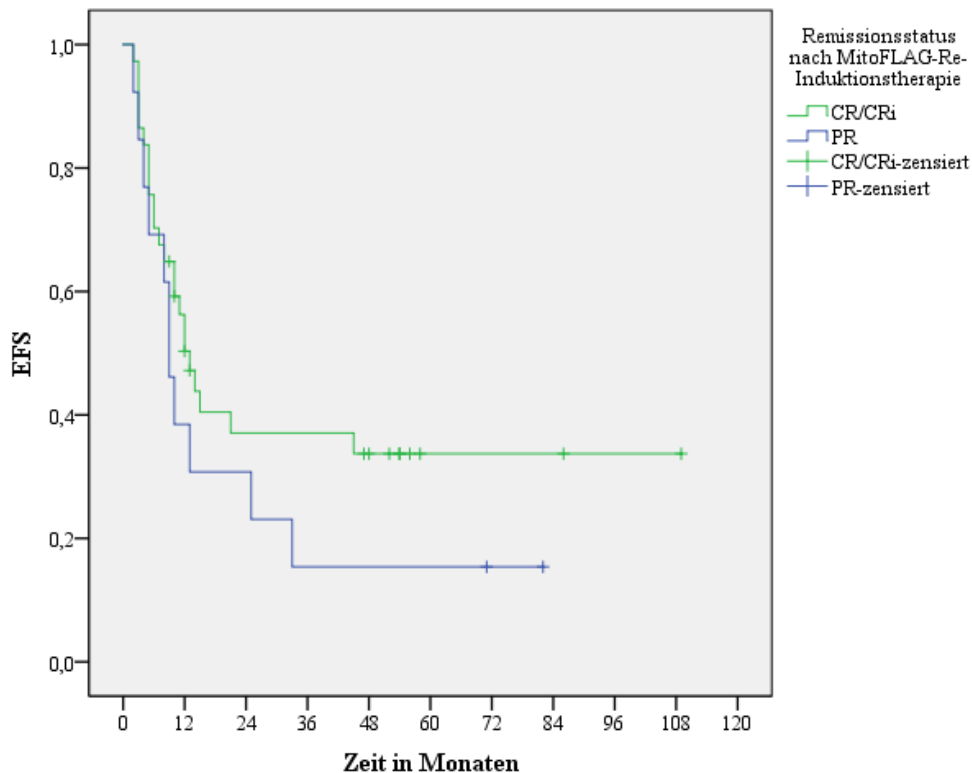


Abb. 14 EFS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie in Abhängigkeit vom Remissionsstatus

### 7.3.5 Toxizität nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Im Median dauerte es 26 Tage (Spannweite 17-80 Tage) von Beginn der MitoFLAG-Therapie bis zum Anstieg der neutrophilen Granulozyten auf 0,5 Gpt/L oder mehr. Die Anzahl der Tage, an denen die neutrophile Granulozytenzahl 0,5 Gpt/L oder weniger betrug, lag im Median bei 24 Tagen bei einer Spannweite von 12-80 Tagen.

Infektionen bzw. Fieber in Neutropenie traten bei 63 der 66 Patienten (95,5%) auf (s. Tab. 18). Die häufigste infektiöse Komplikation war eine Pneumonie, welche bei 32 Patienten vorkam. Am zweithäufigsten wurde eine Katheter-assoziierte Infektion (28 der 66 Patienten) diagnostiziert. Dabei lag bei einigen Patienten sowohl eine Pneumonie als auch eine Katheter-assoziierte Infektion vor. Einen septischen Verlauf zeigten 13 der 66 Patienten (19,7%), wovon 4 Patienten verstarben. 36 Patienten (54,6%) litten unter überwiegend geringgradigen Diarrhoen und 32 Patienten (48,5%) unter überwiegend geringgradigem Erbrechen. Eine Mukositis trat bei insgesamt 32 Patienten (48,5%) auf, wobei bei einer höhergradigen Mukositis zumeist eine parenterale Ernährung nötig war. Ein Großteil der kardialen Toxizität CTCAE-Grad 1 und 2, welche bei 23 Patienten (34,8%) vorlag, war durch einen passager nachweisbaren, asymptomatischen Perikarderguss nach MitoFLAG-Therapie sowie durch passagere Tachyarrhythmien bedingt. Seltener (bei 6 Patienten, 9,1%) traten höhergradige

Herzrhythmusstörungen oder eine kardiale Dekompensation auf. Bei 51 Patienten (77,3%) war eine überwiegend passagere Transaminasenerhöhung ohne klinische Symptomatik nachweisbar. 1 Patient verstarb am Leberversagen. Bei 11 Patienten (16,7%) lag eine geringgradige, vorübergehende Kreatininerhöhung vor. Höhergradige Nierenfunktionsstörungen waren bei 2 Patienten (3%) nachweisbar, wobei 1 Patient dialysiert werden musste. Eine Hauttoxizität lag bei 15 Patienten (22,7%) vor. Hauptmanifestationen waren ein Exanthem oder ein Hand-Fuß-Syndrom. Myalgien kamen vereinzelt vor (3 Patienten, 4,5%). Als höhergradige neurologische Toxizitäten traten bei 3 Patienten ein Delir mit Bewusstseinsstörung und bei 1 Patienten mehrfache epileptische Anfälle auf.

Bei einigen Patienten (siehe Spalte „nicht dokumentiert“) war aus den Akten nicht ersichtlich, ob eine entsprechende Toxizität aufgetreten war. Dies traf insbesondere auf die Hauttoxizität und Myalgie zu.

<b>Nebenwirkung</b>	<b>CTCAE- Grad 1 und 2</b>	<b>CTCAE- Grad 3 und 4</b>	<b>CTCAE- Grad 5 = Tod</b>	<b>gesamt</b>	<b>nicht dokumen- tiert</b>
<b>Infektion</b>	2 (3%)	57 (86,4%)	4 (6,1%)	63 (95,5%)	2 (3%)
<b>Diarrhoe</b>	30 (45,5%)	6 (9,1%)	0	36 (54,6%)	6 (9,1%)
<b>Erbrechen</b>	27 (40,9%)	5 (7,6%)	0	32 (48,5%)	9 (13,6%)
<b>Mukositis</b>	17 (25,8%)	15 (22,7%)	0	32 (48,5%)	9 (13,6%)
<b>kardiale Toxizität</b>	23 (34,8%)	6 (9,1%)	0	29 (43,9%)	7 (10,6%)
<b>Transaminasen- erhöhung/ hepatische Toxizität</b>	40 (60,6%)	10 (15,2%)	1 (1,5%)	51 (77,3%)	6 (9,1%)
<b>Kreatinin- erhöhung/ renale Toxizität</b>	11 (16,7%)	2 (3%)	0	13 (19,7%)	5 (7,6%)
<b>Hauttoxizität</b>	14 (21,2%)	1 (1,5%)	0	15 (22,7%)	10 (15,2%)
<b>Myalgie</b>	3 (4,5%)	0	0	3 (4,5%)	10 (15,2%)
<b>neurologische Toxizität</b>	0	4 (6,1%)	0	4 (6,1%)	9 (13,6%)

Tab. 18 nicht-hämatologische Toxizitäten nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie nach CTCAE, Version 5.0, (Freites-Martinez et al. 2021); die Prozentangaben beziehen sich auf das gesamte Patientenkollektiv (n= 66)

## 7.4 Vergleich von hAC- und MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

### 7.4.1 Vergleich der hAC- und MitoFLAG-Patientencharakteristika

Zum Vergleich der beiden Re-Induktionstherapien MitoFLAG und hAC wurden 62 Patienten aus dem MitoFLAG-Patientenkollektiv und 22 Patienten aus dem hAC-Patientenkollektiv herangezogen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der AML-ED der 62 MitoFLAG-Patienten betrug 57 Jahre und das der hAC-Patienten 39 Jahre (s. Tab. 19). Zum Re-Induktionstherapiebeginn lag das mediane Alter bei 57 Jahren in der MitoFLAG-Kohorte und bei 40 Jahren in der hAC-Kohorte. Sowohl im MitoFLAG- als auch im hAC-Patientenkollektiv waren die Hälfte der Patienten weiblich. Bei beiden Therapien handelt es sich bei der *de novo* AML um den häufigsten AML-Typ (51,6% der MitoFLAG-Patienten versus 86,4% der hAC-Patienten), gefolgt von der sAML (35,5% der Patienten mit MitoFLAG-Therapie und 13,6% der Patienten mit hAC-Therapie). Bei 9,7% der MitoFLAG-Patienten lag eine tAML vor und bei 2 Patienten war der AML-Typ unbekannt. Keiner der hAC-Patienten wies eine tAML auf. Eine zytogenetisch günstige Risikogruppe war bei 9,7% der MitoFLAG-Patienten und bei 9,1% der hAC-Patienten nachweisbar. Am häufigsten lag ein intermediäres zytogenetisches Risiko vor (56,4% der MitoFLAG-Patienten und 59,1% der hAC-Patienten). Eine zytogenetisch ungünstige Risikogruppe hatten 32,3% der MitoFLAG-Patienten und 27,3% der hAC-Patienten. Eine FLT3-ITD-Mutation war bei 25,8% der MitoFLAG-Patienten und 27,3% der hAC-Patienten nachweisbar. Die häufigsten FAB-Subtypen im MitoFLAG-Patientenkollektiv waren die Subtypen M1, M2 und M4. Im hAC-Patientenkollektiv traten die FAB-Subtypen M0, M2 und M4 am häufigsten auf.

Patienten- charakteristika	Unterkategorie	MitoFLAG-Therapie Patientenanzahl n = 62	hAC-Therapie Patientenanzahl n = 22
<b>Altersmedian (Spannweite)</b>	bei ED der AML	57 Jahre (20-71 Jahre)	39 Jahre (20-56 Jahre)
	bei Re-Induktion	57 Jahre (21-71 Jahre)	40 Jahre (21-56 Jahre)
<b>Geschlecht</b>	männlich	31 (50%)	11 (50%)
	weiblich	31 (50%)	11 (50%)
<b>AML-Typ</b>	<i>de novo</i>	32 (51,6%)	19 (86,4%)
	sAML	22 (35,5%)	3 (13,6%)
	tAML	6 (9,7%)	0 (0%)
	unbekannt	2 (3,2%)	0 (0%)

<b>zytogenetische Klassifikation</b>	günstig	6 (9,7%)	2 (9,1%)
	intermediär	35 (56,4%)	13 (59,1%)
	ungünstig	20 (32,3%)	6 (27,3%)
	unbekannt	1 (1,6%)	1 (4,5%)
<b>Molekulargenetik</b>	<b>FLT3-ITD</b>		
	Mutation	16 (25,8%)	6 (27,3%)
	Wildtyp	41 (66,1%)	13 (59,1%)
	unbekannt	5 (8,1%)	3 (13,6%)
<b>FAB-Klassifikation</b>	M0	4 (6,5%)	4 (18,2%)
	M1	15 (24,2%)	3 (13,6%)
	M2	13 (21%)	8 (36,4%)
	M3	0 (0%)	1 (4,5%)
	M4	14 (22,5%)	4 (18,2%)
	M4/5	4 (6,5%)	0 (0%)
	M5	7 (11,3%)	2 (9,1%)
	M6	1 (1,6%)	0 (0%)
	M7	1 (1,6%)	0 (0%)
	unbekannt	3 (4,8%)	0 (0%)

Tab. 19 Patientencharakteristika der MitoFLAG- und hAC-Patienten bei AML-ED

#### 7.4.2 Indikation für hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Bei 11 der 22 Patienten (50%), die mit hAC-Re-Induktionstherapie behandelt wurden, bestand die Indikation zur Re-Induktionstherapie aufgrund eines Rezidivs nach Induktionstherapie (s. Abb. 15). Ebenso bei 11 Patienten (50%) bestand die Indikation aufgrund einer therapierefraktären AML.

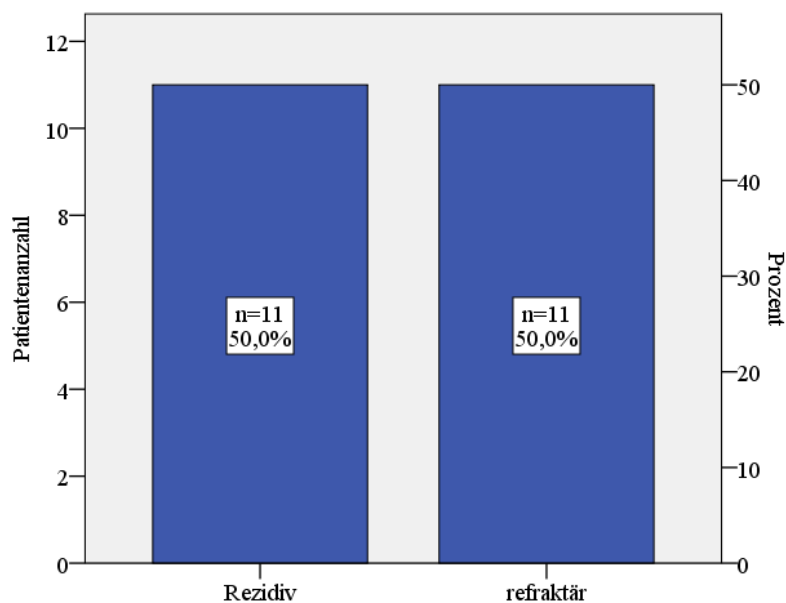


Abb. 15 Indikation für hAC-Re-Induktionstherapie



Bei 28 der 62 Patienten (45,2%), die mit der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie behandelt wurden, wurde die Indikation zur Re-Induktionstherapie aufgrund eines Rezidivs und bei 34 der 62 Patienten (54,8%) aufgrund einer Therapierefraktärität gestellt (s. Abb. 16). Dabei wiesen 15 der 34 Patienten (44,1%) eine PR, 5 Patienten (14,7%) eine BP und 14 Patienten (41,2%) keine Blastenclearance in der Tag15-Knochenmarkpunktion nach Induktionstherapie auf.

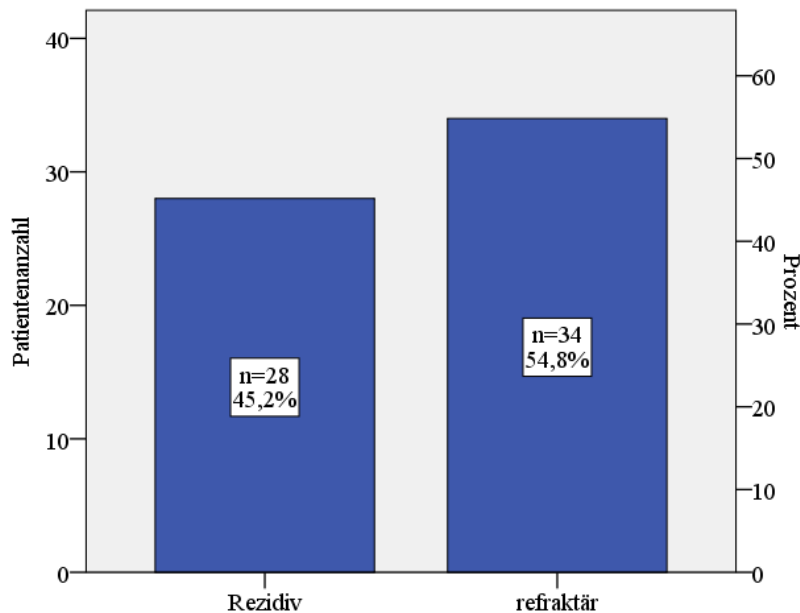


Abb. 16 Indikation für MitoFLAG-Re-Induktionstherapie (n= 62)

#### 7.4.3 abschließende Remissionsbeurteilung nach dem ersten Kurs der hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

12 der 22 Patienten (54,5%) des hAC-Kollektivs wiesen nach dem ersten hAC-Kurs eine CR/CRi auf (s. Abb. 17). Bei 4 der 22 Patienten (18,2%) war eine PR und bei 6 Patienten (27,3%) eine BP nachweisbar. Eine PR lag im hAC-Patientenkollektiv bei einem medullären Blastenanteil von 5-20% vor, eine BP bei einem medullären Blastenanteil von über 20%.

34 der 62 Patienten (54,8%) wiesen nach dem ersten MitoFLAG-Therapiekurs eine CR/CRi auf (s. Abb. 18). Eine PR war bei 13 Patienten (21%) und eine BP bei 5 Patienten (8,1%) nachweisbar. Die restlichen 10 Patienten (16,1%) wiesen entweder eine Knochenmarkaplasie auf (3 Patienten, 4,8%), waren vor Remissionskontrolle bereits verstorben (4 Patienten, 6,5%) oder es war keine Remissionskontrolle erfolgt (3 Patienten, 4,8%).

Weder für eine CR/CRi, noch für eine PR war mittels Chi-Quadrat-Test bzw. exaktem Test nach Fisher ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der MitoFLAG- und der hAC-Re-Induktionstherapie detektiert worden ( $p= 0,981$  bzw.  $p= 1,0$ , s. Tab. 20). Für die BP wurde

jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,032$ ) zwischen hAC- und MitoFLAG-Re-Induktionstherapie nachgewiesen.

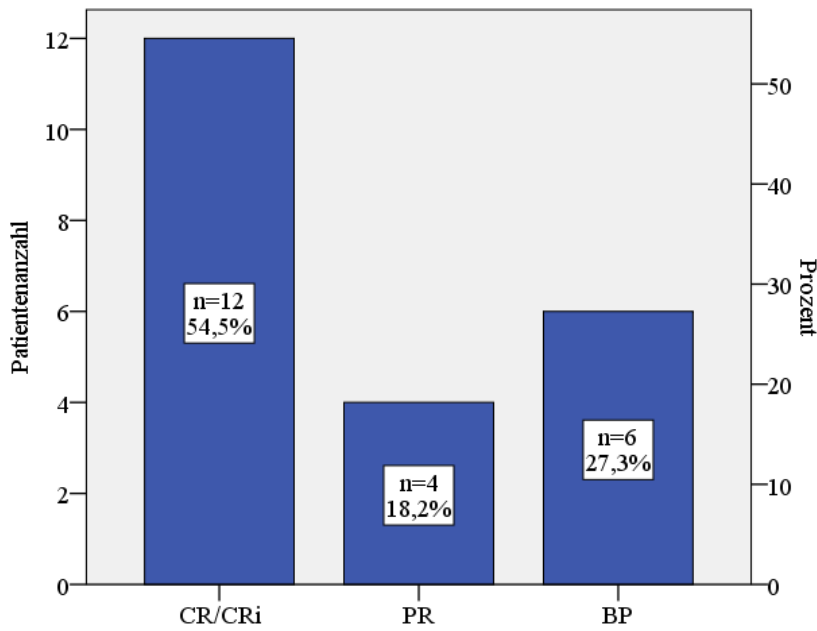


Abb. 17 abschließende Remissionsbeurteilung nach erstem hAC-Re-Induktionstherapiekurs

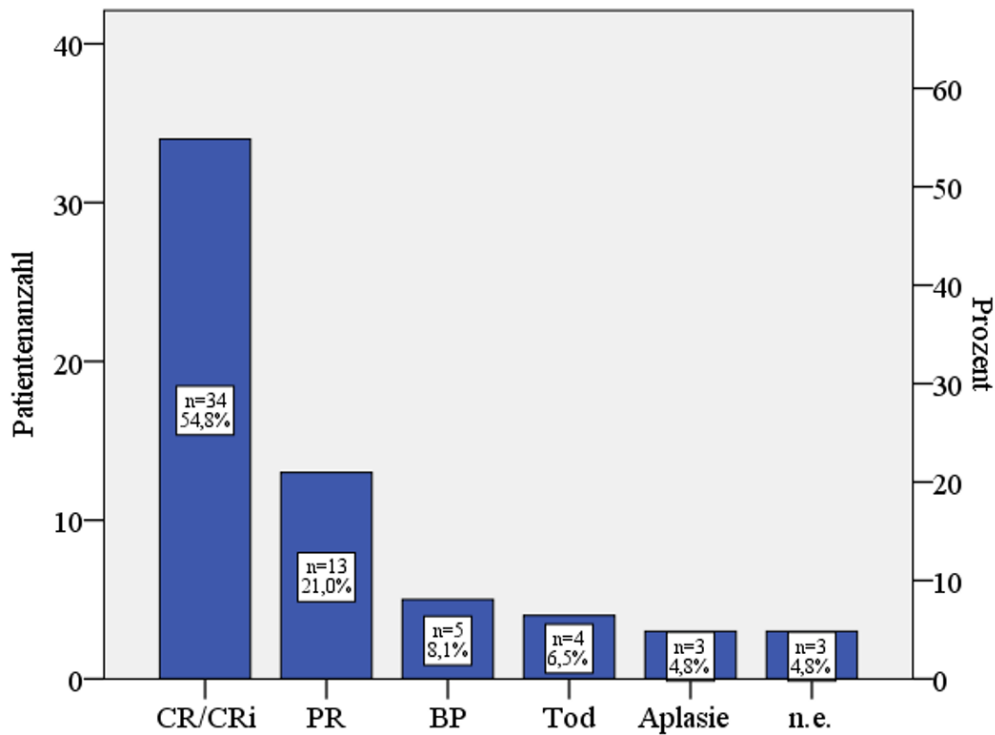


Abb. 18 abschließende Remissionsbeurteilung nach erstem MitoFLAG-Re-Induktionstherapiekurs (n= 62)

Remissionsstatus	MitoFLAG-Therapie	hAC-Therapie	Signifikanzniveau
<b>CR/CRI</b>	34 (54,8%)	12 (54,5%)	p= 0,981
<b>PR</b>	13 (21%)	4 (18,2%)	p= 1,0
<b>BP</b>	5 (8,1%)	6 (27,3%)	<b>p= 0,032</b>
<b>Tod</b>	4 (6,5%)	0 (0%)	
<b>Knochenmark- aplasie</b>	3 (4,8%)	0 (0%)	
<b>n.e.</b>	3 (4,8%)	0 (0%)	

Tab. 20 Remissionsvergleich nach erstem MitoFLAG- bzw. hAC-Re-Induktionstherapiekurs

#### 7.4.4 allo-SZT nach hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Nach der hAC-Re-Induktionstherapie wurden 19 der 22 Patienten (86,4%) allogent Stammzelltransplantiert. Im MitoFLAG-Patientenkollektiv erhielten 47 der 62 Patienten (75,8%) eine allo-SZT.

#### 7.4.5 Überleben nach hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

##### 7.4.5.1 OS nach Re-Induktionstherapie

Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde für das zum Vergleich herangezogene MitoFLAG-Patientenkollektiv eine 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS von 56,2% (Standardfehler 6,3%) und eine 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 32,5% (Standardfehler 6,2%) berechnet (s. Abb. 19). Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS betrug 26,8% (Standardfehler 5,9%). Das mediane OS lag bei 14 Monaten bei einer Spannweite von 1-116 Monaten (95%-Konfidenzintervall 11-17 Monate, Standardfehler 1,5 Monate).

Für das hAC-Patientenkollektiv wurde mittels Kaplan-Meier-Methode eine 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS von 45,4% (Standardfehler 10,6%) und eine 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 31,8% (Standardfehler 9,9%) ermittelt. Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS betrug 27,3% (Standardfehler 9,5%). Das mediane OS im hAC-Patientenkollektiv lag bei 10 Monaten (Spannweite 2-206 Monate, 95%-Konfidenzintervall 4,2-15,7 Monate, Standardfehler 2,9 Monate).

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurde kein statistisch signifikanter Unterschied des OS nach MitoFLAG- verglichen zur hAC-Re-Induktionstherapie festgestellt (p= 0,97).

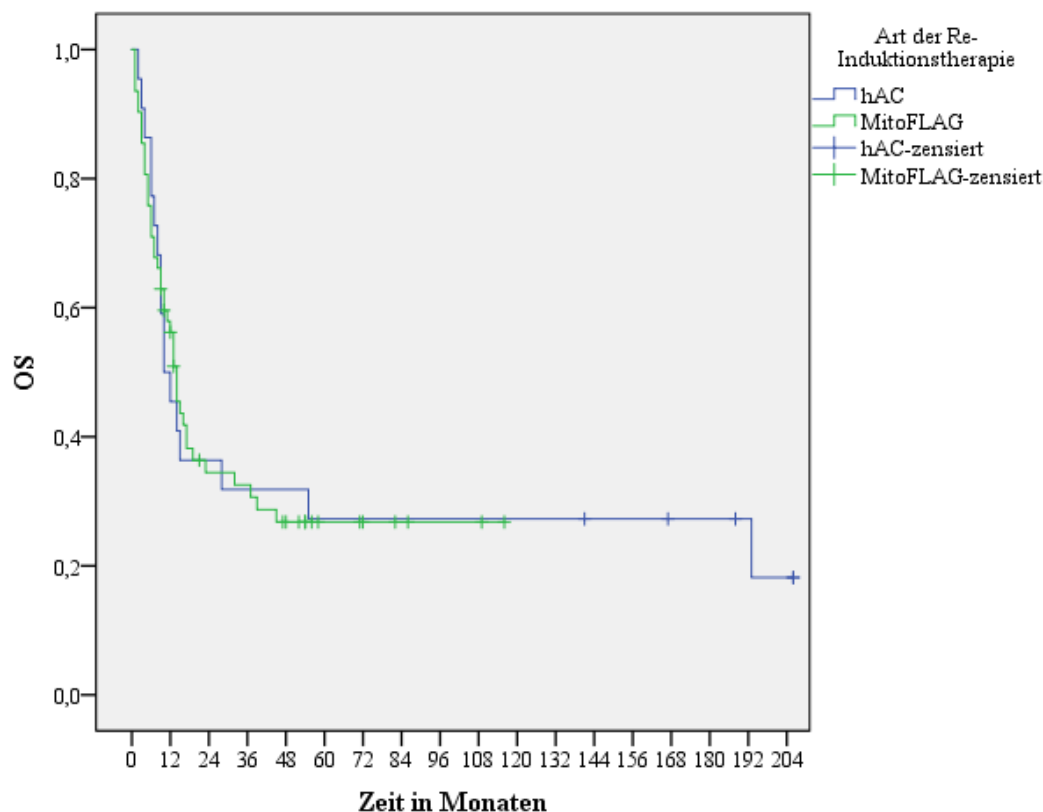


Abb. 19 OS nach hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

#### 7.4.5.2 EFS nach Re-Induktionstherapie

Als Ereignis wurden der Tod jeglicher Ursache, die Therapierefraktärität sowie das Auftreten eines Rezidivs nach Re-Induktionstherapie definiert. Im MitoFLAG-Patientenkollektiv trat bei 44 der 62 Patienten (71%) ein Ereignis ein. Das mediane EFS betrug 9 Monate bei einer Spannweite von 0-109 Monaten (Standardfehler 1,7 Monate, 95%-Konfidenzintervall 5,7-12,3 Monate, s. Abb. 20). Laut Kaplan-Meier-Analyse belief sich die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein EFS nach MitoFLAG-Therapie auf 41,5% (Standardfehler 6,3%), die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit auf 28,2% (Standardfehler 6,1%) und die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit auf 26,2% (Standardfehler 5,9%).

Im hAC-Patientenkollektiv trat bei 17 der 22 Patienten (77,3%) ein oben definiertes Ereignis ein. Das mediane EFS betrug 7 Monate bei einer Spannweite von 0-206 Monaten (Standardfehler 5,3 Monate, 95%-Konfidenzintervall 0-17,3 Monate). Die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein EFS nach hAC-Re-Induktionstherapie betrug 40,9% (Standardfehler 10,5%), die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit 31,8% (Standardfehler 9,9%) und die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit 27,3% (Standardfehler 9,5%).

Mittels Log-Rank-Test wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem EFS nach MitoFLAG- und hAC-Re-Induktionstherapie festgestellt ( $p=0,99$ ).

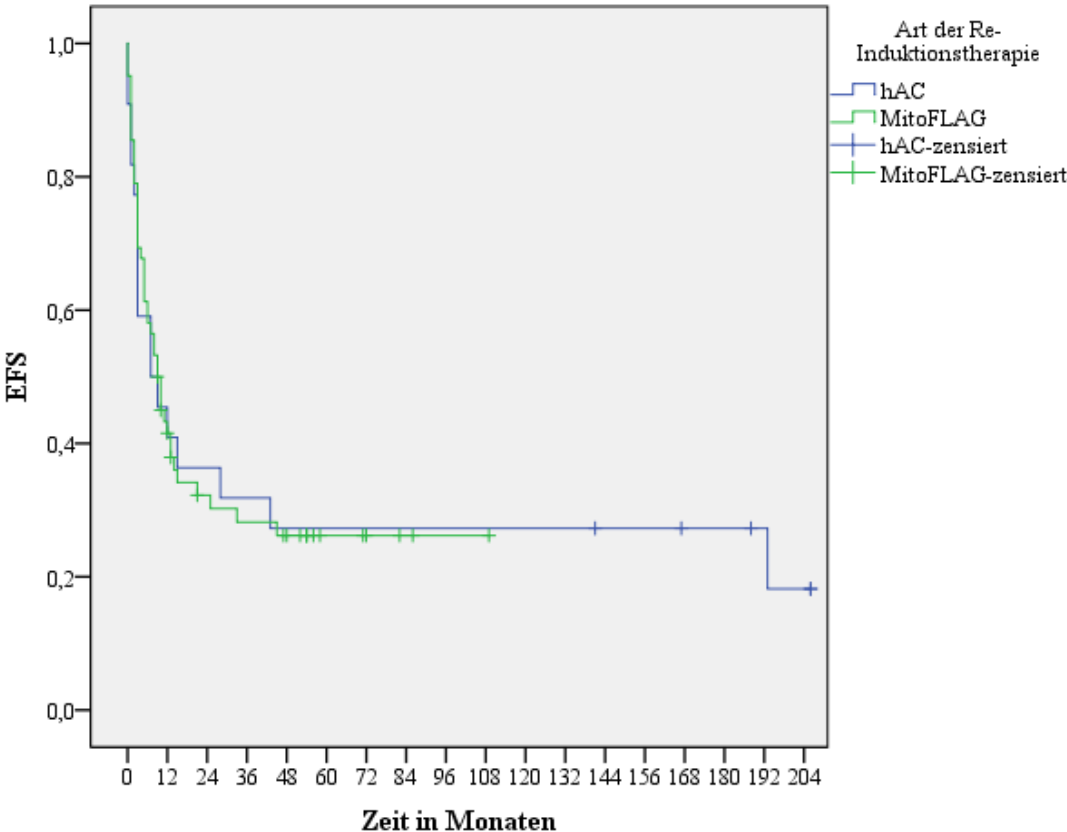


Abb. 20 EFS nach hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

## **8 Diskussion**

Die Prognose der r/r AML ist nach wie vor unzufriedenstellend (Thiel et al. 2015, Megías-Vericat et al. 2018, Bryan und Jabbour 2015). Auch wenn bisher eine Vielzahl an unterschiedlichen Re-Induktionstherapien in Studien untersucht wurde, hat sich noch keine Überlegenheit einer bestimmten Re-Induktionstherapie gezeigt (Eom et al. 2011, Megías-Vericat et al. 2018). Einen direkten Vergleich unterschiedlicher Re-Induktionstherapieprotokolle hat es bisher nicht gegeben, sodass die Auswahl der Therapie im Besonderen von der behandelnden Einrichtung abhängt. Die am häufigsten angewandten Regime sind das Ida-FLAG-Protokoll und das MEC-Protokoll (Pastore et al. 2003, Döhner et al. 2017, Thol et al. 2015, Spadea et al. 1993). Die CR/CRi-Raten liegen bei etwa 50% und die einzige Möglichkeit auf eine längerfristige Remission und die Chance einer Heilung liegt in der konsolidierenden allo-SZT (Wattad et al. 2017, Kurosawa et al. 2010, Megías-Vericat et al. 2018). Zur MitoFLAG-Re-Induktionstherapie, welche eine Standardtherapie bei der r/r AML darstellt, existieren bisher nur sehr wenige Daten. Daher erfolgte die retrospektive Analyse von 66 erwachsenen AML-Patienten, bei denen entweder eine Therapierefraktärität auf die Standard-Induktionstherapie oder ein Rezidiv vorlag. Die Patienten wurden alle am Universitätsklinikum Jena mittels MitoFLAG-Re-Induktionstherapie behandelt. Die ED der AML wurde im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2019 gestellt. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 54 Monaten. Untersucht wurde das Therapieansprechen auf die MitoFLAG-Therapie, dessen Einflussfaktoren sowie die in Abhängigkeit des Therapieansprechens durchgeführten Folgetherapien. Dabei stand insbesondere die allo-SZT im Vordergrund, da die CR nach Re-Induktionstherapie ohne konsolidierende allo-SZT zumeist von kurzer Dauer ist (Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015, Megías-Vericat et al. 2018). Des Weiteren erfolgten die Überlebenszeitanalysen nach MitoFLAG-Therapie und allo-SZT sowie die Beurteilung der Verträglichkeit der MitoFLAG-Therapie. Zusätzlich wurden Therapieansprechen und Überleben mit 22 Patienten, die ebenfalls am Universitätsklinikum Jena bei r/r AML, jedoch mit der hAC-Re-Induktionstherapie zwischen Oktober 2000 und Januar 2013 behandelt wurden, verglichen (Schnetzke et al. 2014). Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten kürzlich in einer internationalen Fachzeitschrift publiziert werden (Mühleck et al. 2021).

### **8.1 Ansprechen auf MitoFLAG-Therapie**

Ein wichtiger Endpunkt in der retrospektiven Untersuchung der 66 Patienten, die eine r/r AML aufwiesen und mittels MitoFLAG-Re-Induktionstherapie behandelt wurden, war die Analyse

des Therapieansprechens und dessen Einflussfaktoren. Das Gesamtansprechen im untersuchten Kollektiv lag bei 75,8%, wobei 56,1% der Patienten (n = 37) eine CR/CRi und 19,7% der Patienten (n = 13) eine PR aufwiesen.

In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie von Thiel et al. wurden das Therapieansprechen und die Toxizitäten von 252 Patienten mit r/r AML, die zwischen November 1999 und November 2006 mittels MitoFLAG-Therapie behandelt wurden, analysiert (Thiel et al. 2015). Primärer Endpunkt dieser Studie war die CR-Rate nach der MitoFLAG-Therapie. Es wurde prospektiv randomisiert untersucht, ob ein Unterschied zwischen der Cytarabin-Bolus-Applikation verglichen zur kontinuierlichen Cytarabin-Applikation als Teil des MitoFLAG-Protokolls besteht (Thiel et al. 2015). Dabei erhielten 128 Patienten die Cytarabin-Bolus-Applikation, welche auch dem hiesigen MitoFLAG-Therapie regime entspricht. Bei dem hinsichtlich Patientenalter und Performance-Status vergleichbaren Patientenkollektiv von Thiel et al. wurde im Cytarabin-Bolus-Arm eine CR-Rate von 54% und eine PR-Rate von 15,7% erreicht (Thiel et al. 2015). Somit lag das Gesamtansprechen bei 69,7% im Cytarabin-Bolus-Arm und ist vergleichbar mit dem unserer Analyse (Thiel et al. 2015).

In der zur genannten Phase-III-Studie durchgeführten Pilotstudie von Hänel et al. wurden 29 Patienten mit r/r AML im Zeitraum von September 1995 bis September 1999 mittels MitoFLAG-Therapie behandelt, welche ebenfalls entweder eine kontinuierliche oder eine Bolus-Applikation von Cytarabin beinhaltete (Hänel et al. 2001). Die Gesamtansprechrate in dieser kleinen Kohorte lag bei 62%, wobei 59% eine CR und 3% eine PR aufwiesen (Hänel et al. 2001).

In einer zweiten publizierten Arbeit, welche die Wirksamkeit des MitoFLAG-Protokolls untersuchte, wurden 45 Patienten mit einem AML-Rezidiv von Dezember 2003 bis März 2008 mittels MitoFLAG-Re-Induktionstherapie behandelt (Luo et al. 2013). 21 der 45 Patienten (47%) wiesen eine CR und 5 der 45 Patienten (11%) eine PR nach einem Kurs der MitoFLAG-Therapie auf, was in einem Gesamtansprechen von 58% resultiert (Luo et al. 2013). In der zitierten Studie wurden keine auf die initiale Induktionstherapie refraktären Patienten untersucht (Luo et al. 2013). Angaben zu molekulargenetischen Veränderungen oder zum Anteil an Patienten mit einer sAML oder tAML, die das geringere Therapieansprechen verglichen zu dem unseren erklären könnten, wurden nicht gemacht (Luo et al. 2013).

## 8.2 hAC- und andere Re-Induktionstherapieprotokolle

In einer Meta-Analyse mit 157 Studien, welche das Therapieansprechen und Überleben nach unterschiedlichen Re-Induktionstherapieprotokollen untersuchte, wurden CR-Raten von 44-66% für Chemotherapieprotokolle, bestehend aus der Kombination von Etoposid oder Gemtuzumab mit Cytarabin und Mitoxantron oder der Kombination aus Cytarabin, einem Purinanalogon und gegebenenfalls einem Anthrazyklin (z.B. Ida-FLAG- oder FLAG-Protokoll), beschrieben (Megías-Vericat et al. 2018).

In einer ebenfalls am Universitätsklinikum Jena aus unserer Arbeitsgruppe untersuchten Kohorte mit r/r AML-Patienten wurde die Kombination aus Cytarabin und Cyclophosphamid als Re-Induktionstherapieprotokoll untersucht (Schnetzke et al. 2014). Getrennt untersucht wurde hier eine Gruppe mit hoch dosiertem Cytarabin und Cyclophosphamid (hAC: Cytarabin 3g/m<sup>2</sup> alle 12 Stunden, Tag 1-4; Cyclophosphamid 1g/m<sup>2</sup>, Tag 1 und 3) und intermediär dosiertem Cytarabin und Cyclophosphamid (iAC: Cytarabin 1g/m<sup>2</sup> alle 12 Stunden, Tag 1-4, Cyclophosphamid 750mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 3). Insgesamt konnten 57 Patienten ausgewertet werden, wovon 23 das hAC-Protokoll und 34 das iAC-Protokoll erhielten. Die Dosisintensivierung des Cytarabin erfolgte altersabhängig. So haben Patienten, die jünger als 55 Jahre alt waren, das hAC-Protokoll erhalten, diejenigen, die älter waren, das iAC-Protokoll. 1 Patient der hAC-Kohorte wurde bei dem im Rahmen dieser Arbeit erfolgten Vergleich mit MitoFLAG nicht berücksichtigt, da dieser sowohl mit MitoFLAG als auch hAC therapiert wurde. Somit konnte bei den verbleibenden 22 hAC-Patienten eine CR-Rate von 54,5% und eine PR-Rate von 18,2% (Gesamtansprechen: 72,7%) ermittelt werden. In der iAC-Gruppe zeigte sich eine signifikant geringere CR-Rate von nur 8,8% (PR-Rate 35,3%, Gesamtansprechen: 44,1%). Aufgrund der vergleichbaren Dosierung erfolgte der Vergleich mit der MitoFLAG-Kohorte ausschließlich mit Patienten, welche hAC erhalten haben. Zum Vergleich mit der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie wurden 4 der 66 Patienten aus der MitoFLAG-Kohorte nicht berücksichtigt, da diese vor oder nach der MitoFLAG-Therapie mit hAC behandelt wurden. Das Gesamtansprechen für das zum Vergleich berücksichtigte MitoFLAG-Patientenkollektiv betrug 75,8%, die CR/CRi-Rate 54,8%, die PR-Rate 21% und die BP-Rate 8,1%. Mittels Chi-Quadrat-Test bzw. exaktem Test nach Fisher, welcher bei Fallzahlen von weniger als 5 Patienten pro Subgruppe angewandt wurde, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich CR/CRi-Rate oder PR-Rate zwischen den beiden Re-Induktionstherapien hAC und MitoFLAG festgestellt. Jedoch wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für eine BP zwischen hAC- und MitoFLAG-Therapie detektiert (p= 0,032). Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass sich die Definition der BP in beiden Gruppen



voneinander unterscheidet. Im hAC-Patientenkollektiv ist die BP als medullärer Blastenanteil von über 20% und im MitoFLAG-Kollektiv von über 25% definiert. Ein weiterer Grund sind die Unterkategorien im MitoFLAG-Kollektiv. So wies 1 Patient, der zum Zeitpunkt der Remissionskontrolle eine Knochenmarkaplasie hatte, im Verlauf eine BP auf und bei 2 Patienten erfolgte aufgrund einer BP in der Tag15-Knochenmarkpunktion nach MitoFLAG-Therapie die weiterführende Therapie ohne erneute Remissionskontrolle.

Auch das Ida-FLAG-Protokoll soll hier aufgrund seiner Nähe zum MitoFLAG-Protokoll besonders hervorgehoben werden. Dieses stellt ein häufig angewandtes Re-Induktionstherapieprotokoll dar (Döhner et al. 2017, Kell 2016). Mehrere, insbesondere retrospektive Analysen untersuchten die Wirksamkeit dieses Therapieprotokolls (Delia et al. 2017, de la Rubia et al. 2002, Westhus et al. 2019, Pastore et al. 2003, Steinmetz et al. 1999, Yavuz et al. 2006). Delia et al. führten eine retrospektive Analyse des Therapieansprechens von 108 Patienten mit r/r AML, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2015 nach dem Ida-FLAG-Protokoll therapiert wurden, durch. Dabei wurde eine CR-Rate von 44,4% und eine PR-Rate von 12% (Gesamtansprechen von 56,4%) beschrieben (Delia et al. 2017). Ebenso führten Westhus et al. eine retrospektive Erhebung von 132 Patienten mit r/r AML, welche zwischen 1996 und 2016 mit der Ida-FLAG-Therapie behandelt wurden, durch. Die CR-Rate betrug hierbei 56% und die PR-Rate 9%, was in einem Gesamtansprechen von 65% resultiert (Westhus et al. 2019). Die CR-Raten nach Ida-FLAG-Therapie lagen unter Berücksichtigung nachfolgend zitierter Studien bei 44-56%, die PR-Raten bei 3,6-17,5% und das Gesamtansprechen bei 56,5-70,1% (Delia et al. 2017, de la Rubia et al. 2002, Westhus et al. 2019, Pastore et al. 2003, Steinmetz et al. 1999, Yavuz et al. 2006).

Bei einer CR-Rate von 56,1% und einem Gesamtansprechen von 75,8% im Jenaer Patientenkollektiv ist die Wirksamkeit der MitoFLAG-Therapie mit den zuvor beschriebenen Re-Induktionstherapien vergleichbar.

Klassische Chemotherapie-basierte Re-Induktionstherapieprotokolle und Rezidivtherapien werden aktuell bereits im Rahmen von Studien um neue Substanzen ergänzt oder aber durch diese ersetzt. Bei der FLT3-ITD-mutierten AML sind zwei prospektive, randomisierte Phase-III-Studien zu nennen. So konnte im Rahmen der Quantum-R Studie gezeigt werden, dass der FLT3-Inhibitor Quizartinib der Standardtherapie nach dem Ida-FLAG-Protokoll bei AML-Patienten mit Nachweis einer FLT3-ITD-Mutation nicht unterlegen ist (Cortes et al. 2019). In einer zweiten randomisierten, prospektiven Phase-III-Studie bei Patienten mit r/r AML und FLT3-Mutation wurde der selektive FLT3-Inhibitor Gilteritinib gegenüber klassischer Chemotherapie (Ida-FLAG- oder MEC-Protokoll) mit den primären Endpunkten OS und CR-

Rate verglichen (Perl et al. 2019). Hier zeigte sich jeweils ein signifikant besseres Ergebnis im Gilteritinib-Arm. Diese Ergebnisse führten dazu, dass Gilteritinib die Zulassung bei der r/r AML erhielt.

Unabhängig vom Vorhandensein bestimmter molekulargenetischer Veränderungen (z.B. FLT3-Mutationen) wird aktuell die Kombination des Bcl-2-Inhibitors Venetoclax mit klassischer Chemotherapie (Ida-FLAG) bei r/r AML-Patienten untersucht. In einer nicht-randomisierten Studie zeigte die Hinzunahme von Venetoclax zu dem Ida-FLAG-Protokoll eine deutliche Verbesserung des Ansprechens im Vergleich zu den historischen Ergebnissen, insbesondere, wenn das Protokoll im ersten Rezidiv angewandt wurde (DiNardo et al. 2021). Ebenso werden vermehrt chemotherapiefreie Protokolle bzw. dosisreduzierte Protokolle untersucht. Hier sind vor allem Venetoclax-basierte Therapien zu nennen, wie die Kombination mit hypomethylierenden Substanzen oder LODAC (Bose et al. 2017, Jonas und Pollyea 2019, Wei et al. 2020, DiNardo et al. 2020). Diese Dosisreduktion ist im klinischen Alltag von großer Bedeutung, da gerade die Patienten mit einer therapieresistenten AML in der Regel kurz zuvor eine intensive (Induktions-) Chemotherapie erhalten haben und die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität mit einer anschließenden intensiven Re-Induktionstherapie deutlich höher sind als mit einer Kombination aus Venetoclax und beispielsweise hypomethylierenden Substanzen. Die Kombination aus Venetoclax und hypomethylierenden Substanzen ist bisher ausschließlich für die palliative Erstlinientherapie der AML zugelassen. Aufgrund der guten Datenlage wird jedoch bereits die kurative Intention im Falle einer anschließenden allo-SZT diskutiert (Maiti et al. 2021).

### 8.2.1 Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen nach Re-Induktionstherapie

Für spezifische AML-assoziierte zyto- und molekulargenetische Veränderungen, eine sAML, eine tAML, ein hohes Alter sowie eine hohe Leukozytenzahl ist eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Therapieresistenz beschrieben (Döhner et al. 2017, Wattad et al. 2017, Rashidi et al. 2018). In der aktuellen Arbeit wurde anhand der binär logistischen Regression untersucht, ob durch nachfolgende Parameter eine bessere Vorhersage des Erreichens einer CR/CRi im eingeschlossenen Patientenkollektiv möglich ist. In dem betrachteten MitoFLAG-Kollektiv war kein statistisch signifikanter Einfluss des AML-Typs (*de novo*, sAML oder tAML), der Remissionsdauer vor MitoFLAG-Therapie (Früh- oder Spätrezidiv), der ELN-Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig), der zytogenetischen Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig) sowie des NPM1- und des FLT3-Mutationsstatus auf das Erreichen einer CR/CRi nachweisbar. Ebenso wurde für die metrischen Parameter Alter zum MitoFLAG-Therapie-

beginn, Leukozytenzahl, LDH und peripherer sowie medullärer Blastenanteil kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Erreichen einer CR/CRi nachgewiesen. Beim Vorliegen einer refraktären AML war verglichen zur rezidierten AML eine statistisch signifikante, höhere Wahrscheinlichkeit, eine CR/CRi nach der Re-Induktionstherapie mit MitoFLAG zu erlangen, nachweisbar ( $p=0,005$ ). Einschränkend zeigte sich jedoch eine geringe Testgüte (Nagelkerke R-Quadrat von 0,163).

In der bereits erwähnten randomisierten Studie von Thiel et al. konnte aufgezeigt werden, dass ein Rezidiv nach mehr als sechs Monaten sowie eine niedrige Leukozytenzahl ( $\leq 20$  Gpt/L) mit einer statistisch signifikant höheren CR-Rate nach MitoFLAG-Therapie einhergeht ( $p=0,015$  bzw.  $p<0,001$ ) (Thiel et al. 2015). Patienten mit einer günstigen oder intermediären zytogenetischen Risikogruppe zeigten laut Thiel et al. eine Tendenz zu einer höheren CR-Rate, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,08$ ). Zu erwähnen ist, dass es sich hier ausschließlich um das zytogenetische Risikoprofil ohne Berücksichtigung molekulargenetischer Aberrationen handelt.

In der kleinen Kohorte von 34 Patienten, welche intermediär dosiertes Cytarabin erhalten haben, konnte bei Vorliegen einer ungünstigen Zytogenetik ein Trend hinsichtlich einer Therapierefraktärität nachgewiesen werden (85,7% versus 37,5 %,  $p=0,069$ ) (Schnetzke et al. 2014).

In der Studie von Pastore et al., in welcher 46 Patienten mit r/r AML mittels Ida-FLAG-Therapie behandelt wurden, wurde eine statistisch signifikant höhere CR-Rate bei Patienten mit günstigem und intermediärem zytogenetischen Risiko (100% (2 Patienten) bzw. 60,8%) verglichen zur zytogenetischen Hochrisikogruppe (20%) beschrieben (Pastore et al. 2003). Ebenso ging ein jüngeres Alter mit einer statistisch signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer CR einher (Pastore et al. 2003).

Die bereits erwähnte retrospektive Ida-FLAG-Studie von Delia et al. konnte eine statistisch signifikant höhere CR-Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit günstiger bzw. intermediärer ELN-Risikogruppe, einem peripheren Blastengehalt von 30% oder geringer sowie für Patienten mit rezidivierter AML verglichen zur therapierefraktären AML nachweisen (Delia et al. 2017). Ebenfalls wurde bei einer CR-Dauer von über sechs Monaten vor Auftreten des Rezidivs eine signifikant höhere CR-Wahrscheinlichkeit als bei einer CR-Dauer von unter sechs Monaten beschrieben (Delia et al. 2017). Keinen statistisch signifikanten Einfluss hatten die Leukozytenzahl, der medulläre Blastenanteil, die LDH, das Alter, das Vorliegen einer NPM1- oder FLT3-Mutation sowie der AML-Typ (*de novo* AML, sAML) auf das Erreichen einer CR nach Re-Induktionstherapie (Delia et al. 2017).

Auch Lee et al. untersuchten das Therapieansprechen und dessen Einflussfaktoren von 61 Patienten mit r/r AML, die zwischen November 2003 und September 2007 allerdings mit der FLAG-Therapie behandelt wurden (Lee et al. 2009). Bei dieser wird eine höhere Cytarabindosis ( $2\text{g}/\text{m}^2$  statt  $1\text{g}/\text{m}^2$ ) und kein Mitoxantron appliziert (Lee et al. 2009). Lee et al. stellten unter Einschränkung der geringen Patientenzahl keinen statistisch signifikanten Einfluss des Alters, des AML-Status (Rezidiv versus refraktäre AML), des zytogenetischen Risikos sowie des AML-Typs (*de novo* versus sAML) auf das Erreichen einer CR fest (Lee et al. 2009).

Zusammenfassend konnten anhand der nahezu ausschließlich retrospektiven Analysen zu den intensiven Re-Induktionstherapien bei r/r AML nur wenige Parameter detektiert werden, die in mehreren Studien einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer CR haben. Insbesondere eine günstige oder intermediäre zytogenetische bzw. ELN-Risikogruppe sowie eine längere CR-Dauer vor Auftreten eines Rezidivs zeigen dabei häufig einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer CR nach Re-Induktionstherapie. Bei weiteren Parametern besteht diesbezüglich Inkonsistenz zwischen den verglichenen Studien.

Eine mögliche Erklärung für die höhere CR-Wahrscheinlichkeit der Patienten mit therapierefraktärer AML verglichen zur rezidivierten AML in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ist, dass es sich bei 8 der 30 Rezidivpatienten um ein Rezidiv nach allo-SZT mit per se schlechter Prognose handelt. Zudem könnte die Tatsache eine Rolle spielen, dass 15 der 36 als therapierefraktär gewerteten Patienten keine BP, sondern eine PR nach Abschluss der Induktionstherapie aufwiesen. Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass in die Kategorie der Therapierefraktärität 16 Patienten (24,2%) mit fehlender Blastenclearance in der Tag15-Knochenmarkpunktion nach Induktionstherapie gezählt wurden. Die Blastenclearance ist in der Literatur uneinheitlich definiert (Cheson et al. 2003, Kern et al. 2003, Estey 2003, Ferrara et al. 2010, Ferrara et al. 2008). Bei höherer Blastenzahl in der Tag15-Knochenmarkpunktion war z.B. in der Studie von Estey et al. eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine CR/CRi nach Induktionstherapie zu erreichen, nachweisbar (Estey 2003). Somit ist es von Relevanz, dass bei einigen der oben erwähnten 16 Patienten im untersuchten Patientenkollektiv bereits eine Blastenreduktion, wenn auch keine komplette Blastenclearance, vorlag.

Des Weiteren wurden die 37 Patienten mit einer CR/CRi nach MitoFLAG-Therapie im Jenaer Patientenkollektiv im Rahmen der logistischen Regression anhand der untersuchten Einflussparameter in weitere Subgruppen unterteilt. Somit könnte die Patientenzahl pro Subgruppe zu gering gewesen sein, um bei den weiteren Einflussparametern eine statistische Signifikanz aufzuzeigen.

## **8.3 Folgetherapien**

### 8.3.1 weitere MitoFLAG-Therapiekurse

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 20 Patienten (30,3%), die eine CR/CRi oder PR nach einem MitoFLAG-Therapiekurs aufwiesen, mit einem zweiten Kurs der MitoFLAG-Therapie behandelt. Von den 14 Patienten, die nach dem ersten MitoFLAG-Therapiekurs eine CR aufwiesen, war nach dem zweiten Kurs bei 8 Patienten weiterhin eine CR, bei 2 Patienten eine PR und bei 1 Patienten ein Rezidiv nachweisbar. 3 der 14 Patienten (15% bezogen auf alle 20 Patienten) verstarben im Zusammenhang mit dem zweiten MitoFLAG-Therapiekurs. Bei 1 Patienten mit PR nach zweitem MitoFLAG-Therapiekurs wurde durch den dritten MitoFLAG-Kurs wiederum eine CR erreicht. 5 von 6 Patienten, die eine PR nach dem ersten Kurs der MitoFLAG-Therapie aufwiesen, konnten durch einen zweiten Kurs der MitoFLAG-Therapie eine CR erlangen. Bei 1 Patienten bestand die PR fort.

Es existieren nur wenige Studien, die die Wirksamkeit eines weiteren Kurses der MitoFLAG-Therapie untersuchten. Bei der bereits oben erwähnten Studie von Luo et al. konnte durch einen weiteren MitoFLAG-Kurs bei 2 von 5 Patienten, die eine PR nach dem ersten Kurs aufwiesen, eine CR erreicht werden (Luo et al. 2013). In der randomisierten Studie von Thiel et al. wurden in der Cytarabin-Bolus-Gruppe 36 der 127 Patienten (28,3%) mit einem zweiten Kurs der MitoFLAG-Therapie behandelt (Thiel et al. 2015). Hierbei lag die therapiebedingte Sterblichkeit bei 19,4% (7 von 36 Patienten). Zudem musste die Therapie bei 16 Patienten (44,4%) aufgrund von therapieassoziierter Toxizität abgebrochen bzw. auf eine intensive Folgetherapie verzichtet werden (Thiel et al. 2015).

Zusammenfassend liegt verglichen mit unseren erhobenen Daten ein ähnlicher Anteil an Patienten vor, die in Folge des zweiten MitoFLAG-Therapiekurses verstarben. Insgesamt erfolgten jedoch verglichen zu Thiel et al. weniger toxizitätsbedingte Therapieabbrüche. Im klinischen Alltag sollte vor dem Hintergrund der therapiebedingten Toxizität, wenn möglich, auf einen zweiten Kurs der MitoFLAG-Therapie verzichtet werden, insbesondere nach Erreichen einer CR. Hier sollte zeitnah eine konsolidierende allo-SZT durchgeführt werden.

### 8.3.2 allo-SZT

Die alleinige Durchführung einer Re-Induktionstherapie bietet in der Regel keine Heilungschance bei der r/r AML (Wattad et al. 2017, Megías-Vericat et al. 2018). Daher sollte bei verfügbarem Spender zeitnah die kurativ intendierte allo-SZT erfolgen (Wattad et al. 2017, Kurosawa et al. 2010). Das Langzeitüberleben nach allo-SZT ist dabei besser, wenn vor der Transplantation eine CR besteht, weshalb die Re-Induktionstherapie einen essenziellen

Therapiebestandteil der r/r AML darstellt (Wattad et al. 2017, Pastore et al. 2003, Kurosawa et al. 2010).

Der Anteil der allogenen transplantierten Patienten im von uns untersuchten Patientenkollektiv betrug 75,8% (50 der 66 Patienten). Bei 68% dieser Patienten bestand zuvor eine CR/CRi, bei 20% eine PR, bei 8% eine BP und bei 4% eine Knochenmarkaplasie. Bis auf 3 Patienten wurden alle Patienten, die eine CR/CRi oder PR nach allen durchgeführten MitoFLAG-Therapiekursen aufwiesen, allogenen transplantiert. Am häufigsten erfolgte eine HLA-kompatible, unverwandte, periphere Blutstammzelltransplantation nach vorheriger intensitätsreduzierter Konditionierungstherapie.

Der Anteil der Patienten, die im untersuchten Patientenkollektiv transplantiert wurden, liegt mit 75,8% deutlich über dem anderer MitoFLAG-Studien. Bei Thiel et al. wurden 27,6%, bei Hänel et al. 6,9% und bei Luo et al. 20% der Patienten im Anschluss an die MitoFLAG-Therapie allogenen stammzelltransplantiert (Thiel et al. 2015, Hänel et al. 2001, Luo et al. 2013). Eine mögliche Erklärung liegt in der höheren toxizitätsbedingten Therapieabbruchrate nach dem zweiten MitoFLAG-Therapiekurs bei Thiel et al. (Thiel et al. 2015). Bei Luo et al. und Hänel et al. wurde die Transplantationsindikation im Gegensatz zu unserer Studie auf jüngere Patienten (< 65 Jahre bzw. < 50 Jahre) beschränkt (Hänel et al. 2001, Luo et al. 2013). Verglichen zu den Ida-FLAG-Studien von Delia et al. (46,3% aller Patienten) und Westhus et al. (54,5% aller Patienten) liegt der Anteil an transplantierten Patienten in unserem Kollektiv ebenfalls höher (Delia et al. 2017, Westhus et al. 2019).

#### 8.3.2.1 Komplikationen nach allo-SZT

7 der 50 transplantierten Patienten (14%) verstarben an therapieassoziierten Komplikationen, davon 5 Patienten an infektiösen Komplikationen und 2 Patienten an den Folgen einer GvHD. 9 der 50 Patienten (18%) verstarben in CR nach allo-SZT (NRM). Bei 28 Patienten (56%) war eine akute oder chronische GvHD nachweisbar. 15 Patienten (30%) entwickelten eine akute GvHD Grad II-IV und 15 Patienten (30%) eine chronische GvHD. Dabei trat bei einigen Patienten eine akute und eine chronische GvHD auf.

Gilleece et al. untersuchten in einer multizentrischen, retrospektiven Registerstudie das Überleben sowie Komplikationen (Rezidiv, NRM, chronische GvHD) bei 1879 Patienten, bei welchen die erste allo-SZT in zweiter CR im Zeitraum von 2007 bis 2016 an einem von über 600 europäischen Transplantationszentren durchgeführt wurde (Gilleece et al. 2020). Die NRM nach 2 Jahren betrug 19%, wobei diese wie in unserer Untersuchung am häufigsten durch eine

Sepsis oder GvHD verursacht wurde (Gilleece et al. 2020). Der Anteil der Patienten mit einer chronischen GvHD betrug bei Gilleece et al. 37,2% (Gilleece et al. 2020).

Michelis et al. analysierten das Überleben sowie Komplikationen bei 196 Patienten, welche 60 Jahre oder älter waren und zwischen 2001 und 2012 in der zweiten CR das erste Mal allogene Stammzelltransplantiert wurden (Michelis et al. 2017). In diesem Patientenkollektiv war eine NRM nach 3 Jahren bei 25% der Patienten nachweisbar, wobei ebenfalls Infektionen und GvHD die häufigsten NRM-Ursachen darstellten (Michelis et al. 2017). Eine akute GvHD Grad II-IV trat bei 33% und eine chronische GvHD bei 54% der Patienten nach 3 Jahren auf (Michelis et al. 2017).

Insgesamt traten verglichen zu den genannten Studien ähnlich viele bis weniger Komplikationen nach im Anschluss an die MitoFLAG-Therapie durchgeführter allo-SZT auf.

### 8.3.2.2 Überleben nach allo-SZT

Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung waren 19 der 50 (38%) im Rahmen unserer Studie nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie allogene transplantierten Patienten am Leben und wiesen eine CR auf. 18 der 50 Patienten (36%) verstarben im Rahmen eines Rezidivs nach allo-SZT. 3 Patienten (6%) verstarben bei fortbestehender therapierefraktärer AML nach allo-SZT. 10 Patienten (20% bezogen auf alle allogene transplantierten Patienten) verstarben entweder an therapieassoziierten Komplikationen im Zusammenhang mit der allo-SZT (TRM) oder nach der allo-SZT in CR (NRM). Das mediane OS ab dem Zeitpunkt der allo-SZT lag bei 14 Monaten. Die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS betrug 52%, die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit 36% und die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit 33%. Außerdem lag im hiesigen Patientenkollektiv das mediane RFS ab dem Zeitpunkt des CR/CRi-Nachweises in der letzten Remissionskontrolle vor allo-SZT bei 10 Monaten, die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein RFS bei 45,7%, die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit bei 39% und die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit bei 34,3%.

In der prospektiven Studie von Thiel et al. lag das mediane OS nach allo-SZT und zuvor erfolgter MitoFLAG-Therapie bei 19,4 Monaten (Thiel et al. 2015). Die 2-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS nach allo-SZT betrug bei Thiel et al. 49% und die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit 46% (Thiel et al. 2015). Bei Thiel et al. wurde eine 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein EFS nach allo-SZT von 42% angegeben (Thiel et al. 2015). Somit zeigten sich im Vergleich zu unserer Studie höhere Überlebensraten. Ursächlich dafür könnte die Tatsache sein, dass bei Thiel et al. nur Patienten mit einer CR oder einer guten PR (<10% Blasten im KM) allogene Stammzelltransplantiert wurden. Im Jenaer Patientenkollektiv wurden

hingegen auch Patienten mit einem Blastenanteil von über 10% transplantiert. Weiterhin wurden in der Studie von Thiel et al. Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach primärer allo-SZT ein Rezidiv entwickelten, ausgeschlossen (Thiel et al. 2015). In der hiesigen Untersuchung wurden diese berücksichtigt. Da Patienten im Rezidiv nach allo-SZT sowie ohne CR/CRi vor allo-SZT eine schlechtere Prognose haben, kann dies ein weiterer Grund für die niedrigeren 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten in unserem untersuchten Patientenkollektiv verglichen zu dem von Thiel et al. sein (Döhner et al. 2017, Mangan und Luger 2011). Die in der Studie von Luo et al. transplantierten Patienten wiesen ein deutlich höheres medianes OS von 56 Monaten und ein 4-Jahres-OS von 62% auf (Luo et al. 2013). 2 der 9 allogenen transplantierten Patienten in der Studie von Luo et al. verstarben im AML-Rezidiv und 7 überlebten bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung in CR (Luo et al. 2013). Sowohl das deutlich höhere OS als auch der geringere Rezidivanteil nach allo-SZT sind aufgrund der geringen Anzahl an allogenen transplantierten Patienten kritisch zu bewerten.

Bei der Studie von Gilleece et al. wurden unabhängig von der erfolgten Re-Induktionstherapie OS und RFS nach allo-SZT in zweiter CR erhoben (Gilleece et al. 2020). Dabei betrug die 2-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS 58,7% und für das RFS 52% (Gilleece et al. 2020). Diese Überlebenszeiten können ebenfalls aufgrund der alleinigen Berücksichtigung von Patienten mit CR vor allo-SZT höher als in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv sein.

In der Studie von Michelis et al. wurde für Patienten, die in zweiter CR allogenen transplantiert wurden, ein 3-Jahres-OS von 42% und ein 3-Jahres-RFS von 37% angegeben (Michelis et al. 2017).

Insgesamt sind die Überlebenszeiten in dem Großteil der Studien nach allo-SZT besser als die von uns erhobenen, was sich unter anderem mit der Festlegung einer CR oder guten PR als Transplantationsvoraussetzung erklären lässt.

### 8.3.3 Folgetherapie bei Therapierefraktärität, Progress und im Rezidiv nach MitoFLAG-Therapie

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bestand bei 11 Patienten (16,7%) nach MitoFLAG-Therapie eine Therapierefraktärität oder ein Progress und bei 22 Patienten (33,3%) ein Rezidiv. Dabei handelte es sich bei 19 Patienten um ein Rezidiv nach allo-SZT. Der Rezidivanteil ist vergleichbar mit dem von Delia et al. (30%), Gilleece et al. (28,9% nach 2 Jahren) und Schmid et al. (32% nach 2 Jahren) (Schmid et al. 2012, Delia et al. 2017, Gilleece et al. 2020).



Eine therapierefraktäre AML ohne sinnvolle Möglichkeit einer erneuten Re-Induktionstherapie sowie ein Rezidiv nach allo-SZT gehen mit einer sehr schlechten Prognose einher (Rashidi et al. 2018, Döhner et al. 2017). So verstarben in unserem Patientenkollektiv alle 11 Patienten, die nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie eine therapierefraktäre AML oder einen Progress aufwiesen. Zudem verstarben 21 von 22 Patienten, bei denen im Verlauf nach der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie ein AML-Rezidiv diagnostiziert wurde. Bei dem einen überlebenden Patienten wurde durch die erneute Durchführung der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie eine CR erreicht, welche nach anschließender allo-SZT und dreimaliger DLI erhalten blieb. Hinsichtlich der Patienten mit einem Rezidiv nach allo-SZT beschreibt die Studie von Schmid et al. die größte Chance auf ein Langzeitüberleben, wenn mittels Re-Induktionstherapie erneut eine CR erreicht wird und anschließend eine allo-SZT erfolgt (Schmid et al. 2012).

Bei körperlich nicht ausreichend belastbaren Patienten mit r/r AML nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie wurden vor allem palliative Therapieansätze verfolgt. Diese umfassten insbesondere epigenetische Optionen (Azacitidin/Decitabin), außerdem Hydroxyurea, Mitoxantron, Thioguanin oder LODAC. Als zielgerichtete Therapien wurden Venetoclax, der TIM3-Antikörper MBG453 oder FLT3-Inhibitoren, wie z.B. Sorafenib, eingesetzt. Mit diesen Therapien konnte in einigen Fällen eine temporäre Krankheitsstabilität erreicht werden. Alle Patienten mit r/r AML nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie, bei welchen palliative Therapieansätze durchgeführt wurden, verstarben im Verlauf bei progredienter Grunderkrankung. Angesichts der geringen Patientenzahl und der unterschiedlichen Therapiekombinationen war keine sinnvolle Analyse von Überlebenszeiten der einzelnen Therapien möglich. Da für Patienten mit Therapierefraktärität nach allo-SZT oder Re-Induktionstherapie sowie mit erneutem Rezidiv eine geringe Überlebenschance besteht, sollte möglichst eine Therapie im Rahmen von Studien angestrebt werden.

## **8.4 Überleben und Tod nach MitoFLAG- bzw. hAC-Therapie**

### 8.4.1 Mortalität und OS nach MitoFLAG- bzw. hAC-Therapie

Die 30-Tage-Mortalität nach MitoFLAG-Therapie betrug im betrachteten Patientenkollektiv 4,5% (3 von 66 Patienten) und die 60-Tage-Mortalität 7,6% (5 von 66 Patienten). 4 Patienten verstarben an septischen Komplikationen und 1 Patient am Leberversagen nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie. Dabei verstarb 1 Patient im Alter von 29 Jahren. Die anderen Patienten waren zum Todeszeitpunkt über 50 Jahre alt. Es verstarb kein Patient innerhalb der ersten 60 Tage nach MitoFLAG-Therapiebeginn an einem AML-Progress. Die TRM nach MitoFLAG-

Re-Induktionstherapie betrug 7,6%. Berücksichtigt man sowohl die MitoFLAG-Re-Induktions- als auch -Konsolidierungstherapie, verstarben 12,1% der Patienten (8 von 66 Patienten) an therapieassoziierten Komplikationen.

Verglichen hierzu verstarben bei Thiel et al. nach 42 Tagen 13%, bei Hänel et al. nach 42 Tagen 14% und bei Luo et al. nach 30 Tagen 9% der MitoFLAG-Patienten (Thiel et al. 2015, Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001). Die MitoFLAG-bedingte TRM betrug bei Thiel et al. 7% und bei Hänel et al. 10% (Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015).

In der FLAG-Studie von Lee et al. war eine TRM von 11,4% und in der Ida-FLAG-Studie von Pastore et al. von 6,5% nachweisbar (Pastore et al. 2003, Lee et al. 2009). In der Ida-FLAG-Studie von Westhus et al. betrug die 30-Tage-Mortalität 9,1% und die 60-Tage-Mortalität 15,9% (Westhus et al. 2019).

In der bereits erwähnten retrospektiven Analyse aus unserer Arbeitsgruppe zur Applikation von Cytarabin und Cyclophosphamid bei r/r AML konnte in der iAC-Gruppe eine 60-Tage-Mortalität von 6,6% (n = 4; 3 Patienten mit infektiologischen Komplikationen und 1 Patient mit AML-Progress) festgestellt werden. In der hAC-Gruppe gab es innerhalb der ersten 60 Tage keine Todesfälle (Schnetzke et al. 2014).

Der Anteil an Patienten, die durch Komplikationen nach der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie in unserer Studie verstarben, liegt in einem ähnlichen oder sogar niedrigeren Bereich als in anderen Re-Induktionstherapiestudien (MitoFLAG-, FLAG-, Ida-FLAG- oder hAC-Studien). Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde in dem von uns untersuchten MitoFLAG-Patientenkollektiv eine 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS von 54,2%, eine 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 30%, eine 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 25% und ein medianes OS von 13 Monaten bestimmt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 54 Monate. Mittels Log-Rank-Test wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der MitoFLAG- und hAC-Re-Induktionstherapie für das OS ( $p=0,97$ ) festgestellt. Das 1-Jahres-OS, das 3-Jahres-OS und das 5-Jahres-OS der 62 zum Vergleich herangezogenen MitoFLAG-Patienten betrug 56,2%, 32,5% und 26,8%. In dem hAC-Patientenkollektiv belief sich das 1-Jahres-OS auf 45,4%, das 3-Jahres-OS auf 31,8% und das 5-Jahres-OS auf 27,3%. Das hAC-Kollektiv war verglichen zum MitoFLAG-Kollektiv jünger (medianes Alter bei Re-Induktionstherapiebeginn 40 Jahre versus 57 Jahre) und beinhaltete einen höheren Anteil an *de novo* AML (86,4% versus 51,6%). Dennoch resultierte dies nicht in einem höheren OS der hAC-Kohorte. Zu erwähnen ist, dass im MitoFLAG-Patientenkollektiv eine größere Patientenzahl untersucht wurde und das Regime auch bei älteren Patienten mit einem hohen molekulargenetischen Risikoprofil angewandt wurde. Auch in der klinischen Praxis wird das

MitoFLAG-Protokoll dem hAC-Protokoll vorgezogen. Die hAC-Therapie stellt jedoch aufgrund des ähnlichen Therapieansprechens und OS eine gute Alternative für jüngere Patienten mit z.B. Kontraindikationen für die MitoFLAG-Therapie dar.

Verglichen zu oben erwähntem OS war von Thiel et al. in der Cytarabin-Bolus-Gruppe eine 2-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS von 29% und eine 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 23% beschrieben worden (Thiel et al. 2015). Bei Thiel et al. wurden verglichen zu unserer Kohorte mehr toxizitätsbedingte Therapieabbrüche vorgenommen und weniger Patienten konsolidierend allogot transplantiert, weshalb die Überlebensdaten unsere Kohorte etwas besser sind. In der Studie von Luo et al. lag die 4-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS bei 19% (Luo et al. 2013). Das mediane OS nach MitoFLAG-Therapie betrug unter Berücksichtigung von Luo et al., Hänel et al. und Thiel et al. zwischen 6,8 und 7,1 Monaten (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Thiel et al. 2015). Hier ist ebenso der deutlich geringere Anteil an allogot transplantierten Patienten nach der MitoFLAG-Therapie als mögliche Erklärung für die geringeren Überlebenszeiten anzuführen. In der Studie von Hänel et al. ist zudem der Anteil von Patienten mit ungünstigem Karyotyp, welcher mit einer schlechteren Prognose einhergeht, höher als in unserem Patientenkollektiv (Döhner et al. 2017, Hänel et al. 2001).

Das mediane OS nach MitoFLAG-Therapie bei Erreichen einer CR/CRi betrug im von uns betrachteten Patientenkollektiv 17 Monate, bei PR 13 Monate und bei BP 9 Monate. Die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS belief sich bei Erreichen einer CR/CRi auf 70,2%, bei PR auf 53,8% und bei BP auf 33,3%. Die entsprechenden 3- und 5-Jahres-Wahrscheinlichkeiten betragen 35% bzw. 32,2% bei CR/CRi und 38,5% bzw. 23,1% bei PR. Mittels Log-Rank-Test wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,01$ ) für das OS bei Erreichen einer CR/CRi, PR und BP detektiert.

Für Patienten, die eine CR nach Re-Induktionstherapie aufwiesen, wurde bei Hänel et al. ein medianes OS von 12,4 Monaten und ein 1-Jahres-OS von 53% angegeben (Hänel et al. 2001). Andere Studien konnten ebenfalls einen prognostisch günstigen Effekt auf das Langzeitüberleben nach Erreichen einer CR durch eine Re-Induktionstherapie zeigen. Bei Ida-FLAG-therapierten Patienten war ein signifikanter Unterschied im medianen OS von Patienten mit CR (37 Monate) gegenüber Patienten ohne CR (11 Monate) nachweisbar (Delia et al. 2017). In der Ida-FLAG-Studie von Westhus et al. konnte, vergleichbar unserer Kohorte, für die Gesamtkohorte ein medianes OS von 15 Monaten und eine 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS von 53% beschrieben werden (Westhus et al. 2019). Bei Patienten, die nach Ida-FLAG-Therapie eine CR/CRi erreichten, betrug in dieser Studie das mediane OS 65 Monate und die

1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS 74% (Westhus et al. 2019). Das höhere mediane OS und die höhere OS-Wahrscheinlichkeit bei Westhus et al. beruhen möglicherweise darauf, dass der Anteil an Patienten mit *de novo* AML, welche prognostisch günstig ist, höher und der Anteil an Patienten mit ungünstigem zytogenetischem Risiko geringer ist (Westhus et al. 2019).

Angesichts des in unserer Studie hohen Anteils an im Anschluss an die MitoFLAG-Therapie transplantierten Patienten (n = 50; 75,8%) liegt das mediane OS für die Gesamtkohorte mit 13 Monaten und die 1- und 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit mit 54,2% bzw. 30% über dem anderer MitoFLAG-Studien und ist vergleichbar mit dem anderer, wirksamer Re-Induktionstherapien. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht zwischen dem OS bei Patienten, die nach MitoFLAG-Therapie eine CR aufweisen und denen, die keine CR erreichen, was der aktuellen Studienlage entspricht.

Ebenfalls bestand ein statistisch signifikanter Unterschied im OS nach MitoFLAG-Therapie im von uns untersuchten Patientenkollektiv zwischen allogenen transplantierten Patienten und nicht transplantierten Patienten. Das mediane OS ab dem Zeitpunkt des MitoFLAG-Therapiebeginns betrug nach konsekutiver allo-SZT 17 Monate verglichen zu 3 Monaten ohne allo-SZT. Die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das OS nach MitoFLAG-Therapie betrug für allogenen transplantierte Patienten 69,7% gegenüber 6,3% bei nicht transplantierten Patienten. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass der Großteil der Patienten, die nicht transplantiert wurden, kein Therapieansprechen zeigte bzw. zuvor an therapieassoziierten Komplikationen verstarb. Auch Delia et al. detektierten ein statistisch signifikant unterschiedliches OS nach Ida-FLAG-Re-Induktionstherapie allogenen transplantierte gegenüber nicht transplantierten Patienten (19 Monate versus 6 Monate) (Delia et al. 2017).

#### 8.4.2 RFS und EFS nach MitoFLAG- bzw. hAC-Therapie

Das mediane RFS in der untersuchten MitoFLAG-Kohorte betrug 12 Monate bei einer 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein RFS von 47,1%, einer 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 37% und einer 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 33%.

Das mediane RFS in den zitierten MitoFLAG-Studien liegt zwischen 7,8 und 10 Monaten und in den Ida-FLAG-Studien zwischen 7,4 und 12 Monaten (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Pastore et al. 2003, Megías-Vericat et al. 2018). In der Studie von Luo et al. wurde ein geringeres 4-Jahres-RFS von 29% beschrieben (Luo et al. 2013). In dem untersuchten Ida-FLAG-Patientenkollektiv von Westhus et al. zeigte sich eine deutlich höhere 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein RFS von 72% bei höherem Anteil an prognostisch günstigeren Patientencharakteristika (Westhus et al. 2019).

Da sich in den letzten Jahren die Supportivtherapie verbessert hat und die Durchführung weiterer Therapien zu längerem Überleben trotz fehlendem Erreichen einer CR nach Re-Induktionstherapie führt, ist das EFS zur Beurteilung der Effektivität der Re-Induktionstherapie häufig besser geeignet als das OS (Döhner et al. 2017). Dennoch wird in nur wenigen Studien das EFS angegeben. Das mediane EFS im von uns untersuchten MitoFLAG-Patientenkollektiv betrug 9 Monate bei einer 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein EFS von 38,9%. Hänel et al. detektierte verglichen hierzu ein geringeres medianes EFS von 3,2 Monaten sowie eine deutlich geringere 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein EFS von 14%. In der Cytarabin-Bolus-Gruppe von Thiel et al. wurde ein medianes EFS von 2,9 Monaten beschrieben (Thiel et al. 2015).

Erwartungen entsprechend wurde im von uns untersuchten Patientenkollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) für das mediane EFS und die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein EFS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie zwischen Erreichen einer CR/CRi und PR ermittelt (13 Monate versus 9 Monate; 50,3% versus 38,5%). Mittels Log-Rank-Test wurde kein signifikanter Unterschied zwischen dem EFS nach MitoFLAG- und hAC-Re-Induktionstherapie festgestellt ( $p = 0,99$ ). Das 1-Jahres-EFS der 62 zum Vergleich berücksichtigten MitoFLAG-Patienten betrug 41,5% und in der hAC-Kohorte 40,9%. Das mediane EFS lag bei 9 Monaten im MitoFLAG-Kollektiv und bei 7 Monaten im hAC-Kollektiv.

### **8.5 Toxizität nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie**

Im untersuchten MitoFLAG-Patientenkollektiv trat bei allen Patienten eine Phase der Neutropenie auf. Dabei betrug die mediane Neutropeniedauer (neutrophile Granulozytenzahl  $\leq 0,5$  Gpt/L) 24 Tage mit einer Spannweite von 12-80 Tagen. Die Zeit von MitoFLAG-Therapiebeginn bis zum Erreichen einer neutrophilen Granulozytenzahl von über 0,5 Gpt/L betrug in unserer Studie im Median 26 Tage bei einer Spannweite von 17-80 Tagen.

Verglichen hierzu wurde in der Pilotstudie von Hänel et al. eine mediane Neutropeniedauer von 20 Tagen bei einer Spannweite von 4-51 Tagen beobachtet (Hänel et al. 2001). In der Studie von Luo et al. wurde eine mediane Dauer bis zur neutrophilen Regeneration (neutrophile Granulozytenzahl  $\geq 0,5$  Gpt/L) von 19 Tagen bei einer Spannweite von 9-48 Tagen beschrieben (Luo et al. 2013).

Die Einteilung der nicht-hämatologischen Toxizitäten im von uns untersuchten Patientenkollektiv erfolgte nach den CTCAE, Version 5.0 (Freites-Martinez et al. 2021). Die häufigste therapieassoziierte Nebenwirkung nach MitoFLAG-Therapie war Fieber in

Neutropenie bzw. eine Infektion, welche bei 95,5% der Patienten im hiesigen Patientenkollektiv auftrat. Als zweithäufigste Nebenwirkung trat bei 77,3% der Patienten eine zumeist geringgradige passagere Transaminasenerhöhung oder hepatische Toxizität auf. Eine therapieassoziierte Diarrhoe wurde bei 54,6% der Patienten, Erbrechen und eine Mukositis jeweils bei 48,5% der Patienten und eine zumeist geringgradige kardiale Toxizität bei 43,9% der Patienten diagnostiziert. Kutane und renale Toxizitäten traten mit 22,7% und 19,7% seltener auf. Myalgien oder neurologische Toxizitäten kamen bei unter 10% der Patienten vor. Von besonderem Interesse sind im Zusammenhang mit der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie auftretende, höhergradige Toxizitäten, da sie eine Therapielimitierung zur Folge haben können. Am häufigsten traten Infektionen als höhergradige Toxizität auf (92,5% der Patienten). Allerdings wurden alle Patienten mit Fieber in Neutropenie frühzeitig mit mindestens einem intravenösen Breitspektrum-Antibiotikum behandelt und wiesen somit formal nach den CTCAE eine drittgradige Infektion auf, auch wenn im Anschluss kein Keimnachweis gelang und die Infektionsparameter normwertig waren. Dies kann in dem von uns betrachteten Patientenkollektiv zu einer scheinbar hohen Rate an höhergradigen Infektionen führen. Höhergradige Mukositiden traten bei 22,7% und eine höhergradige hepatische Toxizität bei 16,7% der Patienten auf. Alle anderen erhobenen höhergradigen Toxizitäten waren bei weniger als 10% der Patienten nachweisbar (Diarrhoen 9,1%, kardiale Toxizität 9,1%, Erbrechen 7,6%, neurologische Toxizität 6,1%, renale Toxizität 3%, Hauttoxizität 1,5%, Myalgie 0%).

In der randomisierten kontrollierten Studie von Thiel et al. wurden höhergradige Toxizitäten nach der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie anhand der WHO-Kriterien beschrieben, wobei dritt- und viertgradige Toxizitäten in der Cytarabin-Bolus-Gruppe als Referenz zu unserem Patientenkollektiv dienen (Thiel et al. 2015). Zu beachten ist, dass die WHO-Kriterien nicht gänzlich mit den in unserem Patientenkollektiv verwendeten CTCAE übereinstimmen (Miller et al. 1981). Vergleicht man beide Toxizitätsbeurteilungen, so werden in der WHO-Einteilung Infektionen und renale Toxizitäten eher niedriger und Diarrhoen eher höher als in der CTCAE-Einteilung eingeschätzt (Miller et al. 1981, Freites-Martinez et al. 2021). Die übrigen verglichenen Toxizitäten entsprechen sich weitestgehend. Bei Thiel et al. trat, ähnlich unserem Patientenkollektiv, bei 97% der Patienten eine Phase der Neutropenie und bei 84% der Patienten eine Infektion auf (Thiel et al. 2015). Höhergradige Diarrhoen und renale Toxizitäten waren ebenso wie in unserem Patientenkollektiv selten (4% Diarrhoe, 1% renale Toxizität) (Thiel et al. 2015). Höhergradiges Erbrechen war bei Thiel et al. mit 13% in der Cytarabin-Bolus-Gruppe etwas häufiger, eine höhergradige Mukositis mit 9% hingegen seltener (Thiel et al. 2015).

In der bereits erwähnten Studie von Luo et al. trat bei 87% der Patienten Fieber in Neutropenie auf (Luo et al. 2013). Die häufigsten Toxizitäten stellten ebenfalls sowohl die hämatologische Toxizität als auch das Auftreten von Infektionen dar, wobei eine Pneumonie die häufigste Infektionsursache war (Luo et al. 2013). Auch Luo et al. beurteilten die Nebenwirkungen nach den WHO-Kriterien (Luo et al. 2013). Der Anteil an höhergradigen Infektionen war bei Luo et al. mit 47% deutlich geringer (Luo et al. 2013). Übelkeit sowie Erbrechen Grad 3 und 4 traten im Patientenkollektiv von Luo et al. mit 22% häufiger als in dem unseren auf (Luo et al. 2013). Ansonsten waren höhergradige renale und kardiale Toxizitäten selten (4% renale Toxizität, 2% kardiale Toxizität) (Luo et al. 2013).

Westhus et al. beurteilten die Toxizität des Ida-FLAG-Regimes nach den CTCAE, Version 4.0 (Westhus et al. 2019). Hämatologische Toxizitäten und Infektionen stellten auch hierbei die häufigsten höhergradigen Nebenwirkungen dar (Westhus et al. 2019). 9,3% der Patienten verstarben an einer Sepsis und 3,8% an einer Pneumonie nach Ida-FLAG-Therapie (Westhus et al. 2019). Anderweitige höhergradige Toxizitäten waren ebenfalls selten (< 10%) (Westhus et al. 2019).

Sowohl in unserer Studie als auch in oben erwähnten MitoFLAG- und Ida-FLAG-Studien handelt es sich bei der Hämatotoxizität und damit einhergehenden Infektionen um die häufigste höhergradige Komplikation. Dennoch resultiert daraus nur ein geringer Anteil an Patienten, die an einer TRM nach Re-Induktionstherapie versterben. Dies liegt unter anderem an der Verbesserung von supportivtherapeutischen Maßnahmen in den letzten Jahren. Auch wenn die im Rahmen unserer Studie behandelten Patienten etwas häufiger eine höhergradige Mukositis oder höhergradige hepatische Toxizität aufwiesen, musste dennoch nicht toxizitätsbedingt auf die Folgetherapie verzichtet werden. Somit handelt es sich bei der MitoFLAG-Therapie um ein verglichen zu anderen Re-Induktionstherapien ähnlich sicheres Therapieprotokoll.

## **8.6 methodische Limitationen**

Trotz größter Sorgfalt bei der Erhebung und Auswertung der Daten der am Universitätsklinikum Jena mittels MitoFLAG- bzw. hAC-Therapie behandelten Patienten weist unsere Studie Limitationen auf. Bei einigen Patienten, insbesondere solchen mit länger zurückliegender ED oder initialer Behandlung in einem externen Krankenhaus, konnten nicht alle Daten lückenlos erhoben werden. Bedingt durch den Fortschritt in der molekulargenetischen Diagnostik in den letzten Jahren trifft dies auch auf FLT3- oder NPM1-Mutationen bei Patienten mit länger zurückliegender ED zu. Selten fehlten diagnostische Untersuchungsbefunde oder wurde auf die Erhebung dieser bei präfinalem Zustand des

Patienten verzichtet. Eine weitere Einschränkung stellt die vor allem in Subgruppen vorhandene, geringe Fallzahl dar, welche zu wenigen statistisch signifikanten Ergebnissen bei der Analyse der Einflussfaktoren auf das MitoFLAG-Therapieansprechen führte.

Da es sich um eine retrospektive, unizentrisch am Universitätsklinikum Jena durchgeführte Studie mit einer limitierten Patientenzahl mit dazu heterogenen Patientencharakteristika handelt, ist deren Wertigkeit nicht mit großen, multizentrischen und randomisierten Studien vergleichbar. Hinsichtlich des Vergleichs mit anderen Studien liegen einige Einschränkungen vor: Zumeist handelte es sich um ebenfalls retrospektive Studien mit geringen Patientenzahlen und teilweise anderen Patientencharakteristika. Diese können wiederum Auswirkungen auf die Detektion einer statistischen Signifikanz, das Therapieansprechen und die Prognose haben. Auch die Toxizitätseinteilung erfolgte zum Teil nach unterschiedlichen Klassifikationssystemen (WHO-Kriterien und CTCAE). Zudem unterschieden sich die Definitionen der therapierefraktären AML und des Früh- oder Spätrezidivs in den Studien. Manche Autoren definieren die therapierefraktäre AML als Fehlen einer CR nach einem Induktionstherapiezyklus und andere wiederum nach zwei Induktionstherapiezyklen. Als Grenze zwischen Früh- oder Spätrezidiv werden bei einigen Autoren sechs Monate und bei anderen zwölf Monate angesehen.

Bedingt durch die große Diversität an verschiedenen Re-Induktionstherapieregimen fehlen prospektive, randomisierte Studien mit einer hohen Patientenzahl, die einen direkten Vergleich zwischen zwei oder mehr Re-Induktionstherapien bei Patienten mit einer r/r AML herstellen. Um die Wirksamkeit der Re-Induktionstherapie MitoFLAG präziser beurteilen zu können, müsste eine ebensolche Studie erfolgen.

Positiv hervorzuheben ist, dass nur 1 Patient in der Nachbeobachtung verloren gegangen ist. Außerdem handelt es sich bei dem von uns analysierten Patientenkollektiv um eine realitätsnahe Kohorte, da alle Patienten mit AML-ED im Zeitraum von Januar 2009 bis einschließlich Dezember 2019 und anschließender, am Universitätsklinikum Jena durchgeführter MitoFLAG-Therapie in die Analyse eingegangen sind.



## **9 Schlussfolgerungen**

Unter Einschränkung der begrenzten Patientenzahl und der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt, lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1.) Im von uns analysierten Patientenkollektiv wurde mittels MitoFLAG-Re-Induktionstherapie bei Patienten mit r/r AML eine CR/CRi-Rate von 56,1% und ein Gesamtansprechen (CR/CRi und PR) von 75,8% erreicht. Bei der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie handelt es sich somit verglichen zu anderen wirksamen Re-Induktionstherapien (CR-Raten 44-66%, Metaanalyse von Megías-Vericat et al.) um eine ebenbürtige Therapieoption der r/r AML.

2.) In unserer retrospektiven Studie konnte mittels univariater binär logistischer Regression kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Erreichen einer CR/CRi in Abhängigkeit von dem AML-Typ (*de novo*, sAML, tAML), der Remissionsdauer vor MitoFLAG-Therapie (Früh- oder Spätrezidiv), der ELN-Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig), der zytogenetischen Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig), des NPM1- und FLT3-Mutationsstatus, des Alters zum MitoFLAG-Therapiebeginn, der Leukozytenzahl, der LDH sowie des peripheren und medullären Blastenanteils detektiert werden. Lediglich bei Patienten mit einer refraktären AML (definiert als fehlende Blastenclearance in der Tag15-Knochenmarkpunktion, PR oder BP nach Induktionstherapie) lag verglichen zur rezidierten AML eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine CR/CRi nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie vor.

3.) Mit einem im Anschluss an die MitoFLAG-Re-Induktionstherapie durchgeführten, weiteren Kurs der MitoFLAG-Therapie kann bei einigen Patienten mit PR nach dem ersten MitoFLAG-Therapiekurs eine CR erreicht werden. Dies erfolgt jedoch unter Inkaufnahme einer gesteigerten therapiebedingten Toxizität, sodass bei bereits erreichter CR/CRi nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie die zeitnahe, konsolidierende allo-SZT ohne weiteren MitoFLAG-Therapiekurs zu favorisieren ist.

4.) Tritt nach der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie ein Rezidiv auf, besteht eine Therapie-refraktärität oder ein Progress, geht dies mit einem schlechten Langzeitüberleben einher. Lediglich 1 der zuvor erwähnten 33 Patienten (3%) war zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung in CR und am Leben.

5.) Die Tatsache, dass alle Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung in CR und am Leben sind, allogent transplantiert wurden, bekräftigt die Bedeutung der allo-SZT im Anschluss an die Re-Induktionstherapie. Dies wird durch den statistisch signifikanten Unterschied im medianen OS zwischen Patienten mit und ohne allo-SZT bestärkt.

6.) Angesichts des hohen Anteils an allogent transplantierten Patienten nach der MitoFLAG-Therapie liegt in unserer Studie das mediane OS von 13 Monaten und das 1- und 3-Jahres-OS

von 54,2% bzw. 30% über dem anderer MitoFLAG-Studien. Das OS ist dabei besser, wenn mittels Re-Induktionstherapie eine Remission der AML erreicht wurde. Das mediane RFS von 12 Monaten ist in einem hohen Bereich und vergleichbar mit Ida-FLAG-Studien (Luo et al. 2013, Hänel et al. 2001, Pastore et al. 2003, Megías-Vericat et al. 2018).

7.) Trotz häufig aufgetretener hepatischer Toxizität und Infektkomplikationen liegt die TRM nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie mit 7,6% in einem niedrigen Bereich. Somit handelt es sich bei der MitoFLAG-Re-Induktionstherapie um ein, verglichen mit anderen etablierten Re-Induktionstherapien, ähnlich verträgliches Therapieregime mit akzeptabler Toxizität.

8.) Im Vergleich mit der ebenfalls am Universitätsklinikum Jena aus unserer Arbeitsgruppe untersuchten Kohorte, welche mit der hAC-Re-Induktionstherapie behandelt wurde, war kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich CR/CRi- und PR-Rate sowie hinsichtlich OS bzw. EFS detektierbar. Somit konnte keine Überlegenheit einer der beiden Therapien aufgezeigt werden. Da die MitoFLAG-Therapie in einer größeren Patientenkohorte, bei älteren Patienten und solchen mit hohem molekulargenetischem Risiko angewandt wurde, stellt diese die Therapie der ersten Wahl dar. Die hAC-Therapie ist insbesondere bei jüngeren Patienten mit z.B. Kontraindikationen für die MitoFLAG-Therapie als ebenbürtige Alternative geeignet.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass es sich bei der MitoFLAG-Therapie um eine sichere und verglichen zu anderen Re-Induktionstherapien wirksame Therapie der r/r AML handelt, welche dem überwiegenden Teil der Patienten die konsekutive Durchführung einer kurativ intendierten allo-SZT ermöglicht. Das Langzeitüberleben nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie ist jedoch ähnlich wie das anderer Re-Induktionstherapien durchaus verbesserungswürdig. Durch die Fortschritte in der molekulargenetischen Forschung der AML werden insbesondere Kombinationstherapien mit neuen zielgerichteten Therapien bei Patienten mit r/r AML in Zukunft eine Rolle spielen.

## **10 Ausblick**

Die klassische Chemotherapie stellt weiterhin den Standard für kurativ intendierte Rezidiv- oder Salvagetherapien bei der r/r AML dar. Zunehmend werden im Rahmen klinischer Studien die Hinzunahme oder alleinige Applikation neuerer Substanzklassen, insbesondere zielgerichteter Therapien, untersucht. Zu erwähnen ist hier vor allem der FLT3-Inhibitor Gilteritinib, welcher im Vergleich zur Standardtherapie ein signifikant verbessertes Ansprechen bei der r/r AML zeigte und bereits zugelassen ist (Perl et al. 2019).

Hohe Ansprechraten konnten ebenfalls mit der Kombination aus Venetoclax und der hypomethylierenden Substanz Azacitidin oder Ida-FLAG erreicht werden (DiNardo et al. 2021, DiNardo et al. 2020).

Ein weiterer Ansatz ist die Applikation des für die Induktionstherapie zugelassenen monoklonalen anti-CD33-Antikörpers Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Cytarabin und Mitoxantron. Hier konnte in einer Studie an 58 Patienten mit r/r AML ein Gesamtansprechen von 58% und ein medianes RFS von 13,5 Monaten erreicht werden (Debureaux et al. 2020).

Zukünftig werden die Therapiemöglichkeiten bei der r/r AML in Richtung zielgerichteter Substanzen weiter zunehmen. Damit einhergehend wird eine Verbesserung des Ansprechens, aber auch der Verträglichkeit der Therapie, für diese sehr herausfordernde Krankheitssituation erreicht werden.

## **11 Literatur- und Quellenverzeichnis**

- Agarwal A, Bolosky WJ, Wilson DB, Eide CA, Olson SB, Fan G, Druker BJ. 2019. Differentiation of leukemic blasts is not completely blocked in acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116 (49):24593-24599.
- Arber DA. 2019. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. *Semin Hematol*, 56 (2):90-95.
- Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier BM, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M. 2009. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15 (12):1628-1633.
- Basilico S, Gottgens B. 2017. Dysregulation of haematopoietic stem cell regulatory programs in acute myeloid leukaemia. *J Mol Med (Berl)*, 95 (7):719-727.
- Bell JA, Galaznik A, Farrelly E, Blazer M, Murty S, Ogbonnaya A, Eaddy M, Fram RJ, Faller DV, Kota VK. 2019. A retrospective study evaluating treatment patterns and survival outcomes in elderly patients with acute myeloid leukemia treated in the United States with either 7+3 or a hypomethylating agent. *Leuk Res*, 78:45-51.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. 1976. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*, 33 (4):451-458.
- Bezwoda WR, Bernasconi C, Hutchinson RM, Winfield DA, De Bock R, Mandelli F. 1990. Mitoxantrone for refractory and relapsed acute leukemia. *Cancer*, 66 (3):418-422.
- Blackburn LM, Brown S, Munyon A, Orovets M. 2017. Leukostasis: Management to Prevent Crisis in Acute Leukemia. *Clin J Oncol Nurs*, 21 (6):E267-e271.
- Bose P, Vachhani P, Cortes JE. 2017. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*, 18 (3):17.
- Bowman RL, Busque L, Levine RL. 2018. Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. *Cell Stem Cell*, 22 (2):157-170.
- Bryan JC, Jabbour EJ. 2015. Management of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia in the Elderly: Current Strategies and Developments. *Drugs & Aging*, 32 (8):623-637.
- Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, Döhner K, Krahl R, Krauter J, Heil G, Krug U, Sauerland MC, Heinecke A, Späth D, Kramer M, Scholl S, Berdel WE, Hiddemann W, Hoelzer D, Hehlmann R, Hasford J, Hoffmann VS, Döhner H, Ehninger G, Ganser A, Niederwieser DW, Pfirrmann M. 2012. Acute Myeloid Leukemia (AML): Different Treatment Strategies Versus a Common Standard Arm—Combined Prospective Analysis by the German AML Intergroup. *Journal of Clinical Oncology*, 30 (29):3604-3610.
- Burmeister T, Thiel E. 2001. Molecular genetics in acute and chronic leukemias. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 127 (2):80-90.
- Capizzi RL, Powell BL, Cooper MR, Stuart JJ, Muss HB, Richards F, 2nd, Jackson DV, White DR, Spurr CL, Zekan PJ, et al. 1985. Sequential high-dose ara-C and asparaginase in the therapy of previously treated and untreated patients with acute leukemia. *Semin Oncol*, 12 (2 Suppl 3):105-113.
- Casper J, Holowiecki J, Trenschele R, Wandt H, Schaefer-Eckart K, Ruutu T, Volin L, Einsele H, Stuhler G, Uharek L, Blau I, Bornhaeuser M, Zander AR, Larsson K, Markiewicz M, Giebel S, Kruzel T, Mylius HA, Baumgart J, Pichlmeier U, Freund M, Beelen DW. 2012. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant*, 47 (9):1171-1177.
- Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau J-P, Aljijakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S,

- Dombret H. 2012. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 379 (9825):1508-1516.
- Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T, Malluh A, Gaddy D. 1981. The cytosine arabinoside (Ara-C) syndrome. *Med Pediatr Oncol*, 9 (3):257-264.
- 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. 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 (24):4642-4649.
- Cornelissen JJ, Blaise D. 2016. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*, 127 (1):62-70.
- Cortes JE, Heidel FH, Fiedler W, Smith BD, Robak T, Montesinos P, Candoni A, Leber B, Sekeres MA, Pollyea DA, Ferdinand R, Ma WW, O'Brien T, O'Connell A, Chan G, Heuser M. 2020. Survival outcomes and clinical benefit in patients with acute myeloid leukemia treated with glasdegib and low-dose cytarabine according to response to therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 13 (1):92.
- Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, Krämer A, Dombret H, Hogge D, Jonas BA, Leung AY, Mehta P, Montesinos P, Radsak M, Sica S, Arunachalam M, Holmes M, Kobayashi K, Namuyinga R, Ge N, Yver A, Zhang Y, Levis MJ. 2019. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 20 (7):984-997.
- Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D. 2012. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 120 (16):3187-3205.
- De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 2016. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J*, 6 (7):e441.
- de la Rubia J, Regadera AI, Martín G, Cervera J, Sanz GF, Martínez JA, Jarque I, García I, Andreu R, Moscardó F, Jiménez C, Mollá S, Benlloch L, Sanz MA. 2002. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leukemia Research*, 26 (8):725-730.
- Debureaux PE, Labopin M, Mamez AC, Lapusan S, Isnard F, Adaeva R, Bonnin A, Hirsch P, Delhommeau F, Battipaglia G, Duléry R, Malard F, Vekhoff A, Mohty M, Legrand O, Brissot E. 2020. Fractionated gemtuzumab ozogamicin in association with high dose chemotherapy: a bridge to allogeneic stem cell transplantation in refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*, 55 (2):452-460.
- Delia M, Pastore D, Carluccio P, Pasciolla C, Ricco A, Rossi AR, Casieri P, Mestice A, Albano F, Specchia G. 2017. FLAG-Ida Regimen as Bridge Therapy to Allotransplantation in Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 17 (11):767-773.
- DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, Daver N, Adeoti M, Short NJ, Sasaki K, Wang S, Borthakur G, Issa G, Maiti A, Alvarado Y, Pemmaraju N, Montalban Bravo G, Masarova L, Yilmaz M, Jain N, Andreeff M, Jabbour E, Garcia-Manero G, Kornblau S, Ravandi F, Konopleva MY, Kantarjian HM. 2021. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly

- Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 39 (25):2768-2778.
- DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, Pejsa V, Hájek R, Porkka K, Illés Á, Lavie D, Lemoli RM, Yamamoto K, Yoon S-S, Jang J-H, Yeh S-P, Turgut M, Hong W-J, Zhou Y, Potluri J, Pratz KW. 2020. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 383 (7):617-629.
- Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y, Blijlevens NMA, Cornelissen JJ, Huls GA, Huijgens PC, Sonneveld P, van de Loosdrecht AA, Ossenkoppele GJ, Löwenberg B, Jongen-Lavrencic M. 2016. Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989–2012. *Leukemia*, 30 (1):24-31.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. 2015. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 373 (12):1136-1152.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien H-F, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129 (4):424-447.
- Dombret H, Gardin C. 2016. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*, 127 (1):53-61.
- Doval D, Kumar Sharma S, Kumar M, Khandelwal V, Choudhary D. 2020. Cytarabine ears - A side effect of cytarabine therapy. *J Oncol Pharm Pract*, 26 (2):471-473.
- Eom KS, Min WS, Kim HJ, Cho BS, Choi SM, Lee DG, Lee S, Min CK, Kim YJ, Cho SG, Lee JW, Kim CC. 2011. FLANG salvage chemotherapy is an effective regimen that offers a safe bridge to transplantation for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Med Oncol*, 28 Suppl 1:S462-470.
- Estey EH. 2003. Early blast clearance by remission induction as a prognostic factor in acute myeloid leukemia. *Curr Oncol Rep*, 5 (5):389.
- Estey EH. 2018. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*, 93 (10):1267-1291.
- Feng X, Lan H, Ruan Y, Li C. 2018. Impact on acute myeloid leukemia relapse in granulocyte colony-stimulating factor application: a meta-analysis. *Hematology*, 23 (9):581-589.
- Ferrara F, Schiffer CA. 2013. Acute myeloid leukaemia in adults. *The Lancet*, 381 (9865):484-495.
- Ferrara F, Palmieri S, Leoni F. 2008. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 66 (3):181-193.
- Ferrara F, Izzo T, Criscuolo C, Riccardi C, Celentano M, Mele G. 2010. Day 15 bone marrow driven double induction in young adult patients with acute myeloid leukemia: feasibility, toxicity, and therapeutic results. *Am J Hematol*, 85 (9):687-690.
- Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ. 2014. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: An updated meta-analysis of epidemiological studies. *American Journal of Hematology*, 89 (8):E125-E132.
- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. 2021. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr*, 112 (1):90-92.
- Fuerst D, Frank S, Mueller C, Beelen DW, Schetelig J, Niederwieser D, Finke J, Bunjes D, Kröger N, Neuchel C, Tsamadou C, Schrezenmeier H, Beyersmann J, Mytilineos J.

2018. Competing-risk outcomes after hematopoietic stem cell transplantation from the perspective of time-dependent effects. *Haematologica*, 103 (9):1527-1534.
- Funke I, Wiesneth M, Platow S, Kubanek B. 2000. Palliative cytoreduction in refractory acute leukemia: a retrospective study of 57 adult patients. *Annals of Hematology*, 79 (3):132-137.
- Gandhi V, Estey E, Keating MJ, Plunkett W. 1993. Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy. *J Clin Oncol*, 11 (1):116-124.
- Gilleece MH, Labopin M, Savani BN, Yakoub-Agha I, Socié G, Gedde-Dahl T, Blaise D, Byrne JL, Craddock C, Cornelissen JJ, Arcese W, Forcade E, Crawley C, Polge E, Mohty M, Nagler A. 2020. Allogeneic haemopoietic transplantation for acute myeloid leukaemia in second complete remission: a registry report by the Acute Leukaemia Working Party of the EBMT. *Leukemia*, 34 (1):87-99.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK, Group obotNCRIALW. 2010. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*, 116 (3):354-365.
- Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. 1998. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*, 92 (7):2322-2333.
- Guerra VA, DiNardo C, Konopleva M. 2019. Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 32 (2):145-153.
- Hänel M, Friedrichsen K, Hänel A, Herbst R, Morgner A, Nesper S, Nicklisch M, Teich M, Ehninger G, Fiedler F. 2001. Mito-flag as salvage therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Onkologie*, 24 (4):356-360.
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria AS, Reshef R, Wölfl M, Chen Y-B, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JLM, Levine JE. 2016. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22 (1):4-10.
- Hasegawa D. 2019. [Myeloid proliferations related to Down syndrome]. *Rinsho Ketsueki*, 60 (9):1299-1307.
- Hassan IB, Kristensen J, Al Qawasmeh K, Alam A. 2018. Re-induction chemotherapy using FLAG-mitoxantrone for adult patients with relapsed acute leukemia: a single-center experience from United Arab Emirates. *International Journal of Hematology*, 108 (4):390-401.
- Hatsumi N, Miyawaki S, Yamauchi T, Takeshita A, Komatsu N, Usui N, Arai Y, Ishida F, Morii T, Kano Y, Ogura M, Machida S, Nishii K, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, The Japan Adult Leukemia Study G. 2019. Phase II study of FLAGM (fludarabine + high-dose cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor + mitoxantrone) for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *International Journal of Hematology*, 109 (4):418-425.
- Heinemann V, Murray D, Walters R, Meyn RE, Plunkett W. 1988. Mitoxantrone-induced DNA damage in leukemia cells is enhanced by treatment with high-dose arabinosylcytosine. *Cancer Chemother Pharmacol*, 22 (3):205-210.

- Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, Janke H, Goerlich D, Sauerland MC, Konstantin NP, Dufour A, Schneider S, Neusser M, Ksienzyk B, Greif PA, Subklewe M, Faldum A, Bohlander SK, Braess J, Wörmann B, Krug U, Berdel WE, Hiddemann W, Spiekermann K, Metzeler KH. 2020. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*.
- Hiddemann W, Wörmann B, Reuter C, Schleyer E, Zühlendorf M, Böckmann A, Büchner T. 1994. New perspectives in the treatment of acute myeloid leukemia by hematopoietic growth factors. *Semin Oncol*, 21 (6 Suppl 16):33-38.
- Hjort Jakobsen L, Stidsholt Roug A, Kiesbye Øvlisen A, Werenberg Marcher C, Beier Ommen H, Theilgaard-Mönch K, Møller P, Schöllkopf C, Kristensen D, Maria Henriette Naur T, Bøgsted M, Christoffer El-Galaly T, Tang Severinsen M. 2021. Temporal changes in survival among adult patients with acute myeloid leukaemia in the period 2000–2016: a Danish population-based study. *British Journal of Haematology*, 193 (3):482-487.
- Hood MA, Finley RS. 1991. Fludarabine: a review. *Dicp*, 25 (5):518-524.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng GS, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datile MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers ME. 2015. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21 (3):389-401.e381.
- Jethava YS, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, Nagler A, Bacigalupo A. 2017. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*, 52 (11):1504-1511.
- Jonas BA, Pollyea DA. 2019. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 33 (12):2795-2804.
- Juliette L, Cécile P, Christine T, Emmanuel R, Pascal T, Denis C, Ollivier L, Xavier T, Claude G, Karin G-M, Stephen DR, Rebecca JB, Pierre B, Claude P, Sylvie C, Herve D, Sylvie C. 2019. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*, 104 (1):113-119.
- Kahl C, Krahl R, Becker C, Al-Ali HK, Sayer HG, Schulze A, Herold M, Hänel M, Scholl S, Hochhaus A, Uharek L, Maschmeyer G, Haehling D, Junghanß C, Peter N, Kämpfe D, Kettner E, Heinicke T, Fischer T, Kreibich U, Wolf HH, Niederwieser D. 2016. Long-term follow-up of the AML97 study for patients aged 60 years and above with acute myeloid leukaemia: a study of the East German Haematology and Oncology Study Group (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*, 142 (1):305-315.
- Kell J. 2016. Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia. *Leukemia Research*, 47:149-160.
- Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, Sauerland MC, Berdel W, Büchner T, Hiddemann W. 2003. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood*, 101 (1):64-70.
- Kim M, Williams S. 2018. Midostaurin in Combination With Standard Chemotherapy for Treatment of Newly Diagnosed FMS-Like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Mutation-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Ann Pharmacother*, 52 (4):364-369.



- Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, Wadleigh M, DeAngelo DJ, Stone RM, Sakamaki H, Appelbaum FR, Döhner H, Antin JH, Soiffer RJ, Cutler C. 2009. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Jama*, 301 (22):2349-2361.
- Kraywinkel K, Spix C. 2017. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Der Onkologe*, 23 (7):499-503.
- Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Sakura T, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Okoshi Y, Shibayama H, Nakamae H, Mawatari M, Hatanaka K, Sunami K, Shimoyama M, Fujishima N, Maeda Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T. 2010. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica*, 95 (11):1857-1864.
- Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, Strickland SA, Hogge D, Solomon SR, Bixby DL, Kolitz JE, Schiller GJ, Wieduwilt MJ, Ryan DH, Faderl S, Cortes JE. 2021. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 8 (7):e481-e491.
- 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. 2009. The clinical outcome of FLAG chemotherapy without idarubicin in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *J Korean Med Sci*, 24 (3):498-503.
- Linnet MS, Gilbert ES, Vermeulen R, Dores GM, Yin SN, Portengen L, Hayes RB, Ji BT, Lan Q, Li GL, Rothman N. 2019. Benzene Exposure Response and Risk of Myeloid Neoplasms in Chinese Workers: A Multicenter Case-Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 111 (5):465-474.
- Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. 1999. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 341 (14):1051-1062.
- Löwenberg B. 2013. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*, 121 (1):26-28.
- Luo S, Cai F, Jiang L, Zhang S, Shen Z, Sun L, Gao S. 2013. Clinical study of Mito-FLAG regimen in treatment of relapsed acute myeloid leukemia. *Exp Ther Med*, 5 (3):982-986.
- Maiti A, DiNardo CD, Qiao W, Kadia TM, Jabbour EJ, Rausch CR, Daver NG, Short NJ, Borthakur G, Pemmaraju N, Yilmaz M, Alvarado Y, Montalbano KS, Wade A, Maduiké RE, Guerrero JA, Vaughan K, Bivins CA, Pierce S, Ning J, Ravandi F, Kantarjian HM, Konopleva MY. 2021. Ten-day decitabine with venetoclax versus intensive chemotherapy in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A propensity score-matched analysis. *Cancer*, 127 (22):4213-4220.
- Mangan JK, Luger SM. 2011. Salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*, 2 (2):73-82.
- Mayer LD, Harasym TO, Tardi PG, Harasym NL, Shew CR, Johnstone SA, Ramsay EC, Bally MB, Janoff AS. 2006. Ratiometric dosing of anticancer drug combinations: controlling drug ratios after systemic administration regulates therapeutic activity in tumor-bearing mice. *Mol Cancer Ther*, 5 (7):1854-1863.
- McGowan-Jordan J, Hastings R, Moore S. 2021. Re: International System for Human Cytogenetic or Cytogenomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts, by T. Liehr. *Cytogenetic and Genome Research*, 161 (5):225-226.
- Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Sanz M, Montesinos P. 2018. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Ann Hematol*, 97 (7):1115-1153.

- Merino A, Boldú L, Ermens A. 2018. Acute myeloid leukaemia: How to combine multiple tools. *International Journal of Laboratory Hematology*, 40 (S1):109-119.
- Michelis FV, Gupta V, Zhang MJ, Wang HL, Aljurf M, Bacher U, Beitinjaneh A, Chen YB, DeFilipp Z, Gale RP, Kebriaei P, Kharfan-Dabaja M, Lazarus HM, Nishihori T, Olsson RF, Oran B, Rashidi A, Rizzieri DA, Tallman MS, de Lima M, Khoury HJ, Sandmaier BM, Weisdorf D, Saber W. 2017. Cytogenetic risk determines outcomes after allogeneic transplantation in older patients with acute myeloid leukemia in their second complete remission: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research cohort analysis. *Cancer*, 123 (11):2035-2042.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47 (1):207-214.
- Mühleck R, Scholl S, Hilgendorf I, Schrenk K, Hammersen J, Frietsch JJ, Fleischmann M, Sayer HG, Glaser A, Hochhaus A, Schnetzke U. 2021. Outcome of patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia treated with Mito-FLAG salvage chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.
- Narayanan D, Weinberg OK. 2020. How I investigate acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol*, 42 (1):3-15.
- Nathanson L. 1984. Mitoxantrone. *Cancer Treatment Reviews*, 11 (4):289-293.
- Orti G, Barba P, Fox L, Salamero O, Bosch F, Valcarcel D. 2017. Donor lymphocyte infusions in AML and MDS: Enhancing the graft-versus-leukemia effect. *Exp Hematol*, 48:1-11.
- Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, Greco G, Buquicchio C, Liso V. 2003. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Annals of Hematology*, 82 (4):231-235.
- Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F, Erba HP, Di Stasi A, Stuart R, Olin R, Kasner M, Ciceri F, Chou W-C, Podoltsev N, Recher C, Yokoyama H, Hosono N, Yoon S-S, Lee J-H, Pardee T, Fathi AT, Liu C, Hasabou N, Liu X, Bahceci E, Levis MJ. 2019. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *New England Journal of Medicine*, 381 (18):1728-1740.
- Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. 2007. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*, 23 (9):2283-2295.
- Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. 2019. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin*, 37 (4):569-582.
- Rashidi A, Weisdorf DJ, Bejanyan N. 2018. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol*, 181 (1):27-37.
- Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, Garcia-Manero G, O'Brien S, Koller C, Pierce S, Brandt M, Kennedy D, Cortes J, Beran M. 2010. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res*, 34 (6):752-756.
- Reese ND, Schiller GJ. 2013. High-dose cytarabine (HD araC) in the treatment of leukemias: a review. *Curr Hematol Malig Rep*, 8 (2):141-148.
- Ricart AD. 2011. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clin Cancer Res*, 17 (20):6417-6427.
- Röllig C. 2019. [Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia : The updated 2018 Onkopedia Guideline]. *Internist (Berl)*, 60 (3):257-272.
- Röllig C, Ehninger G. 2015. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*, 125 (21):3246-3252.
- Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch JH, Steffen B, Krämer A, Noppene R, Schäfer-Eckart K, Krause SW, Hänel M, Herbst R, Kunzmann V, Einsele H, Jost E, Brümmendorf TH, Scholl S, Hochhaus A, Neubauer A, Sohlbach K, Fransecky L,

- Kaufmann M, Niemann D, Schaich M, Frickhofen N, Kiani A, Heits F, Krümpelmann U, Kaiser U, Kullmer J, Wass M, Stölzel F, von Bonin M, Middeke JM, Thiede C, Schetelig J, Berdel WE, Ehninger G, Baldus CD, Müller-Tidow C, Platzbecker U, Serve H, Bornhäuser M. 2020. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*, 136 (7):823-830.
- Schmid C, Labopin M, Nagler A, Niederwieser D, Castagna L, Tabrizi R, Stadler M, Kuball J, Cornelissen J, Vorlicek J, Socié G, Falda M, Vindeløv L, Ljungman P, Jackson G, Kröger N, Rank A, Polge E, Rocha V, Mohty M, Blood obotALWPotEGf, Transplantation M. 2012. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 119 (6):1599-1606.
- Schnetzke U, Fix P, Spies-Weisshart B, Schrenk K, Glaser A, Fricke HJ, La Rosée P, Hochhaus A, Scholl S. 2014. Efficacy and feasibility of cyclophosphamide combined with intermediate- dose or high-dose cytarabine for relapsed and refractory acute myeloid leukemia (AML). *J Cancer Res Clin Oncol*, 140 (8):1391-1397.
- Scholl S, Theuer C, Scheble V, Kunert C, Heller A, Mügge LO, Fricke HJ, Höffken K, Wedding U. 2008. Clinical impact of nucleophosmin mutations and Flt3 internal tandem duplications in patients older than 60 yr with acute myeloid leukaemia. *Eur J Haematol*, 80 (3):208-215.
- Slomowitz SJ, Shami PJ. 2012. Management of Extramedullary Leukemia as a Presentation of Acute Myeloid Leukemia. *10 (9):1165*.
- Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. 2005. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 106 (8):2912-2919.
- Spadea A, Petti MC, Fazi P, Vegna ML, Arcese W, Avvisati G, Aloe Spiriti MA, Latagliata R, Meloni G, Testi AM, et al. 1993. Mitoxantrone, etoposide and intermediate-dose Ara-C (MEC): an effective regimen for poor risk acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 7 (4):549-552.
- Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, Scheid C, Glasmacher A, Neufang A, Franklin J, Tesch H, Diehl V, Dias Wickramanayake P. 1999. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol*, 78 (9):418-425.
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. 2017. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine*, 377 (5):454-464.
- Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, Mikulska M, Gil L, Cordonnier C, Ljungman P, Averbuch D, Cesaro S, de la Camara R, Baldomero H, Bader P, Basak G, Bonini C, Duarte R, Dufour C, Kuball J, Lankester A, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Kröger N, Mohty M, Gratwohl A, for the Infectious Diseases Working Party E. 2020. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplantation*, 55 (1):126-136.
- Takami A. 2018. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*, 107 (5):513-518.
- Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, Morishima Y, Fukuda T, Miyazaki Y, Nakamae H, Tanaka J, Atsuta Y, Kanamori H. 2014. Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after

- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20 (11):1785-1790.
- Tamamyian G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, Daver N, Ohanian M, Kantarjian H, Konopleva M. 2017. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*, 110:20-34.
- Thiel A, Schetelig J, Pönisch W, Schäfer-Eckart K, Aulitzky W, Peter N, Schulze A, Maschmeyer G, Neugebauer S, Herbst R, Hänel A, Morgner A, Kroschinsky F, Bornhäuser M, Lange T, Wilhelm M, Niederwieser D, Ehninger G, Fiedler F, Hänel M. 2015. Mito-FLAG with Ara-C as bolus versus continuous infusion in recurrent or refractory AML--long-term results of a prospective randomized intergroup study of the East German Study Group Hematology/Oncology (OSHO) and the Study Alliance Leukemia (SAL). *Ann Oncol*, 26 (7):1434-1440.
- Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. 2015. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*, 126 (3):319-327.
- Van Maele-Fabry G, Duhayon S, Lison D. 2007. A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes Control*, 18 (5):457-478.
- Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, Mallone S, Tereanu C, Allemani C, Ricardi U, Schouten HC. 2012. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *European Journal of Cancer*, 48 (17):3257-3266.
- Wattad M, Weber D, Döhner K, Krauter J, Gaidzik VI, Paschka P, Heuser M, Thol F, Kindler T, Lübbert M, Salih HR, Kündgen A, Horst HA, Brossart P, Götze K, Nachbaur D, Köhne CH, Ringhoffer M, Wulf G, Held G, Salwender H, Benner A, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF, for the German-Austrian A. 2017. Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure. *Leukemia*, 31 (6):1306-1313.
- Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoiloova O, Hu Y, Anagnostopoulos A, Bergeron J, Hou J-Z, Murthy V, Yamauchi T, McDonald A, Chyla B, Gopalakrishnan S, Jiang Q, Mendes W, Hayslip J, Panayiotidis P. 2020. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*, 135 (24):2137-2145.
- Weinberg OK, Sohani AR, Bhargava P, Nardi V. 2017. Diagnostic work-up of acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*, 92 (3):317-321.
- Welte K. 2014. G-CSF: filgrastim, lenograstim and biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*, 14 (7):983-993.
- Westhus J, Noppeney R, Dührsen U, Hanoun M. 2019. FLAG salvage therapy combined with idarubicin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 60 (4):1014-1022.
- Wiley JS, Taupin J, Jamieson GP, Snook M, Sawyer WH, Finch LR. 1985. Cytosine arabinoside transport and metabolism in acute leukemias and T cell lymphoblastic lymphoma. *J Clin Invest*, 75 (2):632-642.
- Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. 2006. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther*, 13 (5):389-393.

## 12 Anhang

### 12.1 im Patientenkollektiv berücksichtigte CTCAE, Version 5.0

#### 12.1.1 infektiöse Toxizitäten

	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>	<b>Grad 5</b>
<b>Pneumonie</b>	-	moderate Symptome, orale Intervention angezeigt (z.B. antibiotisch, antifungizid, antiviral)	intravenöse antibiotische, antifungizide oder antivirale Intervention angezeigt, invasive Intervention angezeigt	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>Katheter-assoziierte Infektion</b>	-	lokalisiert, lokale Intervention angezeigt, orale Intervention angezeigt (z.B. antibiotisch, antifungizid, antiviral)	intravenöse antibiotische, antifungizide oder antivirale Intervention angezeigt, invasive Intervention angezeigt	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>Harnwegsinfekt</b>	-	orale Intervention angezeigt (z.B. antibiotisch, antifungizid, antiviral)	intravenöse antibiotische, antifungizide oder antivirale Intervention angezeigt, invasive Intervention angezeigt	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>infektiöse Enterokolitis</b>	-	> 3 ungeformte Stühle pro Tag oder Dauer von > 2 Tagen, moderate abdominelle Schmerzen, orale Intervention angezeigt (z.B. antibiotisch, antifungizid, antiviral)	intravenöse antibiotische, antifungizide oder antivirale Intervention angezeigt, invasive Intervention angezeigt, starke, wässrige Diarrhoe mit Zeichen der Hypovolämie, blutige Diarrhoe, Fieber, starke abdominelle Schmerzen, Hospitalisierung indiziert	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>abdominelle Infektion</b>	-	orale Intervention angezeigt (z.B. antibiotisch, antifungizid, antiviral)	intravenöse antibiotische, antifungizide oder antivirale Intervention angezeigt, invasive Intervention angezeigt	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>anorektale Infektion</b>	lokalisiert, lokale Intervention angezeigt	orale Intervention angezeigt (z.B. antibiotisch, antifungizid, antiviral)	intravenöse antibiotische, antifungizide oder antivirale Intervention angezeigt, invasive Intervention angezeigt	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod

<b>mukosale Infektion</b>	lokalisiert, lokale Intervention angezeigt	orale Intervention angezeigt (z.B. antibiotisch, antifungizid, antiviral)	intravenöse antibiotische, antifungizide oder antivirale Intervention angezeigt, invasive Intervention angezeigt	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>Appendizitis</b>	-	-	intravenöse antibiotische, antifungizide oder antivirale Intervention angezeigt, invasive Intervention angezeigt	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>akute Pankreatitis</b>	-	-	intravenöse antibiotische, antifungizide oder antivirale Intervention angezeigt, invasive Intervention angezeigt	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>Sepsis</b>	-	-	positive Blutkultur mit klinischen Symptomen, Therapie indiziert	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>Paronychie</b>	Nagelfaltenödem oder -erythem, Ablösung der Nagelhaut	lokale Intervention angezeigt, orale Intervention angezeigt (z.B. antibiotisch, antifungizid, antiviral), Nagelfaltenödem oder -erythem mit Schmerz, assoziiert mit Flüssigkeitsabfluss oder Nagelplattenablösung, Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	operative Intervention angezeigt oder intravenöse antibiotische Therapie indiziert, Einschränkung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens	-	-
<b>Herpes simplex Reaktivierung</b>	asymptomatisch oder milde Symptome, nur klinische oder diagnostische Untersuchung, keine Intervention indiziert	moderate Symptome, medizinische Intervention indiziert	schwere oder medizinisch bedeutsame, aber nicht unmittelbar lebensbedrohliche Symptome, Hospitalisierung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes indiziert, intravenöse Intervention indiziert	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod

Tab. 21 infektiöse Toxizitäten im MitoFLAG-Kollektiv nach CTCAE, Version 5.0

### 12.1.2 gastrointestinale Toxizitäten

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<b>Emesis</b>	keine Intervention angezeigt	ambulante intravenöse Flüssigkeitszufuhr, medizinische Intervention indiziert	Sondenernährung, totale parenterale Ernährung oder Hospitalisierung indiziert	lebensbedrohliche Folgen	Tod
<b>orale Mukositis</b>	asymptomatisch oder milde Symptome, keine Intervention angezeigt	moderate Schmerzen oder Ulzera ohne beeinträchtigte orale Nahrungsaufnahme, modifizierte Ernährung indiziert	starke Schmerzen, beeinträchtigte orale Nahrungsaufnahme	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>anorektale Mukositis</b>	asymptomatisch oder milde Symptome, keine Intervention angezeigt	symptomatisch, medizinische Intervention angezeigt, Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	schwere Symptome, Einschränkung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>Diarrhoe</b>	Erhöhung < 4 Stühle pro Tag über Normalfrequenz, geringer Anstieg der Stuhlmenge über die Normalmenge hinaus	Erhöhung 4-6 Stühle pro Tag über die Normalfrequenz hinaus, moderater Anstieg der Stuhlmenge über die Normalmenge hinaus, Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Erhöhung $\geq 7$ Stühle pro Tag über die Normalfrequenz hinaus, Krankenhauseinweisung indiziert, deutlicher Anstieg der Stuhlmenge über die Normalmenge hinaus, Einschränkung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod

Tab. 22 gastrointestinale Toxizitäten im MitoFLAG-Kollektiv nach CTCAE, Version 5.0

### 12.1.3 kardiale Toxizitäten

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<b>Ejektionsfraktion</b>	-	verbleibende Ejektionsfraktion 40-50%, 10-19% Abfall gegenüber Grundwert	verbleibende Ejektionsfraktion 20-39%, $\geq 20\%$ Abfall gegenüber Grundwert	verbleibende Ejektionsfraktion < 20%	-
<b>Vorhofflimmern</b>	asymptomatisch, keine Intervention angezeigt	nicht-dringliche medizinische Intervention angezeigt	symptomatisch, dringliche Intervention angezeigt, Gerät (z.B. Schrittmacher) oder Ablation, neu aufgetreten	lebensbedrohliche Folgen, Embolus, der dringliche Intervention erfordert	Tod
<b>Perikarderguss</b>	-	asymptomatisch, kleiner bis mäßiger Erguss	Erguss mit physiologischen Konsequenzen	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt	Tod

<b>Herzinsuffizienz</b>	asymptomatisch mit Labor- oder kardialen Bildgebungsabnormalitäten (z.B. B-natriuretisches Peptid)	Symptome bei moderater Aktivität oder Anstrengung	Symptome bei geringer Aktivität oder Anstrengung oder in Ruhe, Hospitalisierung, neu aufgetretene Symptome	lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt (kontinuierliche intravenöse Therapie oder mechanische hämodynamische Unterstützung)	Tod
-------------------------	--	---	--	---	-----

Tab. 23 kardiale Toxizitäten im MitoFLAG-Kollektiv nach CTCAE, Version 5.0

### 12.1.4 weitere Toxizitäten

	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>	<b>Grad 5</b>
<b>makulopapulöses Exanthem</b>	Maculae/ Papulae auf < 10% der KÖF, mit oder ohne Symptome (z.B. Juckreiz, Brennen, Spannung)	Maculae/ Papulae auf 10-30% der KÖF, mit oder ohne Symptome (z.B. Juckreiz, Brennen, Spannung), Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Maculae/ Papulae auf > 30% der KÖF, mit moderaten oder schweren Symptomen, Einschränkung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens	-	-
<b>Hand-Fuß-Syndrom</b>	minimale Hautveränderungen oder Dermatitis (z. B. Rötung, Ödem oder Hyperkeratose) ohne Schmerz	Hautveränderungen (z. B. Abschälen, Blasen, Blutung, Fissuren, Ödem oder Hyperkeratose) mit Schmerz, Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	schwere Hautveränderungen (z. B. Abschälen, Blasen, Blutung, Fissuren, Ödem oder Hyperkeratose) mit Schmerz, Einschränkung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens	-	-
<b>Myalgie</b>	leichter Schmerz	mäßiger Schmerz, Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	starker Schmerz, Einschränkung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens	-	-
<b>Transaminasen</b>	> OGW bis 3-facher OGW bei normwertigem Ausgangswert, 1,5-3-facher Ausgangswert bei erhöhtem Ausgangswert	> 3-5-facher OGW bei normwertigem Ausgangswert, > 3-5-facher Ausgangswert bei erhöhtem Ausgangswert	> 5-20-facher OGW bei normwertigem Ausgangswert, > 5-20-facher Ausgangswert bei erhöhtem Ausgangswert	> 20-facher OGW bei normwertigem Ausgangswert, > 20-facher Ausgangswert bei erhöhtem Ausgangswert	-
<b>akutes Leberversagen</b>	-	-	Asterixis, milde Enzephalopathie, medikamenten-induziertes Leberversagen, Einschränkung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens	lebensbedrohliche Folgen, moderate bis schwere Enzephalopathie, Koma	Tod



<b>Kreatinin</b>	> OGW bis 1,5-facher OGW, > Ausgangswert bis 1,5-facher Ausgangswert	> 1,5-3-facher OGW, > 1,5-3-facher Ausgangswert	> 3-6-facher OGW, > 3-facher Ausgangswert	> 6-facher OGW	-
<b>akutes Nierenversagen</b>	-	-	Hospitalisierung angezeigt	lebensbedrohliche Folgen, Dialyse indiziert	Tod
<b>Delir</b>	leichter, akuter Verwirrheitszustand	moderater, akuter Verwirrheitszustand, Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	schwerer, akuter Verwirrheitszustand, Einschränkung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens	lebensbedrohliche Folgen, Gefahr, sich selbst oder andere zu schädigen, dringende Intervention angezeigt	Tod
<b>epileptische Anfälle</b>	kurzer fokaler Krampfanfall, kein Bewusstseinsverlust	kurzer generalisierter Krampfanfall	neuer Krampfanfall (fokal oder generalisiert), mehrfache Krampfanfälle trotz medizinischer Intervention	lebensbedrohliche Folgen, prolongierte oder rezidivierende Krampfanfälle	Tod

Tab. 24 weitere Toxizitäten im MitoFLAG-Kollektiv nach CTCAE, Version 5.0

## 12.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Diagnostik der AML

Tab. 2 FAB-Klassifikation

Tab. 3 WHO-Klassifikation 2016

Tab. 4 ELN-Klassifikation 2017

Tab. 5 zytogenetische Klassifikation

Tab. 6 MitoFLAG-Protokoll mit Cytarabin-Bolus-Applikation

Tab. 7 Remissionsbeurteilung der AML

Tab. 8 Endpunkte

Tab. 9 HCT-CI, modifiziert nach Sorror et al.

Tab. 10 Gradeinteilung der akuten GvHD

Tab. 11 Gradeinteilung der chronischen GvHD

Tab. 12 Patientencharakteristika der MitoFLAG-Patienten bei ED

Tab. 13 Vorphase-, Induktions- und Konsolidierungstherapie vor MitoFLAG-Therapie

Tab. 14 Remissionskontrolle mittels Knochenmarkpunktion an Tag 15 nach MitoFLAG-Therapiebeginn

Tab. 15 Charakteristika der allogenen transplantierten Patienten des MitoFLAG-Kollektivs

Tab. 16 Folgetherapie bei Therapierefraktärität oder Progress nach MitoFLAG-Therapie

Tab. 17 Folgetherapie beim Rezidiv nach MitoFLAG-Therapie

Tab. 18 nicht-hämatologische Toxizitäten nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie nach CTCAE, Version 5.0

Tab. 19 Patientencharakteristika der MitoFLAG- und hAC-Patienten bei AML-ED

Tab. 20 Remissionsvergleich nach erstem MitoFLAG- bzw. hAC-Re-Induktionstherapiekurs

Tab. 21 infektiöse Toxizitäten im MitoFLAG-Kollektiv nach CTCAE, Version 5.0

Tab. 22 gastrointestinale Toxizitäten im MitoFLAG-Kollektiv nach CTCAE, Version 5.0

Tab. 23 kardiale Toxizitäten im MitoFLAG-Kollektiv nach CTCAE, Version 5.0

Tab. 24 weitere Toxizitäten im MitoFLAG-Kollektiv nach CTCAE, Version 5.0

### **12.3 Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Therapiealgorithmus der AML

Abb. 2 Indikation für MitoFLAG-Therapie

Abb. 3 abschließende Remissionsbeurteilung nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie (n= 66)

Abb. 4 Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf das Erreichen einer CR/CRi nach MitoFLAG-Therapie

Abb. 5 Remissionsstatus und Folgetherapien nach MitoFLAG-Therapie

Abb. 6 Remissionsstatus vor und nach allo-SZT des MitoFLAG-Patientenkollektivs

Abb. 7 OS der MitoFLAG-Patienten ab dem Zeitpunkt der allo-SZT

Abb. 8 RFS der MitoFLAG-Patienten ab CR/CRi-Nachweis vor allo-SZT

Abb. 9 OS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Abb. 10 OS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie in Abhängigkeit von der Durchführung einer allo-SZT

Abb. 11 OS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie in Abhängigkeit vom Remissionsstatus

Abb. 12 RFS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Abb. 13 EFS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Abb. 14 EFS nach MitoFLAG-Re-Induktionstherapie in Abhängigkeit vom Remissionsstatus

Abb. 15 Indikation für hAC-Re-Induktionstherapie

Abb. 16 Indikation für MitoFLAG-Re-Induktionstherapie (n= 62)

Abb. 17 abschließende Remissionsbeurteilung nach erstem hAC-Re-Induktionstherapiekurs

Abb. 18 abschließende Remissionsbeurteilung nach erstem MitoFLAG-Re-Induktionstherapiekurs (n=62)

Abb. 19 OS nach hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

Abb. 20 EFS nach hAC- bzw. MitoFLAG-Re-Induktionstherapie

## 12.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Ulf Schnetzke, der keine Zeit und Mühe scheute, stets für Motivation sorgte und mit seinen konstruktiven Anregungen für einen anhaltenden Fortschritt der wissenschaftlichen Arbeit sorgte.

Außerordentlicher Dank gilt ebenfalls meinem vormaligen Doktorvater, Prof. Dr. med. Sebastian Scholl, der im Rahmen einer Famulatur im Bereich der Hämatologie/Onkologie die Bestrebung einer Doktorarbeit in mir anregte und die Begeisterung für das Fach Onkologie in mir weckte. Auch Ihnen möchte ich für die investierte Zeit und Mühe danken. Ebenfalls möchte ich mich bei Prof. Hochhaus bedanken, Direktor der Klinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Jena, der mir die Durchführung dieser Doktorarbeit ermöglichte. Mein besonderer Dank gilt allen Ärzten (auch den Onkologen externer Krankenhäuser und Hausärzten), die mir den Zugang zu den Patientendaten zur Vervollständigung meines Datensatzes ermöglichten. Des Weiteren gilt der Dank den Patienten, ohne deren generelle Einwilligung in die Datenerhebung zu wissenschaftlichen Zwecken die Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre. Außerdem danke ich den Archivmitarbeitern für das Einführen in die Welt der Akten und den Mitarbeitern der EDV für die notwendigen Zugänge zu den klinikinternen PC-Programmen. Auch bei Frau Dr.-Ing. Heike Hoyer möchte ich mich für die zur Verfügung gestellte Zeit zur Beantwortung meiner Fragen hinsichtlich der statistischen Analysen bedanken. Zudem bin ich meinem Partner und meiner Familie für die stetige Unterstützung zu tiefem Dank verpflichtet.

## 12.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Herr PD Dr. med. Ulf Schnetzke
- Herr Prof. Dr. med. Sebastian Scholl und
- Frau Dr.-Ing. Heike Hoyer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

---

Ort, Datum

---

Regina Mühleck