

**Randomisierter Vergleich zwischen Standard- und intensivierter
Therapiestrategie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen
im Alter von ≤ 60 Jahren**

**Prospektive, randomisierte, multizentrische
Therapieoptimierungsstudie**



Studienprotokoll AML2003

Aktiviert seit: 01.12.2003

**Version vom: 11.09.2008
mit eingearbeitetem Amendment Nr. 1 wirksam ab 01.08.2004
mit eingearbeitetem Amendment Nr. 2 wirksam ab 01.12.2007
mit eingearbeitetem Amendment Nr. 3 wirksam ab 01.12.2008**

**Randomisierter Vergleich zwischen Standard- und intensivierter
Therapiestrategie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen
im Alter von ≤ 60 Jahren
AML2003**

Prospektive, randomisierte, multizentrische Therapieoptimierungsstudie

Vertraulichkeitshinweis

Der Inhalt von Protokoll und Prüfbogen ist vertraulich zu behandeln und darf weder mündlich noch schriftlich an Unbeteiligte weitergegeben werden.

Förderung

Die Erstellung des Protokolls wurde durch das Koordinierungszentrum für Klinische Studien Dresden gefördert.

Studienkoordination/Studienleitung

Prof. Dr. G. Ehninger
(Leiter der klinischen Prüfung nach AMG)
PD Dr. M. Schaich
(Studienkoordinator)

Med. Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Tel.: 0351/458-4190
Fax: 0351/458-5362

e-mail:
gerhard.ehninger@uniklinikum-dresden.de
markus.schaich@uniklinikum-dresden.de

Studienzentrale

Ansprechpartner: PD Dr. M. Schaich
PD Dr. T. Illmer
Prof. Dr. M. Bornhäuser

Dokumentation: S. Soucek

Med. Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74, Haus 66 c
01307 Dresden

Tel.: 0351/458-4251
Fax: 0351/458-4367

e-mail:
silke.soucek@uniklinikum-dresden.de

Protokollkomitee

Prof. Dr. G. Ehninger, PD Dr. M. Schaich,
PD Dr. T. Illmer, Prof. Dr. M. Bornhäuser,
Prof. Dr. C. Thiede
Med. Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen
Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Tel.: 0351/458-4190 Fax: 0351/458-5362
mail: gerhard.ehninger@uniklinikum-dresden.de
markus.schaich@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. W. Aulitzky
Robert-Bosch-Krankenhaus
Innere Klinik II
Hämatologie, Onkologie, Immunologie
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart

Tel.: 0711/8101-3547 Fax: 0711/8101-3789
mail: walter.aulitzky@rbk.de

Prof. Dr. W. Berdel
Universitätsklinikum Münster
Med. Klinik und Poliklinik A
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Tel.: 0251/83-47587 Fax: 0251/83-47588
mail: berdel@uni-muenster.de

PD Dr. M. Hänel
Klinikum Chemnitz gGmbH
Medizinische Klinik III
Bürgerstr. 2
09113 Chemnitz

Tel.: 0371/333-43045 Fax: 0371/333-43047
mail: m.haenel@skc.de

Prof. Dr. A. D. Ho
Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg
Med. Klinik und Poliklinik V
Hospitalstr. 3
69115 Heidelberg

Tel.: 06221/56-8001 Fax: 06221/56-5813
mail: sekretariat_Ho@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. H. Link
WestpfalzKlinikum GmbH
Med. Klinik I
Hellmut-Hartert-Str. 1
67655 Kaiserslautern

Tel.: 0631/203-1260 Fax: 0631/203-1548
mail: HLink@rhrk.uni-kl.de

Prof. Dr. A. Neubauer
Philipps Universität
Hämatologie, Onkologie, Immunologie
Baldinger Straße
35043 Marburg

Tel.: 06421/286-6273 Fax: 06421/286-6358
mail: neubauer@mail.uni-marburg.de

Prof. Dr. A. Reichle
Klinikum der Universität Regensburg
Hämatologie/Internistische Onkologie
Franz-Josef-Strauß Allee 11
93053 Regensburg

Tel.: 0941/944-5540 Fax: 0941/944-5543
mail: albrecht.reichle@klinik.uni-regensburg.de

Prof. Dr. N. Schmitz
Asklepios-Klinik St. Georg
Abt. Hämatologie
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg

Tel.: 040/2890-2005 Fax: 040/2890-4226
mail: n.schmitz@asklepios.com

Prof. Dr. H. Serve
Klinikum der J.W. Goethe Universität
Medizinische Klinik II
Hämatologie/Onkologie/Infektiologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Tel.: 069 / 6301-5194 Fax: 069 / 6301-7326
mail: serve@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. E. Thiel
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Medizinische Klinik III
Hämatologie/Onkologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Tel.: 030/8445-2385 Fax: 030/8445-4468
mail: eckhard.thiel@charite.de

Prof. Dr. Th. Wagner
Medizinische Universität zu Lübeck
Klinik für Innere Medizin
Hämatologie/Onkologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Tel.: 0451/500-2669 Fax: 0451/500-6455
mail: wagnerth@medinf.mu-luebeck.de

PD Dr. H. Wandt
Klinikum Nord
5. Med. Klinik und Institut f.
Med. Onkologie und Hämatologie
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg

Tel.: 0911/398-3656,-3650 Fax: 0911/398-3657
mail: wandt@klinikum-nuernberg.de

Biometrische Planung und Betreuung

Prof. Dr. R. Koch
Institut für Medizinische Informatik und Biometrie
Universitätsklinikum
Löschstr. 18
01309 Dresden

Tel.: 0351/3177-216 Fax: 0351/3177-225
mail: koch@imib.med.tu-dresden.de

Unterschriften

Prof. Dr. G. Ehninger

PD Dr. M. Schaich

PD Dr. T. Illmer

Prof. Dr. M. Bornhäuser

Prof. Dr. C. Thiede

Prof. Dr. W. Aulitzky

Prof. Dr. W. Berdel

PD Dr. M. Hänel

Prof. Dr. A. D. Ho

Prof. Dr. H. Link

Prof. Dr. A. Neubauer

Prof. Dr. A. Reichle

Prof. Dr. N. Schmitz

Prof. Dr. H. Serve

Prof. Dr. E. Thiel

Prof. Dr. T. Wagner

PD Dr. H. Wandt

Prof. Dr. R. Koch

Zusammenfassung mit Ablaufschema

Bei der AML2003-Studie der DSIL (Deutsche Studieninitiative Leukämie) handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Therapieoptimierungsstudie der AML des Erwachsenen ≤ 60 Jahre. Die Studie überprüft den Nutzen einer intensivierten Postremissionstherapie unter Einschluss der früh-allogenen Stammzelltransplantation in der Aplasie nach Induktion und den Nutzen von zusätzlichen Substanzen innerhalb der Postremissionstherapie, wie m-AMSA und Mitoxantron.

Die Randomisation erfolgt bei Meldung der Patienten und wird nach dem behandelnden Zentrum und dem Erkrankungsstatus stratifiziert (de novo/sekundär/RAEB2). Es werden zwei kreuzklassifizierende Faktoren zu je zwei Stufen berücksichtigt, so dass die Patienten in einen von vier Therapiearmen randomisiert werden.

Die Faktoren für die Randomisation sind:

Standard-Behandlung	<i>versus</i>	intensivierte Behandlung
Ara-C/Ara-C/Ara-C	<i>versus</i>	MAC/MAMAC/MAC

Die Intensivierte Behandlung findet in den folgenden Risikogruppen statt:

Niedrigrisiko	t(8;21) oder inv(16)/t(16;16) → ohne/mit zusätzlichen Hochrisiko- bzw. Standardrisikomerkmale. <i>(Patienten mit t(15;17) werden in einem separaten Studienprotokoll behandelt!)</i>
Standardrisiko	alle Patienten, die nicht dem Niedrig- oder Hochrisiko zugerechnet werden.
Hochrisiko	-5, del(5q), -7, inv(3q), t(3;3), t(6;9), t(6;11), t(11;19)(q23;p13.1), +8 als Einzelaberration bzw. mit einer weiteren Aberration außer t(9;11), multiple Aberrationen (drei oder mehr unabhängige zytogenetische Aberrationen), Blasten >10% Tag 15 nach erster Induktionstherapie (gilt nicht für RAEB2), FLT3 ratio > 0,80.

In folgender Übersicht ist der Ablauf der Therapie für alle 4 Therapiearme und die einzelnen Risikogruppen schematisch dargestellt:

		RANDOMISATION					
A		DA	DA	ohne t(8;21) mit Familien-Spender mit multiplen Aberrationen und Spender	Ara-C allofamSZT	Ara-C	Ara-C
	Hoch- risiko	DA	DA	mit Spender (SZT nach ITT nicht möglich) ohne Spender	allofam/fremd SZT Ara-C	mit Stammzellen autoSZT Ara-C	Ara-C
		DA	DA	mit Familien-Spender ohne Familien-Spender	allofamSZT Ara-C	mit Stammzellen autoSZT Ara-C	Ara-C
		DA	DA		Ara-C	Ara-C	Ara-C
B		DA	DA	ohne t(8;21) mit Familien-Spender mit multiplen Aberrationen und Spender	MAC allofamSZT	MAMAC	MAC
	Standard- risiko	DA	DA	mit Spender (SZT nach ITT nicht möglich) ohne Spender	allofam/fremd SZT MAC	mit Stammzellen autoSZT MAMAC	MAC
		DA	DA	mit Familien-Spender ohne Familien-Spender	allofamSZT MAC	mit Stammzellen autoSZT MAMAC	MAC
		DA	DA		MAC	MAMAC	MAC
C		DA	DA	ohne t(8;21) mit Familien-Spender mit multiplen Aberrationen und Spender	MAC allofamSZT	MAMAC	MAC
	Niedrig- risiko	DA	DA	mit Spender (SZT nach ITT nicht möglich) ohne Spender	allofam/fremd SZT MAC	mit Stammzellen autoSZT MAMAC	MAC
		DA	DA	mit Familien-Spender ohne Familien-Spender	allofamSZT MAC	mit Stammzellen autoSZT MAMAC	MAC
		DA	DA		MAC	MAMAC	MAC

Abb. 1: Therapieschema

Inhaltsverzeichnis

1	RATIONALE	7
1.1	KRANKHEITSBIOLOGIE UND THERAPIE.....	7
1.2	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER AML96-STUDIE.....	10
1.3	STAMMZELLTRANSPLANTATION.....	17
2	FRAGESTELLUNGEN UND STUDIENZIELE	19
3	STUDIENDESIGN	21
4	TEILNEHMENDE PRÜFÄRZTE UND -ZENTREN	22
5	AUSWAHL DER PATIENTEN	23
5.1	EINSCHLUSSKRITERIEN.....	23
5.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	24
6	AUFNAHME, REGISTRIERUNG UND RANDOMISATION	25
7	BEHANDLUNGSPLAN	27
7.1	DEFINITION DER RISIKOGRUPPEN.....	27
7.2	INDUKTIONSTHERAPIE.....	27
7.3	POSTREMISSIONSTHERAPIE.....	28
7.4	THERAPIEANPASSUNG WÄHREND INDUKTION UND KONSOLIDIERUNG.....	31
7.5	STAMMZELLTRANSPLANTATION.....	31
7.5.1	<i>Allogene Transplantation</i>	32
7.5.2	<i>Autologe Transplantation</i>	34
7.6	NEBENWIRKUNGEN VON ZYTOSTATIKA UND BESTRAHLUNG.....	36
7.6.1	<i>Amsacrin (m-AMSA)</i>	37
7.6.2	<i>Cytosin-Arabinosid (ARA-C)</i>	37
7.6.3	<i>Daunorubicin (DNR)</i>	37
7.6.4	<i>Mitoxantron</i>	38
7.6.5	<i>Cyclophosphamid (CY)</i>	38
7.6.6	<i>Busulfan (BU)</i>	38
7.6.7	<i>Melphalan</i>	39
7.6.8	<i>Fludarabin</i>	39
7.6.9	<i>Ganzkörperbestrahlung (12 Gy)</i>	39
7.7	NOTFALLMAßNAHMEN.....	39
7.7.1	<i>paravasale Injektion</i>	40
7.7.2	<i>Intoxikationen</i>	40
7.8	SUPPORTIVE THERAPIE.....	41
7.8.1	<i>Haut- und Schleimhautpflege</i>	41
7.8.2	<i>Infektionsprophylaxe und -therapie</i>	41
7.8.3	<i>Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF)</i>	49
7.8.4	<i>Hyperurikämie-Prophylaxe</i>	50
7.8.5	<i>Konjunktivitisprophylaxe</i>	50
7.8.6	<i>Antiemetische Prophylaxe und Therapie</i>	50
7.8.7	<i>Substitution von Blutprodukten</i>	50
7.8.8	<i>Substitution von Gerinnungsfaktoren</i>	51
7.8.9	<i>Menstruationsprophylaxe</i>	52
7.8.10	<i>Venöse Zugänge, zentraler Venenkatheter</i>	52
7.8.11	<i>Ansprechpartner für Fragen der Supportivtherapie</i>	52

8	UNTERSUCHUNGSPROGRAMM.....	53
8.1	EINGANGSUNTERSUCHUNGEN BEI STUDIENBEGINN	53
8.1.1	<i>Allgemein.....</i>	53
8.1.2	<i>Hämatologische Untersuchungen</i>	53
8.1.3	<i>Klinisch-chemische Untersuchungen</i>	53
8.1.4	<i>Bakteriologie, Virologie und Mykologie</i>	53
8.1.5	<i>HLA-Typisierung.....</i>	54
8.1.6	<i>Apparative Untersuchungen.....</i>	54
8.2	UNTERSUCHUNGEN WÄHREND DER THERAPIE	55
8.3	UNTERSUCHUNGEN NACH ABSCHLUSS DER THERAPIE	55
8.4	UNTERSUCHUNGEN VOR STAMMZELLTRANSPLANTATION.....	55
9	SPEZIELLE LEUKÄMEDIAGNOSTIK UND EINSENDEMODALITÄTEN.....	57
9.1	ZYTMORPHOLOGIE UND ZYTOCHEMIE	57
9.2	ZYTOGENETIK	57
9.3	IMMUNPHÄNOTYPISIERUNG.....	58
9.4	MOLEKULARBIOLOGIE, MDR1-EXPRESSIONSANALYSE UND ZELLBANK.....	58
9.5	EINZUSENDENDEN MATERIAL.....	59
9.5.1	<i>Erstdiagnose.....</i>	59
9.5.2	<i>Follow-up und Rezidiv</i>	59
9.5.3	<i>Versandadresse</i>	60
9.5.4	<i>Befundauskunft für zentrale molekularbiologische Diagnostik.....</i>	60
10	DAUER DER STUDIENTEILNAHME.....	61
10.1	ENDE DER REGULÄREN STUDIENTEILNAHME.....	61
10.2	KRITERIEN DES THERAPIEABBRUCHS	61
11	THERAPIEEVALUATION.....	62
11.1	FRÜHE BEURTEILUNG DES THERAPIEANSPRECHENS.....	62
11.2	REMISSIONSBEURTEILUNG	63
11.3	REZIDIVKRITERIEN	63
12	ERMITTLUNG DER SICHERHEIT	65
12.1	ERFASSUNG UND BEWERTUNG UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE	65
12.1.1	<i>Begriffsbestimmung.....</i>	65
12.1.2	<i>Dokumentation</i>	65
12.2	ERFASSUNG UND BEWERTUNG VON NEBENWIRKUNGEN UND TOXIZITÄT DER EINZELNEN THERAPIEZYKLEN	66
12.3	ERFASSUNG DER LEBENSQUALITÄT	67
13	DAUER DER STUDIE	68
13.1	REGULÄRES STUDIENENDE	68
13.2	VORZEITIGES STUDIENENDE	68
14	BIOMETRISCHE METHODIK	69
14.1	STUDIENDESIGN	69
14.2	ZIELKRITERIEN.....	70
14.3	STATISTISCHE METHODEN	70
14.4	POWERABSCHÄTZUNG.....	71
15	DATENMANAGEMENT.....	73

15.1	DATENERHEBUNG / DOKUMENTATIONSBÖGEN	73
15.2	DATENVERARBEITUNG	73
15.3	AUFBEWAHRUNG DER STUDIENUNTERLAGEN	73
16	QUALITÄTSSICHERUNG	75
16.1	STANDARDISIERUNG UND VALIDIERUNG.....	75
16.2	KONTROLLE DES STUDIENABLAUFS UND DER DATENQUALITÄT	75
17	ETHISCHE GRUNDLAGEN	77
17.1	DEKLARATION VON HELSINKI	77
17.2	ETHIKKOMMISSION	77
17.3	AUFKLÄRUNG DER PATIENTEN.....	77
17.4	EINWILLIGUNG ZUR STUDIENTEILNAHME.....	78
17.5	VERWENDUNG, SPEICHERUNG UND WEITERGABE VON DATEN.....	78
18	GESETZLICHE UND ADMINISTRATIVE REGELUNGEN.....	80
18.1	GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)	80
18.2	GESETZLICHE GRUNDLAGEN.....	80
18.3	PATIENTENVERSICHERUNG.....	80
18.4	ABSCHLUSSBERICHT UND PUBLIKATION	80
18.5	EINHALTUNG DES PROTOKOLLS UND PROTOKOLLÄNDERUNGEN	81
19	LITERATUR	82

Inhaltsverzeichnis – Anhang

ANHANG 1	SEITE
Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
ANHANG 2	
Liste der teilnehmenden Studienzentren	1
Ethikvotum	5
Versicherungsbestätigung	10
Deklaration von Helsinki	11
ANHANG 3	
Checkliste - Studiendurchführung	1
Prüfvereinbarung	3
Liste der autorisierten Mitarbeiter zur Vervollständigung und Korrektur der Studienunterlagen	4
ANHANG 4	
Patientenmeldebogen	1
Patienteninformation	2
Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme	9
Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz	10
Einverständniserklärung des Patienten für die Spendersuche	12
Ärztliches Gutachten mit Indikationsstellung für die Spendersuche	13
ANHANG 5	
Probenbegleitschein	1
Checkliste - Diagnostik	2
ANHANG 6	
FAB-Klassifikation	1
WHO-Klassifikation	5
AML-Konsensuspanel des Kompetenznetzwerkes „Akute und chronische Leukämien“	6
ECOG Performance-Status-Kriterien	7
Beurteilung des Therapie-, Evaluationsergebnisses	8
Toxizitätskriterien nach CTC 3.0	9
ANHANG 7	
Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)	1
Lebensqualitätsbogen	2
Dokumentationsunterlagen (CRF)	4

1 Rationale

1.1 Krankheitsbiologie und Therapie

Das Wissen um die Krankheitsbiologie und Pathogenese der akuten myeloischen Leukämie hat in der letzten Dekade stark zugenommen. Dies führte dazu, dass Subgruppen der Erkrankung sichtbar wurden, die sich bezüglich ihres Therapieverhaltens und damit ihrer Prognose deutlich unterscheiden. Hierbei spielt die Zytogenetik eine entscheidende Rolle. Große Therapiestudien konnten in den letzten Jahren den Einfluss von zytogenetischen Veränderungen auf die Prognose der AML zeigen [1-3]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch unsere Studiengruppe in der Vorgängerstudie [4]. Es können heute Aberrationen mit guter bis sehr guter Prognose von solchen mit sehr schlechter Prognose unterschieden werden. Die balancierten Translokationen $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(16;16)$ und $t(15;17)$ gehören zu den zytogenetischen Veränderungen mit guter Prognose. Dies ist weitestgehend unabhängig von weiteren begleitenden Aberrationen [3].

Erkrankungen mit diesen Aberrationen zeigen mit alleiniger zytostatischer Therapie hohe Remissionsraten und ein im Vergleich zu Erkrankungen mit keinen oder anderen zytogenetischen Aberrationen niedriges Rezidivrisiko. Für die $inv(16)$ und die $t(8;21)$ scheint diese gute Prognose jedoch an die Applikation von Hochdosis-Ara-C in der Postremissionstherapie gekoppelt zu sein [5;6]. Patienten mit einer $t(8;21)$, die Hochdosis-Ara-C in der Konsolidierungsphase erhielten, wiesen eine Remissionsrate von 78% nach 5 Jahren auf, während dies nur für 16% der Patienten mit Standarddosis-Ara-C galt [5]. Hierzu sind repetitive Zyklen notwendig. Patienten mit $t(8;21)$, die drei Zyklen Hochdosis-Ara-C erhielten, hatten eine signifikant längere Remissionsdauer als Patienten mit nur einem Zyklus Hochdosis-Ara-C [6]. Auch für die $t(15;17)$ gibt es eine Subgruppen-spezifische Therapie. Seit der Einführung der All-trans-Retinsäure in Kombination mit etablierten Zytostatika wurden bei dieser Subgruppe der AML die bislang höchsten Heilungsraten erreicht [7].

Weiterhin konnte innerhalb des Begleitforschungsprogramms der Vorgängerstudie AML96 der Einfluss der MDR1-Expression auf das Therapieergebnis innerhalb spezifischer zytogenetischer Aberrationen gezeigt werden [8]. Besonders bei der $t(8;21)$ ist die MDR1-Expression als unabhängiger Faktor retrospektiv prädiktiv für das Auftreten von Rezidiven [9]. In der Nachfolgestudie soll deshalb prospektiv der Einfluss der MDR1-Expression in Kombination mit anderen prognostischen Kriterien auf das Rezidivverhalten der $t(8;21)$ positiven AML untersucht werden. Hieraus wird ersichtlich, dass innerhalb einzelner zytogenetischer Aberrationen deutliche prognostische Unterschiede zu finden sind, die in der Zukunft bei Therapieüberlegungen berücksichtigt werden müssen.

Den prognostisch günstigen balancierten Translokationen stehen prognostisch ungünstige Aberrationen, die meist mit dem Verlust genetischen Materials einhergehen, gegenüber. Es handelt sich hier vor allem um Veränderungen am Chromosom 5 und 7 (-7 , $del(5q)$, -5), aber auch Patienten mit multiplen zytogenetischen Aberrationen oder $inv(3)/t(3;3)$, $+8$ [1-4;10]. An der schlechten Prognose der Gesamtgruppe die-

ser Patienten mit ungünstigen zytogenetischen Aberrationen hat sich in den letzten Jahren nur wenig geändert [1;2;10;11]. Im MRC10-Trial konnte sowohl durch eine Therapieintensivierung mittels autologer [12] als auch mittels allogener Knochenmarktransplantation [13] das Rezidivrisiko in dieser Patientengruppe gesenkt werden. Die therapieassoziierte Mortalität, vor allem des allogenen Ansatzes, war jedoch so hoch, dass kein Vorteil für das Gesamtüberleben gesichert werden konnte [13]. Die autologe Knochenmarktransplantation ging ebenfalls mit einer erhöhten therapieassoziierten Mortalität einher, so dass auch hier kein signifikant verlängertes Gesamtüberleben resultierte [12]. In einer Analyse der amerikanischen Intergrupstudie konnte jedoch eine Prognoseverbesserung für die allogenen transplantierten Patienten mit ungünstigem Karyotyp nachgewiesen werden [2]. Dies konnte durch eine kürzlich erschienene Studie der EORTC/GIMEMA bestätigt werden, die einen Vorteil für die allogene im Vergleich zur autologen Transplantation in dieser Patientengruppe nachweisen konnte [14]. Die krankheitsassoziierte Mortalität war in dieser Studie mit unter 20% verhältnismäßig gering, was an dem frühen Einsatz der allogenen Transplantation als erste Postremissionstherapie liegen mag [14]. Deshalb stellt für diese Patientengruppe die früh-allogene Stammzelltransplantation noch in der Aplasie nach erfolgter erster Induktionstherapie [15] ein vielversprechendes Verfahren dar, mit dem die krankheitsassoziierte Mortalität durch eine weitere Verringerung der Anzahl der Vortherapien gesenkt werden könnte.

Die größte Subgruppe stellen jedoch Patienten mit normalem Karyotyp und intermediärer Prognose dar. Innerhalb dieser Patientengruppe wurde intensiv nach weiteren Parametern gesucht, um eine genauere prognostische Differenzierung zu erreichen. Hierbei stellen interne Tandemduplikationen (ITD) des FLT-3-Genes innerhalb der Patienten der Standardrisikogruppe eine Subgruppe mit hohem Rezidivrisiko und schlechterem Überleben dar [16-18]. In einer groß angelegten Untersuchung innerhalb des Patientengutes der AML96-Studie konnte unsere Gruppe in 20,4% aller Patienten eine solche ITD nachweisen [16]. Die Inzidenz ist jedoch in der Standardrisikogruppe am höchsten. Quantifiziert man den Anteil des mutierten Allels gegenüber dem des Wildtyp-Allels findet man, dass bei Patienten mit nur sehr wenig Wildtyp-FLT3 eine besonders schlechte Prognose nachweisbar ist. Welche Konditionierungsstrategie jedoch für diese Patienten die besten Ergebnisse bringt, ist noch nicht klar [19]. Insgesamt scheint dennoch eine Behandlung dieser Patienten innerhalb der Hochrisikogruppe nach der heutigen Datenlage gerechtfertigt und wird in der hier vorliegenden Studie in den risikoadaptierten Studienarmen umgesetzt. So kann randomisiert geklärt werden, ob diese Patienten von einer Therapieintensivierung mittels früh-allogener SZT bzw. autologer SZT profitieren.

Weiterhin konnten Kern et al. [20] nachweisen, dass die residuelle Blastenzahl in der Frühpunktion nach erster Induktionstherapie ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Therapieergebnis ist. Außerdem wurden kürzlich zwei neue prognostische Faktoren der AML beschrieben. Die Expression von BAALC (Brain And Acute Leukemia, Cytoplasmic) geht mit einem signifikant schlechteren Überleben einher [21]. Mutationen im Gen des Transkriptionsfaktors CEBP/ α konnten hingegen mit einem besseren Überleben in Verbindung gebracht werden [22].

Insgesamt wird ersichtlich, dass die AML eine heterogene Erkrankung darstellt, deren Subgruppen wahrscheinlich unterschiedliche Therapieansätze benötigen. Die Machbarkeit eines risikoadaptierten Therapieprotokolls in einer multizentrischen Studie konnte unsere Studiengruppe mit dem AML96-Protokoll zeigen [23]. Ob ein intensiviertes Therapiekonzept jedoch auch zu einem besseren Therapieergebnis als die Standard-Strategie, wie von Mayer et al 1994 [24] publiziert, führt, wurde noch nicht untersucht. Konsequenterweise wird nun in der neu aufgelegten Studie ein intensiver mit einem Standard-Therapieansatz im Hinblick auf das Therapieergebnis randomisiert verglichen.

Generell scheint eine Intensivierung der Therapie bei Patienten im Alter bis 60 Jahre die Langzeittherapieergebnisse zu verbessern. Hierzu sind prinzipiell zwei Ansätze denkbar. Mehrere Studien untersuchten den Einfluss von alternativen Substanzen, wie Mitoxantron und/oder VP-16 [23;25-27], sowie von Hochdosis-Ara-C [23;28-30] innerhalb der Induktionstherapie. Die Remissionsraten konnten jedoch mit keinem Ansatz im Vergleich zu konventionellen, Ara-C- und Anthrazyklin-haltigen Induktionsschemata verbessert werden. Erst kürzlich wurden Ergebnisse der MRC12-Studie publiziert, die bei annähernd gleicher Remissionsrate eine höhere Toxizität der Induktion mit Mitoxantron, Ara-C und VP-16 im Vergleich zu Daunorubicin und Ara-C beschreiben [25]. Dies führte auch zu einer geringen Protokolladhärenz in der Konsolidierungsphase. Im Gegensatz dazu kann Hochdosis-Ara-C in der Induktion bei vergleichbaren Remissionsraten das rezidivfreie Überleben verbessern [29;30]. In einer Studie der AMLCG fand sich diese Verbesserung aber nur bei Hochrisikopatienten [28]. Eine Konsolidierung mit Hochdosis-Ara-C erfolgte in dieser Studie jedoch nicht. Es bleibt also weiterhin ungeklärt, inwiefern der Zeitpunkt der Hochdosis-Ara-C-Therapie, also in Induktion oder Konsolidierung von Bedeutung ist. Es bestehen jedoch Hinweise darauf, dass bei zu frühem Einsatz sehr intensiver Therapieprotokolle die Möglichkeit der Gewinnung von autologen Stammzellen für eine konsolidierende Hochdosistherapie erschwert sein könnte. Hier scheint vor allem das Mitoxantron toxischer als das Daunorubicin zu sein. In einer Untersuchung der EORTC/GIMEMA konnte gezeigt werden, dass nach Mitoxantron-haltiger Induktionstherapie signifikant häufiger als nach Daunorubicin-haltiger Induktionstherapie keine Stammzellen mobilisierbar waren [31].

Die zweite Möglichkeit stellt die Intensivierung der Postremissionstherapie dar. Mayer et al. [24] konnten eindrucksvoll eine Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen der in der Postremission applizierten Ara-C-Dosis und dem rezidivfreien Überleben zeigen. Bei Patienten bis 60 Jahre lag das krankheitsfreie Überleben bei 44% für Patienten, die Hochdosis-Ara-C mit $4 \times 18 \text{ g/m}^2$ erhielten, im Vergleich zu 29% für Patienten, die $4 \times 2 \text{ g/m}^2$ Ara-C erhielten. Das schlechteste krankheitsfreie Überleben mit 24% wiesen dabei Patienten auf, die lediglich $4 \times 0,5 \text{ g/m}^2$ Ara-C erhielten. Dieses Hochdosis-Ara-C-Konzept war jedoch auch mit einer gewissen Toxizität behaftet. Alle vier Zyklen Postremissionstherapie konnten bei 62% der Hochdosis-Patienten und bei 78% der Standarddosis-Patienten durchgeführt werden [24]. Diesem Umstand trägt die hier vorliegende Studie insofern Rechnung, als dass die Postremission auf max. drei Zyklen Hochdosis-Ara-C begrenzt bleiben soll. Dies wird durch die Erfahrung unserer Studiengruppe unterstützt. In der AML96-Studie konnte kein Vorteil für das Überleben durch eine Ara-C-Dosiserhöhung

von 12 g/m^2 auf 36 g/m^2 im ersten Postremissionstherapiezyklus bei gleichzeitiger Hochdosis-Ara-C-Gabe innerhalb der Induktionstherapie festgestellt werden [32]. Über den Nutzen von weiteren zytotoxischen Substanzen in Kombination mit Hochdosis-Ara-C in der Postremission gibt es keine randomisierten Daten. Deshalb scheint eine Randomisation zwischen einer reinen Ara-C-Hochdosis und einer Ara-C-Hochdosis mit alternativen Substanzen, wie Mitoxantron und m-AMSA interessant. Vorstellbar wäre, dass in Kombination mit anderen Substanzen die Ara-C-Dosis und somit auch die Toxizität reduziert werden kann.

Durch eine gleichzeitige Intensivierung sowohl der Induktions- als auch der Postremissionstherapie kann das rezidivfreie Überleben nicht verbessert werden [28]. Gleichzeitig wird jedoch die Knochenmarktoxizität verstärkt. In der entsprechenden AMLCG-Studie ergab sich nach Ende der Postremissionstherapie eine Neutropenie- und Thrombopeniedauer von durchschnittlich 6 Wochen [28].

Unsere Studiengruppe beschreitet deshalb mit ihrer neu aufgelegten Studie den Weg der risikoadaptierten Intensivierung der Postremissionstherapie nach einer Standardinduktion, die der im deutschen Intergrupprotokoll des Kompetenznetzwerkes [33] vorgeschlagenen entspricht. Gleichzeitig wird der Wert von zusätzlichen Substanzen in der Postremissionstherapie randomisiert geprüft.

1.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der AML96-Studie

Der in dieser Studie für Patienten ≤ 60 Jahre verfolgte risikostratifizierte Therapieansatz war sehr gut durchführbar. Es gelang für 93% dieser Patienten einen auswertbaren zytogenetischen Befund zu erhalten.

Mit der Doppelinduktionstherapie nach dem MAV-MAMAC Schema (Mitoxantron, VP-16, m-AMSA und Hochdosis-Ara-C) konnten 69% der de novo Patienten bis 60 Jahre eine CR erreichen. Durch die Hinzunahme von Mitoxantron und Hochdosis-Ara-C in die Induktionstherapie war also die von Mayer et al. 1994 mit Daunorubicin und Low-Dose Ara-C erreichte Remissionsrate von 71% in dieser Patientengruppe nicht zu verbessern. Deutliche Unterschiede ergaben sich in den zytogenetischen Subgruppen für die Remissionsrate. Patienten mit einer $t(8;21)$ erreichten zu 90% eine CR, während 71% der Standardrisiko- und nur 49% der Hochrisiko-Patienten die Remissionskriterien erfüllten. Diese Unterschiede der Risikogruppen fanden sich auch im Überleben wieder.

Nach 5 Jahren betrug das Overall Survival für Niedrigrisikopatienten 68%, für Standardrisikopatienten 38% und für Hochrisikopatienten 17%. Das Gesamtüberleben für Patienten ≤ 60 Jahre betrug 35% und ist somit mit anderen großen Therapiestudien vergleichbar.

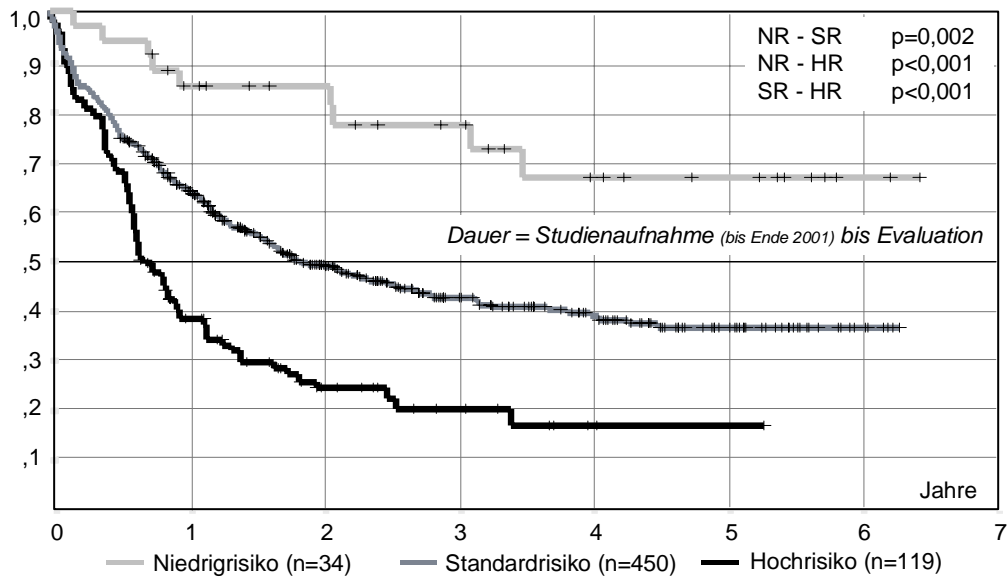


Abb. 2: Overall Survival – Risikogruppe; Patienten ≤ 60 Jahre mit den novo AML

Auch das ereignisfreie Überleben zeigte deutlich signifikante Unterschiede zwischen den Risikogruppen mit 60% im Niedrig-, 30% im Standard- und 12% im Hochrisiko. Das ereignisfreie Überleben für die Gesamtgruppe lag bei 29%.

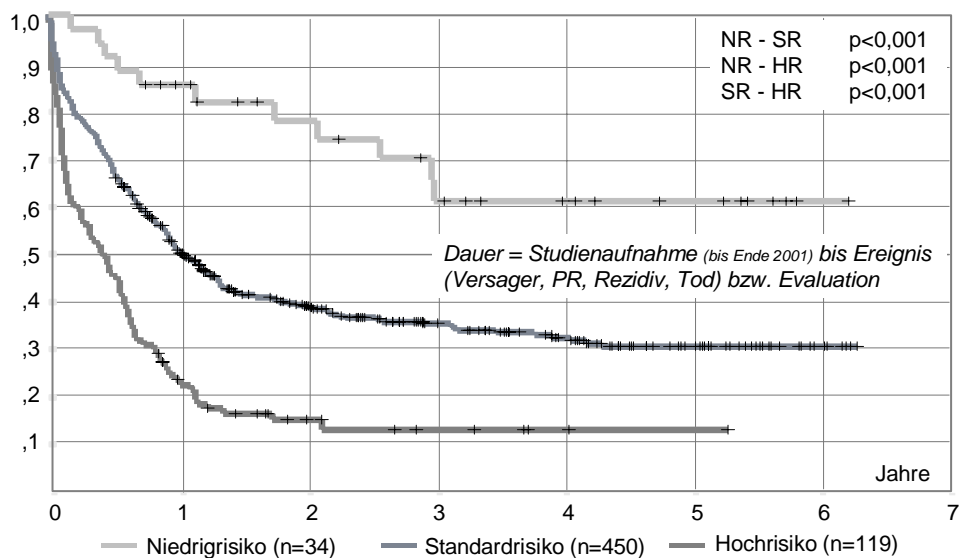


Abb. 3: Event-free Survival – Risikogruppe; Patienten ≤ 60 Jahre mit den novo AML

Patienten mit therapiebedingter oder nach MDS-Vorverlauf aufgetretener sekundärer AML hatten ein signifikant schlechteres Gesamt- und ereignisfreies Überleben als de novo AML-Patienten.

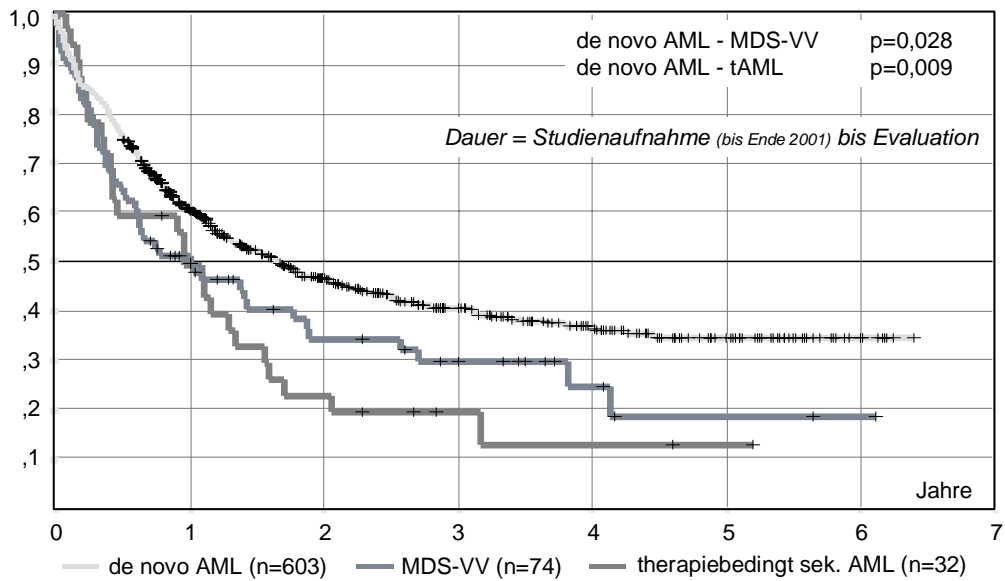


Abb. 4: Overall Survival – Aufnahmestatus; Patienten ≤ 60 Jahre

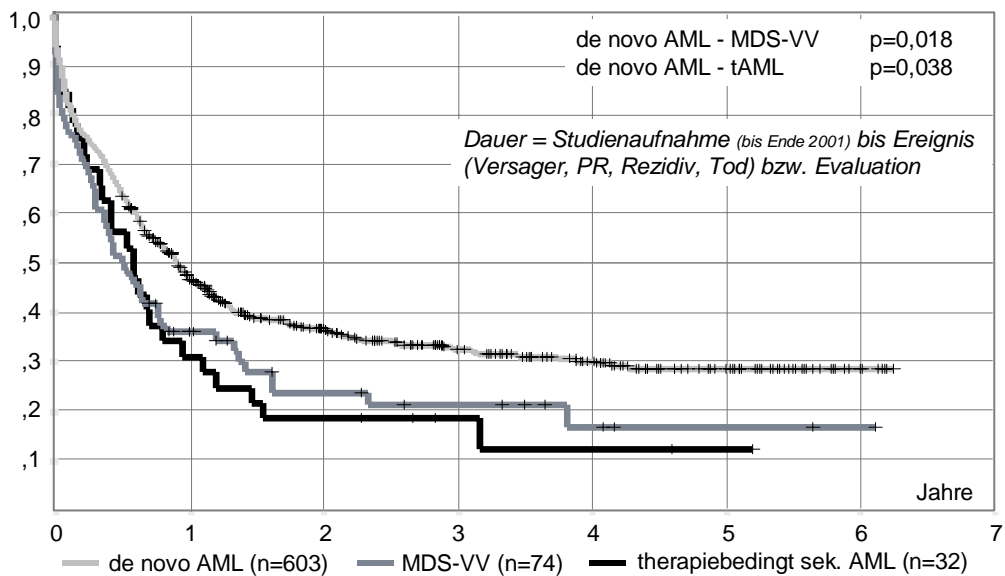


Abb. 5: Event-free Survival – Aufnahmestatus; Patienten ≤ 60 Jahre

Ein weiterer prognostischer Faktor innerhalb dieser Studie war das Therapieansprechen nach erster Induktionstherapie. Patienten mit einem residuellen Blastenanteil von $>10\%$ in der Frühpunktion am Tag 15 hatten ein signifikant schlechteres Überleben. Die Blastenclearance konnte auch in der multivariaten Analyse als unabhängiger Faktor bestätigt werden.

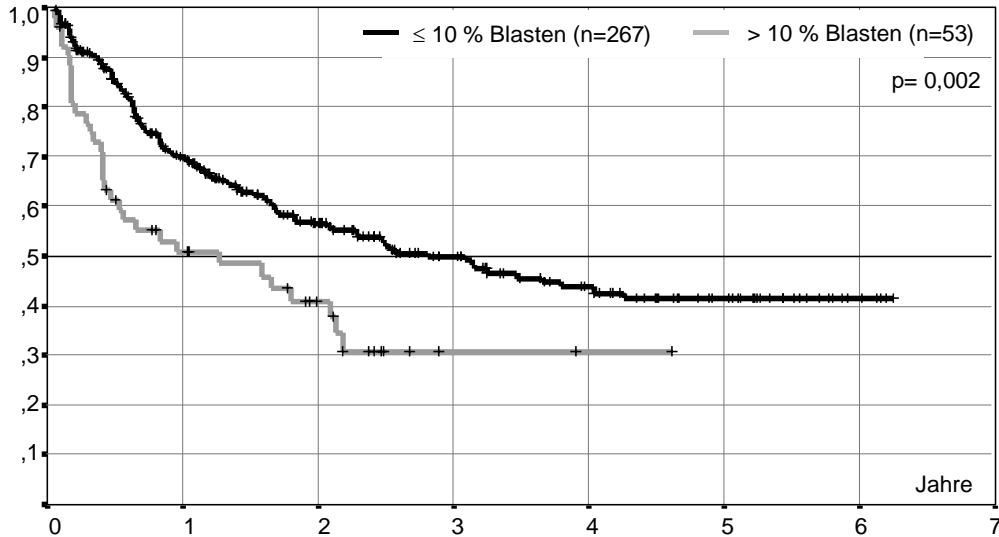


Abb. 6: Overall Survival – residueller Blastenanteil Tag 15; Patienten ≤ 60 Jahre mit de novo AML

Auch FLT3-Mutationen hatten einen deutlichen Einfluss auf die Prognose. Insbesondere das Verhältnis vom mutierten zum Wildtyp des juxtamembranösen FLT3 erwies sich als hochsignifikanter Diskriminator für das Überleben der AML-Patienten.

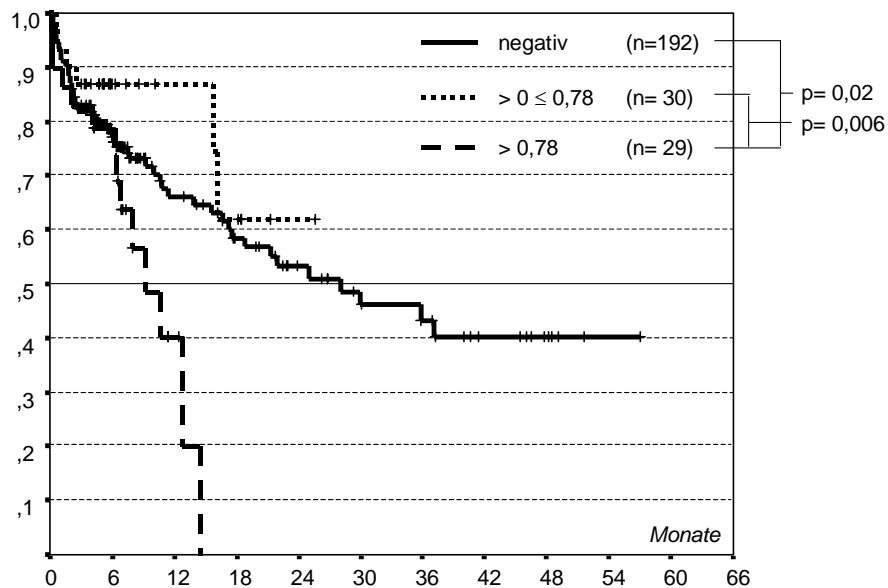


Abb. 7: Overall Survival – FLT3 ratio; Patienten ≤ 60 Jahre mit de novo AML, Standardrisiko

Im Rahmen der AML96-Studie sollte weiterhin geklärt werden, ob die Ara-C Dosis in der ersten Postremissionstherapie einen Einfluss auf das Überleben der AML-Patienten ≤ 60 Jahre hat. Die in der ersten Postremissionstherapie durchgeführte Randomisation zwischen 12 g/m^2 und 36 g/m^2 Ara-C nach bereits Hochdosis Ara-C-haltiger Induktionstherapie erbrachte in der Intent-to-treat Analyse keinen Unterschied im Gesamt- oder ereignisfreien Überleben.

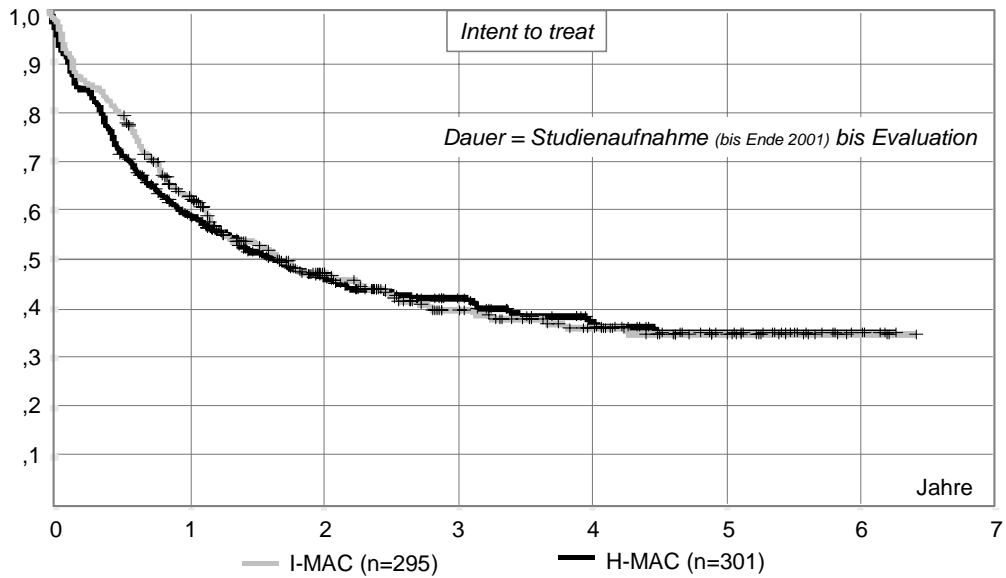


Abb. 8: Overall Survival – I-/H-MAC; Patienten ≤ 60 Jahre mit de novo AML

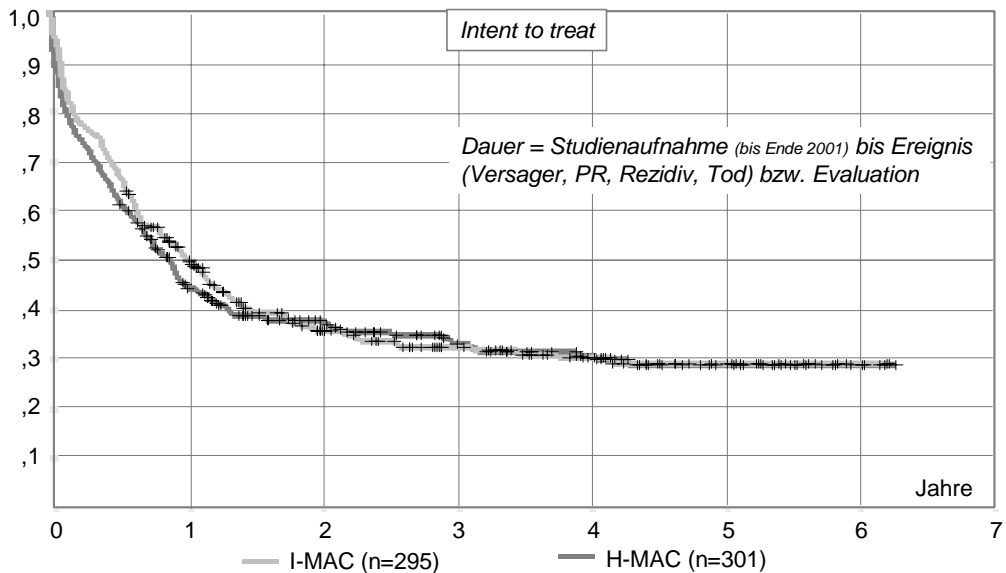


Abb. 9: Event-free Survival – I-/H-MAC; Patienten ≤ 60 Jahre mit de novo AML

Während der zweite Postremissionstherapiezyklus in der Niedrigrisikogruppe aus einem weiteren Zyklus Hochdosis-Ara-C bestand, wurde in der zytogenetischen Standard- und Hochrisikogruppe eine prioritätsbasierte zweite Postremissionstherapie durchgeführt. Erste Priorität war in beiden Gruppen bei Vorhandensein eines Familienspenders eine allogene verwandte Stammzelltransplantation. Für 43% dieser Patienten, die die erste Postremissionstherapie erhalten hatten, konnte ein geeigneter Familienspender identifiziert werden. Die Transplantation wurde zum protokollgemäßen Zeitpunkt bei 60% der Patienten durchgeführt. Zweite Priorität für Hochrisikopatienten stellte die allogene unverwandte Stammzelltransplantation dar. Für 21% der Patienten nach erster Postremissionstherapie konnte ein Fremdspender gefunden werden. Bei 66% wurde die protokollgemäße Fremdspendertransplantation auch durchgeführt. War kein geeigneter Spender identifizierbar, sollte als nächste Priorität eine autologe Transplantation als zweite Postremissionstherapie durchgeführt werden. Bei 69% aller Patienten ohne einen geeigneten Spender gelang es ausreichend autologe Stammzellen zu sammeln, 80% dieser Patienten wurden protokollgemäß autolog transplantiert. Patienten ohne ausreichende Stammzellzahl erhielten einen weiteren Ara-C-haltigen Chemotherapiezyklus als zweite Postremissionstherapie. Diese Daten zeigen, dass ein risikoadaptiertes, prioritätsbasiertes Therapiekonzept für AML-Patienten ≤ 60 Jahre in einer multizentrischen Studie durchführbar ist.

Bezüglich des Gesamt- und ereignisfreien Überlebens ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen allogenen, autologen oder konventionell konsolidierten Patienten. Die Rezidivwahrscheinlichkeit war allerdings nach autologer Stammzelltransplantation (50%) bzw. konventioneller zweiter Postremission (44%) signifikant höher als nach allogener Stammzelltransplantation mit 20%. Dieser Vorteil der allogenen SZT wurde aber durch eine signifikant höhere therapiebedingte Mortalität nivelliert. Diese lag für die allogene SZT bei 30%, während sie für die autologe SZT und die konventionelle Therapie bei jeweils unter 10% lag.

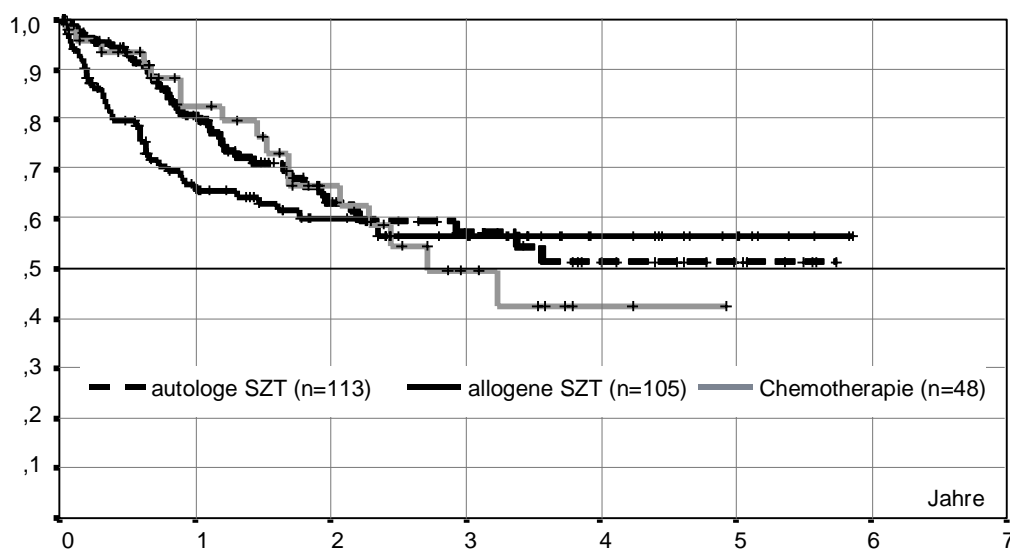


Abb. 10: Overall Survival; Patienten ≤ 60 Jahre mit de novo AML

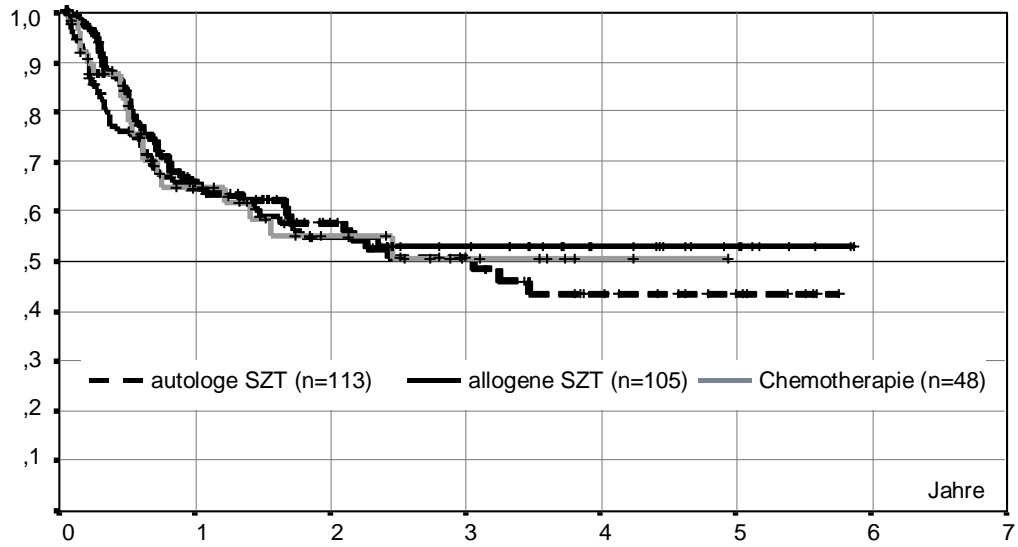


Abb. 11: Event-free Survival; Patienten ≤ 60 Jahre mit de novo AML

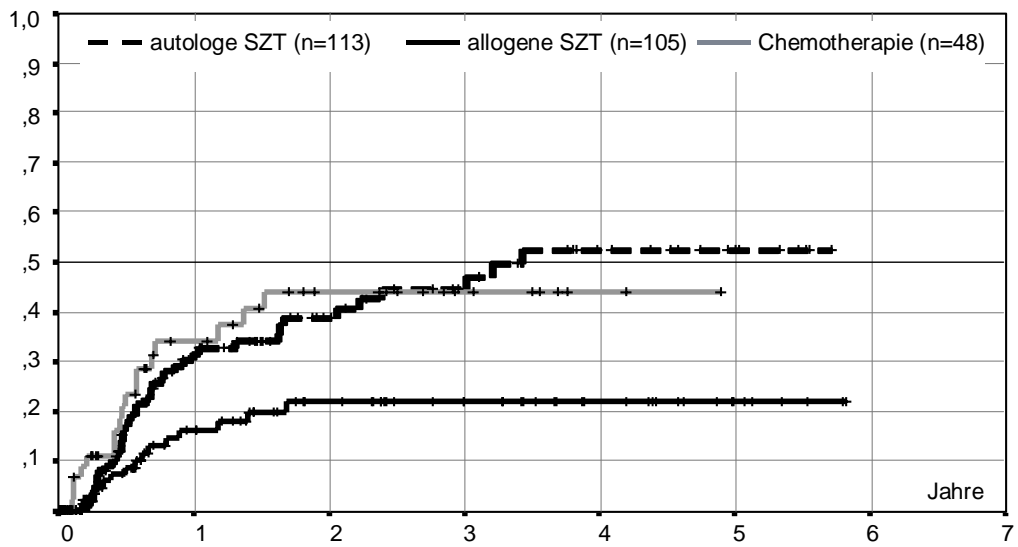


Abb. 12: Probability of Relapse; Patienten ≤ 60 Jahre mit de novo AML

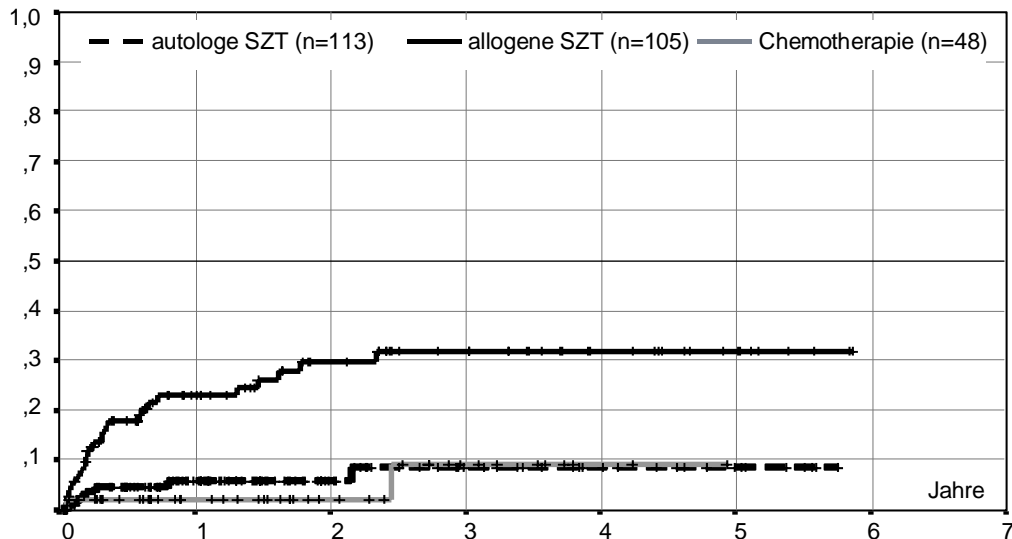


Abb. 13: Probability of non-relapse mortality; Patienten ≤ 60 Jahre mit de novo AML

1.3 Stammzelltransplantation

Internationale Studien und unsere eigenen Ergebnisse im Rahmen der AML96-Studie zeigen, dass durch die autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation leider bisher kein sicherer Überlebensvorteil bei der AML erreicht werden kann [34].

Ursache hierfür ist die erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität (TRM), v.a. der ersten 12 Monate nach allogener Knochenmarktransplantation [35;36]. Bei gleicher Dosis ist jedoch die Rezidivrate nach allogener Blutstammzelltransplantation im Vergleich zur autologen Transplantation deutlich geringer, obwohl in vielen Fällen bereits direkt nach der Induktionstherapie die allogene Blutstammzelltransplantation angeschlossen wurde.

In einer retrospektiven Analyse der deutschen kooperativen Transplantationsstudiengruppe konnte gezeigt werden, dass mit einer dosisreduzierten Konditionierung auch bei älteren Patienten in Remission 2-Jahresüberlebensraten von ca. 50% erreicht werden können. In dieser Patientengruppe war bisher kein auffällig erhöhtes Rezidivrisiko beobachtet worden [37]. Der Graft-versus-Leukämie-Effekt scheint also bei der AML einen entscheidenden Stellenwert zu besitzen und ist wahrscheinlich bei geringer residueller Erkrankung bzw. in Remission am effektivsten. Dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle wurden in den vergangenen Jahren in verschiedenen PhaseI/II-Studien u.a. auch bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie eingesetzt [38-41].

Weiterhin konnte die Freiburger Arbeitsgruppe zeigen, dass selbst bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren mit einer KM-Blastenzahl von bis zu 70% eine allogene Transplantation auch mit unverwandten Spendern bei dosismodifizierter Konditionierung möglich ist. Die Autoren konnten von einem Ein-Jahres-Überleben von 68% berichten. Dies zeigt, dass auch Patienten in höherem Lebensalter und einer

Hochrisiko-AML mit diesem Therapieverfahren eine Heilungschance besitzen [42]. Deshalb erscheint es gerechtfertigt, diese Therapieoption geeigneten Patienten bis einschließlich 60 Jahre in der hier vorgelegten Studie anzubieten.

Eine vor kurzem publizierte Metaanalyse [43] konnte zeigen, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit nach einer auf Ganzkörperbestrahlung (TBI) basierenden Konditionierungsbehandlung bei AML-Patienten etwas geringer ist als nach Einsatz von Busulfan, so dass die TBI-basierte Konditionierungsform momentan wahrscheinlich den Standard darstellt. In Münster und anderen Zentren (J. Kienast, Manuskript in Vorbereitung) konnte in einer Phase-I/II-Studie die Machbarkeit einer Konditionierung mit 8 Gy TBI und Fludarabin an einer größeren Patientengruppe ($n=25$) gezeigt werden.

Ziel einer prospektiv randomisierten Studie der kooperativen Transplantationsstudiengruppe im Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“ soll es sein, die Standardkonditionierung mit 12 Gy Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid mit einer reduzierten Konditionierung mit 8 Gy und 120 mg/m² Fludarabin zu vergleichen. Zielstellung ist eine Reduktion der transplantationsassoziierten Mortalität und damit evtl. eine Verbesserung des Überlebens durch eine Reduktion der Intensität der Konditionierung.

Zusätzlich zur dosisreduzierten Konditionierung gibt es in den letzten Jahren die Möglichkeit, Patienten mit komplex aberrantem Karyotyp und anderen Hochrisikoaberrationen so früh als möglich einer Transplantation von einem unverwandten Spender zuzuführen. Durch die traditionell benötigte Zeit von 6-8 Wochen für die Identifikation eines unverwandten Spenders konnte bei vielen, inzwischen rezidivierten Patienten die Behandlung nicht mehr erfolgreich durchgeführt werden. In einer Pilotstudie konnten wir zeigen, dass es möglich ist, bereits 2-3 Wochen nach Diagnosestellung einen verwandten oder unverwandten Spender zu identifizieren und zu aktivieren. Hierdurch gelingt es, bereits in der Aplasie nach Induktionstherapie eine Stammzelltransplantation mit modifizierter Konditionierung durchzuführen und langanhaltende Remissionen zu erreichen [15]. Inzwischen konnten 11 Hochrisiko-Patienten mit dieser Methode behandelt werden, wovon 8 nach einer Nachbeobachtung von über 12 Monaten noch in Remission sind. Ein inzwischen aktiviertes Phase-II-Protokoll soll die Effizienz dieses Therapieverfahrens in den kommenden 2-3 Jahren prospektiv prüfen.

In der Vorgängerstudie konnte gezeigt werden, dass im Rahmen einer multizentrischen Studie die Durchführung einer autologen Blutstammzelltransplantation bei ca. 150 Patienten mit zuvor mobilisierten peripheren Blutstammzellen möglich war. Das ereignisfreie Überleben nach dieser Behandlung war mit den Ergebnissen der konventionellen Postremissionstherapie und der allogenen Blutstammzelltransplantation vergleichbar. Die Mobilisierbarkeit von CD34+ Zellen schien bei den Patienten ≤ 60 Jahre ein unabhängiger prognostisch positiver Faktor zu sein. Das langfristige Rezidivverhalten unterschied sich jedoch in der Gesamtgruppe nicht signifikant von dem der mit Chemotherapie behandelten Patienten. Deshalb erscheint die Frage der Differentialindikation, z.B. bei Patienten mit FLT3-Mutation, für dieses Therapieverfahren von besonderem Interesse. In der Folgestudie soll überprüft werden, welche Patienten von diesem Therapieverfahren besonders profitieren.

2 Fragestellungen und Studienziele

Aufbauend auf die Ergebnisse der vorangegangenen AML96-Studie und die neuerdings zur AML publizierten Daten ergeben sich für die vorliegende Studie folgende Fragestellungen/Studienziele:

1. Randomisierte Prüfung der Effektivität einer intensivierten Therapiestrategie im Vergleich zu einer Standardtherapiestrategie bei Patienten ≤ 60 Jahre.
2. Randomisierter Vergleich einer Postremissionstherapie MAC/MAMAC/MAC (34 g/m² kumulative Ara-C-Dosis in Kombination mit Mitoxantron und m-AMSA) mit der Standardtherapie 3xAra-C (54 g/m² kumulative Ara-C-Dosis ohne Begleitsubstanzen).
3. Prüfung der Durchführbarkeit der früh-allogenen Stammzelltransplantation in der Aplasie für Hochrisikopatienten in einer multizentrischen Studie.
4. Evaluation des Einflusses der allogenen Stammzelltransplantation auf die Prognose der Erkrankung durch Einbeziehung dieser Therapieform als zeitabhängige Kovariable in die statistische Auswertung.
5. Randomisierter Vergleich einer dosisreduzierten Konditionierung mit einer konventionellen Konditionierung im Rahmen der allogenen verwandten Stammzelltransplantation bei Standardrisikopatienten in erster Remission.
6. Evaluation der optimalen Konsolidierung für Patienten mit FLT3-Ratio $> 0,8$. Sollte sich die allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation in der Zwischenauswertung in dieser Patientengruppe als signifikant der Standardtherapie unterlegen erweisen, wird diese Therapieform nicht weiter verfolgt.

Die primären Zielkriterien für diese Fragestellungen sind das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben.

Als sekundäre Zielkriterien gelten die Rate der kompletten Remissionen in den einzelnen Therapiearmen, sowie die Toxizität der einzelnen Therapiearme bzw. -formen.

Im wissenschaftlichen Begleitprogramm sollen folgende prognostischen Kriterien und Fragestellungen der Supportivtherapie untersucht werden:

- Prospektive Prüfung der prognostischen Wertigkeit eines Scores aus MDR1-Expression, CD56 und Leukozytenzahl bei Diagnose zur Vorhersage eines Rezidives bei der t(8;21) positiven AML.
- Prospektive Prüfung der prognostischen Wertigkeit der BAALC-Expression und der CEBP/ α -Mutationen.
- Erarbeitung von Genexpressionsprofilen mittels Chiptechnologie für zytogenetische Subgruppen der AML und Identifizierung neuer biologischer Marker.
- Klärung der Rolle signalmodulierender Proteine, insbesondere des RAS-Proteins, und von Transkriptionsfaktoren bei der AML.
- Klärung der Frage, ob eine prophylaktische Thrombozytensubstitution innerhalb der einzelnen Therapiezyklen der AML notwendig ist.
- Definition von Risikofaktoren für Infektionen und deren Verlauf.
- Einfluss von Infektionen auf das Ergebnis der Leukämietherapie.

Die Planung der konformatorischen statistischen Auswertung befindet sich detailliert im Teil „Statistische Methoden“.

3 Studiendesign

Die Studie ist als prospektive, randomisierte, multizentrische Therapieoptimierungsstudie konzipiert.

Die beiden wesentlichen Fragestellungen der Studie, ob eine intensivierete Therapiestrategie einer Standardstrategie überlegen ist und ob die aus der Vorgängerstudie abgeleitete Standard-Postremissionstherapie mit je zwei Zyklen MAC und einem Zyklus MAMAC der aus dem Intergroup Protokoll abgeleiteten Therapie mit 3 Zyklen Ara-C gleichwertig ist, können parallel durch ein two-by-two faktorielles Design geklärt werden.

Gemäß den Erfordernissen der Zusammenarbeit im Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ werden 10% der Patienten in den dort vereinbarten gemeinsamen Therapiearm eingebracht.

Die Anzahl der teilnehmenden Zentren ist nicht limitiert. Weiterhin gibt es keine Vorgaben, wie viele Patienten pro Zentrum rekrutiert werden sollen. Nach den Erfahrungen der Vorgängerstudie gehen wir von einer erreichbaren Patientenzahl von 130-150 pro Jahr für die Gesamtstudie aus.

Die Studie wird zum 01.12.2003 aktiviert und soll über 4 Jahre Patienten rekrutieren. Nach Abschluss der Rekrutierungsphase werden die Patienten gemäß den primären Zielkriterien über mindestens 5 weitere Jahre nachbeobachtet und zweimal pro Jahr ein Follow-Up erhoben.

Die geschätzte Dauer der Auswertung wird ein halbes Jahr betragen. Anschließend wird ein ausführlicher Bericht vorgelegt.

4 Teilnehmende Prüfarzte und -zentren

An der Studie können alle Zentren und Ärzte teilnehmen, die ausreichend Erfahrung mit der Therapie von akuten Leukämien besitzen. Die Teilnahme eines Studienzentrums ist freiwillig. Die erforderliche Ausstattung der Zentren und die Qualifikation der Prüfarzte muss den Erfordernissen einer modernen hämato-onkologischen Patientenbetreuung entsprechen. Die Studienzentren müssen in der Lage sein, die Standarddiagnostik der akuten myeloischen Leukämie mittels Zytomorphologie, Zytochemie, Immunphänotypisierung und Zytogenetik nach den Qualitätskriterien des Kompetenznetzes „ Akute und Chronische Leukämien“ selbst durchzuführen oder deren valide Durchführung so rasch als möglich zu veranlassen. Eine protokollgerechte Durchführung der vorgesehenen Studientherapie und Nachsorge muss von jedem Studienzentrum gewährleistet werden können. Die Teilnahme eines Studienzentrums muss vom Studienleiter und dem leitenden Arzt des jeweiligen Studienzentrums vor der Meldung des ersten Patienten schriftlich bestätigt werden (siehe Anhang 3).

Die Studienleitung kann den Ausschluss eines Studienzentrums beschließen, wenn:

- eine mangelnde Qualität der Dokumentation vorliegt. Dies beinhaltet fehlende Angaben, Dokumentationsfehler oder einen zu großen Zeitverzug zwischen der Meldung eines Patienten, des Beginns der Studientherapie und dem Eintreffen der Dokumentation in der Studienzentrale
- schwerwiegende und wiederholte Protokollverstöße vorliegen
- inadäquate oder fehlende Nachsorge bzw. Follow-Up vorliegt
- ein externes Datenmonitoring zur Sicherstellung der Datenqualität abgelehnt wird

Eine Liste der teilnehmenden Studienzentren, sowie der Zentrumsleiter und Studienärzte mit der jeweiligen Anschrift und Telefonnummer befindet sich in Anhang 2.

5 Auswahl der Patienten

5.1 Einschlusskriterien

In die Studie sollen alle Patienten der beteiligten Institutionen eingeschlossen werden, die die folgenden Kriterien erfüllen:

1. Zweifelsfreie Diagnose einer AML mit den Subtypen M0-M2 und M4-7 der FAB-Klassifikation unabhängig von der Vorgeschichte der Erkrankung. Der Blastenanteil im Knochenmark muss nach Zugrundelegung der neuen WHO-Klassifikation [44] mindestens 20% betragen bzw. es muss eine nach WHO-Klassifikation AML-definierende zytogenetische Aberration nachgewiesen sein. Der FAB-Subtyp M3 bzw. Patienten mit einer Aberration t(15;17) nach WHO werden in ein gesondertes Protokoll der Studiengruppe eingebracht.

Es werden also folgende Entitäten der AML eingeschlossen:

- de novo AML
- sekundäre AML nach MDS
- sekundäre AML nach Chemotherapie bzw. Strahlentherapie

2. Myelodysplastische Syndrome vom WHO-Typ RAEB-2 unabhängig von der Vorgeschichte der Erkrankung.

Es werden also folgende Entitäten eines MDS eingeschlossen:

- de novo MDS (WHO-Typ RAEB-2)
- sekundäres MDS (WHO-Typ RAEB-2) nach Chemotherapie bzw. Strahlentherapie

3. Das Mindestalter beträgt 16 Jahre und das Höchstalter 60 Jahre.

4. Schriftliches Einverständnis des Patienten zur Therapie und Randomisation innerhalb der Studie, bei Minderjährigen das schriftliche Einverständnis der Sorgeberechtigten.

5.2 Ausschlusskriterien

1. Schwerwiegende Begleiterkrankungen:
 - Herzinsuffizienz NYHA III-IV
 - Chronische Lungenerkrankung mit Hypoxie
 - Schwere therapierefraktäre Hypertonie
 - Chronische Niereninsuffizienz
 - Schwere Leberfunktionsstörung
 - Schwere geistige Störungen

2. Schwere, unkontrollierte Komplikationen der Leukämie:
 - unkontrollierte schwere Pneumonie
 - unkontrollierte Sepsis
 - unkontrollierte andere schwere Infektion
 - unkontrollierte schwere Blutungen

Konnten diese Komplikationen vor geplanter Studienaufnahme erfolgreich behandelt werden, kann eine Studienaufnahme des entsprechenden Patienten erfolgen.

3. Vortherapie der AML/des MDS

4. Gleichzeitung andere hämatologische Systemerkrankungen

5. HIV-Infektion

6. Bekannte relevante Allergie gegen in der Studie verabreichte Medikamente

7. Schwangerschaft

8. Fehlende Einverständniserklärung des Patienten

6 Aufnahme, Registrierung und Randomisation

Für alle Patienten mit AML bzw. mit einem MDS RAEB2 sollte der ausgefüllte Patientenmeldebogen (siehe Anhang 4) unmittelbar nach Diagnosestellung der Studienzentrale per Fax (0351/458-4367; Studiensekretariat, Haus 66c, Universitätsklinikum Dresden, Med. Klinik und Poliklinik 1, 01307 Dresden, Fetscherstr. 74) zugesandt werden.

Patienten, die sämtliche Einschlusskriterien erfüllen, ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben und für die kein Ausschlusskriterium vorliegt, werden in einen der 4 Therapiearme innerhalb des gleichen oder darauffolgenden Wochentages randomisiert. Gleichzeitig erfolgt die Rückmeldung der Patienten-Nummer und des Randomisationsergebnisses durch die Studienzentrale.

Die Stratifizierung der Randomisation erfolgt nach der Minimierungsmethode wie beschrieben bei Pocock [45] mit einem SAS-Programm. Damit wird hinreichende Ausgeglichenheit in der Besetzung aller Strata gesichert.

Stratifizierungsmerkmale sind:

- die behandelnde Einrichtung (Zentrum) und
- der Erkrankungsstatus (de novo/sekundär/RAEB2).

Alle Patienten werden bei Studienaufnahme, also vor Therapiebeginn, und zweifelsfreier Diagnose einer AML mittels eines two-by-two faktoriellen Designs in einen von vier Therapiearmen, die sich bezüglich ihrer Therapiestrategie unterscheiden, randomisiert. Die Randomisation wird über das Web-Portal der zentralen Biometrie der deutschen Intergroup-Studie in München durch die Studienzentrale durchgeführt. Es wird zwischen zwei kreuzklassifizierten Faktoren zu je zwei Stufen unterschieden. Im ersten Faktor wird nach der Therapiestrategie (Standard: A und C; intensiviert: B und D), im zweiten Faktor nach der Art der Postremissionstherapie (Ara-C/Ara-C/Ara-C: A und B; MAC/MAMAC/MAC: C und D) unterschieden. Die Therapiearme A und B werden folglich mit der Intergroupkonsolidierung, also drei Zyklen Ara-C (kumulative Ara-C-Dosis 54 g/m²) nach Erreichen einer kompletten Remission behandelt. Die Therapiearme C und D erhalten eine Postremissionstherapie mit je zwei Zyklen MAC und einem Zyklus MAMAC (kumulative Ara-C-Dosis 34 g/m²). In den Therapiearmen B und D findet eine intensiviert Therapiestrategie, die die früh-allogene verwandte oder unverwandte SZT im Hochrisiko und die konventionelle verwandte allogene oder autologe SZT im Standardrisiko vorsieht, statt, während in den Therapiearmen A und C nicht intensiviert nach der Intergroupstrategie behandelt wird.

Es ergeben sich also folgende Therapiearme:

A - Standard; Postremission mit 3xAra-C

B - intensiviert; Postremission mit 3xAra-C

C - Standard; Postremission mit MAC/MAMAC/MAC

D - intensiviert; Postremission mit MAC/MAMAC/MAC

Alle Patienten müssen sofort nach Studienaufnahme und Randomisation ohne Zeitverlust HLA-typisiert werden.

Der Therapiearm A entspricht dem deutschen Intergroupstudienarm. Die Daten der in diesem Therapiearm A behandelten Patienten werden vereinbarungsgemäß an die zentrale Biometrie der deutschen Intergroupstudie in München weitergegeben.

7 Behandlungsplan

7.1 Definition der Risikogruppen

Die Definition der Risikogruppen ergibt sich aus der Zytogenetik, dem FLT3-Befund und dem Ansprechen nach erster Induktionstherapie. Diese Befunde müssen für die Therapiearme B und D so schnell wie möglich nach Studienaufnahme erhoben werden.

Für die einzelnen Risikogruppen gilt die folgende Einteilung:

Niedrigrisiko	t(8;21) oder inv(16)/t(16;16) → ohne/mit zusätzlichen Hochrisiko- bzw. Standardrisikomerkmale . <i>(Patienten mit t(15;17) werden in einem separaten Studienprotokoll behandelt!)</i>
Standardrisiko	alle Patienten, die nicht dem Niedrig- oder Hochrisiko zugerechnet werden.
Hochrisiko	-5, del(5q), -7, inv(3q), t(3;3), t(6;9), t(6;11), t(11;19)(q23;p13.1), +8 als Einzelaberration bzw. mit einer weiteren Aberration außer t(9;11), multiple Aberrationen (drei oder mehr unabhängige zytogenetische Aberrationen), Blasten >10% Tag 15 nach erster Induktionstherapie (gilt nicht für RAEB2), FLT3 ratio > 0,80.

7.2 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie ist für alle vier Therapiearme einheitlich und besteht aus jeweils zwei identischen Zyklen nach dem DA-Schema, wie es im Intergroup-Protokoll vorgeschlagen wurde. Hochrisikopatienten der beiden intensivierten Therapiearme B und D sollen jedoch bei Vorhandensein eines geeigneten Familien- oder Fremdspenders so bald als möglich, idealerweise bereits in der Aplasiephase nach dem ersten DA-Zyklus (ab Tag 21), allogent transplantiert werden. Ist eine Transplantation nach dem ersten DA Zyklus nicht möglich, kann diese auch in der Aplasie nach dem zweiten DA-Zyklus (ab Tag 15) erfolgen.

DA		
Daunorubicin	60 mg/m ² über 2h i.v	Tag 3-5
Ara-C	100 mg/m ² über 24h i.v.	Tag 1-7

Am Tag 15 des ersten DA-Zyklusses erfolgt eine Knochenmarkaspiration, um festzustellen, ob eine adäquate Blastenreduktion auf $\leq 10\%$ erreicht werden konnte.

Grundsätzlich sollte der zweite identische Zyklus DA am Tag 22 begonnen werden.

Beim Vorliegen der folgenden Kriterien kann jedoch dieser zweite Zyklus DA auch verfrüht oder verzögert gestartet werden:

1. verfrüht bei Blastenanteil $> 10\%$ in der Knochenmarkfrühpunktion am Tag 15 ohne Vorliegen einer medizinischen Kontraindikation gegen einen verfrühten Start. Diese Patienten gelten dann als Hochrisikopatienten und sollten in den intensivierten Therapiearmen (B und D) einer früh-allogenen Transplantation zugeführt werden.
2. verspätet bei unkontrollierter Infektion oder anderen Komplikationen, die eine protokollgerechte Fortsetzung der Therapie unmöglich machen.

Die endgültige Beurteilung des Therapieerfolges geschieht nach der Regeneration der Hämatopoese nach dem zweiten Zyklus DA bzw. nach erfolgter allogener Frühtransplantation anhand von peripherem Blut bzw. Knochenmark gemäß den unter Kapitel 11 festgelegten Beurteilungskriterien.

7.3 Postremissionstherapie

Nach erfolgter Doppelinduktionstherapie mit zwei Zyklen DA wird nach Erreichen einer kompletten Remission die Therapie jeweils innerhalb der vier Therapiearme durchgeführt. Ausnahme hiervon stellen, wie schon ausgeführt, Hochrisikopatienten der Therapiearme B und D mit geeignetem Familien- oder Fremdspender dar, deren Therapie nach erfolgter allogener Frühtransplantation bereits nach der sich anschließenden Remissionskontrolle abgeschlossen ist.

In den Therapiearmen B und D findet eine intensivierte, prioritätenbasierte Therapie statt. Priorität 1 für Hochrisikopatienten ist die frühe allogen-verwandte SZT. Zweite Priorität wäre die frühe allogen-unverwandte SZT. Ist kein geeigneter Spender verfügbar, soll nach einem Postremissionstherapiezyklus, der im Arm B mit Ara-C und im Arm D mit MAC durchgeführt wird, als dritte Priorität eine autologe SZT erfolgen. Sind nicht ausreichend Stammzellen mobilisierbar oder ergeben sich sonstige Kontraindikationen gegen eine autologe SZT, wird die Postremission mit der Standard-Therapie fortgeführt. Im Arm B sind dies zwei weitere Zyklen Ara-C und im Arm D ein Zyklus MAMAC und ein weiterer Zyklus MAC. Für Standardrisikopatienten dieser beiden Therapiearme stellt bei Vorhandensein eines geeigneten Familienspenders die verwandte allogene SZT nach dem Erreichen einer Remission die erste Priorität dar. Zweite Priorität wäre die autologe SZT und die dritte Priorität die Standard-Postremissionstherapie.

Niedrigrisikopatienten erhalten generell die Standardkonsolidierungstherapie. Im Arm B mit drei Zyklen Ara-C und im Arm D mit MAC/MAMAC/MAC.

In den Therapiearmen A und C findet keine intensivierte Therapie statt. Patienten mit einem geeigneten HLA-identen Familienspender werden nach Erreichen einer Remission allogene verwandt transplantiert. Während der Wartezeit auf die Transplantation wird der Chemotherapieplan normal fortgesetzt. Alle anderen Patienten erhalten die Standardkonsolidierungstherapie. Dies geschieht im Arm A mit drei Zyklen Ara-C und im Arm C mit je zwei Zyklen MAC und einem Zyklus MAMAC. Eine autologe SZT ist nicht vorgesehen. Ausnahmen stellen lediglich Patienten mit einer t(8;21) sowie solche mit komplex aberranten Karyotypen dar. Während für Erstere keine allogene Transplantation vorgesehen ist, besteht für Letztere auch die Option einer Fremdspendertransplantation.

Tabelle 1: Zusammenfassung der intensivierten Therapiearme B und D

	Arm	Niedrig- risiko	Standardrisiko			Hochrisiko				
		P1	P1	P2	P3	P1	P2	P3	P4	
IT1	B	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	
	D	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	
IT2	B	DA	DA	DA	DA	allofam/ fremdSZT (in Aplasie)	DA	DA	DA	
	D	DA	DA	DA	DA	allofam/ fremdSZT (in Aplasie)	DA	DA	DA	
PRT1	B	Ara-C	allofamSZT	Ara-C	Ara-C		allofam/ fremdSZT (in Aplasie)	Ara-C	Ara-C	
	D	MAC	allofamSZT	MAC	MAC		allofam/ fremdSZT (in Aplasie)	MAC	MAC	
PRT2	B	Ara-C		autoSZT	Ara-C			autoSZT	Ara-C	
	D	MAMAC		autoSZT	MAMAC			autoSZT	MAMAC	
PRT3	B	Ara-C					Ara-C			Ara-C
	D	MAC					MAC			MAC

Tabelle 2: Zusammenfassung der Standard-Therapiearme A und C

	Arm	t(8;21)	ohne t(8;21) oder multiple Aberrationen		multiple Aberrationen		
			mit FamSpender	ohne FamSpender	mit FamSpender	mit FremdSpender	ohne Spender
IT1	A	DA	DA	DA	DA	DA	DA
	C	DA	DA	DA	DA	DA	DA
IT2	A	DA	DA	DA	DA	DA	DA
	C	DA	DA	DA	DA	DA	DA
PRT1	A	Ara-C	allofamSZT	Ara-C	allofamSZT	allofremdSZT	Ara-C
	C	MAC	allofamSZT	MAC	allofamSZT	allofremdSZT	MAC
PRT2	A	Ara-C		Ara-C			Ara-C
	C	MAMAC		MAMAC			MAMAC
PRT3	A	Ara-C		Ara-C			Ara-C
	C	MAC		MAC			MAC

Die Postremissionstherapie beginnt nach Erreichen der Kriterien einer kompletten Remission und einer Pause von maximal zwei Wochen nach Erreichen der CR-Kriterien. Der zweite bzw. dritte Postremissionszyklus startet jeweils eine Woche nach Wiedererreichen der CR-Kriterien, frühestens jedoch am Tag 28 des vorherigen Zyklus.

Folgende Schemata zur Postremissionschemotherapie kommen zum Einsatz:

Ara-C		
Ara-C	2 x 3 g/m ² über 3h i.v.	Tag 1, 3, 5

MAC		
Ara-C	2 x 1 g/m ² über 3h i.v.	Tag 1-6
Mitoxantron	10 mg/m ² als KI i.v. (0,5 h nach Ara-C)	Tag 4-6

MAMAC		
Ara-C	2 x 1 g/m ² über 3h i.v.	Tag 1-5
m-AMSA	100 mg/m ² über 1h i.v. (2 h nach Ara-C)	Tag 1-5

Die Konditionierungsprotokolle für die allogene und autologe SZT sind unter Punkt 7.5 im vorliegenden Protokoll aufgeführt.

7.4 Therapieanpassung während Induktion und Konsolidierung

Jeder Patient erhält die vorgesehene Chemotherapie in voller Dosis. Eine individuelle Dosisreduktion ist mit dem Studienprotokoll nicht vereinbar. Bei schweren Komplikationen der Leukämie oder der Therapie wird die Chemotherapie unterbrochen und so lange verschoben bis die folgenden Kontraindikationen behoben sind:

- Herzinsuffizienz NYHA III und IV
- Sepsis
- schwere Pneumonie mit Hypoxämie
- andere schwere Infektionen
- unkontrollierte lebensbedrohliche Blutung
- Subileus oder Ileus
- schwere Mukositis
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Nierenfunktionsstörung
- schwere geistige Störung

Ansonsten gelten die Therapieintervalle, die unter den Kapiteln Induktionstherapie, Postremissions-therapie oder Transplantation angegeben sind.

7.5 Stammzelltransplantation

Die allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation kann prinzipiell bis zu einem Alter von 60 Jahren durchgeführt werden. Ob eine Transplantation bei Patienten höheren Alters durchgeführt werden kann, liegt im Ermessen des behandelnden Arztes bzw. des Transplantationszentrums und richtet sich nach dem Allgemeinzustand und den Vorerkrankungen des Patienten. Bei vorgesehener allogener Transplantation sollen primär periphere Blutstammzellen eingesetzt werden. In Ausnahmefällen kann auch Knochenmark verwendet werden. Autolog sollen nur periphere Blutstammzellen transplantiert werden. Ist eine autologe periphere Stammzellsammlung nicht möglich, wird der Patient konventionell weiter konsolidiert.

Ist ein Patient protokollgemäß für eine Transplantation vorgesehen und kann nicht transplantiert werden, muss dies mit genauer Begründung der Studienzentrale auf dem Evaluationsbogen gemeldet werden. Der Patient gilt dann als nicht protokollkonform behandelt (siehe Kapitel 10.2). Die weitere Therapie ist freigestellt, sollte sich aber an den Vorgaben des Protokolls für Patienten ohne Spender bzw. ohne Stammzellen orientieren.

7.5.1 Allogene Transplantation

7.5.1.1 Konditionierung früh-allogen bei Hochrisikopatienten

Patienten der intensivierten Studienarme B und D, bei denen eine Hochrisikozytogenetik, eine FLT-3 ITD Mutation mit einer Ratio von > 0,80 oder eine Blastenpersistenz >10% in der Frühpunktion nachgewiesen werden, sollen, wenn klinisch vertretbar, in der Aplasie nach DA I oder, wenn dies nicht möglich ist, in der Aplasie nach DA II konditioniert und transplantiert werden. Bezüglich der schnellen Spenderbereitstellung bzw. der Durchführung der Transplantation im Rahmen der multizentrischen Phase-II-Studie kann mit der Studienzentrale unter der Telefonnummer: 0351/458-4251 Kontakt aufgenommen werden.

Ist also ein HLA-idente/r Familienspender/in oder unverwandter Spender sowie eine Hochrisikokonstellation vorhanden, soll mit der Konditionierung in der Aplasie, frühestens am Tag 21 nach Induktion I (alternativ Tag 15 nach Induktion II) begonnen werden.

Tabelle 3: Konditionierung früh-allogen bei Hochrisikopatienten

	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1-59	+60	+100
Melphalan 150 mg/m ²					X					
Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	X	X	X	X	X					
Pause						X				
PBSZ Infusion							X			
Cyclosporin						X	X	X	Reduktion	
<u>Unverw. Spender:</u> ATG Fresenius 10 mg/kg [#]		X	X	X	X					

Prämedikation mit Dexamethason (Tagesdosis 20 mg), H1 bzw. H2 Blocker. Monitorkontrolle

7.5.1.2 Standardkonditionierung in Remission

Die Patienten sollen in die prospektiv randomisierte Studie der kooperativen Transplantationsstudien-
gruppe des Kompetenznetzwerkes „Akute und chronische Leukämien“ eingebracht werden. Entspre-
chende Informationen zur Randomisation sind unter der Telefonnummer 0351/458-4251 zu erfragen. In
diesem Protokoll werden folgende Konditionierungsverfahren verglichen:

Tabelle 4: Arm A - Konventionelle Konditionierung

	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1,+3,+6,+11	+100	+180
Ganzkörperbestrahlung * (2 Fraktionen à 2 Gy)	X	X	X							
Cyclophosphamid § (60 mg/kg i.v.)				X	X					
PBSZ-Infusion							X			
Methotrexat °								X		
Cyclosporin						X	X	X	Reduktion	
<u>Unverw. Spender:</u> ATG Fresenius 20 mg/kg #				X	X	X				

* Lungendosis 10 Gy, Supportivtherapie mit Serotoninantagonisten und Hydratation nach Protokoll des teilnehmenden Zentrums

§ Zystitisprophylaxe mit MESNA

° 15 mg/m² am Tag 1, 10 mg/m² an Tag 3, 6 und 11

Prämedikation mit Dexamethason (Tagesdosis 20 mg), H1 bzw. H2 Blocker.

Tabelle 5: Arm B - Dosisreduzierte Konditionierung

	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1,+3,+6,+11	+100	+180
Ganzkörperbestrahlung * (2 Fraktionen à 2 Gy)				X	X					
Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	X	X	X	X						
PBSZ-Infusion							X			
Methotrexat °								X		
Cyclosporin						X	X	X	Reduktion	
<u>Unverw. Spender:</u> ATG Fresenius 20 mg/kg #				X	X	X				

* Supportivtherapie mit Serotoninantagonisten und Hydratation nach Protokoll des teilnehmenden Zentrums

° 15 mg/m² am Tag 1, 10 mg/m² an Tag 3, 6 und 11

Prämedikation mit Dexamethason (Tagesdosis 20 mg), H1 bzw. H2 Blocker. Monitorkontrolle

Bei unverwandtem Spender ist es möglich, falls die Ganzkörperbestrahlung nicht in der eigenen Einrichtung erfolgt, folgende Modifikation vorzunehmen:

Tabelle 6: Arm B - Dosisreduzierte Konditionierung (für unverwandten Spender modifiziert)

	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1,+3,+6,+11	+100	+180
Ganzkörperbestrahlung * (2 Fraktionen à 2 Gy)		X	X							
Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	X			X	X	X				
PBSZ-Infusion							X			
Methotrexat °								X		
Cyclosporin						X	X	X	Reduktion	
<u>Unverw. Spender:</u> ATG Fresenius 20 mg/kg				X	X	X				

* Supportivtherapie mit Serotoninantagonisten und Hydratation nach Protokoll des teilnehmenden Zentrums

° 15 mg/m² am Tag 1, 10 mg/m² an Tag 3, 6 und 11

Prämedikation mit Dexamethason (Tagesdosis 20 mg), H1 bzw. H2 Blocker. Monitorkontrolle

Diese beiden Protokolle werden auch von anderen Studiengruppen verwendet. Im Rahmen der allogenen Blutstammzelltransplantation wird täglich die extramedulläre Toxizität nach dem CTC Score, Version 3.0 des NCI dokumentiert (siehe Anhang 6).

Weiterhin erfolgt eine engmaschige Dokumentation der akuten und chronischen GvHD [46]. Die Graduierung der chronischen GvHD sollte den Karnofsky-Index, das Körpergewicht und die Zahl der befallenen Organsysteme beinhalten.

7.5.2 Autologe Transplantation

7.5.2.1 Stammzellmobilisierung

Die Stammzellmobilisierung soll nur bei Patienten ≤ 60 Jahre, die in die intensivierten Therapiearme B und D randomisiert wurden, durchgeführt werden.

Die G-CSF-Gabe und Apherese soll nach der jeweilig ersten Postremissionstherapie mit MAC bzw. Hochdosis-Ara-C durchgeführt werden. Hierfür wird jeweils am Tag 6 nach Chemotherapieende mit der Gabe von 10 µg/kg Lenograstim (Granocyte®) (s.c. oder i.v.) pro Tag begonnen und bis zum Abschluss der Stammzellsammlung fortgeführt.

7.5.2.2 CD34 Monitoring

Eine CD34+ Messung im peripheren Blut erfolgt täglich ab 1000 Leukozyten/ μ l.

7.5.2.3 Zeitpunkt der Leukapherese

Die erste Apherese wird bei einem absoluten Wert von > 5 CD34+ Zellen/ μ l im peripheren Blut durchgeführt. Es wird die Durchführung von maximal 3 Apheresen empfohlen. 14 Tage vor und während der Aphereseperiode sollten nur bestrahlte Blutprodukte eingesetzt werden.

Zieldosis für die Durchführung einer autologen Blutstammzelltransplantation sind $> 2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg.

Von jedem Apheresat sollte in der entsprechenden Einrichtung eine aliquotierte Kryokonservierung von mind. 1×10^7 PBMC/Pilot für mögliche spätere MRD Untersuchungen erfolgen.

7.5.2.4 Konditionierung

Tabelle 7: Konditionierung – autologe Transplantation

	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Busulfan # 4 x 1 mg/kg p.o. *	X	X	X	X				
Cyclophosphamid 60 mg/kg i.v. +					X	X		
Pause							X	
PBSZ-Infusion								X

+ Zystitisprophylaxe mit MESNA und forcierter Diurese

* wahlweise auch Busulfex® 4 x 0.8 mg/kg i.v.

Antikonvulsive Prophylaxe empfohlen

Auch im Rahmen der autologen Blutstammzelltransplantation wird täglich die extramedulläre Toxizität nach dem CTC Score, Version 3.0 des NCI dokumentiert (siehe Anhang 6).

7.6 Nebenwirkungen von Zytostatika und Bestrahlung

Es werden nur bereits etablierte und zugelassene Medikamente und Zytostatika verwendet. Bei allen verwendeten Zytostatika kommen zahlreiche Nebenwirkungen vor. Ihre Intensität variiert bei den einzelnen Substanzen und ist selbstverständlich abhängig von den Dosierungen. Die Anwendung setzt eine ausreichende Erfahrung der Institution voraus.

Folgende generelle Nebenwirkungen, die im wesentlichen aus der Wirkung dieser Substanzen auf proliferierende Gewebe resultieren, können auftreten; eine Garantie für die Vollständigkeit der Ausführungen wird nicht übernommen:

(zusätzliche Informationen sind den Fachinformationen für Fachkreise zu entnehmen)

- Knochenmarkdepression (nachfolgende Infektion möglich)
- Haarausfall
- Übelkeit und Erbrechen
- Mukositis, Enterokolitis
- Diarrhoe
- Phlebitis
- Hepatotoxizität
- Nephrotoxizität
- Neurotoxizität
- Amenorrhoe
- Sterilität

7.6.1 Amsacrin (m-AMSA)

Anwendung:

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

Bitte beachten:

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

Nebenwirkungen:

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

7.6.2 Cytosin-Arabinosid (ARA-C)

Anwendung:

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

Nebenwirkungen:

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

7.6.3 Daunorubicin (DNR)

Anwendung:

Die errechnete Dosis wird in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und langsam streng i.v. in eine laufende Infusion injiziert.

Bitte beachten: Bei Lebererkrankungen, insbesondere Cholestase, muss eine Dosisreduktion vorgenommen werden: Bei Bilirubinerhöhungen bis zum Doppelten des oberen Normalwertes auf 50%, bei Erhöhungen über den doppelten Normbereich auf 25% reduzieren. DNR ist lichtempfindlich und muss sofort nach der Auflösung appliziert werden.

Nebenwirkungen:

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

7.6.4 Mitoxantron

Anwendung:

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

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Haarausfall, dilatative Kardiomyopathie.

7.6.5 Cyclophosphamid (CY)

Nebenwirkungen:

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

7.6.6 Busulfan (BU)

Nebenwirkungen:

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

7.6.7 Melphalan

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Knochenmarkdepression

7.6.8 Fludarabin

Nebenwirkungen:

Blutbildungsstörungen, Tumorlyse-Syndrom (Nierenversagen, Atmungsstörungen und Blutungen durch Zellzerfall), Nervenstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Magen-Darm-Störungen, Mukositis, Hautausschlag, Infektanfälligkeit.

7.6.9 Ganzkörperbestrahlung (12 Gy)

Nebenwirkungen:

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

7.7 Notfallmaßnahmen

Soweit in diesem Kapitel und im Kapitel 7.8 (Supportive Therapie) Dosierungen oder Applikationen von Medikamenten erwähnt werden, entsprechen diese dem Wissensstand bei Fertigstellung des Protokolls. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Protokoll abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten oder nicht entsprechend der eigentlichen Indikation verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Für etwaige inhaltliche Unrichtigkeiten übernimmt die Studienleitung keinerlei Verantwortung oder Haftung.

7.7.1 paravasale Injektion

Bei Verdacht auf eine paravasale Injektion von Zytostatika sind sofort die folgenden Maßnahmen zu ergreifen:

- Infusion stoppen, i.v. Zugang belassen und versuchen, das Paravasat zu aspirieren, erst dann die Nadel entfernen. Bei Blasen ist auch eine transkutane Abpunktion gerechtfertigt.
- Bei Daunorubicin und Mitoxantron wird empfohlen DMSO 99% alle 3-4 h für mindestens 3 Tage mit einem Watteträger auf das gesamte Paravasatgebiet aufzutragen. Anschließend trocknen lassen.
- Extremität in den ersten 24-48 h hochlagern und bei Bedarf lokal kühlen.
- Bei progredienter Gewebsnekrose wird eine möglichst frühzeitige chirurgische Vorstellung zur ggf. notwendigen Nekroseentfernung und plastischen Deckung empfohlen.
- Dokumentation des Paravasates und der eingeleiteten Maßnahmen, sowie Beobachtung des Patienten über mindestens 6 Wochen.

7.7.2 Intoxikationen

Tabelle 8: Informationszentren, die für Vergiftungsfälle 24 Stunden zur Verfügung stehen

Ort	Telefon	Fax
<u>Berlin/Brandenburg</u> Landesberatungsstelle	030/192-40	030/32680721
Bonn	0228/287-3211	0228/287-3314
<u>Erfurt (für MV, S, SA, T)</u> Landesberatungsstelle	0361/730730	0361/7307317
Freiburg	0761/19240	0761/270-4457
Homburg/Saar	06841/19240	06841/168314
Mainz	06131/19240	06131/176605
München	089/19240	089/4140-2467
<u>Nord (für HH, HB, SH, NS)</u> Landesberatungsstelle Göttingen	0551/19240	0551/3831881
Nürnberg	0911/3982451	0911/3982999

7.8 Supportive Therapie

7.8.1 Haut- und Schleimhautpflege

Mundschleimhaut: Spülung mit Panthenol oder Chlorhexidin-Lösung 4-6 x tgl. vom Beginn der Chemotherapie bis zum Anstieg der Granulozyten > 500/μl. Beim Auftreten von Läsionen Einpinselung mit Betaisodona Lösung empfohlen.

Anogenitalbereich: Regelmäßige Inspektion empfohlen. Bei oberflächlichen Erosionen Bepinselung mit Farblösungen (Pyoctanin[®] oder Gentianaviolett)

7.8.2 Infektionsprophylaxe und -therapie

Aufgrund der ausgeprägten Granulozytopenie im Rahmen der zytostatischen Therapie nehmen Infektionen oft einen raschen progredienten Verlauf. Fieber ist als klinisches Symptom häufig das einzige Zeichen einer Infektion. Aus diesem Grund muss bereits bei Verdacht auf eine infektiöse Komplikation, um die Entwicklung einer lebensbedrohlichen Infektion zu vermeiden, unverzüglich eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Die Therapie wird daher in den meisten Fällen empirisch begonnen und stützt sich auf Ergebnisse von Therapiestudien und Erfahrungen bei Infektionen mit dokumentierten Erregern (Tab. 8) [47].

Die nachfolgend beschriebenen Maßnahmen sollten deshalb bei allen Therapiezyklen berücksichtigt werden.

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

Tabelle 9: Mögliches Erregerspektrum bei Diagnosestellung

häufig	weniger häufig
<p>grampositive Bakterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Koagulase-negative Staphylokokken - Staphylococcus aureus - Streptococcus species - Enterococcus faecalis/faecium - Corynebakterien 	

häufig	weniger häufig
gramnegative Bakterien <ul style="list-style-type: none"> - Escherichia coli - Klebsiella - Pseudomonas aeruginosa 	<ul style="list-style-type: none"> - Enterobacter species - Proteus species - Salmonella species - Haemophilus influenzae - Acinetobacter species - Stenotrophomonas maltophilia - Citrobacter species
Anaerobier <ul style="list-style-type: none"> - Clostridium difficile 	<ul style="list-style-type: none"> - Bacteroides species - Clostridium species - Fusobacterium species - Propionibacterium species
Pilze <ul style="list-style-type: none"> - Candida species 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspergillus species - Mucor species

Selektive orale antimikrobielle Prophylaxe (SOAP)

In vielen Kliniken wird aus unterschiedlichen Gründen ein bestimmtes Schema zur Darmdekontamination bevorzugt. Die Diskussion über die Vorzüge und Nachteile der einzelnen Protokolle ist nicht abgeschlossen und teilweise noch kontrovers. Daher verzichten wir bewusst auf ein einheitliches Schema, definieren jedoch die in der Studie zulässigen Protokolle. Die vorgeschlagenen Protokolle sind zur Infektionsprophylaxe in verschiedenen Kliniken etabliert. Jede Klinik sollte sich für ein Regime entscheiden. Auch der Verzicht auf eine Prophylaxe ist möglich, jedoch mit dem Risiko einer höheren Rate dokumentierter Infektionen vergesellschaftet, ohne dass dadurch die Anzahl der Todesfälle bei adäquater Infektionstherapie zunimmt.

Folgendes Vorgehen ist möglich:

1. Chinolon (Levofloxacin oder Ciprofloxacin) und Fluconazol oral
2. Colistin und Amphotericin B oral
3. nur Amphotericin B oral
4. keine Prophylaxe

Dosierungen:

- Tavanic (Levofloxacin) 1x500 mg p.o. oder Ciprobay (Ciprofloxacin) 2x250 mg p.o.
- Diflucan (Fluconazol) 2x200 mg p.o.

- Colistin 6-6-6 Tabletten (600 mg tgl.)
(*eventuell durch Apotheker gefertigte Kapseln à 200 mg: 3 x 1 oder durch ähnliche Präparate*)
- Amphotericin B 6 x 4 ml tgl. p.o. (2400 mg), 1ml = 100 mg

Standardprotokoll zur Therapie

Stufenpläne der Therapieschemata bei Patienten mit Fieber unklarer Ursache	
<u>1. Stufe</u> Initialtherapie	Piperacillin + Tazobactam (Tazobac) <i>oder</i> Cefprozid
<i>Bei kritisch kranken Patienten zusätzlich Aminoglykosid</i>	
<u>Modifikation nach 72 bis 96 Stunden</u> Primäres oder sekundäres Therapieversagen (<i>erneutes Fieber bis 7 Tage nach initialem Ansprechen</i>)	
<u>2. Stufe</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Carbapenem (Zienam oder Meropenem) - Glykopeptid (Vancomycin oder Teicoplanin) - Fluconazol <p style="text-align: center;"><i>Austausch von Fluconazol wenn bei lokalen Hochrisikosituationen nach 72 h kein Ansprechen zu verzeichnen ist gegen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Voriconazol, Itraconazol, Caspofungin oder Amphotericin B

Medikamente und normale Tagesdosierungen für Erwachsene jeweils intravenös:

β-Lactam-Antibiotika, Monobactame

Ceftazidim 3x2 g/d; Piperacillin mit Tazobactam 3x4,5 g/d; Imipenem/Cilastatin 3x1 g bzw. 4x0,5 g/d; Meropenem 3x1 g/d

Aminoglykoside

Folgende Aminoglykoside können als 1x tägliche Gabe oder 3x tägliche Gabe verwendet werden (Kurzinfusion über 30-60 min, Tagesdosen):

Netilmicin 4-7 mg/kg, Amikacin 15 mg/kg (maximal 1,5 g täglich),
Gentamicin oder Tobramycin 3-5 mg/kg

Es sind regelmäßig Kontrollen der Aminoglykosidspiegel im Serum erforderlich (Talspiegel, bei 3x täglicher Gabe auch Wirkspiegel). Aminoglykoside sollten bei Patienten mit nephrotoxischer Therapie (z.B. Cyclosporin A, Amphotericin B, Vancomycin) bzw. eingeschränkter Nierenfunktion gemieden werden.

Chinolone

Ciprofloxacin 2x400 mg; Ofloxacin 2x400 mg; Levofloxacin 1x500 mg/d jeweils i.v.

Nur bei ausgeprägter Mukositis (WHO-Grad 3 und 4), Katheter-assoziiertes Infektion oder fulminanter Infektionen mit Streptococcus viridans; bei Staphylokokken nur auf Stationen mit hoher MRSA-Prävalenz:

- Teicoplanin 1x400 mg (1.Tag 2x400 mg) i.v.;
- Vancomycin 2x1000 mg (Spiegelkontrollen) i.v.

Sonstige

Cotrimoxazol bei Pneumocystis carinii Pneumonie (PcP): Trimethoprim 20 mg/kg; Sulfamethoxazol 100 mg/kg; aufgeteilt in 4 intravenöse Dosen, 2-3 Wochen, zusätzlich Prednisolon bei respiratorischer Insuffizienz (Vorteil gesichert nur bei AIDS-Patienten)

Orale antibiotische Therapie im Anschluss an eine intravenöse Therapie:

- Ciprofloxacin, 2x500 mg
- weniger gut untersucht Ofloxacin 2x400 mg oder Levofloxacin 1x500 mg/d.

Fluconazol

1x 400-800 mg intravenös

Amphotericin B

0,6 bis 1,0 mg/kg i.v.

Laut Fachinformation 1 mg Testdosis, die von erfahrenen Klinikern als überflüssig erachtet wird. Die heute übliche Testdosis mit 5-10 mg Amphotericin B wird über 120 min. intravenös verabreicht, bevor die Gesamtdosis gegeben wird. Schüttelfrost mit Pethidin und Clemastin behandeln. Falls Steroide wegen schwerer Akutreaktionen doch gegeben werden müssen, sollte nach 1-2 Tagen ein Auslassversuch erfolgen. Auf eine Substitution mit 1000 ml 0,9% NaCl pro Tag ist zu achten, um die Nephrotoxizität zu vermindern [48].

Itraconazol

Itraconazol ist auch in intravenöser Form verfügbar [49;50]. Die Indikation ist gegeben, wenn Amphotericin B nicht verwendet werden kann. Die Therapie erfolgt mit 2x200 mg Tag 1 und 2, gefolgt von 1x200 mg bis mindestens Tag 5, danach kann auf orale Medikation umgestellt werden.

Voriconazol

Ein Derivat des Fluconazol, ist ein Triazol- Antimykotikum mit erweitertem Wirkspektrum gegen eine Vielzahl von Hefen und filamentösen Pilzen. Es zeigt eine gute Wirksamkeit bei Candidosen und Aspergillose. Voriconazol wirkt bei oralen Dosierungen von 2x200 mg täglich bei oropharyngealer und ösophagealer Candidiasis. Zur intravenösen Gabe werden Dosen von 4 mg/kg alle 12 Stunden verwendet. Am ersten Tag wird eine loading dose von oral 2x400 mg oder intravenös 2x6 mg/kg gegeben [51-55].

Caspofungin

Caspofungin wird verwendet zur Behandlung der invasiven Candidiasis. Caspofungin ist im Vergleich zu Amphotericin weniger toxisch und die Wirksamkeit ist im Vergleich zu Amphotericin B effektiver oder mindestens gleichwertig. Bei neutropenischen Patienten lagen Ende 2002 nur wenige Daten vor [56]. Die Aspergillose bei Patienten, die sich gegenüber anderen Mitteln (Amphotericin B, Lipidformulierungen von Amphotericin B und/oder Itraconazol) als refraktär erwiesen haben bzw. diese Therapieformen nicht vertrugen, können behandelt werden. Nach einer einmaligen Initialdosis von 70 mg am 1. Tag wird mit 50 mg/Tag weiterbehandelt. Caspofungin wird langsam, über eine Stunde intravenös infundiert.

Standardmodifikationen

Standardmodifikationen oder Ergänzungen der empirischen Primärtherapie nach klinischem oder mikrobiologischem Befund bei Patienten mit Neutropenie und Fieber; nach Pizzo [57;58], Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie [59-61], Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [47;62-68], Infectious Diseases Society of America [69;70].

Tabelle 10: Standardmodifikationen bei Infektionen

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber >3-5 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> - zusätzlich empirische antimykotische Therapie mit Amphotericin B - hochauflösendes CT der Lunge zur Mykose-diagnostik
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erneutes Fieber nach 7 Tagen oder später bei persistierender Neutropenie 	<ul style="list-style-type: none"> - zusätzlich empirische antimykotische Therapie, hochauflösendes CT der Lunge

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Persistierendes oder erneutes Fieber bei Regeneration der Neutrophilen; Anstieg der Cholestaseparameter 	<ul style="list-style-type: none"> - V.a. hepatolienale Candidiasis: bei negativer Abdomensonografie, CT oder NMR; Indikation zur antimykotischen Therapie klären
<p>Blut <u>Kulturen vor Antibiotikatherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram positive Erreger, multiresistente Staphylokokken ▪ Gram negative Erreger 	<ul style="list-style-type: none"> - zusätzlich Vancomycin oder Teicoplanin nach Antibiogramm - Therapie beibehalten, wenn Patient stabil und Erreger sensibel; Duotherapie besser; bei Pseudomonas aeruginosa (Ceftazidim, Cefepim), bei Enterobacter oder Citrobacter, zusätzlich Aminoglykosid
<p><u>Erreger isoliert während Antibiotikatherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram positive Erreger ▪ Gram negative Erreger 	<ul style="list-style-type: none"> - zusätzlich Vancomycin oder Teicoplanin nach Antibiogramm - Änderung der Therapie: Carbapenem plus Gentamicin oder Amikacin
<p>Sepsis, septischer Schock</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ceftazidim oder Carbapenem, Vancomycin oder Teicoplanin, Aminoglykosid, nach 48h ohne Erfolg plus Amphotericin B; Volumensubstitution, Intensivmedizin, (Steroide sind wirkungslos)
<p>Candidämie (außer <i>C. krusei</i> oder <i>C. glabrata</i>) klinisch stabiler Zustand und fehlende Vortherapie mit Azolen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fluconazol i.v., ansonsten Amphotericin B, bei gutem Ansprechen und Regeneration der Neutrophilen Wechsel auf Fluconazol; <u>bei Versagen/Unverträglichkeit von Amphotericin B:</u> - Amphotericin B-Lipidformulierungen, Itraconazol i.v., Voriconazol, oder Caspofungin
<p>Kopf, Augen, Ohren, Nase, Rachen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nekrotisierende oder Randsaum-Gingivitis, Parodontitis, nekrotisierende Stomatitis 	<ul style="list-style-type: none"> - zusätzlich spezifische anaerobier-wirksame Substanzen (Clindamycin, Metronidazol, Carbapenem)

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bläschen oder Ulcera 	<ul style="list-style-type: none"> - V.a. Herpes simplex Infektion; eventuell Kultur anlegen, zusätzlich empirische Acyclovirtherapie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nasennebenhöhlenbefund oder nasale Ulcera 	<ul style="list-style-type: none"> - V.a. Pilzinfektion mit Aspergillus oder Mucor, Therapie mit Amphotericin B
<p><i>Gastrointestinaltrakt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Retrosternale Schmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> - V.a. Candida, Herpes simplex oder beides; zusätzlich Antimykotikum <i>wenn erfolglos:</i> - Acyclovir - bakterielle Ösophagitis möglich → spätestens nach 48 h Endoskopie erwägen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akute abdominelle Schmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> - V.a. Typhlitis, Appendizitis, zusätzlich anaerobierwirksame Substanzen (Metronidazol, Clindamycin, Carbapenem); engmaschige Überwachung wegen möglicher Operationsindikation (!)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhoen 	<ul style="list-style-type: none"> - V.a. Colitis durch Clostridium difficile: Toxinnachweis aus dem Stuhl; Metronidazol p.o., bei Versagen Vancomycin p.o.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perianale Schmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> - zusätzlich anaerobierwirksame Substanz (s.o.), häufige Überwachung wegen möglicher Operationsindikation, besonders bei Regeneration der Neutrophilen; Herpes simplex möglich
<p><i>Respirationstrakt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frisches Lungeninfiltrat bei Neutrophilenanstieg 	<ul style="list-style-type: none"> - Strenge Überwachung, mögliche Entzündungsreaktion bei Neutrophilenanstieg (cave ARDS); bronchoalveoläre Lavage (gezielt)

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frisches Lungeninfiltrat bei Neutropenie 	<ul style="list-style-type: none"> - Pilzpneumonie größtes Risiko; insbesondere Aspergillus initial, bronchoalveoläre Lavage; zusätzlich Amphotericin B (evtl. hochdosiert (1,0 mg/kg)); alternativ: Itraconazol i.v., Voriconazol, Caspofungin
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frische interstitielle Pneumonie 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostik: induziertes Sputum oder bronchoalveoläre Lavage; falls nicht möglich: Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Pentamidin; - Herpesvirusgruppe bedenken (HSV, CMV)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pilzpneumonie nachgewiesen oder wahrscheinlich 	<ul style="list-style-type: none"> - Amphotericin B, eventuell hochdosiert (1,0 mg/kg); alternativ: Itraconazol i.v., Voriconazol, Caspofungin
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Invasive pulmonale Aspergillose 	<ul style="list-style-type: none"> - Amphotericin B einschließlich der Lipidformulierungen, Itraconazol i.v., Voriconazol, Caspofungin
<p>Zentraler Venenkatheter</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Positive Kultur für Erreger außer aeroben Sporenbildnern (Bacillus sp.) oder Candida 	<ul style="list-style-type: none"> - Therapieversuch; Rotation der i.v. Gabe bei Mehrlumenkatheter; häufig gram positive Erreger
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Staphylococcus aureus (Oxacillin empfindlich) 	<ul style="list-style-type: none"> - Isoxazolylpenicillin (Penicillase-festes Penicillin), mind. 2 Wochen, Katheter entfernen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Staphylococcus aureus (Oxacillin-resistent) 	<ul style="list-style-type: none"> - Glykopeptid, mind. 2 Wochen intravenös, Katheter entfernen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Koagulase-negative Staphylokokken 	<ul style="list-style-type: none"> - nach Antibiotogramm; Glykopeptid nur bei Oxacillin-Resistenz; 5-7 Tage Dauer
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enterokokken 	<ul style="list-style-type: none"> - Aminopenicillin plus Aminoglykosid; bei Ampicillin-Resistenz Glykopeptid plus Aminoglykosid; 5-7 Tage Dauer
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Corynebakterien 	<ul style="list-style-type: none"> - nach Antibiotogramm; Glykopeptid nur bei Resistenz gegen andere Antibiotika
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positive Kultur mit Bacillus sp. 	<ul style="list-style-type: none"> - Katheter entfernen, gezielte Therapie

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escherichia coli , Klebsiella-Spezies und andere Enterobakterien 	- nach Antibiogramm mit wirksamem Antibiotikum: z.B. 3.Generations-Cephalosporin, Acylaminopenicillin, Carbapenem, Chinolon)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pseudomonas aeruginosa 	- Kombination von β -Lactam-Antibiotikum mit Pseudomonas-Aktivität plus Aminoglykosid (mind. 2 Wochen)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acinetobacter baumannii 	- nach Antibiogramm
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stenotrophomonas maltophilia 	- nach Antibiogramm (Cotrimoxazol!)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Candida albicans und Candida lusitanae 	- Katheter entfernen, Fluconazol, 2 Wochen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektion der Austrittsstelle mit primär Fluconazol resistenten Candida-Spezies (C. krusei, C. glabrata) oder Aspergillus fumigatus 	- Katheter entfernen, gezielte Therapie, Amphotericin B bzw. neuere Antimykotika, 2 Wochen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektion der Austrittsstelle mit Mykobakterien 	- Katheter entfernen, gezielte Therapie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Infektion der Austrittsstelle 	- Empirische Therapie mit Vancomycin oder Teicoplanin
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tunnelinfektion 	- Katheter entfernen, gezielte Therapie

7.8.3 Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF)

Zur Verkürzung der Aplasiephase nach den jeweiligen Induktions- bzw. Postremissionschemotherapiezyklen wird die Gabe von Lenograstim (Granocyte ®) mit 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, s.c. oder i.v. (in der Regel entsprechend einer Ampulle Granocyte 34 ®) beginnend mit dem auf die Chemotherapie folgenden Tag bis zur Regeneration (Leukozytenzahl $>1000/\mu\text{l}$ an drei aufeinanderfolgenden Tagen) empfohlen. Der Einsatz von Lenograstim zur autologen Stammzellmobilisierung ist in Kapitel 7.5.2 beschrieben.

7.8.4 Hyperurikämie-Prophylaxe

In der ersten Phase des Zellzerfalls während der ersten Woche der Induktionsphase wird die Gabe von Allopurinol 300 mg einmal täglich oral empfohlen (cave: häufig auftretende allergische Exantheme). Später ist bei geringerer Leukämiezellmasse lediglich die Überwachung des Harnsäurespiegels, jedoch keine Gabe von Allopurinol erforderlich.

7.8.5 Konjunktivitisprophylaxe

Unter der Behandlung mit Hochdosis-Ara-C werden die Augen im zweistündlichen Rhythmus abwechselnd mit Corticoid- (z.B. Isopto-Dex) und mit NaCl-haltigen Augentropfen mit jeweils 2-3 Tropfen/Auge gespült. Diese Konjunktivitisprophylaxe sollte auch nachts nicht unterbrochen werden. Beim Auftreten einer Konjunktivitis kann die zusätzliche Pflege mit Vidisic-Gel und Bepanthen-Augensalbe jeweils 2-3x/d im Wechsel empfohlen werden.

7.8.6 Antiemetische Prophylaxe und Therapie

Begleitend zu jedem Zyklus Chemotherapie sollte eine antiemetische Prophylaxe mit einem 5HT₃-Antagonisten erfolgen. Diese Maßnahme kann durch Dexamethason mit 2x8 mg p.o./d ergänzt werden. Bei motilitätsbedingter Übelkeit und Erbrechen können Prokinetika (z.B. Metoclopramid mit 3x10 mg i.v.) verwendet werden.

7.8.7 Substitution von Blutprodukten

7.8.7.1 Thrombozytensubstitution

Eine prospektive Studie unserer Studiengruppe konnte zeigen, dass ein Thrombozyten-Substitutionsgrenzwert von 10.000/μl in der Therapie der AML sicher ist [71]. Das Blutungsrisiko war nach Absenkung des Thrombozytengrenzwertes nicht angestiegen. Insbesondere traten nicht vermehrt lebensbedrohliche Blutungskomplikationen auf. Auf der anderen Seite konnte so eine signifikante Reduktion der transfundierten Thrombozytenkonzentrate pro Behandlungszyklus erreicht werden.

Auf eine Thrombozyten-Substitution kann aus diesen Gründen bei einem Thrombozyten-Morgenwert von $\geq 10.000/\mu\text{l}$ verzichtet werden, solange:

- die Temperatur 38°C nicht übersteigt,
- keine plasmatische Gerinnungsstörung besteht und keine gerinnungs-hemmenden Medikamente eingesetzt werden sowie
- keine größere Blutung vorliegt.

➔ Bei Fieber über 38°C sollte schon bei einem Morgenwert $\leq 15.000/\mu\text{l}$ substituiert werden.

Unter größeren Blutungen werden verstanden:

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

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

Innerhalb der hier vorgelegten Studie, wird von einzelnen Zentren untersucht, inwieweit eine prophylaktische Substitution von Thrombozyten während einer Standard-AML- Therapie überhaupt notwendig ist. Als Trigger zur Substitution dienen dabei lediglich größere Blutungen.

Für transplantierte Patienten gelten die Substitutionsrichtlinien der einzelnen Transplantationszentren.

7.8.7.2 Erythrozytentransfusionen

Die Substitution von leukozytenarmen Erythrozytenkonzentraten soll bei einem Abfall des Hb-Wertes $< 5 \text{ mmol/l}$ ($< 8 \text{ g/dl}$) erfolgen.

7.8.8 Substitution von Gerinnungsfaktoren

Bei Hypofibrinogenämie ($< 0,8\text{-}1,0 \text{ g/l}$) und/oder Abfall des Quickwertes ($< 30\%$) und/oder Verlängerung der PTT ($> 70 \text{ sec}$) soll die Substitution von Fibrinogen entweder durch Gabe von FFP oder von hepatitis-sicheren Fibrinogenpräparationen (empfohlenes Präparat zur Fibrinogensubstitution: Haemocomplettan[®], Behring. Dosis: Gabe von 1 bis 2 g) erfolgen.

7.8.9 Menstruationsprophylaxe

Zur Menstruationsprophylaxe wird die Gabe von Lynestrenol (Orgametril®) bis 3x1 Tbl. à 5 mg p.o. oder Norethisteronacetat (Primolut-Nor®) 10 bis 25 mg täglich empfohlen.

7.8.10 Venöse Zugänge, zentraler Venenkatheter

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

Diese Maßnahmen sollten möglichst schon bei Behandlungsbeginn erfolgen, sind aber auf jeden Fall in der Phase der Leukopenie obligat.

7.8.11 Ansprechpartner für Fragen der Supportivtherapie

Dr. M. Schaich, PD Dr. T. Illmer, PD Dr. M. Bornhäuser

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74, Haus 66 c
01307 Dresden

Tel.: 0351/458-4251

Fax: 0351/458-4367

8 Untersuchungsprogramm

8.1 Eingangsuntersuchungen bei Studienbeginn

8.1.1 Allgemein

- Körperlicher Untersuchungsbefund, insbesondere Größe von Leber und Milz, sowie Lymphknotenstatus
- Registrierung aller leukämiebedingten Befunde
- Gewicht, Größe, Körperoberfläche

8.1.2 Hämatologische Untersuchungen

- Blutbild mit Hb, Leukozyten und Thrombozyten, sowie Differentialblutbild
- Blutgruppe
- Spezielle Leukämiediagnostik (siehe unter 9.)

8.1.3 Klinisch-chemische Untersuchungen

- Natrium, Kalium, Calcium, Harnsäure, Creatinin, Harnstoff, Bilirubin, AP, GOT, GPT, LDH, Gesamteiweiß, Serum-Elektrophorese, Blutzucker
- Quick, PTT, Fibrinogen
- Urinstatus (Eiweiß, Zucker, Erythrozyten)

8.1.4 Bakteriologie, Virologie und Mykologie

- Abstriche von Rachen und evtl. Hautwunden, Sputum und MS-Urinkultur
- Serum auf Candida und Aspergillus Antikörper und Antigen
- Serum auf Antikörper gegen HSV, VZV, CMV, EBV, Hepatitis B und C, HIV

8.1.5 HLA-Typisierung

Bei Randomisation bzw. Meldung wird von allen Patienten in der Studie Blut für eine Typisierung der HLA-Klasse I und II Antigene zentral in Dresden asserviert.

Zeitnah wird eine Typisierung der HLA-Merkmale HLA-A*, -B*, -Cw*, -DRB1* und -DQB1* des Patienten mit niedriger Auflösung (2 digit) durchgeführt. Für mögliche Familienspender wird ebenfalls eine rasche HLA-Typisierung über die Studienzentrale angeboten. Der Materialversand für diese Geschwistertypisierung soll wenn möglich bei Erstdiagnose erfolgen. Eine spätere Einsendung ist jedoch ebenfalls möglich. Für die Geschwistertypisierung können entweder EDTA-Blut oder Wangenabstriche verwendet werden. Nach Vorliegen des Typisierungsergebnisses werden an die behandelnde Klinik die Befunde, einschließlich die, der im In- und Ausland zur Verfügung stehenden Stammzellspender, übermittelt („BMDW Match Programm“).

Wird der Patient in einen der beiden intensivierten Studienarme B oder D randomisiert und konnte kein HLA-kompatibler Familienspender identifiziert werden, wird von der Studienzentrale eine Suche nach einem nicht verwandten, gewebeverträglichen Spender („Fremdspender“) initiiert. Vor Einleitung der Spendersuche muss der Sucheinheit (z.B. Sucheinheit Dresden [DD]) die Einverständniserklärung des Patienten für die Spendersuche und das ärztliche Gutachten mit Indikationsstellung (Anhang 4) vorliegen. Zeitnah soll durch eine erneut gewonnene Blutprobe das HLA-Muster bestätigt bzw. durch eine Testung mit hohem Auflösungsgrad (4 digit) ergänzt werden.

Für Spender wird die Akzeptanz folgender Disparitäten vorgeschlagen [72].

Familie: Identität für HLA-A*, -B*, -Cw*, -DRB1* und -DQB1*.

Unverwandt: Maximal 1 Antigenmismatch bei Testung mit hohem Auflösungsgrad für HLA-A* (2 digit), -B* (2 digit), -Cw* (2 digit), -DRB1* (4 digit) und -DQB1* (4 digit).

8.1.6 Apparative Untersuchungen

- Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- Röntgen NNH
- Sono Abdomen
- EKG
- bei Vd. auf kardiale Vorerkrankung Durchführung eines Herzechos mit Bestimmung der Ejektionsfraktion

8.2 Untersuchungen während der Therapie

- Blutbild und Differentialblutbild 3x wöchentlich
- Klinische Chemie, Gerinnung und Urinstatus wie oben aufgeführt 1x wöchentlich
- EKG 1x wöchentlich
- Knochenmarkzytologie am Tag 15 der ersten Induktionstherapie und vor jedem weiteren Chemotherapiekurs
- Die übrigen Eingangsuntersuchungen werden bei Bedarf, z.B. bei Vorliegen eines Infektes gegebenenfalls wiederholt

8.3 Untersuchungen nach Abschluss der Therapie

Die ersten zwei Jahre monatliche Kontrolle von:

- Blutbild und Differentialblutbild
- Natrium, Kalium, Calcium, Harnsäure, Creatinin, Harnstoff, Bilirubin, AP, GOT, GPT, LDH, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Blutzucker
- Quick, PTT, Fibrinogen
- Urinstatus (Eiweiß, Zucker, Erythrozyten)

Nach zwei Jahren Kontrolle der obigen Parameter aller 3 Monate; nach vier Jahren aller 6 Monate.

Eine Knochenmarkzytologie wird bei auffälligen Blutbildparametern bzw. regelmäßig aller 6 Monate über die ersten fünf Jahre durchgeführt.

8.4 Untersuchungen vor Stammzelltransplantation

Vor autologer bzw. allogener Transplantation sollten folgende laborchemische, infektiologische und apparative Voruntersuchungen veranlasst werden:

Tabelle 11: Voruntersuchungen

Hämatologie	BSG, Blutbild, Thrombozyten
Gerinnung	Quick, PTT, Fibrinogen
Enzyme	CK, CK-MB, GOT, GPT, LDH, AP, LAP, Gamma-GT, GLDH, Cholinesterase, Amylase, Lipase
Metabolite	Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cholesterin, Triglyceride, Bilirubin gesamt, direkt
Ionen	Kalium, Natrium, Calcium, Phosphat, Chlorid, Eisen
Proteine	Gesamteiweiß, Albumin, Elektrophorese, quantitative Immunglobuline
Hormone	FT ₄ , TSH
Sonstiges	Blutzucker, Säure-Basen-Status, Urinstatus
Bakteriologie	Serologie auf: Candida, Aspergillus und Toxoplasmose
Virologie	Serologie auf: Varizella/Zoster, Herpes simplex, Cytomegalie (IgM- und IgG- ELISA), HIV 1 u. 2, Röteln, Polio, Masern, Hepatitis A,B,C
Transfusionsmedizin	Thrombozytenantikörper (auto-/allo-), irreguläre Antikörper (20 ml EDTA-Blut und 5 ml Nativ (Kreuz-)blut), Blutgruppe
Molekularbiologie	10 ml Hep-Blut für DNA Isolation, 10 ml Serum für Asser- vation
Röntgen	Thorax, NNH
Abdomensonographie	
EKG, Echokardiographie	
Lungenfunktion	Ganzkörperplethysmographie, CO-Diffusionskapazität
Knochenmarkpunktion	maximal 2 Wochen vor Konditionierung
<u>Vorstellung in:</u>	HNO-Klinik, (Frauenklinik), Zahnklinik
Bestrahlungsplanung	

9 Spezielle Leukämiediagnostik und Einsendemodalitäten

9.1 Zytomorphologie und Zytochemie

Die initiale Diagnostik und Typisierung der Leukämie basiert auf der Morphologie von peripherem Blut und Knochenmarkausstrichen sowie zytochemischen Untersuchungen. Können keine Knochenmarkbröckel aspiriert werden, muss eine Knochenmarkhistologie durchgeführt werden.

Durchgeführt wird eine Färbung nach Pappenheim, eine Peroxidase- und eine Esterase-Reaktion. Die Sicherung der Diagnose und die Klassifizierung der AML erfolgt sowohl nach den Kriterien der FAB [73] als auch nach der neuen WHO Klassifikation [44]. Beide Klassifikationssysteme finden sich in Anhang 6. Diese Untersuchungen finden in den Studienzentren statt. Zur Qualitätssicherung sind Ringversuche innerhalb der Studiengruppe geplant. Die Studienzentrale nimmt ihrerseits an den Ringversuchen im Rahmen des Kompetenznetzwerkes für akute und chronische Leukämien teil. Für unklare Fälle wird eine zentrale Begutachtung in der Studienzentrale in Dresden angeboten. Um eine solche gegebenenfalls zügig durchführen zu können, wird um eine Zusendung von KM- sowie peripheren Blutausstrichen eines jeden Patienten gebeten.

Ansprechpartner für Fragen der Morphologie

PD Dr. F. Kroschinsky, Dr. U. Schäkel
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden
Hämatologisches Labor Haus 65a
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

*Tel.: 0351/458-5627 bzw. -4251
Fax: 0351/458-4367*

9.2 Zytogenetik

Bei jedem Patienten muss eine zytogenetische Untersuchung unmittelbar bei Diagnose erfolgen. Die Chromosomenanalyse geschieht mit Hilfe des G-Banding. Molekulargenetische Untersuchungen, sowie Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungen werden falls erforderlich flankierend durchgeführt. Die zytogenetische Untersuchung wird von den einzelnen Studienzentren veranlasst. Das Ergebnis sollte innerhalb der ersten Woche vorliegen.

Folgende zytogenetische Labors stehen dafür zur Verfügung:

(Es können aber selbstverständlich auch andere Labors bedient werden.)

Dr. U. Pascheberg/ W. Peter
Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmed.
Dr. Eberhard und Partner
Brauhausstr. 4
44137 Dortmund

Tel.: 0231/9572-606

Fax: 0231/9572-636

Dr. E. Krasemann
Labor Drs. med. Fenner
Abt. Humangenetik
Bergstr. 14
20095 Hamburg

Tel.: 040/30955-0

Fax: 040/30955-13

Prof. Dr. Dr. H. Zankl / Dr. B. Thiele
Institut für Immunologie und Genetik
am Klinikum Kaiserslautern
Laborarztpraxis
Hellmut-Hartert-Str. 1
67613 Kaiserslautern

Tel.: 0631/316-700

Fax: 0631/316-7020 / 21

Dr. rer. medic. B. Mohr
Universitätsklinikum Dresden
Med. Klinik und Poliklinik I
Haus 65 a
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Tel.: 0351/458-3377

Fax: 0351/458-4394

Für die Patienten der intensivierten Studienarme B und D wird eine rasche zentrale molekularbiologische Evaluation (Translokationen/Mutationen wie FLT3) in der Studienzentrale in Dresden durchgeführt (siehe 9.4.).

9.3 Immunphänotypisierung

Bei allen Patienten soll eine immunologische Typisierung der Leukämiezellen erfolgen. Diese Typisierung erfolgt an den einzelnen Studienzentren. Die Immunphänotypisierung soll das Antigen CD56 beinhalten und in Anlehnung an das vom Kompetenznetzwerk „Akute und Chronische Leukämien“ vorgeschlagene Panel durchgeführt werden (siehe Anhang 6).

9.4 Molekularbiologie, MDR1-Expressionsanalyse und Zellbank

Für die Zellbank und die zentralen Analysen von FLT3 und MDR1, sowie für die rasche molekularbiologische Diagnostik von spezifischen Translokationen der Patienten in den intensivierten Studienarmen muss von jedem eingeschlossenen Patienten Knochenmark und peripheres Blut nach Dresden eingesandt werden.

Die Ergebnisse der FLT3-Analyse werden die Risikostratifizierung durch die Zytogenetik ergänzen.

Bei allen Patienten mit t(8;21) wird eine quantitative Bestimmung der MDR1-Expression durchgeführt. Prospektiv soll so der prädiktive Wert der Resistenzgenexpression für ein Rezidiv dieser Patienten in Kombination mit weiteren prognostischen Markern evaluiert werden.

Für weitere Untersuchungen wird das restliche Material im Studienzentrum kryokonserviert aufbewahrt. Für wissenschaftliche Untersuchungen steht es nach Abstimmung mit der Studiengruppe interessierten Arbeitsgruppen zur Verfügung.

9.5 Einzusendendes Material

9.5.1 Erstdiagnose

- mind. 15 ml heparinisiertes Knochenmark
- mind. 50 ml heparinisiertes peripheres Blut in Li-Heparin Monovetten
- 5 ungefärbte KM-Ausstriche, 5 ungefärbte periphere Blutausstriche (luftgetrocknet, unfixiert, EDTA, kein Heparin)
- 20 ml EDTA Blut für HLA-Typisierung des Patienten
- *bei Vorhandensein von potentiellen Familienspendern: 20 ml EDTA Blut für HLA-Typisierung eines jeden Geschwisters*

9.5.2 Follow-up und Rezidiv

- mind. 10 ml heparinisiertes Knochenmark
- mind. 40 ml heparinisiertes peripheres Blut in Li-Heparin Monovetten
- 5 ungefärbte KM-Ausstriche, 5 ungefärbte periphere Blutausstriche (luftgetrocknet, unfixiert, EDTA, kein Heparin)

Jeweils zu folgenden Zeitpunkten:

1. Tag +15 der ersten Induktionstherapie
2. In Remission nach 2. Induktionstherapie
3. Vor Konditionierung
4. Nach Abschluss der Studientherapie
5. Im Falle eines Rezidives

9.5.3 Versandadresse

Aus organisatorischen Gründen empfiehlt sich die Blutentnahme und die Knochenmarkpunktion Montag bis Donnerstag, möglichst vormittags mit anschließendem Versand per Eilboten oder Kurier an die folgende Adresse:

AML2003-Studie der SAL

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Med. Klinik und Poliklinik I
Hämatologisches Labor Haus 65 a
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Tel.: 0351/458-4251

Fax: 0351/458-4367

9.5.4 Befundauskunft für zentrale molekularbiologische Diagnostik

AML2003-Studie der SAL

Prof. Dr. C. Thiede
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Med. Klinik und Poliklinik I
Hämatologisches Labor Haus 65 a
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Tel.: 0351/458-5628

10 Dauer der Studienteilnahme

10.1 Ende der regulären Studienteilnahme

Die Studientherapie endet mit dem letzten Therapiezyklus, der für den jeweiligen Therapiearm bzw. die jeweilige Risikogruppe laut Protokoll vorgeschrieben ist. Hieran schließt sich eine fünfjährige Nachbeobachtungszeit an.

10.2 Kriterien des Therapieabbruchs

Die Therapie im Rahmen des Protokolls kann unter folgenden Voraussetzungen abgebrochen werden:

1. Schwerwiegende, nicht kontrollierbare Toxizität
2. Fehlende Substituierbarkeit mit Blutprodukten
3. Fehlende oder stark verzögerte Regeneration der Hämatopoese
4. Fehlendes Ansprechen in der Frühpunktion Tag 15 nach erster Induktion
5. Therapieversagen nach Induktion, Progress oder Rezidiv der Erkrankung unter laufender Therapie
6. Therapieabweichung vom Studienprotokoll
7. Eintritt einer Schwangerschaft
8. Patientenentscheidung

In jedem Fall eines Therapieabbruches sollte umgehend der Abbruch/Evaluationsbogen der Studienzentrale zugefaxt werden (Fax: 0351/458-4367).

Nach Therapieabbruch erfolgt eine individualisierte weitere Therapie, die dem jeweiligen Zentrum freigestellt ist. Im Falle einer therapierefraktären Erkrankung bzw. eines Rezidives wird auf das gemeinsame Rezidivprotokoll der Studiengruppe [74] verwiesen (Ansprechpartner: PD Dr. Hänel, siehe Protokollkomitee).

Der Patient sollte nach Therapieabbruch nach dem gleichen Schema wie bei regulärem Therapieende weiter dokumentiert und nachbeobachtet werden.

11 Therapieevaluation

Generell gilt, dass alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und bei denen mit der zytostatischen Behandlung innerhalb des Protokolls begonnen wurde, ausgewertet werden. Alle diese Patienten werden bis 5 Jahre nach Ende der Studientherapie bzw. bis zum Tod dokumentiert.

11.1 Frühe Beurteilung des Therapieansprechens

Am Tag 15 nach Beginn der ersten Induktionstherapie erfolgt die frühe, obligate Therapiebeurteilung anhand von peripherem Blut und Knochenmark:

1. Gutes Ansprechen:
Keine Blasten im peripheren Blut. Aplastisches oder hypozelluläres Knochenmark mit einem Blastenanteil von $\leq 10\%$.
2. Mäßiges Ansprechen:
Blastenanteil von $> 10\%$, aber deutliche Abnahme der Blastenpopulation im Vergleich zum Ausgangsbefund.
3. Kein Ansprechen:
keine Abnahme der KM-Zellularität und der Blastenpopulation gegenüber dem Ausgangsbefund.

Bei fehlendem Ansprechen auf die erste Induktionstherapie wird die protokollgemäße Therapie abgebrochen und der Patient in das gemeinsame Protokoll der Studiengruppe für therapierefraktäre AML eingebracht. Ansprechpartner: PD Dr. Hänel (siehe Protokollkomitee).

Bei mäßigem Ansprechen auf die erste Induktionstherapie gilt der Patient bei Randomisation in die intensivierten Therapiearme (B bzw. D) als Hochrisikopatient und sollte einer früh-allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden. Ist diese Transplantation nach erster Induktionstherapie nicht möglich, sollte der Beginn der zweiten Induktionstherapie vorgezogen werden.

Bei Patienten mit gutem Ansprechen erfolgt die zweite Induktionstherapie planmäßig am Tag 22.

11.2 Remissionsbeurteilung

Nach erfolgter Doppelinduktion mit DA/DA bzw. mit DA/früh-allogener SZT und stattgehabter Regeneration (> 1000 Neutrophile/ μl und ≥ 100.000 Thrombozyten/ μl) erfolgt die Beurteilung des Induktionstherapieergebnisses.

Definition der Vollremission [75]:

- Knochenmark $< 5\%$ Blasten ohne Auerstäbchen
- keine Blasten im peripheren Blut
- keine extramedulläre Leukämiemanifestation

Nach Erreichen der Vollremission wird die Therapie bei allen Patienten außer den früh-allogen Transplantierten mit der Konsolidierung nach Studienprotokoll fortgesetzt. Bei den früh-allogen transplantierten Patienten ist die Therapie mit dem Erreichen der CR abgeschlossen.

Findet sich im Knochenmark nach stattgehabter Induktionstherapie weiterhin eine signifikante Blastenpopulation, ist der Patient als Therapieversager einzustufen. Die weitere Behandlung sollte dann innerhalb des Protokolls für primär refraktäre bzw. rezidierte AML Patienten der Studiengruppe erfolgen (Mito-FLAG; Studienleiter PD Dr. M. Hänel; erreichbar siehe unter Protokollkomitee). Der Patient wird jedoch innerhalb der Studie weiter beobachtet und dokumentiert.

Weitere Remissionsbeurteilungen finden mittels peripherem Blut und Knochenmark vor jedem Postremissionstherapie-Zyklus statt. Die Studientherapie wird nur beim Vorliegen einer kompletten Remission protokollgerecht fortgeführt.

11.3 Rezidivkriterien

Ein Rezidiv liegt nach vorhergehender Dokumentation einer Vollremission vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist [75]:

- Erneutes Auftreten von $\geq 5\%$ leukämischen Blasten im Knochenmark oder Auftreten von Blasten im peripheren Blut ohne einen anderen Grund (wie z.B. bei Regeneration nach Chemotherapie). Sollten Zweifel an der Dignität der Blasten bestehen, sollte nach einer Woche eine erneute Knochenmarkpunktion durchgeführt werden.
- Leukämische Reinfiltration anderer Lokalisation.

Das Vorliegen eines Rezidives hat den Abbruch der Therapie innerhalb der Studie zufolge (siehe Kapitel 10.2). Die weitere Behandlung sollte dann innerhalb des Protokolls für primär refraktäre bzw. rezidierte AML-Patienten der Studiengruppe erfolgen (Studienleiter: PD Dr. M. Hänel; erreichbar siehe unter Protokollkomitee). Der Patient wird dennoch innerhalb der hier vorgelegten Studie weiter beobachtet und auf den entsprechenden Evaluationsbögen regelmäßig der Studienzentrale gemeldet.

12 Ermittlung der Sicherheit

12.1 Erfassung und Bewertung unerwünschter Ereignisse

12.1.1 Begriffsbestimmung

Unerwünschte Ereignisse sind Erkrankungen, Krankheitszeichen oder Symptome, die nach Einschluss des Patienten in die Studie eintreten oder sich verschlechtern. Der Ausprägungsgrad wird mit gering, mäßig, schwerwiegend oder lebensbedrohend bewertet. Für jedes unerwünschte Ereignis ist weiterhin eine Kausalitätsbewertung vorzunehmen. Der Zusammenhang mit der Studientherapie wird mit kein, möglich, wahrscheinlich oder sicher beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse werden in den folgenden Fällen als schwerwiegend definiert:

- jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache, der während oder innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der protokollgemäßen Therapie auftritt,
- lebensbedrohliche Erkrankungen,
- Ereignisse, die zu einer permanenten Behinderung führen,
- Ereignisse, die eine Hospitalisierung erfordern oder einen Krankenhausaufenthalt verlängern,
- sekundäre Malignome,
- symptomatische Medikamentenüberdosierung,
- die Entwicklung eines Medikamentenmissbrauchs oder einer Medikamentenabhängigkeit.

12.1.2 Dokumentation

Jedes unerwünschte Ereignis ist zu dokumentieren, unabhängig davon, ob nach Meinung des betreuenden Arztes ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studientherapie besteht oder nicht. Die Dokumentation soll die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Ausprägung und Kausalität umfassen. Für die Dokumentation steht auf jedem Verlaufsdocumentationsbogen ein entsprechendes Feld zur Verfügung.

Alle unerwünschten Ereignisse sind bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse müssen innerhalb von 24 Stunden per Fax an die folgende Adresse gemeldet werden:

AML2003-Studie der SAL

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Med. Klinik und Poliklinik I
Studiensekretariat Haus 66c
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Tel.: 0351/458-4251

Fax: 0351/458-4367

Die Meldung muss auf dem dafür vorgesehenen SAE-Meldebogen (siehe Anhang 7) erfolgen. Wenn die erforderlichen Informationen zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar sind, müssen Folgeberichte abgefasst werden. Bei Todesfällen sollte nach Möglichkeit ein Autopsiebefund nachgereicht werden.

Im Rahmen der hier vorgelegten Studie sind folgende schwerwiegende Ereignisse von dieser Meldepflicht ausgenommen:

- Ereignisse, die nach der Registrierung, jedoch vor Behandlungsbeginn eintreten.
- Eine Hospitalisierung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes im Zusammenhang mit den therapeutischen Maßnahmen (Chemotherapie, Blut- oder Thrombozytentransfusionen etc.).
- Erwartete schwerwiegende hämatologische Toxizität.

Der Studienleiter wird die für ihn zuständige Ethikkommission über die gemeldeten schwerwiegenden Ereignisse in jährlichen Abständen informieren. Die verantwortlichen Ärzte der teilnehmenden Zentren sind für die ggf. erforderlichen Mitteilungen an die lokalen Ethikkommissionen verantwortlich.

Die an der Studie beteiligten Zentren und Ärzte werden vom Studienleiter über alle gemeldeten schwerwiegenden Ereignisse in jährlichen Abständen informiert. Unerwartete, bisher nicht bekannte Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht auszuschließen ist, werden den Studienteilnehmern unverzüglich mitgeteilt.

Die gesetzlich geregelte Anzeige von Arzneimittelnebenwirkungen bei der zuständigen Behörde wird der Studienleiter vornehmen.

12.2 Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen und Toxizität der einzelnen Therapiezyklen

Nebenwirkungen und Toxizität eines jeden Therapiezyklus werden nach den Kriterien der CTC Version 3.0. (siehe Anhang 6) erfasst, in den Krankenakten und auf den entsprechenden Verlaufsbögen standardisiert dokumentiert.

Bei Patienten mit nicht-hämatologischen Organtoxizitäten CTC Grad III oder IV muss individuell und in Rücksprache mit der Studienleitung entschieden werden, ob die Fortsetzung der vorgesehenen Therapie innerhalb des Studienprotokolls vertretbar erscheint. Je nach klinischer Einschätzung muss die Therapie innerhalb des Studienprotokolls vorzeitig beendet und die weitere Behandlung nach den individuellen Erfordernissen des Patienten fortgesetzt werden (siehe Kapitel 10.2). Eine Meldung von nicht-hämatologischer Organtoxizität CTC Grad III oder IV ist innerhalb von 24 Stunden nach deren erstmaligem Auftreten durchzuführen. Davon ausgenommen ist ausdrücklich das Auftreten einer Alopezie.

Weiterhin werden Infektionen, die unter Therapie auftreten, von einzelnen Zentren gesondert erfasst und dokumentiert. Entsprechende Bögen zur Infektionsdokumentation können von interessierten Zentren in der Studienzentrale angefordert werden.

12.3 Erfassung der Lebensqualität

Zur Beurteilung der Lebensqualität wird der „Quality-of-life-Questionnaire-30“ Version 3.0 der EORTC verwendet (siehe Anhang 7). Dieser Fragebogen soll vom Patienten selbst zu folgenden Zeitpunkten ausgefüllt werden :

- Diagnosestellung
- nach abgeschlossener Induktionstherapie (2 x DA bzw. DA, frühe allogene SZT)
- nach Therapieabschluss
- 1 x jährlich zum Follow-up.

Der ausgefüllte Bogen soll dem behandelnden Arzt übergeben und von diesem an die Studienzentrale gemeinsam mit den übrigen Dokumentationsunterlagen weitergeleitet werden.

13 Dauer der Studie

13.1 Reguläres Studienende

Die Patientenrekrutierung wird sechs Jahre nach Studienbeginn also am 30.11.2009 beendet. Eine definierte Mindest- oder Maximalzahl an eingebrachten Patienten existiert nicht.

13.2 vorzeitiges Studienende

Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Gesamtstudie können sein:

- frühzeitiger Nachweis einer Überlegenheit bzw. Unterlegenheit eines Therapiearmes in den jährlichen Zwischenauswertungen.
- Entscheidung der Studienleitung bei unververtretbaren Risiken und Toxizitäten unter Nutzen-Risiko-Abwägung.
- neue wissenschaftliche oder therapeutische Erkenntnisse während der Laufzeit der Studie.

Die Entscheidung über den Abbruch der Studie kann sowohl durch den Studienleiter als auch durch das Protokollkomitee getroffen werden.

Da die AML eine biologisch sehr uneinheitliche Erkrankung darstellt, wird innerhalb eines adaptiven Studiendesigns die Möglichkeit eingeräumt über eine Modifikation der Therapiestrategien innerhalb bestimmter biologischer Subgruppen von AML-Patienten (z.B. FLT3-positiven Patienten oder Patienten mit bestimmten zytogenetischen Aberrationen wie z.B. +8) zum Zeitpunkt der Zwischenauswertungen zu entscheiden. Dies kann notwendig werden, wenn die Therapieergebnisse innerhalb spezifischer biologischer Subgruppen signifikant von den Ergebnissen publizierten Standardtherapien abweichen. Diese Entscheidung kann sowohl vom Studienleiter als auch vom Protokollkomitee getroffen werden.

14 Biometrische Methodik

14.1 Studiendesign

Das biometrische Design der Studie ist charakterisiert als multizentrische, prospektive, randomisierte Therapieoptimierungsstudie mit 2 kreuzklassifizierten Faktoren zu je zwei Stufen, also insgesamt vier Therapiearmen.

Die Faktoren sind:

- Standard-Behandlung versus intensivierte Behandlung und
- Ara-C/Ara-C/Ara-C versus MAC/MAMAC/MAC.

Die Rekrutierung der Studie läuft über vier Jahre. Es sind jährliche Zwischenauswertungen vorgesehen. An diesen Zeitpunkten wird über eine Modifikation der Therapiemodalitäten in bestimmten biologischen Subgruppen (z.B. FLT3) entschieden. Von einer statistischen Adjustierung dieser Zwischenauswertungen wird Abstand genommen. Die dazu durchzuführenden Analysen erfolgen explorativ.

Im biometrischen Sinne konfirmatorisch wird allein die Endauswertung in zwei Hauptzielkriterien sein, die aber wiederum jedes für sich statistisch analysiert werden, also ohne Testadjustierung über die beiden Endpunkte. In der Ergebnisinterpretation wird dieser Sachverhalt durch entsprechende Formulierungen berücksichtigt.

Eine getrennte Analyse von einzelnen Subgruppen, wie z.B. nach Aufnahmezustand oder spezifischen zytogenetischen Aberrationen, ist möglich. Aufgrund der zur Zeit parallel bestehenden Klassifikationssysteme der AML und des MDS nach WHO und FAB, wird die Gruppe der Patienten mit 20-29% Blasten entsprechend FAB RAEB-T, die Gruppe der Patienten mit WHO RAEB-2 und die Gruppe der Patienten mit sekundärer AML separat ausgewertet.

Wegen der geringen erwarteten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen wurde außerdem abgewogen, anstelle der üblichen Signifikanztests zum Nachweis von Unterschieden eher Äquivalenztests für den konfirmatorischen Analyseteil der Studie zu planen. Aufgrund der Erfahrungen aus der Vorgängerstudie ist jedoch mit einem Grenzfall zu rechnen, bei dem die statistische Power für beide Vorgehensweisen gering ist, aber für Äquivalenznachweise noch erheblich geringer als für Unterschiedsnachweise. Somit wird keine Fallzahlplanung durchgeführt, sondern eine Powerabschätzung bei Vorgabe von realistisch erreichbaren Patientenzahlen.

Ergänzend wird eine Überlegung angegeben zur erreichbaren Enge der 95%-Konfidenzintervalle für die Hazardquotienten, die in Analogie zur Präsentation von Metaanalysen in einem Forest-Plot für alle Kontraste zwischen den vier Therapiearmen dargestellt werden.

Gemäß der Integration der hier vorliegenden Studie in das Intergroup-Konzept des Kompetenznetzwerkes "Akute und Chronische Leukämien" erfolgt eine zufallsmäßige Auswahl von 40% der Patienten des The-

rapiearmes A, dessen Therapiekonzept mit dem der Intergroup-Studie identisch ist. Die Daten dieser Patienten werden durch die Studienzentrale der zentralen Biometrie der deutschen Intergroup-Studie in München übermittelt und dort parallel dokumentiert und ausgewertet.

14.2 Zielkriterien

Hauptzielkriterien

- Gesamtüberleben
- Rezidivfreies Überleben

Prüfung der beiden statistischen Faktoren und deren Wechselwirkung im 2x2-Design unter Einbeziehung der zeitabhängigen Kovariablen Zeitpunkt der allogenen Transplantation, mit der eine Adjustierung bezüglich individuell unterschiedlich langer Wartezeit bis zur Transplantation bzw. bezüglich gar nicht durchgeführter Transplantation erreicht werden soll.

Explorative Analysen, Nebenzielkriterien:

- Komplette Remission nach Induktion
- Subgruppenanalysen in den Hauptzielkriterien (nach Altersgruppen und verschiedenen Risikofaktoren)
- Entwicklung explanatorischer proportionaler Hazardmodelle

14.3 Statistische Methoden

Die Ereignisdauerverteilungen werden deskriptiv univariat durch Kaplan-Meier-Schätzungen (SAS-Prozedur LIFEREG) und durch zugehörige (nichtsymmetrische) Konfidenzintervalle in festen Zeitpunkten bestimmt [76;77]. Die zufallskritische Beurteilung von Unterschieden in den beiden Hauptzielkriterien erfolgt durch entsprechende Hypothesenprüfungen über die Modellparameter in einem proportionalen Hazard-Regressionsmodell (SAS-Prozedur PHREG) mit den beiden binären, zeitkonstanten Kovariablen und der zeitabhängigen Kovariablen Zeitpunkt der allogenen Transplantation. Hinreichende Begründungen für die zugehörigen Modellannahmen ergeben sich aus den Ergebnissen der Vorgängerstudie.

Explorative Subgruppenanalysen erfolgen durch Schätzung der Ereignisdauerverteilungen und der nicht-parametrischen Hazardquotienten, sowie durch LogRank-Tests. Weitere Tests je nach Outcome-Typ

schließen sich an (z.B. Chiquadrat-Tests, Exakte Fisher-Tests). Zur Berechnung und Darstellung von nichtparametrisch geschätzten Hazardquotienten dienen eigene SAS-Programme.

Als Auswerteprinzip für die confirmatorischen Schlüsse wird „intend to treat“ benutzt, für explorative Schlüsse darüberhinaus auch „as protocol“.

14.4 Powerabschätzung

Aus den Ergebnissen der Vorgängerstudie ergibt sich, dass die Überlebensdauerverteilungen für alle Zielereignisse mit sehr guter Näherung als exponentialverteilt angesehen werden können, und dass sich die mediane Überlebenszeit in der Größenordnung von 17 Monaten bewegt. Der mediane Unterschied beider Therapiearme in der Vorgängerstudie betrug etwa 1,5 Monate, entsprechend einem Medianquotient von $MR = 1,10$.

Die Powerabschätzung für die neue Studie erfolgt auf Basis der Exponentialverteilung parametrisch und legt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ zugrunde. Für Tabelle 11 werden drei verschiedene jährliche Rekrutierungsraten von insgesamt 130, 140 und 150 Patienten pro Jahr vorausgesetzt. Die Powerabschätzung basiert auf der in [78] angegebenen Methodik (Exponential Survival) und wurde in einem eigenen SAS-Programm entwickelt.

Die geringe Power reflektiert den klinisch schon viel diskutierten Sachverhalt, dass die Chancen zur statistisch nachgewiesenen Verbesserung der Therapien für die Gesamtgruppe der Patienten klein sind. Dies bedeutet jedoch nicht, dass für entsprechende Subgruppen, wie z.B. Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik, sich nicht deutlich signifikante Unterschiede in den Therapiearmen ergeben können.

In der Vorgängerstudie mit 667 Patienten unter 60 Jahren, davon bis zum Analysezeitpunkt 397 Gestorbene, ergab sich ein Hazardquotient von 0,985 mit einem 95%-Konfidenzintervall 0,798 ... 1,216 (parametrisch geschätzt) bzw. ein Hazardquotient von 0,98 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,80 ... 1,22 (nichtparametrische Mantel-Haenszel-Schätzung). Wie sich die Breite des Konfidenzintervalles mit abnehmenden Hazardquotienten verändert, ist wegen der komplexen mathematischen Zusammenhänge nicht allgemein abschätzbar. Ebenso wenig kann eine Abschätzung bei variierender Fallzahl gegeben werden.

Tabelle 12: Powerabschätzung für den Kontrast über die zwei Stufen eines der beiden Prüffaktoren nach vier Jahren Laufzeit der Studie

Median-quotient	Median-differenz (Monate)	Survival-Differenz bei 1 Jahr	Survival-Differenz bei 2 Jahren	Power bei Rekrutierungsrate		
				130 pro Jahr	140 pro Jahr	150 pro Jahr
1.15	2.55	4.0%	5.1%	0.216	0.229	0.242
1.16	2.72	4.3%	5.4%	0.237	0.252	0.266
1.17	2.89	4.5%	5.7%	0.259	0.275	0.291
1.18	3.06	4.8%	6.1%	0.282	0.3	0.317
1.19	3.23	5.0%	6.4%	0.305	0.325	0.344
1.20	3.40	5.2%	6.7%	0.329	0.35	0.371

15 Datenmanagement

15.1 Datenerhebung / Dokumentationsbögen

Die Datenerhebung erfolgt anhand von Dokumentationsbögen, die von der Studienleitung nach Unterzeichnung der Prüfervereinbarung zur Verfügung gestellt werden. Ein Muster befindet sich im Anhang 3. Die Dokumentationsbögen liegen als Durchschreibesatz vor. Das Original ist für die Studienzentrale bestimmt, die Kopie verbleibt beim Studienarzt.

Die Bögen sind mit Kugelschreiber auszufüllen, Bleistifteintragungen sind nicht erlaubt. Korrekturen sind wie folgt vorzunehmen: Der falsche Eintrag wird mit einer einfachen Linie durchgestrichen, die korrekte Information daneben eingetragen und vom Prüfarzt mit Datum paraphiert und ggf. mit Angabe des Grundes der Korrektur versehen. Datenfelder, die wegen fehlender Information nicht ausgefüllt werden können, sind zu kommentieren.

Die Bögen sind zeitnah auszufüllen und anschließend vom jeweiligen Studienarzt zu kontrollieren, mit Datum zu unterschreiben und der Studienzentrale zuzuleiten.

15.2 Datenverarbeitung

In der Studienzentrale werden die Daten in einer MS Access-Datenbank erfasst. Die Überprüfung der Richtigkeit der Daten erfolgt durch Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks. Nicht plausible oder fehlende Daten können nach Rücksprache mit dem jeweiligen Studienarzt korrigiert bzw. ergänzt werden. Die Korrekturbelege werden zusammen mit den Dokumentationsbögen aufbewahrt.

Die validierten Daten werden in der Datenbank Access abgelegt. Am Studienende wird nach Eingabe aller Eintragungen die Datenbank geschlossen. Dieser Vorgang wird dokumentiert.

Für die Auswertungen wird folgende kommerzielle Software verwendet:

- SAS Version 8.0
- SPSS Version 11.0

15.3 Aufbewahrung der Studienunterlagen

Die Originale aller zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbögen werden in der Studienzentrale für mindestens 15 Jahre nach Erstellung des Abschlussberichts aufbewahrt.

Der jeweilige Studienarzt bzw. Leiter des jeweiligen Studienzentrums bewahrt die angefallenen administrativen Dokumente (Schriftverkehr mit Ethikkommission, Überwachungsbehörde, Studienleitung, Stu-

dienzentrale), die unterschriebenen Einwilligungserklärungen, Kopien der Dokumentationsbögen und der allgemeinen Studiendokumentation (Protokoll, Amendments) für die oben genannte Zeit auf. Originaldaten der Studienpatienten (Krankenakten) sind entsprechend der für die Studienzentren gültigen Archivierungsfrist, aber nicht kürzer als 15 Jahre aufzubewahren.

16 Qualitätssicherung

16.1 Standardisierung und Validierung

Die innerhalb der Studie verwendeten Messmethoden und Bewertungskriterien sind standardisiert. Es können nur Studienzentren teilnehmen, die hinreichend Erfahrung mit der Standarddiagnostik der AML haben. Für die Therapieentscheidung wichtige Befunde, wie Molekulardiagnostik und HLA-Typisierung werden standardisiert in der Studienzentrale von akkreditierten Labors durchgeführt.

16.2 Kontrolle des Studienablaufs und der Datenqualität

Der Studienablauf und die dokumentierten Daten werden anhand der Dokumentationsbögen kontinuierlich auf offensichtliche Protokollverstöße und Plausibilität in der Studienzentrale geprüft. Weiterhin ist ein stichprobenartiges Monitoring der Originaldaten und der dazugehörigen Dokumentationsbögen vorgesehen. Dieses Monitoring soll in jedem Zentrum einmal pro Jahr stattfinden und wird von einem Mitarbeiter des KKS-Dresden durchgeführt. Es ist vorgesehen, dass pro eingebrachter fünf Patienten ein Patient für dieses Monitoring von der Studienzentrale ausgewählt wird.

Der Zugang des Monitors zu den Studienunterlagen und Patientenakten wurde von jedem teilnehmenden Zentrum in der Prüfervereinbarung zugesichert (siehe Anhang 3).

Der Monitor überprüft folgende Qualitätsindikatoren zum Studienablauf aller eingeschlossenen Patienten:

- Einhaltung der Auswahlkriterien,
- Einhaltung des Randomisationsprinzips,
- Einhaltung der protokollgemäßen Behandlung,
- Einhaltung der Bewertungstermine.

Zur Kontrolle der Datenqualität wird stichprobenartig bei einem pro fünf eingeschlossenen Patienten Folgendes durchgeführt:

- formale Prüfung aller in den Dokumentationsbögen erfassten Merkmale und Messgrößen
- korrekte Übertragung von Krankenblatt Daten in die Dokumentationsbögen
(Source Data Verification)

Die Patienten der Stichprobe werden von der Studienzentrale zufallsmäßig ausgewählt.

Eine übergeordnete Referenzbegutachtung der Studie ist im Rahmen des Kompetenznetzwerkes „Akute und chronische Leukämien“ vorgesehen. Die dort teilnehmenden Studien haben sich verpflichtet gegenseitig Begutachtungen von Patienten im gemeinsamen Referenzarm vorzunehmen.

17 Ethische Grundlagen

17.1 Deklaration von Helsinki

Die Durchführung der Studie geschieht in Übereinstimmung mit der Revision der Deklaration von Helsinki im Jahre 1996, Sommerset West, Republic of South Africa (siehe Anhang 2).

17.2 Ethikkommission

Studienprotokoll, Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden der für den Studienleiter zuständigen Ethikkommission des Universitätsklinikums Dresdens zur Begutachtung vorgelegt. Ein zustimmendes Votum wurde am 20.10.2003 erteilt (siehe Anhang 2 - Ethikvotum).

Die Ethikkommission wird vom Studienleiter über alle Änderungen im Studienprotokoll, die die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen könnten, umgehend informiert. Ferner wird die Kommission über alle dem Studienleiter gemeldeten schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse sowie über das reguläre oder vorzeitige Ende der Studie unterrichtet.

Darüber hinaus liegt es in der Verantwortung des leitenden Arztes eines teilnehmenden Studienzentrums, die Zustimmung der lokalen Ethikkommission einzuholen und die Teilnahme am Studienprotokoll den zuständigen lokalen Einrichtungen und Behörden anzuzeigen. Auf das Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Dresden kann dabei Bezug genommen werden. Ggf. ist es erforderlich die lokale Kommission wie oben über Protokolländerungen, unerwünschte Ereignisse und den Abschluss der Studie zu informieren.

17.3 Aufklärung der Patienten

Vor Aufnahme in die Studie wird jeder Patient vom behandelnden Arzt über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie informiert.

17.4 Einwilligung zur Studienteilnahme

Jeder Patient muss seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erklären. Dem Patienten muss dabei ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, um vor der Einleitung von Studienmaßnahmen über seine Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären.

Die Einwilligungserklärung wird vom Patienten und vom behandelnden Arzt unterzeichnet. Ist der Patient nicht in der Lage, eigenhändig zu unterschreiben, muss ein Zeuge die erfolgte mündliche Aufklärung durch Unterschrift bestätigen.

Bei Minderjährigen ist die Unterschrift des Erziehungsberechtigten erforderlich.

Ein Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sind als Anhang 4 beigelegt. Äußere Form und Text sind den Gepflogenheiten des jeweiligen Studienzentrums anzupassen. Auf Anforderung sind die endgültigen Formblätter der zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorzulegen.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung liegen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verbleibt beim Prüfarzt, das andere ist dem Patienten auszuhändigen.

Für die autologe und allogene Stammzelltransplantation werden die betreffenden Patienten nochmals separat aufgeklärt. Es wird hierzu die Patienteninformation des jeweiligen Transplantationszentrums verwendet. Der Patient muss vor Transplantation die Einwilligungserklärung des jeweiligen Transplantationszentrums unterschreiben.

17.5 Verwendung, Speicherung und Weitergabe von Daten

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über die Patienten erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt die Einwilligung jedes Patienten voraus.

Die Patienten werden darüber informiert, dass:

- ihre im Rahmen dieser Studie erhobenen krankheitsbezogenen Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und einschließlich von Namen und Geburtsdatum an die Studienzentrale in Dresden weitergegeben werden. Die dort beschäftigten Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden.
- die oben genannten Daten ohne Namensnennung an die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-

zinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie, sowie an das zentrale biometrische Institut der deutschen Intergrupstudie in München zur Durchführung spezieller Auswertungen weitergegeben werden

- ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen inländischen (und/oder ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in ihre beim Studienarzt oder in der Studienzentrale vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinden sie den Studienarzt sowie die Studienzentrale von der ärztlichen Schweigepflicht.

18 Gesetzliche und administrative Regelungen

18.1 Good Clinical Practice (GCP)

Die Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis (s. ICH-GCP: International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practice), gültig seit dem 17.1.1997 werden berücksichtigt.

18.2 Gesetzliche Grundlagen

Die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987), die Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG 1976, zuletzt geändert 1998) und die Arzneimittelprüfrichtlinien (1999) werden eingehalten.

Der Leiter der Studie kann eine mehrjährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vorweisen. Das Protokoll wurde am 16.07.2004 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorgelegt (Vorlagennummer: 4022357).

Die Anzeige der Studie bei den zuständigen Regierungspräsidien wird vom Studienleiter und den Leitern der jeweiligen lokalen Studienzentren vorgenommen.

18.3 Patientenversicherung

Für die vorliegende klinische Untersuchung besteht Versicherungsschutz bei Alte Leipziger Versicherung AG, Alte Leipziger-Platz 1, 61440 Oberursel, Versicherungsschein: 20-770-970 993 (siehe Anhang 2).

18.4 Abschlussbericht und Publikation

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird ein integrierter Bericht von der Studienzentrale in Zusammenarbeit mit dem zuständigen Biometriker erstellt.

Diese Ausführungen enthalten den klinischen Bericht, den statistischen Bericht, Einzelwerttabellen und die Schlussfolgerungen. Er wird vom Studienleiter, den Mitgliedern des Protokollkomitees und dem Biometriker unterschrieben.

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen.

Als Autoren von Publikationen der Studienergebnisse werden die Mitglieder des Protokollkomitees sowie der zuständige Biometriker geführt. Die Autoren müssen der Veröffentlichung zustimmen. Alle anderen

beteiligten Prüfarzte, die namentlich zu benennen sind, werden im Appendix aufgeführt. Bei besonderer klinischer Relevanz können auch Zwischenergebnisse veröffentlicht werden.

Die Publikation der wissenschaftlichen Begleitforschung erfolgt durch die jeweils forschenden Ärzte und Zentren.

18.5 Einhaltung des Protokolls und Protokolländerungen

Das Studienprotokoll ist genau einzuhalten. Jede vom Prüfarzt zu vertretende Abweichung von den vorgesehenen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen oder -zeitpunkten ist zu dokumentieren und zu begründen (z.B. Notfallmaßnahmen).

Protokoll-Amendments (Änderungen und Ergänzungen) werden vom Studienleiter und dem Protokollkomitee veranlasst und autorisiert. Die teilnehmenden Zentren (Chef-, Studienarzt) werden schriftlich informiert. Der verantwortliche Mitarbeiter wird gebeten, das Amendment an alle in der Klinik an der AML-Studientherapie beteiligten Kollegen weiterzureichen.

19 Literatur

- (1) Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998; 92(7):2322-2333.
- (2) Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96(13):4075-4083.
- (3) Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100(13):4325-4336.
- (4) Schakel U, Schaich M, Mohr B, Soucek S, Pascheberg U, Gramatzki M, Neubauer A, Ehninger G. Prognostic significance of specific cytogenetic abnormalities in adult acute myeloid leukemia: interim analysis of the SHG AML96 study. *Blood* 96[11], 197b. 2000.
- (5) Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, Patil SR, Davey FR, Berg DT, Schiffer CA, Arthur DC, Mayer RJ. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58(18):4173-4179.
- (6) Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, Qumsiyeh M, Moore JO, Mayer RJ, Davey F, Schiffer CA, Bloomfield CD. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999; 17(12):3767-3775.
- (7) Fenaux P, Chomienne C, Degos L. Acute promyelocytic leukemia: biology and treatment. *Semin Oncol* 1997; 24(1):92-102.
- (8) Schaich M, Harbich-Brutscher E, Pascheberg U, Mohr B, Soucek S, Ehninger G, Illmer T. Association of specific cytogenetic aberrations with *mdr1* gene expression in adult myeloid leukemia and its implication in treatment outcome. *Haematologica* 2002; 87(5):455-464.
- (9) Schaich M, Soucek S, Ehninger G, Illmer T. Quantitative *mdr1* gene expression predicts relapse in adult AML with t(8;21). *Blood* 100[11], 748a. 2002.
- (10) Ferrant A, Labopin M, Frassoni F, Prentice HG, Cahn JY, Blaise D, Reiffers J, Visani G, Sanz MA, Boogaerts MA, Lowenberg B, Gorin NC. Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European Group for Blood and Marrow Transplantation study. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 1997; 90(8):2931-2938.

- (11) Gale RP, Horowitz MM, Weiner RS, Ash RC, Atkinson K, Babu R, Dicke KA, Klein JP, Lowenberg B, Reiffers J, . Impact of cytogenetic abnormalities on outcome of bone marrow transplants in acute myelogenous leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(2):203-208.
- (12) Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, Hann IM, Rees JK, Gray RG, Wheatley K. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 1998; 351(9104):700-708.
- (13) Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, Harrison G. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002; 118(2):385-400.
- (14) Suciú S, Mandelli F, De Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, De Rosa G, Belhabri A, Giustolisi R, Delarue R, Liso V, Mirto S, Leone G, Bourhis JH, Fioritoni G, Jehn U, Amadori S, Fazi P, Hagemeijer A, Willemze R. Allogeneic compared to autologous stem cell transplantation in the treatment of patients < 46 years old with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention to treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood* 2003.
- (15) Platzbecker U, Thiede C, Freiberg-Richter J, Rollig C, Helwig A, Schakel U, Mohr B, Schaich M, Ehninger G, Bornhauser M. Early allogeneic blood stem cell transplantation after modified conditioning therapy during marrow aplasia: stable remission in high-risk acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(5):543-546.
- (16) Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schakel U, Platzbecker U, Wermke M, Bornhauser M, Ritter M, Neubauer A, Ehninger G, Illmer T. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; 99(12):4326-4335.
- (17) Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, Walker H, Wheatley K, Bowen DT, Burnett AK, Goldstone AH, Linch DC. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001; 98(6):1752-1759.
- (18) Schnittger S, Schoch C, Dugas M, Kern W, Staib P, Wuchter C, Löffler H, Sauerland CM, Serve H, Buchner T, Haferlach T, Hiddemann W. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002; 100(1):59-66.
- (19) Thiede C, Steudel C, Illmer T, Schaich M, Schakel U, Bornhauser M, Ehninger G. Treatment of FLT3-ITD positive acute myelogenous leukemia with allogeneic and autologous stem cell transplantation - results in 175 patients. *Blood* 100[11], 747a. 2002.
- (20) Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, Sauerland MC, Berdel W, Buchner T, Hiddemann W. 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* 2003; 101(1):64-70.

- (21) Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS, Whitman SP, Archer KJ, Marcucci G, Caligiuri MA, Carroll AJ, Vardiman JW, Powell BL, Allen SL, Moore JO, Larson RA, Kolitz JE, De La CA, Bloomfield CD. BAALC expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: a cancer and leukemia group B study. *Blood* 2003.
- (22) Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, Cayuela JM, Tigaud I, de Botton S, Thomas X, Raffoux E, Lamandin C, Castaigne S, Fenaux P, Dombret H. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood* 2002; 100(8):2717-2723.
- (23) Ehninger G, Schakel U, Soucek S, Bornhauser M, Schaich M. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in de novo AML patients ≤ 60 years with intermediate risk cytogenetics. *Blood* 96[11], 843a. 2000.
- (24) Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E, III. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331(14):896-903.
- (25) Burnett A, Wheatley K, Goldstone A, Gibson B, Webb D, Prentice AG, Milligan DW. MRC AML12: A comparison of ADE vs MAE and S-DAT vs H-DAT +/- retinoic acid for induction and four vs five total courses using chemotherapy or stem cell transplant in consolidation in 3459 patients under 60 years with AML. *Blood* 100[11], 155a. 2002.
- (26) Arlin Z, Case DC, Jr., Moore J, Wiernik P, Feldman E, Saletan S, Desai P, Sia L, Cartwright K. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). Lederle Cooperative Group. *Leukemia* 1990; 4(3):177-183.
- (27) Pavlovsky S, Gonzalez LJ, Garcia Martinez MA, Sobrevilla P, Eppinger-Helft M, Marin A, Lopez-Hernandez M, Fernandez I, Rubio ME, Ibarra S, . A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 1994; 69(1):11-15.
- (28) Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Loffler H, Gassmann W, Haferlach T, Fonatsch C, Haase D, Schoch C, Hossfeld D, Lengfelder E, Aul C, Heyll A, Maschmeyer G, Ludwig WD, Sauerland MC, Heinecke A. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999; 93(12):4116-4124.
- (29) Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Bradstock K, Lowenthal RM. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma* 1998; 28(3-4):315-327.
- (30) Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR, Grever M. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996; 88(8):2841-2851.
- (31) Keating S, Suci S, De Witte T, Zittoun R, Mandelli F, Belhabri A, Amadori S, Fibbe W, Gallo E, Fillet G, Varet B, Meloni G, Hagemeijer A, Fazi P, Solbu G, Willemze R. The stem cell mobilizing capacity of patients with acute myeloid leukemia in complete remission correlates with relapse risk: results of the EORTC-GIMEMA AML-10 trial. *Leukemia* 2003; 17(1):60-67.

- (32) Ehninger G, Aulitzky WE, Bodenstein H, Huhn D, Gramatzki M, Kuse R, Knigge O, Koch R, Leimer L, Link H, Neubauer A, Schaefer-Eckart K, Schaich M, Schmitz N, Soucek S, Wandt H, Wilhelm M, for the SHG AML96 study group. A randomized comparison of two Ara-C doses (12g/m² vs 36g/m² total dose) as consolidation therapy in patients aged under 60 years with de novo AML. *Blood* 98[11], 597a. 2001.
- (33) Buchner T, Dohner H, Ehninger G, Ganser A, Hasford J. Up-front randomization and common standard arm: a proposal for comparing AML treatment strategies between different studies. *Leuk Res* 2002; 26(12):1073-1075.
- (34) Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, Head DR, Wiernik PH. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339(23):1649-1656.
- (35) Bortin MM, Gale RP, Kay HE, Rimm AA. Bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. Factors associated with early mortality. *JAMA* 1983; 249(9):1166-1175.
- (36) Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED. Long-term follow-up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 92(4):1455-1456.
- (37) Sayer HG, Kroger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart K, Schwerdtfeger R, Siegert W, Runde V, Theuser C, Martin H, Schetelig J, Beelen DW, Fauser A, Kienast J, Hoffken K, Ehninger G, Bornhauser M. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(12):1089-1095.
- (38) McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, Chauncey TR, Gooley TA, Hegenbart U, Nash RA, Radich J, Wagner JL, Minor S, Appelbaum FR, Bensinger WI, Bryant E, Flowers ME, Georges GE, Grumet FC, Kiem HP, Torok-Storb B, Yu C, Blume KG, Storb RF. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97(11):3390-3400.
- (39) Giralt S, Anagnostopoulos A, Shahjahan M, Champlin R, Anagnostopoulos A, Shahjahan M. Nonablative stem cell transplantation for older patients with acute leukemias and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2002; 39(1):57-62.
- (40) Bornhauser M, Thiede C, Schuler U, Platzbecker U, Freiberg-Richter J, Helwig A, Plettig R, Rollig C, Naumann R, Kroschinsky F, Neubauer A, Ehninger G. Dose-reduced conditioning for allogeneic blood stem cell transplantation: durable engraftment without antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(2):119-125.
- (41) Bornhauser M, Thiede C, Platzbecker U, Jenke A, Helwig A, Plettig R, Freiberg-Richter J, Rollig C, Geissler G, Lutterbeck K, Oelschlagel U, Ehninger G. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res* 2001; 7(8):2254-2262.
- (42) Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1480-1484.
- (43) Socie G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ, Remberger M, Deeg HJ, Ruutu T, Michallet M, Sullivan KM, Chevret S. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 2001; 98(13):3569-3574.

- (44) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting--Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000; 1(1):53-66.
- (45) Pocock SJ. *Clinical Trials*. Chichester: Wiley, 1995.
- (46) Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18(4):295-304.
- (47) Link H, Blumenstengel K, Bohme A, Cornely O, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auperin A. Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Arbeitsgruppe Interventionstherapie bei unerklärtem Fieber der Arbeitsgemeinschaft Supportivtherapie (AK-SUPPO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). <http://www.DGHO-Infektionen.de> 2. aktualisierte Fassung. 2001.
- (48) Heidemann H. Prevention of amphotericin B nephrotoxicity: the effect of salt loading and flucytosine. *Mykosen Suppl* 1988; 2:39-44.
- (49) Boogaerts MA, Maertens J, Van Der GR, Bosly A, Michaux JM, Van Hoof A, Cleeren M, Wostenborghs R, De Beule K. Pharmacokinetics and safety of a 7-day administration of intravenous itraconazole followed by a 14-day administration of itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(3):981-985.
- (50) Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, De Beule K. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis* 2001; 33(8):e83-e90.
- (51) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347(6):408-415.
- (52) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdiere M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346(4):225-234.
- (53) Chandrasekar PH, Manavathu E. Voriconazole: A second-generation triazole. *Drugs Today (Barc)* 2001; 37(2):135-148.
- (54) Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34(5):563-571.
- (55) Meyer P, Adam D, Hiddemann W, Link H, Maschmeyer G, Helmerking M. Interventionstherapie von Infektionen und Fieber unklarer Genese bei neutropenischen Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen. *Zeitschrift für antimikrobielle Chemotherapie* 1992; 10:1-28.

- (56) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347(25):2020-2029.
- (57) Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328(18):1323-1332.
- (58) Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341(12):893-900.
- (59) Maschmeyer G, Hiddemann W, Link H, Cornely OA, Buchheidt D, Glass B, Adam D. Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann Hematol* 1997; 75(1-2):9-16.
- (60) Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 1994; 69(5):231-243.
- (61) Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, Schmitt J, Adam D. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer* 1994; 73(9):2296-2304.
- (62) Bohme A, Karthaus M, Einsele H, Ruhnke M, Sudhoff T, Buchheidt D, Enzensberger R, Szelenyi H, Glasmacher A, Just-Nubling G, Gumbel H. [Diagnosis of systemic fungal infections in hematology. Standard recommendations of the Working Group for Infections in Hematology and Oncology of the German Association for Hematology and Oncology]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124 Suppl 1:S24-S30.
- (63) Buchheidt D, Bohme A, Cornely O, Fatkenheuer G, Fuhr HG, Heussel G, Junghans C, Karthaus M, Kellner O, Kern WV, Schiel X, Sezer O, Sudhoff T, Szelenyi H. [Documented infections during neutropenia--therapeutic and diagnostic recommendations. Study Group of Infections in Hematology and Oncology--Expert Group of the German Society for Hematology and Oncology]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126(39):1085-1090.
- (64) Link H, Blumenstengel K, Bohme A, Cornely O, Kellner O, Nowrousian MR, Ostermann H, Schiel X, Wilhelm M. [Antimicrobial therapy for fever of unknown origin in neutropenia. Standard recommendations of the Work Group of Infections in Hematology and Oncology of the German Association of Hematology and Oncology]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124 Suppl 1:S3-S8.
- (65) Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Holler E. [Diagnosis and therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients. Standard recommendations of the Work Group of Infections in Hematology and Oncology of the German Association of Hematology and Oncology]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124 Suppl 1:S18-S23.
- (66) Maschmeyer G, Hertenstein B, Glass B, Schiel X. [Interventional antimicrobial therapy for febrile complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Standard recommendations of the Work Group of Infections in Hematology and Oncology of the German Association of Hematology and Oncology]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124 Suppl 1:S9-13.
- (67) Ostermann H, Derigs HG, Heussel G, Kern WV, Kiehl M, Kienast J, Mesters R, Schiel X, Schumann RR, Weiss M. [Sepsis in neutropenia. Standard recommendations of the Work Group of Infections in Hematology and Oncology of the German Association for Hematology and Oncology]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124 Suppl 1:S14-S17.

- (68) Fatkenheuer G, Buchheidt D, Fuhr HG, Heussel G, Junghanss C, Karthaus M, Kellner O, Kern WV, Kistro J, Sezer O, Sudhoff T, Szelenyi H. [Venous catheter-associated infections in patients with neutropenia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126(4):89-95.
- (69) Alangaden G, Chandrasekar PH, Bailey E, Khaliq Y. Antifungal prophylaxis with low-dose fluconazole during bone marrow transplantation. The Bone Marrow Transplantation Team. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(6):919-924.
- (70) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6):730-751.
- (71) Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gackle R, Geer T, Harms P, Loffler B, Ohl S, Otremba B, Raab M, Schonrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10⁹/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10⁹/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91(10):3601-3606.
- (72) Petersdorf E, Anasetti C, Martin PJ, Woolfrey A, Smith A, Mickelson E, Malkki M, Lin MT, Hansen JA. Genomics of unrelated-donor hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Immunol* 2001; 13(5):582-589.
- (73) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33(4):451-458.
- (74) Hanel M, Friedrichsen K, Hanel A, Herbst R, Morgner A, Nesper S, Nicklisch M, Teich M, Ehninger G, Fiedler F. Mito-flag as salvage therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2001; 24(4):356-360.
- (75) Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, LoCocco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Löwenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642-4649.
- (76) Cary NC. SAS/STAT User Guide Version 8. SAS Institute Inc., 1999.
- (77) Marubini F, Valsecci MG. Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies. Chichester: Wiley, 1995.
- (78) Machin D, Campbell MJ. Statistical Tables for the Design of Clinical Trials. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1987.