

**Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Einfluss von Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben von Patienten mit  
akuter myeloischer Leukämie**

-

**Evaluation drei verschiedener Komorbiditätenscores**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Friederike Hitz

geboren am 04.05.1990 in Neuruppin

Betreuer: PD Dr. med Lutz P. Müller

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. Dr. L. P. Müller

2. Prof. Dr. C Röllig, Dresden

3. Prof. Dr. J-H Klusmann

07.05.2019

31.01.2020

## Referat

Die vorliegende Arbeit diente der Untersuchung des Zusammenhangs von Komorbiditäten und dem Gesamtüberleben von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML). Eingeschlossen wurden alle am Universitätsklinikum Halle (Saale) erstdiagnostizierten Patienten mit AML im Zeitraum zwischen 1996 und 2012. Retrospektiv wurden von 194 Patienten Patienten-, Krankheits-, und Therapiecharakteristika erhoben und deskriptiv ausgewertet. Die Patienten wurden im Median über 9 Monate nachverfolgt. Neben den bekannten Risikofaktoren wie Alter, Zytogenetik und ECOG-Performance Status (PS), wurde der Einfluss von Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben untersucht. Dazu wurden der Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI), die Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) und die Cumulative Illness Rating Scale Geriatrics (CIRS-G) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für alle Patienten erhoben. Die häufigsten Komorbiditäten im Kollektiv waren kardiovaskuläre Erkrankungen (59.8%), Infektionen (57.7%), Lebererkrankungen (45.9%) und eine vorangegangene Tumorerkrankung (39.2%). Das mediane Gesamtüberleben betrug 17 Monate. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass für jeden der drei Komorbiditätenscores die Gesamtschwere aller einzelnen Komorbiditäten eines Patienten mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben assoziiert war. Für Patienten mit niedrigem HCT-CI betrug das mediane Überleben 22 Monate, während Patienten mit hohem HCT-CI im Median 12 Monate lebten. Für Patienten mit einem niedrigem CIRS-G betrug das mediane Überleben 17 Monate im Vergleich zu Patienten mit hohem CIRS-G, die im Median 12 Monate lebten. Für Patienten ohne Komorbiditäten wurde das mediane Überleben für beide Scores nicht erreicht. Für den ACE-27 betrug das mediane Überleben für Patienten ohne Komorbiditäten 96, für die Niedrigrisikogruppe 18 und für die Hochrisikogruppe 8 Monate. Auch im multivariaten Modell blieb diese signifikante Assoziation für den ACE-27 unabhängig von den Risikofaktoren Alter, Zytogenetik und ECOG-PS bestehen. Moderate und schwere Komorbiditäten erwiesen sich als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. So hatten Patienten mit moderaten ein 2,3-fach erhöhtes und Patienten mit schweren Komorbiditäten sogar ein 3,4-fach erhöhtes Risiko zu Versterben. Im Kontext anderer Studien zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass eine umfassende Erhebung von Komorbiditäten mittels Scores helfen könnte die Prognoseabschätzung von Patienten mit AML zu verbessern. Insbesondere könnte es gelingen Patienten zu identifizieren, die nicht von einer intensiven Therapie profitieren.

Hitz, Friederike: Einfluss von Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie- Evaluation drei verschiedener Komorbiditätenscores, Halle (Saale), Med. Fak., Diss., 68 Seiten, 2019

## I Inhaltsverzeichnis

Referat

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Akute myeloische Leukämie	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.3 Klinik	2
1.1.4 Diagnostik und Klassifikation	2
1.1.5 Therapie	4
1.2 Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung	5
1.2.1 Krankheitsbezogene Risikofaktoren	5
1.2.2 Patientenspezifische Risikofaktoren	7
1.2.3 Prognostische Modelle zur Risikostratifizierung	8
1.3 Komorbidität	9
1.3.1 Definition	9
1.3.2 Klinische Bedeutung von Komorbidität	10
1.3.3 Instrumente zur Erfassung von Komorbiditäten	10
2 Zielstellung	15
3 Methoden	16
3.1 Datenerfassung	16
3.2 Patientencharakteristika	16
3.3 Krankheitscharakteristika	16
3.4 Therapiecharakteristika	17
3.5 Erfassung der Komorbiditäten	17
3.6 Statistik	18
4 Ergebnisse	19
4.1 Patientencharakteristika	19
4.2 Krankheitscharakteristika	19
4.3 Therapiecharakteristika	21
4.3.1 Therapieschemata	21
4.3.2 Therapieansprechen	22
4.4 Häufigkeit von Komorbiditäten	23
4.4.1 HCT-CI	24
4.4.2 ACE-27	25
4.4.3 CIRS-G	25
4.4.4 Zusammenfassende Darstellung der Komorbiditätenscores	26

4.5	Schweregradeinteilungen der Komorbiditätenscores	28
4.6	Assoziation verschiedener Einflussfaktoren mit dem Gesamtüberleben	29
4.6.1	Assoziation patientenspezifischer Faktoren mit dem Gesamtüberleben	29
4.6.2	Assoziation krankheitsspezifischer Faktoren mit dem Gesamtüberleben	30
4.6.3	Assoziation therapiebedingter Faktoren mit dem Gesamtüberleben	33
4.6.4	Assoziation einzelner Komorbiditäten mit dem Gesamtüberleben	34
4.6.5	Assoziation von HCT-CI, ACE-27, CIRS-G mit dem Gesamtüberleben	38
4.7	Analyse von Faktoren mit Einfluss auf die Prognose	40
4.7.1	Univariate Analyse	40
4.7.2	Multivariate Analyse	42
5	Diskussion	44
5.1	Wesentliche Ergebnisse der Arbeit	44
5.2	Evaluation des Patientenkollektivs	45
5.3	Gesamtüberleben und Prognosefaktoren	47
5.3.1	Patientenspezifische Faktoren	47
5.3.2	Krankheitsspezifische Faktoren	48
5.4	Gesamtüberleben und Komorbiditäten	50
5.4.1	Auswahl der untersuchten Komorbiditätenscores	51
5.4.2	Assoziation einzelner Komorbiditäten mit dem Gesamtüberleben	53
5.4.3	Assoziation der Komorbiditätenscores mit dem Gesamtüberleben	54
5.5	Prognoserelevanz von Komorbiditäten im Kontext anderer Faktoren	55
5.6	Stärken und Limitationen der Arbeit	57
5.7	Ausblick	57
6	Zusammenfassung	59
7	Literaturverzeichnis	61
8	Thesen der Dissertation	68

## II Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation-27
AML	akute myeloische Leukämie
APL	akute Promyelozytenleukämie
AraC	Cytosin-Arabinosid, Cytarabin
ATRA	All-trans-Retinolsäure
BMI	Body-Mass-Index
BP	Blastenpersistenz
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCI	Charlson-Comorbidity-Index
CD	Cluster of Differentiation
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CR	komplette Remission
del	Deletion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	early death, Fröhrtod
ELN	European Leukemia Net
FAB	French-American-British
<i>FLT3</i>	FMS-like tyrosine kinase 3
<i>FLT3</i> -ITD	interne <i>FLT3</i> -Tandemduplikation
ggf.	gegebenenfalls
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
HR	Hazard ratio
inv	Inversion
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
Max.	Maximum
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Min.	Minimum
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
N	Anzahl
n. a.	nicht angegeben

<i>NPM1</i>	Nucleophosmin 1
NOS	not otherwise specified, nicht anderweitig klassifiziert
NS	nicht signifikant
p	p-value, Signifikanzwert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PR	partielle Remission
PS	Performance Status
sAML	sekundäre akute myeloische Leukämie
s. g.	sogenannt
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokation
Tab.	Tabelle
t-AML	therapieassoziierte akute myeloische Leukämie
TRM	therapy related mortality, therapieassoziierte Mortalität
u. a.	unter anderem
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
7+3	7 Tage Cytarabin und 3 Tage Daunorubicin

## **1 Einleitung**

### **1.1 Akute myeloische Leukämie**

#### **1.1.1 Definition**

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine heterogene Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch die Proliferation und Akkumulation unreifer Vorläuferzellen (Blasten) im Knochenmark charakterisiert ist. Pathogenetische Grundlage ist die leukämische Transformation der hämatopoetischen Stammzelle, wodurch es zu einer gesteigerten Vermehrung von myeloischen Blasten kommt, die die Fähigkeit zur Differenzierung verloren haben und durch eine verminderte Apoptose gekennzeichnet sind. Folge der klonalen Vermehrung undifferenzierter Blasten ist die Verdrängung der physiologischen Hämatopoese im Knochenmark, was in Abhängigkeit vom Infiltrationsgrad zu peripheren Zytopenien, wie Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie führt.

#### **1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie**

Die AML ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters. Mehr als die Hälfte der Patienten sind bei Erstdiagnose älter als 65 Jahre [1]. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 68 Jahren [2]. Die Inzidenz beträgt ca. 4 Neuerkrankungen pro 100000 Personen pro Jahr und nimmt mit fortschreitendem Patientenalter zu [3]. Bei Patienten über 70 Jahre liegt die Inzidenz bei 100 Fällen pro 1000000 Personen pro Jahr [2]. Demgegenüber steht, dass ältere Patienten ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben haben. Patienten unter 56 Jahren überleben im Median 19 Monate, wohingegen Patienten über 75 Jahre ein medianes Gesamtüberleben von nur 3,5 Monaten aufweisen [4].

Die Ursachen für die Entstehung einer AML sind bisher noch weitgehend ungeklärt. Es wurden aber verschiedene Faktoren und Auslöser identifiziert, die das Risiko an einer AML zu erkranken, erhöhen. Ein Zusammenhang wurde für Patienten mit erblichen Vorerkrankungen beschrieben. So haben z. B. Patienten mit Trisomie 21 ein 20-fach erhöhtes Risiko an einer AML zu erkranken. Weitere Ursachen sind die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung und verschiedener chemischer Substanzen, u. a. Benzol und andere organische Lösungsmittel, Insektizide und Herbizide. Ein hohes leukämisches Risiko besitzen zudem Zytostatika, typischerweise Alkylanzien und Topoisomerase-II-Hemmer. Eine Leukämie, die nach einer Strahlen- oder Chemotherapie auftritt, wird als therapieassoziierte AML (t-AML) definiert und in der aktuellen World Health Organization (WHO)-Klassifikation als eigene Entität

klassifiziert [5,6] (Tab. 1). Nicht selten zeigt die AML Beziehungen zum myelodysplastischen Syndrom (MDS), etwa durch ein MDS in der Vorgeschichte oder eine MDS-typische Morphologie bzw. Zytogenetik [7] und wird in der WHO-Klassifikation als AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen definiert [5,6] (Tab. 1). Eine AML, die auf dem Boden einer vorangegangenen hämatologischen Erkrankung, wie z. B. eines MDS oder einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN) entsteht oder die Folge einer früheren Chemo- oder Strahlentherapie ist, wird häufig unter dem Begriff sekundäre AML (sAML) subsumiert. Tritt die AML unabhängig und ohne vorhergehende hämatologische Erkrankung auf, spricht man von einer primären oder de novo AML.

### **1.1.3 Klinik**

Die klinische Symptomatik der AML resultiert aus einer progredienten Knochenmarkinsuffizienz mit Verdrängung der normalen Hämatopoese. Zeichen einer Anämie sind Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe und Dyspnoe. Die Thrombozytopenie kann sich durch Hämatomneigung, petechiale Einblutungen an Haut und Schleimhäuten, Menorrhagien oder Epistaxis manifestieren. Eine erhöhte Blutungsneigung kann aber auch durch eine disseminierte intravasale Gerinnungsstörung und Hyperfibrinolyse im Rahmen der AML bedingt sein. Die Granulozytopenie verursacht häufig bakterielle Infektionen oder systemische Mykosen. Bei etwa 60% der Patienten findet sich eine Leukozytose. Bei sehr hohen Leukozytenzahlen tritt mitunter ein Leukostase-Syndrom auf, wobei durch Mikrozirkulationsstörungen pulmonale und neurologische Komplikationen wie Hypoxie, Dyspnoe, Schwindel, Somnolenz bis Koma resultieren. Aleukämische Verläufe mit normaler oder erniedrigter Leukozytenzahl sind seltener und werden häufiger bei älteren Patienten oder bei Patienten mit sAML beobachtet. Gelegentlich können extramedulläre Manifestationen der AML, wie Gingivahyperplasie, Hautinfiltrate, ein Befall des zentralen Nervensystems und Infiltrationen von Leber und Milz auftreten.

### **1.1.4 Diagnostik und Klassifikation**

Die initiale Diagnostik umfasst die zytomorphologische und zytochemische Untersuchung des peripheren Blutes und Knochenmarks. Dies erlaubt die Zuordnung zur myeloischen Reihe und die Einordnung in einer der 7 Subgruppen der French-American-British (FAB)-Klassifikation. Dabei kann die Diagnose AML gestellt werden, wenn im Blut oder Knochenmark mindestens 20% Blasten nachgewiesen werden. Die Immunphänotypisierung ist ein weiterer Bestandteil in der Diagnostik der AML. Damit wird die Expression von bestimmten Antigenen auf der Zelloberfläche analysiert, was die Bestimmung der exakten Linienzugehörigkeit (myeloisch versus lymphatisch)



ermöglicht und die Identifikation von Markerprofilen zur Etablierung einer minimalen Resterkrankung erlaubt. Ergänzt wird die Diagnostik der AML durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen. Mittels konventioneller Chromosomenanalyse lassen sich bei der AML in ca. 50% der Fälle strukturelle Chromosomenaberrationen nachweisen [9]. Zu den häufigsten zählen balancierte Veränderungen, die meist Folge einer Translokation oder Inversion sind und auf molekularer Ebene zu leukämiespezifischen Fusionsgenen führen, numerische Veränderungen, wie z. B. Deletionen, Monosomien oder Trisomien sowie komplexe Veränderungen mit mehr als drei rekurrenten Chromosomenaberrationen [10,11]. Bei ca. 40 bis 50% der AML-Patienten mit normalem Karyotyp lassen sich mit Hilfe molekulargenetischer Techniken in über 80% relevante somatische Mutationen nachweisen. Häufig finden sich Mutationen im *Nukleophosmin 1 (NPM1)*-Gen, in Genen für myeloische Transkriptionsfaktoren (*CEBPA*, *RUNX*) und Tumorsuppressorgenen (*TP53*, *WT1*) sowie aktivierende Mutationen in der Signaltransduktion (*FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*) [9,11]. Die aktuelle WHO-Klassifikation der AML ist in Tab. 1 dargestellt. Die WHO-Klassifikation umfasst daher seit 2008 eine AML-Subgruppe, die sich allein über das Auftreten bestimmter wiederkehrender genetischer Aberrationen definiert und deren Diagnose auch ohne den Nachweis von 20% Blasten im Knochenmark gestellt werden kann [12].

**Tab. 1: WHO-Klassifikation der AML [5]**

Subgruppe mit Spezifikation
AML mit wiederkehrenden genetischen Aberrationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML mit t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></li> <li>• AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i></li> <li>• Akute Promyelozytenleukämie (APL) mit t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i></li> <li>• AML mit t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-KMT2A</i></li> <li>• AML mit t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i></li> <li>• AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i></li> <li>• AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i></li> <li>• <u>Provisorische Entität</u>: AML mit <i>BCR-ABL1</i></li> <li>• AML mit mutiertem <i>NPM1</i></li> <li>• AML mit biallelischer Mutationen von <i>CEBPA</i></li> <li>• <u>Provisorische Entität</u>: AML mit mutiertem <i>RUNX1</i></li> </ul>
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen
Therapiessoziierte myeloische Neoplasien
AML, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)
Myeloisches Sarkom
Myeloische Down-Syndrom-assoziierte Proliferation
Akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit

### 1.1.5 Therapie

Prinzipiell wird zwischen einer intensiven Chemotherapie mit ggf. konsolidierender allogener Stammzelltransplantation (SZT), einer nicht-intensiven, palliativen Chemotherapie und einer rein supportiven Therapie unterschieden. Nur die intensive Chemotherapie bietet die Möglichkeit auf ein langfristiges Überleben. Durch die Applikation von ein oder zwei Zyklen einer Induktionstherapie wird versucht eine komplette Remission (CR) zu erreichen. Als Standardschema hat sich die Kombination aus einer dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins und 7 Tage Cytarabin, s. g. „7+3“ Schema etabliert. Für Patienten die eine CR erreichen, schließt sich eine Konsolidierungstherapie an, mit dem Ziel ein Rezidiv zu verhindern. Diese kann in Form einer Chemotherapie mit hoch bzw. intermediär dosiertem Cytarabin oder einer allogenen SZT erfolgen. Die Wahl richtet sich dabei nach dem Risikoprofil der AML, insbesondere nach der Zytogenetik und Molekulargenetik und dem Allgemeinzustand des Patienten. Im Rezidivfall oder bei Versagen der Induktionstherapie erfolgt meist eine remissionsinduzierende Reinduktionstherapie, gefolgt von einer allogenen SZT.

Das Ziel der palliativen Therapie besteht in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität. Patienten, bei denen aufgrund von bestimmten Begleiterkrankungen keine intensive Therapie durchgeführt werden kann oder bei älteren Patienten mit geringen Heilungschancen aufgrund einer ungünstigen Zytogenetik, kann durch eine weniger intensive Therapie eine gewisse Symptomkontrolle und Krankheitsstabilität erreicht werden. Neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl, werden AML-spezifischere Therapien, u. a. hypomethylierende Substanzen wie Azazytidin oder Decitabin sowie niedrig dosiertes Cytarabin angewendet. Die supportive Therapie beinhaltet die reine Symptomlinderung im Sinne des Erhaltens von Lebensqualität ohne Lebensverlängerung und umfasst u. a. die Prophylaxe und Therapie von Infektionen, die Transfusion von Blut- und Blutprodukten oder die adäquate Behandlung von Schmerzen. Die Wahl der geeigneten Therapie, insbesondere die Entscheidung zwischen intensiver Therapie und nicht-intensiver Therapie erfolgt dabei unter Berücksichtigung der individuellen patienten- und krankheitsspezifischen Risikofaktoren.

## **1.2 Prognosefaktoren und Risikostratifizierung**

Die Prognose von Patienten mit AML ist von verschiedenen Faktoren abhängig, die in patientenbezogene und krankheitsbezogene Risikofaktoren unterschieden werden können [10].

### **1.2.1 Krankheitsbezogene Risikofaktoren**

Zu den wichtigsten AML-assoziierten Risikofaktoren zählen u. a. die Höhe der Leukozyten, ein vorangegangenes MDS / MPN bzw. eine vorausgegangene zytotoxische Therapie (sAML) sowie zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen des leukämischen Zellklons [13]. Der Karyotyp leukämischer Zellen ist dabei einer der stärksten prognostischen Faktoren für das Ansprechen auf die Induktionstherapie und das Gesamtüberleben von AML-Patienten [14]. Prognostisch relevante zytogenetische Veränderungen werden daher nach der European Leukemia Net (ELN)-Klassifikation von 2017 in die drei Risikogruppen günstig, intermediär und ungünstig unterteilt [6] (Tab. 2). Demnach haben unter 60-jährige Patienten mit günstiger Zytogenetik eine 5-Jahres-Überlebensrate von 52%, während Patienten mit ungünstiger Zytogenetik lediglich eine Rate von 14% aufweisen [15]. Zudem wurden in den letzten Jahren zahlreiche molekulare Veränderungen als prognostische und prädiktive Marker identifiziert und in die ELN-Klassifikation implementiert. Dazu zählen die drei molekularen Marker *NPM1*, *CEBPA* und *FLT3*. Erst kürzlich wurden weitere prognostisch relevante Marker (z. B. *RUNX*, *AXSL1* und *TP53*) entdeckt, die mit einer

schlechten Prognose assoziiert sind. Auch diese finden sich in der ELN-Klassifikation wieder. Vor Einführung dieser komplexen molekularpathologischen Differenzierung der AML erfolgte die Risikostratifizierung vor allem anhand der Zytogenetik und der Genese der AML (de novo vs. sAML). Da diese molekularbiologischen Analysen erst im Verlauf des Beobachtungszeitraumes am Universitätsklinikum in Halle etabliert wurden, erfolgte die Risikostratifizierung in dieser Arbeit nur anhand der Zytogenetik, sofern diese verfügbar war.

Weitere krankheitsspezifische Faktoren, die als prognostisch relevant beschrieben werden, sind u. a. das Vorhandensein einer Splenomegalie, eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) und der Anteil der Knochenmarkblasten [16,17,18]. Die Studienergebnissen hierzu sind jedoch inkongruent [10].

**Tab. 2: Molekular-zytogenetische Risikogruppen gemäß ELN-Klassifikation [6]**

Risikogruppe	Genetische Veränderung
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>niedrig(*)</sup> Biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i>
	Mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>hoch(*)</sup> Wildtyp- <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>niedrig(*)</sup>
Intermediär	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-KMT2A</i> nicht als günstig oder ungünstig eingestufte zytogenetische Abberationen
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> -Genumlagerung t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM (EVI1)</i> -5 oder del(5q); -7; -17/abnormal(17p) komplexer Karyotyp (≥ Abberationen), monosomaler Karyotyp Wildtyp <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>hoch(*)</sup> Mutiertes <i>RUNX1</i> Mutiertes <i>ASXL1</i> Mutiertes <i>TP53</i>

del: Deletion; inv: Inversion; t: Translokation; (\*): Mutant-Wildtyp-Allel Quotient

### 1.2.2 Patientenspezifische Risikofaktoren

Während krankheitsbezogene Risikofaktoren vor allem das Therapieansprechen und die Therapieresistenz auf eine konventionelle Therapie bestimmen, haben

patientenbezogene Faktoren wie höheres Alter, Begleiterkrankungen und der Allgemeinzustand, Einfluss auf die therapieassoziierte Mortalität (TRM). Patientenspezifische Risikofaktoren werden im höheren Lebensalter zunehmend relevanter. Ein höheres Lebensalter bei Erstdiagnose ist einer der stärksten unabhängigen prognostischen Faktoren sowohl für das Therapieansprechen als auch für das Gesamtüberleben [10,13]. Auch nach Berücksichtigung anderer Risikofaktoren wie der Zytogenetik bzw. molekularer Veränderungen und der Genese der AML haben ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben [17]. Während bei jungen AML-Patienten (< 60 Jahre) mit intensiver Chemotherapie 5-Jahres-Überlebensraten von 30 bis 40% erreicht werden, haben ältere Patienten lediglich 5-Jahres-Überlebensraten von 10 bis 15% [17]. Dies weist darauf hin, dass weitere altersabhängige Faktoren einen Einfluss auf das Überleben von AML-Patienten haben. So stellt u. a. ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten, der zuverlässig mit dem ECOG-Performance Status (PS) abgeschätzt werden kann, einen ungünstigen Prognosefaktor dar. Ein eingeschränkter ECOG-PS korreliert signifikant mit der Frühsterblichkeit nach intensiver Chemotherapie, was durch die höhere Wahrscheinlichkeit für Toxizitäten bedingt ist [13,19]. So haben Patienten mit einem hohen ECOG-PS (3 oder 4 Punkte) eine 30-Tagesmortalität von über 50% [3]. Darüber hinaus ist die Evaluation von Komorbiditäten und deren Einfluss auf das Überleben von AML Patienten gegenläufig Bestandteil zahlreicher Studien. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Schwere der Komorbiditäten von älteren Patienten, die eine Induktionschemotherapie erhielten, prädiktiv für Frühsterblichkeit und Gesamtüberleben waren [20].

### **1.2.3 Prognostische Modelle zur Risikostratifizierung**

Es wurden verschiedene Prognosesysteme entwickelt, die einzelne dieser Risikofaktoren einbeziehen, um AML-Patienten zu identifizieren, die von einer intensiven Chemotherapie profitieren (Tab. 3).

**Tab. 3: Prognosemodelle für das Gesamtüberleben von AML-Patienten**

Studie	Risikofaktoren
<i>Kantarjian et al.</i> [39]	Alter, Zytogenetik, ECOG-PS, sAML, LDH, Creatinin, Reinraumbehandlung
<i>Malfuson et al.</i> [40]	Alter, Zytogenetik, ECOG-PS, sAML, Leukozytenzahl
<i>Büchner et al.</i> [17]	Alter, Zytogenetik, Blasten an Tag 16 im Knochenmark, Leukozytenzahl, LDH
<i>Röllig et al.</i> [16]	Alter, <i>NPM1</i> -Mutation, Leukozytenzahl, LDH, CD34-Expression
<i>Krug et al.</i> [15]	Alter, Zyto- und Molekulargenetik, AML-Genese, LDH, Hämoglobin, Thrombozyten, Fibrinogen, Fieber

CD: Cluster of Differentiation; ECOG-PS: ECOG-Performance Status; LDH: Laktatdehydrogenase; sAML: sekundäre AML

Mit dem von *Krug et al.* entwickelten Score lässt sich beispielsweise die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens auf eine intensive Induktionstherapie und das Risiko einer TRM vorhersagen. Dabei korrelierten die untersuchten Risikofaktoren signifikant mit dem Erreichen einer CR und dem Risiko eines early death (ED), sodass dieser Score geeignet ist, Gruppen mit einer hohen Sterblichkeit und nur geringen Erfolgschancen einer intensiven Therapie zu identifizieren [16]. Anzumerken ist, dass diese Prognosemodelle vornehmlich an älteren AML-Patienten untersucht wurden und keine Komorbiditäten berücksichtigen. Mitunter fließt der ECOG-PS in die Prognosesysteme ein. Der ECOG-PS als alleiniges Instrument zur Abschätzung des Allgemeinzustandes erscheint jedoch ungenügend, da er nicht zwischen einer funktionellen Beeinträchtigung, die durch die Leukämie bedingt ist und einer solchen, die durch Komorbiditäten verursacht wird, differenziert. Diese Unterscheidung ist jedoch wichtig, da erstere durch eine spezifische AML-Behandlung umkehrbar ist und letztere nicht. Darüber hinaus können einzelne Komorbiditäten oder aber auch die Gesamtheit der Komorbiditäten eines einzelnen Patienten, die Therapietoleranz mindern und somit das schlechtere Überleben insbesondere der älteren AML-Patienten bedingen. Die Erfassung von Komorbiditäten spielt daher zur Risikostratifizierung eine entscheidende Rolle und könnte helfen Patienten mit einer schlechten Prognose zu identifizieren.

### 1.3 Komorbiditäten

#### 1.3.1 Definition

Komorbidität beschreibt das Vorhandensein einer oder mehrerer zusätzlicher Erkrankungen, die gleichzeitig mit einer definierten Grunderkrankung bestehen oder im

Verlauf auftreten [21]. Komorbiditäten können dabei völlig unabhängig von der eigentlichen Grunderkrankung bestehen oder mit der jeweiligen Grunderkrankung zusammenhängen. Sie beeinträchtigen hinlänglich das Alltagsleben, haben großen Einfluss auf die Grunderkrankung und deren Therapie und können für sich oder in Kombination mit der Grunderkrankung die Prognose beeinflussen [22]. Abzugrenzen von Komorbidität ist ein eingeschränkter Allgemeinzustand, also eine funktionelle Beeinträchtigung als Folge bestehender Vor- oder Grunderkrankungen. Dieser kann zuverlässig mit verschiedenen Erfassungsmethoden, wie z. B. mit dem ECOG-PS erhoben und bewertet werden (Tab. 4).

**Tab. 4: ECOG-Performance Status [23]**

0	Normal, Aktivität ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung
1	Kann sich selbst versorgen, Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten, leichte Haus- oder Büroarbeit möglich
2	Tagsüber mobil in mehr als 50% der Zeit, kann sich selbst versorgen, nicht arbeitsfähig
3	> 50% der Zeit bettlägerig, pflegebedürftig
4	bettlägerig, stationäre Behandlung erforderlich
5	tot

### 1.3.2 Klinische Bedeutung von Komorbiditäten

Unabhängig von der Art der Grunderkrankung können bestehende Komorbiditäten die Symptome der eigentlichen Grunderkrankung maskieren und die Diagnosestellung dadurch erschweren. Mitunter ist die Differenzierung zwischen einer Komorbidität von einer krankheits- oder therapieassoziierten Nebenwirkung schwierig. In Bezug auf Tumorpatienten haben Komorbiditäten relevante Auswirkungen auf das Therapieansprechen, das Mortalitätsrisiko und das Überleben der Patienten [21,24,25, 26,27]. Schwerwiegende Komorbiditäten können die Therapietoleranz mindern und dadurch zum schlechteren Überleben der Patienten beitragen. Zudem beeinflussen sie die Entscheidung für oder gegen eine intensivere Therapie. So stellt das Vorhandensein von Komorbiditäten eine der häufigsten Ursachen für die Entscheidung gegen eine intensive Chemotherapie dar [27].

Der Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von AML-Patienten wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. So zeigt sich z. B., dass die Schwere der Komorbiditäten mit der TRM und dem Gesamtüberleben von Patienten nach allogener SZT korreliert [29]. Zudem haben Komorbiditäten einen unabhängigen Einfluss auf die Sterblichkeit und das Überleben von älteren AML-Patienten nach intensiver

Chemotherapie [20,30,31]. Daher erscheint es wichtig, im Rahmen eines risikoadaptierten Assessments Komorbiditäten vor Therapiebeginn standardisiert zu erfassen, um das Therapieziel und die für den Patienten bestmögliche Therapie zu bestimmen.

### **1.3.3 Instrumente zur Erfassung von Komorbiditäten**

Zur Erfassung von Komorbiditäten existieren eine Vielzahl von Systematiken, die aus verschiedenen Gesichtspunkten und Fragestellungen heraus entwickelt und an Kollektiven mit unterschiedlichsten Grunderkrankungen untersucht wurden. Bisher gibt es jedoch keinen Komorbiditätenscore, der speziell für AML-Patienten entwickelt wurde und es gibt auch keine eindeutigen Empfehlungen zur Verwendung eines speziellen Komorbiditätsindex bei Patienten mit AML [32]. Aus diesem Grund und aufgrund unterschiedlicher Systematiken und Bewertungssystemen von Komorbiditätenscores wurden für diese Arbeit drei verschiedene Indizes, der Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI), die Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) und die Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics (CIRS-G) verwendet und hinsichtlich ihrer Wertigkeit zur Erhebung von Begleiterkrankungen bei AML-Patienten untersucht. Die Scoresystematiken dieser Indizes sind in Tab. 5 und die einbezogenen Komorbiditäten der verwendeten Scores, sortiert nach Organsystemen, vergleichend in Tab. 6 dargestellt. Langfristig soll mit Hilfe eines aussagekräftigen Komorbiditätenscores im klinischen Alltag die prognostische Relevanz und der Einfluss von Komorbiditäten auf die Therapiefähigkeit, das Therapieansprechen und das Überleben von AML Patienten bestmöglich abgeschätzt werden können.



**Tab. 5: Vergleich der Scoresystematiken zur Erfassung von Komorbiditäten**

	HCT-CI	ACE-27	CIRS-G
Autor (Jahr)	<i>Sorror et al.</i> [33] (2005)	<i>Picirillo et al.</i> [25] (2003)	<i>Miller et al.</i> [36] (1992)
Verwendungszweck	TRM nach allogener SZT	Komorbiditäten von Krebspatienten	Komorbiditäten älterer Patienten
Kollektiv	1055 transplantierte Patienten	11900 Tumorpatienten	n. a.
Anzahl der Komorbiditäten	17 Komorbiditäten	27 Komorbiditäten in 12 Kategorien	14 Kategorien
Schweregrad	0-3	0-3, basierend auf der höchsten Schweregrad je Kategorie	0-4, nach klinischer Einschätzung
Gesamtscore	Summenscore	Höchste Punktzahl einer Kategorie	Summenscore
Maximale Punktzahl	26	3	56

n. a.: nicht angegeben; SZT: Stammzelltransplantation; TRM: therapieassoziierte Mortalität

### **Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)**

Der HCT-CI ist ein Index, der zur Risikoabschätzung vor allogener SZT verwendet wird. Er stellt eine Weiterentwicklung des Charlson Comorbidity Index (CCI) dar [33]. Der HCT-CI wurde an einer großen Kohorte von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (46% hatten eine AML oder ein MDS) validiert und dient der Vorhersage der TRM sowie des Gesamtüberlebens von Patienten nach allogener SZT [33]. Die vorhandenen Komorbiditäten und deren Ausprägung werden an Hand der Organsysteme in einem gewichteten Punktesystem zusammengefasst. Die Organfunktionen werden mit Hilfe von Laborparametern und Funktionstests quantifiziert. Des Weiteren werden u. a. eine vorangegangene Tumorerkrankung, Stoffwechselerkrankungen, rheumatologische und psychiatrische Erkrankungen erfasst. Je nach Gesamtpunktzahl ergibt sich die Zuordnung der Patienten zu drei Risikogruppen: 0 Punkte (niedriges Risiko), 1-2 Punkte (moderates Risiko) und 3 Punkte (hohes Risiko) [33].

Der HCT-CI wurde für diese Arbeit ausgewählt, da er zur Risikoabschätzung für Patienten vor allogener SZT ein validierter und häufig gebrauchter Score ist. Zudem korreliert der HCT-CI auch mit der Prognose von AML-Patienten nach einer intensiven

Induktionstherapie [20,30,34]. So wiesen z. B. in der Studie von *Giles et al.* AML-Patienten in der Hochrisikogruppe eine 28-Tagesmortalität von 29% gegenüber 3% in der Niedrigrisikogruppe auf [20]. Auch in der Studie von *Savic et al.* korrelierte der HCT-CI mit der Frühsterblichkeit älterer AML-Patienten, was mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben nach Induktionstherapie verbunden war [29].

### **Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27)**

Der ACE-27 ist ein validierter Komorbiditätenscore, der für die Beurteilung von onkologischen Patienten entwickelt wurde [25,26]. Er erlaubt eine einfache und schnelle Erhebung der vorhandenen Komorbiditäten mittels eines Punktesystems, in dem 27 spezifische Erkrankungen aus 12 Organsystemen hinsichtlich ihrer Schwere beurteilt werden. Dabei werden anhand von Laborwerten und Funktionstests die Komorbiditäten in die drei Schweregrade mild (Grad 1), moderat (Grad 2) und schwer (Grad 3) unterteilt. Der Gesamtscore wird durch die Erkrankung mit dem höchsten Schweregrad definiert, so dass sich folgende Risikogruppen ergeben: 0 Punkte (niedriges Risiko), 1 Punkt (mildes Risiko), 2 Punkte (moderates Risiko), 3 Punkte (hohes Risiko). Wird mehr als eine Erkrankung in einem Organsystem mit Grad 2 beurteilt oder liegen mehr als zwei Grad 2 Erkrankungen in verschiedenen Organsystemen vor, so aggravieren sie den Gesundheitszustand, so dass sich am Ende ein höherer Gesamtschweregrad von 3 Punkten ergibt [25].

Der ACE-27 wurde für diese Arbeit ausgewählt, da er ein validiertes, standardisiertes Instrument ist, um Komorbiditäten speziell bei Patienten mit Tumorerkrankungen zu erfassen. An einer großen Kohorte von 19268 Patienten mit soliden Tumoren konnte *Piccirillo et al.* prospektiv zeigen, dass der Score mit dem Gesamtüberleben korrelierte [25]. Hinsichtlich hämatologischer Erkrankungen zeigte sich in einer kleineren retrospektiven Studie von *Naqvi et al.* ebenfalls ein starker Vorhersagewert für den ACE-27 bezüglich des Gesamtüberlebens von Patienten mit MDS [35]. Die Daten weisen daraufhin, dass der ACE-27 auch ein geeigneter Score zur Quantifizierung von Komorbiditäten und für die Risikoeinschätzung von AML-Patienten ist.

### **Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics (CIRS-G)**

Der CIRS wurde von *Linn et al.* 1968 entwickelt, um Komorbiditäten älterer Patienten umfassend abzubilden und systematisch zu quantifizieren. Dazu werden 13 Organsysteme auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet. Grad 0 bedeutet keine Komorbidität, Grad 1 leichtgradiges Problem oder signifikantes Problem in der Vergangenheit, Grad 2 mittelgradige Behinderung oder Morbidität mit Indikation zur medikamentösen Therapie, Grad 3 schwergradiges Problem oder signifikante Behinderung oder schwer zu beherrschende chronische Probleme, Grad 4 extrem

schwergradiges Problem oder umgehende Therapie erforderlich oder Organversagen oder schwergradige funktionelle Beeinträchtigung. Das Ergebnis des Scores entsteht durch die Addition der Punktwerte in den einzelnen Kategorien und kann von 0 bis 56 variieren. Mit Hilfe dieser Gradeinteilungen lassen sich verschiedene Kennwerte ableiten, u. a. der Morbiditätsindex (entspricht der Gesamtpunktzahl), der Somatische Morbiditätsindex (entspricht der Gesamtzahl der betroffenen Organsysteme) und die Relevante Somatische Morbidität (entspricht der Zahl von Organsystemen mit Grad 3 oder 4). Der ursprüngliche CIRS wurde von *Miller et al.* 1992 durch die Hinzunahme einer 14. Kategorie zum CIRS-G (G für Geriatrics) weiterentwickelt [36]. Diese erfasst zusätzlich psychische Störungen, die häufiger bei älteren Patienten auftreten. Für die spätere Auswertung erfolgte eine Einteilung anhand des Morbiditätsindex in die drei Risikogruppen: 0 Punkte (niedriges Risiko), < 6 Punkte (moderates Risiko) und  $\geq 6$  Punkte (hohes Risiko) [37,38].

Da sich die AML vorrangig bei Patienten mit einem Lebensalter von über 65 Jahren manifestiert, ist mit dem CIRS-G in dieser Arbeit ein Index untersucht worden, der speziell für die Erfassung von Komorbiditäten älterer Patienten entwickelt wurde. Der CIRS-G korreliert u. a. mit der Mortalität, Häufigkeit von Krankenhausbehandlungen und deren Dauer, stationären Wiederaufnahmen, Medikamentenverbrauch, auffälligen Laborbefunden und funktionalen Beeinträchtigungen von Aktivitäten hospitalisierter Patienten [27]. Des Weiteren wird der CIRS-G von der deutschen Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL) Studiengruppe empfohlen, um die Therapiefähigkeit von Patienten mit CLL zu beurteilen. Zudem korreliert der CIRS-G unter Therapie mit dem Gesamtüberleben von CLL-Patienten [37]. Dies weist daraufhin, dass der CIRS-G auch für Patienten mit AML ein geeigneter Score sein könnte, um Komorbiditäten zu erfassen und deren Einfluss auf das Überleben zu untersuchen.

**Tab. 6: Vergleich der einbezogenen Komorbiditäten von HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G sortiert nach Organsystemen**

Organsystem	HCT-CI	ACE-27	CIRS-G
Kardiovaskulär	Arrhythmien	kardiovaskulär	Blutdruck und Gefäßsystem
	Kardiale Erkrankungen		Herz
	Valvuläre Herzerkrankung		
Respiratorisch	Leichte Lungenerkrankung	Respiratorisch	Respiratorisches System
	Schwere Lungenerkrankung		
Gastrointestinal	entzündliche Darmerkrankung	Gastrointestinal	Oberer Gastrointestinaltrakt
	Magen-/ Duodenalulkus		Unterer Gastrointestinaltrakt
	Leichte Lebererkrankung		Leber und Gallensystem
	Schwere Lebererkrankung		
Renal	Nierenerkrankung	Niere	Niere
Urogenital			Urogenitaltrakt
Endokrin	Diabetes mellitus	Endokrinologisch	Endokrin-Metabolisch
Übergewicht	Übergewicht	Körpergewicht	
Neurologisch	Zerebrovaskuläres Ereignis	Neurologisch	Nervensystem
Psychiatrisch	Psychiatrische Erkrankung	Psychiatrisch	Psychiatrische Erkrankungen
		Substanzmissbrauch	
Rheumatologisch	Rheumatologische Erkrankung	Rheumatologisch	Bewegungsapparat und Haut
Infektion	Infektion	Immunologisch	
Tumor	Tumorerkrankung	Tumorerkrankung	
Hämatopoetisch			Hämatopoetisches System
HNO/Auge			HNO und Auge

HNO: Hals-Nase-Ohren

## 2 Zielstellung

Diese Arbeit untersucht die Bedeutung von Komorbiditäten für die Prognose von Patienten mit AML. Dazu wurde zunächst das Patientenkollektiv, der an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) im Zeitraum von 1996 bis 2012 erstdiagnostizierten AML-Patienten, deskriptiv beschrieben und bekannte Risikofaktoren hinsichtlich ihrer Bedeutung für das Gesamtüberleben untersucht. Die erhobenen Daten wurden mit der Literatur verglichen. Es wurde vermutet, dass Komorbiditäten unabhängig von den bekannten Risikofaktoren, wie höheres Alter und Zytogenetik bzw. Molekulargenetik einen Einfluss auf das Gesamtüberleben von AML-Patienten haben.

Dazu war eine systematische Erfassung von individuellen Komorbiditäten mit geeigneten Instrumenten essentiell. Da es für die Erhebung von Komorbiditäten jedoch keinen speziell für AML-Patienten entwickelten Score gibt, wurden zunächst nach Literaturrecherche drei Scores, der HCT-CI, der ACE-27 und der CIRS-G ausgewählt und für jeden der Scores die Komorbiditäten im Kollektiv erhoben und die Ergebnisse miteinander deskriptiv verglichen. Im nächsten Schritt wurde geprüft, ob es bestimmte Begleiterkrankungen gibt, die einen besonderen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben von AML-Patienten haben. Anschließend wurde dann der Einfluss der drei Scores auf das Gesamtüberleben im Patientenkollektiv untersucht.

Die Ergebnisse sollen zeigen, dass durch die Implementierung von Komorbiditäten als zusätzlichen Risikofaktor die Prognose von AML-Patienten besser abgeschätzt werden kann und sich die Möglichkeit bietet Patienten zu identifizieren, die beispielsweise nicht von einer intensiven Therapie profitieren.

### **3 Methoden**

#### **3.1 Datenerfassung**

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 194 Patienten erhoben, die zwischen Januar 1996 und Dezember 2012 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) mit einer AML erstdiagnostiziert und therapiert wurden. Die verwendeten Patienten-, Erkrankungs- und Therapiedaten wurden anhand von Arztbriefen, archivierten stationären und ambulanten Patientenakten sowie aus den digitalen klinikinternen Datenerfassungssystemen (Orbis, xserv, megamanager Datensysteme) erhoben. Die Nachverfolgung der Patienten erfolgte über die Patientenakten und über die Daten der hämatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums.

#### **3.2 Patientencharakteristika**

Im Rahmen der Analyse wurden die Daten und Parameter des einzelnen Falles erfasst. Patientenspezifische Daten wie Alter, Geschlecht, und der ECOG-PS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden erhoben.

Für die spätere Datenanalyse wurden zwei Altersgruppen definiert. Dabei wurde das Kollektiv in „jüngere“ AML-Patienten (< 60 Jahre) und „ältere“ AML-Patienten ( $\geq 60$  Jahre) eingeteilt. Die Altersgrenze von 60 Jahren für „ältere“ AML-Patienten ist letztendlich willkürlich und nicht evidenzbasiert, jedoch in vielen Studien so gebräuchlich [3]. Ebenfalls erfolgte analog anderer Studien eine Unterteilung des ECOG-PS in zwei Risikogruppen: Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  [39,40].

#### **3.3 Krankheitscharakteristika**

Des Weiteren wurden krankheitsbezogene Daten wie die Genese der AML (de novo vs. sAML), die FAB-Klassifikation, die Zytogenetik nach ELN-Kriterien und wenn vorhanden die Molekulargenetik sowie das Vorliegen von extramedullären Manifestationen erfasst. Außerdem wurden bei Erstdiagnose folgende klinische und laborchemische Parameter erhoben: initiale Blastenzahl im Knochenmark, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Hämoglobinwert, die LDH und der Fibrinogenwert.

Für die spätere Überlebenszeitanalyse erfolgte analog größerer Studien die Unterteilung einiger dieser Parameter in zwei Risikogruppen: Blastenanteil im Knochenmark  $\leq 30\%$  bzw.  $> 30\%$ , LDH  $\leq 700$  U/l bzw.  $> 700$  U/l und Leukozyten  $\leq 30$  Gpt/l bzw.  $> 30$  Gpt/l [15,17,39,40]. Die Werte Thrombozyten, Hämoglobin und Fibrinogen wurden als stetige Variable einbezogen.

### **3.4 Therapiecharakteristika**

Zur Erfassung der Therapie wurde zwischen den Therapiearten intensiv, palliativ und supportiv unterschieden. Intensiv behandelte Patienten erhielten ein oder zwei Induktionschemotherapien und bei Erreichen einer CR eine konsolidierende Therapie, in Form einer Chemotherapie oder SZT. Palliativ behandelte Patienten erhielten hingegen eine nicht-intensive Chemotherapie mit dem Ziel der Krankheitskontrolle. Rein supportiv behandelte Patienten erhielten keine AML-spezifische Therapie. Das jeweilige Schema der applizierten Chemotherapie wurde für jeden Patienten separat erfasst.

Zudem wurde für jeden Patienten der Remissionsstatus erhoben. Dabei wurde zwischen CR, partieller Remission (PR), resistenter Erkrankung bzw. Blastenpersistenz (BP) und Rezidiv unterschieden. Die Definition des Remissionsstatus erfolgte gemäß ELN-Leitlinien [41]. Zusätzlich wurden Patienten erfasst, die einen Fröhrtod (ED) erlitten haben. Dieser wurde in dieser Arbeit analog anderer Studien als das Versterben des Patienten im Zeitraum von 30 Tagen nach Beginn der Chemotherapie definiert [30].

### **3.5 Erfassung der Komorbiditäten**

Um den Einfluss von Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben von Patienten mit AML zu untersuchen, wurden zunächst für jeden Patienten die individuellen Komorbiditäten bei Erstdiagnose erhoben. Alle Komorbiditäten, die vor Einleitung einer AML-spezifischen Therapie bestanden, wurden für jeden Patienten systematisch mit Hilfe von drei etablierten Komorbiditätenscores erfasst. In dieser Arbeit wurde der HCT-CI, der ACE-27 und der CIRS-G verwendet [25,33,36]. Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Anzahl und der Ausprägung der bestehenden Begleiterkrankungen entsprechend der Schweregradeinteilung der ausgewählten Scores in 3 bzw. 4 Risikogruppen stratifiziert: Patienten ohne Komorbiditäten, Patienten mit milden bzw. moderaten Komorbiditäten und Patienten mit schweren Komorbiditäten [25,33,36]. Die Stratifizierung entsprechend der Schweregradeinteilung ist für die drei Komorbiditätenscores der Tab. 7 zu entnehmen.

**Tab. 7: Risikostratifizierung gemäß der verwendeten Scores [33,25,36]**

Risiko	Punkte		
	HCT-CI	ACE-27	CIRS-G
Niedrig	0	0	0
Mild	-	1	-
Moderat	1-2	2	≤ 6
Hoch	3	3	> 6

Des Weiteren wurden die häufigsten Komorbiditäten im Gesamtkollektiv ermittelt und untersucht, wie gut die Verteilung der individuellen Komorbiditäten durch die ausgewählten Scores abgebildet wird. Um eine mögliche prognostische Bedeutung von Komorbiditäten bei Patienten mit AML zu untersuchen, wurde zunächst der Einfluss der häufigsten im Kollektiv erhobenen Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben untersucht. In einem nächsten Schritt wurden dann die einzelnen Komorbiditätenscores hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft auf das Gesamtüberleben überprüft.

### 3.6 Statistik

Es wurde eine pseudonymisierte Datenbank erstellt, in der zunächst alle Variablen bezüglich ihrer Ausprägung und ihres Messniveaus (nominal, ordinal, metrisch) definiert und anschließend die Patientendaten eingepflegt wurden. Dafür und für die spätere statistische Auswertung wurde SPSS 22.0 (SPSS Inc.) verwendet. Es erfolgte zunächst eine deskriptive Auswertung der erhobenen Variablen. Dafür wurden Häufigkeitsverteilungen ermittelt und diese als Median, Minimum / Maximum, Mittelwert sowie Standardabweichung angegeben.

Das Gesamtüberleben wurde vom Tag der Erstdiagnose der AML bis zum Eintreten des Todes, unabhängig von der Ursache oder dem Tag des letzten Follow-ups erhoben und in Monaten angegeben. Alle Patienten wurden bezüglich des Überlebens bis ins Jahr 2012 nachverfolgt. Das Follow-up wurde ab dem Tag der gesicherten Erstdiagnose entsprechend dem Datum der initialen Knochenmarkpunktion und dem letzten Kontakt berechnet und für die Erhebung des Gesamtüberlebens in Monaten angegeben. Der Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren und Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben wurde mittels Long-rank-Test überprüft und die Ergebnisse in Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Die Einzelfaktoren, die nach univariater Cox-Regressionsanalyse statistische Signifikanz ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) zeigten, wurden zudem multivariat analysiert, um die prognostische Bedeutung verschiedener unabhängiger Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben zu überprüfen. Dazu wurde ebenfalls eine



Cox-Regressionanalyse durchgeführt. Die Selektion signifikanter Variablen erfolgte nach der Rückwärtselektion (Methode nach Wald) entsprechend des definierten Signifikanzniveaus von 0,05. Für alle statistischen Tests wurde für den p-Wert das Signifikanzniveau auf kleiner 0,05 und das Konfidenzintervall (KI) für die ermittelten Erwartungswerte auf 95% festgesetzt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

194 Patienten mit der Diagnose AML wurden in die Auswertung einbezogen. Die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv war nahezu gleich verteilt. Das mediane Alter betrug 64 Jahre, wobei der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 90 Jahre alt war. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug 61 Jahre, wobei mehr als die Hälfte der Patienten  $\geq 60$  Jahre alt waren. Der ECOG-PS konnte für 160 Patienten erhoben werden. 54 Patienten (34%) wiesen 0 Punkte auf, 78 (49%) hatten 1 Punkt und 24 (15%) 2 Punkte. Vier Patienten (2%) hatten 3 Punkte. Insgesamt wiesen mehr als 80% der Patienten einen guten ECOG-PS ( $< 2$  Punkte) auf und waren somit weitgehend selbstversorgend. Die Patientencharakteristika sind in Tab. 8 zusammengefasst.

**Tab. 8: Patientencharakteristika**

		Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Geschlecht	männlich	102	52,6
	weiblich	92	47,4
Alter	$< 60$ Jahre	75	38,7
	$\geq 60$ Jahre	119	61,3
ECOG-PS	0-1 Punkte	131	81,9
	$\geq 2$ Punkte	29	18,1

### 4.2 Krankheitscharakteristika

Mehr als die Hälfte der Patienten hatten eine de novo AML. Cirka ein Drittel der Patienten wurden auf dem Boden einer vorangegangenen hämatologischen Grunderkrankung (MDS / MPN) diagnostiziert oder wiesen eine therapieassoziierte Leukämie auf. Diese beiden Patientengruppen wurden als sAML zusammengefasst. Nur wenige Patienten wiesen bei Erstdiagnose einen extramedullären Befall auf.

Für zwei Drittel der Patienten lag bei Erstdiagnose eine Zytogenetik vor, wobei gemäß ELN-Kriterien mehr als die Hälfte der Patienten der intermediären Prognosegruppe zugeteilt werden konnte. Bei den Patienten, bei denen keine Angaben zur Zytogenetik vorlagen, wurde die Diagnose meist vor 2002 gestellt, als eine zytogenetische Diagnostik am Universitätsklinikum Halle noch nicht standardmäßig durchgeführt wurde. Da die Differenzierung der AML anhand molekulargenetischer Analysen erst

seit 2008 in der WHO-Klassifikation implementiert wurde, lagen Mutationsanalysen lediglich bei knapp einem Drittel der Patienten vor. Die Krankheitscharakteristika sind in Tab. 9 zusammengefasst. Des Weiteren wurden bei Erstdiagnose für die Erkrankung möglicherweise prognostisch relevante Laborparameter erhoben. Der Absolutwert der Leukozyten betrug im Median 46 Gpt/l (Min.:0,5; Max.:467). Der Thrombozytenwert lag im Median bei 69 Gpt/l (Min.:5; Max.:869) und der Hämoglobinwert bei 5,63 mmol/l (Min.:1,8; Max.:10,9). Die LDH betrug im Median 859 U/l (Min.:18; Max.:10314) Der Fibrinogenwert betrug im Median 3,79  $\mu$ mol/l (Min.:0,5; Max.:11,5). Die Anzahl an Blasten im Knochenmark betrug im Median 60% (Min.:20; Max.:100).

**Tab. 9: Krankheitscharakteristika**

		Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %*
Genese	de novo	123	63,4
	sekundär	71	36,6
Zytogenetik	günstig	19	13,2
	intermediär	87	60,4
	ungünstig	38	26,4
	n. a.	50	25,8
Molekulargenetik	<i>FLT3</i> -ITD-Wildtyp	24	66,7
	<i>FLT3</i> -ITD-Mutation	12	33,3
	<i>NPM1</i> -Wildtyp	18	66,7
	<i>NPM1</i> -Mutation	9	33,3
	n. a.	150	77,3
Leukozyten, Gpt/l	$\leq 30$	123	63,4
	$> 30$	71	36,6
LDH, U/l	$\leq 700$	119	64,7
	$> 700$	65	35,3
	n. a.	10	5,2
Knochenmark-blasten, %	$\leq 30$	37	21,9
	$> 30$	132	78,1
	n. a.	25	12,9
Extramedullärer Befall	ja	20	10,4
	nein	173	89,6
	n. a.	1	0,5

n. a.: nicht angegeben; \*bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten für die Werte vorlagen

Zudem ist die Verteilung der Patienten gemäß der FAB-Klassifikation in der Tab. 10 dargestellt. Für 164 Patienten (85%) konnte eine eindeutige FAB-Klassifikation erhoben werden. Am häufigsten wiesen die Patienten eine myelomonozytäre AML FAB M4 und eine AML mit Ausreifung FAB M2 auf. Bei 11 Patienten (6%) ließ sich keine klare Linienzugehörigkeit nachweisen.

**Tab. 10: Verteilung der FAB-Subtypen**

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	n. a.
N	10	16	55	5	59	12	6	1	19
%	6,1	9,8	33,4	3,1	36,0	7,3	3,7	0,6	9,8

N: Anzahl, n. a.: nicht angegeben

### 4.3 Therapiecharakteristika

Von den 194 Patienten erhielten annähernd 90% eine intensive Chemotherapie. Nur wenige Patienten wurden palliativ behandelt oder erhielten eine rein supportive Therapie.

#### 4.3.1 Therapieschemata

Gut ein Drittel der Patienten erhielten zur Zytorreduktion eine Vorphasetherapie. Von den intensiv behandelten Patienten erhielten fast alle eine Cytarabin-basierte Induktionstherapie mit einem Anthrazyklin, s. g. „7+3 Schema“; ein Drittel als Doppelinduktion. Als Anthrazyklin erhielten die Patienten in den überwiegenden Fällen Daunorubicin. Die wenigen Patienten mit Promyelozytenleukämie wurden mit all-trans-Retinolsäure (ATRA) und Idarubicin behandelt. Eine anschließende Konsolidierungstherapie erhielten fast 80% der Patienten. Davon wurde die Mehrzahl der Patienten mit einer konsolidierenden Chemotherapie behandelt und ca. ein Drittel der Patienten erhielt eine allogene SZT. Von den palliativ behandelten Patienten erhielten die meisten niedrig dosiertes Cytarabin. Wenige wurden ausschließlich mit Hydroxyurea oder anderen Substanzen behandelt.

Ein im Beobachtungszeitraum aufgetretenes Rezidiv wurde bei fast zwei Drittel der Patienten mit einer intensiven Rezidiv-Chemotherapie behandelt. Die anderen Patienten erhielten zu je gleichen Anteilen eine allogene SZT oder wurden palliativ behandelt. Die detaillierten Therapiecharakteristika sind in Tab. 11 aufgeführt.

**Tab. 11: Therapieart- und schemata**

		Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Intensive Chemotherapie	Gesamt	172	88,7
	AraC + Daunorubicin	70	40,7
	AraC + Idarubicin	51	29,6
	AraC + Mitoxantron	46	26,7
	ATRA + Idarubicin	5	3,0
	Doppelinduktion „7+3“	47	27,3
Palliative Chemotherapie	Gesamt	20	10,3
	Low dose AraC	15	75,0
	Hydroxyurea	3	15,0
	Vincristin/ Prednisolon	1	5,0
	Idarubicin/ Tioguanin	1	5,0
Supportivtherapie	Gesamt	2	1,0
Konsolidierungstherapie	Gesamt	135	78,5
	Chemotherapie	84	62,2
	allogene SZT	43	31,9
	autologe SZT	8	5,9
Rezidivtherapie	Gesamt	67	34,5
	Chemotherapie	45	67,2
	allogene SZT	11	16,4
	palliativ	11	16,4

AraC: Cytarabin; ATRA: all-trans-Retinolsäure; SZT: Stammzelltransplantation

#### 4.3.2 Therapieansprechen

Insgesamt erreichten von den 194 Patienten knapp die Hälfte Patienten eine CR. Bei 10% der Patienten konnte der Remissionsstatus nicht ermittelt werden, da diese entweder in andere Kliniken verlegt wurden oder bei palliativer Therapieintention eine Remissionskontrolle unterblieb bzw. noch zum Erhebungszeitpunkt ausstand. In der Gesamtkohorte verstarben 9% der Patienten einen ED und ca. ein Drittel der Patienten erlitt im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv.

Da das Therapieansprechen entscheidend von der Intensität der applizierten Chemotherapie abhängig ist, erfolgte die Erhebung des Remissionsstatus getrennt nach Art der Therapie. Von den 172 intensiv Chemotherapie behandelten Patienten erreichten nach erster Induktion knapp über 60% eine CR. 35% der Patienten erhielten einen zweiten Induktionszyklus, entweder als Doppelinduktion mit „7+3“ oder bei BP/PR mit höher dosiertem Cytarabin. Durch eine zweite Induktion konnte die CR-Rate auf

75% erhöht werden. Für 6 Patienten konnte kein Remissionsstatus erhoben werden. Rund 9% der Patienten erlitt in der Gruppe der intensiv behandelten Patienten einen ED.

Von den 20 palliativ behandelten Patienten erreichten lediglich 15% ein Therapieansprechen, im Sinne einer CR oder PR. Bei mehr als der Hälfte der Patienten konnte kein Remissionsstatus erhoben werden, da sie entweder heimatnah weiterbehandelt wurden oder eine Remissionskontrolle unterblieb. In dieser Gruppe erlitten 10% einen ED. Das Therapieansprechen ist der Tab. 12 zu entnehmen.

**Tab. 12: Therapieansprechen**

		Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Gesamtes Kollektiv (N=194)	CR	108	55,7
	PR	26	13,4
	BP	22	11,3
	ED	18	9,3
	Rezidiv	64	32,9
Intensive Therapie (N=172)	nach Induktion I		
	CR	107	62,2
	PR	24	13,9
	BP	19	11,0
	ED	16	9,3
	n. a.	6	3,6
	nach Induktion II		
	CR	39	65,0
	PR	11	20,0
	BP	9	15,0
nach Induktion I+II			
CR	128	72,4	
n. a.	6	3,6	
Palliative Therapie (N=20)	CR	1	5,0
	PR	2	10,0
	BP	3	15,0
	ED	2	10,0
	n. a.	12	60,0

BP: Blastenpersistenz; CR: Komplettremission; ED: Fröhntod; N: Anzahl; n. a.: nicht angegeben; PR: partielle Remission

#### 4.4 Häufigkeiten von Komorbiditäten

Für die 194 Patienten des Kollektivs wurden die individuellen Komorbiditäten jeweils mit Hilfe der drei Komorbiditätenscores HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G erfasst.

#### 4.4.1 HCT-CI

Die einzelnen Begleiterkrankungen, wie sie durch den HCT-CI definiert werden, traten in unterschiedlicher Häufigkeit im untersuchten Patientenkollektiv auf. Die Verteilung der Komorbiditäten, wie sie durch den HCT-CI erfasst werden, sind in Tab. 13 geordnet nach Organsystemen detailliert aufgeführt.

**Tab. 13: Verteilung der Komorbiditäten entsprechend des HCT-CI**

Organsystem	Begleiterkrankung	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
	Gesamt	64	33,0
Kardiovaskulär	Arrhythmien	28	43,8
	Kardiale Erkrankungen	35	54,7
	Valvuläre Herzerkrankung	1	1,5
	Gesamt	16	8,3
Respiratorisch	Leichte Lungenerkrankung	12	75,0
	Schwere Lungenerkrankung	4	25,0
	Gesamt	98	50,5
Gastrointestinal	entzündliche Darmerkrankung	1	1
	Magen-/ Duodenalulkus	8	8,2
	Leichte Lebererkrankung	64	65,3
	Schwere Lebererkrankung	25	25,5
Renal	Nierenerkrankung	13	6,7
Endokrin	Diabetes mellitus	29	15,0
Übergewicht	BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>	11	5,7
Neurologisch	Zerebrovaskuläre Erkrankung	9	4,6
Psychiatrisch	Psychiatrische Erkrankung	2	1,0
Rheumatologisch	Rheumatologische Erkrankung	10	5,2
Infektion	Aktive Infektion	112	57,7
Zweitmalignom	Vorangegangene Tumorerkrankung	75	38,7

BMI: Body-Mass-Index

Am häufigsten wurden Infektionen, die einer antibiotischen Therapie über den Beginn einer antileukämischen Therapie hinaus bedurften, erhoben. Gastrointestinale Begleiterkrankung traten bei der Hälfte der Patienten auf, wobei die meisten Patienten leichte Leberfunktionsstörungen aufwiesen, gefolgt von schweren Lebererkrankungen, peptischen Ulcera und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Knapp 40% der Patienten wiesen eine vorangegangene Tumorerkrankung auf. Am häufigsten hatten diese Patienten ein MDS (45%) oder andere hämatologische Erkrankungen,

u. a. ein MPN (5%) oder eine Lymphomerkkrankung (2%). Weitere Krebserkrankungen waren in absteigender Häufigkeit: Prostata- (7%), Mamma- (5%) und Nierenzellkarzinom (4%). An einer Herzerkrankung litt gut ein Drittel der Patienten, von denen 18% eine Herzinsuffizienz oder Koronare Herzerkrankung (KHK) und 14% Herzrhythmusstörungen aufwiesen. Bei 15% der Patienten bestand ein medikamentös behandelungspflichtiger Diabetes mellitus.

#### 4.4.2 ACE-27

Die einzelnen Begleiterkrankungen, wie sie durch den ACE-27 definiert werden, traten in unterschiedlicher Häufigkeit im untersuchten Patientenkollektiv auf. Die Verteilung der Komorbiditäten, wie sie durch den ACE-27 erfasst werden, sind in Tab. 14 geordnet nach Organsystemen detailliert aufgeführt.

**Tab. 14: Verteilung der Komorbiditäten entsprechend des ACE-27**

Organsystem	Begleiterkrankung	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Kardiovaskulär	Kardiovaskuläre Erkrankungen	108	55,7
Respiratorisch	Lungenerkrankungen	11	5,7
Gastrointestinal	Gastrointestinale Erkrankungen	16	8,3
Renal	Nierenerkrankung	9	4,6
Endokrin	Diabetes mellitus	24	12,4
Übergewicht	BMI $\geq 38$ kg/m <sup>2</sup>	7	3,6
Neurologisch	Neurologische Erkrankungen	8	4,1
Psychiatrisch	Psychiatrische Erkrankungen	3	1,6
	Substanzmissbrauch	4	2,1
Rheumatologisch	Rheumatologische Erkrankungen	9	4,6
Infektion	AIDS-Erkrankung	0	0
Zweitmalignom	Vorangegangene Tumorerkrankung	73	37,6

BMI: Body-Mass-Index

Am häufigsten wurden kardiovaskuläre Begleiterkrankungen erfasst, welche mehr als die Hälfte der Patienten aufwiesen. Die meisten Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus (35%), gefolgt von einer KHK (10%) und Vorhofflimmern (9%). Wie im HCT-CI wiesen knapp 40% der Patienten eine vorangegangene Tumorerkrankungen auf und bei 12% bestand ein Diabetes mellitus. Gastrointestinale Erkrankungen wurden lediglich bei 8% der Patienten erfasst.



#### 4.4.3 CIRS-G

Die einzelnen Begleiterkrankungen, wie sie durch den CIRS-G definiert werden, traten in unterschiedlicher Häufigkeit im untersuchten Patientenkollektiv auf. Die Verteilung der Komorbiditäten, wie sie durch den CIRS-G erfasst werden, sind in Tab. 15 geordnet nach Organsystemen detailliert aufgeführt.

**Tab. 15: Verteilung der Komorbiditäten entsprechend des CIRS-G**

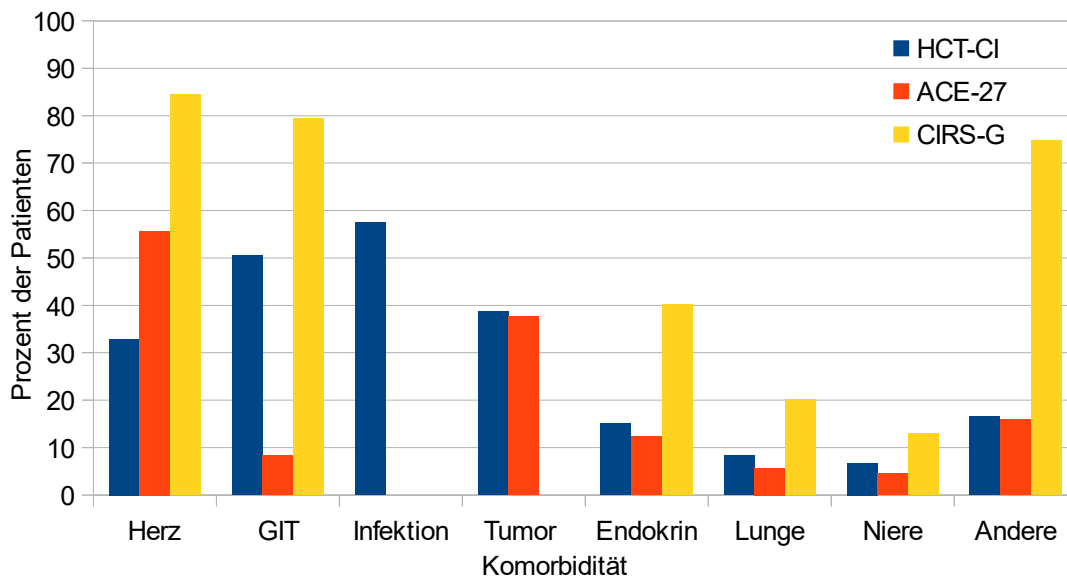
Organsystem	Begleiterkrankung	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
	Gesamt	164	84,5
Kardiovaskulär	Blutdruck und Gefäßsystem	101	62,0
	Herz	63	38,0
	Respiratorisch	Respiratorisches System	39
	Gesamt	154	79,4
Gastrointestinal	Oberer Gastrointestinaltrakt	17	11,1
	Unterer Gastrointestinaltrakt	33	21,4
	Leber und Gallensystem	104	67,5
Renal	Niere	25	12,9
Urogenital	Urogenitaltrakt	33	17,0
Endokrin	Endokrin / Metabolisch	78	40,2
Neurologisch	Nervensystem	8	4,1
Psychiatrisch	Psychische Erkrankungen	3	1,6
Rheumatologisch	Bewegungsapparat / Haut	26	13,4
Hämatopoetisch	Hämatopoetisches System	56	28,9
HNO/Auge	HNO und Auge	12	6,2

HNO: Hals-Nase-Ohren

Am häufigsten wurden kardiovaskuläre Erkrankungen erfasst, welche bei 85% der Patienten erhoben werden konnten. Die meisten Patienten wiesen einen arteriellen Hypertonus (42%) auf, gefolgt von Herzrhythmusstörungen und einer KHK (jeweils 12%). Insgesamt litten 8% der Patienten an peripheren Gefäßerkrankungen. Ein Großteil der Patienten wies gastrointestinale Begleiterkrankungen auf. Dabei waren Erkrankungen der Leber und des Gallenwegssystems, gefolgt von Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes am häufigsten. 40% der Patienten wiesen endokrinologische Begleiterkrankungen auf, worunter Patienten mit einem Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht oder Elektrolytstörungen gezählt wurden.

#### 4.4.4 Zusammenfassende Darstellung der Komorbiditätenscores

Zusammenfassend sind die häufigsten Komorbiditäten in unserem Patientenkollektiv kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere ein arterieller Hypertonus, gefolgt von Lebererkrankungen und aktiven Infektionen sowie eine vorangegangene Tumorerkrankung. Die Häufigkeiten der Komorbiditäten, wie sie durch die drei Komorbiditätenscores erfasst werden, sind in der Abb. 1 vergleichend aufgeführt.



**Abb. 1:** Verteilung der individuellen Komorbiditäten. Dargestellt sind die prozentualen Häufigkeiten der Komorbiditäten der einzelnen Organsystem, wie sie entsprechend des jeweiligen Scores erfasst werden.

Es zeigt sich, dass die individuellen Komorbiditäten durch den ACE-27 und HCT-CI in ihrer Häufigkeit ähnlich gut erfasst werden, mit Ausnahme der Kategorien aktive Infektion und Lebererkrankungen, die nicht im gleichen Umfang in den ACE-27 einfließen. Im Gegensatz zum HCT-CI und auch zum CIRS-G werden im ACE-27 keine Leberfunktionsstörungen anhand erhöhter Bilirubinwerte bewertet, sondern lediglich eine histologisch oder bildgebend gesicherte Leberzirrhose bzw. deren Komplikationen. Aktive Infektionen mit Notwendigkeit einer antiinfektiven Therapie werden bis auf eine AIDS-Erkrankung im Gegensatz zum HCT-CI im ACE-27 nicht erfasst. Andersherum weist der ACE-27 deutlich mehr Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen auf, da zusätzlich zu einer Arrhythmie, einer KHK und Herzinsuffizienz, auch ein arterieller Hypertonus und Krankheiten des arteriellen und venösen Gefäßsystems, u. a. eine pAVK oder Thrombosen, erfasst werden.

Der CIRS-G erfasst deutlich mehr Patienten in fast allen Organsystemen. Dies rührt daher, dass im CIRS-G Begleiterkrankungen bereits in sehr frühen Stadien bewertungsrelevant sind. So fließt z. B. ein lediglich diätetisch geführter Diabetes mellitus als relevante Komorbidität in den CIRS-G ein. Des Weiteren werden nicht

zwingend krankhafte Zustände, wie z. B. asymptomatische Nierensteine, eine Visus- oder Hörminderung oder zurückliegende Operationen, wie eine Appendektomie oder Cholezystektomie berücksichtigt. Auch werden Gewohnheiten, wie ein Nikotinabusus bei normaler Lungenfunktion als relevante Komorbidität gewertet. In der Kategorie der kardiovaskulären Erkrankungen werden im CIRS-G, wie beim ACE-27 auch, ein arterieller Hypertonus und Krankheiten des Gefäßsystems, u. a. eine pAVK oder Thrombosen erfasst. Im Gegensatz zum HCT-CI und ACE-27, erfasst der CIRS-G in der Organkategorie Endokrin zusätzlich zum Diabetes mellitus auch Fettstoffwechselerkrankungen, Übergewicht und Elektrolytstörungen, was den doppelt so hohen Anteil an Patienten in dieser Organkategorie erklärt. Des Weiteren bewertet der CIRS-G wie der HCT-CI und der ACE-27 eine vorangegangene Tumorerkrankung, die jedoch zu dem jeweilig betroffenen Organsystemen zugeordnet wird. Abgesehen von der Kategorie Hämatopoetisches System, in dem Patienten mit MDS / MPN erfasst werden, wird damit eine separate Häufigkeitsverteilung im CIRS-G nicht ermöglicht. Aktive Infektionen mit Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie werden auch durch den CIRS-G im Gegensatz zum HTC-CI nicht separat erfasst, sondern dem jeweiligen Organsystem zugeordnet, was ebenfalls zu dem erhöhten Anteil der Patienten in den jeweiligen Organkategorien beiträgt.

#### **4.5 Schweregradeinteilungen der Komorbiditätenscores**

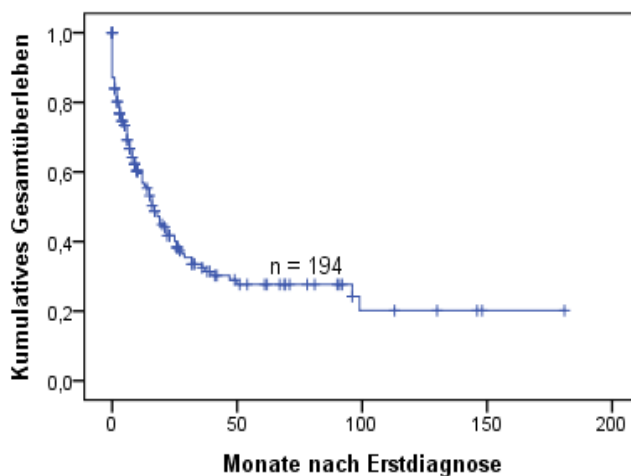
Für die späteren Überlebenszeitanalysen wurde die Schweregradeinteilungen der drei Komorbiditätenscores gemäß der entsprechenden Originalpublikation bzw. analog anderer Studien gewählt [25,33,36]. In Tab. 16 sind die Schweregrade der einzelnen Komorbiditätenscores und die Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv zusammengefasst. Im Gegensatz zum HCT-CI und CIRS-G erfolgt im ACE-27 eine Einteilung in 4 Schweregrade. Das könnte dazu beitragen, dass sich im ACE-27 eine deutlich homogenere Verteilung der Gruppengrößen zeigt. Auffällig ist, dass insbesondere die Gruppe ohne Komorbiditäten sowohl im HCT-CI als auch im CIRS-G sehr klein ist.

**Tab. 16: Schweregradeinteilungen der Komorbiditätenscores**

Score	Schweregrad	Punktwert	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
HCT-CI	keine	0	14	7,2
	moderat	1-2	61	31,4
	schwer	≥ 3	119	61,3
ACE-27	keine	0	39	20,1
	mild	1	50	25,8
	moderat	2	74	38,1
	schwer	3	31	16,0
CIRS-G	keine	0	12	6,2
	moderat	1-6	96	49,5
	schwer	≥ 6	86	44,3

#### 4.6 Assoziation verschiedener Einflussfaktoren mit dem Gesamtüberleben

Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) betrug im Median 9 Monate (0,06-181 Monate). Zum Ende des Beobachtungszeitraums waren 58 Patienten (30%) am Leben, 112 (58%) verstorben und bei 24 (12%) blieb der Verbleib aufgrund von Verlegungen oder Nachsorge an anderen Kliniken unklar. Diese Patienten wurden für die Überlebenszeitanalyse zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Das mediane Gesamtüberleben betrug für das komplette Patientenkollektiv 17 Monate (95% KI 13,27-20,74). In der Kaplan-Meier-Schätzung lag das Gesamtüberleben nach einem Jahr bei 45%, nach 2 Jahren bei 37% und nach 5 Jahren bei 31% und ist in Abb. 2 dargestellt.



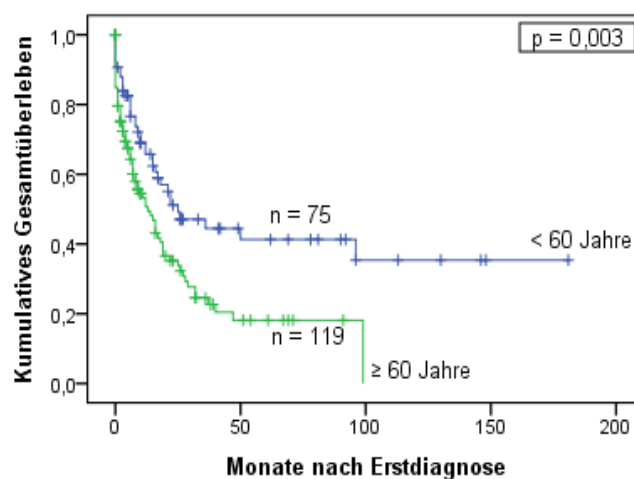
**Abb. 2: Kumulatives Gesamtüberleben im Patientenkollektiv.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

#### 4.6.1 Assoziation patientenspezifischer Faktoren mit dem Gesamtüberleben

##### Geschlecht und Patientenalter

Das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Hazard-Ratio (HR) 1,09; 95% KI 0,81-1,32;  $p=0,343$ ).

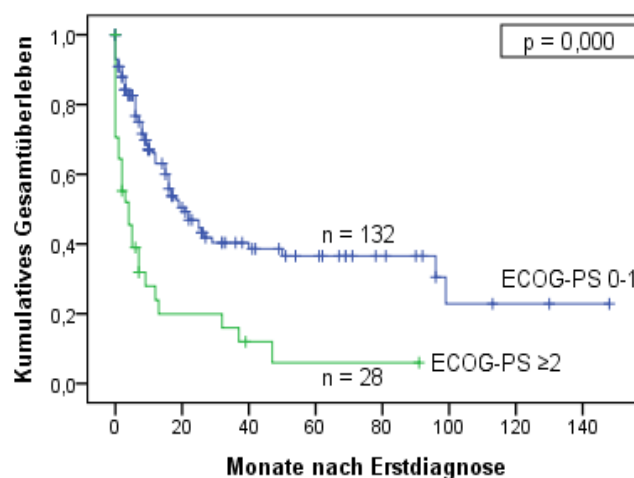
Das Alter bei Erstdiagnose korrelierte signifikant mit dem Gesamtüberleben ( $p=0,003$ ), dargestellt in Abb. 3. Das mediane Gesamtüberleben von Patienten < 60 Jahre betrug 25 Monate gegenüber 13 Monaten für Patienten  $\geq 60$  Jahre.



**Abb. 3: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

##### ECOG-PS

Der ECOG-PS wies ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf ( $p<0,0001$ ), siehe Abb. 4. Patienten mit einem ECOG-PS von 0-1 Punkt wiesen im Median ein Überleben von 21 Monaten auf, während Patienten mit einem ECOG-PS von  $\geq 2$  Punkten im Median nur 4 Monate überlebten.



**Abb. 4: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom ECOG-PS.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

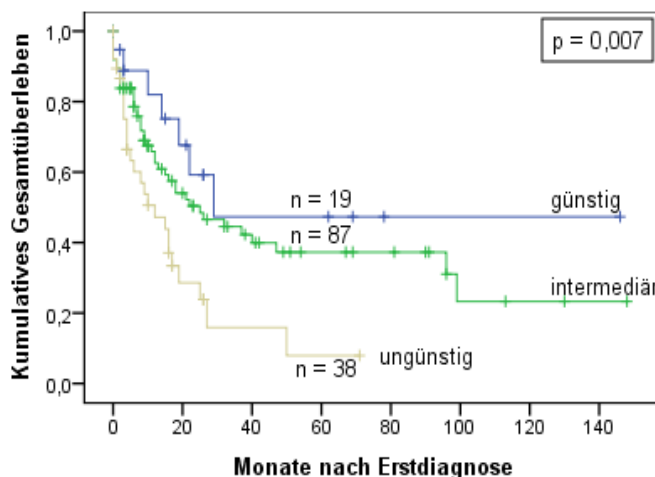
#### 4.6.2 Assoziation krankheitsspezifischer Faktoren mit dem Gesamtüberleben

##### Genese der AML und FAB-Klassifikation

Für Patienten mit einer de novo AML ergab sich ein medianes Überleben von 18 Monaten, für Patienten mit einer sAML von 16 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (HR 1,15; 95% KI 0,79-1,68;  $p=0,468$ ). Untersucht wurde ebenfalls, ob die FAB-Klassifikation einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen ( $p>0,05$  für alle FAB-Typen).

##### Zytogenetik und Molekulargenetik

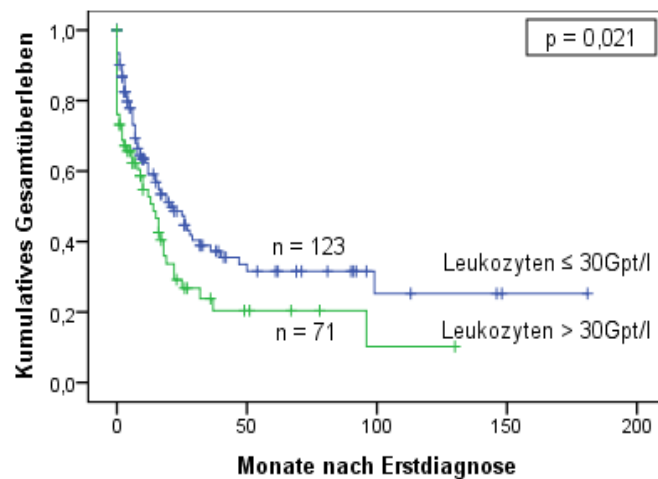
Für die Zytogenetik gemäß ELN-Klassifikation ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben, siehe Abb. 5. Patienten mit einer günstigen Zytogenetik lebten signifikant länger als Patienten mit einer ungünstigen Zytogenetik. Das mediane Überleben betrug in diesen beiden Patientengruppen 29 Monate vs. 12 Monate ( $p=0,007$ ). Patienten mit einer intermediären Zytogenetik wiesen ein medianes Überleben von 25 Monaten auf. Auch für die intermediäre Risikogruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben verglichen mit der ungünstigen Prognosegruppe ( $p=0,009$ ). Der Unterschied zwischen der günstigen und intermediären Risikogruppe war statistisch nicht signifikant ( $p>0,284$ ). Das Gesamtüberleben wurde auch für die 44 Patienten mit vorliegender Molekulargenetik analysiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben von Patienten mit unmutiertem *NPM1*-Gen und denen mit *NPM1*-Mutation (16 Monate versus 18 Monate; HR 0,87; 95% KI 0,22-3,50;  $p=0,848$ ). Patienten ohne *FLT3*-ITD-Mutationen wiesen ein medianes Überleben von 16 Monaten, Patienten mit *FLT3*-ITD-Mutation von 18 Monaten auf (HR 0,51; 95% KI 0,16-1,61;  $p=0,248$ ). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.



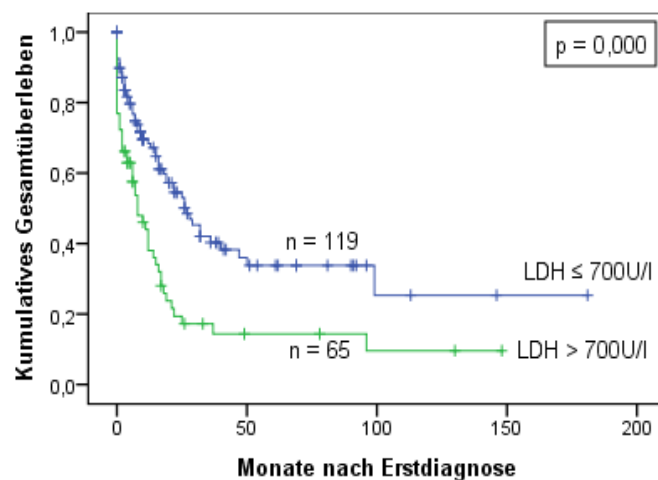
**Abb. 5: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zytogenetik.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

### Laborparameter

Des Weiteren wurde der Einfluss verschiedener Laborparameter auf das Gesamtüberleben untersucht. Dazu wurden die Parameter Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, LDH, Fibrinogen sowie die Anzahl der Knochenmarkblasten bei Erstdiagnose analysiert. Eine Leukozytose von  $> 30$  Gpt/l bei Erstdiagnose war mit einem signifikant reduzierten Gesamtüberleben assoziiert ( $p=0,021$ ), siehe Abb. 6. Patienten mit Leukozyten  $> 30$  Gpt/l lebten im Median 14 Monate, im Vergleich zu einem medianen Überleben von 21 Monaten für Patienten mit Leukozytenwerten  $\leq 30$  Gpt/l. Patienten mit einer LDH-Erhöhung  $> 700$  U/l lebten im Median 8 Monate, während Patienten mit LDH-Werten unter  $700$  U/l ein medianes Überleben von 27 Monaten aufwiesen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p<0,0001$ ), siehe Abb. 7.



**Abb. 6: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.



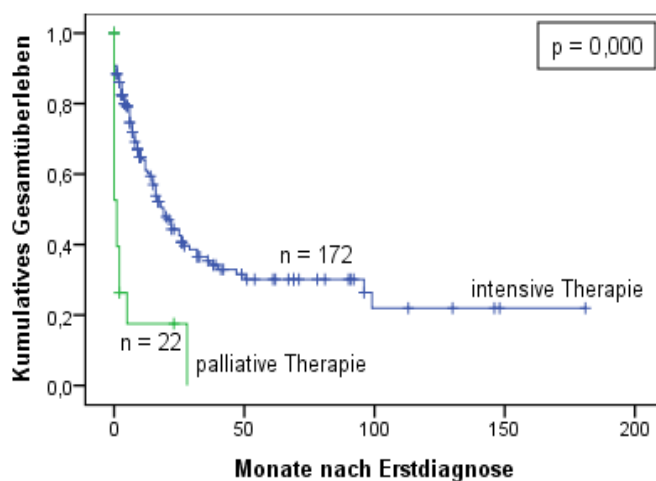
**Abb. 7: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der LDH.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

Die Anzahl der Knochenmarkblasten bei Erstdiagnose hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR 0,99; 95% KI 0,62-1,61;  $p=0,990$ ). Ebenfalls ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Thrombozyten (HR 1,00; 95% KI 0,99-1,00;  $p=0,766$ ), des Hämoglobins (HR 1,02; 95% KI 0,89-1,18;  $p=0,767$ ) oder des Fibrinogens (HR 1,01; 95% KI 0,93-1,09;  $p=0,888$ ) und einem verminderten Gesamtüberleben.

#### 4.6.3 Assoziation therapiebedingter Faktoren mit dem Gesamtüberleben

##### Intensität der initialen Therapie

Die Art der initialen Therapie, das heißt ob die Patienten eine intensive Induktionschemotherapie oder eine palliative Chemotherapie bzw. rein supportive Therapie erhalten haben, wies einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf ( $p<0,0001$ ), dargestellt in Abb. 8. Patienten, die eine intensive Induktionschemotherapie erhielten, lebten im Median 19 Monate, während Patienten, die mit palliativer Chemotherapie bzw. rein supportiv behandelt wurden, ein medianes Überleben von einem Monat aufwiesen.

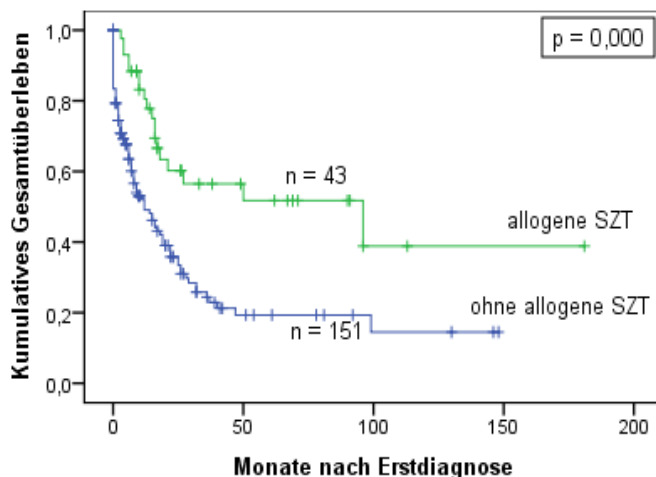


**Abb. 8: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art der Therapie.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

##### Konsolidierende allogene SZT

Bei den 172 Patienten, die intensiv behandelt wurden, zeigte sich ein signifikant besseres Überleben für die Patienten, die im Verlauf eine allogene SZT erhalten hatten ( $p<0,0001$ ), dargestellt in Abb. 9. Diese wiesen im Median ein Gesamtüberleben von 96 Monaten auf. Demgegenüber lebten Patienten, die nur eine konsolidierende Chemotherapie erhielten oder mit einer autologen SZT behandelt wurden, im Median 12 Monate.





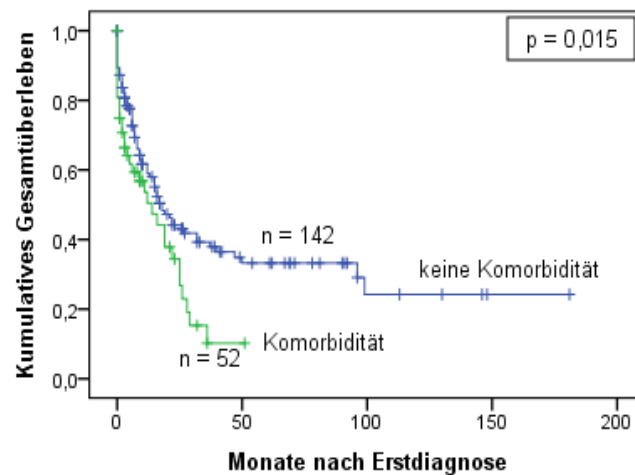
**Abb. 9: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

#### 4.6.4 Assoziation einzelner Komorbiditäten mit dem Gesamtüberleben

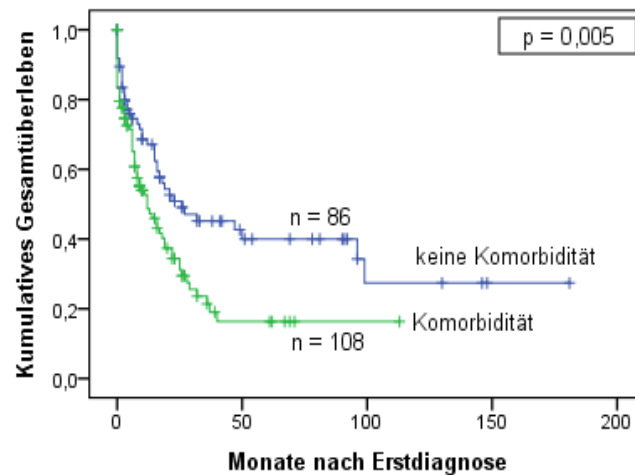
Zunächst wurde der Einfluss der einzelnen Komorbiditäten im Patientenkollektiv auf das Gesamtüberleben analysiert. Dabei konnte für folgende Komorbiditäten ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt werden: kardiovaskuläre und renale Vorerkrankungen sowie Leberfunktionsstörungen. Für die übrigen Begleiterkrankungen, die durch die drei Komorbiditätenscores erfasst werden, konnte kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden ( $p \geq 0,05$ ).

##### Kardiovaskuläre Erkrankungen

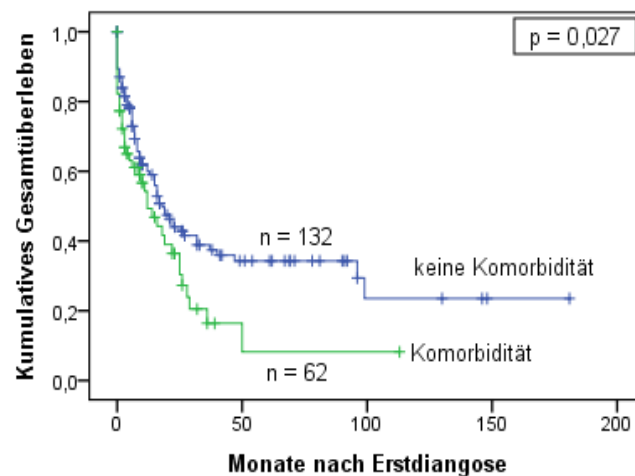
Für alle drei Komorbiditätenscores zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bestehen kardiovaskulärer Erkrankungen und einem verringerten Gesamtüberleben, dargestellt in Abb. 10,11,12. Für die Erfassung der kardiovaskulären Komorbidität wurden für den HCT-CI die Kategorien kardiale Erkrankungen, Arrhythmien und valvuläre Herzerkrankungen zusammengefasst. Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen überlebten im Median 14 (HCT-CI), 12 (ACE-27) bzw. 13 (CIRS-G) Monate, jene ohne Vorerkrankungen im Median 18 (HCT-CI), 26 (ACE-27) bzw. 18 Monate (CIRS-G). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren für alle drei Komorbiditätenscores signifikant ( $p_{\text{HCT-CI}}=0,015$ ;  $p_{\text{ACE-27}}=0,005$ ;  $p_{\text{CIRS-G}}=0,027$ ).



**Abb. 10: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von kardiovaskulären Komorbiditäten im HCT-CI.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in



**Abb. 11: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von kardiovaskulären Komorbiditäten im ACE-27.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose

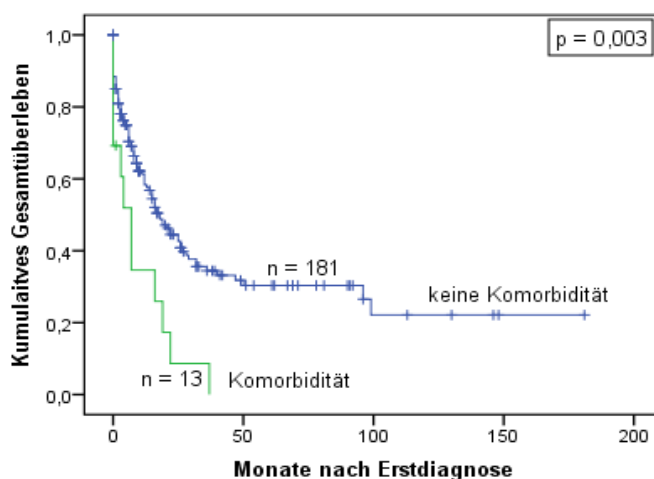


**Abb.12: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von kardiovaskulären Komorbiditäten im CIRS-G.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

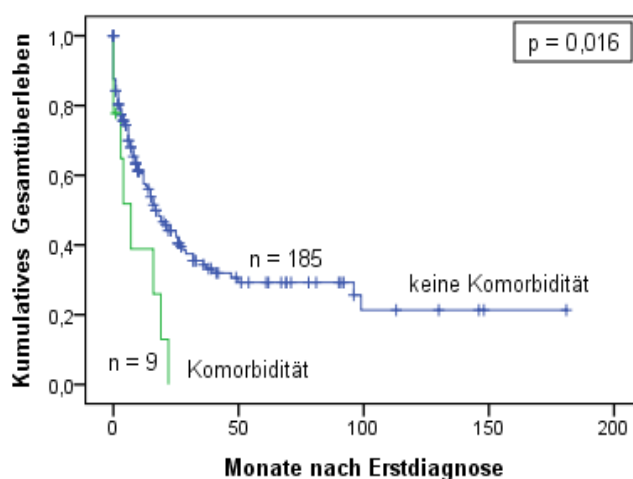
### Nierenerkrankungen

Für alle drei Komorbiditätenscores zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bestehen renaler Erkrankungen und einem verringerten Gesamtüberleben, dargestellt in Abb. 13,14,15.

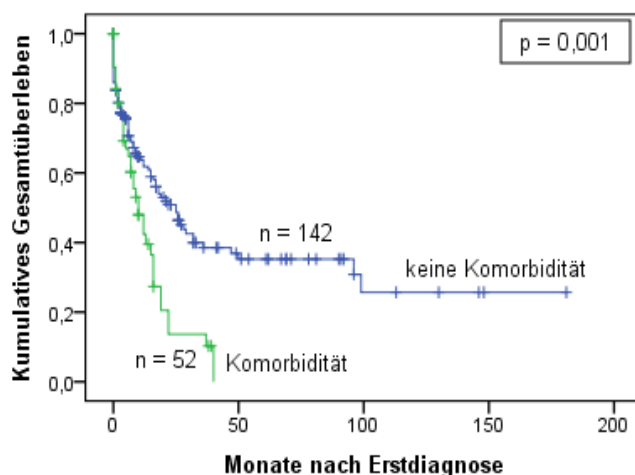
Für die Erfassung der renalen Komorbidität wurden für den CIRS-G die Kategorien renale und urogenitale Erkrankungen zusammengefasst. Patienten mit renalen Begleiterkrankungen überlebten im Median 7 (HCT-CI), 7 (ACE-27) bzw. 10 (CIRS-G) Monate, jene ohne Vorerkrankungen im Median 18 (HCT-CI), 17 (ACE-27) bzw. 25 Monate (CIRS-G). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren für alle drei Komorbiditätenscores signifikant ( $p_{\text{HCT-CI}}=0,003$ ,  $p_{\text{ACE-27}}=0,016$ ,  $p_{\text{CIRS-G}}=0,001$ ).



**Abb. 13: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von renalen Komorbiditäten im HCT-CI.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.



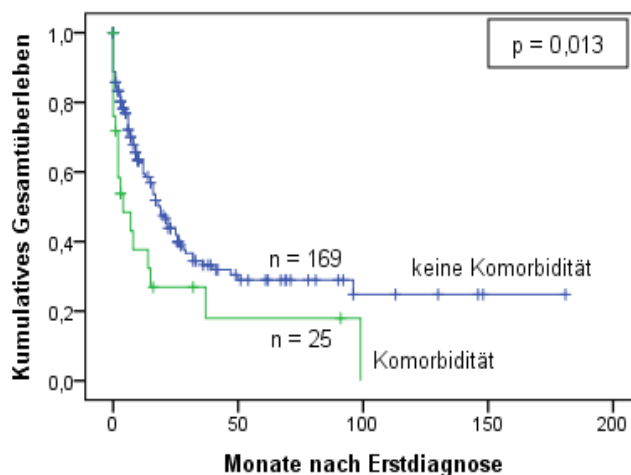
**Abb. 14: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von renalen Komorbiditäten im ACE-27.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.



**Abb. 15: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von renalen und urogenitalen Komorbiditäten im CIRS-G.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose

### Lebererkrankungen

Bezüglich bestehender Leberfunktionsstörungen konnte lediglich für schwere Lebererkrankungen, wie sie durch den HCT-CI erfasst werden, ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben festgestellt werden ( $p=0,013$ ). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wiesen im Median ein Gesamtüberleben von 4 Monaten auf, im Gegensatz zu 19 Monaten für Patienten ohne Leberfunktionsstörungen, dargestellt in Abb. 16.



**Abb. 16: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit von schweren hepatischen Komorbiditäten im HCT-CI.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

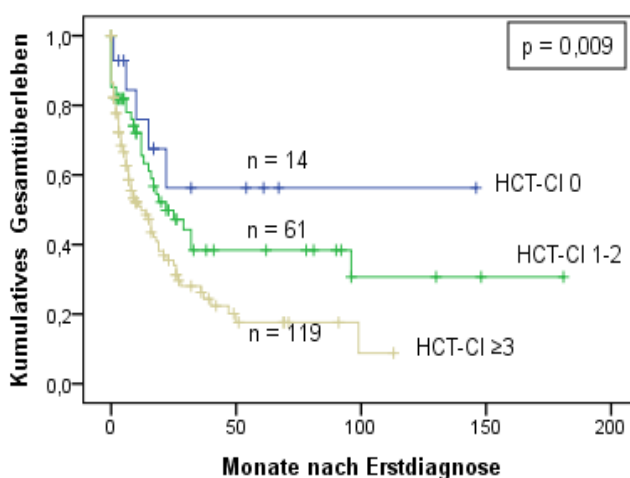
#### 4.6.5 Assoziation des HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G mit dem Gesamtüberleben

Um den Einfluss der Gesamtheit aller Komorbiditäten eines Patienten auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, erfolgte für die drei Komorbiditätenscores HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G eine Gruppeneinteilung, gemäß größerer Studien [25,33,37] und wie in Abschnitt 1.3 genau erläutert.

##### HCT-CI

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben für die einzelnen Risikogruppen des HCT-CI ( $p=0,009$ ), dargestellt in Abb. 17.

Für Patienten mit einem HCT-CI von 0 Punkten konnte das mediane Überleben mittels Kaplan-Meier-Verfahren nicht berechnet werden, da weniger als 50% dieser Patienten im Beobachtungszeitraum verstarben. Patienten mit einem HCT-CI von 1-2 überlebten im Median 22 Monate und Patienten mit einem HCT-CI von  $\geq 3$  Punkten wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 12 Monaten auf. Dabei war der Unterschied sowohl zwischen Patienten ohne Komorbiditäten (HCT-CI 0) und Patienten mit schweren Komorbiditäten (HCT-CI  $\geq 3$ ) statistisch signifikant ( $p=0,021$ ), als auch zwischen Patienten mit moderaten (HCT-CI 1-2) und schweren Komorbiditäten ( $p=0,018$ ).



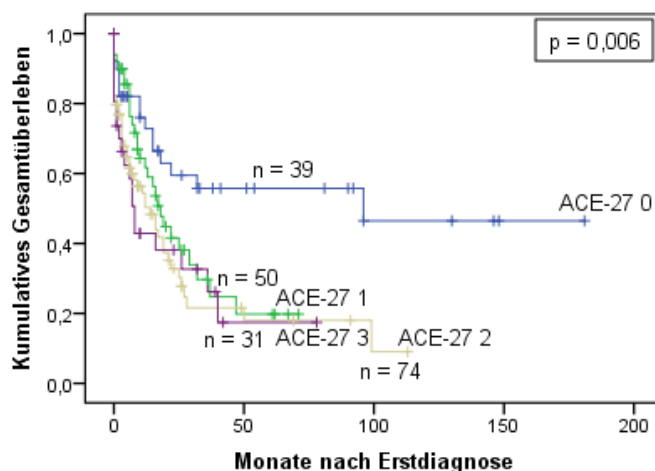
**Abb. 17: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom HCT-CI.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

##### ACE-27

Der ACE-27 wies einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf ( $p=0,006$ ), dargestellt in Abb. 18.

Patienten mit einem ACE-27 von 0 Punkten hatten ein medianes Überleben von 96 Monaten, Patienten mit einem ACE-27 von 1 Punkt ein medianes Überleben von 18 Monaten, jene Patienten mit einem ACE-27 von 2 Punkten überlebten im Median 14 Monate und Patienten mit einem ACE-27 von 3 Punkten überlebten im Median 8 Monate. Dabei zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied bezüglich des

Überlebens zwischen Patienten ohne Komorbiditäten (ACE-27 0) und Patienten mit Komorbiditäten (ACE-27 1-3).

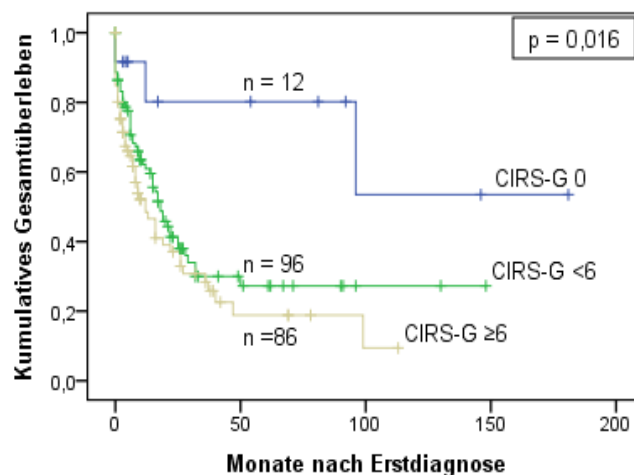


**Abb. 18: Kumulatives Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom ACE-27.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

### CIRS-G

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben für die einzelnen Risikogruppen des CIRS-G ( $p=0,016$ ), dargestellt in Abb. 19.

Für Patienten mit einem CIRS-G von 0 Punkten konnte das mediane Überleben mittels Kaplan-Meier-Verfahren nicht berechnet werden, da weniger als 50% dieser Patienten im Beobachtungszeitraum verstarben. Patienten mit einem Punktwert von 1-5 überlebten im Median 17 Monate und Patienten mit einem Punktwert von  $\geq 6$  wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 12 Monaten auf. Dabei war sowohl der Unterschied zwischen Patienten ohne Komorbiditäten (CIRS-G 0) und Patienten mit moderaten Komorbiditäten (CIRS-G 1-5) signifikant ( $p=0,03$ ), als auch der zwischen Patienten mit moderaten und schweren Komorbiditäten (CIRS-G  $\geq 6$ ;  $p=0,005$ ).



**Abb. 19: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom CIRS-G.** Dargestellt ist die Kaplan-Meier-Statistik für die Zeit in Monaten nach Erstdiagnose.

## 4.7 Analyse von Faktoren mit Einfluss auf die Prognose

### 4.7.1 Univariate Analyse

Mit den in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bestimmten signifikanten Variablen wurde zunächst eine univariate Analyse durchgeführt, um den Einfluss möglicher prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Die sich in der univariaten Cox-Regression als signifikant ( $p < 0,05$ ) erwiesenen Variablen sind in Tab. 17 aufgeführt.

Als wichtige prognostisch ungünstige patientenspezifische Einzelfaktoren wurden das Patientenalter und der ECOG-PS bei Erstdiagnose identifiziert. Ältere Patienten hatten ein fast doppelt so hohes Risiko zu versterben, Patienten im schlechten Allgemeinzustand sogar ein 3-fach erhöhtes Risiko.

Als prognostisch ungünstige krankheitsspezifische Parameter erwiesen sich die Zytogenetik, die Anzahl der Leukozyten sowie die LDH. Patienten mit ungünstiger Zytogenetik hatten ein im Vergleich zu Patienten mit günstiger Zytogenetik 3-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Zwischen den Patientengruppen mit günstiger und intermediärer Zytogenetik ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben.

Auch die Art der Therapie und die Durchführung einer konsolidierenden SZT erwies sich als signifikanter prognostischer Faktor in Bezug auf das Gesamtüberleben. Palliativ behandelte Patienten hatten ein 4-fach erhöhtes Risiko zu versterben im Vergleich zu intensiv behandelten Patienten. Zudem zeigte sich für Patienten ohne konsolidierende allogene SZT ein mehr als doppelt so hohes Risiko zu versterben.

Auch die Schwere bzw. das Maß an Begleiterkrankungen, erfasst durch die Komorbiditätenscores HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G erwies sich als prognostisch

ungünstiger Einzelfaktor für das Gesamtüberleben. Für alle drei Scores hatten Patienten ohne Komorbiditäten im Vergleich zu Patienten mit schweren Komorbiditäten ein doppelt bis zu 4-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Sowohl für den ACE-27 als auch den CIRS-G hatten auch Patienten mit moderaten Komorbiditäten ein signifikant erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten.

**Tab. 17: Univariate Cox-Regression der Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben**

Variable		N	HR	95% KI	p
Alter	< 60 Jahre	75	Ref		
	≥ 60 Jahre	119	1,8	1,2-2,7	0,003
ECOG-PS	0-1	132	Ref		
	≥ 2	28	3,2	2,0-5,2	0,000
Zytogenetik	Günstig	19	Ref		
	Intermediär	87	1,5	0,7-3,4	NS
	Ungünstig	38	3,0	1,9-7,0	0,010
Leukozyten, Gpt/l	≤ 30	123	Ref		
	> 30	71	1,6	1,1-2,3	0,020
LDH, U/l	≤ 700	119	Ref		
	> 700	65	2,2	1,5-3,2	0,000
Therapieart	Intensiv	172	Ref		
	Palliativ / Supportiv	22	4,0	2,3-7,0	0,000
SZT	Ja	43	Ref		
	Nein	151	2,5	1,5-4,2	0,000
HCT-CI	keine	14	Ref		
	moderat	61	1,7	0,7-4,3	NS
	schwer	119	2,7	1,1-6,7	0,031
ACE-27	keine	39	Ref		
	mild	50	1,9	1,0-3,6	0,041
	moderat	74	2,6	1,5-4,6	0,001
	schwer	31	2,7	1,4-5,3	0,003
CIRS-G	keine	12	Ref		
	moderat	96	3,4	1,1-11,0	0,040
	schwer	86	4,4	1,4-14,2	0,013

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NS: Nicht signifikant; Ref: Referenz



#### 4.7.2 Multivariate Analyse

Zum Ausschluss gegenseitiger Einflüsse der verschiedenen Einzelfaktoren wurde eine multivariate Risikofaktoranalyse durchgeführt. Alle patienten- und krankheitsspezifischen Einzelfaktoren, die sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant zeigten ( $p \geq 0,05$ ), wurden im multivariaten Modell berücksichtigt und jeweils gegen die einzelnen Komorbiditätenscores getestet. Therapiebedingte Faktoren wie die Art der Therapie (intensiv vs. palliativ / supportiv) sowie die Durchführung einer konsolidierenden allogenen SZT wurden nicht in die Analyse einbezogen, da diese Faktoren erst im Verlauf der Erkrankung prognostisch relevant sind, nicht aber zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Mithilfe des Cox-Regressionsmodells konnte nach schrittweiser Rückwärtsselektion (Methode nach Wald) als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben der ECOG-PS und die Zytogenetik identifiziert werden. Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand hatten ein 3-fach erhöhtes Risiko zu versterben, Patienten mit einer ungünstigen Zytogenetik sogar ein mehr als 4-fach erhöhtes Risiko.

In der univariaten Analyse zeigten das Alter, die LDH und die Höhe der Leukozyten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, in der multivariaten Analyse konnte jedoch kein signifikanter Einfluss dieser Faktoren auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Von den drei untersuchten Komorbiditätenscores, die alle in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben aufwiesen, zeigte sich in der multivariaten Untersuchung nur noch der ACE-27 als unabhängiger Prognoseparameter für das Gesamtüberleben. Die Cox-Regression mit dem ACE-27 zeigte, dass im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten, Patienten mit moderaten ein mehr als doppelt und mit schweren ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko zu versterben hatten. Der Unterschied zwischen Patienten ohne Komorbiditäten und jenen mit milden Komorbiditäten erwies sich im multivariaten Modell als nicht signifikant. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tab. 18 dargestellt.

**Tab. 18: Multivariate Cox Regression der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben**

Variable		N	HR	95% KI	p*
Alter	< 60 Jahre	75	Ref		
	≥ 60 Jahre	119	1,5	0,8-2,8	NS
ECOG-PS	< 2	132	Ref		
	≥ 2	28	3,10	1,5-6,6	0,003
Zytogenetik	Günstig	18	Ref		
	Intermediär	87	1,7	0,6-4,6	NS
	Ungünstig	38	4,4	1,6-11,9	0,004
Leukozyten, Gpt/l	≤ 30	123	Ref		
	> 30	71	1,5	0,9-2,6	NS
LDH, U/l	≤ 700	119	Ref		
	> 700	65	1,3	0,7-2,3	NS
ACE-27	Keine	39	Ref		
	Mild	50	2,1	0,81-5,1	NS
	Moderat	74	2,3	1,0-5,3	0,050
	Schwer	31	3,4	1,6-11,3	0,003

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NS: Nicht signifikant, Ref: Referenz; \*Cox proportional hazard model

## **5 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 194 Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 2012 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikum Halle (Saale) mit einer AML erstdiagnostiziert und therapiert wurden, retrospektiv ausgewertet. Ziel der Arbeit war es, die Bedeutung von Komorbiditäten für die Prognose von Patienten mit AML zu untersuchen. Zunächst erfolgte die deskriptive Beschreibung von Patienten-, Krankheits-, und Therapiecharakteristika sowie des Gesamtüberlebens. Des Weiteren wurde neben den bekannten Risikofaktoren der Einfluss von Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben untersucht. Die Daten zu vorhandenen Begleiterkrankungen wurden mit Hilfe dreier verschiedener Komorbiditätenscores, dem HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G, erhoben, um die Anwendbarkeit dieser drei Indizes bei AML-Patienten zu prüfen und deren prognostische Relevanz zu testen. Mit dieser Arbeit wurde letztendlich untersucht, inwiefern Komorbiditätenscores geeignet sind, um im klinischen Alltag die Prognoseabschätzung von AML-Patienten zu verbessern und damit Therapieentscheidungen zu lenken.

### **5.1 Wesentliche Ergebnisse der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv untersucht, dessen wesentliche Patienten- und Erkrankungscharakteristika vergleichbar mit anderen Studien sind. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte gezeigt werden, dass auch im untersuchten Patientenkollektiv die bereits bekannten Risikofaktoren wie Alter, Zytogenetik, ECOG-PS, Leukozytenzahl und LDH bei Erstdiagnose einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

Die vorgelegte Arbeit hat erstmals die Assoziation von drei unterschiedlichen Komorbiditätenscores mit dem Gesamtüberleben bei AML-Patienten in einem Kollektiv untersucht [42]. Als die häufigsten Komorbiditäten im untersuchten Patientenkollektiv ließen sich kardiovaskuläre Erkrankungen und Lebererkrankungen, eine bei Diagnosestellung vorliegende therapiebedürftige Infektion sowie eine vorangegangene Tumorerkrankungen identifizieren. Dabei zeigte sich im HCT-CI eine etwas homogenere Verteilung der einzelnen Komorbiditäten als im ACE-27 und CIRS-G.

Das Vorliegen von kardiovaskulären Komorbiditäten, Nierenerkrankungen und schweren Lebererkrankungen war mit einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Darüber hinaus korrelierte die Schwere der Gesamtheit aller Komorbiditäten eines Patienten, erfasst durch die drei Komorbiditätenscores HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G, für alle drei Scores mit einem kürzeren Gesamtüberleben. In der multivariaten

Analyse erwies sich einzig der ACE-27 als unabhängiger Risikofaktor für eine schlechteres Gesamtüberleben. Patienten mit moderaten und schweren Komorbiditäten wiesen unabhängig von Alter und zytogenetischem Risiko ein bis zu 3,4-fach erhöhtes Risiko des Versterbens auf. Damit stellt der ACE-27 einen unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben von AML-Patienten dar. Eine umfassende Erhebung von Komorbiditäten mittels geeigneter Scores, wie dem ACE-27, kann helfen, die Prognoseabschätzung von Patienten mit AML zu verbessern und Risiko-Patienten zu identifizieren, die womöglich nicht von einer intensiven Therapie profitieren.

## **5.2 Evaluation des Patientenkollektivs**

Das untersuchte Kollektiv stellte eine heterogene Gruppe in Bezug auf Patienten-, Krankheits- und Therapiecharakteristika dar.

Im Vergleich zu anderen publizierten Daten war das mediane Alter bei Erstdiagnose im vorliegenden Kollektiv mit 61 Jahren deutlich geringer [43,44,48]. Aktuelle Daten aus dem US-amerikanischen Krebsregister (SEER-Programm des National Cancer Institute) zeigen ein medianes Alter bei Erstdiagnose von 68 Jahren [2]. In einem schwedischen Register lag der Altersmedian sogar bei 72 Jahren [43]. Der Altersdurchschnitt im untersuchten Kollektiv ist möglicherweise durch die Zuweisung jüngerer Patienten an ein universitäres Zentrum zu erklären, da hier u. a. die Möglichkeit der allogenen SZT gegeben ist.

Die Geschlechterverteilung im untersuchten Kollektiv war vergleichbar mit anderen publizierten Daten, mit einem etwas höheren Anteil an männlichen Erkrankten (53%) [44,48,49].

Der Allgemeinzustand bei Erstdiagnose im untersuchten Kollektiv deckte sich in etwa mit bereits publizierten Daten, mit einem etwas höheren Anteil an Patienten mit einem besseren ECOG-PS [43,47]. Verglichen mit den Daten aus dem schwedischen Register, in dem 54% der Patienten einen ECOG-PS von < 2 Punkten aufwiesen, haben im vorliegenden Kollektiv 82% der Patienten einen ECOG-PS von < 2 [43]. Wie bereits erwähnt, lag in der schwedischen Registerstudie das Alter bei Erstdiagnose bei 72 Jahren und damit 10 Jahre über dem Altersdurchschnitt im untersuchten Kollektiv. Da mit zunehmendem Alter der Anteil an Patienten mit schlechterem ECOG-PS bei Erstdiagnose steigt [4,43,51], könnte dies den Unterschied erklären. In einer dänischen Registerstudie, in der 2792 AML-Patienten mit einem medianen Alter von 68 Jahren untersucht wurden, lag der Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS < 2 bei 68% [47].

Rund 36% der Patienten wiesen eine sAML auf (t-AML 3%, vorausgegangenes MPN / MDS 33%). Damit lag der Anteil im untersuchten Kollektiv etwas höher als in anderen

Registeranalysen [43,49,50], in denen der Anteil zwischen 17% und 28% angegeben wird. Das könnte daran liegen, dass insbesondere Hochrisikopatienten an ein universitäres Zentrum mit der Möglichkeit zur allogenen SZT verwiesen wurden.

Die zytogenetische Risikostratifizierung erfolgte in dieser Arbeit nach den aktuellen ELN-Kriterien von 2017 [6]. Die prozentuale Verteilung der zytogenetischen Risikogruppen entspricht in etwa der Verteilung aus international bekannten Daten [45,46], wobei auch im untersuchten Kollektiv die meisten Patienten der intermediären Risikogruppe (60,4%) zugeordnet werden konnten. 13,2% der Patienten wiesen eine günstige und 26,4% eine ungünstige Zytogenetik auf, was bis auf den geringeren Anteil an Patienten in der günstigen Prognosegruppe ebenfalls vergleichbar mit vorherigen Arbeiten ist [45,46]. Aufgrund des langen Erfassungszeitraums und der Diagnostik in unterschiedlichen Laboren kann ein Einfluss der Qualität der Diagnostik auf die Ergebnisse zur Zyto- und Molekulargenetik nicht ausgeschlossen werden. Zudem wurde der *NPM1*- und *FLT3*-Mutationsstatus aufgrund der wenigen Daten nicht zur Risikostratifizierung der Patienten mit normalem Karyotyp verwendet. Das könnte erklären, warum die günstige Risikogruppe im untersuchten Kollektiv im Vergleich zu *Alpermann et al.* und *Röllig et al.* anteilig geringer ist (13,2% versus 28% bzw. 27%) [15,45]. Insgesamt lagen nur von 28,3% der Patienten Daten zum *FLT3*-/*NPM1*-Mutationstatus vor, wobei bei jeweils einem Drittel der Patienten eine *FLT3*-ITD bzw. *NPM1*-Mutation nachgewiesen werden konnte. Damit lag der Anteil an *FLT3*-ITD-Mutationen verglichen mit anderen publizierten Daten etwas höher. So wiesen in den Analysen von *Röllig et al.* bzw. *Alpermann et al.* nur 21% bzw. 24% der AML-Patienten eine *FLT3*-ITD-Mutation auf [15,45]. Mögliche Ursachen für diese Diskrepanz liegen im Einfluss der Qualität der Labordiagnostik auf die Zyto- und Molekulargenetik, in der selektierten Zuweisung von Patienten mit der Möglichkeit der Teilnahme an Studien an einem universitären Zentrum und in der kleinen Anzahl von Patienten mit vorliegenden molekulargenetischen Befunden.

Hinsichtlich weiterer Risikofaktoren wie erhöhte Leukozytenzahl (> 30 Gpt/l) und LDH (> 700 U/L) bei Erstdiagnose sowie der initiale Blastengehalt im Knochenmark (> 30%) war die prozentuale Verteilung im untersuchten Kollektiv in etwa vergleichbar mit vorangegangenen Arbeiten [17,30,31,39].

Insgesamt erhielten 172 Patienten (89%) eine intensive Induktionschemotherapie. Lediglich 20 Patienten (10%) wurden in palliativer Intention mit einer niedrig dosierten Chemotherapie behandelt und ein Patient erhielt keine Therapie. Vergleicht man diese Daten mit internationalen Registerstudien ist der Anteil der palliativ behandelten Patienten im vorliegenden Kollektiv sehr gering. In einer schwedischen Registerstudie lag der Anteil nicht-intensiv behandelter Patienten bei 38% und in einer dänischen

Studie bei 19% [43,47]. Zum einen könnte das daran liegen, dass einem universitären Zentrum mehr Patienten in kurativer Intention zugewiesen wurden und zum anderen, dass das hier untersuchte Kollektiv mehr jüngere Patienten aufwies. In der schwedischen Registerstudie lag das mediane Alter bei Erstdiagnose bei 72 Jahren, in der dänischen Studie bei 68 Jahren [43,47].

Von den 172 Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhielten, erreichten 72% eine CR. Damit sind die Daten mit den in der Literatur beschriebenen CR-Raten von intensiv behandelten AML-Patienten zwischen 60-80% vergleichbar [6,17,46,50,51,52]. Das Versterben innerhalb von 30 Tagen nach Beginn einer AML-sepzigischen Therapie wurde in dieser Arbeit als ED definiert. Dabei unterschieden sich die ED-Raten zwischen intensiv behandelten Patienten nicht von denen die eine palliative Therapie erhalten haben (9,3% bzw. 10%). Die ED-Raten intensiv behandelter Patienten sind damit vergleichbar mit größeren Registerstudien [43,49,53]. Anzumerken ist, dass im untersuchten Kollektiv die ED-Rate palliativ behandelter Patienten mit 10% deutlich niedriger war, verglichen mit 35% in der schwedischen Registerstudie von *Juliusson et al.* [43]. Jedoch sind die Daten der vorliegenden Arbeit hierzu aufgrund der geringen Patientenzahl nur begrenzt aussagefähig.

### **5.3 Gesamtüberleben und Prognosefaktoren**

Das mediane Gesamtüberleben im untersuchten Kollektiv betrug 17 Monate. Zum Ende des Beobachtungszeitraums waren 30% der Patienten noch am Leben und 58% verstorben. Daraus ergab sich ein 1-Jahres-Überleben von 45% und ein 5-Jahres-Überleben von 31%. Die aktuellen Daten des US-amerikanischen Krebsregisters (SEER-Programm des National Cancer Institute) zeigten ein 5-Jahres-Überleben von 24,3% bis 27,4% in einem Zeitraum von 2002 bis 2013 [2]. Damit lagen die Überlebensraten dieser Arbeit etwas über denen vom National Cancer Institute veröffentlichten Daten.

#### **5.3.1 Patientenspezifische Faktoren**

Aus zahlreichen publizierten Daten ist bekannt, dass ein höheres Alter mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist [17,43,44,46,54,55]. Auch im untersuchten Kollektiv überlebten ältere AML-Patienten ( $\geq 60$  Jahre) signifikant kürzer als jüngere AML-Patienten (25 Monate vs. 13 Monate). Die Überlebensdaten sind vergleichbar mit anderen Studien. In einer retrospektiven Studie von *Appelbaum et al.* an über 900 AML-Patienten wiesen Patienten unter 56 Jahren ein medianes Überleben von 18,8 Monaten auf, während für ältere Patienten je nach Altersgruppe ein medianes Überleben zwischen 3,5 (>75 Jahre) und 9 Monaten (56-65 Jahre) gezeigt wurde [4].

Einschränkend ist zu sagen, dass in dieser Studie nur Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten haben, betrachtet wurden. Die Überlebensdaten aus einem schwedischen Register an über 2700 unselektionierten AML-Patienten zeigen aber eine ähnliche altersabhängige Verteilung [43]. Hier überlebten jüngere Patienten (16-55 Jahre) im Median 36 Monate während ältere Patienten im Median 11 Monate (56-65 Jahre), 6 Monate (66-75 Jahre) bzw. 2,6 Monate (76-89 Jahre) lebten.

Ein erhöhter ECOG-PS stellt einen limitierenden Faktor für die Therapietoleranz dar und verschlechtert die Prognose von AML-Patienten entscheidend [4,43,47]. In der vorliegenden Analyse war ein ECOG-PS  $\geq 2$  mit einem deutlich reduzierten Gesamtüberleben assoziiert (21 vs. 4 Monate), was sich mit den Überlebenszeiten einer kleineren retrospektiven Studie von *Savic et al.* deckt [30]. In dieser hatten 233 AML-Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  ein medianes Überleben von 2 Monaten vs. 15 Monaten für Patienten mit einem ECOG  $< 2$ . Der ECOG-PS steigt mit zunehmendem Alter und ist ein wichtiger prognostischer Faktor [4,43,47]. Zu beachten ist aber, dass sich AML-Patienten häufig bei Erstdiagnose aufgrund von schweren akuten Symptomen in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand präsentieren. Somit reflektiert der ECOG-PS mehr die Schwere leukämiebedingter Beeinträchtigungen als individueller Komorbiditäten. Daher scheint die zusätzliche systematische Erfassung von Komorbiditäten hilfreich, um die Prognose von AML-Patienten besser abzuschätzen und in die Therapieentscheidung einfließen zu lassen.

### **5.3.2 Krankheitsspezifische Faktoren**

Es zeigte sich in dieser Arbeit, wie auch aus anderen Publikationen bereits bekannt, ein signifikanter Einfluss der zytogenetischen Risikogruppen nach ELN-Kriterien auf das Gesamtüberleben. Dabei hatten Patienten mit günstiger Zytogenetik einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit ungünstiger Zytogenetik (29 Monate vs. 12 Monate). Patienten der intermediären Risikogruppe lebten ebenfalls signifikant länger als die Patienten, die der ungünstigen Risikogruppe zugeordnet werden konnten (25 Monate vs. 12 Monate). Die Ergebnisse decken sich damit mit den Ergebnissen von *Alpermann et al.* (günstige Risikogruppe 62,2 Monate vs. ungünstige Risikogruppe 7,9 Monate), wobei in der Kohorte von *Alpermann et al.* nur Patienten mit de novo AML untersucht wurden [45]. Einschränkend kommt hinzu, dass in dieser vorliegenden Arbeit sowohl die intensiv als auch die palliativ behandelten Patienten eingeflossen sind, wobei der Anteil der palliativ therapierten Patienten mit 10% sehr gering war. Das Langzeitüberleben abhängig von der zytogenetischen ELN-Risikoklassifikation wurde auch in einer 1557 Patienten umfassenden Kohorte der Studien-Allianz Leukämie Studiengruppe analysiert, wobei in dieser im Gegensatz zur

vorliegenden Analyse eine Unterteilung in Patienten  $\leq 60$  Jahre und  $> 60$  Jahre vorgenommen wurde. Auch in dieser Studie zeigte sich für beide Altersgruppen ein Überlebensvorteil für Patienten mit günstiger Zytogenetik (Patienten  $\leq 60$  Jahre 63 Monate / Patienten  $> 60$  Jahre 14,6 Monate) gegenüber denen mit ungünstiger Zytogenetik (Patienten  $\leq 60$  Jahre 6 Monate / Patienten  $> 60$  Jahre 4,8 Monate) [46]. Im Gegensatz zu den Analysen von *Alperman et al.* und *Röllig et al.* zeigte sich im hier untersuchten Kollektiv kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit günstiger und intermediärer Risikogruppe. Dabei wurde keine Unterscheidung zwischen den Risikogruppen Intermediär I und II vorgenommen, da diese beiden Gruppen in der Studie von *Alperman et al.* keine Unterschiede im Gesamtüberleben aufwiesen und auch in der neuen ELN-Klassifikation zusammengefasst werden [6]. Patienten der intermediären Risikogruppe wiesen in dieser Arbeit mit 25 Monaten zwar ein kürzeres Gesamtüberleben auf, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Die fehlende Signifikanz kann zum einen durch die im Vergleich zu den anderen beiden Arbeiten deutlich kleinere Gruppengröße der Patienten mit günstiger Zytogenetik erklärt werden, zum anderen durch das deutlich kürzere Follow-up (9 vs. 28 bzw. 100 Monate). Des Weiteren zeigt die Subgruppenanalyse von *Röllig et al.* für Patienten unter 60 Jahren, die eine allogene SZT in erster CR erhalten haben, keinen Unterschied im Überleben zwischen Patienten der günstigen und der intermediären Risikogruppe [46].

Mutationen im *FLT3*- und *NPM1*-Gen sind ebenfalls von prognostischer Bedeutung und dienen vor allem bei normalem Karyotyp zur weiteren Risikostratifizierung dieser heterogenen Gruppe an AML-Patienten [6,56]. Im vorliegenden Kollektiv wurde daher der Einfluss einer *FLT3*-ITD- bzw. *NPM1*-Mutation auf das Gesamtüberleben analysiert. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen *FLT3*-ITD-mutierten vs. *FLT3*-ITD-Wildtyp Patienten bzw. *NPM1*-mutierten und *NPM1*-Wildtyp Patienten im Gesamtüberleben. Dies steht im Gegensatz zu vielen publizierten Studien, die für Patienten mit *FLT3*-ITD-Mutation ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben belegen [55,57]. Dies könnte zum einen an der geringeren Anzahl der untersuchten Patienten liegen, zum anderen ist bekannt, dass vielmehr die Allellast des mutierten Gens (hohe *FLT3*-ITD-Wildtyp-Ratio) entscheidend für das schlechtere Gesamtüberleben ist [59]. Aufgrund der nur wenigen zur Verfügung stehenden Daten, konnte eine diesbezügliche Analyse jedoch nicht erfolgen. Auch legen Publikationen nahe, dass Patienten mit *NPM1*-Mutation bei fehlender *FLT3*-ITD-Mutation ein verbessertes Gesamtüberleben aufweisen [45,46]. Da die Datenerfassung einen Zeitraum von insgesamt 16 Jahren umfasst und somit bei dem Großteil der Patienten keine molekulargenetischen Analysen vorlagen, konnte der Zusammenhang zwischen *NPM1*- und *FLT3*-ITD-



Mutation nicht untersucht werden. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Daten keine zuverlässige Aussage über die prognostische Bedeutung molekulargenetischer Faktoren im hier untersuchten Patientenkollektiv treffen.

Unter dem Begriff der sAML wird häufig eine AML auf dem Boden einer vorangegangenen hämatologischen Grunderkrankung (MDS / MPN) oder nach vorangegangener Chemo-/ Strahlentherapie (t-AML) subsumiert [60]. Bisher publizierte Daten weisen darauf hin, dass sowohl eine AML nach MDS / MPN als auch eine t-AML mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist [7,50,60]. In der vorliegenden Auswertung zeigte sich jedoch zwischen Patienten mit sAML und de novo AML kein Unterschied im Gesamtüberleben. Patienten mit einer sAML überlebten im Median 16 Monate, jene mit einer de novo AML 18 Monate. Die fehlende Signifikanz könnte mit der geringen Patientenzahl des untersuchten Patientenkollektivs erklärt werden, insbesondere hatten lediglich 3% eine t-AML, was unter den Angaben größerer Registerstudien liegt [43,50]. Daher wurde keine separate Analyse für Patienten mit t-AML bzw. sAML auf dem Boden eines MDS / MPN durchgeführt. Die sAML stellt aber eine sehr heterogene Gruppe in Bezug auf das Therapieansprechen und das Gesamtüberleben dar. So wurde in einer dänischen populationsbasierten Studie, in der 1567 intensiv behandelte AML-Patienten bezüglich ihres Gesamtüberleben untersucht wurden, zwischen t-AML, sAML auf dem Boden eines MDS und sAML auf dem Boden eines MPN unterschieden [50]. In dieser Studie hatten vor allem Patienten mit sAML auf dem Boden eines MPN ein schlechteres Gesamtüberleben. Interessanterweise zeigte sich in Subgruppenanalysen, dass bei Patienten über 60 Jahre und bei Patienten mit schlechter Zytogenetik, das Überleben von Patienten mit einer t-AML oder sAML nach MDS vergleichbar war mit dem Überleben von de novo AML-Patienten. Diese Daten sind nur bedingt mit der vorliegenden Auswertung vergleichbar, da in diese Analyse auch palliativ behandelte Patienten eingeflossen sind und keine Subgruppenanalyse nach Alter und Zytogenetik durchgeführt wurde. Die Ergebnisse weisen aber darauf hin, dass bei älteren Patienten und solchen mit schlechter Zytogenetik, die ohnehin schon eine schlechtere Prognose haben, der zusätzliche negative Einfluss einer vorangegangenen Chemotherapie oder eines MDS eher gering ist.

Bezüglich weiterer AML-spezifischer Risikofaktoren waren eine Leukozytose von  $\geq 30$  Gpt/l und eine erhöhte LDH von  $\geq 700$ U/l mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien [15,17,39,40].

## **5.4 Gesamtüberleben und Komorbiditäten**

Obwohl zahlreiche Studien zeigen, dass Komorbiditäten den Krankheitsverlauf und das Überleben von Krebspatienten entscheidend beeinflussen [21,25,61,62,63], gibt es nur wenige Untersuchungen zum Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von AML-Patienten, insbesondere von Patienten mit neu diagnostizierter AML. Aus diesem Grund wurden zunächst die häufigsten Komorbiditäten systematisch im untersuchten Kollektiv mit Hilfe von drei Komorbiditätenscores, dem HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G erfasst. Anschließend wurde der Einfluss einzelner Komorbiditäten und der Einfluss der Gesamtheit aller Komorbiditäten eines Patienten auf das Gesamtüberleben analysiert.

### **5.4.1 Auswahl der untersuchten Komorbiditätenscores**

Da es bisher keinen Goldstandard für die Erfassung von Komorbiditäten vor Therapiebeginn bei AML-Patienten gibt, wurden für diese Arbeit drei verschiedene Scores, der HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G an einem Patientenkollektiv untersucht. Diese Scores wurden ausgewählt, da sie spezifisch für Tumorpatienten (ACE-27) bzw. AML-Patienten (HCT-CI) entwickelt und bereits an großen Patientenkollektiven mit hämatoonkologischen Erkrankungen validiert wurden [25,29,37]. Zudem sind alle drei Scores leicht zugänglich und im klinischen Alltag einfach zu erheben. Mit dem HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G wurden drei Komorbiditätenindizes mit unterschiedlichen Bewertungskriterien und Cutt-off-Werten analysiert, um den mit der höchsten Sensitivität in der Erfassung von Begleiterkrankungen zu identifizieren. Dadurch ergaben sich, in Abhängigkeit vom verwendeten Score, deutliche Unterschiede in der prozentualen Verteilung der Komorbiditäten im Kollektiv (siehe Abb. 1; Tab. 16). So erfasst der CIRS-G im Vergleich zu den anderen beiden Scores deutlich mehr Patienten in allen Organsystemen, was vor allem daran liegt, dass die Schwelle zur Erfassung von Komorbiditäten viel geringer ist. Gemäß CIRS-G fließen bereits nicht-medikamentös behandelte Erkrankungen, wie z. B. eine diätetisch geführter Diabetes mellitus oder aber auch eine Visus-/ bzw. Hörminderung ein. Ebenfalls ist ein langjähriger Nikotinabusus, trotz normaler Lungenfunktionstestung, als bewertungsrelevant aufgeführt. Auch werden zurückliegende Operationen in dem Score berücksichtigt. Dadurch erklärt sich der, verglichen mit dem ACE-27, viel geringere Anteil an Patienten ohne Komorbiditäten. Im Gegensatz zum CIRS-G, werden beim ACE-27 und HCT-CI vor allem Laborwerte und Funktionstestungen von Organen zur Erfassung von Funktionsbeeinträchtigungen herangezogen. Die individuellen Komorbiditäten sind in ihrer Häufigkeit durch diese beiden Scores annähernd gleich erfasst. Es fällt aber auch hier auf, dass durch den HCT-CI deutlich weniger Patienten ohne Komorbiditäten erfasst werden als durch den ACE-27. Im HCT-

CI wird im Gegensatz zum ACE-27 eine bei Erstdiagnose vorliegende Infektion aufgeführt. Des Weiteren werden Lebererkrankungen als separate Kategorie im HCT-CI erfasst, während sie beim ACE-27 nicht extra erhoben, sondern zusammen mit anderen Erkrankungen aus dem Gastrointestinaltrakt bewertet werden. Beides sind aber mit die häufigsten Komorbiditäten im untersuchten Kollektiv und könnten daher zu dem erhöhten Anteil an Patienten mit Komorbiditäten im HCT-CI geführt haben. Im Vergleich zu den anderen Scores scheinen die Gruppengrößen im ACE-27 jedoch homogener verteilt und spiegeln anteilig am besten die Verteilung bereits publizierter Daten wieder [34,47,48,63,67]. Anzumerken ist zudem, dass Infektionen und hepatische Erkrankungen die häufigsten Komorbiditäten im untersuchten Kollektiv waren, diese für sich genommen aber keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. Im Umkehrschluss könnte man folgern, dass der HCT-CI zwar sehr sensitiv Begleiterkrankungen erfasst, diese aber für AML-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und für den weiteren Therapieverlauf nicht die entscheidenden sind, die das Langzeitüberleben bestimmen.

#### **5.4.2 Assoziation einzelner Komorbiditäten mit dem Gesamtüberleben**

Im untersuchten Kollektiv waren die häufigsten Begleiterkrankungen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Lebererkrankungen, gefolgt von einer bei Diagnosestellung vorliegenden therapiebedürftigen Infektion sowie eine vorangegangene Tumorerkrankung. Eine bei Erstdiagnose vorliegende Infektion wird nur durch den HCT-CI separat erfasst. Sie stellt eher eine durch die Leukämie bedingte Beeinträchtigung dar, als eine *per definitionem* vorliegende Komorbidität, unter welcher man eine von der Indexerkrankung unabhängige Erkrankung versteht. Sie wird daher in den meisten Studien nicht als Komorbidität erfasst. Eine ähnliche Verteilung an Komorbiditäten findet sich auch in einer populationsbasierten schwedischen Analyse an 2550 AML-Patienten. Hier wurden eine vorangegangene Tumorerkrankung, kardiovaskuläre Erkrankungen und insbesondere ein Diabetes mellitus als die häufigsten Komorbiditäten erhoben [63]. In der vorliegenden Analyse wiesen je nach Komorbiditätenscore ca. 12-15% der Patienten ebenfalls einen behandlungspflichtigen Diabetes mellitus auf. Das deckt sich mit einer kleineren retrospektiven Studie an 277 intensiv-behandelten AML-Patienten, in der je nach Alter 8-19% der Patienten einen Diabetes mellitus aufwiesen [64]. In dieser zitierten Studie waren neben einem Diabetes mellitus ebenfalls kardiale sowie renale und pulmonale Erkrankungen die häufigsten Komorbiditäten [64]. Da es sich bei der AML um eine klinisch heterogene Erkrankung mit variablem Verlauf handelt, wurde zunächst der Einfluss einzelner Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben im Kollektiv analysiert, um wichtige

Begleiterkrankungen zu identifizieren, die bei AML-Patienten möglicherweise eine besondere prognostische Relevanz haben. Im untersuchten Kollektiv konnte für kardiovaskuläre Komorbiditäten, Nieren- und schwere Lebererkrankungen ein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Alle anderen Komorbiditäten wiesen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf. Es gibt nur wenige Studien, die den Einfluss einzelner Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben von AML-Patienten untersucht haben. In der bereits erwähnten schwedischen Registeranalyse von *Mohammadi et al.* wiesen AML-Patienten mit renalen und hepatischen Erkrankungen eine deutlich erhöhte AML-spezifische Mortalität auf [63]. In der ebenfalls erwähnten retrospektiven Analyse von 277 intensiv behandelten AML-Patienten waren die häufigsten Komorbiditäten (Diabetes mellitus, kardiovaskuläre und renale Erkrankungen) nicht mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert, obwohl sich bei älteren Patienten über 60 Jahren mit Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen ein Trend hinsichtlich eines schlechteren Überlebens abzeichnete [64]. Ältere Patienten mit Diabetes mellitus wiesen zudem eine deutlich erhöhte Frühsterblichkeit auf, wobei mit über 80% infektiöse Komplikationen als Grund angegeben wurden [64]. Ein Diabetes mellitus scheint demnach eher die frühe Mortalität zu begünstigen, indem er das Risiko für Infektionen erhöht. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine behandlungsbedürftige Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Infektionen als Ausdruck der leukämiebedingten Immunsuppression beeinflussen wahrscheinlich eher die Therapietoleranz und weniger die Langzeitprognose.

Eine vorangehende Tumorerkrankung hatte in dieser Arbeit keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben von AML-Patienten. Größere Studien zeigen jedoch, dass insbesondere Patienten mit einer t-AML im Vergleich zu Patienten mit de novo AML aufgrund von Folgeschäden der Vortherapie und insbesondere häufig vorliegender ungünstiger zytogenetischer Veränderungen, eine deutlich schlechtere Prognose und ein reduziertes Gesamtüberleben aufweisen [40,65,66]. Dabei spiegelt die erhöhte therapieassoziierte Mortalität die kumulative Toxizität der primären und sekundären tumorspezifischen Therapie wieder [65]. Da in die Kategorie vorangegangene Tumorerkrankungen auch Patienten eingeflossen sind, die lediglich operiert wurden, aber keine Chemo- oder Strahlentherapie erhalten haben und der Anteil an Patienten mit t-AML im untersuchten Kollektiv sehr gering war, könnten das Gründe für die fehlende Signifikanz sein.

### **5.4.3 Assoziation der Komorbiditätenscores mit dem Gesamtüberleben**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Gesamtheit aller Komorbiditäten eines Patienten signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben korreliert. Für alle drei Scores konnte gezeigt werden, dass je höher der Schweregrad im erreichten Score ist, desto kürzer ist das Überleben der Patienten. Patienten mit schweren Komorbiditäten überlebten im Median je nach Score zwischen 2 und 12 Monaten, während für Patienten ohne Komorbiditäten das mediane Überleben 96 Monate betrug bzw. nicht erreicht wurde. Das Risiko zu versterben war ebenfalls je nach betrachtetem Score in der Hochrisikogruppe signifikant erhöht, verglichen mit Patienten ohne Komorbiditäten. Den Nutzen von Komorbiditätenscores, um die Prognose von AML-Patienten besser abschätzen zu können, haben bisher nur wenige Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Einige kleine unizentrische, aber auch größere populationsbasierte Studien, konnten einen Zusammenhang zwischen Komorbidität und einem schlechteren Überleben nachweisen [20,30,31,68,69,70]. So zeigen beispielsweise zwei retrospektive Studien, basierend auf den Daten von über 4000 bzw. 5000 AML-Patienten des US-amerikanischen Krebsregister, eine klare Korrelation zwischen höherer Komorbiditätenbelastung (erfasst mittels CCI) und erhöhter Mortalität bzw. kürzerem Gesamtüberleben auf [68,69]. Limitierend ist zu sagen, dass in diesen Analysen nur Patienten von 65 Jahren und älter betrachtet wurden. Da mit dem Alter nachweislich die Anzahl, aber auch die Schwere individueller Komorbiditäten ansteigt [28,71], könnte dieser Zusammenhang altersabhängig auftreten. Aber auch in einer kanadischen populationsbasierten Untersuchung an über 9000 AML-Patienten jeglichen Alters waren Komorbiditäten (ebenfalls erfasst mittels CCI) mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert [70]. In einer dänischen Registerstudie hingegen hatten Komorbiditäten keinen Einfluss auf das Überleben von 2500 AML-Patienten. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Komorbiditäten (erfasst durch den CCI) und Therapieansprechen, Frühsterblichkeit oder Langzeitüberleben [46]. Vergleiche zwischen diesen Registerstudien sind sicherlich aufgrund der unterschiedlichen Patientenselektion (z. B. Patientenalter) und insbesondere der Therapieregime bzw. Therapiemodalitäten begrenzt. So war die US-amerikanische und kanadische Studie weder auf Patienten, die eine intensive Therapie erhalten haben, beschränkt, noch wurde nach dem Therapieregime stratifiziert. Aus Registeranalysen ist aber auch bekannt, dass Patienten mit mehr Komorbiditäten seltener einer intensiven Chemotherapie zugeführt werden [47,49,68], was a priori mit einer schlechteren Chance eines Ansprechens und damit auch eines Langzeitüberlebens einhergeht. Nicht zwischen kurativer und palliativer Therapie zu unterscheiden, könnte somit die stärkere Assoziation begründen und die Ergebnisse verzerren. Auch in der

vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Komorbiditäten im Gesamtkollektiv untersucht, eine Subgruppenanalyse für intensiv behandelte Patienten wurde nicht vorgenommen. Allerdings war der Anteil an nicht-intensiv behandelten Patienten sehr klein, so dass der mögliche entstandene Bias gering ist. Es gibt aber auch kleinere unizentrische Studien, die den Einfluss von Komorbiditäten unter Verwendung des HCT-CI oder CCI auf das Überleben von AML-Patienten, die nur eine intensive Therapie erhalten haben, untersucht haben [20,30,40,64,72]. Bei dieser homogenen Gruppe an Patienten konnte ebenfalls ein negativer prognostischer Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben nachgewiesen werden. So zeigten *Etienne et al.* retrospektiv an 113 intensiv behandelten AML-Patienten über 70 Jahren einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des CCI und niedriger Remissionen [72]. *Giles et al.* konnte für 177 AML-Patienten über 60 Jahre, die eine intensive Induktionschemotherapie erhalten haben, zeigen, dass die Höhe des HCT-CI mit einer höheren Frühsterblichkeit und einem schlechteren Gesamtüberleben korrelierte [20]. Patienten mit einem HCT-CI von 0 Punkten lebten im Median 10,3 Monate, solche mit einem HCT-CI  $\geq 3$  Punkten lediglich 4,3 Monate [20]. In einer anderen retrospektiven Studie an 233 AML-Patienten, in der auch jüngere AML-Patienten eingeschlossen wurden, zeigte sich ebenfalls für ältere Patienten ( $> 60$  Jahre), aber auch für jüngere Patienten ( $\leq 60$  Jahre) ein kürzeres Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Höhe des HCT-CI [30]. In der Gesamtkohorte betrug das mediane Überleben für die Patienten ohne Komorbiditäten 10 Monate gegenüber 1,1 Monate für Patienten der Hochrisiko-Gruppe (HCT-CI  $\geq 3$  Punkte) [30].

### **5.5 Prognoserelevanz von Komorbiditäten im Kontext anderer Faktoren**

Trotz der Limitation, dass keine Trennung zwischen den Therapiemodalitäten durchgeführt wurde, legen die Ergebnisse dieser Arbeit und bereits publizierte Daten nahe, dass Komorbiditäten die Prognose von AML-Patienten beeinflussen. Um aber den Einfluss weiterer Risikofaktoren zu berücksichtigen und zu zeigen, dass Komorbiditäten unabhängig von diesen Faktoren ihre prognostische Bedeutung bewahren, erfolgte eine multivariate Analyse. Diese zeigte, dass auch unter Berücksichtigung der bekannten Risikofaktoren, insbesondere Zytogenetik, Alter und ECOG-PS, Komorbiditäten ihre prognostische Relevanz behalten. Patienten mit moderaten bzw. schweren Komorbiditäten gemäß ACE-27 hatten ein 2,3- bzw. 3,4-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Obwohl in der univariaten Analyse alle drei Komorbiditätenindizes einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben aufwiesen, behielt im multivariaten Modell nur der ACE-27 seine statistische Signifikanz. Dies ist möglicherweise durch die teils sehr kleine Gruppengröße von Patienten ohne

Komorbiditäten im HCT-CI und CIRS-G bedingt, die im statistischen Modell als Referenz genommen wurde. Die vorliegenden Daten entsprechen damit bereits publizierten Daten, in denen ebenfalls Komorbiditäten als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben von AML-Patienten identifiziert wurden [20,30,31,40,73].

Obwohl gezeigt werden konnte, dass sich mit zunehmendem Alter das Gesamtüberleben verschlechtert, verliert in der multivariaten Analyse das Alter seine statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu bereits publizierten Daten, die zeigen, dass ältere Patienten unabhängig von Zytogenetik, Genese der AML und ECOG-PS ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben aufweisen [4,10,17]. Wie bereits erwähnt, wurde in der vorliegenden Arbeit keine Stratifizierung nach der Therapiemodalität vorgenommen, was, wenn man betrachtet, dass ältere Patienten häufiger mehr und schwerere Komorbiditäten aufweisen und damit häufig keine intensive Chemotherapie erhalten, eine stärkere Assoziation zwischen Komorbidität und höherer Mortalität bzw. kürzerem Gesamtüberleben bedingen kann. Allerdings erhielten lediglich 10% der Patienten keine intensive Therapie, so dass der statistische Einfluss gering erscheint. Zudem weisen andere Studien ebenfalls darauf hin, dass das Alter per se nicht der bedeutendste prognostische Faktor für das Überleben ist [73,74,75,76,77]. Beispielsweise konnten *Gupta et al.* in ihrer retrospektiven Analyse an 117 intensiv behandelten AML-Patienten zeigen, dass eine schlechte Zytogenetik, ein vorangegangenes MDS / MPN sowie hohe Leukozytenzahlen unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtüberleben waren [76]. Das Alter hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. In einer anderen kleinen retrospektiven Studie an 205 AML-Patienten, wurden ein höherer ECOG-PS, eine hohe LDH, eine Leukozytose oder Thrombozytopenie sowie Komorbiditäten als unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben identifiziert [73]. Auch hier war das Alter kein Risikofaktor für das Gesamtüberleben.

Die Daten dieser Arbeit und bereits publizierte Daten weisen daraufhin, dass das chronologische Alter als alleiniger Faktor die schlechte Prognose älterer Patienten nicht hinreichend erklärt und zeigen wie wichtig eine Risikostratifizierung ist, die sowohl krankheitsspezifische als auch patientenbezogene Faktoren berücksichtigt. So ist aus Registerstudien bekannt, dass viele Patienten häufig allein aufgrund der subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes keiner intensiven Therapie zugeführt werden [48-50,70]. Dennoch können auch ausgewählte ältere Patienten von einer intensiven Chemotherapie profitieren [78,79,80]. Patienten, die nicht „fit genug“ für eine intensive Therapie sind, können hingegen mit hypomethylierenden Substanzen oder rein supportiv behandelt werden. Es kann jedoch schwierig sein abzuschätzen, welche Patienten von einer intensiven Therapie profitieren, wenn man allein das Alter oder die

gewohnten klinischen und biologischen Faktoren betrachtet. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Komorbiditäten ergänzend ein wertvoller prognostischer Faktor sind und in die Risikoabwägung von AML-Patienten einfließen sollten. Die bisher entwickelten Risikoscores zur Prognosabschätzung von AML-Patienten berücksichtigen aber nur ungenügend die Bewertung des funktionellen Status oder Komorbiditäten [3,15]. Die Ergebnisse dieser Arbeit stärken daher bisher publizierte Daten, die die Notwendigkeit eines umfassenden Assessments unter Berücksichtigung von Komorbidität und geriatrischen Tests zur objektiven Erfassung kognitiver und funktioneller Defizite, insbesondere älterer AML-Patienten, vor Therapieeinleitung fordern [74,75,81].

### **5.6 Stärken und Limitationen der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals drei Komorbiditätenscores an einem Kollektiv von AML-Patienten vergleichend angewendet. Dabei erfolgte eine systematische Erfassung von Primärdaten aller AML-Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 2012 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikum Halle (Saale) erstdiagnostiziert und behandelt wurden. Trotz der monozentrischen Erhebung ist die Patientenzahl relativ groß und umfasst eine umfangreiche Erfassung detaillierter patienten-, krankheits,- und therapiespezifischer Faktoren, die als Grundlage für weiterführende Untersuchungen genutzt werden können.

Limitationen der vorliegenden Arbeit sind zunächst die retrospektive Erfassung auf Basis der Patientenakten anhand derer keine vollständige Erhebung aller Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose möglich war. Zudem fehlten aufgrund der erst später standardisiert durchgeführten zytogenetischen Untersuchungen Daten zur Risikostratifizierung. In Anbetracht dessen, dass die Zytogenetik ein wichtiger prognostischer Faktor ist, ist das Fehlen der Werte als kritisch zu bewerten. Aufgrund der teils sehr kleinen Gruppengrößen, besteht die Möglichkeit, dass als statistisch signifikant beschriebene Zusammenhänge auf Zufällen basieren. Des Weiteren wurden Daten von Patienten, die zwischen 1996 und 2012 behandelt wurden, analysiert. In diesem großen Zeitraum haben wesentliche therapeutische Fortschritte wie z. B. die Optimierung der allogenen SZT und die Verbesserung der supportiven Therapie das Überleben zusätzlich beeinflusst. Weiterhin ist natürlich die Übertragung der Ergebnisse aus dem unizentrischen Kollektiv auf andere Zentren unklar und weitere Studien mit mehreren Zentren sind deswegen notwendig.



## **5.7 Ausblick**

Es konnte gezeigt werden, dass Komorbidität ein wichtiger Prognosefaktor bei AML-Patienten ist. Die Schwere bzw. die Anzahl von Komorbiditäten korrelierte mit einem schlechteren Gesamtüberleben. In der Auswertung dreier Komorbiditätsindizes ist mit dem ACE-27 ein unabhängiger Score für die Vorhersage eines schlechteren Gesamtüberlebens identifiziert worden. Dieser kann im Rahmen eines multimodalen Risikoassessments genutzt werden, um die Prognose von AML-Patienten besser abzuschätzen und Therapieentscheidungen zu lenken. Weitere prospektive, multizentrische Analysen sind notwendig, um die standardisierte Erfassung von Komorbiditäten anhand von Scores zu evaluieren und als wichtigen Faktor therapeutischer Entscheidungen bei AML-Patienten zu implementieren.

## 6 Zusammenfassung

Die AML ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Den stärksten Einfluss auf die Prognose hat neben biologischen Eigenschaften der Erkrankung das Alter. Es ist jedoch unklar, zu welchem Ausmaß Komorbiditäten diesen Alterseffekt bedingen.

Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von AML-Patienten mit Hilfe von drei Komorbiditätenscores zu analysieren, um besser zu verstehen, welche altersabhängigen Beeinträchtigungen das schlechtere Überleben bedingen. In die Auswertung wurden 194 erwachsene AML-Patienten einbezogen, die am Universitätsklinikum Halle (Saale) im Zeitraum von 1996 bis 2012 erstdiagnostiziert und therapiert wurden. Die Komorbiditäten wurden mittels HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G erhoben. Neben den bekannten ungünstigen Prognosefaktoren wie höheres Alter, ungünstige Zytogenetik, erhöhte LDH und Leukozytose, korrelierten auch ein eingeschränkter ECOG-PS sowie die Schwere der Komorbiditäten mit einem kürzeren Gesamtüberleben. Auch unter Berücksichtigung dieser Co-Faktoren, blieb der ACE-27 ein unabhängiger prognostischer Risikofaktor für ein schlechteres Überleben. Patienten mit moderaten bzw. schweren Komorbiditäten im ACE-27 hatten ein 2,3-fach bzw. 3,4-fach erhöhtes Risiko zu versterben, unabhängig von Alter und Zytogenetik.

Eine standardisierte Erfassung von Begleiterkrankungen, erfasst durch den ACE-27, kann dazu beitragen, die Vorhersage der Prognose von AML-Patienten zu verbessern. Therapieentscheidungen sollten demnach nicht aufgrund des chronologischen Alters getroffen werden, sondern vielmehr auf einem ganzheitlichen Risikoassessment beruhen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, Tosi P, Zinzani P, Tura S (2013) Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia* 27:997–999.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (2016). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/), based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
3. Krug U, Büchner T, Berdel W E, Müller-Tidow C (2011) Behandlung älterer Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. *Dtsch Ärzteblatt Int* 108:863-70.
4. Appelbaum FR (2006) Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 107:3481–3485.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW.(2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien H-F, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD (2017) Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424-447.
7. Weinberg O, Seetharam M, Ren L, Seo K, Ma L, Merker JD, Gotlib J, Zehnder JL, Arber DA (2009) Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood* 113:1960-1980.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan Cn(1976) Proposals for the classification of the acute leukaemias (FAB Cooperative Group). *British Journal of Haematology* 33:451-458.
9. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJP (2016) Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood* 127:29-41.
10. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115:453-474.
11. Döhner H, Gaidzik VI (2011) Impact of Genetic Features on Treatment Decisions in AML. *Hematology* 2011:36–42.
12. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* ; 114:937-51.
13. Smith ML, Hills RK, Grimwade D (2011) Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia. *Blood Reviews* 25:39–51.
14. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH (2001) The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid

- leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 1;98:1312-1320.
15. Röllig C, Thiede C, Gramatzki M, Aulitzky W, Bodenstern H, Bornhäuser M, Platzbecker U, Stuhlmann R, Schuler U, Soucek S, Kramer M, Mohr B, Oelschlaegel U, Stölzel F, von Bonin M, Wermke M, Wandt H, Ehninger G, Schaich M. (2010) A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood* 116:971-978.
  16. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, Heinecke A, Sauerland MC, Schaich M, Thiede C, Kramer M, Braess J, Spiekermann K, Haferlach T, Haferlach C, Koschmieder S, Rohde C, Serve H, Wörmann B, Hiddemann W, Ehninger G, Berdel WE, Büchner T, Müller-Tidow C; German Acute Myeloid Leukaemia Cooperative Group; Study Alliance Leukemia Investigators (2010) Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *The Lancet* 376:2000–2008.
  17. Büchner T ; Berdel WE; Haferlach C; Haferlach T; Schnittger S; Müller-Tidow C Braess J, Spiekermann K, Kienast J, Staib P, Grüneisen A, Kern W, Reichle A, Maschmeyer G, Aul C, Lengfelder E, Sauerland MC, Heinecke A, Wörmann B, Hiddemann W (2009) Age-Related Risk Profile and Chemotherapy Dose Response in Acute Myeloid Leukemia: A Study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 27:61–69.
  18. Thomas X, Chelghoum Y, Cannas G, Elhamri M, Labussière H, Tigaud I, Ducastelle S, Nicolini F, Dumont C, Michallet M (2011) Leukocytosis and Circulating Blasts in Older Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Are They Valuable Factors for Therapeutic Decision-Making? *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 11:342–349.
  19. Klepin DH (2015) Elderly acute myeloid leukemia: assessing risk. *Current hematologic malignancy reports* 10(2):118-125.
  20. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, Wierda W, Ferrajoli A, Komblau S, Pierce S, Albitar M, Cortes J, Kantarjian H (2007) The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology* 136:624–627.
  21. Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, Steiner P, Schaeffer T, Pientka L, Höffke L (2007) Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 61:269–276.
  22. Boulos DL, Groome PA, Brundage MD, Siemens DR, Mackillop WJ, Heaton JPW, Schulze KM, Rohland S (2006) Predictive validity of five comorbidity indices in prostate carcinoma patients treated with curative intent. *Cancer* 106:1804–1814.
  23. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology* 5:649-55.
  24. Hall S (2006) A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *Journal of Clinical Epidemiology* 59:849–855.
  25. Piccirillo J, Costas I, Claybour P, Borah A, Grove L, Jeffe D (2003) The Measurement of Comorbidity by Cancer Registries. *Journal of Registry Management* 30:8–14.
  26. Piccirillo J, Tierney R, Costas I, Grove L, Spitznagel E (2004) Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. *JAMA* 291:2441–2447.

27. Salvi F, Miller MD, Grilli A, Giorgi R, Towers A L, Morichi V, Spazzafumo L, Mancinelli L, Espinosa E, Rappelli A, Dessì-Fulgheri P (2008) A Manual of Guidelines to Score the Modified Cumulative Illness Rating Scale and Its Validation in Acute Hospitalized Elderly Patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 56:1926–1931.
28. Williams LA, Ault PS, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Borthakur G, Faderl SH, Jabbour EJ, Cleeland CS, Cortes JE (2013) Symptom Burden In Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Blood* 122:2988.
29. Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, Lima M de, Shahjahan M, Maloney DG, Deeg HJ, Applebaum FR, Storer B, Storb R (2007) Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 110:4606–4613.
30. Savic A, Kvrjic V, Rajic N, Urosevic I, Kovacevic D, Percic I, Popovic S (2012) The hematopoietic cell transplantation comorbidity index is a predictor of early death and survival in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia Research* 36:479–482.
31. Djunic I, Suvajdzic-Vukovic N, Virijevic M, Novkovic A, Colovic N, Vidovic A, Tomin D (2013) Prognostic risk score for the survival of elderly patients with acute myeloid leukaemia comprising comorbidities. *Medical Oncology* 30:394.
32. Deschler B, Binek K, Ihorst G, Marks R, Wäsch R, Bertz, H, Finke J (2010) Prognostic factor and quality of life analysis in 160 patients aged > or =60 years with hematologic neoplasias treated with allogeneic hematopoietic Biology of blood and marrow transplantation. *Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 16: 967-975.
33. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B (2005) Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 106:2912–2919.
34. Colovic M, Colovic N, Radojkovic M, Stanisavljevic D, Kraguljac N, Jankovic G, Tomin D, Suvajdzic N, Vidovic A, Atkinson HD (2012) Induction chemotherapy versus palliative treatment for acute myeloid leukemia in a consecutive cohort of elderly patients. *Annals of Hematology* 91:1363–1370.
35. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, Oh J, Vigil CE, Pierce S, Lei X, Shan J, Kantarjian HM, Suarez-Almazor ME (2011) Association of Comorbidities With Overall Survival in Myelodysplastic Syndrome: Development of a Prognostic Model. *Journal of Clinical Oncology* 29:2240–2246.
36. Miller MD, Towers AL (1992) *Manual CIRSG*.
37. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, Martínez-Trillos A, Royo C, Navarro A, Pinyol M, Rozman M, Pereira A, Villamor N, Aymerich M, López C, Carrió A, Montserrat E (2014) Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinicobiological features, outcomes, and proposal of a prognostic model. *Haematologica* 99:1599-1604.
38. Ngeow J, Leong S, Gao Fei, Toh CK, Lim W T, Tan EH, Poon D (2010) Impact of comorbidities on clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients who are elderly and/or have poor performance status. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 76:53–60.
39. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Wiera W, Pierce S, Shan J, Estey E (2006) Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 106:1090–1098.
40. Malfuson J-V, Etienne A, Turlure P, Revel T de, Thomas X, Contentin N, Terré C, Rigaudeau S, Bordessoule D, Vey N, Gardin C, Dombret H; Acute Leukemia French Association (ALFA) (2008) Risk factors and decision criteria for

- intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 93:1806–1813.
41. Cheson BD (2003) Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 21:4642–4649.
  42. Wass M, Hitz F, Schaffrath J, Müller-Tidow C, Müller L P (2016) Value of Different Comorbidity Indices for Predicting Outcome in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One* 11(10).
  43. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Höglund M (2009) Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*,113:4179-4187.
  44. Schnegg-Kaufmann A, Feller A, Baldomero H, Rovo A, Manz MG, Gregor M, Efthymiou A, Bargetzi M, Hess U, Spertini O, Chalandon Y, Passweg JR, Stussi G, Arndt V, Bonadies N, the NICER Working Group (2018) Improvement of relative survival in elderly patients with acute myeloid leukaemia emerging from population-based cancer registries in Switzerland between 2001 and 2013. *Cancer Epidemiology* 52:55–62.
  45. Alpermann T, Kern W, Schnittger S, Schmid C, Kreuzer KA, Serve H, Pielken H J, Schmitz N, Wendtner C-M, Haferlach C, Haferlach T (2013) Evaluation of the proposed reporting system of the European LeukemiaNet and recommendations for prognosis of acute myeloid leukemia. *Leukemia Research* 37:197–200.
  46. Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, Taube F, Kramer M, Mohr B, Aulitzky W, Bodenstein H, Tischler HJ, Stuhlmann R, Schuler U, Stölzel F, von Bonin M, Wandt H, Schäfer-Eckardt K, Schaich M, Ehninger G (2011) Long-Term Prognosis of Acute Myeloid Leukemia According to the New Genetic Risk Classification of the European LeukemiaNet Recommendations: Evaluation of the Proposed Reporting System. *Journal of Clinical Oncology* 29:2758- 2765.
  47. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, Dufva IH, Nørgaard M (2015) Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based. *Leukemia* 29:548–555.
  48. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, Kindler T, Krauter J, Brossart P, Kündgen A, Salih H R, Westermann J, Wulf G, Hertenstein B, Wattad M, Götze K, Kraemer D, Heinicke T, Girschikofsky M, Derigs HG, Horst HA, Rudolph C, Heuser M, Göhring G, Teleanu V, Bullinger L, Thol F, Gaidzik VI, Paschka P, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Schlenk R F, German-Austrian AML Study Group (AMLSG)(2017) Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol* 96:1993-2003.
  49. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. (2015) Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Annals of Hematology* 94:1127-1138.
  50. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Klarskov B, Severinsen M, Nørgaard JM (2015) Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology* 33:3641-3649.
  51. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, Kantarjian HM, Estey E (2009) Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 113:28-36.

52. Castaigne S, Chevret S, Archimbaud E, Fenaux P, Bordessoule D, Tilly H, de Revel T, Simon M, Dupriez B, Renoux M, Janvier M, Micle´a JM, Thomas X, Bastard C, Preudhomme C, Bauters F, Degos L, Dombret H (2004) Randomized comparison of double induction and timed-sequential induction to a “3 7” induction in adults with AML: long-term analysis of the Acute Leukemia French Association (ALFA) 9000 study. *Blood* 104:2467-2474.
53. Percival ME, Tao L, Medeiros BC, Clarke CA (2015) Improvements in the early death rate among 9380 patients with acute myeloid leukemia after initial therapy: A SEER database analysis. *Cancer*. 121:2004-12.
54. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, Höglund M for the Swedish Acute Leukemia Registry Group (2012) Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 119:3890-3899.
55. Walter RB, Estey EH (2015) Management of older unfit patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 29:770-5.
56. Jiang A, Jiang H, Brandwein J, Kamel-Reid S, Chang H (2011) Prognostic factors in normal karyotype acute myeloid leukemia in the absence of the FLT3-ITD mutation. *Leukemia Research* 35:492–498.
57. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, Linch DC, on behalf of the Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party (2008) The impact of *FLT3* internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 111:2776- 2784.
58. Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, Becker H, Mrozek K, Margeson D, Holland KB, Wu YZ, Schwind S, Metzeler KH, Wen J, Baer MR, Powell BL, Carter TH, Kolitz JE, Wetzler M, Moore JO, Stone RM, Carroll AJ, Larson RA, Caligiuri MA, Marcucci G, Bloomfield CD (2010) *Blood* 116:3622- 3626.
59. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, Held G, Brossart P, Lübbert M, Salih HR, Kindler T, Horst HA, Wulf G, Nachbaur D, Götze K, Lamparter A, Paschka P, Gaidzik VI, Teleanu V, Späth D, Benner A, Krauter J, Ganser A, Döhner H, Döhner K, for the German-Austrian AML Study Group (2014) Differential impact of allelic ratio and insertion site in *FLT3* -ITD–positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood* 124: 3441-3449.
60. Larson RA (2007) Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 20:29-37.
61. Extermann M (2000) Measuring comorbidity in older cancer patients. *European Journal of Cancer* 36:453–471.
62. Hines RB, Chatla C, Bumpers HL, Waterbor JW, McGwin G, Funkhouser E, Coffey CS, Posey J, Manne U (2009) Predictive Capacity of Three Comorbidity Indices in Estimating Mortality After Surgery for Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 27:4339–4345.
63. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby K (2015) The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma—a Swedish population-based study. *BMCCancer* 15:850.
64. Tawfik B, Pardee T, Isom S, Sliesoraitis S, Winter A, Lawrence J, Powell BL, Klepin HD (2016) Comorbidity, age and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *Journal of Geriatric Oncology*. January 7: 24–31.
65. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Kündgen A, Götze K, Rummel M, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Späth D, Morlok C, Zucknick M, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF; German-Austrian AMLSG (2011) The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 117:2137-45.

66. Fianchi L, Pagano L, Piciocchi A, Candoni A, Gaidano G, Breccia M, Criscuolo M, Specchia G, Maria Pogliani E, Maurillo L, Aloe-Spiriti MA, Mecucci C, Niscola P, Rossetti E, Mansueto G, Rondoni M, Fozza C, Invernizzi R, Spadea A, Fenu S, Buda G, Gobbi M, Fabiani E, Sica S, Hohaus S, Leone G, Voso MT (2015) Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. *American Journal of Hematology* 90:80-85.
67. Sorrow ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC; Shami P, Brunner AM, Sekeres MA, Mukherjee S, Peña E, Elsayy M, ShyloWardyn M, Whitten J, Moore R, Becker PS, McCune JS, Appelbaum FR, Estey EH (2017) Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia–Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncology* 3:1675-1682.
68. Oran B, Weisdorf DJ (2012) Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica* 97:1916-1924.
69. Meyers J, Yu Y, Kaye JA, Davis KL (2013) Medicare Fee-for-Service Enrollees with Primary Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of Treatment Patterns, Survival, and Healthcare Resource Utilization and Costs. *Appl Health Econ Health Policy* 11:275–286.
70. Alibhai SMH, Leach M, Minden MD, Brandwein J (2009) Outcomes and Quality of Care in Acute Myeloid Leukemia Over 40 Years. *Cancer* 115 2903-2911.
71. Extermann M (2007) Interaction between Comorbidity and Cancer. *Cancer Control* 14:13-22.
72. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci M (2007) Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving. *Cancer* 109:1376-1383.
73. Chen CC, Yang CF, Yang MH, Lee KD, Kwang W.K, You JY, Yu Y.B, Ho CH, Tzeng CH., Chau WK, Hsu HC, Gau JP (2005) Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Annals of Oncology* 16:1366–1373.
74. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee T S, Ellis LR, Powell BL (2013) Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 121:4287-4294.
75. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, DeAngelo DJ, Abel GA, Steensma D, Wadleigh M, Stone RM, Driver JA (2013) Geriatric Assessment in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Study of Associated Treatment and Outcomes. *Leukemia Research*. 37:998–1003.
76. Gupta V, Chun K, Q-LYi, Minden M, Schuh A, Wells R, Brandwein J (2005) Disease Biology Rather than Age Is the Most Important Determinant of Survival of Patients >60 Years with Acute Myeloid Leukemia Treated with Uniform Intensive Therapy. *Cancer* 103:2082–2090.
77. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, Appelbaum FR, Kantarjian HA, Estey EH (2011) Prediction of Early Death After Induction Therapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Pretreatment Risk Scores: A Novel Paradigm for Treatment Assignment. *Journal of Clinical Oncology* 29:4417-4423.
78. Arellano M, Pakkala S, Langston A, Tighiouart M, Pan L, Chen Z, Heffner L T, Lonial S, Winton E, Khoury HJ (2012) Early clearance of peripheral blood blasts predicts response to induction chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Cancer* 118:5278-82.
79. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Maertens J, Jongen-Lavrencic M, von Lilienfeld-Toal M, Biemond BJ, Vellenga E, van Marwijk Kooy M, Verdonck L F, Beck J, Döhner H, Gratwohl A, Pabst T, Verhoef G (2009) High-Dose Daunorubicin in Older



- Patients with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 361:1235-1248.
80. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, Cauchie C, Peetermans M, Solbu G, Suci S (1989) On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *Journal of Clinical Oncology* 7:1268-74.
81. Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U, Germing U, März E, de Figuerido M, Fritzsche K, Haas P, Salih HR, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, de Witte T, Wijermans P, Lübbert M (2013) Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. *Haematologica*; 98:208-2016.

## 8 Thesen der Dissertation

1. Die erwachsenen Patienten, welche von 1996 bis 2012 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) mit einer AML erstdiagnostiziert wurden, sind mit anderen Patientenkollektiven bezüglich Patienten-, Krankheits-, und Therapiecharakteristika vergleichbar.
2. Die häufigsten Komorbiditäten im untersuchten Patientenkollektiv sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Lebererkrankungen, eine bei Diagnosestellung therapiebedürftige Infektion sowie eine vorausgegangene Tumorerkrankung.
3. Komorbiditäten haben einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit AML.
4. Die Schwere der Gesamtheit aller Komorbiditäten eines Patienten, erfasst durch die drei Komorbiditätenscores HCT-CI, ACE-27 und CIRS-G, ist mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert.
5. Patienten mit moderaten und schweren Komorbiditäten, erfasst durch den ACE-27, haben auch unabhängig von Alter, ECOG-PS und Zytogenetik eine ungünstige Prognose.
6. Die Erfassung von Begleiterkrankungen durch Komorbiditätenscores kann dazu beitragen Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Verlauf zu identifizieren.
7. Der ACE-27 ist möglicherweise ein geeigneter Score um die Prognose bei Patienten mit AML besser abzuschätzen.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vor liegende Doktorarbeit selbstständig verfasst habe. Es wurden keine anderen als die in der Arbeit angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt. Die wörtlichen oder sinngemäß übernommenen Zitate habe ich als solche kenntlich gemacht.

Neuruppin im Juni 2019

Friederike Hitz

**Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertationsschrift an keiner anderen Universität oder Hochschule zur Promotion eingereicht wurde. Weiterhin versichere ich, dass an keiner anderen Medizinischen Fakultät ein Promotionsverfahren anhängig ist oder war.

Neuruppin im Juni 2019

Friederike Hitz

Posterbeiträge

Hitz F, Müller-Tidow C, Müller L.P., Wass M

Comparison of different comorbidity indices for predicting outcome in patients with acute myeloid leukemia;

2015, 20. Kongress der European Hematology Association

Hitz F, Müller-Tidow C, Müller L.P., Wass M

The Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) score is associated with survival in patients with acute myeloid leukemia;

Jahrestagung 2015 der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie

Publikationen

Wass M, Hitz F, Schaffrath J, Müller-Tidow C, Müller L. P (2016)

Value of different comorbidity indices for predicting outcome in patients with acute myeloid leukemia. PLoS One.11(10).

Neuruppin im Juni 2019

Friederike Hitz