



Archiviert, nicht die
aktuelle Version der Leitlinie

Akute Myeloische Leukämie (AML)

Leitlinie

ICD-10 C92.-, ICD-10 C93.-

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	2
2 Definition und Basisinformationen	2
3 Klinisches Bild	3
4 Klassifikation der AML	3
5 Diagnostik	5
6 Differentialdiagnose	6
7 Therapie	6
7.1 Induktionstherapie	7
7.2 Postremissionstherapie.....	7
7.2.1 Konsolidationstherapie	7
7.2.2 Erhaltungstherapie	7
7.2.2.1 Patienten > 60 Jahre.....	8
8 Rezidiv	8
9 Verlaufskontrolle	9
10 Literatur	9
11 Anschriften der Verfasser	11
12 Anhang	12

Akute Myeloische Leukämie (AML)

ICD-10 C92.-, ICD-10 C93.-
Stand: März 2010

Autoren: Thomas Büchner†, Dietger Niederwieser, Markus Schaich, Richard F. Schlenk

1 Einleitung

Folgende Leitlinien entstanden aus der Zusammenarbeit der Vertreter von 4 deutschen AML Studiengruppen. Ihre Empfehlungen basieren auf den aktuellen multizentrischen Studien der 4 Gruppen, die unterschiedliche Fragen aufgriffen und wesentliche Antworten beitragen konnten. Eine Therapie der AML innerhalb einer Studiengruppe oder in Anlehnung an ein Studienprotokoll hat daher gute Gründe. Zur weiteren Vereinheitlichung bieten die Leitlinien eine protokollübergreifende, jedoch durch die Studienergebnisse fundierte Standardtherapie an.

Therapieentscheidungen werden heute und in der Zukunft mehr und mehr nach dem einzelnen Patienten und seiner Krankheitsbiologie ausgerichtet. Die neue WHO Klassifikation erfordert eine genaue genetische Diagnostik, die durch den Nachweis bestimmter Genmutationen erweitert wird. Die moderne Klassifikation bestimmt u.a. die Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation und identifiziert potentielle therapeutische Targets.

2 Definition und Basisinformationen

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zell-Linien. Ihre Häufigkeit beträgt etwa 3,7.

Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und steigt mit dem Alter an mit altersspezifischen Inzidenzen von über 100 Fällen pro 100.000 Einwohner bei Patienten im Alter über 70 Jahren. Der Altersmedian lag in einem schwedischen Register erwachsener Patienten bei 72 Jahren [1].

Ursachen sind Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung (nach japanischen Daten von Überlebenden der Atombomben auf Hiroshima und Nagasaki), Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Äthylenoxyden, Herbiziden, Pestiziden, sowie Arzneimittel wie Chloramphenicol und Phenylbutazon. Zytostatika zählen zu den wichtigsten Verursachern, typischerweise Alkylanzien mit einem Leukämie-Beginn 4-6 Jahre nach Anwendung und Aberrationen an den Chromosomen 5 und/oder 7, sowie Topoisomerase II-Hemmer (Anthra-zykline, Anthrachinone, Epipodophylotoxine) mit einem Leukämie-Beginn 1-3 Jahre nach Exposition und häufig assoziierten Chromosomenaberrationen von Chromosom 11 Bande q23 aber auch der balancierten Translokation t(1,17)

Die AML zeigt nicht selten Beziehungen zum myelodysplastischen Syndrom (MDS), etwa durch ein MDS in der Vorgeschichte oder MDS-typische Morphologie bzw. Zytogenetik [2].

Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation [3] anhand zytogenetischer, molekulargenetischer wie auch morphologischer Veränderungen.

Der natürliche Verlauf der AML führte 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tode [4]. Therapieversuche

in dieser Serie mit Röntgenstrahlen, Radiophosphor, Urethan oder Mustargen hatten praktisch keine Wirkung. Ähnliche Überlebensraten zeigte eine Publikation noch 18 Jahre später [5].

Erst nach Einführung von Daunomycin [6] und Cytarabin [7, 8, 9] wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht. Zwischen 1980 und 2006 zeigten dann die Ergebnisse aus 31 randomisierten Studien einen Anstieg der mittleren Remissionsraten bei Patienten unter 60 Jahren von 66 auf 72% und einen Anstieg anhaltender Remissionen nach 4-5 Jahren von 17% auf 34%. Bei den über 60-jährigen betrug der Anstieg 42% auf 51% Remissionen und 11% auf 15% anhaltende Remissionen [10].

3 Klinisches Bild

Das klinische Erscheinungsbild der AML ist bestimmt durch die zunehmende hämatopoetische Insuffizienz infolge der blastären Knochenmarkinfiltration.

Häufig sind die Symptome zuerst unspezifisch und erweisen sich im weiteren Verlauf als Ausdruck der Anämie (Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe etc.), der Neutropenie (insbesondere bakterielle Infektionen der Lunge, des Rachens und der Haut sowie systemische Mykosen) und der Thrombopenie (Petechien, Eckchymosen, Menorrhagien oder Epistaxis). Eine vermehrte Blutungsneigung ist aber auch durch eine disseminierte intravasale Gerinnung und Hyperfibrinolyse möglich. Im Blut finden sich bei etwa 60% der Patienten eine Leukozytose, und unabhängig von der Leukozytenzahl leukämische Blasten. Übersteigt die Leukozytose einen Wert von 100.000/ μ l besteht die Gefahr der Leukostase mit Hypoxie, pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen und neurologischen Symptomen. Die Leukostase stellt einen hämatologischen Notfall dar, und erfordert eine rasche Senkung der peripheren Leukozytenzahl durch Chemotherapie oder Leukapherese. Seltener sind aleukämische Verläufe mit normaler oder sogar erniedrigter Leukozytenzahl zu beobachten. Diese finden sich gehäuft bei der sekundären oder therapieassoziierten AML und bei älteren Patienten. Bei der myelomonozytär/monoblastär differenzierten AML werden überdurchschnittlich häufig extramedulläre Manifestationen wie Hautinfiltrate, Meningeosis leukaemica, Gingivahyperplasie und Infiltration von Milz und Leber beobachtet.

4 Klassifikation der AML

Das verbesserte Verständnis der molekularen Pathogenese der AML spiegelt sich in der aktuellen WHO Klassifikation wider, in die insgesamt sieben balancierte Translokationen bzw. Inversionen als eigene Entitäten [t(15;17), t(8;21), inv(16), t(9;11), inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(1;22)] sowie zwei molekulargenetisch definierte vorläufige Entitäten (AML mit NPM1 Mutation und AML mit CEBPA Mutation) [1, 12] aufgenommen wurden. Daneben ist eine weitere Subgruppe der AML über genetische Veränderungen definiert. Dabei handelt es sich um die AML mit myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen, die eine ganze Reihe von unbalancierten und balancierten Aberrationen umfasst. Insgesamt sind, basierend auf dieser Einteilung, mittlerweile weit über 50% der Patienten mit AML durch zytogenetische und molekulargenetische Charakteristika klassifizierbar. Damit bietet die neue Klassifikation im Vergleich zu den bisher verwendeten vorwiegend morphologischen Kriterien der FAB-Klassifikation einen deutlichen Fortschritt an Objektivität und Reproduzierbarkeit (siehe [Tabelle 1](#), aus [13]). Zur Beurteilung spezieller Aberrationen wie CBF Anomalien [14], Trisomie 8 [15] und Translokation 11q23 [16] trugen studienübergreifende Metaanalysen bei.

Darüber hinaus werden neue Therapiestrategien entwickelt, die zytogenetische und molekulare Veränderungen gezielt („targeted therapies“) adressieren.

Tabelle 1: WHO Klassifikation der AML

Akute myeloische Leukämie und verwandte Vorläufer-Neoplasien und akute Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit (WHO 2008) [13]
Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA*
AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL †
AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
Provisional entity: AML with mutated NPM1
Provisional entity: AML with mutated CEBPA
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes‡
Therapy-related myeloid neoplasms§
Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)
Acute myeloid leukemia with minimal differentiation
Acute myeloid leukemia without maturation
Acute myeloid leukemia with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Acute erythroid leukemia
Pure erythroid leukemia
Erythroleukemia, erythroid/myeloid
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis (syn.: acute myelofibrosis; acute myelosclerosis)
Myeloid sarcoma (syn.: extramedullary myeloid tumor; granulocytic sarcoma; chloroma)
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis (syn.: transient myeloproliferative disorder)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Acute leukemias of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia

Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); MLL rearranged
Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS
Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Legende:

Adopted from reference 3; for a diagnosis of AML, a marrow blast count of $\geq 20\%$ is required, except for AML with the recurrent genetic abnormalities t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16) and some cases of erythroleukemia.

* Other recurring translocations involving RARA should be reported accordingly: eg, AML with t(11;17)(q23;q12)/ZBTB16-RARA; AML with t(11;17)(q13;q12); NUMA1-RARA; AML with t(5;17)(q35;q12); NPM1-RARA; or AML with STAT5B-RARA (the latter having a normal chromosome 17 on conventional cytogenetic analysis)

† Other translocations involving MLL should be reported accordingly: eg, AML with t(6;11)(q27;q23); MLLT4-MLL; AML with t(11;19)(q23;p13.3); MLL-MLLT1; AML with t(11;19)(q23;p13.1); MLL-ELL; AML with t(10;11)(p12;q23); MLLT10-MLL.

‡ $>20\%$ blood or marrow blasts AND any of the following: previous history of myelodysplastic syndrome (MDS), or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm (MDS/MPN); myelodysplasia-related cytogenetic abnormality (see below); multilineage dysplasia; AND absence of both prior cytotoxic therapy for unrelated disease and aforementioned recurring genetic abnormalities; cytogenetic abnormalities sufficient to diagnose AML with myelodysplasia-related changes are:

- complex karyotype (defined as 3 or more chromosomal abnormalities)

- unbalanced changes: -7 or del(7q); -5 or del(5q); i(17q) or t(17p); -13 or del(13q); del(11q); del(12p) or t(12p); del(9q); idic(X)(q13);

- balanced changes: t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34).

§ Cytotoxic agents implicated in therapy-related hematologic neoplasms: alkylating agents; ionizing radiation therapy; topoisomerase II inhibitors; others.

|| BCR-ABL1 positive leukemia may present as mixed phenotype acute leukemia, but should be treated as BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia.

5 Diagnostik

Notwendige Diagnostik zur Diagnosesicherung

- Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund
- Blutbild und Differentialblutbild
- Knochenmarkzytologie und -zytochemie
- Knochenmarkbiopsie (zwingend notwendig bei punctio sicca)
- Immunphänotypisierung
- Zytogenetik
- Molekulargenetik (NPM1, CEBPA, FLT3)

Notwendige ergänzende Untersuchungen

- Allgemeinzustand (ECOG/WHO Score)
- Evaluierung der Komorbiditäten (z.B. HCT-CI Score)
- Klinische Chemie, Gerinnung, Urinanalyse
- Schwangerschaftstest
- HLA-Typisierung (ggf. auch der Geschwister) + CMV Status (bei für die allogene

SZT geeigneten Patienten)

- Hepatitis- und HIV-Serologie

- Röntgen-Thorax
- EKG
- Herzecho

6 Differentialdiagnose

Durch die Kombination aus Morphologie, Zytochemie, Immunphänotypisierung, Zyto- und Molekulargenetik ist die Diagnose „Akute myeloische Leukämie“ in der Regel zweifelsfrei zustellen. In der folgenden Tabelle sind einige mögliche Differentialdiagnosen und entsprechende Diagnostik dargestellt.

Tabelle 2: Differentialdiagnose der AML

Differentialdiagnose	Diagnostik
Akute lymphatische Leukämie	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkzytochemie (Pox- bzw. Esterasepositivität) • Immunphänotypisierung • Zyto- und Molekulargenetik
Akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkzytochemie (Pox- bzw. Esterasepositivität) • Immunphänotypisierung
Virusinfektionen (z. B. Parvovirus B19, EBV, CMV oder HIV)	<ul style="list-style-type: none"> • Virusnachweis (PCR, Ag oder serologisch) • fehlender Nachweis von Blasten im PB oder KM-Immunphänotypisierung
Myelodysplastische Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • < 20% Blasten im Knochenmark
Perniziöse Anämie	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Vitamin B12- und Folsäurespiegel • KM-Morphologie (Megaloblasten)
Aplastische Anämie	<ul style="list-style-type: none"> • KM-Morphologie (Aplasie) • Zytogenetik
Leukämisch verlaufende Lymphome	<ul style="list-style-type: none"> • fehlender Nachweis von myeloischen Blasten im PB oder KM • Immunphänotypisierung • ggf. Interleukin-2-Rezeptor
Myeloproliferative Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • < 20% Blasten im KM Ausnahme: Blastenkrise der CML) • Häufig keine Anämie oder Thrombozytopenie • Zytogenetik (t(9;22)) • Molekulargenetik (BCR-ABL, JAK2 Mutation)

7 Therapie

Die Therapie der AML sollte an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum und im Rahmen einer Therapiestudie durchgeführt werden. Seit den 1980er Jahren haben sich in Deutschland mehrere AML Studiengruppen und multizentrische Studien formiert, denen sich die hämatologisch-onkologischen Zentren angeschlossen haben. Die z.Zt geltenden Studienprotokolle sind im Internet über das Kompetenznetz Leukämien (www.kompetenznetz-leukaemie.de) zu erhalten. Die Strategien der Studien reichen von randomisierten hin zu Genotyp-spezifischen Konzepten (Abb.1 gibt eine Übersicht der Studien in einheitlicher Form).

Für Zentren, die nicht in eine AML-Studiengruppe integriert sind, wird eine Therapie in Anlehnung an ein geltendes Studienprotokoll empfohlen. Die AML Studiengruppen kooperieren im Rahmen der AML Intergroup.

Während sich die AML Intergroup Studie weiterhin in Auswertung befindet, erscheint ein vereinfachtes Schema des Therapieablaufs entsprechend Abb.2 als weitgehend konsent unter den Studiengruppen. Obwohl ausreichende Erfahrungswerte bisher nur für jüngere Patienten (<60) vorliegen, ist auch der komplementäre Teil für ältere Patienten (60+) ausreichend durch den heutigen Kenntnisstand gesichert.

Allgemein gliedert sich die Therapie der AML in die Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission (CR) und die Postremissionstherapie zur Erhaltung der CR

7.1 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie sollte sobald als möglich nach Diagnosesicherung beginnen. Eine Therapieverzögerung von mehr als 5 Tagen führt bei jüngeren AML Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und des Therapieergebnisses [17].

Die Standard-Induktionstherapie (3+7 Schema) beinhaltet die Kombination aus der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z.B. Daunorubicin 60 mg/m², Idarubicin 10-12 mg/m², oder Mitoxantron 10.-12mg/m²) und 7 Tage Cytarabin (100-200mg/m² kontinuierlich). Patienten, die nicht auf einen oder zwei Induktionstherapiezyklen ansprechen, gelten als primär refraktär und werden mit einer Salvagechemotherapie weiter behandelt.

7.2 Postremissionstherapie

7.2.1 Konsolidationstherapie

Patienten, die eine CR erreichen, müssen zwingend eine Konsolidierungstherapie erhalten, da ansonsten ein schnelles Rezidiv der AML zu erwarten ist. Die Konsolidierungstherapie kann mit intensiver Chemotherapie, in Analogie zur Deutschen Intergroup Studie, mit hoch dosiertem Cytarabin oder einer autologen oder allogenen Blutstammzelltransplantation erfolgen. Die Wahl der Konsolidationstherapie orientiert sich am Risikoprofil der AML und dem Allgemeinzustand des Patienten [13]. Darüber hinaus ist insbesondere im Falle der allogenen Transplantation auch die richtige Auswahl des Spenders entscheidend [18]. Die Definition des Risikoprofils der AML und die Daten der intensiven Chemotherapie bzw. autologen Transplantation im Vergleich zur allogenen Transplantation sind im Fluss und umfassend in den Leitlinien des Europäischen Leukämienetzes dargestellt [13]. Nach jüngsten Ergebnissen erscheint eine frühzeitige allogene Stammzelltransplantation von verwandten oder unverwandten Spendern bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik als sinnvolle Therapiealternative [19].

7.2.2 Erhaltungstherapie

Nach einer Induktionstherapie, die Hochdosis Ara-C beinhaltet, kann eine monatliche myelosuppressive Erhaltungstherapie im Vergleich zu anderen Formen der Konsolidierung gleichwertige Therapieergebnisse erzielen [20]. Dennoch sollte eine myelosuppressive Erhaltungstherapie bei Patienten mit AML nicht außerhalb von Studien verabreicht werden. Eine Ausnahme stellt die Erhaltungstherapie der akuten Promyelozytenleukämie dar.

Ein mögliche Standardchemotherapie für Patienten ≤ 60 Jahre außerhalb von Studien stellt das adaptierte CALGB Protokoll [21] dar (s. auch [Abbildung2](#)):

Tabelle 3: Doppelinduktionstherapie

Doppelinduktionstherapie nach DA-Schema (3+7)		
Daunorubicin	60 mg/m ² /Tag Inf. (2h)	Tag 3-5
Ara-C	100 mg/m ² /Tag kont. Inf. (24h)	Tag 1-7

Tabelle 4: Ara-C Konsolidierung

Ara-C Konsolidierung bei Patienten ≤ 60 Jahre (drei identische Zyklen)		
Ara-C	3 g/m ² /Tag Inf. (3h) alle 12h	Tag 1,3 und 5

7.2.2.1 Patienten > 60 Jahre

Auch bei älteren Patienten ist der Einschluss in Therapiestudien unbedingt zu empfehlen. Zunehmendes Alter hat sich als eigener Risikofaktor herausgestellt [22], was bereits im Kindesalter nachzuweisen war [23]. Bei älteren Patienten kommt das Risiko einer Komorbidität hinzu. Gleichwohl können die älteren Patienten von einer intensiven Chemotherapie profitieren, u.a. einer Daunorubicin Dosierung von 90mg/m² an 3 Tagen [24]. Somit wird die Therapieentscheidung von Risikofaktoren [25, 26] von der individuellen Komorbidität bestimmt. Für geeignete Patienten ist die allogene Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung eine kurative Therapieoption [2, 28]

Ausgehend von der Therapie jüngerer Patienten verläuft eine Standardtherapie bei Patienten über 60 Jahren wie folgt: Die Induktion wird mit einem Zyklus des 3+7 Schemas durchgeführt. Ein zweiter Zyklus kommt optional zum Einsatz, wenn in der Tag 15 Punktion noch 5% oder mehr Blasten nachweisbar sind. Eine Intensivierung der Induktionstherapie führte nicht zu höheren Remissionsraten und war häufig mit höherer Toxizität und Mortalität assoziiert [29].

Beim älteren Patienten (Alter > 60J) ist auch die Abwägung bezüglich Dauer und Art der Konsolidierungstherapie von entscheidender Bedeutung.

Die Ara-C Konsolidierung kann dosis- und zyklenreduziert wie folgt durchgeführt werden:

Tabelle 5: Ara-C Konsolidierung

Ara-C Konsolidierung bei Patienten > 60 Jahre (zwei identische Zyklen)		
Ara-C	1 g/m ² /Tag Inf. (3h) alle 12h	Tag 1,3 und 5

8 Rezidiv

Es gibt keine prospektiven, kontrollierten Studien zum Vergleich verschiedener Therapiemodalitäten im Rezidiv der AML. Allgemeiner Konsens ist jedoch die Durchführung einer remissionsinduzierenden Reinduktionstherapie, die intermediär oder hoch dosiertes Ara-C einschließt. Für die Konsolidation ist die allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Sollte weder ein HLA identer Familienspender noch ein Fremdspender vorhanden sein, kann auch auf alternative Stammzellquellen, wie Nabelschnurblut oder haploidente Transplantate zurückgegriffen werden.

9 Verlaufskontrolle

AML Patienten sollten klinisch und hämatologisch nachgesorgt werden, um ein Rezidiv möglichst frühzeitig zu entdecken. Dafür sind regelmäßige klinische Vorstellungen, sowie Blutbild- und Knochenmarkkontrollen notwendig. Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv oder auffälligem Blutbild muss eine Knochenmarkuntersuchung erfolgen.

10 Literatur

1. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113:4179-87.
2. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood* 2009; 113:1906-08.
3. Arber DA, Vardiman JW, Brunning RD, et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition. Edited by Swerdlow, S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W (editors). Geneva, Switzerland. WHO PRESS 2008
4. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW, et al. A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer* 1951; January: 39-59.
5. Gee TS, Kou-Ping Y, Clarkson BD. Treatment of adult acute leukemia with arabinosylcytosine and thioguanine. *Cancer* 1969;23:1019-32.
6. EORTC: Essai de traitement des leucémies aiguës granulocytaires par la daunomycine. *Europ J Cancer* 1969;5:339-42.
7. Crowther D, Bateman CJT, Vartan CP, et al. Combination chemotherapy using L-asparaginase, daunorubicin, and cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukaemia. *BMJ* 1970;4:513-17.
8. Clarkson BD. Acute myelocytic leukemia in adults. *Cancer* 1972;30:1572-82.
9. Powles RL, Crowther C, Bateman CJT, et al. Immunotherapy for acute myelogenous leukaemia. *Br J Cancer* 1973;28:365-76.
10. Büchner T, Berdel WE, Wörmann B, et al. Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:247-59.
11. Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2006; 107: 4011-20.
12. Schlenk R, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *NEJM* 2008, 358: 1909-1918.
13. Döhner H, Estey E, Amadori S, et al. Diagnosis and Management of acute myeloid leukemia in adults: Report from an International Expert Panel, on Behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010, 115:453-74

14. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 2004; 22:3741-50.
15. Schaich M, Schlenk RF, Al-Ali HK, et al. Prognosis of acute myeloid leukemia patients up to 60 years of age exhibiting trisomy 8 within a non-complex karyotype: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *Haematologica*. 2007 Jun;92:763-70.
16. Krauter J, Wagner K, Schäfer I, et al. Prognostic Factors in Adult Patients up to 60 Years Old With Acute Myeloid Leukemia and Translocations of Chromosome Band 11q23: Individual Patient Data-Based Meta-Analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3000-3006.
17. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009;113:28-36.
18. Gratwohl A, Stern M, Brand R, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a Retrospective Analysis. *Cancer* 2009;115:4715-26.
19. Basara N, Schulze A, Wedding U, et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia* 2009;23:635-40.
20. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE et al. 6-thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): A randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 21:4496-504;2003.
21. Mayer RJ, Davis RG, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1994;331:896-903.
22. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2009;27:61-69.
23. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008;112:562-71.
24. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); German AML Study Group (AMLSG); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1235-48.
25. Farag SS, Archer KJ, Mrózek K, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006;108:63-73.
26. Schlenk RF, Döhner K, Kneba M, et al. German-Austrian AML Study Group (AMLSG). Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in

- elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. Haematologica. 2009;94:54-60.
27. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. J Clin Oncol. 2006;24:444-53.
 28. Stelljes M, Bornhauser M, Kroger M, et al. Conditioning with 8-Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukaemia Blood 2005;106:3314-3321.
 29. Schaich M, Illmer T, Aulitzky W, et al. Intensified double induction therapy with high dose mitoxantrone, etoposide, m-amsacrine and high dose ara-C for elderly acute myeloid leukemia patients aged 61-65 years. Haematologica 2002; 87:808-15.
 30. Braess J, Spiekermann K, Staib P, et al. Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and mitoxantone (S-HAM) and pegfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG. Blood. 2009 Apr 23;113(17):3903-10.

11 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Thomas Büchner†

Univ.-Prof. Dr. med. Dietger Niederwieser

Universität Leipzig
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Johannisallee 32
04103 Leipzig
Tel: 0341 971-3050
Fax: 0341 971-3059
Dietger.Niederwieser@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Markus Schaich

Rems-Murr-Klinik Waiblingen
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Winnender Str. 45
71334 Waiblingen
Tel: 07151 5006-1200
Fax: 07151 5006-1210
onkologie.winnenden@rems-murr-kliniken.de

Prof. Dr. Richard F. Schlenk

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Marsilius Arkaden
Turm West 9 Stock
Im Neuenheimer Feld 330.3
69120 Heidelberg
Tel: 06221 566228
Fax: 06221 565863
richard.schlenk@nct-heidelberg.de

12 Anhang

Abbildung 1: Design des Standardarms und der Studien der deutschen AML Studiengruppen

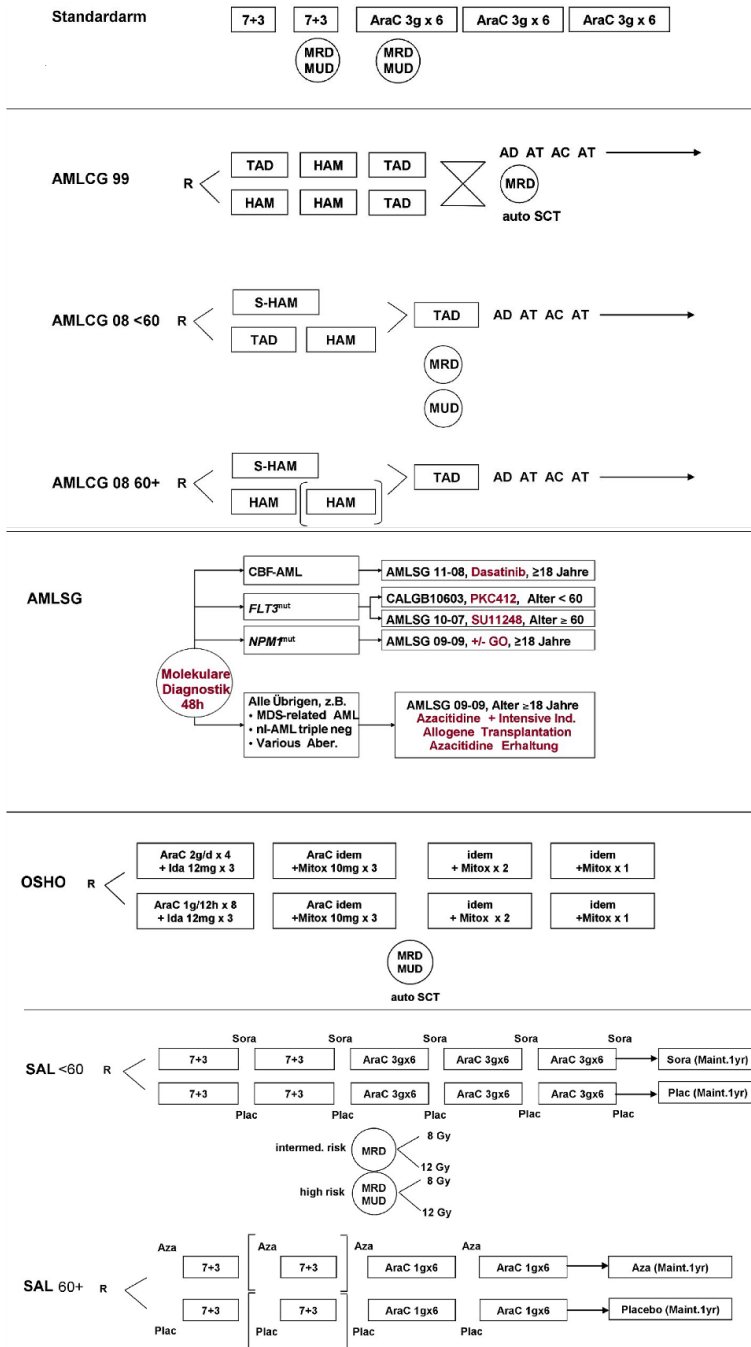


Abbildung 2: Design einer Standardtherapie

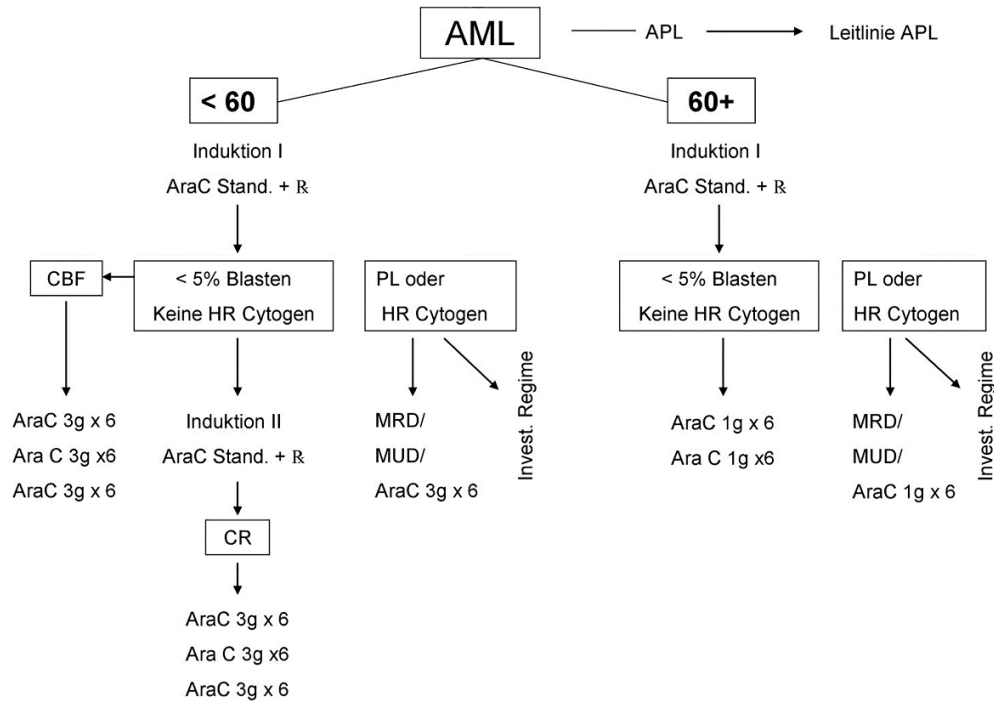


Tabelle 6: Abkürzungen der Regime

7+3	AraC 100 mg/m ² /Tag kontin. i.v. Infusion Tag 1-7
DNR	60 (45 bei AML-AZA-Studie) mg/m ² /Tag i.v. Infus. Tag 3-5
MRD	matched related donor allogene
SCT MUD	matched unrelated donor allogene SCT
TAD	Thioguanin 100 mg alle 12h p.o. Tag 3-9 AraC 100 mg/m ² /Tag kontin. i.v. Infusion Tag 1 und 2 AraC 100 mg/m ² alle 12h i.v. Tag 3-8 DNR 60 mg/m ² /Tag i.v. Tag 3-5
HAM	AraC 3 g/m ² alle 12h i.v. Tag 1,3 und 5 Mitoxantron 10mg/m ² /Tag i.v., Tag 3,4 und 5
S-HAM	AraC 3 g (< 60 J), 1g(60+J)/m ² q 12h i.v. /Tag, Tag 1,2,9,10 Mitoxantron 10 mg/m ² /Tag, Tag 3-4 und 11-12
AD	AraC100 mg/m ² alle 12 h s.c. Tag 1-5 DNR 45 mg/m ² i.v./Tag, Tag 3 und 4
AT	AraC wie AD Thioguanin 100 mg/m ² alle 12 h p.o. Tag 1-5
AC	AraC wie AD Cyclophosphamid 1 g/m ² i.v. Tag 3
ICE I	Idarubicin 12 mg/m ² /Tag i.v. Tag 1,3,5 AraC 100 mg/m ² /Tag kontin. i.v. Infus. Tag 1-7 Etoposid 100 mg/m ² /Tag i.v. Tag 1-3 +/- ATRA 45 mg/m ² /Tag p.o. Tag 6-8 +/- ATRA 15mg/m ² /Tag p.o. Tag 9-21
ICE II	Wie ICE I aber Idarubicin Tag 1 und 3
FLAG- Ida	G-CSF 5 µg/kg/Tag Tag 0-X Fludarabin 30 mg/m ² /Tag i.v. Tag 1-4 AraC 1 g/m ² /Tag i.v. Tag 1-4 Idarubicin 8 mg/m ² /Tag i.v. Tag 1 und 3
AZA	5-Azacytidine 37,5 or 75 mg/m ² i.v./Tag Tag -5 bis -1
SORA	Sorafenib 800 mg/Tag per os Tag 10-19 von 7+3 und Tag 8 bis Tag -3 vor HAM und Tag 8 von letztem AraC 3 g/m ² bis Ende Maintenance

Legende:
(Details der Anwendung s. auch Studienprotokolle und Publikationen der Gruppen)