

Begleitende apparative Diagnostik in den Behandlungsabschnitten Induktion 1 und 2 sowie Konsolidierung 1 und 2 bei Patienten \leq 60 Jahre und $>$ 60 Jahre mit akuter myeloischer Leukämie, Beziehungen zu Erkrankungs- und Verlaufsmerkmalen

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

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

von Yvonne Chemnitz

geboren am 19.11.1978 in Pößneck

Gutachter:

- 1. PD Dr. med. Hans Jörg Fricke (Universitätsklinikum Jena)**
- 2. Prof. Dr. med. James Beck (Universitätsklinikum Jena)**
- 3. Prof. Dr. med. Jürgen Füller (SRH Wald-Klinikum Gera)**

Datum der öffentlichen Verteidigung: 07.02.2012

Abkürzungsverzeichnis

Abd.	Abdomen
abw./path. Befunde	abweichende/pathologische Befunde
Allo-SCT	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
AraC	Cytosinarabinosid
asympt.	asymptomatisch
Auto-SCT	autologe Stammzelltransplantation
Bronchosk.	Bronchoskopie
BP	Blastenpersistenz
CT	Computertomographie
CCT	cerebrale Computertomographie
CR	komplette Remission
Cyto. v. Therapie	Zytogenetik vor Therapie
Duplexsono.	Duplexsonographie
def.	definiert
e I1	Therapieergebnis 1. Induktionstherapie
e I2	Therapieergebnis 2. Induktionstherapie
e K1	Therapieergebnis 1. Konsolidationstherapie
e K2	Therapieergebnis 2. Konsolidationstherapie
Echo.	Echokardiographie
ereignisbez.	ereignisbezogen
ereignisspez.	ereignisspezifisch
FAB	French-American-British Cooperative Group
FLAG	Fludarabin, Cytarabin, Idarubicin, G-CSF
FUO	Fever of unknown origin
G-CSF	Granulozytenstimulierender Faktor
I1	1. Induktionstherapie
I2	2. Induktionstherapie
J.	Jahre
K1	1. Konsolidationstherapie
K2	2. Konsolidationstherapie
LP	Leukopenie

Lufu.	Lungenfunktion
Lungenszinti.	Lungenszintigraphie
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
NR/R	Non Responder (Blastenpersistenz)/Rezidiv
LP (t)	Leukopeniedauer in Tagen
O. ≤ 60 J.	OSHO ≤ 60 Jahre
O. > 60 J.	OSHO > 60 Jahre
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie
/P	pro Patient
Pat. abs.	Patientenanzahl absolut
path. Befunde	pathologische Befunde
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PR	partielle Remission
Rez.	Rezidiv
Rö Abd.	Röntgen Abdomen
Rö Knö.	knöchernes Röntgen
Rö NNH.	Röntgen Nasennebenhöhlen
Rö Tho.	Röntgen Thorax
S.	Screening
s-AML	sekundäre - akute myeloische Leukämie
Skelettszinti.	Skelettszintigraphie
Sono. Abd.	Sonographie Abdomen
SPSS	Statistical Program for Social Science
t	Tage
t-AML	therapieassoziierte - akute myeloische Leukämie
Tx	Transplantation
U/P	Untersuchungen pro Patient
VK	Verlaufskontrolle
v. Therapie	vor Therapie
ZVK	zentraler Venenkatheter
zytogen.	zytogenetisch
Ø p. Reg.	fehlende periphere Regeneration

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1 Die akute myeloische Leukämie	3
2.1.1 Epidemiologie	3
2.1.2 Pathogenese und klinisches Bild der AML.....	3
2.1.3 Diagnosestellung und Prognose der AML	4
2.1.4 Subtypen der AML	5
2.1.5 Begleitende apparative Diagnostik	6
2.1.6 Therapie der AML.....	6
3. Fragestellung/Untersuchungsweg	7
4. Krankengut und Methodik	9
4.1 Krankengut	9
4.1.1 Ausgewählte Merkmale des Krankengutes und des Erkrankungsverlaufs	10
4.1.1.1 Alter und Geschlecht – Patienten insgesamt.....	10
4.1.1.2 Alter und Geschlecht – Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	10
4.1.1.3 AML Subtypen nach FAB Klassifikation – Patienten insgesamt	11
4.1.1.4 AML Subtypen nach FAB Klassifikation – Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	11
4.1.1.5 Zytogenetische Befunde – Patienten insgesamt.....	11
4.1.1.6 Zytogenetische Befunde – Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	12
4.1.1.7 Fieber bei Erstaufnahme vor Induktion 1 – Patienten insgesamt.....	12
4.1.1.8 Fieber bei Erstaufnahme vor Induktion 1 – Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	13
4.1.1.9 Leukopeniedauer – Patienten insgesamt.....	13
4.1.1.10 Leukopeniedauer – Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	13
4.1.1.11 Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsabschnitten – Patienten insgesamt	14

4.1.1.12 Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsabschnitten – Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	15
4.2 Methodik	15
4.2.1 Erfassung des Umfangs der apparativen Diagnostik.....	15
4.2.2 Qualitative Differenzierung der Untersuchungsergebnisse in Normalbefunde und von der Norm abweichende bzw. pathologische Befunde	16
4.2.3 Gruppierung der durchgeführten Untersuchungen nach unterschiedlichen Untersuchungsindikationen	17
4.2.4 Bewertung der Ergebnisse für den Umfang der Diagnostik und der Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach unterschiedlichen Konstellationen	18
4.2.4.1 Betrachtung des Gesamtzeitraums der AML – Therapie	18
4.2.4.2 Betrachtung einzelner Abschnitte der AML – Therapie (Induktionen, Konsolidierungen)	18
4.2.4.3 Betrachtung nach Merkmalen der Erkrankung und des Behandlungsverlaufs	18
4.3 Mathematische Prüfverfahren.....	19
5. Ergebnisse	20
5.1 Betrachtung des Gesamtzeitraums der AML – Behandlung	20
5.1.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde (Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre).....	20
5.1.1.1 Diagnostikumfang Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	20
5.1.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	21
5.1.2 Umfang der apparativen Diagnostik und Häufigkeit abweichender/ pathologischer Befunde nach unterschiedlichen Indikationsstellungen Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	22
5.1.2.1 Diagnostikumfang „Screening“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	23
5.1.2.2 Diagnostikumfang „ereignisbezogen“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	24

5.1.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	25
5.1.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	25
5.1.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	26
5.1.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Verlaufskontrollen“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	27
5.2 Betrachtung einzelner Zeitabschnitte der AML – Behandlung	28
5.2.1 Induktion 1 (I1)	28
5.2.1.1 Induktion 1 (I1) ohne Differenzierung nach Indikationsstellung	28
5.2.1.1.1 Diagnostikumfang I1 Gesamtgruppe (97 Pat.) und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre (43 Pat.) und > 60 Jahre (54 Pat.)	28
5.2.1.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	29
5.2.1.2 Induktion 1 (I1) mit Differenzierung nach Indikationsstellung	29
5.2.1.2.1 Diagnostikumfang „Screening“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	30
5.2.1.2.2 Diagnostikumfang „ereignisbezogen“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	31
5.2.1.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	32
5.2.1.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	33
5.2.1.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	34
5.2.1.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Verlaufskontrollen“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	35
5.2.2 Induktion 2 (I2)	36
5.2.2.1 Induktion 2 (I1) ohne Differenzierung nach Indikationsstellung	36
5.2.2.1.1 Diagnostikumfang I2 Gesamtgruppe (32 Pat.) und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre (13 Pat.) und > 60 Jahre (19 Pat.)	36
5.2.2.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	37

5.2.2.2 Induktion 2 (I2) mit Differenzierung nach Indikationsstellung.....	38
5.2.2.2.1 Diagnostikumfang „Screening“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	39
5.2.2.2.2 Diagnostikumfang „ereignisbezogen“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	40
5.2.2.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	41
5.2.2.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	42
5.2.2.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	43
5.2.2.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Verlaufskontrollen“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	44
5.2.3 Konsolidierung 1 (K1)	45
5.2.3.1 Konsolidierung 1 (K1) ohne Differenzierung nach Indikationsstellung.....	45
5.2.3.1.1 Diagnostikumfang K1 Gesamtgruppe (50 Pat.) und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre (28 Pat.) und > 60 Jahre (22 Pat.)	45
5.2.3.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	46
5.2.3.2 Konsolidierung 1 (K1) mit Differenzierung nach Indikationsstellung	46
5.2.3.2.1 Diagnostikumfang „Screening“ K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	48
5.2.3.2.2 Diagnostikumfang „ereignisbezogen“ K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	49
5.2.3.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre.....	49
5.2.3.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“ K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	50
5.2.3.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“ K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	51
5.2.3.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Verlaufskontrollen“ K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	52
5.2.4 Konsolidierung 2.....	52
5.2.4.1 Konsolidierung 2 (K2) ohne Differenzierung nach Indikationsstellung.....	52

5.2.4.1.1 Diagnostikumfang K2 Gesamtgruppe (50 Pat.) und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre (28 Pat.) und > 60 Jahre (22 Pat.)	52
5.2.4.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	53
5.2.4.2 Konsolidierung 2 (K2) mit Differenzierung nach Indikationsstellung	54
5.2.4.2.1 Diagnostikumfang „Screening“ K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	55
5.2.4.2.2 Diagnostikumfang „ereignisbezogen“ K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	56
5.2.4.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	57
5.2.4.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“ K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	57
5.2.4.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“ K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	59
5.2.4.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Verlaufskontrollen“ K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre	59
5.3 Abgeleitete Aspekte der Ergebnisdarstellung	61
5.4 Beziehungen der apparativen Diagnostik zu Erkrankungs- und Verlaufsmerkmalen	72
5.4.1 Zytogenetische Befunde	72
5.4.1.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde in Bezug auf die Zytogenetik	72
5.4.1.2 Diagnostikumfang nach Indikationsstellung in Bezug auf die Zytogenetik....	72
5.4.1.3 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach Indikationsstellung in Bezug auf die Zytogenetik	73
5.4.2 Fieber vor Therapie (Induktion 1)	73
5.4.2.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde bei Patienten mit Fieber vor Therapie (Induktion 1)	73
5.4.2.2 Diagnostikumfang nach Indikationsstellung bei Patienten mit Fieber vor Therapie (Induktion 1)	74
5.4.2.3 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach Indikationsstellung bei Patienten mit Fieber vor Therapie (Induktion 1)	74
5.4.3 Leukopeniedauer	75

5.4.3.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde in den einzelnen Behandlungsabschnitten bei unterschiedlicher Leukopeniedauer	75
5.4.3.2 Diagnostikumfang nach Indikationsstellung in Bezug auf die Leukopeniedauer	76
5.4.3.3 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach Indikationsstellung in Bezug auf die Leukopeniedauer	77
5.4.4 Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsabschnitten.....	77
5.4.4.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde in Bezug auf das Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungs- abschnitten	77
5.4.4.2 Diagnostikumfang nach Indikationsstellung in Bezug auf das Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsabschnitten.....	78
5.4.4.3 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach Indikationsstellung in Bezug auf das Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsab- schnitten	79
6. Diskussion	80
7. Schlussfolgerungen	93
8. Literatur- und Quellenverzeichnis	94
9. Anhang	
9.1 Lebenslauf	106
9.2 Ehrenwörtliche Erklärung.....	107
9.3 Danksagung	108
9.4 Anlagen	CD-ROM

1. Zusammenfassung

Für die Sicherung des therapeutischen Erfolges ist bei der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) die begleitende apparative Diagnostik von essentieller Bedeutung. Sowohl die apparative Prüfung von Organfunktionen als auch die Feststellung von der Norm abweichender oder pathologischer Befunde dienen dazu, die therapeutische Belastbarkeit der Patienten zu ermitteln und Ansatzpunkte für deren Verbesserung bzw. Stabilisierung zu identifizieren.

Grundlage dieser Arbeit war die Frage nach Art, Umfang und Ergebnis der apparativen Diagnostik im Behandlungsverlauf einer Gruppe von 97 AML-Patienten (kleiner/gleich 60 Jahre: 43; größer 60 Jahre: 54). Die Patienten waren im Zeitraum zwischen 1999 und 2004 in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Jena nach Protokollen der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie behandelt worden. Es erfolgte die retrospektive Erfassung aller durchgeführten apparativen Untersuchungen (außer Elektrokardiogramm) und ihrer Ergebnisse (qualitative Differenzierung Normalbefund/unauffällig vs. Abweichung vom Normalbefund/pathologisch). Zur analogen Gegenüberstellung der beiden Altersgruppen wurden die Erhebungen auf die in den Behandlungsprotokollen übereinstimmend für beide Altersgruppen ausgewiesenen Behandlungsabschnitte Induktion 1, Induktion 2 (I1, I2) und Konsolidierung 1, Konsolidierung 2 (K1, K2) begrenzt. In diesen Behandlungsabschnitten wurden die durchschnittlichen Untersuchungszahlen pro Patient ermittelt, wobei die Patientenzahlen der einzelnen Behandlungsabschnitte verlaufsbedingten Änderungen unterlagen. Für die Bewertung wurden unterschiedliche Betrachtungsweisen herangezogen: Gesamtzeitraum, einzelne Behandlungsabschnitte, Art der Indikationsstellung (Screening, „ereignisbezogene“ Diagnostik, Verlaufskontrollen), und es wurde geprüft, ob sich Beziehungen zu ausgewählten Erkrankungs- und Verlaufsmerkmalen ergeben (Altersgruppierung, zytogenetischer Befund, Fieber vor Therapiebeginn (I1), Leukopeniedauer, Therapieergebnis). Die verschiedenen Arten erfasster apparativer Untersuchungen wurden gruppiert in die prätherapeutisch durchgeführten „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ (Röntgenuntersuchungen des Thorax und der Nasennebenhöhlen, Sonographie Abdomen, Echokardiographie und Lungenfunktionsuntersuchung) und „Untersuchungen mit spezifischer Indikation“ (alle übrigen). Die Durchführung der „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ war nicht auf die prätherapeutische Diagnostik begrenzt sondern erfolgte ebenso nach eingetretener „spezifischer Indikation“.

Summarisch (I1, I2, K1, K2) wurden 1728 apparative Untersuchungen erfasst. Davon entfallen 88,4% auf die „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ (Durchführungen in reiner Screeningindikation: 24,6%), übrige Untersuchungen 11,6%.

In 67,1% aller Untersuchungen waren abweichende/pathologische Befunde beschrieben. Bei getrennter Betrachtung der Behandlungsabschnitte stellt sich die Induktion 1 als Diagnostikschwerpunkt dar (1115 = 64,5% aller Untersuchungen des Gesamtzeitraums, abweichende bzw. pathologische Befunde in 69,3% der Fälle, Untersuchungen pro Patient im Durchschnitt: 11,5). In den anderen Behandlungsabschnitten sind die Untersuchungszahlen absolut und pro Patient kleiner (I2: 169/5,3; K1: 315/6,3; K2: 129/4,3). Die Anteile abweichender/pathologischer Befunde betragen hier 67,5%, 63,8% bzw. 55,8%. Bei Differenzierung des Diagnostikumfangs nach Indikationsstellungen dominierte die „ereignisbezogene“ Diagnostik: im Gesamtzeitraum (I1, I2, K1, K2) 51,7% (Screening: 24,6%, Verlaufskontrollen: 23,7%). Bei Betrachtung einzelner Behandlungsabschnitte stellt sich dar, dass der Anteil der Screeninguntersuchungen von I1 bis K2 kontinuierlich kleiner wird, während die Anteile der „ereignisbezogenen“ Diagnostik in I2, K1 und K2 gegenüber I1 plateauartig angehoben sind. Die Anteile der Verlaufskontrollen variieren in den einzelnen Behandlungsabschnitten am wenigsten. Abweichende/pathologische Befunde sind durchgängig am häufigsten bei den Verlaufskontrollen beschrieben.

Die Prüfung auf Beziehungen zu Erkrankungs- und Verlaufsmerkmalen ergab in den Altersgruppen für die Patienten größer 60 Jahre für den Behandlungsabschnitt I2 eine signifikante Erhöhung des diagnostischen Aufwandes und eine signifikante Erhöhung des Anteils abweichender/pathologischer Befunde. Prognostisch ungünstige zytogenetische Veränderungen waren im Trend mit einem höheren Anteil abweichender/pathologischer Befunde verknüpft. Das Merkmal „Fieber vor Therapiebeginn“ (Induktion 1) war signifikant verknüpft mit einer Vermehrung der apparativen Diagnostik und einer Erhöhung des Anteils abweichender/pathologischer Befunde. In der Patientengruppe mit einer Leukopeniedauer von größer/gleich 20 Tagen war der Diagnostikumfang in I2 signifikant größer. Für die Therapieergebnisse (CR, PR, NR/R) ergaben sich keine mathematisch zu sichernden Beziehungen zum Umfang der begleitenden apparativen Diagnostik. Die unterschiedlichen Arten der begleitenden apparativen Diagnostik sind in den einzelnen Behandlungsabschnitten anteilmäßig weitgehend gleich vertreten. Die radiologisch bildgebende Diagnostik überwiegt.

2. Einleitung

2.1 Die akute myeloische Leukämie (AML)

2.1.1 Epidemiologie

Mit einem Anteil von 80% gilt die akute myeloische Leukämie in der heutigen Zeit als die häufigste Form der akuten Leukämien im Erwachsenenalter. Obwohl die Neuerkrankungen für das männliche Geschlecht bei allen Leukämieformen deutlich höher sind als für das weibliche, bestehen jedoch bezüglich der Fallzahlen nur geringe Differenzen in den höheren Altersklassen (Hellenbrecht et al. 2003). Aufgrund der deutlichen Zunahme der älteren Bevölkerung wird zukünftig bei einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren angesichts der demografischen Veränderungen die Zahl der AML-Patienten jenseits des 60. Lebensjahres weiter ansteigen (Wedding und Höffken 2001; Ferrara und Pinto 2007).

2.1.2 Pathogenese und klinisches Bild der AML

Ausgangspunkt der akuten myeloischen Leukämie ist die klonale Proliferation von Stammzellen oder Progenitorzellen. Im Vordergrund steht dabei die Unfähigkeit der Zelldifferenzierung in funktionsfähige Blutzellen unter Beibehaltung ihrer Teilungsfähigkeit. Es kommt zur Ausschwemmung unreifer Zellen, sogenannter Blasten, ins periphere Blut mit Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark. Die Störung der physiologischen Blutbildung führt wiederum zu einer Verminderung aller drei Zellreihen (Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten). Dabei ist auch die Infiltration extramedullärer Organe möglich. Bereits längere Zeit vor Diagnosesicherung berichten die betroffenen Patienten häufig über eine allgemeine Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Antriebslosigkeit. Schwere Anämien, Blutungsneigungen sowie häufige Infekte mit langwierigen und zum Teil foudroyanten Verläufen sind Hinweise auf eine vorliegende Knochenmarkinsuffizienz.

2.1.3 Diagnosestellung und Prognose der AML

Zur endgültigen Diagnosesicherung wird neben dem Differentialblutbild eine Knochenmarkpunktion durchgeführt.

Per definitionem muss, um die Diagnose einer akuten Leukämie stellen zu können, der Anteil leukämischer Blasten im Knochenmark $\geq 20\%$ betragen (Vardiman et al. 2002). Für eine Zuordnung zur myeloischen Reihe ist der zytochemische Nachweis der Myeloperoxidase in den Blasten entscheidend. Auch immunzytologische Untersuchungen sind in die Diagnosestellung mit einbezogen. Neben der Zytochemie und Immunphänotypisierung gewinnen besonders im Hinblick auf die prognostische Beurteilung und Weiterentwicklung der Therapie die Zytogenetik und Molekulargenetik zunehmend an Bedeutung. In den letzten 10 Jahren ist es durch Intensivierungen der Polychemotherapien, insbesondere durch die Option der sich anschließenden allogenen Stammzelltransplantation, zu einer deutlichen Verbesserung der Heilungsrate in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie gekommen. In wissenschaftlichen Analysen konnte gezeigt werden, dass der Krankheitsverlauf und das Therapieergebnis von unterschiedlichen Faktoren abhängen. Das sind sowohl individuelle Faktoren der Patienten, wie das Alter und damit assoziierte Komorbiditäten, als auch krankheitsspezifische Faktoren, wie eine schwere initiale Leukozytose oder ein hoher Anteil blastärer Zellen im peripheren Blut (Delmer et al. 1989, Rohatiner und Lister 2002, Haferlach et al. 2003). Als wichtigstes Prognosekriterium für das Ansprechen einer Chemotherapie sowie das krankheitsfreie Gesamtüberleben ist die zytogenetische Konstellation anzusehen. 80% der Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie zeigen hinsichtlich ihres Karyotyps chromosomale Auffälligkeiten (Mrozek et al. 1997). In Bezug auf den Therapieverlauf und das Therapieergebnis bedingen zytogenetische Veränderungen prognostische Unterschiede (Bloomfield et al. 1998; Schlenk und Döhner 2000; Schoch et al. 2001).

Derzeit werden folgende Prognosegruppen unterteilt (Tabelle 1).

Tab. 1: Zytogenetische Befunde und Prognosekriterien
(gemäß DGHO nach Grimwade et al. 1998 und Byrd et al. 2002)

Prognose	Zytogenetischer Befund
prognostisch günstig	t(8;21)(q22;q22) t(15;17)(q22;q12), inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)
prognostisch intermediär	Normaler Karyotyp, andere Chromosomenaberrationen
prognostisch ungünstig	-5/5q-, -7/7q-, 17p-, 11q23-Anomalien, komplex aberranter Karyotyp

2.1.4 Subtypen der AML

Die Unterteilung der akuten myeloischen Leukämien in Subtypen beruht auf der Klassifikation der French-American-British Cooperative Group (FAB) aus dem Jahr 1976 (Bennett et al. 1976) bzw. deren Überarbeitungen aus dem Jahr 1985 (Bennett et al. 1985). Tabelle 2 stellt die aktuell gültigen FAB Subtypen nach Bennett et al. 1976 und 1985 genauer dar.

Tab. 2: Subtypen der AML nach der French-American-British Cooperative Group
(Bennett et al. 1976, 1985)

FAB-Subtyp	Beschreibung
M0	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung
M1	Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung
M2	Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)
M3v	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL), mikrogranulär
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M4eo	Akute myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilen
M5a	Akute Monozyten-Leukämie, unreife Form
M5b	Akute Monozyten-Leukämie, reife Form
M6	Akute Erythroblasten-Leukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie

In jüngerer Zeit wurden unter Einbeziehung von Erkenntnissen auf den Gebieten der Immunzytologie, Zytogenetik und Molekularbiologie die FAB-Klassifizierungen durch die WHO Klassifikation ergänzt (Harris et al. 2000; Vardiman et al. 2009) (Anlage 2.1 auf beigefügter CD).

2.1.5 Begleitende apparative Diagnostik

Neben den Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose der akuten myeloischen Leukämie werden bestimmte apparative Untersuchungen vor Therapiebeginn sowie therapiebegleitend durchgeführt. Als initial durchzuführende apparative Untersuchungen sind in den Empfehlungen eines Expertenteams im Auftrag des European Leukemia Net benannt: Röntgen Thorax, EKG und Echokardiographie (bei bestehender Indikation) (Dohner et al. 2009). Diese apparativen Untersuchungen werden zum Bestandteil des initialen Diagnostikprogramms von Behandlungsprotokollen. Dabei sind die Breite des Aussagezieles der Protokolle und die klinische Gesamtsituation des Patienten entscheidend dafür, ob dieses Programm erweitert wird bzw. erweitert werden muss. Apparative Untersuchungen sind darüber hinaus wichtige Komponenten im Behandlungsverlauf, um Komplikationen zu erfassen bzw. deren Überwindung zu dokumentieren. Die Art der apparativen Untersuchung wird hierbei von der situativen Notwendigkeit bestimmt und umfasst die Gesamtbreite apparativer diagnostischer Möglichkeiten (z.B. auch Einbeziehung von Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Szintigrammen usw.).

2.1.6 Therapie der AML

Das Ziel der Therapie einer akuten myeloischen Leukämie ist die Eradikation des malignen Zellklons sowie die komplette zytomorphologische Remission. Die Kriterien einer kompletten Remission (Cheson et al. 1990) sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Kriterien der kompletten Remission nach Cheson et al. 1990

Peripheres Blut	≥ 1500 neutrophile Granulozyten/ μl
	≥ 100000 Thrombozyten/ μl
	0% Blasten, fehlender Nachweis von Auer Stäbchen
Knochenmark	$< 5\%$ Blasten
	$> 20\%$ Zellularität

Eine Vielzahl kontrollierter Studien, welche sich in ihrer Therapiedauer, Intensität und den eingesetzten Chemotherapeutika unterscheiden, erreichen je nach Risikoprofil der Patienten CR Raten von 60-80% (Schuler et al. 2006). Das hier betrachtete Patientengut wurde mit Therapieprotokollen der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) behandelt (Protokolle #33 und #61 für Patienten ≤ 60 Jahre und Protokolle #38 und #45 für Patienten > 60 Jahre).

Diese Protokolle beinhalten eine Induktionstherapie mit gegebenenfalls ergebnisabhängig durchzuführender Reinduktion sowie eine Postremissionsbehandlung. Die Postremissionstherapie besteht aus 2 Konsolidierungen für Patienten > 60 Jahre bzw. 3 Konsolidierungen für Patienten ≤ 60 Jahre. Die Stratifizierung schließt bei den Protokollen #45 und #61 für Patienten mit kompletter Remission nach der 1. oder 2. Konsolidierung auch den Behandlungsweg der allogenen Stammzelltransplantation ein. Die Protokollsynopsen sind als Anlage 2.2-2.6 auf CD beigefügt.

3. Fragestellung/Untersuchungsweg

Die Untersuchung hat 2 Fragen als Ausgangspunkt:

- a) die Frage nach dem numerischen Umfang der apparativen Diagnostik im Behandlungsverlauf einer Patientengruppe mit AML
- b) die Frage nach der Häufigkeit von dabei beschriebenen Befunden, welche abweichend von der Norm bzw. pathologisch verändert sind

Darauf aufbauend soll die Untersuchung der Frage nachgehen, ob sich für die zu a) oder b) erfassten Ergebnisse Beziehungen zu Erkrankungs- und Verlaufsmerkmalen ermitteln lassen. Folgende Merkmale sollen betrachtet werden:

- das Alter der Patienten (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre)
- die Art der Indikationsstellung (Screening, „ereignisbezogene“ Diagnostik, Verlaufskontrollen)
- bestimmte Zeitabschnitte des Behandlungsverlaufs der AML (Induktionstherapien, Konsolidierungen)
- ausgewählte Merkmale der Erkrankungen und des Behandlungsverlaufs (zytogenetische Befunde, Fieber vor Therapie (I1), Leukopeniedauer, Therapieergebnisse)

Dabei ist der Weg der Untersuchung in 3 Abschnitte gegliedert:

1. Abschnitt:

Im ersten Abschnitt wird der Gesamtzeitraum der Behandlung betrachtet und die bei allen Patienten veranlassten Untersuchungen erfasst sowie die dabei für die einzelnen Untersuchungen beschriebenen Häufigkeiten abweichender bzw. pathologischer Befunde festgestellt.

Die Ergebnisse werden nachfolgend differenziert nach Altersgruppen (≤ 60 Jahre und > 60 Jahre) und nach unterschiedlichen Indikationsstellungen (ohne und mit Alterdifferenzierung (≤ 60 Jahre und > 60 Jahre)).

2. Abschnitt:

Anstelle des Gesamtzeitraums werden einzelne Zeitabschnitte der AML-Behandlung betrachtet (Zeitabschnitte der Induktionstherapien bzw. der Konsolidierungen). Für diese einzelnen Zeitabschnitte werden für die jeweils die Behandlung beginnenden Patienten die Anzahl der veranlassten Untersuchungen und die dabei beschriebenen Häufigkeiten abweichender bzw. pathologisch veränderter Befunde erfasst. Für jeden einzelnen Zeitabschnitt schließt sich eine nachfolgende Differenzierung der Ergebnisse nach Altersgruppen (≤ 60 Jahre und > 60 Jahre) und nach unterschiedlichen Indikationsstellungen ohne und mit Altersdifferenzierung (≤ 60 Jahre und > 60 Jahre) an.

3. Abschnitt:

Im 3. Abschnitt wird untersucht, ob sich für die Anzahl der veranlassten Untersuchungen und die Häufigkeiten abweichender bzw. pathologisch veränderter Befunde Beziehungen zu den Krankheits- bzw. Verlaufsmerkmalen: zytogenetische Befunde, Fieber vor Therapie (I1), Leukopeniedauer und Therapieergebnis feststellen lassen.

4. Krankengut und Methodik

4.1 Krankengut

In die Untersuchung eingeschlossen werden 100 Patienten mit der gesicherten Diagnose einer AML, die im Zeitraum von 1999-2004 an der Klinik für Innere Medizin II von der Abteilung für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Jena behandelt worden waren. Die betrachteten Zeiträume beginnen mit der stationären Erstaufnahme bzw. am jeweils ersten Tag der nachfolgenden Aufnahmen und enden mit dem individuellen Tag der Beendigung des stationären Aufenthaltes. 3 Patienten mussten wegen eines nicht adäquaten Dokumentationsverlaufs ausgeschlossen werden, so dass die initiale Beschreibung der Gruppe 97 Patienten einschließt. Zur durchgängigen analogen Gegenüberstellung der Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre wurden in die Bewertung die Behandlungsabschnitte Induktion 1, Induktion 2 und Konsolidierung 1, Konsolidierung 2 einbezogen. Die Patientenzahlen, die jeweils am Beginn eines Behandlungsabschnitts (Induktion 1, Induktion 2, Konsolidierung 1, Konsolidierung 2) in die Datenerfassung eingeschlossen werden können, unterliegen verlaufsbedingten Veränderungen. Diese ergeben sich zum einen aus einer Weiterführung der Therapie außerhalb des Protokolls (allogene Stammzelltransplantation, Verlassen des kurativen Behandlungskonzepts) und zum anderen aus dem nicht vollständigen Durchlaufen aller 4 Behandlungsabschnitte zum Endpunkt der Datenerfassung bzw. durch das Ableben von Patienten. Tabelle 4 nennt die Patientenzahlen auf die sich die Datenerfassung in den einzelnen Behandlungsabschnitten bezieht.

Tab. 4: Anzahl der in den einzelnen Behandlungsabschnitten eingeschlossenen Patienten

Therapiestufe	Patientenzahl (n)
Induktion 1 (I1)	97
Induktion 2 (I2)	32
Konsolidierung 1 (K1)	50
Konsolidierung 2 (K2)	30

Die zahlenmäßige Verteilung der AML-Patienten in den einzelnen Behandlungsabschnitten differenziert nach dem Alter verdeutlicht Tabelle 5.

Tab. 5: Verteilung der Patienten ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre auf die Therapiestufen

Therapiestufe	OSHO ≤ 60 Jahre (n)	OSHO > 60 Jahre (n)
Induktion 1 (I1)	43	54
Induktion 2 (I2)	13	19
Konsolidierung 1 (K1)	29	21
Konsolidierung 2 (K2)	16	14

4.1.1 Ausgewählte Merkmale des Krankengutes und des Erkrankungsverlaufs

4.1.1.1 Alter und Geschlecht - Patienten insgesamt

Für die Gesamtgruppe ergeben sich in Bezug auf das Alter sowie die Geschlechtsverteilung die in Tabelle 6 aufgezeigten Merkmale.

Tab. 6: Initiale Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtgruppe

Mittleres Alter	60 Jahre
Medianes Alter	62 Jahre
<u>Geschlechtsverteilung:</u>	
weiblich: absolut (in Prozent)	51 (52,6%)
männlich: absolut (in Prozent)	46 (47,4%)

4.1.1.2 Alter und Geschlecht - Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

Die altersspezifische Unterteilung in die Gruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre, analog zu den Behandlungsprotokollen der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie, stellt Tabelle 7 dar.

Tab. 7: Initiale Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

Gruppe	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
Mittleres Alter	48 Jahre	70 Jahre
Medianes Alter	50 Jahre	69 Jahre
<u>Geschlechtsverteilung:</u>		
weiblich: absolut (in Prozent)	22 (51,2%)	29 (53,7%)
männlich: absolut (in Prozent)	21 (48,8%)	25 (46,3%)

4.1.1.3 AML Subtypen nach FAB Klassifikation - Patienten insgesamt

Aus der Dokumentation war für 10 Patienten keine Zuordnung zu einer FAB Klasse zu entnehmen. Hinsichtlich der Verteilung auf die AML Subtypen, gemäß der Klassifikation der French-American-British Cooperative Group, ergab sich somit für 87 Patienten die Verteilung in Tabelle 8.

Tab. 8: Häufigkeiten der AML Subtypen nach FAB Klassifikation (Gesamtgruppe)

Fab Klasse	Häufigkeit	Prozent
M0	5	5,2
M1	23	23,7
M2	21	21,65
M3	6	6,2
M4	21	21,65
M5	4	4,1
M6	7	7,2
M7	0	0,0
keine Angabe	10	10,3
gesamt	97	100,0

4.1.1.4 AML Subtypen nach FAB Klassifikation - Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

Tabelle 9 verdeutlicht die prozentualen Häufigkeiten der AML Subtypen in den unterschiedlichen Altersklassen.

Tab. 9: Häufigkeiten der AML Subtypen nach FAB Klassifikation (Patienten ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre)

FAB Klasse	≤ 60 Jahre		> 60 Jahre	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
M0	1	2,3	4	7,4
M1	11	25,6	12	18,5
M2	12	27,9	10	22,2
M3	2	4,7	4	7,4
M4	10	23,3	10	18,5
M5	2	4,7	2	3,7
M6	3	7,0	4	7,4
M7	0	0,0	0	0,0
keine Angabe	2	4,7	8	14,8
gesamt	43	100	54	100

4.1.1.5 Zytogenetische Befunde - Patienten insgesamt

Insgesamt lag für 80 Patienten ein zytogenetischer Befund vor. Wie Abbildung 1 zeigt, waren 10,0% (n=8) der zytogenetischen Befunde prognostisch günstig.

Mit 62,5% (n=50) gehörte der Großteil der Befunde zur intermediären Risikogruppe, wohingegen bei 27,5% (n=22) prognostisch ungünstige Konstellationen zytogenetischer Abberationen festgestellt worden waren (Gruppenbildung gemäß DGHO nach Grimwade et al. 1998 und Byrd et al. 2002)

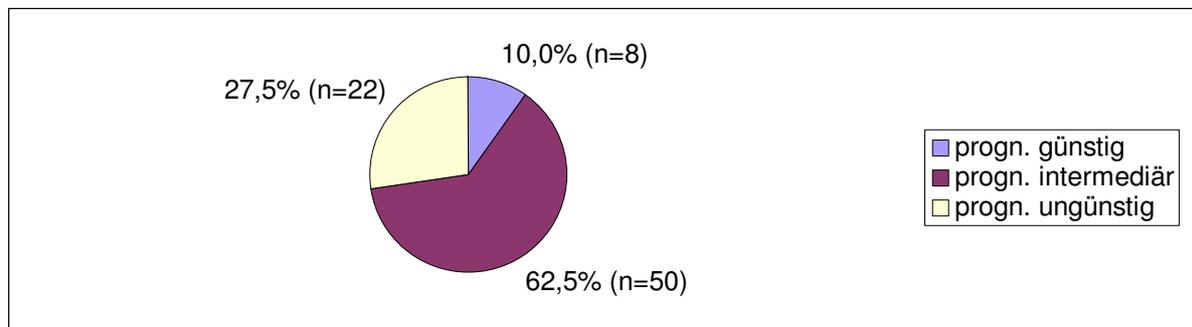


Abb. 1: Prozentuale Verteilung der zytogenetischen Befunde

4.1.1.6 Zytogenetische Befunde - Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

Die Tabellen 10 und 11 verdeutlichen die homogene Verteilung der karyotypischen Veränderungen zwischen dem jüngeren und älteren Patientengut.

Tab. 10: Häufigkeiten zytogenetischer Befunde der Patienten ≤ 60 Jahre

OSHO ≤ 60 Jahre		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	prognostisch günstig	4	10,8
	prognostisch intermediär	23	62,2
	prognostisch ungünstig	10	27,0
	Gesamt	37	100,0

Tab. 11: Häufigkeiten zytogenetischer Befunde der Patienten > 60 Jahre

OSHO > 60 Jahre		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	prognostisch günstig	4	9,3
	prognostisch intermediär	27	62,8
	prognostisch ungünstig	12	27,9
	Gesamt	43	100,0

4.1.1.7 Fieber bei Erstaufnahme (vor Induktion 1) - Patienten insgesamt

Dieses Merkmal beinhaltet in Anlehnung an die Interventionsgrenze bei Fieber in Neutropenie (Link et al. 2001) das Vorhandensein einer Körpertemperatur von $38,3^{\circ}\text{C}$ oder $38,0^{\circ}\text{C}$ über 24 Stunden bei Erstaufnahme vor Beginn der Induktionstherapie. Von allen Patienten erfüllten dieses Kriterium 26 (26,8%).

4.1.1.8 Fieber bei Erstaufnahme (vor Induktion 1) - Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

Das Merkmal Fieber bei Erstaufnahme war bei den Patienten ≤ 60 Jahre in 13 Fällen (30,2%) nachweisbar. Bei den Patienten > 60 Jahre waren es ebenfalls 13 Fälle (24,1%). Mit einem p-Wert $> 0,05$ war dieser Unterschied nicht signifikant.

4.1.1.9 Leukopeniedauer - Patienten insgesamt

Dem Kriterium Leukopenie wurde eine Erniedrigung der Leukozytenzahlen auf < 1 Gpt/l zugrunde gelegt. Für die Beurteilung der Dauer wurden zwei Stufen unterschieden: eine Dauer < 20 Tage von einer Dauer ≥ 20 Tage. In dieser Art erfolgte die Bestimmung der Leukopeniedauer für alle Behandlungsabschnitte (Abbildung 2).

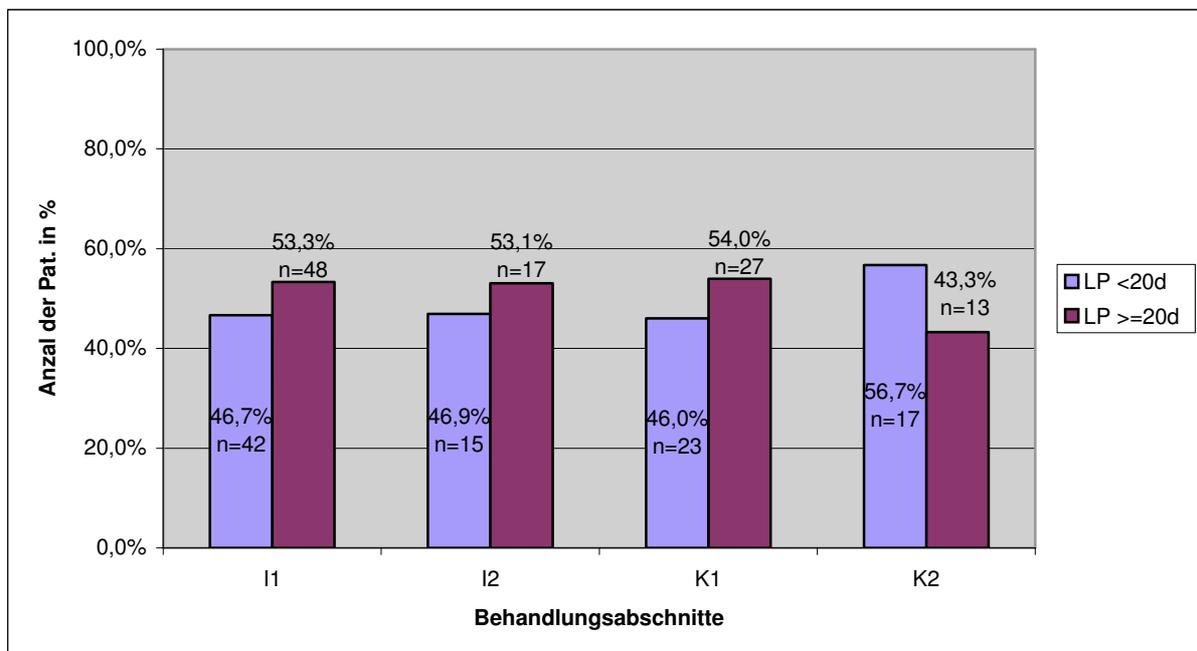


Abb. 2: Leukopeniedauer in den einzelnen Behandlungsabschnitten

4.1.1.10 Leukopeniedauer Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

Anlage 5.83 (auf beigefügter CD) zeigt, dass sich für die beiden Altersgruppen in den einzelnen Behandlungsabschnitten kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Leukopeniedauer ergab.

4.1.1.11 Therapieergebnis in einzelnen Behandlungsabschnitten – Patienten insgesamt

Die Therapieevaluationen der Patienten des jeweiligen Behandlungsabschnitts (Induktion 1, Induktion 2 und Konsolidierung 1, Konsolidierung 2) wurden Krankenunterlagen entnommen. Die Therapieergebnisse sind unterteilt in komplette Remission (CR), partielle Remission (PR) und Blastenpersistenz/Rezidiv (NR/R). Abbildung 3 fasst die prozentuale Verteilung der einbezieharen Patienten zusammen.

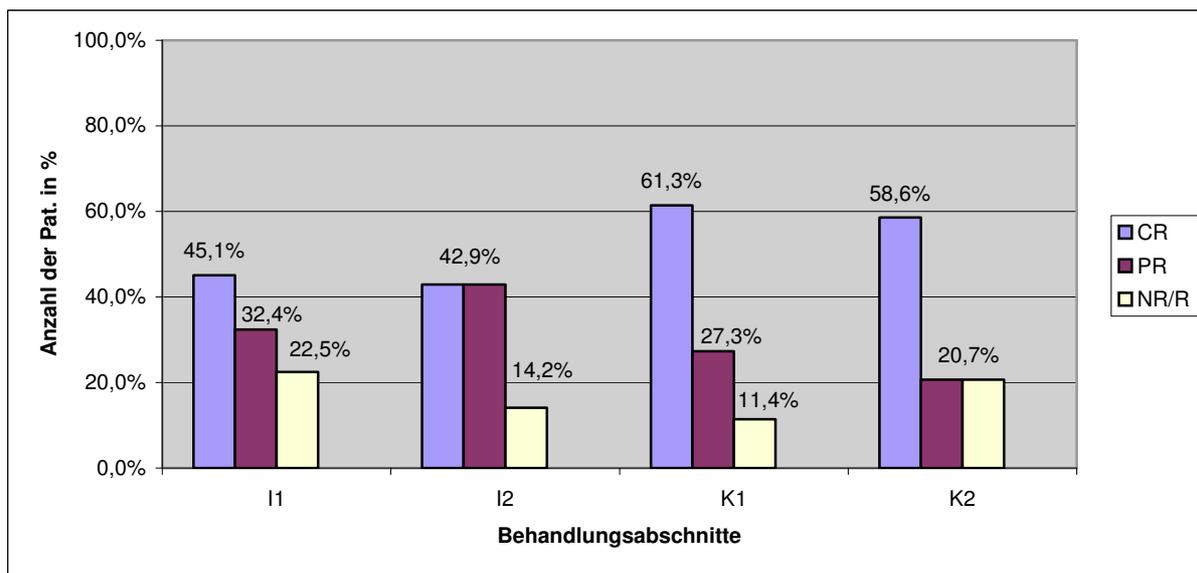


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Therapieergebnisse in den Behandlungsabschnitten

Die Kriterien der Zuordnung zu CR, PR, NR/R folgen den Vorgaben der einzelnen Studienprotokolle (#33 und #61 für Patienten ≤ 60 Jahre und #38 und #45 für Patienten > 60 Jahre gemäß der OSHO). Als Kriterien einer kompletten Remission (CR) gilt eine Blastenzahl im Knochenmark von $< 5\%$, der fehlende Blastennachweis im peripheren Blut mit gleichzeitig vollständig peripherer Regeneration der hämatopoetischen Zellen (≥ 1500 neutrophile Granulozyten/ μl , ≥ 100000 Thrombozyten/ μl). Bei einer partiellen Remission (PR) liegt der Anteil maligner Zellen im Knochenmark zwischen 6-25% bei noch eingeschränkter Erythro- und Granulopoese jedoch fehlendem Blastennachweis in der Peripherie. Das Rezidiv (R) nach bereits erfolgreich vorangegangener Therapie bzw. die Blastenpersistenz (NR) ist durch einen medullären Blastenanteil von über 25% und dem Vorhandensein blastärer Zellen im peripheren Blut beschrieben.

4.1.1.12 Therapieergebnis in einzelnen Behandlungsabschnitten – Patienten insgesamt mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

Nach der 1. Induktionstherapie waren Unterschiede im Therapieergebnis zwischen den Altersgruppen als Trend erkennbar ($p= 0,09$) (Anlage 4.3 auf beigefügter CD). Dabei schlossen die jüngeren Patienten die 1. Induktionstherapie häufiger mit einer kompletten Remission ab als die Patienten > 60 Jahre (54,3% vs. 36,1%), während bei den Patienten > 60 Jahre häufiger eine Blastenpersistenz bzw. ein Rezidiv zu verzeichnen war (33,3% vs. 11,4%) (Anlage 4.3 auf beigefügter CD).

Die Therapieergebnisse nach I2 zeigten bei beiden Altersklassen ein relativ homogenes Verteilungsmuster ohne signifikante Unterschiede (Anlage 4.3 auf beigefügter CD). Hochsignifikante bzw. signifikante Unterschiede zwischen den Therapieergebnissen beider Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre ergaben sich nach der 1. und 2. Konsolidierung (K1: $p=0,01$ und K2: $p=0,05$) (Anlage 4.3 auf beigefügter CD). Bei den Patienten ≤ 60 Jahren war in den Chemotherapieblöcken K1 und K2 signifikant häufiger eine komplette Remission zu belegen als bei den älteren Patienten (K1: 76,0% vs. 42,1%; K2: 80,0% vs. 35,7%). Gleichzeitig lag die Blastenpersistenz- bzw. Rezidivrate mit 26,3% in K1 und 35,7% in K2 bei den Patienten > 60 Jahre deutlich über derer des jüngeren Patientenkollektivs (K1: 0%; K2 6,7%).

4.2 Methodik

4.2.1 Erfassung des Umfangs der apparativen Diagnostik

Um alle für diese Arbeit relevanten Daten zusammenzuführen, wurde im Excel eine Datenmaske mit den zu untersuchenden Parametern erstellt (Anlage 4.1 auf beigefügter CD). Das ausgewiesene Formblatt stellt der Übersichtlichkeit wegen nur einen verkürzten beispielhaften Auszug der einbezogenen apparativen Untersuchungen dar. Mit Ausnahme der Elektrokardiographie wurden alle in den Krankheitsverläufen registrierten apparativen Untersuchungen erfasst. Das so ermittelte Spektrum an Untersuchungen bestand aus: Röntgen Thorax, Röntgen Nasennebenhöhlen, Röntgen Skelett, Röntgen Abdomen, CT Thorax, CT Abdomen, CT Schädel, MRT Schädel, MRT „divers“ (alle Regionen außer Schädel), Lungenzintigraphie, Skelettzintigraphie, Sonographie Abdomen, Duplexsonographie peripherer Gefäße, Echokardiographie, Lungenfunktion, Bronchoskopie.

4.2.2 Qualitative Differenzierung der Untersuchungsergebnisse in Normalbefunde und von der Norm abweichende bzw. pathologische Befunde

Für die Auswertung wurden die in den schriftlichen Befunden fixierten Untersuchungsergebnisse in 2 Gruppen unterteilt: in vom Normalzustand abweichende bzw. pathologische Befunde und nicht pathologische Befunde. Tabelle 12 führt die Befundformulierungen auf, die der Gruppe pathologische bzw. vom Normalzustand abweichende Befunde zugeordnet wurden.

Tab. 12: Vom Normalzustand abweichende/pathologische Befundbeschreibungen

Röntgen Thorax	Infiltrate, pulmonale Stauungen, Zunahme der Gefäßzeichnung, Mediastinalverbreiterungen, Minderbelüftungen, Emphysemthorax, zystische Prozesse, ausgeprägte Struma colli, Zwerchfellhochstand, Raumforderungen, Korrekturbedarf bei Katheter-, oder Tubusanlage
Röntgen NNH	Fremdkörper, Raumforderungen, Spiegelbildungen im Sinne von akuten Sinusitiden, chronische Sinusitis, schwere Hyperostosis, polypöse Schleimhautveränderungen, Mucocele, zystische Schleimhautdegeneration
Skelett Röntgen	schwere degenerative Skelettveränderungen, Raumforderungen, Frakturen, entzündliche Veränderungen
Röntgen Abdomen	Spiegelbildungen im Sinne eines Ileus, Subileus, Raumforderungen
CT Thorax	Infiltrate, tuberkulöse Herde, Raumforderungen, zentrale Stauungen, Flüssigkeitsansammlungen, Minderbelüftung, Aortenaneurysma, Zeichen von Einblutungen
CT Abdomen	Lymphknotenvergrößerungen, Raumforderungen, Spiegelbildungen, Luftansammlungen, Zeichen entzündlicher Veränderungen, Blutungen, Zeichen von Organperforation
CT Schädel	Blutungen, Insulte, Frakturen, Raumforderungen, zystische Veränderungen, Zeichen entzündlicher Veränderungen, Demyelinisierungsherde, suspekte Formationen
MRT Schädel	Blutungen, Insulte, Frakturen, Raumforderungen, zystische Veränderungen, Zeichen entzündlicher Veränderungen, Demyelinisierungsherde, suspekte Formationen
MRT „divers“	Thrombosen, Blutungen, Raumforderungen, entzündliche Herde
Lungenszinti.	Zeichen der Lungenembolie, Ventilations-, Perfusionsstörungen
Skelettszinti.	Suspekte Anreicherungen
Sonographie Abd.	Organomegalien, entzündliche Veränderungen, Blutungen, Aszites, Raumforderungen, Hernien, Nierenstau, Harnstau, schwere Steatosis hepatis, Lymphknotenvergrößerungen, nekrotische Lymphknoten,
Duplexsonographie	Fehlende Komprimierbarkeit der Gefäße, Gefäßverschluss

Echokardiographie	Ausgeprägte ventrikuläre konzentrische bzw. exzentrische Dilatationen Klappeninsuffizienzen (mind. Grad II), Klappenstenosen höheren Grades, Zeichen entzündlicher Veränderungen, Klappenvegetationen, Tachykardien, paradoxe Septumbewegungen, Cor pulmonale, diastolische Relaxationsstörungen
Lungenfunktion	Obstruktions-, bzw. Restriktionsstörungen, Globalinsuffizienzen
Bronchoskopie	Entzündungen, Raumforderungen, Blutungen, Bronchusverlegungen

4.2.3 Gruppierung der durchgeführten Untersuchungen nach unterschiedlichen Untersuchungsindikationen

Die Gruppierung nach unterschiedlichen Indikationsstellungen für die apparativen Untersuchungen unterscheidet folgende Indikationen:

- Screening
- „ereignisbezogene“ Diagnostik
- Verlaufskontrollen

Die Indikation Screening fasst einen Komplex von Untersuchungen zusammen, der als Ganzes oder in einzelnen Komponenten dem Beginn der Therapie der einzelnen Behandlungsabschnitte vorangestellt ist. Er umfasst: Röntgen Thorax, Röntgen Nasennebenhöhlen, Sonographie Abdomen, Echokardiographie, Lungenfunktionsuntersuchungen. Diesen Untersuchungsarten des „Screeningkomplexes“ stehen alle anderen Untersuchungen als „Untersuchungen mit spezifischer Indikation“ gegenüber. Dabei ist inbegriffen, dass „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ im Behandlungsverlauf auch zusätzlich auf Grund eingetretener „spezifischer Indikationen“ durchgeführt werden. „Spezifische Indikationen“ liegen den Indikationsstellungen „ereignisbezogene“ Diagnostiken und Verlaufskontrollen zugrunde. Der „ereignisbezogenen“ Diagnostik werden alle Maßnahmen zugeordnet, die im Gefolge erfasster Symptome oder Zeichen bzw. aufgrund von klinisch erhobenen Befunden veranlasst worden sind. Ebenso werden Untersuchungen dazugezählt, welche beispielsweise im Rahmen diagnostischer Eingriffe, wie die Anlage eines ZVKs oder einer PEG-Sonde erfolgt sind. Auf die Gruppe der Verlaufskontrollen entfallen alle Untersuchungen, die zur Überwachung der Entwicklung abweichender/pathologischer Befunde und zum Erfassen von deren Rückbildung veranlasst worden sind.

4.2.4 Bewertung der Ergebnisse für den Umfang der Diagnostik und der Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach unterschiedlichen Konstellationen.

4.2.4.1 Betrachtung des Gesamtzeitraums der AML-Therapie

Hierzu erfolgt die Feststellung des Umfangs der apparativen Diagnostik und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde:

- für die Gesamtgruppe ohne und mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre
- für die Gesamtgruppe nach unterschiedlichen Untersuchungsindikationen ohne und mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

4.2.4.2 Betrachtung einzelner Abschnitte der AML-Therapie (Induktionen, Konsolidierungen)

In gleicher Weise erfolgt die Feststellung des Umfangs der apparativen Diagnostik und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde:

- für die Patienten in den jeweiligen Behandlungsabschnitten der AML-Therapie ohne und mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre
- für die Patienten in den jeweiligen Behandlungsabschnitten der AML-Therapie nach unterschiedlichen Untersuchungsindikationen ohne und mit Altersdifferenzierung ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

4.2.4.3 Betrachtung nach Merkmalen der Erkrankung und des Behandlungsverlaufs

Eine dritte Betrachtung hat die Feststellung des Umfangs der apparativen Diagnostik und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde in Bezug auf:

- zytogenetische Befunde (s. 4.1.1.5)
- Fieber vor Therapiebeginn (Induktion 1) (s. 4.1.1.7)
- Leukopeniedauer (s. 4.1.1.9)
- Therapieergebnis (s. 4.1.1.11)

zum Inhalt.

4.3 Mathematische Prüfverfahren

Zur beschreibenden Darstellung der Untersuchungsergebnisse wurden die initial manuell erfassten Daten zunächst in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel übernommen. Die statistische Aufarbeitung und Analyse der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des SPSS Programms (Version 13.0 und 14.0). Mittels der Bestimmung absoluter und relativer Häufigkeiten sowie der Angabe von Mittelwerten mit den dazugehörigen Standardabweichungen konnte das einbezogene Patientenkollektiv genauer beschrieben werden. Nach der quantitativen Erfassung der gesamten begleitenden apparativen Untersuchungen der 97 Krankheitsverläufe erfolgte die mathematische Beurteilung initial auf rein numerischem Niveau.

Bei der Erfassung möglicher Unterschiede in der Menge der Umfelddiagnostik in den beiden Altersklassen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre fand der Mann-Whitney-U-Test seine Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte die Darstellung im Ergebnisteil in Form des gruppierten Medians. Aufgrund der in den einzelnen Behandlungsabschnitten unterschiedlichen Patientenzahlen sowie der hohen Individualität der einzelnen Fälle mit unterschiedlichen prognostischen Faktoren zu Therapiebeginn und nach jeder einzelnen Therapiestufe (Zytogenetik, Therapieergebnis, Alter etc.) wurden die Betrachtungen des diagnostischen Gesamtaufwandes in den Induktionstherapien 1+2 sowie in den Konsolidierungstherapien 1+2 primär auf deskriptiver Ebene durchgeführt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten untereinander wurde in der differenzierten Betrachtung der einzelnen Behandlungsabschnitte (I1-K2) sowie beim Vergleich der beiden Altersklassen die Angabe Untersuchungen pro Patient (U/P) gewählt.

Zur Beurteilung des Einflusses der verschiedenen Verlaufscharakteristiken auf die Quantität der Untersuchungen wurde bei einer Ausprägung bis zu 2 Merkmalen der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Merkmale mit mehr als 2 möglichen Varianten (Zytogenetik, Therapieergebnis) wurden mittels des Kruskal-Wallis-Tests auf Signifikanz geprüft. Auch hier galt ein p Wert $\leq 0,05$ als signifikant. Die statistische Analyse der in den Therapieverlauf eingreifenden Einflussfaktoren untereinander konnte nach Prüfung auf Zusammenhänge zufällig verteilter Merkmale mit dem χ^2 Test dargestellt werden. Zur Beurteilung des Ausmaßes vorliegender Zusammenhänge ist bei einem Signifikanzniveau des χ^2 -Tests von $p \leq 0,05$ dieser um den Cramer-V-Test erweitert wurden.

5. Ergebnisse

5.1 Betrachtung des Gesamtzeitraums der AML Behandlung

5.1.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde (Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre)

5.1.1.1 Diagnostikumfang Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlage 5.1 auf beigefügter CD)

Die für alle Patienten erfasste apparative Diagnostik während des gesamten Behandlungszeitraums einschließlich des unmittelbaren Zeitraumes vor Therapie umfasste 1728 apparative Untersuchungen. Hierbei zeichnen sich als diagnostische Schwerpunkte ab: Röntgen Thorax 59,7% (1031/1728), Röntgen Nasennebenhöhlen 11,0% (190/1728), Sonographie Abdomen 7,5% (131/1728) sowie die Echokardiographie 6,7% (115/1728).

Tabelle 13 stellt zusammenfassend die prozentualen Anteile und die Anzahl (absolut) aller Untersuchungen dar.

Tab. 13: Prozentuale Anteile und Anzahl (absolut) der apparativen Diagnostik im Gesamtzeitraum

	Untersuchungsart	Gesamtzeitraum (97 Pat.)	
		(%)	(n)
Screeningkomplex	Röntgen Thorax	59,7	1031
	Röntgen NNH	11,0	190
	Sono Abdomen	7,5	131
	Echokardiographie	6,7	115
	Lungenfunktion	3,5	61
	Spezifische Indikationen	Skelett Röntgen	1,9
Röntgen Abdomen		0,8	14
CT Thorax		2,2	38
CT Abdomen		0,6	11
CT Schädel		2,2	38
MRT Schädel		0,3	5
MRT "divers"		0,6	10
Lungenzinti		0,1	1
Skelettszinti		0,2	4
Duplexsonographie		2,1	36
Bronchoskopie		0,6	11

868 der 1728 Untersuchungen entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre während es 860 in der Altersgruppe > 60 Jahre waren (Einzeldarstellung Anlage 5.1). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.1.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.2, 5.3 auf beigefügter CD)

Bei 67,1% (1160/1728) der Gesamtzahl an Untersuchungen waren in den Befunden Abweichungen von Normalbefunden bzw. pathologische Veränderungen beschrieben (Anlage 5.2). Wenn man für die Prozentwerte der abweichenden/pathologischen Befunde eine Graduierung in 5 Abschnitte zu 20% vornimmt, dann sind im Abschnitt 80-100% folgende Untersuchungen vertreten: MRT Schädel 100,0% (5/5), MRT „divers“ 100,0% (10/10), Lungenszintigraphie 100,0% (1/1), CT Thorax 92,1% (35/38) sowie Bronchoskopie 90,9% (10/11) und CT Abdomen 81,8% (9/11). Die übrigen apparativen Untersuchungen lassen sich der Gruppe der Häufigkeiten abweichender/pathologischer Befunde von 60-80% (Skelett Röntgen 75,0% (24/32), Röntgen Abdomen 71,4% (10/14), CT Schädel 71,1% (27/38), Sonographie Abdomen 69,5% (91/131) und Echokardiographie 64,5% (74/115)) bzw. der Gruppe 40-60% (Röntgen der Nasennebenhöhlen 50,0% (95/190), Skelettszintigraphie 50,0% (2/4), Duplexsonographie 47,2% (17/36), Lungenfunktion 45,9% (25/61)) zuordnen. In keiner Untersuchung ergab sich ein prozentualer Anteil abweichender bzw. als pathologisch beschriebener Befunde $< 40\%$.

In der Altersgruppe ≤ 60 Jahre wurden bei 62,0% (538/868) der Befunde Abweichungen von Normalbefunden bzw. pathologische Veränderungen beschrieben. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren es 72,3% (622/860) der Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden (Einzeldarstellung Anlage 5.3). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.1.2 Umfang der apparativen Diagnostik und Häufigkeit abweichender/ pathologischer Befunde nach unterschiedlichen Indikationsstellungen (Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre)

Bei der Differenzierung nach unterschiedlichen Indikationsstellungen wird erkennbar, dass mehr als die Hälfte aller Untersuchungen „ereignisbezogen“ veranlasst wurden und, dass die übrigen Untersuchungen zu je etwa einem Viertel als Screeninguntersuchung bzw. als Verlaufskontrollen angesetzt wurden. Im Einzelnen ergab sich folgende Verteilung: Screeninguntersuchungen 24,6% (425/1728), „ereignisbezogene“ Untersuchungen 51,7% (893/1728) und Verlaufskontrollen 23,7% (410/1728). Abbildung 4 veranschaulicht diesen Aspekt in einem Diagramm.

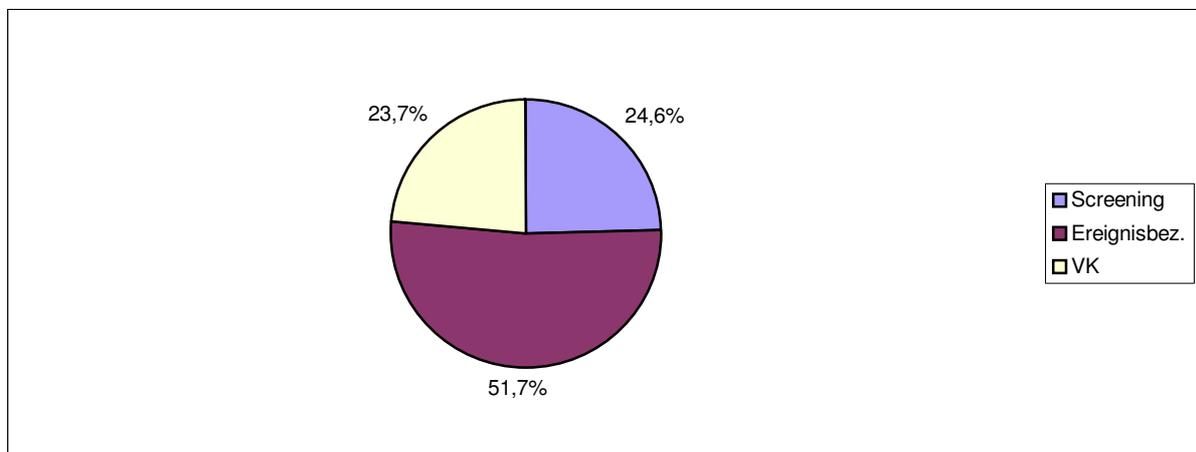


Abb. 4: Apparative Diagnostik differenziert nach Art der Indikationsstellung

Vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde ergaben sich bei den Screeninguntersuchungen in 50,6% (215/425) und bei der „ereignisbezogenen“ Diagnostik in 64,4% (575/893) der Fälle. Mit großem Unterschied stellte sich der Prozentsatz abweichender/pathologischer Befunde mit 90,2% (370/410) für die Verlaufskontrollen dar.

Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 5 die Anzahl (absolut) der Untersuchungen differenziert nach der Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der jeweiligen abweichenden/pathologischen Befunde.

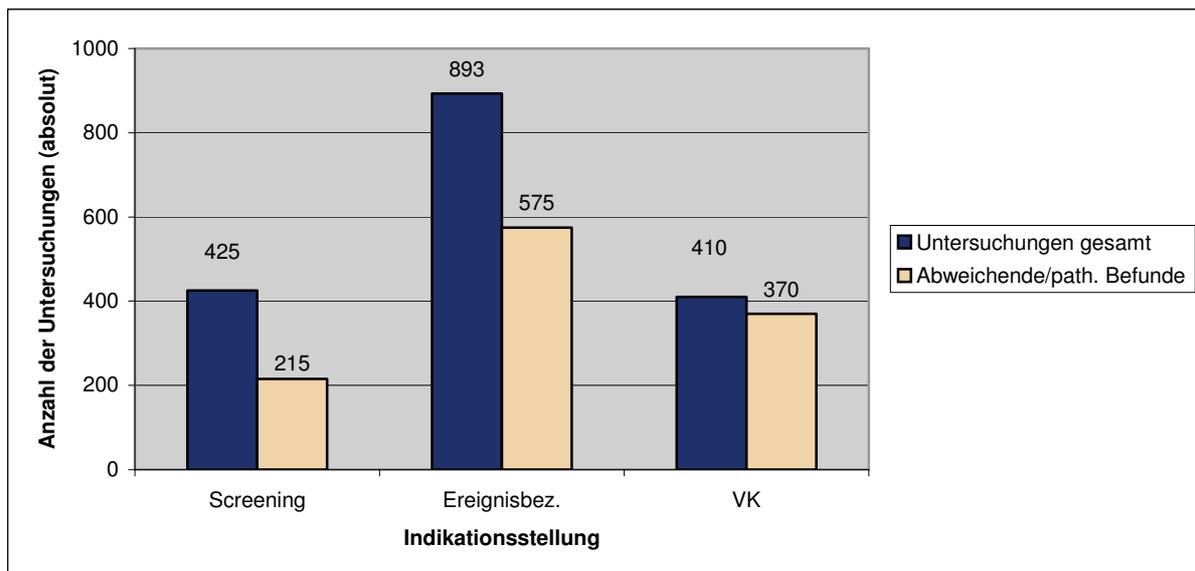


Abb. 5: Anzahl der Untersuchungen differenziert nach Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der jeweiligen abweichenden/path. Befunde

5.1.2.1 Diagnostikumfang „Screening“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.4, 5.5 auf beigefügter CD)

Werden innerhalb des Gesamtumfangs der Diagnostik nur die Screeninguntersuchungen betrachtet, so besteht das Untersuchungsspektrum, wie in Kapitel 4.2.3, S.17 beschrieben, aus den apparativen Untersuchungen: Röntgen Thorax, Röntgen der Nasennebenhöhlen, Sonographie Abdomen, Echokardiographie und Lungenfunktion. Der Anteil, mit dem diese Untersuchungen im Rahmen des Screenings durchgeführt worden sind, schwankt und ist umso niedriger, je häufiger diese Untersuchungen im Behandlungszeitraum auch in den Indikationsstellungen „ereignisbezogen“ und Verlaufskontrollen einbezogen werden.

Für den Diagnostikumfang des Screenings ergibt sich dabei folgende Verteilung: Die Lungenfunktionsuntersuchungen wurden anteilmäßig mit 88,5% (54/61) am häufigsten als Screeninguntersuchung durchgeführt. Bei den Röntgenuntersuchungen des Thorax war dieser Anteil mit 14,0% (144/1044) am niedrigsten. Anlage 5.4 zeigt die übrigen Absolutzahlen sowie die entsprechenden prozentualen Anteile der Screeninguntersuchungen an den Gesamtuntersuchungen.

Abbildung 6 stellt die Anzahl (absolut) der Screeninguntersuchungen der Anzahl (absolut) der durchgeführten Untersuchungen insgesamt in einem Diagramm gegenüber.

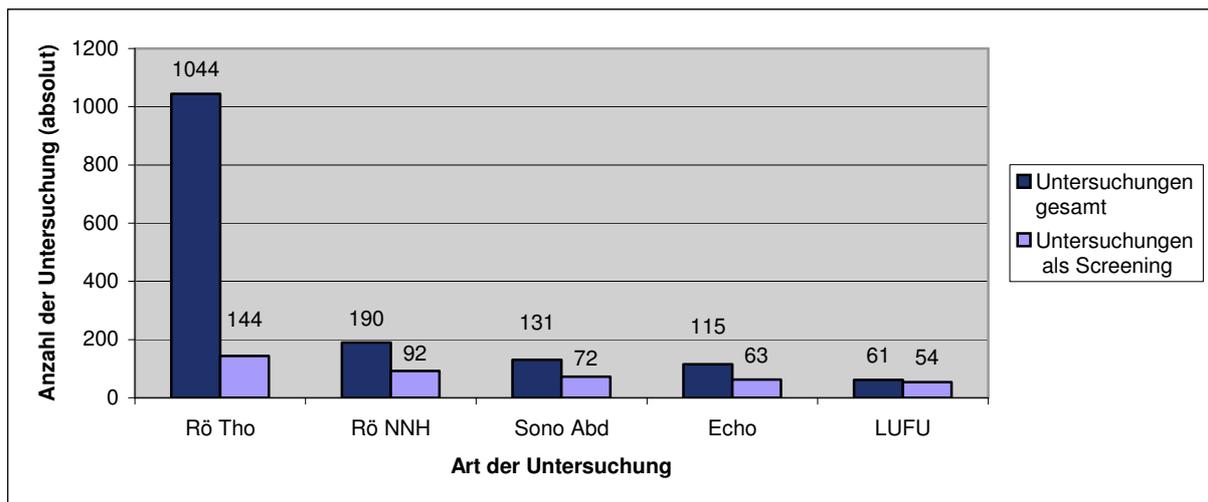


Abb. 6: Anzahl der Screeninguntersuchungen in Beziehung zur Anzahl der Gesamtuntersuchungen

Es wird deutlich, dass lediglich die Lungenfunktionsuntersuchungen in erster Linie Screeningcharakter besitzen, während die übrigen Untersuchungen dieses Komplexes auch in bedeutendem Umfang zur Abklärung prozesshafter Entwicklungen im Therapieverlauf („ereignisbezogene“ Diagnostik, Verlaufskontrollen) angesetzt werden.

205 der 425 Screeninguntersuchungen entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre während es 220 Screeninguntersuchungen in der Altersgruppe > 60 Jahre waren (Einzeldarstellung Anlage 5.5). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Screeninguntersuchungen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.1.2.2 Diagnostikumfang „ereignisbezogen“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.6, 5.7 auf beigefügter CD)

Im Sektor der „ereignisbezogenen“ Diagnostik haben die Untersuchungen aus dem Komplex „Untersuchungen mit spezifischer Indikation“ ihren numerischen Schwerpunkt. So ergeben sich die größten prozentualen Anteile „ereignisbezogener“ Untersuchungen für folgende diagnostische Maßnahmen: Röntgen Abdomen 100,0% (14/14), Lungenzintigraphie 100,0% (1/1), Skelettzintigraphie 100,0% (4/4), MRT Schädel 100,0% (5/5), Bronchoskopie 100,0% (11/11), Skelett Röntgen 96,9% (31/32), CT Thorax 92,1% (35/38), MRT „divers“ 90,0% (9/10), Duplexsonographie 88,9% (32/36), CT Schädel 86,8% (33/38) und CT Abdomen 81,8% (9/11). Untersuchungen aus dem „Komplex Screening“ werden, wenn auch anteilmäßig

deutlich seltener (10-55%), ebenso „ereignisbezogen“ veranlasst. Besonders hervorzuheben ist dabei das Röntgen Thorax, welches mit 53,6% (553/1031) den größten Anteil der „ereignisbezogenen“ Untersuchungen aus dem „Screeningkomplex“ ausmacht. Anlage 5.6 fasst die Untersuchungszahlen (absolut) sowie die prozentualen Anteile der „ereignisbezogenen“ Diagnostiken zusammen. 457 der 893 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre während es 436 in der Altersgruppe > 60 Jahre waren (Einzeldarstellung Anlage 5.7). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl „ereignisbezogener“ Untersuchungen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.1.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.8, 5.9 auf beigefügter CD)

Anders als bei der „ereignisbezogenen“ Diagnostik ist die anteilmäßige Verteilung der Untersuchungen in den Verlaufskontrollen. Hier fallen „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ zahlenmäßig kaum ins Gewicht, während von den „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ die Röntgenuntersuchungen des Thorax mit 32,6% (336/1031) deutlich hervortreten. Anlage 5.8 zeigt die zahlenmäßige Verteilung der Verlaufskontrollen in den übrigen Untersuchungen sowie den prozentualen Anteil der Verlaufskontrollen in Beziehung zur Anzahl der Untersuchungen insgesamt. 208 der 410 Verlaufskontrollen entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre während es 202 in der Altersgruppe > 60 Jahre waren (Einzeldarstellung Anlage 5.9). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Verlaufskontrollen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.1.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“

Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.10, 5.11 auf beigefügter CD)

Die Häufigkeit beschriebener abweichender/pathologischer Befunde bei den Screeninguntersuchungen liegt zwischen 31,5% ((29/92) Röntgen der Nasennebenhöhlen) und 65,3% ((47/72) Sonographie Abdomen). Anlage 5.10 fasst die entsprechenden prozentualen Anteile der vom Normalbefund abweichenden bzw. pathologischen Befunde in den Screeninguntersuchungen zusammen.

Abbildung 7 stellt die anteilmäßige Verteilung für alle Untersuchungen, bei denen sich abweichende/pathologische Screeningbefunde ergaben graphisch dar.

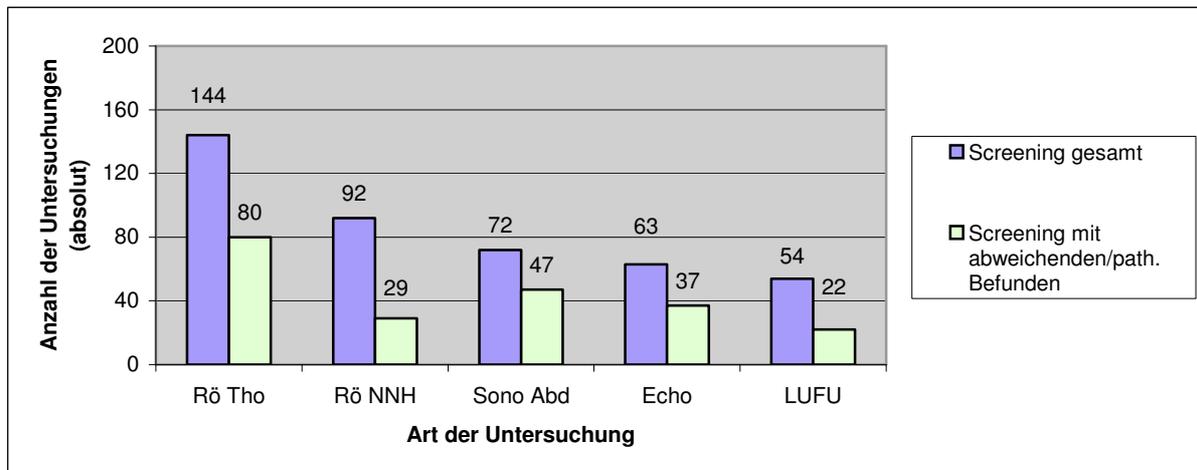


Abb. 7: Anzahl (absolut) abweichender/path. Befunde Screening in Beziehung zur Screeninganzahl (absolut) gesamt

Bei Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 92 der 205 Screeninguntersuchungen vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 123 der 220 Screeningbefunde von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.11). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an abweichenden/pathologischen Befunden der Screeninguntersuchungen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.1.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“

Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.12, 5.13 auf beigefügter CD)

Die indikationsgerechte „ereignisbezogene“ Veranlassung von Untersuchungen sowohl aus dem „Komplex Screeninguntersuchungen“ als auch aus dem Komplex der „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ muss nicht zwangsläufig durch einen pathologischen Untersuchungsbefund bestätigt werden.

Bei den „ereignisbezogenen“ Diagnostiken wurde bei den „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ im Vergleich zu dem „Komplex der Screeninguntersuchungen“ ein insgesamt höherer prozentualer Anteil mit abweichenden/pathologischen Befunden erfasst. Die höchsten prozentualen Anteile „ereignisbezogener“ Untersuchungen mit von der Norm abweichenden/pathologischen Befunden wurden mit 100,0% bei den MRT „divers“ (9/9),

MRT Schädel (5/5) und den Lungenzintigraphien (1/1) beschrieben. Der niedrigste prozentuale Anteil lag mit 33,3% (2/6) bei den Lungenfunktionsuntersuchungen. Die Anzahl (absolut und %) der „ereignisbezogenen“ Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden in Beziehung zur Anzahl (absolut) der „ereignisbezogenen“ Untersuchungen gesamt zeigt Anlage 5.12. Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 290 der 457 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde.

In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 285 der 436 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.13). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.1.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Verlaufskontrollen“

Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.14, 5.15 auf beigefügter CD)

Gegenüber den prozentualen Häufigkeiten der abweichenden/pathologischen Befunde bei den Screeninguntersuchungen und den „ereignisbezogenen“ Diagnostiken liegen die prozentualen Häufigkeiten bei den Verlaufskontrollen höher. Dabei liegt bei 9 von 10 als Verlaufskontrollen durchgeführten Untersuchungsarten der Anteil abweichender/pathologischer Befunde zwischen 80 und 100%. In der Anlage 5.14 findet sich die Gegenüberstellung der Verlaufskontrollen (absolut) sowie deren prozentualer Anteil an abweichenden/pathologischen Befunden. Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 187 der 208 Verlaufskontrolluntersuchungen vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 183 der 202 Verlaufskontrollen von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.15). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an abweichenden/pathologischen Verlaufskontrollen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2 Betrachtung einzelner Zeitabschnitte der AML- Behandlung

5.2.1 Induktion 1 (I1)

5.2.1.1 Induktion 1 (I1) ohne Differenzierung nach Indikationsstellung

5.2.1.1.1 Diagnostikumfang I1 Gesamtgruppe (97 Pat.) und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre (43 Pat.) und > 60 Jahre (54 Pat.)

(Anlage 5.16 auf beigefügter CD)

Verglichen mit den Größenanteilen der Untersuchungen bei Betrachtung des Gesamtzeitraums (Kapitel 5.1.1.1, Tab. 13, S. 20) ergibt sich für den Zeitraum der 1. Induktion ein weitgehend übereinstimmendes Bild. Die erfasste apparative Diagnostik in der 1. Induktionsphase belief sich auf 1115 apparative Untersuchungen. Hierbei zeichnen sich als diagnostische Schwerpunkte ab: Röntgen Thorax 54,3% (606/1115), Röntgen Nasennebenhöhlen 12,0% (134/1115), Sonographie Abdomen 9,1% (102/1115) und Echokardiographie 8,7% (97/1115). Tabelle 14 stellt die prozentualen Anteile und die Anzahl aller Untersuchungen des Gesamtzeitraums und der 1. Induktion zusammen. Im Behandlungsabschnitt I1 wurden durchschnittlich insgesamt 11,5 Untersuchungen pro Patient (U/P) durchgeführt.

Tab. 14: Prozentuale Anteile und Anzahl (absolut) der Untersuchungen insgesamt und in I1

	Untersuchungsart	Gesamtzeitraum (97 Pat.)		I1 (97 Pat.)	
		%	n	%	n
Screeningkomplex	Röntgen Thorax	59,7	1031	54,3	606
	Röntgen NNH	11,0	190	12,0	134
	Sono Abdomen	7,5	131	9,1	102
	Echokardiographie	6,7	115	8,7	97
	Lungenfunktion	3,5	61	5,4	60
Spezifische Indikationen	Skelett Röntgen	1,9	32	1,3	14
	Röntgen Abdomen	0,8	14	0,6	7
	CT Thorax	2,2	38	2,4	27
	CT Abdomen	0,6	11	0,7	8
	CT Schädel	2,2	38	2,3	26
	MRT Schädel	0,3	5	0,4	4
	MRT "divers"	0,6	10	0,4	4
	Lungenszinti	0,1	1	0,1	1
	Skelettszinti	0,2	4	0,4	4
	Duplexsonographie	2,1	36	1,3	14
	Bronchoskopie	0,6	11	0,6	7

In I1 entfielen 549 der 1115 Untersuchungen auf die Patienten ≤ 60 Jahre während es 566 Untersuchungen in der Altersgruppe > 60 Jahre waren, was im Durchschnitt 12,8 Untersuchungen pro Patient (U/P) bzw. 10,5 Untersuchungen pro Patient (U/P) entspricht (Einzeldarstellung Anlage 5.16). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des diagnostischen Gesamtaufwandes in I1 beim Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.1.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.17, 5.18 auf beigefügter CD)

69,3% (773/1115) der Untersuchungsbefunde waren pathologisch verändert bzw. abweichend vom Normalbefund. In der Anlage 5.17 wird deutlich, dass auch hier im Rahmen der 1. Induktion den „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ die durchschnittlich größeren Anteile abweichender/pathologischer Befunde zuzuordnen sind (6/11 Untersuchungsarten zwischen 80 und 100%), während dieser Prozentsatz im „Screeningkomplex“ zwischen 40,0% (Lungenfunktion) und 77,7% (Röntgen Thorax) liegt. In I1 wurden in der Altersgruppe ≤ 60 Jahre bei 64,1% (352/549) der Befunde Abweichungen von Normalbefunden bzw. pathologische Veränderungen beschrieben. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren es 74,4% (421/566) Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden (Einzeldarstellung Anlage 5.18). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.1.2 Induktion 1 (I1) mit Differenzierung nach Indikationsstellung

Bei der Unterteilung nach der Indikationsstellung teilte sich die durchschnittliche Untersuchungszahl in I1 auf in: 31,7% (354/1115) Screeninguntersuchungen, 45,6% (508/1115) „ereignisbezogene“ Untersuchungen und 22,7% (253/1115) Verlaufskontrollen. Abbildung 8 veranschaulicht dies in einem Diagramm.

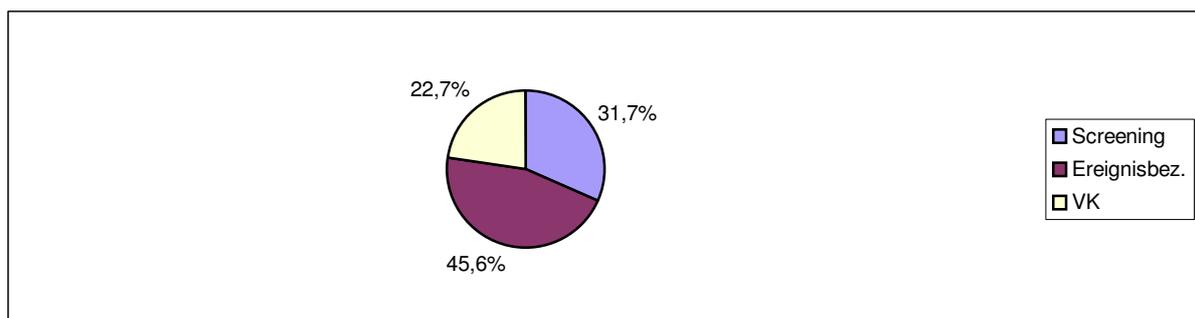


Abb. 8: Diagnostischer Umfang in I1 differenziert nach Art der Indikationsstellung

Prozentual sind die Untersuchungszahlen differenziert nach den Indikationsstellungen im Gesamtzeitraum (Kapitel 5.1.2, S. 22) mit den Untersuchungszahlen differenziert nach den Indikationsstellungen der 1. Induktion bei den Verlaufskontrollen vergleichbar, sie sind geringer bei der „ereignisbezogenen“ Diagnostik und höher bei den Screeninguntersuchungen. 51,4% (182/354) der Screeninguntersuchungen, 74,6% (379/508) der „ereignisbezogenen“ Untersuchungen und 91,7% (232/253) der Verlaufskontrollen beschrieben Abweichungen von Normalbefunden bzw. waren pathologisch verändert. Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 9 die Anzahl (absolut) der Untersuchungen in I1 differenziert nach der Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der jeweiligen abweichenden/pathologischen Befunde in I1. Beim Vergleich mit den Prozentsätzen der abweichenden/pathologischen Befunde des Gesamtzeitraums fällt in der 1. Induktion insbesondere die Zunahme der „ereignisbezogenen“ Untersuchungen von 64,4% auf 74,6% auf.

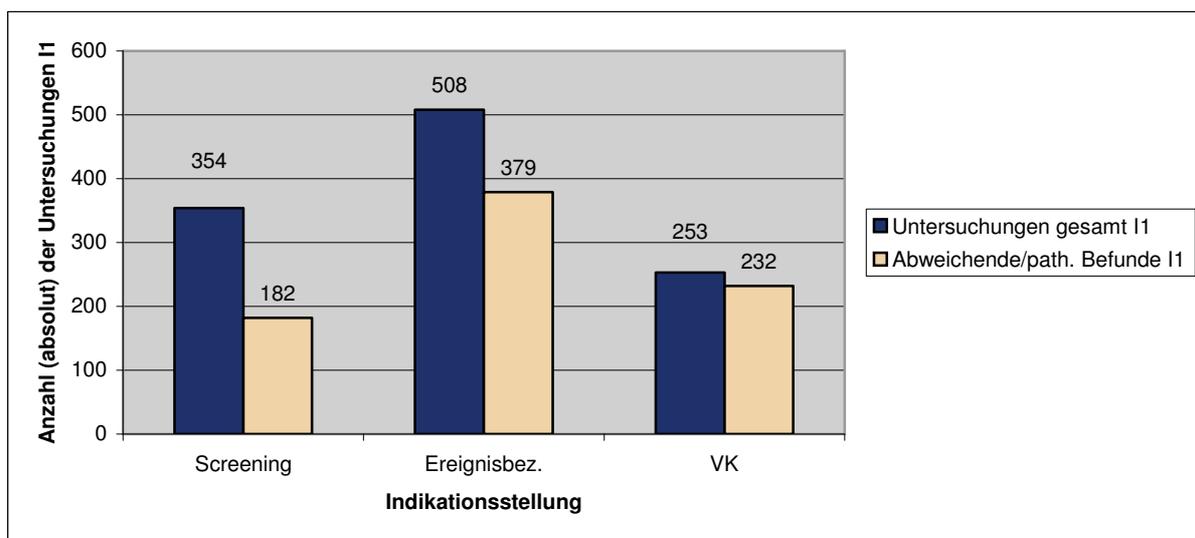


Abb. 9: Anzahl (absolut) der Untersuchungen I1 differenziert nach Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der jeweiligen abweichenden/path. Befunde I1

5.2.1.2.1 Diagnostikumfang „Screening“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.19, 5.20 auf beigefügter CD)

Wie bei der Betrachtung des Gesamtzeitraums verdeutlicht sich auch im Abschnitt I1, dass die „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ verlaufsbedingt außerhalb der Indikation Screening wiederholt werden.

Dabei ist die reine Indikation Screening anteilmäßig in unterschiedlichen Prozentsätzen gegeben (zwischen 16,5% (100/609) beim Röntgen Thorax und 88,3% (53/60) bei den Lungenfunktionsuntersuchungen). Anlage 5.19 zeigt die entsprechenden prozentualen Anteile der Screeninguntersuchungen in I1 an den Gesamtuntersuchungen der 1. Induktion. Abbildung 10 stellt zusätzlich die Anzahl (absolut) der Screeninguntersuchungen I1 der Anzahl (absolut) der insgesamt in I1 durchgeführten Untersuchungen gegenüber.

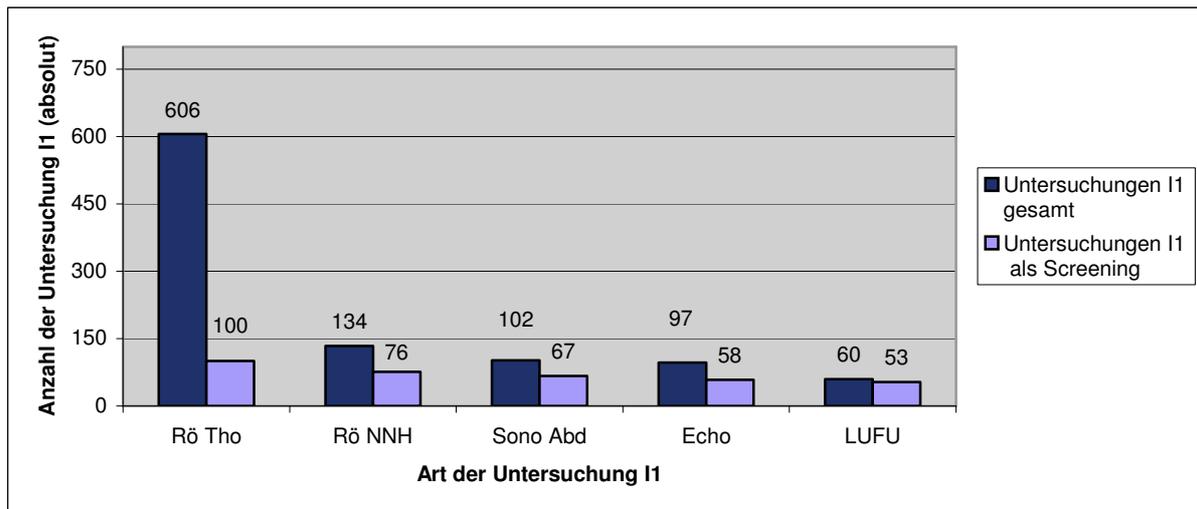


Abb. 10: Anzahl (absolut) Screeninguntersuchungen I1 in Beziehung zu den Gesamtuntersuchungen I1

Pro Patient wurden im Behandlungsabschnitt I1 durchschnittlich 3,7 Untersuchungen als Screeningmaßnahmen durchgeführt.

172 der 354 Screeninguntersuchungen entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (4,0 U/P) während es 182 Screeninguntersuchungen in der Altersgruppe > 60 Jahre (3,4 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.20). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Screeninguntersuchungen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.1.2.2 Diagnostikumfang „ereignisbezogen“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.21, 5.22 auf beigefügter CD)

Schwerpunkt der „ereignisbezogenen“ Diagnostik in I1 sind die „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“. 8 der 11 in diesem Untersuchungskomplex zusammengefassten Untersuchungsarten wurden in I1 ausschließlich „ereignisbezogen“ durchgeführt.

Dazu zählen: Skelett Röntgen 100,0% (14/14), Röntgen Abdomen 100,0% (7/7), MRT Schädel 100,0% (4/4), MRT „divers“ 100,0% (4/4), Skelettszintigraphie 100,0% (4/4), Lungenszintigraphie 100,0% (1/1), Duplexsonographie 100,0% (14/14) und Bronchoskopie 100,0% (7/7).

Die CT-Schnittbilddiagnostik hatte bei den „ereignisbezogenen“ Untersuchungen folgende Anteile: CT Thorax 92,6% (25/27), CT Abdomen 87,5% (7/8) und CT Schädel 80,8% (21/26). Anlage 5.21 zeigt die zahlenmäßige Verteilung der „ereignisbezogenen“ Diagnostik der 1. Induktion (absolut und in Prozent).

Pro Patient wurden im Behandlungsabschnitt I1 5,2 Untersuchungen „ereignisbezogen“ durchgeführt.

258 der 508 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen in I1 entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (6,0 U/P) während es 250 in der Altersgruppe > 60 Jahre (4,6 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.22). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl „ereignisbezogener“ Diagnostik im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.1.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.23, 5.24 auf beigefügter CD)

Mit Anteilen an den Gesamtuntersuchungen der jeweiligen Untersuchungsarten in I1 zwischen 34,5% (209/606) bei den Röntgenuntersuchungen des Thorax und 1,7% (1/60) bei den Lungenfunktionsuntersuchungen waren die Verlaufskontrollen in I1 fast ausschließlich beschränkt auf die „Untersuchungen des Screeningkomplexes“. Dagegen ist aus dem Komplex der „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ lediglich die Schnittbilddiagnostik (CT Thorax, CT Abdomen und CT Schädel) mit prozentualen Anteilen zwischen 7,4% - 19,2% vertreten. Anlage 5.23 zeigt zusätzlich die zahlenmäßige Verteilung der Verlaufskontrollen I1 (absolut und in Prozent) in den übrigen Untersuchungen.

Pro Patient wurden im Behandlungsabschnitt I1 2,6 Untersuchungen als Verlaufskontrollen durchgeführt.

109 der 253 Verlaufskontrollen in I1 entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (2,5 U/P) während es 144 in der Altersgruppe > 60 Jahre (2,7 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.24). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Verlaufskontrollen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.1.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“ I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre (Anlagen 5.25, 5.26 auf beigefügter CD)

In gleicher Weise wie bei der Betrachtung des Gesamtzeitraums ist auch in I1 der Anteil abweichender/pathologischer Befunde innerhalb des Screenings beträchtlich. Die prozentualen Anteile reichen von 39,6% (21/53) bei den Lungenfunktionsuntersuchungen bis 64,2% (43/67) bei den Abdomen Sonographien. Ausnahme bilden die Röntgenuntersuchungen der Nasennebenhöhlen mit 28,9% (22/76) abweichender/pathologischer Befunde. Anlage 5.25 zeigt neben der Anzahl (absolut) der Screeninguntersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden I1 die entsprechenden prozentualen Anteile an den Screeninguntersuchungen der 1. Induktion. Abbildung 11 stellt das Verhältnis der Gesamtzahlen an Screeninguntersuchungen in I1 zu der Anzahl der Screeninguntersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden graphisch dar.

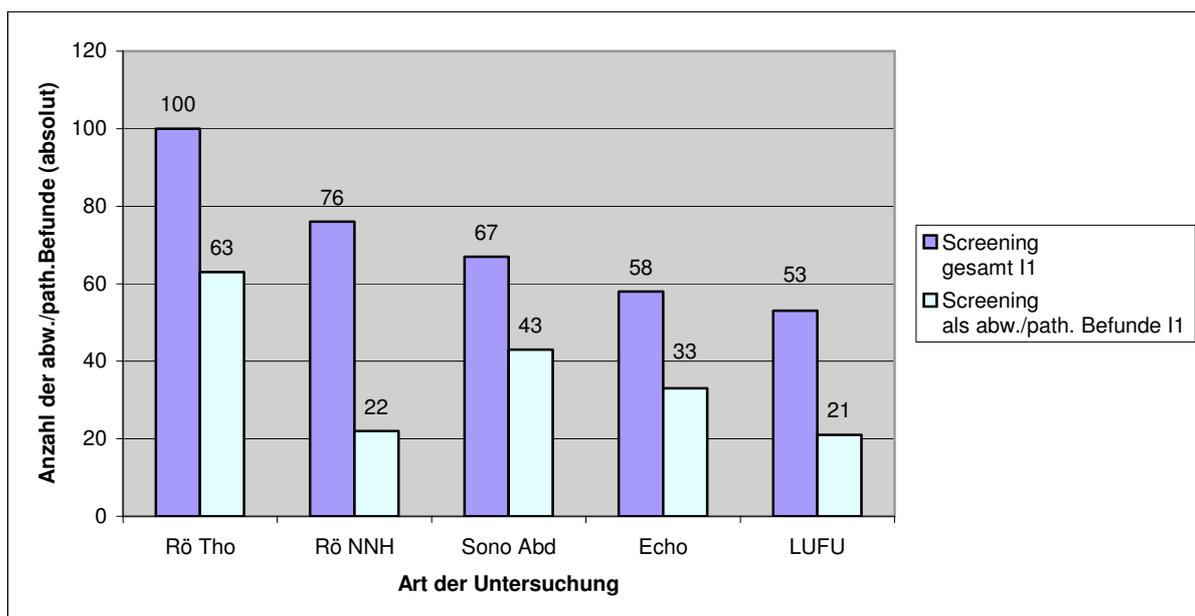


Abb.11: Anzahl (absolut) abweichender/path. Befunde Screening I1 in Beziehung zur Screeninganzahl (absolut) gesamt I1

Bei Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 77 der 172 Screeninguntersuchungen in I1 vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 105 der 182 Screeningbefunde von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.26). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl abweichender/pathologischer Screeningbefunde (I1) im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.1.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“

I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlage 5.27, 5.28 auf beigefügter CD)

Hinsichtlich der Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde in der „ereignisbezogenen“ Diagnostik des Abschnitts I1 spiegelt sich das Bild der Betrachtung des Gesamtzeitraums in der Gesamtgruppe wider. Auch hier liegen die größten Anteile abweichender/pathologischer Befunde bei den „Untersuchungen mit spezifischer Indikation“: Bei 6/11 Untersuchungen lag der Anteil abweichender/pathologischer Befunde zwischen 80-100% (CT Abdomen 85,7% (6/7), Bronchoskopie 85,7% (6/7), CT Thorax 92,0% (23/25), MRT Schädel 100,0% (4/4), MRT „divers“ 100,0% (4/4), Lungenzintigraphie 100,0% (1/1)). Die prozentualen Anteile abweichender/pathologischer Befunde aus dem „Komplex der Screeninguntersuchungen“ in I1 beliefen sich auf Prozentsätze zwischen 33,3% (2/6) bei den Lungenfunktionsuntersuchungen und 76,0% (19/25) bei den Abdomen Sonographien. Der mit Abstand höchste prozentuale Anteil „ereignisbezogener“ abweichender/pathologischer Befunde bei gleichzeitig höchster Anzahl an durchgeführten „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ wurde mit 78,5% (233/297) bei den Röntgenuntersuchungen des Thorax festgestellt. Die Anzahl (absolut und Prozent) der einzelnen „ereignisbezogenen“ Untersuchungen in I1 mit abweichenden/pathologischen Befunden ist in der Anlage 5.27 dargestellt.

Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 189 der 258 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen in I1 vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 190 der 250 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.28). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl „ereignisbezogener“ vom Normalbefund abweichender bzw. krankhaft veränderter Befunde (I1) im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.1.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Verlaufskontrollen“

I1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlage 5.29, 5.30 auf beigefügter CD)

Die Anzahl (absolut) der durchgeführten Verlaufskontrollen fällt abgesehen von den Röntgenuntersuchungen des Thorax (209 Untersuchungen) zahlenmäßig eher gering aus. Sowohl bei den „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ als auch bei den „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ fällt auf, dass bei allen Untersuchungen der prozentuale Anteil abweichender/pathologischer Befunde zwischen 80-100% liegt. Einzige Ausnahme bildet hierbei die Sonographie Abdomen, welche mit einem prozentualen Anteil abweichender/pathologischer Befunde von 70,0% (7/10) geringfügig niedriger liegt. In der Anlage 5.29 findet sich die Anzahl (absolut) der Verlaufskontrollen I1 mit abweichenden/pathologischen Befunden sowie die entsprechenden prozentualen Anteile an Verlaufskontrollen I1 gesamt.

Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 102 der 109 Verlaufskontrolluntersuchungen in I1 vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde.

In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 130 der 144 Verlaufskontrollen in I1 von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.30). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an abweichenden/pathologisch veränderten Befunden der Verlaufskontrollen (I1) im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.2 Induktion 2 (I2)

5.2.2.1 Induktion 2 (I2) ohne Differenzierung nach Indikationsstellung

5.2.2.1.1 Diagnostikumfang I2 Gesamtgruppe (32 Pat.) und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre (13 Pat.) und > 60 Jahre (19 Pat.)

(Anlage 5.31 auf beigefügter CD)

Die erfasste apparative Diagnostik in der 2. Induktionsphase belief sich auf 169 apparative Untersuchungen. Hierbei zeichnen sich als diagnostische Schwerpunkte ab: Röntgen Thorax n=117 (69,2%) und das Röntgen der Nasennebenhöhlen n=18 (10,7%). Tabelle 15 stellt die prozentualen Anteile der einzelnen Untersuchungen der 2. Induktion sowie deren Absolutzahlen genauer dar. Wie aus der Tabelle 15 ersichtlich, ergibt sich auch in I2 ein weitgehend vergleichbares Bild der anteilmäßigen Größen der Einzeluntersuchungen im Vergleich zu den prozentualen Anteilen der Untersuchungen des Gesamtzeitraums und in I1.

Im Behandlungsabschnitt I2 wurden durchschnittlich 5,3 Untersuchungen pro Patient durchgeführt.

Tab. 15: Prozentuale Anteile und Anzahl (absolut) der apparativen Diagnostik im Gesamtzeitraum, I1, I2

	Untersuchungsart	Gesamtzeitraum (97 Pat.)		I1 (97 Pat.)		I2 (32 Pat.)	
		%	n	%	n	%	n
Screening- komplex	Röntgen Thorax	59,7	1031	54,3	606	69,2	117
	Röntgen NNH	11,0	190	12,0	134	10,7	18
	Sono Abdomen	7,5	131	9,1	102	3,0	5
	Echokardiographie	6,7	115	8,7	97	4,1	7
	Lungenfunktion	3,5	61	5,4	60	0	0
Spezifische Indikationen	Skelett Röntgen	1,9	32	1,3	14	3,0	5
	Röntgen Abdomen	0,8	14	0,6	7	1,8	3
	CT Thorax	2,2	38	2,4	27	1,8	3
	CT Abdomen	0,6	11	0,7	8	0	0
	CT Schädel	2,2	38	2,3	26	2,4	4
	MRT Schädel	0,3	5	0,4	4	0	0
	MRT "divers"	0,6	10	0,4	4	0,6	1
	Lungenszinti	0,1	1	0,1	1	0	0
	Skelettszinti	0,2	4	0,4	4	0	0
	Duplexsonographie	2,1	36	1,3	14	3,0	5
Bronchoskopie	0,6	11	0,6	7	0,6	1	

In I2 entfielen 51 der 169 Untersuchungen (3,9 U/P) auf die Patienten ≤ 60 Jahre während es 118 Untersuchungen (6,2 U/P) in der Altersgruppe > 60 Jahre waren (Einzeldarstellung Anlage 5.31).

Wie aus der Tabelle 16 ersichtlich, ergab die Mann-Whitney Testreihe einen signifikanten Unterschied ($p=0,02$) hinsichtlich des diagnostischen Gesamtaufwandes in I2. Bei den Patienten über 60 Jahren war der diagnostische Aufwand signifikant größer.

Tab. 16: Statistischer Test der Diagnostik I2 im Vergleich der beiden Altersgruppen

Altersklassen	N	Gruppiertes Median	Mann-Whitney-U	Exakte Signifikanz (2-seitig)
≤ 60 Jahre	13	2,5	62,5	0,02
> 60 Jahre	19	6		
Insgesamt	32	5,13		

5.2.2.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppe ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.32, 5.33 auf beigefügter CD)

Im Behandlungsabschnitt I2 waren insgesamt 67,5% (114/169) abweichende/pathologische Befunde beschrieben. Die absoluten Untersuchungszahlen waren bei den meisten Untersuchungsarten mit einer Anzahl ≤ 5 gering. Davon hoben sich lediglich ab: die Röntgenuntersuchungen des Thorax (117 Untersuchungen), der Nasennebenhöhlen (18 Untersuchungen) und die Echokardiographien (7 Untersuchungen). Für 5 Untersuchungsarten ergab sich im Verlauf der 2. Induktion keine Indikationsstellung (Lungenfunktion, CT Abdomen, MRT Schädel, Lungenzintigraphie, Skelettzintigraphie). Diese quantitativen Verhältnisse relativieren die Aussagen zu den prozentualen Häufigkeiten abweichender/pathologischer Befunde: 100,0% bei den Untersuchungen Sonographie Abdomen (5/5), MRT „divers“ (1/1), Röntgen Abdomen (3/3) und den Bronchoskopien (1/1). Bei den Röntgenuntersuchungen des Thorax bzw. der Nasennebenhöhlen waren es 68,4% bzw. 38,9%.

In I2 wurden in der Altersgruppe ≤ 60 Jahre bei 52,9% (27/51) der Befunde Abweichungen von Normalbefunden bzw. pathologische Veränderungen beschrieben. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren es 73,7% (87/118) Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden (Einzeldarstellung Anlage 5.33).

In der Mann-Whitney Testreihe (Tabelle 17) zeichnete sich ein hochsignifikanter ($p=0,001$) Unterschied in der Anzahl der abweichenden/pathologischen Befunde zugunsten der älteren Patientengruppe ab.

Tab. 17: Statistischer Test der Anzahl abweichender/path. Befunde I2 im Vergleich der beiden Altersgruppen

Altersklassen	N	Gruppiertes Median	Mann-Whitney-U	Exakte Signifikanz (2-seitig)
≤ 60 Jahre	13	0,89	40	0,001
> 60 Jahre	19	4,8		
Insgesamt	32	2,57		

5.2.2.2 Induktion 2 (I2) mit Differenzierung nach Indikationsstellung

Bei der Differenzierung nach Indikationsstellung teilte sich die Untersuchungszahl in I2 auf in: 13,0% ($n=22$) Screeninguntersuchungen, 65,1% ($n=110$) „ereignisbezogene“ Untersuchungen und 21,9% ($n=37$) Verlaufskontrollen. Abbildung 12 veranschaulicht dies in einem Diagramm.

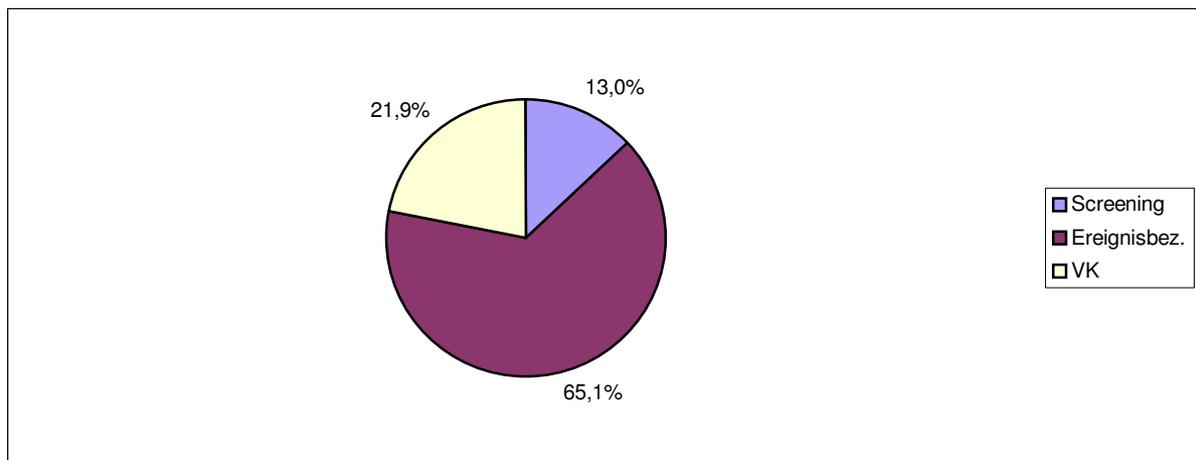


Abb. 12: Diagnostischer Umfang in I2 differenziert nach Indikationsstellung

Beim Vergleich mit den prozentualen Anteilen der „ereignisbezogenen“ Diagnostiken des Gesamtzeitraums (51,7%) und der 1. Induktion (45,6%) fällt die „ereignisbezogene“ Diagnostik der 2. Induktion mit 65,1% deutlich höher aus.

Die prozentualen Anteile der abweichenden/pathologischen Befunde der 2. Induktion verteilen sich bei der Differenzierung nach der Indikationsstellung wie folgt: 27,3% ($6/22$) entfallen auf die Screeninguntersuchungen, 53,6% ($59/110$) auf die „ereignisbezogenen“ Untersuchungen und 78,4% ($29/37$) auf die Verlaufskontrollen. Abbildung 13 zeigt die Anzahl (absolut) der Untersuchungen in I2 differenziert nach

der Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der jeweiligen abweichenden/pathologischen Befunde in I2.

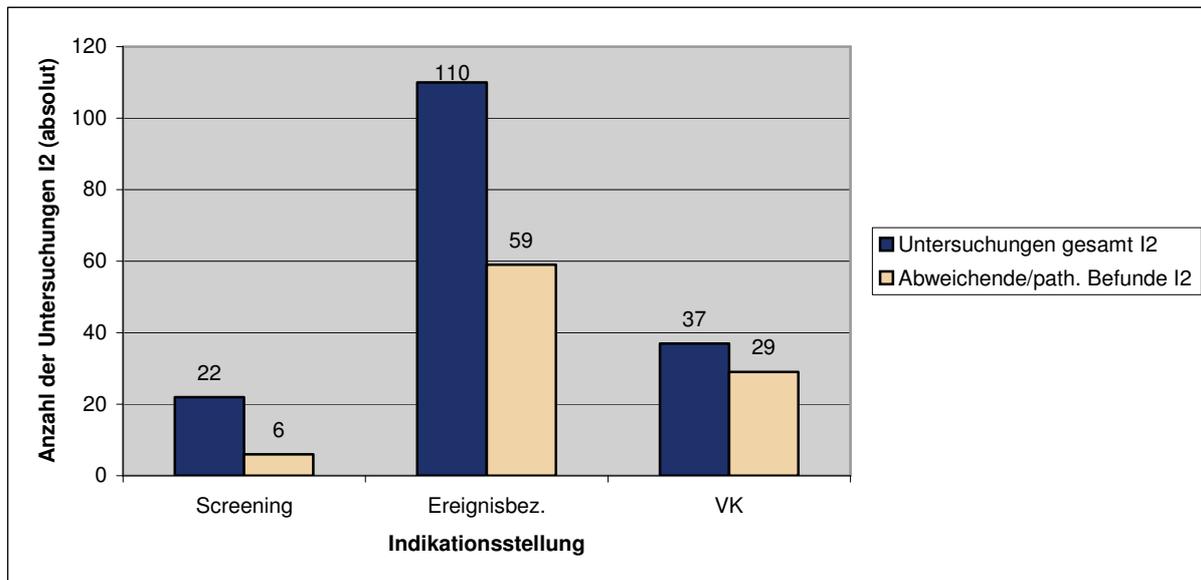


Abb. 13: Anzahl (absolut) der Untersuchungen I2 differenziert nach Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der jeweiligen abweichenden/path. Befunde I2

5.2.2.2.1 Diagnostikumfang „Screening“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlage 5.34, 5.35 auf beigefügter CD)

Aus dem Gesamtumfang der durchgeführten apparativen Untersuchungen des Zeitabschnittes I2 wurden als Screeninguntersuchungen folgende Untersuchungen durchgeführt: Röntgen Thorax, Röntgen der Nasennebenhöhlen, Sonographie Abdomen und Echokardiographie. Die Lungenfunktionsuntersuchung war im „Komplex Screening“ der 2. Induktion nicht vertreten, was sich aus der Durchführung dieser Untersuchung in der 1. Induktion erklärt. Der größte prozentuale Anteil an Screeninguntersuchungen wurde mit 33,3% (6/18) bei den Röntgen der Nasennebenhöhlen verzeichnet. Der niedrigste prozentuale Anteil lag mit 11,1% (13/117) beim Röntgen Thorax. Anlage 5.34 zeigt die entsprechenden prozentualen Anteile der Screeninguntersuchungen in I2 an den Gesamtuntersuchungen der 2. Induktion. Abbildung 14 stellt zusätzlich die Anzahl (absolut) der Screeninguntersuchungen I2 der Anzahl (absolut) der insgesamt in I2 durchgeführten Untersuchungen gegenüber.

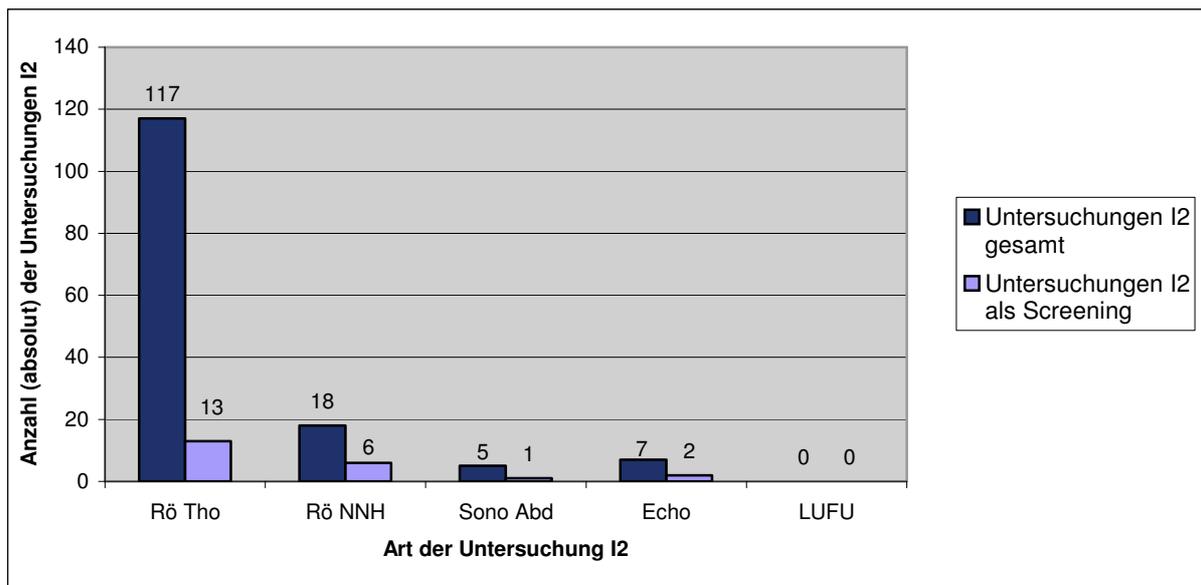


Abb. 14: Anzahl (absolut) Screeninguntersuchungen I2 in Beziehung zu den Gesamtuntersuchungen I2

Die Relationen der einzelnen Screeninguntersuchungen der 2. Induktion in Beziehung zu den Gesamtuntersuchungen der 2. Induktion lassen sich mit denen des Gesamtzeitraums (Abb. 6, S. 24) bzw. der 1. Induktion (Abb. 10, S. 31) vergleichen. Insgesamt waren in der 2. Induktion durchschnittlich 0,7 Untersuchungen pro Patient (U/P) Screeninguntersuchungen.

5 der 22 Screeninguntersuchungen in I2 entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (0,4 U/P) während es 17 Screeninguntersuchungen in der Altersgruppe > 60 Jahre (0,9 U/P) waren. In der Anlage 5.35 findet sich die direkte Gegenüberstellung der Anzahl (absolut) der Screeninguntersuchungen I2 der beiden Altersklassen. Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Screeninguntersuchungen I2 im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.2.2.2 Diagnostikumfang „ereignisbezogen“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.36, 5.37 auf beigefügter CD)

Die Betrachtung des „ereignisbezogenen“ Diagnostikumfangs in I2 zeigt, dass durchgeführte „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ ausschließlich als „ereignisbezogene“ Maßnahmen angesetzt wurden (Skelett Röntgen (5/5), Röntgen Abdomen (3/3), CT Schädel (4/4), CT Thorax (3/3), MRT „divers“ (1/1), Duplexsonographie (5/5) und Bronchoskopie (1/1)). Bei den „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ war der prozentuale Anteil an „ereignisbezogenen“ Untersuchungen deutlich niedriger: Röntgen Thorax 62,4% (73/117), Sonographie

Abdomen 60,0% (3/5), Echokardiographie 57,1% (4/7), Röntgen der Nasennebenhöhlen 44,4% (8/18). Anlage 5.36 zeigt die zahlenmäßige Verteilung (absolut und in Prozent) der „ereignisbezogenen“ Diagnostik der 2. Induktion. Insgesamt waren in der 2. Induktion durchschnittlich 3,4 Untersuchungen pro Patient „ereignisbezogen“. 34 der 110 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen in I2 entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (2,6 U/P) während es 76 in der Altersgruppe > 60 Jahre (4,0 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.37). Die Mann-Whitney Testreihe ergab als Trend ersichtlich ($p=0,07$) einen Unterschied hinsichtlich der Anzahl „ereignisbezogener Diagnostik“ (I2) im Vergleich der beiden Altersgruppen zugunsten der Patienten > 60 Jahre (Tabelle 18).

Tab. 18: Statistischer Test der Anzahl „ereignisbezogener“ Untersuchungen I2 im Vergleich der beiden Altersgruppen

Altersklassen	N	Gruppiertes Median	Mann-Whitney-U	Exakte Signifikanz (2-seitig)
≤ 60 Jahre	13	2,00	76,50	0,07
> 60 Jahre	19	3,67		
Insgesamt	32	2,90		

5.2.2.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.38, 5.39 auf beigefügter CD)

Verlaufskontrollen waren in I2 auf 4 Untersuchungsarten des „Screeningkomplexes“ beschränkt (Röntgen Thorax, Röntgen der Nasennebenhöhlen, Sonographie Abdomen und Echokardiographie). Der größte Anteil an Verlaufskontrollen war mit 26,5% (31/117) bei den Röntgenuntersuchungen des Thorax zu verzeichnen, gefolgt vom Röntgen der Nasennebenhöhlen 22,2% (4/18), der Sonographie Abdomen 20,0% (1/5) und den Echokardiographien mit 14,3% (1/7). Anlage 5.38 fasst diese Zahlen tabellarisch zusammen. Anders als bei der Betrachtung des Gesamtzeitraums und des Zeitraums der 1. Induktion wurden in der 2. Induktion keine „Untersuchungen mit spezifischer Indikation“ als Verlaufskontrollen durchgeführt. In I2 wurden im Durchschnitt 1,2 Untersuchungen pro Patient als Verlaufskontrollen durchgeführt. 12 der 37 Verlaufskontrollen I2 entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (0,9 U/P) während es 25 in der Altersgruppe > 60 Jahre (1,3 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.39). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Verlaufskontrollen I2 im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.2.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“ I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre (Anlagen 5.40, 5.41 auf beigefügter CD)

Während bei der Betrachtung des Gesamtzeitraums bzw. in I1 der durchschnittliche prozentuale Anteil abweichender/pathologischer Befunde der Screeninguntersuchungen bei 50,6% bzw. 51,4% lag, fällt in der 2. Induktion eine deutliche Abnahme der durchschnittlichen prozentualen Anteile abweichender/pathologischer Befunde bei den Screeninguntersuchungen auf (27,3%). Bei der insgesamt geringen Untersuchungszahl wurde der höchste prozentuale Anteil der von der Norm abweichenden/pathologischen Befunde in den Screeninguntersuchungen in I2 dabei mit 100,0% bei der Abdomen Sonographie (1/1) beschrieben. Den niedrigsten prozentualen Anteil abweichender/pathologischer Veränderungen zeigte das Röntgen der Nasennebenhöhlen mit 16,7% (1/6).

Anlage 5.40 zeigt die entsprechenden prozentualen Anteile der vom Normalbefund abweichenden/pathologischen Befunde in den Screeninguntersuchungen der 2. Induktion. Abbildung 15 stellt die Anzahl (absolut) der abweichenden/pathologischen Screeningbefunde in I2 in Relation zu der jeweiligen Anzahl (absolut) der Screeninguntersuchungen in I2 insgesamt dar.

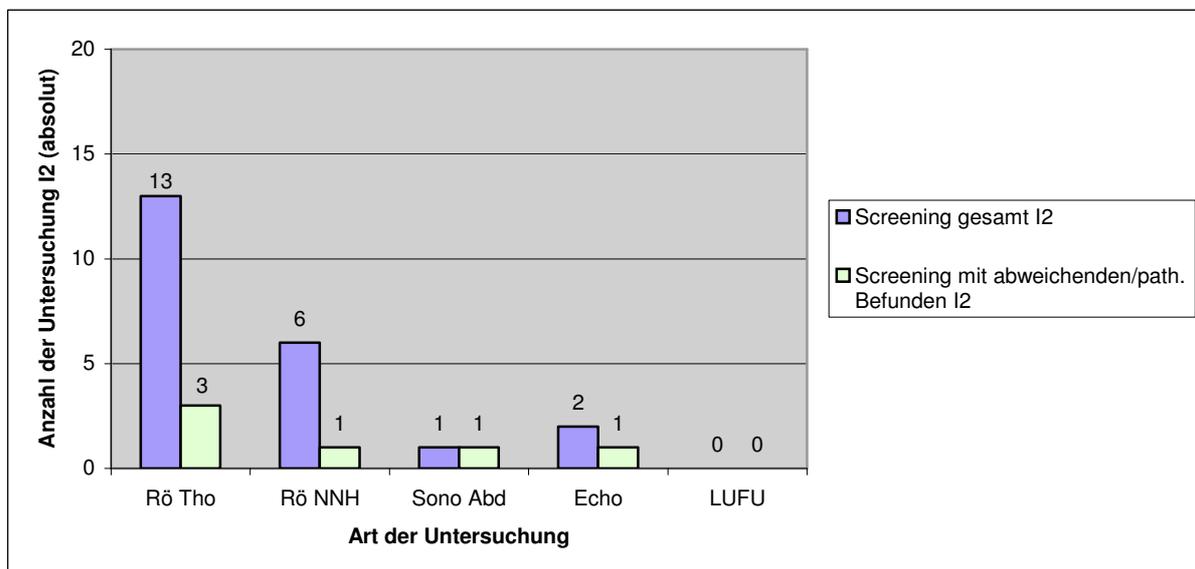


Abb. 15: Anzahl (absolut) abweichender/path. Befunde Screening I2 in Beziehung zur Screeninganzahl gesamt I2

Bei Patienten ≤ 60 Jahren zeigte 1 der 5 Screeninguntersuchungen in I2 vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 5 der 17 Screeningbefunde von der Norm abweichend bzw.

pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.41). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an abweichenden/pathologisch veränderten Screeninguntersuchungen (I2) im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.2.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“

I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.42, 5.43 auf beigefügter CD)

Bei der „ereignisbezogenen“ Diagnostik in I2 zeigte sich ähnlich wie bei der Betrachtung des Gesamtzeitraums und des Zeitraums I1, dass der Anteil abweichender/pathologischer Befunde bei den „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ anteilmäßig höher lag als bei den „Untersuchungen des Screeningkomplexes“.

Von 7 durchgeführten „Untersuchungen mit spezifischer Indikationsstellung“ lagen die Anteile abweichender/pathologischer Befunde 4x zwischen 80-100% (Röntgen Abdomen (3/3), MRT „divers“ (1/1), Bronchoskopie (1/1) und Skelett Röntgen (4/5)) und 3x zwischen 60 und 80% (CT Schädel (3/4), Duplexsonographie (3/5), CT Thorax (2/3)), wobei es sich jeweils um geringe Untersuchungszahlen handelte.

Aus dem „Komplex der Screeninguntersuchungen“ zeigte lediglich die Abdomen Sonographie in 3/3 (100,0%) Untersuchungen abweichende/pathologische Befunde in der „ereignisbezogenen“ Diagnostik. Für die zahlenmäßig größeren Röntgenuntersuchungen des Thorax und der Nasennebenhöhlen waren es 45,2% bzw. 62,5%. Die Anzahl (absolut) der einzelnen „ereignisbezogenen“ Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden sowie die entsprechenden prozentualen Anteile sind in der Anlage 5.42 dargestellt.

Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 14 der 34 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen (I2) vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 45 der 76 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen (I2) von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.43). In der Mann-Whitney Testreihe ergab sich mit $p=0,02$ ein signifikanter Unterschied (Tabelle 19). Bei den Patienten > 60 Jahre wurden in I2 signifikant mehr abweichende/pathologische Befunde „ereignisbezogen“ beschrieben als bei den Patienten < 60 Jahre.

Tab. 19: Statistischer Test der Anzahl „ereignisbezogener“ Untersuchungen mit abweichenden/path. Befunden I2 im Vergleich der beiden Altersgruppen

Altersklassen	N	Gruppiertes Median	Mann-Whitney-U	Exakte Signifikanz (2-seitig)
≤ 60 Jahre	13	0,40	66,5	0,02
> 60 Jahre	19	2,25		
Insgesamt	32	0,95		

5.2.2.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Verlaufskontrollen“

I2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.44, 5.45 auf beigefügter CD)

In der 2. Induktion waren die durchgeführten Verlaufskontrollen von geringer Anzahl. Es wurden ausschließlich Verlaufskontrollen als „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ durchgeführt. Zahlenmäßig relevant sind hierbei lediglich die Röntgenuntersuchungen des Thorax (n=31), welche allerdings einen bemerkenswert hohen prozentualen Anteil abweichender/pathologischer Befunde aufweisen: 83,9% (26/31). In der Anlage 5.44 findet sich die Anzahl (absolut) der Verlaufskontrollen I2 mit abweichenden/pathologischen Befunden sowie die entsprechenden prozentualen Anteile an den Verlaufskontrollen I2 gesamt.

Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 9 der 12 Verlaufskontrolluntersuchungen (I2) vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 20 der 25 Verlaufskontrollen von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.45). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl abweichender/pathologisch veränderter Verlaufskontrollen I2 im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.3 Konsolidierung 1 (K1)

5.2.3.1 Konsolidierung 1 (K1) ohne Differenzierung nach Indikationsstellung

5.2.3.1.1 Diagnostikumfang K1 Gesamtgruppe (50 Pat.) und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre (28 Pat.) und > 60 Jahre (22 Pat.)

(Anlage 5.46 auf beigefügter CD)

Die erfasste apparative Diagnostik in der 1. Konsolidierung belief sich auf 315 apparative Untersuchungen.

Auch in K1 entspricht die Rangfolge in der Häufigkeit der durchgeführten Untersuchungen weitgehend der des Gesamtzeitraums sowie denen von Induktion 1 und Induktion 2. Hierbei zeichnen sich als diagnostische Schwerpunkte ab: Röntgen Thorax 67,9% (214/315), Röntgen Nasennebenhöhlen 9,5% (30/315) und Abdomen Sonographie 5,4% (17/315). Tabelle 20 stellt die prozentualen Anteile und die Anzahl aller Untersuchungen des Gesamtzeitraums, der 1. und 2. Induktion sowie der 1. Konsolidierung detailliert dar.

Insgesamt wurden im Behandlungszeitraum K1 durchschnittlich 6,3 Untersuchungen pro Patient durchgeführt.

Tab. 20: Prozentuale Anteile und Anzahl (absolut) der apparativen Diagnostik im Gesamtzeitraum, I1, I2, K1

	Untersuchungsart	Gesamtzeitraum (97 Pat.)		I1 (97 Pat.)		I2 (32. Pat)		K1 (50 Pat.)	
		%	n	%	n	%	n	%	n
Screening- komplex	Röntgen Thorax	59,7	1031	54,3	606	69,2	117	67,9	214
	Röntgen NNH	11	190	12,0	134	10,7	18	9,5	30
	Sono Abdomen	7,5	131	9,1	102	3,0	5	5,4	17
	Echokardiographie	6,7	115	8,7	97	4,1	7	2,9	9
	Lungenfunktion	3,5	61	5,4	60	0	0	0,3	1
Spezifische Indikationen	Skelett Röntgen	1,9	32	1,3	14	3,0	5	3,2	10
	Röntgen Abdomen	0,8	14	0,6	7	1,8	3	1,3	4
	CT Thorax	2,2	38	2,4	27	1,8	3	2,2	7
	CT Abdomen	0,6	11	0,7	8	0	0	0,6	2
	CT Schädel	2,2	38	2,3	26	2,4	4	1,9	6
	MRT Schädel	0,3	5	0,4	4	0	0	0,3	1
	MRT "divers"	0,6	10	0,4	4	0,6	1	0,6	2
	Lungenszinti	0,1	1	0,1	1	0	0	0	0
	Skelettszinti	0,2	4	0,4	4	0	0	0	0
	Duplexsonographie	2,1	36	1,3	14	3,0	5	3,2	10
	Bronchoskopie	0,6	11	0,6	7	0,6	1	0,6	2

In K1 entfielen 195 der 315 Untersuchungen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (6,7 U/P) während es 120 Untersuchungen in der Altersgruppe > 60 Jahre (5,5 U/P) waren

(Einzeldarstellung Anlage 5.46). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des diagnostischen Gesamtaufwandes der 1. Konsolidierung (K1) beim Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.3.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppe ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.47, 5.48 auf beigefügter CD)

63,8% (201/315) der Untersuchungsbefunde waren pathologisch verändert bzw. abweichend vom Normalbefund. Anlage 5.47 stellt dieses Verhältnis für alle Untersuchungen dar. Deutlich erkennbar ist hierbei, dass sowohl bei „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ als auch bei den „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ anteilig sehr häufig abweichende/pathologische Befunde beschrieben wurden. Für die Aussage in prozentualen Häufigkeiten ist aber die geringe Anzahl der erfolgten Einzeluntersuchungen, welche nur für das Röntgen Thorax, das Röntgen der Nasennebenhöhlen und der Sonographie Abdomen > 10 liegt zu berücksichtigen. So ergaben sich abweichende/pathologische Befunde mit einer Häufigkeit zwischen 80-100% für die Echokardiographie (8/9), die Lungenfunktionsuntersuchungen (1/1), CT Thorax (7/7), MRT Schädel (1/1), MRT „divers“ (2/2) und die Bronchoskopien (2/2). Für die Untersuchungen Röntgen Thorax waren es 59,3% (127/214), für das Röntgen der Nasennebenhöhlen 70,0% (21/30) und für die Sonographie Abdomen 70,6% (12/17) abweichende/pathologische Befunde. In K1 wurden in der Altersgruppe ≤ 60 Jahre bei 60,5% (118/195) der Befunde Abweichungen von Normalbefunden bzw. pathologische Veränderungen beschrieben. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren es 69,2% (83/120) Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden (Einzeldarstellung Anlage 5.48). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.3.2 Konsolidierung 1 (K1) mit Differenzierung nach Indikationsstellung

In K1 sind 11,7% (37/315) der Untersuchungen Screeninguntersuchungen, 61,3% (193/315) „ereignisbezogene“ Untersuchungen und 27,0% (85/315) Verlaufskontrollen. Abbildung 16 veranschaulicht dies in einem Diagramm.

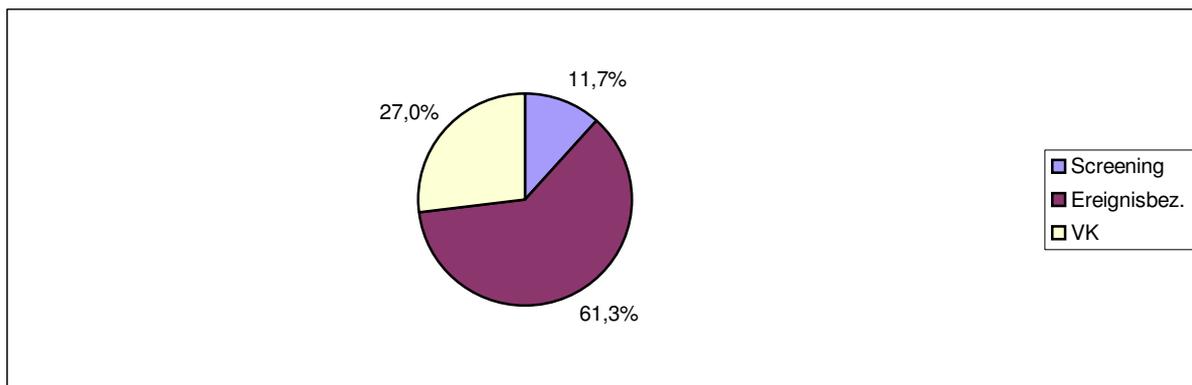


Abb. 16: Diagnostischer Umfang in K1 differenziert nach Art der Indikationsstellung

Die Häufigkeitsverteilung der Indikationsstellungen in K1 entspricht der in I2. Auch in der 1. Konsolidierung ist ähnlich wie in I2 bei Vergleich mit dem Gesamtzeitraum und I1 eine Zunahme des Anteils der „ereignisbezogenen“ Diagnostik zu verzeichnen: 61,3% in K1 gegenüber 51,7% im Gesamtzeitraum und 45,6% in I1. Übereinstimmend mit den Verhältnissen bei Betrachtung des Gesamtzeitraums sowie den Zeiträumen I1 und I2 beschreiben die Befunde bei 54,1% (20/37) der Screeninguntersuchungen, 54,9% (106/193) der „ereignisbezogenen“ Untersuchungen und 88,2% (75/85) der Verlaufskontrollen abweichende bzw. pathologische Befunde. Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 17 die Anzahl (absolut) der Untersuchungen in K1 differenziert nach der Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der jeweiligen abweichenden/pathologischen Befunde in K1.

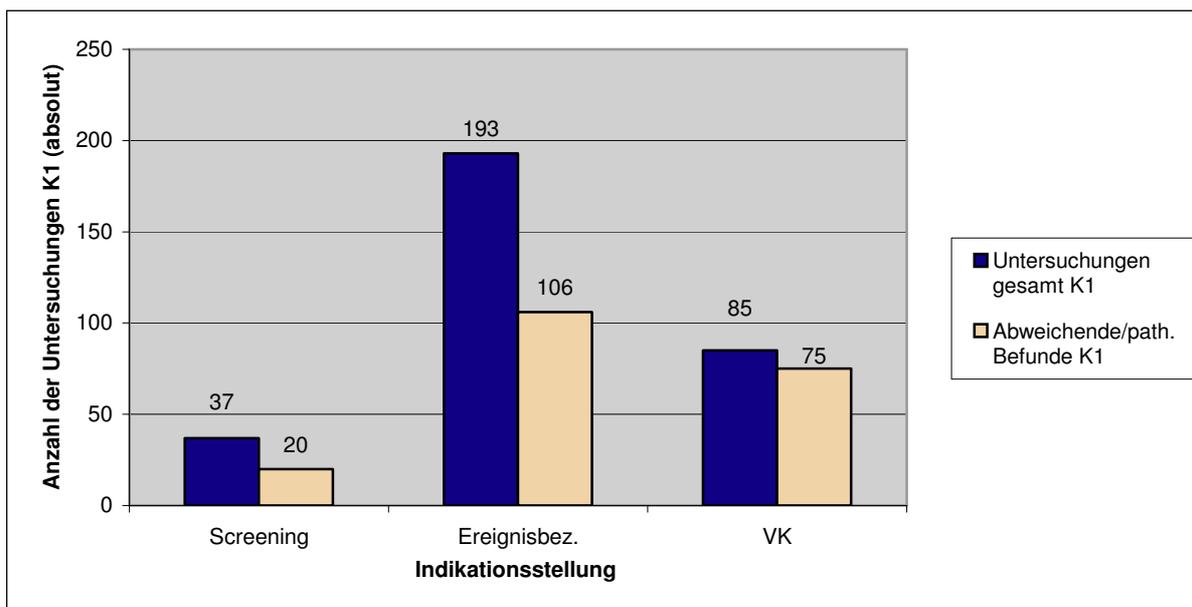


Abb. 17: Anzahl (absolut) der Untersuchungen K1 differenziert nach Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der jeweiligen abweichenden/path. Befunde K1

5.2.3.2.1 Diagnostikumfang K1 „Screening“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.49, 5.50 auf beigefügter CD)

Anlage 5.49 fasst Art und Anzahl sowie deren prozentualen Anteile der in K1 in der Indikationsstellung Screening durchgeführten Untersuchungen zusammen. Abbildung 18 stellt die Anzahl der als Screeninguntersuchungen durchgeführten diagnostischen Maßnahmen der Gesamtanzahl der jeweiligen Untersuchungsart gegenüber. Die prozentualen Werte relativieren sich aufgrund der zum Teil geringen Anzahl der Untersuchungen. Sowohl die Rangfolge als auch die anteiligen Durchführungen als Screeninguntersuchungen sind mit den vorhergehenden Behandlungsabschnitten I1 und I2 vergleichbar (Abb. 10, S. 31; Abb. 14, S. 40).

Abbildung 18 stellt zusätzlich die Anzahl (absolut) der Screeninguntersuchungen K1 der Anzahl (absolut) der insgesamt in K1 durchgeführten Untersuchungen gegenüber.

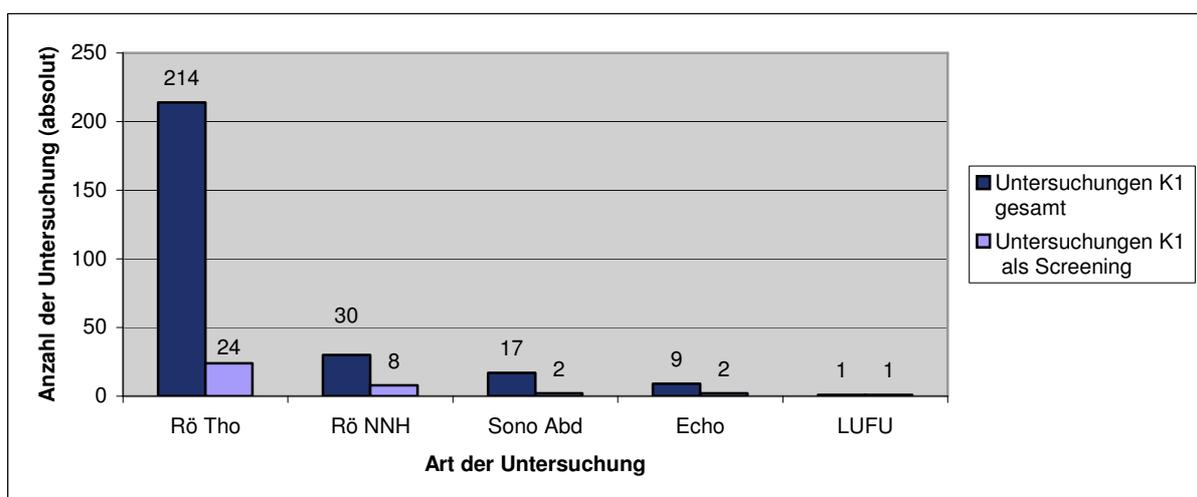


Abb. 18: Anzahl Screeninguntersuchungen K1 in Beziehung zu den Gesamtuntersuchungen K1

Insgesamt wurden in K1 0,7 Untersuchungen pro Patient als Screeninguntersuchung durchgeführt.

22 der 37 Screeninguntersuchungen (K1) entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (0,8 U/P) während es 15 Screeninguntersuchungen in der Altersgruppe > 60 Jahre (0,7 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.50). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Screeninguntersuchungen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.3.2.2 Diagnostikumfang K1 „ereignisbezogen“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.51, 5.52 auf beigefügter CD)

Übereinstimmend mit den Verhältnissen in den Behandlungsabschnitten I1 und I2 wurden Untersuchungsarten des „Komplexes mit spezifischer Indikation“ auch in der 1. Konsolidierung fast ausschließlich „ereignisbezogen“ durchgeführt. In 8/9 Untersuchungsarten lag der Anteil der „ereignisbezogenen“ Diagnostik zwischen 80-100% (Röntgen Abdomen (4/4), CT Schädel (6/6), CT Abdomen (2/2), MRT Schädel (1/1), MRT „divers“ (2/2), Bronchoskopie (2/2), Skelett Röntgen (9/10), CT Thorax (6/7)). Die Duplexsonographien wurden in 70,0% der Fälle „ereignisbezogen“ veranlasst.

Bei den „ereignisbezogenen“ „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ lagen die Untersuchungshäufigkeiten zwischen 40,0% (Röntgen der Nasennebenhöhlen (12/30)) und 70,6% (Sonographie Abdomen (12/17)).

Insgesamt wurden im Zeitraum der 1. Konsolidierung 3,9 Untersuchungen pro Patient „ereignisbezogen“ veranlasst.

117 der 193 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen in K1 entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (4,2 U/P) während es 76 in der Altersgruppe > 60 Jahre (3,5 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.52). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl „ereignisbezogener“ Diagnostik im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.3.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.53, 5.54 auf beigefügter CD)

Bei den Verlaufskontrollen waren von den „Untersuchungen mit spezifischer Indikationsstellung“ 3 Einzeluntersuchungen vertreten (Skelett Röntgen 10,0% (1/10), CT Thorax 14,2% (1/7), Duplexsonographie 30,0% (3/10)).

Die übrigen Untersuchungen wurden als „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ durchgeführt. Der prozentuale Anteil der Verlaufskontrollen lag hier zwischen 17,6% (3/17) bei der Sonographie Abdomen und 33,3% (10/30) beim Röntgen der Nasennebenhöhlen.

Im Zeitraum der 1. Konsolidierung wurden durchschnittlich 1,7 Untersuchungen pro Patient als Verlaufskontrollen durchgeführt.

56 der 85 Verlaufskontrollen in K1 entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (2,0 U/P) während es 29 in der Altersgruppe > 60 Jahre (1,3 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.54). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Verlaufskontrollen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.3.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“ K1

Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.55, 5.56 auf beigefügter CD)

Bei insgesamt kleinen Untersuchungszahlen der Screeninguntersuchungen im Zeitraum der 1. Konsolidierung wurden sehr hohe prozentuale Anteile abweichender/pathologischer Befunde registriert: 3/5 Untersuchungen des Screenings in K1 verzeichneten einen Anteil abweichender/pathologischer Befunde von 100,0% (Sonographie Abdomen (2/2), Echokardiographie (2/2) und Lungenfunktionsuntersuchungen (1/1)). Lediglich die Röntgenuntersuchungen des Thorax und die Röntgenuntersuchungen der Nasennebenhöhlen lagen mit 41,7% bzw. 62,5% abweichender/pathologischer Befunde darunter. Abbildung 19 stellt diesen Aspekt graphisch dar.

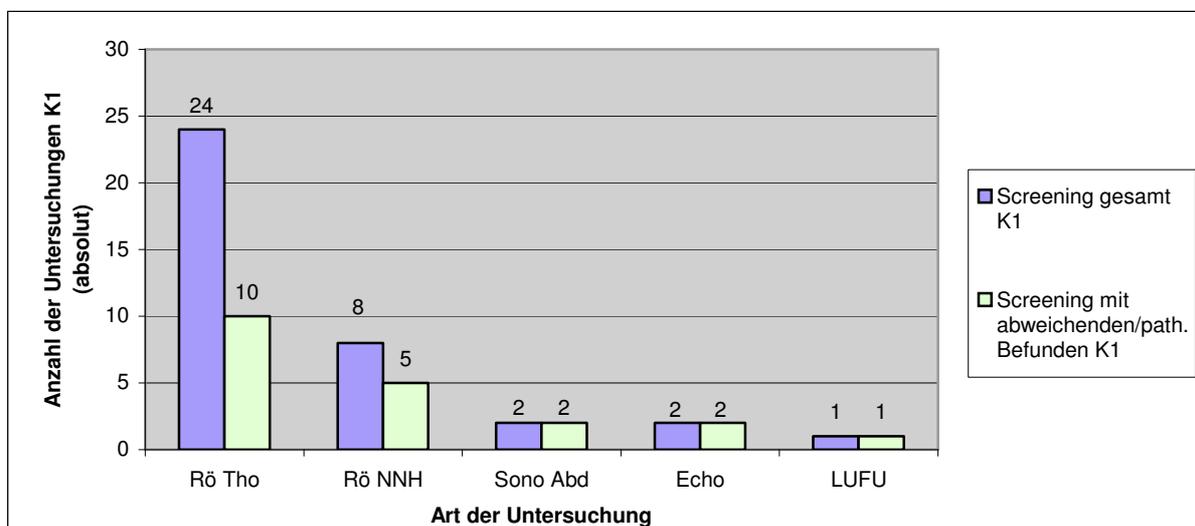


Abb. 19: Anzahl (absolut) abweichender/path. Befunde Screening K1 in Beziehung zur Screeninganzahl gesamt K1

Bei Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 10 der 22 Screeninguntersuchungen in K1 vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 10 der 15 Screeningbefunde von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.56).

Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an abweichenden/pathologischen Screeninguntersuchungen K1 im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.3.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“

K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.57, 5.58 auf beigefügter CD)

Die „ereignisbezogene“ Diagnostik in K1 ergab im Komplex der „Untersuchungen mit spezifischer Indikation“ in gleichbleibend hohem Maße abweichende/pathologische Befunde. Zu berücksichtigen sind auch hier die niedrigen Untersuchungszahlen.

Bei „ereignisbezogenen“ Durchführungen von „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ waren die Anteile abweichender/pathologischer Befunde mit denen der vorangegangenen Behandlungsabschnitte I1 und I2 vergleichbar. Die höchsten prozentualen Anteile „ereignisbezogener“ Untersuchungen mit von der Norm abweichenden/pathologischen Befunden wurden dabei mit 100,0% bei den folgenden Untersuchungen beschrieben: CT Thorax (6/6), MRT „divers“ (2/2), Bronchoskopie (2/2), MRT Schädel (1/1). Die niedrigste Anzahl an „ereignisbezogenen“ Untersuchungen mit von der Norm abweichenden/pathologischen Befunden verzeichnete mit 47,2% (59/125) das Röntgen Thorax. Die zahlenmäßige Verteilung der übrigen „ereignisbezogenen“ Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden sind in der Anlage 5.57 dargestellt.

Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 70 der 117 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen (K1) vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 36 der 76 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.58). In der Mann-Whitney Testreihe ergab sich kein signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen der „ereignisassoziierten“ abweichenden/pathologisch veränderten Befunde K1 im Vergleich der beiden Altersklassen.

5.2.3.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde

„Verlaufskontrollen“ K1 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.59, 5.60 auf beigefügter CD)

Bei geringer Anzahl an durchgeführten Verlaufskontrollen in der 1. Konsolidierung (n=85) lagen die prozentualen Anteile der abweichenden/pathologischen Befunde durchgängig zwischen 80-100%. Dies konnte sowohl für die „Untersuchungen mit spezifischer Indikation“ als auch für die „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ festgestellt werden. Besonders auffällig ist der hohe Anteil abweichender pathologischer Befunde bei den Verlaufskontrollen der Röntgenuntersuchungen des Thorax 89,2% bei relativ hoher Untersuchungsanzahl (n=58). In der Anlage 5.59 findet sich die Gegenüberstellung der Anzahl (absolut) an Verlaufskontrollen in K1 sowie deren prozentualer Anteil der abweichenden/ pathologischen Befunde.

Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 48 der 56 Verlaufskontrolluntersuchungen (K1) vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 27 der 29 Verlaufskontrollen von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.60). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an abweichenden/pathologisch veränderten Verlaufskontrollen (K1) im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.4 Konsolidierung 2 (K2)

5.2.4.1 Konsolidierung 2 (K2) ohne Differenzierung nach Indikationsstellung

5.2.4.1.1 Diagnostikumfang K2 Gesamtgruppe (30 Pat.) und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre (16 Pat.) und > 60 Jahre (14 Pat.)

(Anlage 5.61 auf beigefügter CD)

Die erfasste apparative Diagnostik in der 2. Konsolidierung belief sich auf 129 apparative Untersuchungen. Hierbei zeichnen sich als diagnostische Schwerpunkte ab: Röntgen Thorax 72,9% (94/129), Röntgen Nasennebenhöhlen 6,2% (8/129), Sonographie Abdomen 5,4% (7/129) sowie die Duplexsonographie 5,4% (7/129).

Tabelle 21 stellt die prozentualen Anteile und die Anzahl aller Untersuchungen des Gesamtzeitraums, der 1. und 2. Induktion sowie der 1. und 2. Konsolidierung detailliert dar.

Tab. 21: Prozentuale Anteile und Anzahl (absolut) der apparativen Diagnostik im Gesamtzeitraum, I1, I2, K1, K2

	Untersuchungsart	Gesamtzeitraum (97 Pat.)		I1 (97 Pat.)		I2 (32 Pat.)		K1 (50 Pat.)		K2 (30 Pat.)	
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Screening-komplex	Röntgen Thorax	59,7	1031	54,3	606	69,2	117	67,9	214	72,9	94
	Röntgen NNH	11,0	190	12,0	134	10,7	18	9,5	30	6,2	8
	Sono Abdomen	7,5	131	9,1	102	3,0	5	5,4	17	5,4	7
	Echokardiographie	6,7	115	8,7	97	4,1	7	2,9	9	1,6	2
	Lungenfunktion	3,5	61	5,4	60	0	0	0,3	1	0	0
Spezifische Indikationen	Skelett Röntgen	1,9	32	1,3	14	3,0	5	3,2	10	2,3	3
	Röntgen Abdomen	0,8	14	0,6	7	1,8	3	1,3	4	0	0
	CT Thorax	2,2	38	2,4	27	1,8	3	2,2	7	0,8	1
	CT Abdomen	0,6	11	0,7	8	0	0	0,6	2	0,8	1
	CT Schädel	2,2	38	2,3	26	2,4	4	1,9	6	1,6	2
	MRT Schädel	0,3	5	0,4	4	0	0	0,3	1	0	0
	MRT "divers"	0,6	10	0,4	4	0,6	1	0,6	2	2,3	3
	Lungenszinti	0,1	1	0,1	1	0	0	0	0	0	0
	Skelettszinti	0,2	4	0,4	4	0	0	0	0	0	0
	Duplexsonographie	2,1	36	1,3	14	3,0	5	3,2	10	5,4	7
	Bronchoskopie	0,6	11	0,6	7	0,6	1	0,6	2	0,8	1

Wie aus der Tabelle 21 ersichtlich, ergibt sich unabhängig von quantitativen Veränderungen in den Anteilen der einzelnen Untersuchungen im Vergleich bei der Betrachtung des Gesamtzeitraums bzw. in den Behandlungsabschnitten I1, I2 und K1 auch in K2 eine ähnliche Rangfolge für die Häufigkeiten der einzelnen Untersuchungen.

In K2 wurden durchschnittlich 4,3 Untersuchungen pro Patient durchgeführt.

In K2 entfielen 56 der 129 Untersuchungen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (4,6 U/P) während es 73 Untersuchungen in der Altersgruppe > 60 Jahre (4,0 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.61). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des diagnostischen Gesamtaufwandes der 2. Konsolidierung (K2) beim Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.4.1.2 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppe ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.62, 5.63 auf beigefügter CD)

55,8% (72/129) der Untersuchungsbefunde waren abweichend vom Normalbefund bzw. pathologisch verändert. Bei der Betrachtung der Häufigkeit der abweichenden/pathologischen Befunde im Behandlungsabschnitt K2 insgesamt setzte sich die

anteilmäßige Abnahme, welche sich bereits in den vorangegangenen Abschnitten abzeichnete fort: I1: 69,3%, I2: 67,5%, K1: 63,8%, K2: 55,8%.

Dabei waren bezogen auf die Einzeluntersuchungen die „Untersuchungen mit spezifischer Indikation“ mit den höchsten prozentualen Anteilen abweichender/pathologischer Befunde verbunden (bei allerdings kleineren Untersuchungszahlen). In der Anlage 5.62 wird deutlich, dass 100,0% der Untersuchungen: MRT „divers“ (3/3), Echokardiographie (2/2), CT Schädel (2/2), CT Thorax (1/1), CT Abdomen (1/1) und der Bronchoskopie (1/1) vom Normalbefund abwichen bzw. pathologisch verändert waren. Die niedrigsten prozentualen Anteile der vom Normalbefund abweichenden/pathologisch veränderten Untersuchungsergebnisse zeigten sich mit jeweils 50,0% in den Untersuchungen: Röntgen Thorax (47/94) und Röntgen der Nasennebenhöhlen (4/8).

In K2 wurden in der Altersgruppe ≤ 60 Jahre bei 56,2% (41/73) der Befunde Abweichungen von Normalbefunden bzw. pathologische Veränderungen beschrieben. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren es 55,4% (31/56) Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden (Einzeldarstellung Anlage 5.63). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.4.2 Konsolidierung 2 (K2) mit Differenzierung nach Indikationsstellung

Bei der Unterteilung nach Indikationsstellung teilte sich die Untersuchungszahl in K2 auf in: 9,3% (12/129) Screeninguntersuchungen, 63,6% (82/129) „ereignisbezogene“ Untersuchungen und 27,1% (35/129) Verlaufskontrollen.

Abbildung 20 veranschaulicht dies in einem Diagramm.

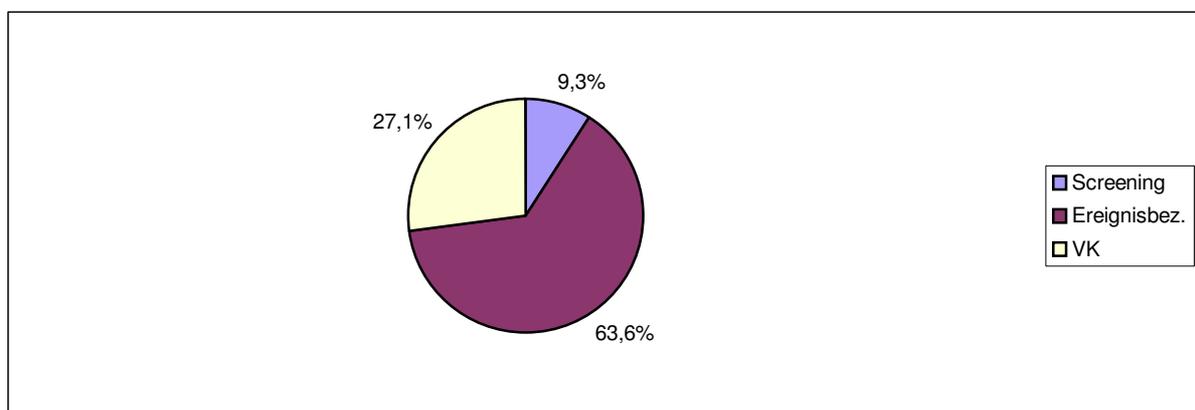


Abb. 20: Diagnostischer Umfang in K2 differenziert nach Art der Indikationsstellung

Die prozentuale Aufteilung der Indikationsstellungen in K2 gleicht denen in I2 und K1. In allen 3 Behandlungsabschnitten lag die „ereignisbezogene“ Diagnostik > 60%, während die Verlaufskontrollen circa 25% der Untersuchungen ausmachten. Auf die Screeninguntersuchungen entfielen in diesen 3 Behandlungsabschnitten ein Anteil um die 10%. In K2 zeigten 58,3% (7/12) der Screeninguntersuchungen, 37,8% (31/82) der „ereignisbezogenen“ Untersuchungen und 97,1% (34/35) der Verlaufskontrollen Abweichungen von Normalbefunden bzw. waren pathologisch verändert. Abbildung 21 zeigt die Anzahl (absolut) der Untersuchungen in K2 differenziert nach der Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der jeweiligen abweichenden/pathologischen Befunde in K2.

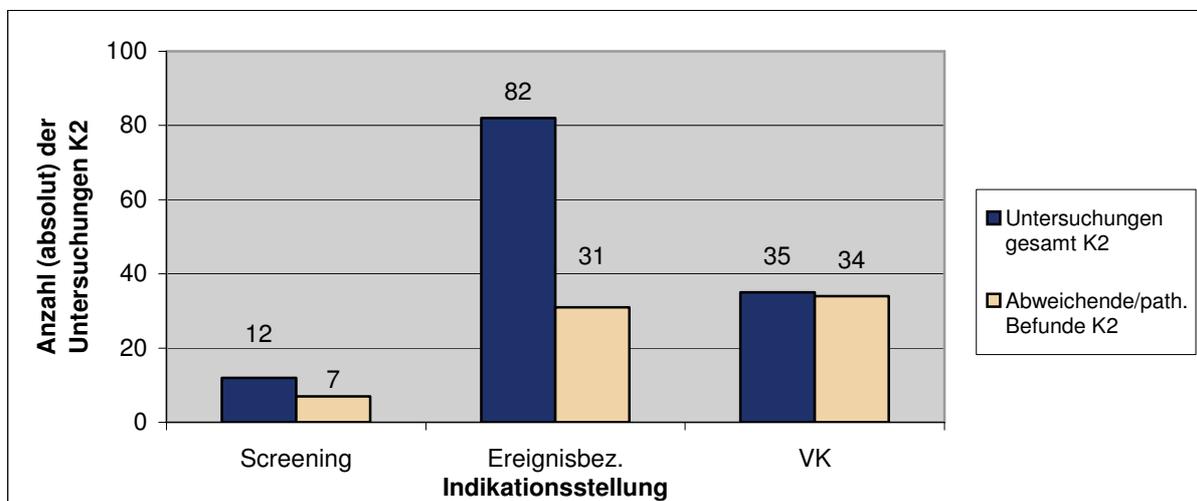


Abb. 21: Anzahl (absolut) der Untersuchungen K2 nach Indikationsstellung in Beziehung zur Anzahl (absolut) der abweichenden/path. Befunde K2

Das Verhältnis von Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden zur Gesamtzahl der durchgeführten Untersuchungen der 2. Konsolidierung ist mit der Situation in den vorangegangenen Behandlungsabschnitten I1, I2 und K1 vergleichbar.

5.2.4.2.1 Diagnostikumfang K2 „Screening“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.64, 5.65 auf beigefügter CD)

Wie die Abbildung 22 verdeutlicht, sind die Zahlen für Screeninguntersuchungen in K2 sehr gering. Die Echokardiographie wurde anteilmäßig mit 50,0% (1/2) am häufigsten als Screeninguntersuchung veranlasst. Der niedrigste prozentuale Anteil im Rahmen des Screenings war mit 7,4% bei den Röntgenuntersuchungen des Thorax (7/94) zu verzeichnen. Anlage 5.64 stellt die prozentualen Anteile der

durchgeführten Screeninguntersuchungen in K2 der Gesamtanzahl (absolut) durchgeführter Untersuchungen der 2. Konsolidierung gegenüber. Abbildung 22 stellt zusätzlich die Anzahl (absolut) der Screeninguntersuchungen K2 der Anzahl (absolut) der insgesamt in K2 durchgeführten Untersuchungen gegenüber.

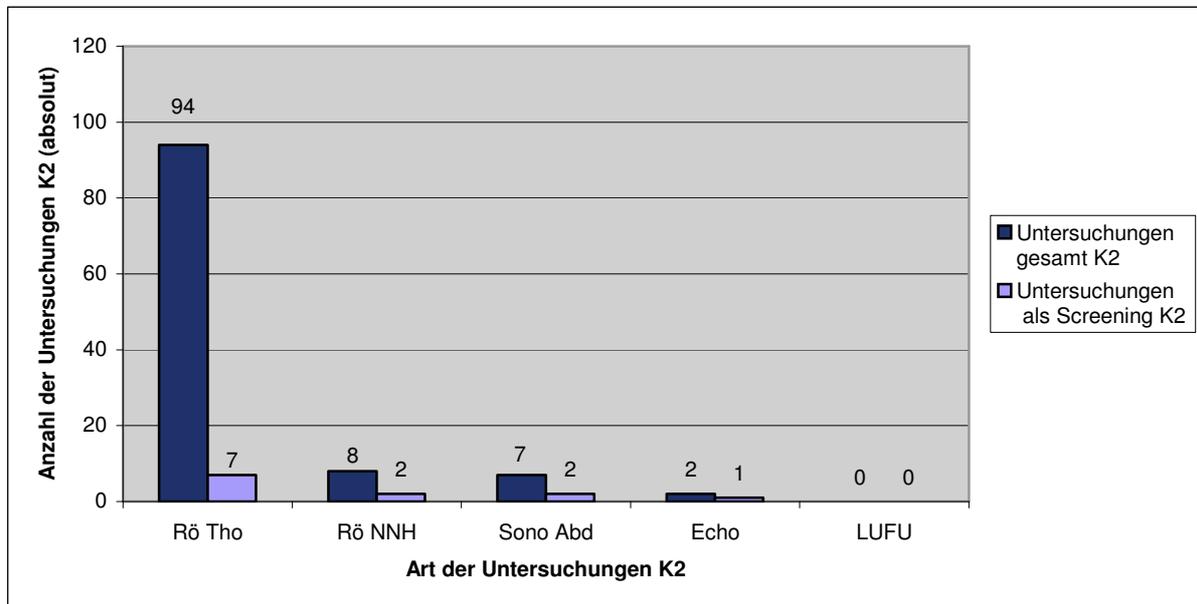


Abb. 22: Anzahl (absolut) an Screeninguntersuchungen K2 in Beziehung zu den Gesamtuntersuchungen K2

Im Behandlungsabschnitt K2 wurden 0,4 Untersuchungen pro Patient als Screeninguntersuchung durchgeführt. 7 der 12 Screeninguntersuchungen entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (0,4 U/P) während es 5 Screeninguntersuchungen in der Altersgruppe > 60 Jahre (0,4 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.65).

Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Screeninguntersuchungen K2 im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.4.2.2 Diagnostikumfang K2 „ereignisbezogen“ Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.66 und 5.67 auf beigefügter CD)

Bei vergleichsweise geringer Untersuchungszahl ist auch an dieser Stelle, wie bereits in K1 auffällig, dass die „Untersuchungen mit spezifischen Indikationen“ fast ausschließlich „ereignisbezogen“ durchgeführt wurden. Im „Komplex der Screeninguntersuchungen“ lag die „ereignisbezogene“ Durchführung bei 3 Untersuchungsarten zwischen 42,9% ((3/7) Sonographie Abdomen) und 62,5% ((5/8) Röntgen der Nasennebenhöhlen). Für die Röntgenuntersuchungen des Thorax

waren es 61,7% (58/94). Anlage 5.66 zeigt die zahlenmäßige Verteilung der „ereignisbezogenen“ Untersuchungen der 2. Konsolidierung.

Insgesamt wurden in K2 2,7 Untersuchungen pro Patient „ereignisbezogen“ durchgeführt. 49 der 82 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen in K2 entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (3,1 U/P) während es 33 in der Altersgruppe > 60 Jahre (2,4 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.67). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl „ereignisbezogener“ Untersuchungen im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.4.2.3 Diagnostikumfang „Verlaufskontrollen“ K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.68, 5.69 auf beigefügter CD)

Die insgesamt geringe Untersuchungszahl bei der Indikationsstellung Verlaufskontrollen (n=35) bezieht sich größtenteils auf die Röntgenuntersuchungen des Thorax (29/35). Der größte Anteil an Verlaufskontrollen war mit 100,0% bei den CT Abdomen (1/1) Untersuchungen zu verzeichnen, gefolgt von den Echokardiographien mit 50,0% (1/2), den Röntgen Untersuchungen des Thorax 30,9% (29/94) sowie den MRT „divers“ mit 33,3% (1/3). Anlage 5.68 zeigt zusätzlich die zahlenmäßige Verteilung der übrigen Verlaufskontrollen in K2. Insgesamt wurden in K2 durchschnittlich 1,2 Untersuchungen pro Patient als Verlaufskontrollen durchgeführt. 20 der 35 Verlaufskontrollen in K2 entfielen auf die Patienten ≤ 60 Jahre (1,3 U/P) während es 15 in der Altersgruppe > 60 Jahre (1,1 U/P) waren (Einzeldarstellung Anlage 5.69). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Verlaufskontrollen K2 im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.4.2.4 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Screening“ K2 Gesamtgruppe

(Anlagen 5.70, 5.71 auf beigefügter CD)

Die höchsten prozentualen Anteile der von der Norm abweichenden/pathologischen Befunde in den Screeninguntersuchungen in K2 wurden mit 100,0% bei der Echokardiographie (1/1) beschrieben. Die niedrigsten prozentualen Anteile abweichender/pathologischer Befunde zeigten mit jeweils 50,0% das Röntgen der Nasennebenhöhlen (1/2) sowie die Abdomen Sonographie (1/2).

Anlage 5.70 zeigt die entsprechenden prozentualen Anteile der vom Normalbefund abweichenden bzw. pathologischen Befunde in den Screeninguntersuchungen der 2. Konsolidierung. Abbildung 23 stellt darüber hinaus für diejenigen Untersuchungen, bei denen sich abweichende/pathologische Screeningbefunde in K2 ergaben, die jeweilige Anzahl der Screeninguntersuchungen K2 insgesamt dar.

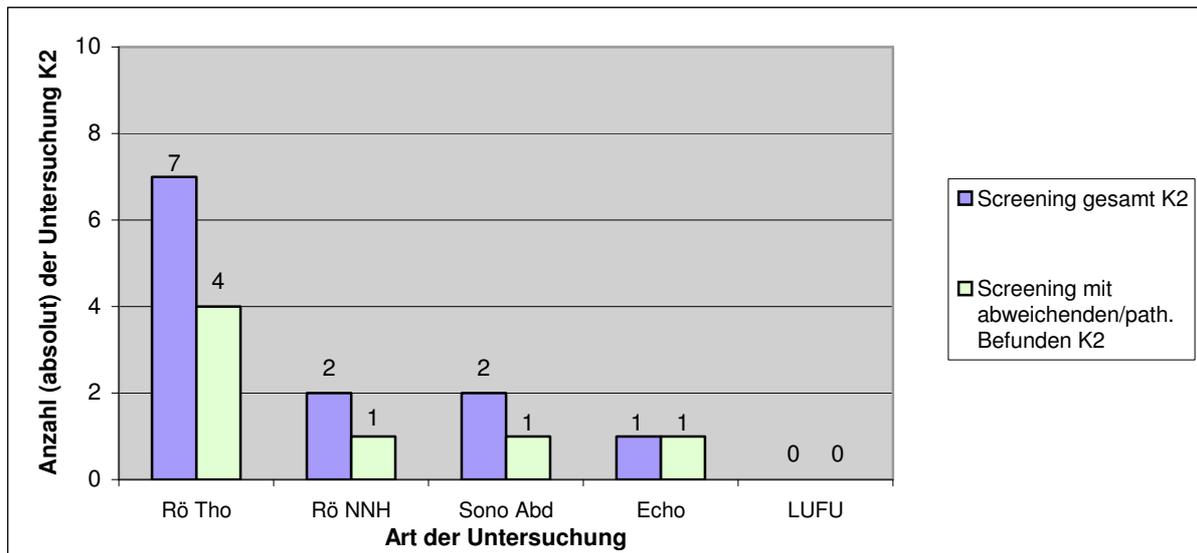


Abb. 23: Anzahl (absolut) abweichender/path. Befunde Screening K2 in Beziehung zur Screeninganzahl gesamt K2

Innerhalb der Screeninguntersuchungen der 2. Konsolidierung ergeben sich somit anteilmäßig - wenn auch bei geringen Zahlen - abweichende/pathologische Befunde deren prozentualer Anteil an den Gesamtzahlen dieser Untersuchungen in K2 mit den entsprechenden prozentualen Anteilen der anderen Behandlungsabschnitte (I1, I2, und K1) vergleichbar sind. Bei Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 4 der 6 Screeninguntersuchungen in K2 vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde. In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 3 der 6 Screeningbefunde von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.71). Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an abweichenden/pathologischen Screeninguntersuchungen (K2) im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.2.4.2.5 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „ereignisbezogen“

K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlage 5.72, 5.73 auf beigefügter CD)

Auch die „ereignisbezogenen“ Untersuchungen der 2. Konsolidierung sind zahlenmäßig gering vertreten ($n=82$). Wie schon in den Behandlungsabschnitten I1, I2 und K1 wurden auch an dieser Stelle die höheren prozentualen Anteile abweichender/pathologischer Befunde bei den „Untersuchungen mit spezifischer Indikation“ verzeichnet (CT Schädel (2/2), MRT „divers“ (2/2), CT Thorax (1/1), Bronchoskopie (1/1) und Skelett Röntgen (2/3)). Auffällig ist der vergleichsweise geringe Anteil abweichender/pathologischer Befunde bei den „ereignisbezogenen“ Röntgenuntersuchungen des Thorax (25,9%; 15/58). Die Anzahl (absolut) der übrigen „ereignisbezogenen“ Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden ist in der Anlage 5.72 dargestellt.

Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 17 der 49 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen (K2) vom Normalbefund abweichende/pathologische Befunde.

In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 14 der 33 „ereignisbezogenen“ Untersuchungen (K2) von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.73). In der Mann-Whitney Testreihe ergab sich kein signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen der „ereignisassoziierten“ abweichenden/pathologisch veränderten Befunde K2 im Vergleich der beiden Altersklassen.

5.2.4.2.6 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde „Verlaufskontrollen“

K2 Gesamtgruppe und nach Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

(Anlagen 5.74, 5.75 auf beigefügter CD)

Bei den Verlaufskontrollen der 2. Konsolidierung lässt sich eine fast vollständige Verknüpfung aller Untersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden erkennen (97,1%). Dieser Trend knüpft somit an die durchgängig hohen prozentualen Anteile der abweichenden/pathologischen Befunde der Verlaufskontrollen in den vorangegangenen Behandlungsabschnitten I1, I2 und K1 an: I1: 91,7%, I2: 78,4%, K1: 88,2%. In der Anlage 5.74 findet sich die Gegenüberstellung der Anzahl (absolut) an Verlaufskontrollen in K2 sowie deren prozentualer Anteil der abweichenden/pathologischen Befunde.

Bei den Patienten ≤ 60 Jahren zeigten 19 der 20 Verlaufskontrolluntersuchungen (K2) vom Normalbefund abweichende bzw. pathologische Befunde.

In der Altersgruppe > 60 Jahre waren 15 der 15 Verlaufskontrollen (K2) von der Norm abweichend bzw. pathologisch verändert (Einzeldarstellung Anlage 5.75).

Die Mann-Whitney Testreihe ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an abweichenden/pathologisch veränderten Verlaufskontrollen K2 im Vergleich der beiden Altersgruppen.

5.3 Abgeleitete Aspekte der Ergebnisdarstellung

Betrachtet man die erhobenen Daten zusammenfassend, so sind zusätzliche Aspekte abzuleiten. Da ist zum einen die Frage nach der Häufigkeitshierarchie der Untersuchungsarten in den einzelnen Behandlungsabschnitten. Zum anderen ist es die Betrachtung der Daten bei Vornahme einer Gruppierung/Kategorisierung der einzelnen Untersuchungsarten. Schließlich ergibt sich noch die Frage nach zahlenmäßigen Unterschieden bei den Indikationsstellungen der einzelnen Untersuchungen in den einzelnen Behandlungsabschnitten.

Hinsichtlich der Häufigkeitshierarchie in den einzelnen Behandlungsabschnitten ist eine hohe Übereinstimmung festzustellen.

Der quantitativ größte Anteil der Untersuchungen erfolgte mit 64,5% in I1. In I2, K1 bzw. K2 betragen die Anteile 9,8%, 18,2% bzw. 7,5%.

Dabei machen die „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ mit einem 88,4% Anteil an der Gesamtzahl der Untersuchungen gegenüber 11,6% an Untersuchungen aufgrund „spezifischer Indikationen“ den Hauptteil aus.

Die „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ wurden aber nur mit 24,6% Anteil an der Gesamtuntersuchungszahl in reiner Screeningindikation durchgeführt. Die restlichen 75,4% fallen auf Durchführungen als „ereignisbezogene“ Diagnostik (51,7%) und als Verlaufskontrollen (23,7%). Durchgängig in allen Behandlungsabschnitten waren die Röntgenuntersuchungen von Thorax und Nasennebenhöhlen die beiden am häufigsten durchgeführten Untersuchungen, wobei die Röntgenuntersuchung des Thorax jeweils mit großem Abstand die am meisten durchgeführte Untersuchung war.

Bezogen auf die jeweiligen Gesamtzahlen der Untersuchungen in den einzelnen Behandlungsabschnitten liegen die durchschnittlichen Untersuchungszahlen pro Patient für die „Untersuchungen des Screeningkomplexes“ zwischen 3,7 (min.) in K2 und 10,3 (max.) in I1 (bei Durchführung mit reiner Screeningindikation zwischen 0,4 U/P (min.) in K2 und 3,6 U/P (max.) in I1). Die durchschnittliche Untersuchungshäufigkeit pro Patient für Untersuchungen des Komplexes mit „spezifischen Indikationen“ lag zwischen 0,6 U/P (min.) in K2 und 1,2 U/P (max.) in I1 (Tabelle 22).

Tab. 22: Untersuchungen pro Patient (U/P) (n) in den einzelnen Behandlungsabschnitten mit Untersuchungsarten der Komplexe „Screening“ und „spezifische Indikationen“

Untersuchungsarten		I1	I2	K1	K2
U/P (n)	„Untersuchungen des Screeningkomplexes“	10,3	4,6	5,4	3,7
	reine Screening-untersuchungen	3,6	0,7	0,7	0,4
	Untersuchungen des Komplexes der „spezifischen Indikationen“	1,2	0,7	0,9	0,6

Kategorisiert man die 16 erfassten Untersuchungsarten ist folgende Unterteilung möglich:

- radiologisch bildgebende Untersuchungen:
(Röntgen Thorax, Röntgen NNH, Skelett Röntgen, Röntgen Abdomen, CT Thorax, CT Abdomen, CT Schädel, MRT Schädel, MRT "divers")
- sonographische Untersuchungen:
(Sonographie Abdomen, Echokardiographie, Duplexsonographie)
- szintigraphische Untersuchungen:
(Lungenszintigraphie, Skelettszintigraphie)
- endoskopische Untersuchungen:
(Bronchoskopie)
- physikomechanische Untersuchungen:
(Lungenfunktion)

Bezogen auf die einzelnen Behandlungsabschnitte ergibt sich für diese Kategorien für die durchschnittlichen Häufigkeiten der jeweiligen Untersuchungen die Untersuchungszahlen/Patient (U/P) und für den prozentualen Anteil abweichender/pathologischer Befunde folgendes Bild (Tabelle 23):

Tab. 23: Durchschnittliche Untersuchungshäufigkeiten (n), Untersuchungen pro Patient (U/P) (n) sowie prozentuale Anteile abweichender/pathologischer Befunde in den einzelnen Behandlungsabschnitten nach Untersuchungskategorien

Untersuchungskategorien	I1 (n=97)			I2 (n=32)			K1 (n=50)			K2 (n=30)		
	Untersuchungen (n)	U/P (n)	abw./path. Befunde (%)									
radiologisch bildgebende Diagnostik (*1)	830	8,6	73,3	151	4,7	66,2	276	5,5	62,0	112	3,7	53,6
Sonographische Diagnostik (*2)	213	2,2	61,5	17	0,5	76,5	36	0,7	75,0	16	0,5	68,8
Szintigraphische Diagnostik (*3)	5	0,1	60,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Endoskopische Diagnostik (*4)	7	0,1	85,7	1	0,03	100,0	2	0,04	100,0	1	0,03	100,0
Physikomechanische Diagnostik (*5)	60	0,6	40,0	0	0	0	1	0,02	100,0	0	0	0

*1 Röntgen Thorax, Röntgen NNH, Skelett Röntgen, Röntgen Abdomen, CT Thorax, CT Abdomen, CT Schädel, MRT Schädel, MRT "divers"

*2 Sonographie Abdomen, Echokardiographie, Duplexsonographie

*3 Lungenszintigraphie, Skelettszintigraphie

*4 Bronchoskopie

*5 Lungenfunktion

In Tabelle 23 verdeutlicht sich die Dominanz der radiologisch bildgebenden Diagnostik mit ihrem Hauptanteil in I1. Bezogen auf die Gesamtzahl der Untersuchungen in diesem Behandlungsabschnitt beträgt dieser Anteil 74,4% gefolgt von der Ultraschalldiagnostik mit 19,1% und der physikomechanischen Diagnostik mit 5,4%. Die Anteile von szintigraphischen und endoskopischen Untersuchungen liegen bei < 1%. Die quantitative Reihenfolge ist für die radiologisch bildgebende Diagnostik und die Ultraschalldiagnostik in allen Behandlungsabschnitten gleich. Ab I2 ist die physikomechanische Diagnostik nur mit einer Einzeluntersuchung vertreten. Auch die Untersuchungszahlen pro Patient sind für die radiologisch bildgebenden Untersuchungen in I1 am höchsten, wobei in den nachfolgenden Behandlungsabschnitten (I2, K1, K2) die Werte der Untersuchungsdichte insgesamt ebenfalls in erster Linie von den Untersuchungszahlen der radiologischen Bildgebung bestimmt sind. Anteilmäßig deutlich geringer trägt die Ultraschalldiagnostik dazu bei, während physikomechanische, endoskopische und szintigraphische Untersuchungen nur mit wenigen bzw. einzelnen Untersuchungen in die Untersuchungsdichte eingehen.

Die Anteile der Befunde mit von der Norm abweichenden bzw. pathologischen Veränderungen sind zwischen den einzelnen Behandlungsabschnitten mit Blick auf die Untersuchungszahlen nur für die radiologisch bildgebende Diagnostik und die sonographische Diagnostik zu vergleichen. Für die radiologisch bildgebende Diagnostik fällt von I1 bis K2 eine kontinuierliche Verringerung des Anteils von 73,3% auf 53,6% auf. Bei der sonographischen Diagnostik ist dies nicht der Fall.

Betrachtet man auf gleiche Weise die Untersuchungshäufigkeiten, Untersuchungszahlen/Patient und den prozentualen Anteil abweichender/pathologischer Befunde der Untersuchungsarten in den einzelnen Untersuchungskategorien so ergeben sich die in den Tabellen 24, 25 und 26 dargestellten Verhältnisse.

Tab. 24: Durchschnittliche Untersuchungshäufigkeiten (n), Untersuchungen pro Patient (U/P) (n) und prozentuale Anteile abweichender/pathologischer Befunde bei den Einzeluntersuchungen der radiologischen Diagnostik in den einzelnen Behandlungsabschnitten

Untersuchungsart	I1 (n=97)			I2 (n=32)			K1 (n=50)			K2 (n=30)		
	Untersuchungen (n)	U/P (n)	abw./path. Befunde (%)									
Röntgen Thorax	606	6,2	77,7	117	3,7	68,4	214	4,3	59,3	94	3,1	50,0
Röntgen NNH	134	1,4	47,0	18	0,6	38,9	30	0,6	70,0	8	0,3	50,0
Skelett Röntgen	14	0,1	78,6	5	0,2	80,0	10	0,2	70,0	3	0,1	66,7
Röntgen Abdomen	7	0,1	71,4	3	0,1	100,0	4	0,1	50,0	0	0	0
CT Thorax	27	0,3	92,6	3	0,1	66,7	7	0,1	100,0	1	0,03	100,0
CT Abdomen	8	0,1	87,5	0	0	0	2	0,04	50,0	1	0,03	100,0
CT Schädel	26	0,3	73,1	4	0,1	75,0	6	0,1	50,0	2	0,1	100,0
MRT Schädel	4	0,04	100,0	0	0	0	1	0,02	100,0	0	0	0,0
MRT „divers“	4	0,04	100,0	1	0,1	100,0	2	0,04	100,0	3	0,1	100,0

Tabelle 24 zeigt, dass die radiologisch bildgebende Diagnostik in allen Behandlungsabschnitten zu > 90% aus konventioneller Diagnostik (Röntgen Thorax, Röntgen NNH, Skelett Röntgen, Röntgen Abdomen) besteht (I1: 91,7%; I2: 94,7%; K1: 93,5%; K2: 93,8%). Die jeweils restlichen Anteile entfallen auf die Schnittbilddiagnostik (CT Thorax, CT Abdomen, CT Schädel, MRT Schädel, MRT „divers“). Stellt man zusätzlich für die Schnittbilddiagnostik in den Behandlungsabschnitten die Anteile CT/MRT gegenüber so ergibt sich folgendes Bild: I1: 7,3% / 1,0%; I2: 4,6% / 0,7%; K1: 5,4% / 1,1%; K2: 3,6% / 2,7%.

Die durchschnittlich höheren prozentualen Anteile der abweichenden/pathologischen Befunde werden in der Schnittbilddiagnostik beschrieben. Bei der Betrachtung der einzelnen Behandlungsabschnitte trifft dies jedoch für I2 nicht zu.

Tabelle 25 stellt die Ergebnisse analog zu der radiologisch bildgebenden Diagnostik für die Ultraschalluntersuchungen dar.

Tab. 25: Durchschnittliche Untersuchungshäufigkeiten (n), Untersuchungen pro Patient (U/P) (n) und prozentuale Anteile abweichender/pathologischer Befunde bei den Einzeluntersuchungen der sonographischen Diagnostik in den einzelnen Behandlungsabschnitten

Untersuchungsart	I1 (n=97)			I2 (n=32)			K1 (n=50)			K2 (n=30)		
	Untersuchungen (n)	U/P (n)	abw./path. Befunde (%)									
Sono Abdomen	102	1,1	67,6	5	0,2	100,0	17	0,3	70,6	7	0,2	71,4
Echokardiographie	97	1,0	60,8	7	0,2	71,4	9	0,2	88,9	1	0,03	100,0
Duplexsonographie	14	0,1	21,4	5	0,2	60,0	10	0,2	70,0	7	0,2	57,1

In Tabelle 25 zeigt sich, dass die Hauptanteile der Untersuchungen für Sonographie Abdomen und Echokardiographie im Behandlungsabschnitt I1 lokalisiert sind, was sich aus der Durchführung dieser Untersuchungen im Rahmen des prätherapeutischen Screenings erklärt, während in den übrigen Behandlungsabschnitten, in denen diese Untersuchungen „ereignisassoziiert“ oder als Verlaufskontrollen durchgeführt werden, die Zahlen sehr viel geringer sind. Die Durchführung einer Duplexsonographie war immer an eine außerhalb des Screeningprogramms bestehende Indikation gebunden. Aus diesem Grund sind ihre prozentualen Anteile abweichender/pathologischer Befunde in den Behandlungsabschnitten I2, K1 und K2 deutlich größer als in I1.

Die insgesamt niedrigsten Prozentsätze abweichender/pathologischer Befunde wurden für alle Ultraschalluntersuchungen in I1 beschrieben.

Die in gleicher Weise dargestellten übrigen Untersuchungsarten zeigen folgendes Bild (Tabelle 26):

Tab. 26: Durchschnittliche Untersuchungshäufigkeiten (n), Untersuchungen pro Patient (U/P) (n) und prozentuale Anteile abweichender/pathologischer Befunde bei den Einzeluntersuchungen der szintigraphischen, endoskopischen und der physikomechanischen Diagnostik in den einzelnen Behandlungsabschnitten

Untersuchungsart	I1 (n=97)			I2 (n=32)			K1 (n=50)			K2 (n=30)		
	Untersuchungen (n)	U/P (n)	abw./path. Befunde (%)									
Lungenszintigraphie	1	0,01	100,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skelettszintigraphie	4	0,04	50,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchoskopie	7	0,1	85,7	1	0,03	100,0	2	0,04	100,0	1	0,03	100,0
Lungenfunktion	60	0,6	40,0	0	0	0	1	0,02	100,0	0	0	0

Von den in Tabelle 26 zusammengefassten Untersuchungen ergibt sich die vergleichsweise hohe Zahl für die Untersuchung der Lungenfunktion in I1 aus deren Vorhandensein im Screeningprogramm. Damit korreliert auch der mit 40,0% vergleichsweise niedrige Anteil an abweichenden/pathologischen Befunden. Für die anderen in der Tabelle aufgeführten Untersuchungsarten bestanden in I1 jeweils „spezifische Indikationen“.

Bezogen auf die Gesamtzahl aller in I1 durchgeführten Untersuchungen entfällt auf die in Tabelle 26 aufgeführten Untersuchungen ein Anteil von 6,5%. In den übrigen Behandlungsabschnitten sind die von der Tabelle zusammengefassten Untersuchungen nicht konstant bzw. nur mit Einzeluntersuchungen vertreten.

Bei Aufteilung der Untersuchungsgesamtzahlen der einzelnen Behandlungsabschnitte auf die 3 Indikationsgruppen Screening, „ereignisbezogene“ Diagnostik und Verlaufskontrollen ergibt sich für die jeweiligen Untersuchungszahlen/Patient und die prozentualen Anteile abweichender/pathologischer Befunde folgende Verteilung (Tabelle 27):

Tab. 27: Durchschnittliche Untersuchungshäufigkeiten (n), Untersuchungen pro Patient (U/P) (n) und prozentuale Anteile abweichender/pathologischer Befunde nach Indikationsstellung der einzelnen Behandlungsabschnitte

Behandlungsabschnitte	Screening			ereignisbezogene Diagnostik			Verlaufskontrollen		
	Untersuchungen (n)	U/P (n)	abw./path. Befunde (%)	Untersuchungen (n)	U/P (n)	abw./path. Befunde (%)	Untersuchungen (n)	U/P (n)	abw./path. Befunde (%)
Induktion 1 (97 Pat.)	354	3,7	51,4	508	5,2	74,6	253	2,6	91,7
Induktion 2 (32 Pat.)	22	0,7	27,3	110	3,4	53,6	37	1,2	78,4
Konsolidierung 1 (50 Pat.)	37	0,7	54,1	193	3,9	54,9	85	1,7	88,2
Konsolidierung 2 (30 Pat.)	12	0,4	58,3	82	2,7	37,8	35	1,2	97,1

Wie Tabelle 27 zeigt, ist die Untersuchungsdichte in allen drei Indikationsgruppen in I1 am größten und fällt für die Behandlungsabschnitte I2, K1 und K2 stufenartig ab. Dies ist besonders ausgeprägt für die Indikationsstellung Screening gefolgt von den Indikationsstellungen Verlaufskontrollen und „ereignisbezogene“ Diagnostik. Bei den Prozentsätzen der abweichenden/pathologischen Befunde stellt sich das Bild für die Indikationsstellung Screening mit Ausnahme des Behandlungsabschnitts I2 relativ gleichmäßig dar. In der „ereignisbezogenen“ Diagnostik ist der Anteil abweichender/pathologischer Befunde in I1 am höchsten und in K2 am niedrigsten, während I2 und K1 eine Mittelstellung einnehmen.

In der Indikationsstellung Verlaufskontrollen ist der Anteil der abweichenden/pathologischen Befunde (mit Ausnahme des Wertes in I2) vergleichsweise konstant hoch um 90% und darüber.

5.4 Beziehungen der apparativen Diagnostik zu Erkrankungs- und Verlaufsmerkmalen

5.4.1 Zytogenetische Befunde

5.4.1.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde in Bezug auf die Zytogenetik

(Anlage 5.76 auf beigefügter CD)

Während sich im Diagnostikumfang keinerlei signifikante Unterschiede hinsichtlich prognostisch unterschiedlicher zytogenetischer Befunde feststellen ließen (Anlage 5.76), war die Anzahl abweichender/pathologischer Befunde bei Patienten mit karyotypisch prognostisch ungünstigem Befund im Trend höher ($p=0,07$) als bei Patienten mit prognostisch intermediärem bzw. günstigem Karyotyp (Tabelle 28).

Tab. 28: Abweichende/path. Befunde bei Patienten mit unterschiedlichen Karyotypen

Cyto vor Therapie	N	Gruppiertes Median	Kruskall Wallis/ Chi-Quadrat	Asympt. Signifikanz
prognostisch günstig	8	4,50	5,3	0,071
prognostisch intermediär	50	5,31		
prognostisch ungünstig	22	8,75		

5.4.1.2 Diagnostikumfang nach Indikationsstellung in Bezug auf die Zytogenetik

(Anlage 5.77 auf beigefügter CD)

Wie in der Anlage 5.77 ausgewiesen ist, waren zwischen den zytogenetischen Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ beim Diagnostikumfang in den einzelnen Indikationsstellungen keine signifikanten Unterschiede feststellbar. In der prognostisch „ungünstigen“ Gruppe zeigte sich mit einem p-Wert von 0,06 ein Trend zu vermehrten Verlaufskontrollen (Tabelle 29).

Tab. 29: Verlaufskontrollen bei Patienten mit unterschiedlichen Karyotypen

Cyto vor Therapie und in I1	N	Gruppiertes Median	Kruskall Wallis/ Chi-Quadrat	Asympt. Signifikanz
prognostisch günstig	8	0,80	5,74	0,06
prognostisch intermediär	50	1,14		
prognostisch ungünstig	22	2,75		

5.4.1.3 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach Indikationsstellung in Bezug auf die Zytogenetik

(Anlage 5.78 auf beigefügter CD)

In den einzelnen zytogenetischen Risikogruppen unterschied sich die Häufigkeit der abweichenden/pathologischen Befunde weder beim Screening noch bei der „ereignisbezogenen“ Diagnostik signifikant (Anlage 5.78). Bei den Verlaufskontrollen wurden in der zytogenetisch ungünstigen Prognosegruppe gegenüber der Gruppe mit prognostisch günstigem Karyotyp signifikant ($p=0,03$) mehr abweichende/pathologische Befunde erfasst (Tabelle 30).

Tab. 30: Abweichende/path. Verlaufskontrollen bei Patienten mit unterschiedlichen Karyotypen

Cyto vor Therapie	N	Gruppiertes Median	Kruskall Wallis/ Chi-Quadrat	Asympt. Signifikanz
prognostisch günstig	8	0,43	7,26	0,03
prognostisch intermediär	50	0,90		
prognostisch ungünstig	22	2,75		

5.4.2 Fieber vor Therapie (Induktion 1)

5.4.2.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde bei Patienten mit Fieber vor Therapie (Induktion 1)

Bezüglich des Diagnostikumfangs konnte in der Fiebergruppe eine signifikant ($p=0,00$) größere Menge an durchgeführten diagnostischen Maßnahmen (Tabelle 31) verzeichnet werden. Ebenso lag die Anzahl der abweichenden/pathologischen Befunde in dem Patientenkollektiv mit febrilen Temperaturen vor Beginn einer Chemotherapie signifikant ($p=0,00$) höher als in der fieberfreien Patientengruppe (Tabelle 31).

Tab. 31: Diagnostikumfang und abweichende/path. Befunde bei Erstaufnahme bei Patienten mit und ohne Fieber vor Therapie

Fieber vor I1		Diagnostik	Abw./path. Befunde
nein	N	71	71
	Gruppiertes Median	4,25	2,14
ja	N	26	26
	Gruppiertes Median	7,50	4,25
Statistischer Test	Mann-Whitney-U	406,00	568,50
Ergebnis	Exakte Signifikanz (2 seitig)	0,00	0,00

5.4.2.2 Diagnostikumfang nach Indikationsstellung bei Patienten mit Fieber vor Therapie (Induktion 1)

(Anlagen 5.79 und 5.80 auf beigefügter CD)

In den Gruppen „Fieber vor Therapie“ und „kein Fieber vor Therapie“ unterschied sich der Diagnostikumfang der im Bereich mit Screeningindikation durchgeführten Untersuchungen nicht signifikant (Anlage 5.79).

Bei der „ereignisbezogenen“ Diagnostik wurden bei Patienten mit „Fieber vor Therapie“ signifikant ($p=0,00$) mehr Untersuchungen durchgeführt als bei der fieberfreien Patientengruppe (Tabelle 32).

Tab. 32: „Ereignisbezogene“ Diagnostik bei Erstaufnahme bei Patienten mit und ohne Fieber vor Therapie (I1)

Fieber vor I1		Ereignisse
nein	N Gruppiertes Median	71 1,05
ja	N Gruppiertes Median	26 2,79
Statistischer Test	Mann-Whitney-U	307,50
Ergebnis	Exakte Signifikanz (2-seitig)	0,00

Bei den Verlaufskontrollen unterschied sich der Diagnostikumfang in den beiden Gruppen „Fieber vor Therapie“ und „kein Fieber vor Therapie“ nicht signifikant (Anlage 5.80)

5.4.2.3 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach Indikationsstellung bei Patienten mit Fieber vor Therapie (Induktion 1)

(Anlagen 5.81, 5.82 auf beigefügter CD)

In den Gruppen „Fieber vor Therapie“ und „kein Fieber vor Therapie“ unterschied sich die Häufigkeit der von der Norm abweichenden bzw. pathologischen Befunde bei den Screeninguntersuchungen nicht signifikant (Anlage 5.81). Bei der „ereignisbezogenen“ Diagnostik wurden bei Patienten mit „Fieber vor Therapie“ signifikant ($p=0,00$) mehr abweichende/pathologische Befunde erfasst als bei den fieberfreien Patienten (Tabelle 33).

Tab. 33: „Ereignisbezogene“ abweichende/path. Befunde bei Erstaufnahme bei Patienten mit und ohne Fieber vor Therapie (I1)

Fieber vor I1		Ereignisbez. abw./path Befunde
nein	N Gruppiertes Median	71 0,31
ja	N Gruppiertes Median	26 1,55
Statistischer Test	Mann-Whitney-U	442,00
Ergebnis	Exakte Signifikanz (2-seitig)	0,00

Bei den Verlaufskontrollen unterschied sich die Häufigkeit der von der Norm abweichenden bzw. pathologische Befunde in den beiden Gruppen „Fieber vor Therapie“ und „kein Fieber vor Therapie“ nicht signifikant (Anlage 5.82).

5.4.3 Leukopeniedauer

5.4.3.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde in den einzelnen Behandlungsabschnitten bei unterschiedlicher Leukopeniedauer

(Anlage 5.84 und 5.85 auf beigefügter CD)

Bei der Gegenüberstellung der Gruppen mit einer Leukopeniedauer von < 20 Tagen und ≥ 20 Tagen ergibt sich für den Diagnostikumfang nur für die Induktion 2 (I2) ein signifikanter Unterschied. Dabei ist in der Gruppe mit einer Leukopeniedauer von ≥ 20 Tagen der Diagnostikumfang signifikant größer (p=0,04) (Tabelle 34). Das war bei den Behandlungsabschnitten Induktion 1 (I1), Konsolidierung 1 (K1) und Konsolidierung 2 (K2) nicht der Fall (Anlage 5.84).

Tab. 34: Untersuchungen bei Patienten mit unterschiedlicher Leukopeniedauer in I2

Leukopeniedauer I2		Diagnostik I2
<20d	N Gruppiertes Median	15 3,00
≥20d	N Gruppiertes Median	17 5,75
Statistischer Test	Mann-Whitney-U	73,00
Ergebnis	Exakte Signifikanz (2-seitig)	0,04

Hinsichtlich der Häufigkeiten abweichender/pathologischer Befunde in Beziehung zur Leukopeniedauer ergeben sich für alle Behandlungsabschnitte keine signifikanten Unterschiede (Anlagen 5.84, 5.85 auf beigefügter CD).

5.4.3.2 Diagnostikumfang nach Indikationsstellung in Bezug zur Leukopeniedauer

(Anlage 5.86 auf beigefügter CD)

Bei der Gegenüberstellung der Gruppen mit einer Leukopeniedauer von < 20 Tagen vs. ≥ 20 Tagen ergibt sich, für den nach Indikationsstellung unterteilten Diagnostikumfang, für die Screeninguntersuchungen in der 2. Induktionstherapie mit einem p-Wert von 0,05 eine nahezu signifikante Vermehrung der Screeninguntersuchungen für die Patienten mit einer Leukopeniedauer > 20 Tage (Tabelle 35).

Tab. 35: Screeninguntersuchungen I2 bei Patienten mit unterschiedlicher Leukopeniedauer

	Leukopeniedauer I2	N	Gruppiertes Median	Mann-Whitney-U	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Screening I2	<20d	15	0,46	82,50	0,05
	≥20d	17	1,17		

Bei den Patienten mit einer Leukopeniedauer < 20 Tage ergibt sich im Gegensatz zu den länger in Leukopenie verbleibenden Patienten in der Anzahl der Screeninguntersuchungen der 2. Konsolidierung ein signifikanter (p=0,03) Mehraufwand an durchgeführten Untersuchungen (Tabelle 36).

Tab. 36: Screeninguntersuchungen K2 bei Patienten mit unterschiedlicher Leukopeniedauer

	Leukopeniedauer K2	N	Gruppiertes Median	Mann-Whitney-U	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Screening K2	<20d	17	0,53	66,00	0,03
	≥20d	13	0,08		

In den Behandlungsabschnitten I1 und K1 war der Diagnostikumfang bei den Screeninguntersuchungen ohne Beziehung zur Leukopeniedauer. Für die Indikationsstellungen „ereignisbezogene“ Diagnostik bzw. für die Verlaufskontrollen ergab sich in allen Behandlungsabschnitten (I1, I2, K1, K2) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Untersuchungen bei der Betrachtung der Leukopeniedauer (Anlage 5.86).

5.4.3.3 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach Indikationsstellung in Bezug auf die Leukopeniedauer

(Anlage 5.87 auf beigefügter CD)

Die Anzahl der Screeninguntersuchungen mit abweichenden/pathologischen Befunden war bei Patienten mit einer Leukopeniedauer < 20 Tage in der 2. Konsolidierung signifikant größer ($p=0,02$) als bei den Patienten mit einer Leukopeniedauer ≥ 20 Tage (Tabelle 37).

Tab. 37: Screeninguntersuchungen mit abweichenden/path. Befunden K2 bei Patienten mit unterschiedlicher Leukopeniedauer

	Leukopeniedauer K2	N	Gruppiertes Median	Mann-Whitney-U	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Screening abw./path. K2	<20d	17	0,38	71,50	0,02
	≥ 20 d	13	0,00		

Für die Screeninguntersuchungen der Behandlungsabschnitte Induktion 1, Induktion 2 und Konsolidierung 1 sowie für die Indikationsstellungen „ereignisbezogene“ Diagnostik und Verlaufskontrollen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Anzahl abweichender/pathologisch veränderter Befunde in Bezug auf die unterschiedliche Leukopeniedauer (Anlage 5.87).

5.4.4 Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsabschnitten

5.4.4.1 Diagnostikumfang und Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde in Bezug auf das Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsabschnitten

(Anlage 5.88 auf beigefügter CD)

Der zahlenmäßige Umfang der apparativen Diagnostik war in allen Behandlungsabschnitten (Induktion 1 (I1), Induktion 2 (I2), Konsolidierung 1 (K1) und Konsolidierung 2 (K2) unabhängig vom jeweiligen Therapieergebnis (CR, PR, NR/R). Die Unterschiede zwischen den Ergebnisgruppen der Therapie waren nicht signifikant (Anlage 5.88). Mit einer Einschränkung für die 2. Konsolidierung trifft diese Aussage auch für die Häufigkeit der erfassten abweichenden/pathologischen Befunde zu. In der 2. Konsolidierung fällt auf, dass bei Patienten mit dem Therapieergebnis „Blastenpersistenz“ bzw. „Rezidiv“ (NR/R) die Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde gegenüber den Häufigkeiten bei den übrigen Therapieergebnissen mit deutlichem Trend ($p=0,08$) vermehrt ist (Tabelle 38).

Tab. 38: Abweichende/path. Befunde in K2 bei Patienten mit unterschiedlichen Therapieergebnissen

Therapieergebnis K2	N	Gruppiertes Median	Mann-Whitney-U	Exakte Signifikanz (2-seitig)
CR	17	1,17	71,50	0,08
PR	6	0,75		
NR/R	6	3,33		

5.4.4.2 Diagnostikumfang nach Indikationsstellung in Bezug auf das Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsabschnitten

(Anlage 5.89 auf beigefügter CD)

In den einzelnen Behandlungsabschnitten ist in ihrem zahlenmäßigen Umfang eine zweimalige Verknüpfung der Indikationsstellung mit dem Therapieergebnis erkennbar. Dies betrifft die „ereignisbezogenen“ Diagnostikmaßnahmen in den Induktionen 1 + 2. In Induktion 2 war ein signifikantes ($p=0,04$) Hervortreten der „ereignisbezogenen“ Diagnostik bei den Patienten mit einer kompletten Remission nach der 2. Induktionstherapie auffällig (Tabelle 39).

Tab. 39: „Ereignisbezogene“ Diagnostik in I2 bei Patienten mit unterschiedlichen Therapieergebnissen

Therapieergebnis I2	N	Gruppiertes Median	Kruskall-Wallis/ Chi-Quadrat	Asymptomatische Signifikanz
CR	12	4,14	6,46	0,04
PR	12	1,57		
NR/R	4	2,25		

In der Induktion 1 verdeutlichte sich dies als Trend ($p=0,09$) (Tabelle 40).

Tab. 40: „Ereignisbezogene“ Diagnostik in I1 bei Patienten mit unterschiedlichen Therapieergebnissen

Therapieergebnis I1	N	Gruppiertes Median	Kruskall-Wallis/ Chi-Quadrat	Asymptomatische Signifikanz
CR	32	3,00	4,91	0,09
PR	23	2,00		
NR/R	16	2,50		

Für Screeninguntersuchungen und Verlaufskontrollen der Behandlungsabschnitte Induktion 1 und 2 ergab sich ebenso wie für alle 3 Indikationsstellungen (Screening, „ereignisbezogene“ Diagnostik, Verlaufskontrollen) der Behandlungsabschnitte Konsolidierung 1 und 2 keine Beziehung zwischen dem Diagnostikumfang und dem Therapieergebnis (Anlage 5.89).

5.4.4.3 Häufigkeit abweichender/pathologischer Befunde nach Indikationsstellung in Bezug auf das Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsabschnitten

(Anlage 5.90 und 5.91 auf beigefügter CD)

In den einzelnen Behandlungsabschnitten waren die Häufigkeiten der erhobenen abweichenden/pathologischen Befunde, die bei den 3 Untersuchungsindikationen (Screening, „ereignisbezogene“ Diagnostik, Verlaufskontrollen) verzeichnet wurden, nicht mit der Art des Therapieergebnisses verknüpft (Anlage 5.90 und 5.91).

6. Diskussion

Teil A: Beschreibende Analyse der apparativen Diagnostik

Die in der Arbeit vorgenommenen beschreibenden Analysen der apparativen Diagnostik bei einer Gruppe von AML-Patienten (bestehend aus 43 Patienten \leq 60 Jahre und 54 Patienten $>$ 60 Jahre) basiert auf einem zweistufigen Vorgehen. Am Beginn stand die summarische Erfassung aller apparativen diagnostischen Maßnahmen (außer Elektrokardiogramme), die bei diesen Patienten in einem definierten Behandlungszeitraum durchgeführt wurden. Dieser Zeitraum setzte sich aus den zusammengefassten Behandlungsabschnitten Induktion 1, Induktion 2, Konsolidierung 1 und Konsolidierung 2 zusammen. Bedingt durch den Verlauf bzw. das Ergebnis der Therapie war die Größe der Patientengruppe in den einzelnen Behandlungsabschnitten unterschiedlich. Dies wurde in einer anschließenden getrennten Betrachtung der einzelnen Behandlungsabschnitte berücksichtigt. Die Datenerhebung erfasst bei den einzelnen Untersuchungen in qualitativer Differenzierung auch den jeweiligen Anteil der von der Norm abweichenden bzw. pathologischen Befunde. Alle Erhebungen wurden darüber hinaus einer Altersdifferenzierung (\leq 60 Jahre vs. $>$ 60 Jahre) unterzogen.

Die Veranlassung der Untersuchungen wurde in 3 Indikationsstellungen unterteilt: Screening, „ereignisbezogene“ Diagnostik und Verlaufskontrollen. In der Gruppierung nach diesen Indikationsstellungen ergibt sich bei der summarischen Betrachtung des Gesamtzeitraums folgendes Bild:

1. Betrachtung des Gesamtzeitraums

1.1 Screening

Bei der Betrachtung des Gesamtbeobachtungszeitraums ist für die Indikationsstellung Screening folgendes festzustellen:

Die mit reiner Screeningindikation durchgeführten Untersuchungen von Röntgen Thorax, Röntgen Nasennebenhöhlen, Sonographie Abdomen, Echokardiographie, und Lungenfunktionsuntersuchung machen im Gesamtzeitraum der Beobachtung 24,6% aller apparativen diagnostischen Untersuchungen aus. Ihre Durchführung im Vorfeld der Therapie ist erforderlich, um die therapeutische Belastbarkeit des Patienten zu überprüfen. Zwei Aussagen sind prätherapeutisch durch die apparative Diagnostik vordergründig zu treffen:

Zum einen ist es der Ausschluss einer floriden Infektion bzw. eines Infektfokus und zum anderen ist es die Frage der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit.

Die immunkompromittierte Gesamtsituation der Leukämie Patienten prädisponiert diese für opportunistische Infektionen, welche im Rahmen hämatologischer Erkrankungen mit einer erhöhten Inzidenz auftreten (Denning 1998; Latge 1999). Diese können Mortalitätsraten bis 90% aufweisen (Jantunen et al. 2002). Aus diesem Grund sind die Frühdiagnostik und die frühzeitige Einleitung einer Therapie von besonderer Wichtigkeit (Kami et al. 2001; Maschmeyer et al. 2003). Der Ausschluss derartiger infektiöser Prozesse vor Beginn einer Leukämietherapie ist unabdingbar. Neben der hämatologischen Erkrankung sind aber auch Vorschädigungen von Organen (z.B. Lungentuberkulose oder chronische Sinusitiden) ein prädisponierender Faktor für einen Pilzbefall. Dass ein solcher in 25-30% der Fälle symptomlos verläuft (Denning 1998), unterstreicht zusätzlich die Sinnhaftigkeit der Röntgenuntersuchungen von Thorax und Nasennebenhöhlen.

Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Untersuchungen unterschiedlicher quantitativer Wertigkeit zusammengefasst sind, ist es in der eigenen Untersuchung bemerkenswert, dass das Screening für die Röntgenuntersuchung des Thorax 55,6% abweichende/pathologische Befunde ergab. Für die Nasennebenhöhlen waren es 31,5%. Während die Einbeziehung der Thoraxaufnahme in das Screeningprogramm allgemeiner Standard ist, ist dies für die Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen nicht der Fall (Dohner et al. 2009). Die röntgenologische Erfassung eines latenten Gefährdungspotentiales auch außerhalb von interventionell erforderlichen Röntgenuntersuchungen der Nasennebenhöhlen durch das Screening ist von Wert.

Die Berücksichtigung der Sonographie des Abdomens im prätherapeutischen Screening erhält durch den ebenfalls hohen Anteil erhobener abweichender/pathologischer Befunde (65,3%) ihre Berechtigung.

Der Erhebung des Echokardiographieausgangsbefundes vor Beginn einer Leukämietherapie kommt eine spezifische Notwendigkeit zu. Wie in einer Vielzahl von Datenerfassungen zum Ausdruck gebracht wird (Von Hoff et al. 1979; Olsen und Mushlin 1990; Zucchi und Danesi 2003; Horacek et al. 2005; Kruger und Wojnowski 2006), spielt die Kardiotoxizität als wesentliche Nebenwirkung der Anthrazykline als Bestandteil der Leukämietherapie eine wesentliche Rolle. Obgleich Anderlini (1995) in einer großangelegten Patientenuntersuchung die Wahrscheinlichkeit einer

Idarubicin verursachten Kardiomyopathie für kumulative Dosen von 150 - 290mg/m² bei lediglich 5% seiner an AML bzw. MDS erkrankten Patienten feststellte, geht man mittlerweile davon aus, dass ein zusätzliches Vorliegen bestimmter Risikofaktoren die Bereitschaft zur Entwicklung einer medikamentösen Schädigung des Herzens begünstigt. Darunter zählen neben einem Alter über 70 Jahre, die arterielle Hypertonie sowie bereits bestehende Herzerkrankungen (Kruger und Wojnowski 2006). In unserem Patientenkollektiv erhielten 54,8% der Patienten eine initiale Echokardiographie. Der prozentuale Anteil abweichender/pathologisch veränderter Befunde lag dabei mit 58,7% auf einem relativ hohen Niveau. Auch hier sind zwar qualitativ unterschiedliche Befunde zusammengefasst, deren Kenntnisse sind jedoch für eine gegebenenfalls weitere diagnostische Verfolgung im Therapieverlauf von Bedeutung.

88,5% aller durchgeführten Lungenfunktionsprüfungen wurden im Rahmen des Screenings zur Beurteilung der pulmonalen Situation durchgeführt. Der Anteil von 40,7% abweichender/pathologischer Veränderungen ist dabei beträchtlich. Ein Augenmerk auf die Lungenfunktion im Verlauf ist auch aufgrund der bekannten pulmonalen Toxizität bestimmter Chemotherapeutika z.B. Cytarabin (Forghieri et al. 2007) erforderlich.

1.2 „Ereignisbezogene“ Diagnostik

Wie im Abschnitt 4.2.3 (S.17) dargestellt, wird die gesamte Diagnostik, welche im Behandlungsverlauf aufgrund eines breiten Spektrums von aufgetretenen symptomatischen Befunden und Vorkommnissen veranlasst wurde als „ereignisbezogene“ Diagnostik zusammengefasst.

Von allen im Gesamtverlauf erfassten Untersuchungen waren 51,7% „ereignisbezogen“. Ohne eine konkrete Ursachendifferenzierung der „Ereignisse“ vorzunehmen, ist es aber so, dass in der speziellen Situation der Leukämiebehandlung febrile Komplikationen sowie Infektionen vornehmlich im Zeitraum der posttherapeutischen Neutropenie im Vordergrund stehen. Studien zufolge entwickeln durchschnittlich 85% der Patienten mit akuter Leukämie im Rahmen der induktiven Chemotherapie Infektionen und/oder Fieber in Neutropenie, wobei jedoch lediglich ca. 50% als definitive Infektionen nachweisbar sind (Buchheidt et al. 2003).

Unabhängig von der Kenntnis der Ursache für die abweichenden/pathologischen Befunde fällt auch in der eigenen Datenerhebung eine Diskrepanz zwischen der

Anzahl der „ereignisassoziiert“ veranlassten Untersuchungen und dem damit verbundenen eher niedrigen Prozentsatz abweichender/pathologischer Befunde auf (51,7% „ereignisassoziierte“ Untersuchungen weisen in 64,4% der Fälle abweichende/pathologische Veränderungen auf). Zum einen gibt es Ereignisse bei denen die nachfolgende Diagnostik Ausschlusscharakter hat (z.B. Röntgenuntersuchung nach Sturz) zum anderen ist aber die Erfassbarkeit der Ereignisse für die apparative Diagnostik nicht zwangsläufig gegeben. So kann z.B. der Nachweis von Infektionen oder eines Infektfokus nur über mikrobiologische und serologische Untersuchungen möglich sein. Für das Fehlen von Befundabweichungen bei den Röntgenuntersuchungen spielt insbesondere bei Leukämiepatienten das in der Aplasiaphase nach Therapie häufig auftretende Fieber unbekanntes Ursprungs (FUO) eine wichtige Rolle (Maschmeyer et al. 2003). Bei einer 1994 veröffentlichten Studie von Link et al. (1994) mit über 1500 febrilen neutropenischen Patienten lag der Anteil der Erkrankten mit FUO bei ca. 51%, wohingegen die übrigen Patienten an mikrobiologisch oder klinisch dokumentierten Infektionen einschließlich Lungeninfiltraten litten. Dies belegt die Tatsache, dass bei Leukämiepatienten mit Fieber in Neutropenie eine infektiöse Ursache mit der bildgebenden oder apparativen Diagnostik insgesamt häufig nicht zu erfassen ist.

1.3. Verlaufskontrollen

Verlaufskontrollen sind notwendig, um Verbesserungen oder Verschlechterungen der Befunde zu erfassen. In der eigenen Datenerhebung fielen im Gesamtzeitraum 23,7% aller apparativen Untersuchungen auf Verlaufskontrollen. Für die Röntgenuntersuchungen des Thorax waren es 32,6%. Auffällig dabei sind die jeweils hohen Anteile beschriebener Abweichungen vom Normalbefund bzw. pathologischer Befunde (Durchschnittswert für alle Untersuchungen 90,0%, für die Röntgenuntersuchungen des Thorax 91,4%). Daten aus der Literatur liegen zum Vergleich nicht vor. Mit Blick auf den konstant hohen Prozentsatz abweichender/pathologischer Befunde stellt sich die Frage der adäquaten Sequenz der Verlaufskontrollen. Allgemein hat die Untersuchungssequenz bei Verlaufskontrollen das Ziel Therapiesicherheit zu gewährleisten. Sowohl das Dokumentieren der Entwicklung von Ausgangsbefunden als auch das rechtzeitige Erfassen von Komplikationen bedingen oft kurze Untersuchungsintervalle, was qualitativ mit einem Fortbestehen der Abweichung oder des pathologischen

Befundes der Voruntersuchung verknüpft ist. Besonders in der Phase der Neutropenie ist mit fulminanten Verläufen oftmals tödlich endender Infektionen zu rechnen (Cornely et al. 2008), was zur Erfassung im Vorfeld einer sorgsamsten Überwachung unter Einbeziehung aller diagnostischer Möglichkeiten bedarf. Den Verlaufskontrollen kommt damit eine Art strategische Bedeutung zu, die weit über der eines formalen „Gesund-Kontrollierens“ liegt. Diese Wertung impliziert jedoch die Bedingung, dass jede Veranlassung einer Verlaufskontrolle eine konkrete Überlegung zur Grundlage haben muss.

2. Betrachtung der einzelner Zeitabschnitte der AML-Behandlung (Induktionen, Konsolidierungen)

Während die summarischen Ergebnisse des Gesamtzeitraums nur ein statisches Bild vermitteln, wird bei Betrachtung der einzelnen Behandlungsabschnitte auch eine Dynamik erkennbar. Darüber hinaus ist es möglich, durch die Kenntnis der Anzahl, der in den einzelnen Behandlungsabschnitten eingeschlossenen Patienten den Durchschnittswert Untersuchungen pro Patient (U/P) im jeweiligen Behandlungsabschnitt zu benennen. Dieser Wert kann als Untersuchungsichte angesehen werden, auch wenn dem Begriff „Behandlungsabschnitt“ keine normierten Zeiträume zugrunde liegen, und er sich in bestimmtem Maße unabhängig von der konkreten Dauer qualitativ definiert (Zeitraum zwischen Aufnahme und Beendigung der stationären Betreuung).

Betrachtet man die Induktionsphase 1 dann wird erkennbar, dass hier der Schwerpunkt der apparativen Diagnostik liegt. In den drei Indikationsstellungen erfolgten in diesem Zeitraum 1115 Untersuchungen, was einem Anteil von 64,5% der Gesamtzahl aller 1728 Untersuchungen entspricht.

Abweichende bzw. pathologische Befunde waren in I1 bei 69,3% aller Untersuchungen zu verzeichnen. Die Dominanz des Umfangs der apparativen Diagnostik in I1 begründet sich zweifach: Zum einen trägt die umfangreiche Primärdiagnostik vor Beginn der 1. Induktion dazu bei, und zum anderen ist es die besonders belastete hämatopoetische Situation in diesem Behandlungsabschnitt mit einem Bestehen der Leukämie und der dazukommenden posttherapeutischen Neutropenie mit erhöhter Infektanfälligkeit (Gangat et al. 2004; Malagola et al. 2008), was wiederum zu einem vermehrten Auftreten diagnostikintensiver Ereignisse führt.

Insgesamt resultiert daraus die mit Abstand höchste Untersuchungsdichte in diesem Behandlungsabschnitt. Bei Zusammenfassung aller Indikationsstellungen beträgt diese in I1 durchschnittlich 11,5 apparative Untersuchungen pro Patient (U/P). Dagegen sind es in I2 5,3 apparative Untersuchungen pro Patient (U/P), in K1 6,3 apparative Untersuchungen pro Patient (U/P) und in K2 4,3 apparative Untersuchungen pro Patient (U/P). Die Verringerung der durchschnittlichen Untersuchungszahlen in den Behandlungsabschnitten I2, K1 und K2 geht aber auch einher mit Veränderungen bei den zahlenmäßigen Anteilen, die hier jeweils auf die drei Indikationsstellungen entfallen. Während der Anteil des prätherapeutischen Screenings von 31,7% in I1 in den nachfolgenden Behandlungsabschnitten um ca. 20% abfällt (I2: 13,0%; K1: 11,7%; K2: 9,3%), erhöht sich der Anteil der „ereignisbezogenen“ Diagnostik von 45,6% in I1 in den nachfolgenden Behandlungsabschnitten um rund 20% (I2: 65,1%; K1: 61,3%; K2: 63,6%). Die Anteile der Verlaufskontrollen bleiben dagegen konstant mit einer Tendenz zur Zunahme (I1: 22,7%; I2: 21,9%; K1: 27,0%; K2: 27,1%).

Betrachtet man in analoger Weise das Verhalten der prozentualen Häufigkeiten abweichender/pathologischer Befunde, dann zeigt sich folgendes Bild: Bei Zusammenfassung aller Indikationsstellungen beträgt der Prozentsatz abweichender/pathologischer Befunde in I1 69,3% (773/1115). Dieser bleibt dann in I2 und K1 mit 67,5% und 63,8% auf etwa gleichem Niveau und liegt lediglich in K2 mit 55,8% um rund 10% niedriger.

Bei getrennter Betrachtung der Indikationsstellungen unterliegt dieser Wertverlauf bestimmten Modifikationen. Für die Screeninguntersuchungen werden in I1, K1 und K2 etwa gleich hohe Prozentsätze abweichender/pathologischer Befunde registriert (51,4%, 54,1% und 58,3%). In I2 lag dieser Prozentsatz mit 27,3% jedoch deutlich niedriger. Bei den Verlaufskontrollen war das Wertverhalten bei insgesamt höheren Prozentsätzen ähnlich. Hier betragen die Prozentsätze abweichender/pathologischer Befunde in I1 91,7%, in K1 88,2% und in K2 97,1%. In I2 war auch in dieser Indikationsstellung der Prozentsatz der abweichenden/pathologischen Veränderung mit 78,4% am niedrigsten. Anders aber stellt sich die Situation für die Indikationsstellung „ereignisbezogener“ Diagnostiken dar. Hier fällt der Anteil abweichender/pathologischer Befunde in I2 zwar ebenfalls ab von 74,6% in I1 auf 53,6% jedoch bleibt dieser Wert in K1 mit 54,9% etwa konstant und erreicht dann in K2 mit 37,8% seinen niedrigsten Wert.

Zieht man die Untersuchungsdichte und den Prozentsatz abweichender/pathologischer Befunde der „ereignisbezogenen“ Diagnostik als Surrogatparameter für die Stabilität des Behandlungsverlaufs heran, sind I2 und K2 stabilere Verläufe zu unterstellen als I1 und K1, wobei sich die Situation für K2 am günstigsten darstellt: niedrigste Untersuchungsdichte, niedrigster Prozentsatz abweichender/pathologischer Befunde in der „ereignisbezogenen“ Diagnostik (Tabelle 27, S. 70).

3. Abgeleitete Aspekte der Ergebnisdarstellung

Als aus der Datenerfassung abzuleitende Aspekte wurden in die Betrachtung eingeschlossen: die Häufigkeitshierarchie der einzelnen Untersuchungsarten in den jeweiligen Behandlungsabschnitten, eine Kategorisierung der apparativen Untersuchungen mit Zuordnung von Untersuchungshäufigkeiten und prozentualem Anteil abweichender/pathologischer Befunde sowie die Feststellung von Häufigkeitsunterschieden der einzelnen Indikationsstellungen in den Behandlungsabschnitten.

Hinsichtlich der Häufigkeitshierarchie in den einzelnen Behandlungsabschnitten ist eine hohe Übereinstimmung festzustellen (Tabelle 21, S. 53). Einen wesentlichen Anteil daran hat die standardisierte Diagnostikstruktur der Leukämiebehandlung sowohl im prätherapeutischen Bereich (Therapieprotokolle #33, #61 und Protokolle #38 und #45 der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie; Dohner et al. 2009) als auch im Falle des Ereignisses „Fieber“ bzw. „Fieber in Neutropenie“ (Link et al. 2001). Beispielhaft dafür sei die für dieses Ereignis obligate Röntgenaufnahme des Thorax genannt, die konstant in allen 4 Behandlungsabschnitten die Spitzenposition innehat mit prozentualen Anteilen am Gesamtumfang der apparativen Diagnostik von I1: 54,3%, I2: 69,2%, K1: 67,9%, K2: 72,9%. Andererseits zeigt die anteilmäßig in allen Behandlungsabschnitten weitgehend konstante Durchführung speziell ausgerichteter Untersuchungen, dass das Ereignisspektrum in den einzelnen Behandlungsabschnitten insgesamt sehr ähnlich ist. Das verdeutlichen z.B. die Indikationsstellungen für die Röntgenuntersuchungen des Skeletts (I1: 1,3%; I2: 3,0%; K1: 3,2%; K2: 2,3%) oder die CT-Diagnostik von Thorax bzw. Schädel (I1: 2,4% bzw. 2,3%; I2: 1,8% bzw. 2,4%; K1: 2,2% bzw. 1,9%; K2: 0,8% bzw. 1,6%).

Die Kategorisierung der apparativen Untersuchungen verdeutlicht das besondere Gewicht der radiologisch bildgebenden Diagnostik (Tabelle 23, S. 63).

Ohne Relativierung der Wertigkeit der anderen Untersuchungskategorien bauen in überwiegendem Maße sowohl die prätherapeutische Diagnostik als auch die „ereignisbezogene“ Diagnostik auf der radiologisch bildgebenden Diagnostik auf.

Die Häufigkeiten der einzelnen Indikationsstellungen in den jeweiligen Behandlungsabschnitten und ihre zahlenmäßigen Veränderungen sind einerseits abhängig vom planmäßigen Untersuchungsprogramm andererseits aber auch vom klinischen Verlauf des jeweiligen Behandlungsabschnitts. Das quantitative Verhalten der Indikationsstellung „ereignisbezogene“ Diagnostik kann als Surrogatparameter der Stabilität des klinischen Verlaufs gelten.

Teil B: Beziehungen der apparativen Diagnostik zu Erkrankungs- und Verlaufsmerkmalen

1. Patientenalter

Der Therapieverlauf bei akuter myeloischer Leukämie wird neben Grunderkrankungsmerkmalen auch mitbestimmt durch die physiologische oder pathophysiologische Situation der Patienten. So geht das zunehmende Alter der Patienten mit einer Verminderung der physiologischen Reserven bzw. der Belastbarkeit einher bei gleichzeitiger Zunahme der Komorbidität. Dieser Aspekt ist für die Leukämietherapie von großer Bedeutung. Ferrara et al. (1998) und Aymara et al. (2004) zeigen auf, dass bei AML Patienten > 60 Jahre ein schlechterer Gesamtzustand, eine höhere Anzahl an Komorbiditäten und eine Vielzahl von Organdysfunktionen deutlich häufiger sind. Sie betonen auch die Wichtigkeit der Erfassung dieser Veränderungen, was nicht zuletzt für die Wahl des Therapieprotokolls von Bedeutung ist. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach einer Altersdifferenzierung bei AML-Patienten im Umfang der Screeninguntersuchungen, zumal die altersspezifische Inzidenz der AML weiter ansteigt (Wedding und Höffken 2001, Ferrara und Pinto 2007).

Die eigene Datenerfassung geht der Frage nach, ob Unterschiede im Umfang der apparativen Diagnostik bzw. in deren Ergebnissen mit abweichenden/pathologischen Befunden feststellbar werden, wenn die Patientengruppe in Patienten ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre unterteilt wird. Die Altersdifferenzierung (≤ 60 Jahre und > 60 Jahre) ist durch die Therapieprotokolle, welche für beide Altersklassen unterschiedlich sind, vorgegeben. Für die in diese Untersuchung eingeschlossenen

Patienten ergab sich als medianes Alter für die jüngere Gruppe 50 Jahre, für die ältere Gruppe 69 Jahre.

Betrachtet man dazu den Gesamtzeitraum als Ganzes ohne und mit Differenzierung nach der Indikationsstellung, so ergeben sich für die Untersuchungshäufigkeiten und die Prozentsätze abweichender/pathologischer Befunde keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Dieses Bild ändert sich jedoch wenn man nur die einzelnen Behandlungsabschnitte ohne und mit Differenzierung nach Indikationsstellungen betrachtet. Hier werden Unterschiede im Behandlungsabschnitt Induktion 2 deutlich. In diesem Abschnitt ist bei zusammenfassender Betrachtung aller Indikationsstellungen sowohl der Umfang als auch der Anteil abweichender/pathologischer Befunde in der Patientengruppe > 60 Jahre signifikant vermehrt. Bei der Differenzierung nach Indikationsgruppen zeigt sich, dass dieser Unterschied vor allem durch den Umfang der „ereignisbezogenen“ Diagnostik entsteht. Zwar ist bei dieser Indikationsstellung der Umfang der Diagnostik bei Patienten > 60 Jahre nur als Trend vermehrt ($p=0,07$), hinsichtlich des Anteils abweichender/pathologischer Befunde ist der Unterschied jedoch signifikant ($p=0,02$). Dieses Ergebnis kann als Ausdruck dafür angesehen werden, dass die Belastungen einer 2. Induktion von Patienten > 60 Jahre weniger gut toleriert werden als von den jüngeren Patienten. Die große Anzahl von Ereignissen und apparativer Diagnostik in deren Gefolge ist in Induktion 2, im Vergleich mit Patienten ≤ 60 Jahre, nicht mit verringerten Prozentsätzen von kompletter und partieller Remission verbunden (Anlage 4.3 auf beigefügter CD). Angemerkt sei, dass die verwendeten Protokolle in ihrer Ausgestaltung der Altersdifferenzierung Rechnung tragen (Anlagen 2.2-2.6 auf beigefügter CD). In einem eher allgemeinen Sinn bestätigen die Ergebnisse der Arbeit darüber hinaus die Feststellung Schulers et al. (2006), dass das numerische Alter für eine Risikostratifizierung der AML-Behandlung nicht ausreicht. Eine Übertragung des in der Geriatrie validierten Assessments auf die AML-Behandlung scheint sinnvoll (Schuler et al. 2006). Neben Faktoren wie Mobilität, Kognition, Ernährung, Depression sowie die soziale Situation könnten dezidierte patientenspezifische Angaben helfen ein optimales individuelles Therapieregime für die, an einer akuten Leukämie erkrankten Personen über 60 Jahre zusammenzustellen (Schuler et al. 2006, Craig und Schiller 2008).

In der Literatur findet man unterschiedliche Ansichten über die Wahl des Therapieregimes bei älteren, insbesondere über 60 jährigen, AML-Patienten. So

wird beispielsweise in Publikationen von Pulssoni et al. (2004) und Kantarajian et al. (2006) die intensive Chemotherapie für die Patienten > 60 Jahre als eine Therapie mit zu hoher Belastung beschrieben und wegen der damit einhergehenden erhöhten Mortalität eher abgelehnt mit Blickwendung zu den mildereren eher supportiven Therapiemaßnahmen. Andere Autoren hingegen präferieren auch bei den älteren Patienten aufgrund der in Studien veröffentlichten höheren Überlebensrate die Durchführung der intensiven Chemotherapie (Büchner und Heinecke 1996; Juliusson et al. 2006).

2. Zytogenetische Befunde

Der prognostische Stellenwert der zytogenetischen Befunde für das Langzeitergebnis der AML-Therapie ist von vielen multizentrischen Studien belegt (Bloomfield et al 1998; Grimwade et al. 1998; Schlenk und Döhner 2000). Anders als in der üblicherweise zu verzeichnenden Zunahme zytogenetischer Veränderungen bei älteren Patienten (Schoch et al. 2001) ist in der hier beurteilten Patientengruppe die Verteilung der zytogenetischen Befunde in ihrer Häufigkeit insgesamt und in der Aufteilung auf Prognosegruppen zwischen den Patienten ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre nicht unterschiedlich (Anlage 6.1 auf beigefügter CD). Die hier betrachtete Frage ist die, inwieweit zwischen dem vom Karyotyp abhängigen Verlauf der AML und der begleitend erforderlichen apparativen Diagnostik Beziehungen feststellbar sind.

Was den zahlenmäßigen Umfang der apparativen Diagnostik betrifft, konnten in der Datenerfassung keine signifikanten Beziehungen zwischen Karyotyp und dem Umfang apparativer Diagnostik festgestellt werden. Es zeigt sich jedoch eine Häufung (als Trend belegt: $p=0,07$) von abweichenden/pathologischen Befunden in der Patientengruppe mit prognostisch ungünstigem Karyotyp. Damit in Einklang steht auch, dass in dieser Patientengruppe die Untersuchungszahlen für die Indikationsstellung Verlaufskontrollen erhöht sind ($p=0,06$) und die Verlaufskontrollen bei diesen Patienten gegenüber den Verlaufskontrollen bei Patienten mit prognostisch günstigem Zytogenetikbefund eine signifikante Häufung abweichender/pathologischer Befunde aufweisen ($p=0,03$). Dieses Ergebnis spricht dafür, dass unabhängig vom karyotypisch determinierten Langzeitergebnis der AML-Therapie in der initialen Behandlungssituation bei Patienten mit prognostisch ungünstigem Karotyp mit klinisch aufwendigeren Verläufen zu rechnen ist bzw. die

Behandlungsverläufe dieser Patienten mit einer höheren Komplikationsträchtigkeit assoziiert sein können.

3. Fieber vor Therapie

Das Merkmal „Fieber vor Therapie“ (vor Induktion 1) kann sowohl mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen als auch Ausdruck einer Infektion sein. Letztendlich ist aber das Ereignis „Fieber vor Therapie“ immer Anlass einer umfassenden Ursachensuche. Von unseren Patienten wiesen 26,8% vor Therapiebeginn febrile Temperaturen $\geq 38,3$ Grad auf. Bei den Patienten ≤ 60 Jahre waren es 30,2% und bei den Patienten > 60 Jahre 24,1%. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Die hier registrierte Häufigkeit febriler Temperaturen lässt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen vergleichen (Fanci et al. 2008). Nicht unerwartet ergab sich ein signifikant größerer Umfang der apparativen Diagnostik bei den Patienten mit „Fieber vor Therapie“ bei gleichzeitig signifikanter Vermehrung des prozentualen Anteils abweichender/pathologischer Befunde.

Bei der Betrachtung nach Indikationsstellungen war das Ereignis „Fieber“ in der Fiebergruppe zwangsläufig mit einem signifikant vermehrten Umfang der „ereignisbezogenen“ Diagnostik und einem signifikant vermehrten Anteil abweichender/pathologischer Befunden assoziiert. Eine prognostische Bedeutung für das Ergebnis der Leukämietherapie in der 1. Induktion war dem „Fieber vor Therapie“ nicht zuzuordnen. Für Patienten mit und ohne „Fieber vor Therapie“ war das Ergebnis gleich (Anlage 6.2 auf beigefügter CD)

4. Leukopeniedauer

Das Entstehen einer peripheren Neutropenie im Gefolge einer AML-Chemotherapie ist ein bewusst in Kauf genommener Effekt dieser Therapie. Die Verminderung der weißen Blutzellen ist ein Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen. Dauer der Leukopenie und Infektionsgefährdung sind dabei positiv korreliert. Auf die Leukopeniedauer bezogene Risikogruppierungen wurden in verschiedenen Publikationen unterteilt (Link et al. 2001; Buchheidt et al. 2003).

Bei der Betrachtung von Beziehungen zwischen der Leukopeniedauer und dem Umfang der apparativen Diagnostik und deren Befunde waren Unterschiede bei der Gegenüberstellung von Patientengruppen mit einer Leukopeniedauer < 20 Tage und ≥ 20 Tage teilweise festzustellen. Diese waren allerdings inkonsistent.

Zum einen war mit $p=0,05$ nahe der Signifikanzgrenze ein größerer Umfang der Screeninguntersuchungen in I2 bei Patienten mit einer Leukopeniedauer ≥ 20 Tage zu verzeichnen und zum anderen, dazu gegenläufig, zeigte sich ein signifikant ($p=0,03$) größerer Umfang der Screeninguntersuchungen in K2 bei Patienten mit einer Leukopeniedauer < 20 Tagen, welcher hier auch vergesellschaftet mit einem signifikant ($p=0,02$) größeren Anteil abweichender/pathologischer Befunde war.

Untersuchungsdaten der Indikationsstellung Screening können zudem nicht auf die Dauer der posttherapeutischen Neutropenie eines Behandlungsabschnitts bezogen werden, wozu vorzugsweise die Indikationsstellungen „ereignisbezogene“ Diagnostik und Verlaufskontrollen einen direkten Bezug haben. Das Fehlen einer positiven Beziehung zwischen zunehmender Leukopeniedauer und Umfang bzw. Ergebnissen von „ereignisbezogener“ Diagnostik und Verlaufskontrollen steht nicht in Einklang mit der Verknüpfung von langer Leukopeniedauer und vermehrter Infektanfälligkeit und damit zwangsläufig verbundener vermehrter apparativer Diagnostik.

Unserer Untersuchung lag als Kriterium der Leukopenie ein Wert von < 1 Gpt/l zugrunde. Für den Nachweis einer positiven Korrelation zwischen Leukopenie und Infektionshäufigkeit wurde von anderen Autoren als Grenze auch der Wert der neutrophilen Granulozyten $< 0,5$ Gpt/l herangezogen (Donowitz et al. 2001).

Ein zu beachtendes Ergebnis unserer Untersuchung ist die – wenn auch nur im Behandlungsabschnitt Induktion 1 – feststellbare positive Beziehung zwischen kurzer Leukopeniedauer und Therapieergebnis der Leukämie. Nach Induktion 1 war bei einer posttherapeutischen Leukopeniedauer < 20 Tage das Erreichen einer kompletten Remission signifikant häufiger ($p=0,01$) (Anlage 6.3 auf beigefügter CD). Ein gleichartiges Ergebnis war allerdings für die Therapieergebnisse in Induktion 2 und den Konsolidierungen 1 + 2 nicht zu registrieren (Anlagen 6.4-6.6 auf beigefügter CD).

5. Therapieergebnis in den einzelnen Behandlungsabschnitten

Allgemein stellt sich die Frage, ob das Therapieergebnis (CR, PR, NR/R) in den einzelnen Behandlungsabschnitten mit Unterschieden im klinischen Verlauf verknüpft ist, was wiederum auch zu Unterschieden im Umfang der apparativen Diagnostik bzw. ihrer Befunde führen kann.

In der eigenen Untersuchung schlossen Patienten ≤ 60 Jahre die 1. Induktionstherapie häufiger (als Trend belegt $p=0,09$) mit einer kompletten Remission

ab (54,3% vs. 36,1%), während bei den Patienten > 60 Jahre häufiger eine Blastenpersistenz bzw. ein Rezidiv zu verzeichnen war (33,3% vs. 11,4%) (Anlage 4.3 auf beigefügter CD). Nach der 1. und 2. Konsolidierung ergaben sich dann hochsignifikante Unterschiede ($p=0,00$) in den Therapieergebnissen der Gruppe OSHO \leq 60 Jahre und OSHO > 60 Jahre dergestalt, dass in der Patientengruppe \leq 60 Jahre in höheren Prozentsätzen eine komplette Remission erreicht wurde (K1: 76,0% vs. 42,1% und K2: 80,0% vs. 35,7%) (Anlage 4.3 auf beigefügter CD). Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Studien überein (Kantarjian et al. 2006; Craig und Schiller 2008), in denen die älteren Patienten (> 60 Jahre) je nach Therapieschema ein wesentlich schlechteres Therapieergebnis verzeichnen als die jüngeren Patienten (\leq 60 Jahre).

Was die Beziehungen zwischen Ergebnis der Leukämietherapie und Diagnostikumfang bzw. Art des Ergebnisses betrifft, lässt sich in der eigenen Untersuchung folgendes feststellen: In den Induktionen 1 und 2 zeigt sich bei Patienten, die eine komplette Remission erreichen, dass der Umfang der „ereignisbezogenen“ Diagnostik größer ist (in I1 nahe der Signifikanzgrenze ($p=0,09$), in I2 signifikant ($p=0,04$)). Dies ging jedoch nicht mit einem signifikanten Mehranteil abweichender/pathologischer Befunde einher. Eine Erklärung hierfür kann die Häufigkeit des Fiebers unklaren Ursprungs sein. Dass nur ein bestimmter Teil von Infektionen im Rahmen der AML-Therapie erfasst werden kann, ist belegt (Buchheidt et al. 2003; Courtney et al. 2007). Den Aspekt der apparativen Diagnostiken ohne fassbare Befunde und einem hohen Anteil kompletter Remissionen bei diesen Patienten beschreiben auch andere Untersucher (Link et al. 1994; Maschmeyer et al. 2003). Link et al. (1994) berichten über ein besseres Therapieergebnis bei Patienten mit Fieber unklaren Ursprungs im Vergleich zu Erkrankten mit nachweisbaren Infektionsherden. Das Kriterium „Fieber vor Therapie“ war in unserer Untersuchung ohne Beziehung zum Therapieergebnis (Anlage 6.2 auf beigefügter CD).

Eine Beziehung zwischen dem Therapieergebnis Blastenpersistenz bzw. Rezidiv und der Diagnostik zeichnete sich nur in Konsolidierung 2 ab, hier für den Anteil abweichender/pathologischer Befunde. Dieser war bei den Patienten mit einer Blastenpersistenz bzw. einem Rezidiv in Konsolidierung 2 nahe der Signifikanzgrenze vermehrt ($p=0,08$).

7. Schlussfolgerungen

Die begleitende apparative Diagnostik bei der Therapie einer akuten myeloischen Leukämie (AML) ist notwendiger Bestandteil der Leukämiebehandlung. Sie ist umfangreich. Ihre Durchführung muss objektiven Erfordernissen gerecht werden. Sachgerechte Indikationsstellungen sind erforderlich. Vermeidbare diagnostische Belastungen müssen ausgeschlossen werden. Die Erfordernisse und Notwendigkeiten für die apparative Diagnostik sind in den einzelnen Behandlungsabschnitten der Leukämie nicht gleich. Das bedingt Unterschiede bei der Verteilung der apparativen Diagnostik auf die einzelnen Behandlungsabschnitte. Die Primärdiagnostik vor Therapiebeginn und die klinisch komplexe Situation bedingen für den Behandlungsabschnitt Induktion 1 die größte Anzahl durchgeführter apparativer Untersuchungen sowohl absolut als auch pro Patient. In den Nachfolgeabschnitten (Induktion 2, Konsolidierung 1 und Konsolidierung 2) ist die Anzahl apparativer Untersuchungen pro Patient geringer. In diesen Abschnitten kann das quantitative Verhalten der Anzahl apparativer Untersuchungen pro Patient als Surrogatparameter für die Stabilität des klinischen Verlaufes angesehen werden. Die eine apparative Diagnostik auslösenden Ereignisse sind breit gefächert und in den einzelnen Behandlungsabschnitten in ihrem Spektrum vergleichbar. Bei den durchzuführenden Untersuchungen dominiert die konventionelle Röntgendiagnostik. Das Verhältnis zwischen therapeutischer Belastung und therapeutischer Belastbarkeit hat Einfluss auf die Häufigkeit des Eintritts diagnostikauslösender Ereignisse. Grenzwertige therapeutische Belastungen bedingen ein vermehrtes Auftreten. Insbesondere für Patienten über 60 Jahre ist die Identifikation der individuellen Belastungsgrenze von prognostischer Bedeutung. Signifikante Beziehungen zwischen bestimmten Erkrankungs- und Verlaufsmerkmalen und Umfang bzw. Ergebnis der begleitenden apparativen Diagnostik manifestieren sich nur teilweise, sind von unterschiedlicher Penetranz und nicht konstant über alle Behandlungsabschnitte zu verfolgen. Insgesamt stellt sich die begleitende apparative Diagnostik bei der Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie als essentieller Bestandteil dar, dessen Ausgestaltung in erster Linie durch standardisierte Vorgehensweisen (Primärdiagnostik, diagnostische Interventionen bei Fieber in Neutropenie) und ein breitgefächertes verlaufsassoziertes Ereignisspektrum bestimmt wird.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Adamson R, and Seiber S. 1981. Chemically induced leukemia in humans. *Environ Health Perspect* 39:93-103.
2. Al Ameri A, Koller C, Kantarjian H, Ravandi F, Verstovsek S, Borthakur G, Pierce S, Mattiuzzi G. 2009. Acute pulmonary failure during remission induction chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*.
3. Alibhai S. M, Brandwein J, Minden M. D, Leach M. 2009. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. *Cancer* 2009 Jul 1;115(13):2903-11.
4. Alcalai R, Ben-Yehuda D, Ronen I, Paltiel O. 2003. Ethnicity and prognosis in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*, 72 (2):127-134.
5. Alymara V, Tzouvara E, Vartholomatos G, Chaidos A, Tsiara S, Bourantas KL. 2004. A single-center, retrospective study of management and outcome of 45 elderly AML patients, diagnosed in 2001. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004 Sep;23(3):447-54.
6. Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC, Kantarjian HM, Andreeff M, Kornblau SM, O'Brien S, Mackay B, Ewer MS, Pierce SA et al. 1995. Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol*, 13(11): 2827-34.
7. Bassan R. 2002. Management of Infections in Patients with Leukemia. *Leukemia* 2002.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. 1976. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*, 33 (4):451-458.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1985): Proposed revised criteria of the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Int Med* 103: 626-629.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1985) Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 103(3):460-462.

11. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, Patil SR, Davey FR, Berg DT, Schiffer CA, Arthur DC, Mayer RJ. 1998. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res.* 1998 Sep 15;58(18):4173-9.
12. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. 2005. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann Oncol*, 16 (3):489-511.
13. Boyle P, Ferlay J. 2005. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*, 16 (3):481-488.
14. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, Vellenga E, De Greef GE, Jacky E, Van der Lelie J, Boogaerts MA, Lowenberg B. 2005. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*, 23 (9):1969-1978.
15. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. 2005. Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millennium. *Ann Oncol*, 16 (6):981-986.
16. Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA, Fätkenheuer G, Fuhr HG, Heussel G, Junghanss C, Karthaus M, Kellner O, Kern WV, Schiel X, Sezer O, Südhoff T, Szelényi H. 2003. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2003 Oct;82 Suppl 2:S127-32.
17. Büchner T, Heinecke A. 1998. The role of prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996 Apr;10 Suppl 1: S28-29
18. Bullinger L, Valk PJ. 2005. Gene expression profiling in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 23 (26):6296-6305.
19. Byrd J, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PRK, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey RF, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. 2002. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 100 (2002) 4325-36

20. Cahn JY, Labopin M, Mandelli F, Goldstone AH, Eberhardt K, Reiffers J, Ferrant A, Franklin I, Herve P, Gratwohl A. 1995. Autologous bone marrow transplantation for first remission acute myeloblastic leukemia in patients older than 50 years: a retrospective analysis of the European Bone Marrow Transplant Group. *Blood* 15;85(2): 575-9.
21. Carella AM, Cascavilla N, Greco MM, Melillo L, Sajeve MR, Ladogana S, D'Arena G, Perla G, Carotenuto M. 2001. Treatment of "poor risk" acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine and G-CSF (flag regimen): a single center study. *Leuk Lymphoma*, 40 (3-4):295-303.
22. Chang H, Brandwein J, Yi QL, Chun K, Patterson B, Brien B, 2004. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res*. 2004. (10):1007-11.
23. Chen CC, Yang CF, Yang MH, Lee KD, Kwang WK, You JY, Yu YB, 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. *Ann Oncol*, 16 (8):1366-1373.
24. Chen CY, Tai CH, Tsay W, Chen PY, Tien HF. 2009. Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*, 20 (6):1100-1104.
25. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brun-ning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ, Sawitsky A, Stass S, Weinstein H, Woods WG (1990): Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 8,813-819.
26. Clavio M, Gatto S, Beltrami G, Cerri R, Carrara P, Pierri I, Canepa L, Miglino M, Balleari E, Masoudi B, Damasio E, Ghio R, Sessarego M, Gobbi M. 2001. First line therapy with fludarabine combinations in 42 patients with either post myelodysplastic syndrome or therapy related acute myeloid leukaemia. *Leuk Lymphoma*, 40 (3-4):305-313.
27. Comanescu A, Rosca E, Bota M, Ninulescu G. 2008. Chronic subdural hematoma in a patient with acute myeloid leukemia and dural metastatic infiltration. *Rom J Morphol Embryol*, 49 (2):259-262.

28. Cornely OA, Böhme A, Reichert D, Reuter S, Maschmeyer G, Maertens J, Buchheidt D, Paluszewska M, Arenz D, Bethe U, Effelsberg J, Lövenich H, Sieniawski M, Haas A, Einsele H, Eimermacher H, Martino R, Silling G, Hahn M, Wacker S, Ullmann AJ, Karthaus M. 2008. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Apr; 61(4):939-46.
29. Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, Handler JA, Trifilio SM, Parada JP, Yarnold PR, Bennett CL. 2007. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *Oncologist* 2007 Aug;12(8):1019-26.
30. Craig CM, Schiller GJ. 2008. Acute myeloid leukemia in the elderly: conventional and novel treatment approaches. *Blood Rev.* 2008. 22(4):221-34.
31. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, Lyman GH. 2008. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008 Feb;6(2):109-18.
32. Delmer A, Marie JP, Thevenin D, Cadiou M, Viguie F, Zittoun R. 1989. Multivariate analysis of prognostic factors in acute myeloid leukemia: value of clonogenic leukemic cell properties. *JCO* Jun 1 1989: 738-746.
33. Denning D.W. 1998. Invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 26, 781-805
34. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Blood. et al. 2009. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet.
35. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. 2001. Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*:113-139.
36. Ducastelle S, Ades L, Gardin C, Dombret H, Prebet T, Deconinck E, Rio B, Thomas X, Debotton S, Guerci A, Gratecos N, Stamatoullas A, Fegueux N, Dreyfus F, Fenaux P, Wattel E. 2006. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation after intensive chemotherapy in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 91 (3):373-376.

37. Einsele H., Hebart H., Roller G., Loeffler J., Rotenhoefer I., Mueller C.A., Bowden R.A., Van Burik J.A., Engelhard D., Kanz L., Schumacher U. 1997. Detection and Identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J. Clin. Microbiol.* 35, 1353-1360.
38. Engelhardt M., Thierry V., Aulitzki W. 2005. Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.
39. Fanci R, Leoni F, Longo G. 2008. Nosocomial infections in acute leukemia: comparison between younger and elderly patients. *New Microbiol.* 2008;31(1):89-96.
40. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, Powell BL, Moore JO, Pettenati MJ, Koduru PR, Stamberg J, Baer MR, Block AW, Vardiman JW, Kolitz JE, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. 2005. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol*, 23 (3):482-493.
41. Ferrara F, Mirto S, Zagonel V, Pinto A. 1998. Acute myeloid leukemia in the elderly: a critical review of therapeutic approaches and appraisal of results of therapy. *Leuk Lymphoma.* 29(3-4):375-82.
42. Ferrara F, Pinto A. 2007. Acute myeloid leukemia in the elderly: current therapeutic results and perspectives for clinical research. *Rev Recent Clin Trials.* 2007 Jan;2(1):33-41.
43. Forghieri F, Luppi M, Morselli M, Potenza L. 2007. Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: a possible complication with benign outcome in leukemic patients. *Haematologica.* 2007;92(9):e85-90.
44. Fritsch S, Metzeler K, Hiddemann W, Buske C. Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131;2401
45. Gallipoli P, Leach M. 2007. Gingival infiltration in acute monoblastic leukaemia. *Br Dent J.* 2007 Nov 10;203(9):507-9.
46. Giles F, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Thomas D, Ravandi F, Wierda W, Ferrajoli A, Kornblau S, Jabbour E, Shan J, O'Brien S, Albitar M, Kantarjian H. 2006. Validation of the European Prognostic Index for younger adult patients with acute myeloid leukaemia in first relapse. *Br J Haematol*, 134 (1):58-60.

47. Gangat N, Khan MA, Mujib M, Khurshid M. 2004. Pulmonary infiltrates during chemotherapy-induced febrile neutropenia: incidence, patterns and outcomes. *J Pak Med Assoc.* 2004 May;54(5):285-8.
48. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. 1998. The importance of diagnostic cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood*, Vol. 92 No. 7 (October 1), 1998: pp. 2322-2333
49. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. 1998. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood.* 92: 2322–2333.
50. Gökbüget N, Ganser A, Schlenck RF 2005. Akute Leukämien. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
51. Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Kern W, Schnittger S, Fonatsch C, Ludwig WD, Wuchter C, Schlegelberger B, Staib P, Reichle A, Kubica U, Eimermacher H, Balleisen L, Gruneisen A, Haase D, Aul C, Karow J, Lengfelder E, Wormann B, Heinecke A, Sauerland MC, Buchner T, Hiddemann W. 2003. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *J Clin Oncol*, 21 (2):256-265.
52. Harousseau JL, Milpied N, Briere J, Desablens B, Leprise PY, Ifrah N, Gandhour B, Casassus P. 1991. Double intensive consolidation chemotherapy in adult acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 9 (8):1432-1437.
53. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. 2000. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997.
54. Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. 2008. *Leuk Lymphoma.*; 49(3):495-501. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: Causes and consequences.

55. Hellenbrecht A, Messerer D, Gökbüget N. 2003. Häufigkeit von Leukämien bei Erwachsenen in Deutschland. Kompetenznetz Leukämien, 2003.
56. Henderson E. 2002. History of Leukemia. *Leukemia* 2002.
57. Heussel C. 1999. Pneumonia in Febrile Neutropenic Patients and in Bone Marrow and Blood Stem-Cell Transplant Recipients: Use of High-Resolution Computed Tomography. *Journal of Clinical Oncology*, 1999.
58. Hiddemann W, Kern W, Schoch C, Fonatsch C, Heinecke A, Wormann B, Buchner T. 1999. Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol*, 17 (11):3569-3576.
59. Horáček JM, Pudil R, Tichý M, Jebavý L, Strasová A, Praus R, Zák P, Malý J. 2005. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patient treated for leukemia. *Neoplasma* 52(5):4304.
60. Ichimaru M, Ishimaru T, and Belsky J L. 1978. Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950-71. Radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia. *J Radiat Res (Tokyo)* 19:262-82.
61. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thulkar S. 2000. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol*. 2000 May; 17(2):111-6.
62. Jantunen E., Anttila V., Ruutu T. 2002. Aspergillus infections in allogeneic stem cell transplant recipients: have we made any progress? *Bone Marrow Transplantation* (2002) 30, 925-929.
63. Juliusson G, Billström R, Gruber A, Hellström-Lindberg E, Höglunds M, Karlsson K, Stockelberg D, Wahlin A, Aström M, Arnesson C, Brunell-Abrahamsson U, Carstensen J, Fredriksson E, Holmberg E, Nordenskjöld K, Wiklund F, Swedish Adult Acute Leukemia Registry Group. 2006. Attitude towards remission induction for elderly patients with acute myeloid leukemia influences survival. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K* 2006 Jan;20(1):42-7.
64. Kami M, Fukui T, Ogawa S, Kazuyama Y, Machida U, Tanaka Y, Kanda Y, Kashima T, Yamazaki, Hamaki T, Mori S, Akiyama H, Mutou Y, Sakamaki H, Osumi K, Kimura S, Hiraj H. 2001. Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive Aspergillosis. *Clin. Infect*: 33, 1504-12

65. Kawatani E, Kishikawa Y, Sankoda C, Kuwahara N, Mori D, Osoegawa K, Matsuishi E, Gondo H. 2009. *Bacillus cereus* sepsis and subarachnoid hemorrhage following consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Rinsho Ketsueki*, 50 (4):300-303.
66. Kern W, Behre G, Schilling Ch, Haferlach T, Adorf D, Jehn U, Waterhouse C, Brack N, Schnittger S, Petrides PE, Hiddemann W. Hrsg. 2003. *Akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen*. Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München.
67. Kern W, Beyer J, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Einsele H, Kisro J, Krüger W, Maschmeyer G, Ruhnke M, Schmidt CA, Schwartz S, Szelenyi H; Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO. 2000. Prophylaxis of infection in neutropenic patients. Guidelines of the Working Party on Infections in Hematology and Oncology . *Dtsche Med. Wochenschr.* 2000 Dec 22;125(51-52):1582-8.
68. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Hiddemann W. 2002. Diagnostics and therapy of acute myeloid leukemia. *Dtsch Med Wochenschr*, 127 (42):2208-2213.
69. Kimby E, Nygren P, Glimelius B; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. 2001. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol* 2001. 40(2-3):231-52.
70. Kinnunen U, Koistinen P, Ohtonen P, Koskela M, Syrjala H. 2008 Influence of chemotherapy courses on the rate of bloodstream infections during neutropenia in adult acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis.* 2008 Apr 2:1-6.
71. Klepin HD, Balducci L. 2009. Acute myelogenous leukemia in older adults. *Oncologist*, 14 (3):222-232.
72. Kopterides P, Lignos M, Mentzelopoulos S, Armaganidis A, Pappa V. 2005. Cytarabine-induced lung injury. *Anticancer Drugs.* 2005; 16(7):743-5.
73. Kruger A, Wojnowski L. 2006. Kardiotoxizität von Anthrazyklinen – ein ungelöstes Problem, *Dtsch. Arztebl.* 2006; 103(37): A-2393 / B-2077 / C-1998.
74. Kuendgen A, Germing U. 2009. Emerging treatment strategies for acute myeloid leukemia (AML) in the elderly. *Cancer Treat Rev.* 2009.
75. Latge, JP. 1999. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clin. Microbiol., Rev.* 1999, 12(2): 310-350.

76. Laws HJ., Ammann R., Lehrnbecher T. 2005. Diagnostic Procedures and Management of Fever in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 2005.
77. Leger CS, Leitch HA, Galbraith PF, Li CH, Vickars LM. 2009. Acute leukemia in patients sixty years of age and older: a twenty year single institution review. *Am J Clin Oncol*, 32 (2):137-141.
78. Linet M, Devesa S. 2002. Epidemiology of Leukemia: Overview and Patterns of Occurrence. *Leukemia* 2002.
79. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D. 1994. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Haematol* 1994; 69(5): 231-43.
80. Link H, Blumenstengel K, Böhme A, Cornely O, Kellner O, Kern VW, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian N.W, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW. 2001. Antimikrobielle Therapie von ungeklärtem Fieber bei Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), 2. aktualisierte Fassung Januar 2001.
81. Ma MC, Wang MC, Pei SN, Kuo CY. 2008. Hepatosplenic fungal infection in adult patients with acute leukemia. *Chang Gung Med J*. 2008; 31(1):74-80.
82. Madani T. 2000. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection*. 2000 Nov-Dec;28(6): 367-73.
83. Malagola M, Peli A, Damiani D, Candoni A, Tiribelli M, Martinelli G, Piccaluga PP, Paolini S, De Rosa F, Lauria F, Bocchia M, Gobbi M, Pierri I, Zaccaria A, Zuffa E, Mazza P, Priccolo G, Gugliotta L, Bonini A, Visani G, Skert C, Bergonzi C, Roccaro AM, Filì C, Fanin R, Baccarani M, Russo D. 2008. Incidence of bacterial and fungal infections in newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients younger than 65 years treated with induction regimens including fludarabine: retrospective analysis of 224 cases. *Eur J Haematol* 2008.

84. Marcucci G, Mrozek K, Ruppert AS, Archer KJ, Pettenati MJ, Heerema NA, Carroll AJ, Koduru PR, Kolitz JE, Sterling LJ, Edwards CG, Anastasi J, Larson RA, Bloomfield CD. 2004. Abnormal cytogenetics at date of morphologic complete remission predicts short overall and disease-free survival, and higher relapse rate in adult acute myeloid leukemia: results from cancer and leukemia group B study 8461. *J Clin Oncol*, 22 (12):2410-2418.
85. Maschmeyer, G, Beinert, T, Buchheidt, D, Einsele, H, Heussel, C.P, Kiehl, M, Lorenz, J. 2003. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients--guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German society of Hematology and Onkology (DGHO). *Ann. Hematol.* 82, 118-26.
86. Meidenbauer N, Schlake G, Bross K, Andreesen R. 1998. Symptomatic leukemic infiltration of the lung in acute myeloid leukemia. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998 Jan 30; 123(5):110-3.
87. Mrozek, K., Heinonen K., De la Chapelle A. , Bloomfield AC. 1997. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin. Oncol.* 1997. 24:17-31
88. Neumann E. 1870. Ein Fall von Leukämie mit Erkrankung des Knochenmarkes. *Arch Heikl* 1870.
89. Olson RD, Mushlin PS. 1990. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J.* 1990; (13):3076-86.
90. Potenza L, Luppi M, Morselli M, Tonelli S, D'Apollo N, Facchini L, Torricelli P, Tazzioli G, Saviola A, Bresciani P, Longo G, Torelli G. 2003. Leukaemic pulmonary infiltrates in adult acute myeloid leukaemia: a high-resolution computerized tomography study. *Br J Haematol.* 2003; 120(6):1058-61.
91. Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, Cerri R, Crugnola M, De Paoli L, Di Bona E, Invernizzi R, Marmont F, Petti MC, Rigolin G, Ronco F, Spadano A, Tosti ME, Visani G, Mele A, Mandelli F 2004. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004 Mar;89(3):296-302
92. Rao AV, Valk PJ, Metzeler KH, Acharya CR, Tuchman SA, Stevenson MM, Rizzieri DA, Delwel R, Buske C, Bohlander SK, Potti A, Lowenberg B. 2009. Age-specific differences in oncogenic pathway dysregulation and anthracycline sensitivity in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 27 (33):5580-5586.

93. Rijnders, B. J. Severson RK, Davis S, Heuser L, Daling JR, and Thomas DB. 1990. Cigarette smoking and acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Epidemiol* 132:418-22.
94. Rohatiner A, Lister T. 2002. Acute Myelogenous Leukemia. *Leukemia* 2002.
95. Schlenk R.F., Döhner H. 2000. Prognostische Faktoren bei der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenenalters. *Klinische Onkologie* 2000/2001.
96. Schlenk R., Dohner K., Pralle H., Götz K., Pfreundschuh M., Kneba M., Gastl G., Germing U., Haase D., and Dohner H. 2006. Risk-Adapted Therapy in Younger Adults with Acute Myeloid Leukemia: Results of the AMLHD98A Trial of the AMLSG. *Blood*, 108(14).
97. Schoch C, Haferlach T, Haase D, Fonatsch C, Löffler H, Schlegelberger B, Staib P, Sauerland MC, Heinecke A, Buchner T, Hiddemann W. 2001. Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. *Br J Haematol*, 112 (1):118-126.
98. Schuler U., Glasmacher A., Orlopp J., Pientka L., Wedding U. 2006. AML Therapie bei älteren Patienten. *Kompetenznetz Leukämien*.
99. Slobbe, L., Polinder, S., Doorduijn, J. K., Lugtenburg, P. J. el Barzouhi, A. Steyerberg, E. W. 2008. Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myelogenous leukemia-myelodysplastic syndrome treated with intensive chemotherapy: an observational study.
100. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. 2000. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*, 96 (13):4075-4083.
101. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. 2004. Acute myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*: 98-117.
102. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, Muggia FM. 1979. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979 Nov; 91(5):710-7.

103. Vardiman JW, Harris NL, and Brunning R. 2002. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 100(7): 2292-2302.
104. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-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 (5):937-951.
105. Visani G, Olivieri A, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D, Pomponio G, Martinelli G, Isidori A, Sparaventi G, Leoni P. 2006. Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic analysis according to evidence based medicine. *Leuk Lymphoma*, 47 (6):1091-1102.
106. Wedding U, Bokemeyer C, Meran JG. 2004. Elderly patients with acute myeloid leukaemia: characteristics in biology, patients and treatment. Recommendations of the Working Group Geriatric Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society for Haematology and Oncology (OGHO) and the German Society for Geriatrics (DGG). *Onkologie*, 27 (1):72-82.
107. Wedding U, Höffken K. 2001. Therapy of acute myeloid leukemia in the elderly patient. *Z Gerontol Geriatr*, 34 (4):269-276.
108. Weinstein, H. J. 1978. Congenital leukaemia and the neonatal myeloproliferative disorders associated with Down's syndrome. *Clin Haematol* 7:147-54.
109. Wilhelm W, Kantarjian H, O'Brien S, Pierce S, Keating M, Freireich E, Estey E. 1996. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with AML or MDS. *Leukemia* 1996.
110. Wong GC, Tan BH. 2008. Use of antibiotics in a haematology ward--an audit. *Ann Acad Med Singapore*. 2008 Jan;37(1):21-6.
111. Zeiser R, Spyridonidis A, Bertz H, Finke J. 2005. Allogenic stem cell transplantation for elderly patients with myeloid leukemia or acute myelodysplasia. *Dtsch. Arztebl.* 2005; 102(45): A-3098 / B-2616 / C-2457.
112. Zucchi R, Danesi R. 2003. Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2003; 3(2):151-71.

9. Anhang

9.1 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Yvonne Chemnitz
Geburtsdatum: 19.11.1978
Geburtsort: Pößneck
Familienstand: Lebensgemeinschaft, 2 Kinder

Schulbildung:

09/1985 – 07/1989 Georg-Kunze-Oberschule Eisenberg
09/1990 – 06/1995 Staatl. Regelschule West Eisenberg
09/1995 – 07/1998 Friedrich-Schiller-Gymnasium Eisenberg

Sonstige Berufserfahrung:

10/1998 – 09/1999 Bildungs- und Technologiezentrum Eisenberg
(kaufmännischer Bereich)
01/2000 – 03/2000 Pflegedienstpraktikum im REK Eisenberg
03/2000 – 08/2000 Sanitärtechnik Eisenberg
(Abteilung für Werbung und Design)

Studium:

10/2000 – 12/2006 Studium der Humanmedizin an der FSU Jena
12/2006 Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang:

Seit 01/2007 Assistenzärztin für Innere Medizin im
Nephrologischen Zentrum Niedersachsen (Hann. Münden)
09/2008 – 12/2009 1. Elternzeit
09/2010 – 12/2011 2. Elternzeit

Ort, Datum

Unterschrift

9.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Herr Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Fricke (Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Jena), die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und das Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und, dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ahnatal 18.04.2011

Yvonne Chemnitz

9.3 Danksagung

Hiermit möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Fricke für die Bereitstellung des Themas und die fachliche Betreuung während der Erstellung der Arbeit bedanken. Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des medizinischen Institutes für Statistik Herrn Dr. Vollandt und Herrn Dr. Walther, die mir bei der statistischen Auswertung mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein ganz großes Dankeschön an Frau Basalla, die mir bei der Aktensichtung außerordentlich behilflich war.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Eltern, Dieter und Bettina Chemnitz, ganz herzlich für die Mühe und Geduld während der gesamten Bearbeitungszeit bedanken. Ob es um technische Fragen ging oder einfach ein Ansporn nötig war, hatten sie immer ein offenes Ohr für mich.

Nicht zu vergessen die moralische und liebevolle Unterstützung durch meinen Lebensgefährten Jan Kristof Noll, den ich oft mit meiner Ungeduld zur Verzweiflung gebracht habe.