

Universität Ulm
Institut für Transfusionsmedizin
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier

**Vergleich des Einsatzes verschiedener
Antithymozytenglobulin (ATG)-Arten bei der
intensivierten immunsuppressiven Therapie der
aplastischen Anämie**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Christiane Neher
geboren in Ravensburg
2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier

2. Berichterstatter: PD Dr. Martin Bommer

Tag der Promotion: 13.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Aplastische Anämie.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie	1
1.1.3 Diagnostik und Klinik	3
1.1.4 Therapie	5
1.1.5 Ansprechen	7
1.2 Antithymozytenglobulin	8
1.2.1 Zusammensetzung.....	8
1.2.2 Wirkweise	9
1.2.3 Unterschiede zwischen rATG und hATG	10
1.2.4 Nebenwirkungen (nach Genzyme Corporation 2008)	11
1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	12
2. Patienten und Methoden	13
2.1 Patientenerfassung und Datenerhebung	13
2.2 Fragebogen	14
2.3 Ethische Vertretbarkeit und Datenschutz	16
2.4 Statistische Auswertung	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Patientenkollektiv.....	17
3.1.1 Altersverteilung.....	17
3.1.2 Schweregradverteilung.....	18
3.1.3 Ätiologie	20
3.1.4 Therapie	21
3.2 Ansprechraten.....	24
3.2.1 Gesamtansprechen	25
3.2.2 Ansprechen nach Präparat und Dosis	27
3.2.3 Ansprechen nach Schweregrad	28
3.2.4 Ansprechen nach Alter	31
3.2.5 Ansprechen nach Zeitintervall Diagnose – Therapiebeginn	32

3.3 Überlebensraten	35
3.3.1 Gesamtüberleben.....	35
3.3.2 Überlebensraten in Bezug auf Therapieansprechen	36
3.3.3 Überleben in Bezug auf Thymoglobulin-Dosis	37
3.3.4 Überlebensraten in Bezug auf den Schweregrad	38
3.3.5 Überlebensraten in Bezug auf das Patientenalter zu Therapiebeginn .	40
3.3.6 Überlebensraten in Bezug auf Zeitintervall Diagnose-Therapiebeginn.	43
3.4 Nebenwirkungen.....	44
3.4.1 Nebenwirkungen nach Thymoglobulin®-Dosis stratifiziert	46
3.5 Rezidive und Todesfälle	48
3.5.1 Rezidive und Todesfälle nach Thymoglobulin®-Dosis stratifiziert	50
4. Diskussion.....	52
4.1 Patientenkollektiv	53
4.2 Ansprechraten.....	56
4.2.1 Gesamtansprechen	56
4.2.2 Ansprechen nach Thymoglobulin®-Dosis.....	57
4.2.3 Ansprechen nach Schweregrad	58
4.2.4 Ansprechen nach Alter	59
4.2.5 Ansprechen nach Zeitintervall Diagnose - Therapiebeginn	60
4.3 Überlebenszeitanalyse.....	60
4.3.1 Gesamtüberleben.....	61
4.3.2 Überlebensraten in Bezug auf Therapieansprechen	62
4.3.3 Überlebensraten in Bezug auf Thymoglobulin®-Dosierung.....	62
4.3.4 Überlebensraten in Bezug auf den Schweregrad	63
4.3.5 Überlebensraten in Bezug auf das Patientenalter zu Therapiebeginn .	64
4.3.6 Überlebensraten in Bezug auf Zeitintervall Diagnose-Therapiebeginn.	65
4.4 Unerwünschte Ereignisse	66
4.5 Schlussfolgerung	67
5. Zusammenfassung.....	69
6. Literaturverzeichnis	71
Anlage Fragebogen.....	80
Danksagung	86
Lebenslauf.....	87

Abkürzungsverzeichnis

ALG	= Antilymphozytenglobulin
ARDS	= akutes Lungenversagen (engl.: acute respiratory distress syndrome)
ATG	= Antithymozytenglobulin
CD	= Immunphänotypische Oberflächenmerkmale von Zellen, welche eine Einteilung in bestimmte funktionelle oder biochemische Gruppen ermöglichen (engl.: cluster of differentiation)
CR	= vollständiges Ansprechen, komplette Remission (engl.: complete response)
CSA	= Ciclosporin A
DC	= Dendritische Zellen (engl.: dendritic cells)
EBMT	= Europäische Gruppe für Blut- und Knochenmarktransplantation (engl.: European Group for Blood and Marrow Transplantation)
Epo	= Erythropoetin
G-CSF/GM-CSF	= Granulozyten/Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor (engl.: Granulocyte colony-stimulating factor)
GPI	= Glykosylphosphatidylinositol
GvHD	= Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (engl.: Graft-versus-host-disease)
hATG	= Antithymozytenglobulin aus Pferdeserum hergestellt (engl.: horse antithymocyte globulin)
Hb	= Hämoglobin
HLA	= Humanes Leukozytenantigen
IL	= Interleukin
INF	= Interferon
IST	= Immunsuppressive Therapie
JÜR	= Jahresüberlebensrate
KG	= Körpergewicht
MDS	= Myelodysplastisches Syndrom
MSD	= Geschwisterspender (engl.: matched sibling donor)

MUD	= nicht-verwandter Spender (engl.: matched unrelated donor)
NK-T-Zellen	= Natürliche Killer-T-Zellen
NR	= kein Ansprechen (engl.: non response)
nSAA	= mäßig schwere aplastische Anämie (engl.: non-severe aplastic anemia)
PMN	= polymorphonukleäre neutrophile Granulozyten
PNH	= Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PR	= teilweises Ansprechen, partielle Remission (engl.: partial response)
rATG	= Antithymozytenglobulin, aus Kaninchenserum hergestellt (engl.: rabbit antithymocyte globulin)
SAA	= schwere aplastische Anämie (engl.: severe aplastic anemia)
SCT	= Stammzelltransplantation (engl.: stem cell transplantation)
TNF	= Tumornekrosefaktor
Treg	= regulatorische T-Zellen
vSAA	= sehr schwere aplastische Anämie (engl.: very severe aplastic anemia)

1. Einleitung

1.1 Aplastische Anämie

Die aplastische Anämie ist eine nicht-maligne Erkrankung des Knochenmarks, die sich durch ein hypo- oder aplastisches Knochenmark und eine daraus resultierende periphere Zytopenie auszeichnet. Wichtig ist das Fehlen dysplastischer Zellen (Herold et al. 2012, Rovó et al. 2013).

1.1.1 Epidemiologie

Die aplastische Anämie ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Die Inzidenz beträgt in Mitteleuropa ca. 2-3/10⁶/Jahr. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Es zeigen sich zwei Altergipfel, die zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr sowie über dem 60. Lebensjahr liegen (Marsh et al. 2009).

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Um zu verstehen, wie Antithymozytenglobulin (ATG) bei der aplastischen Anämie wirksam ist, sind Kenntnisse zur Pathophysiologie und Ätiologie der Erkrankung entscheidend.

Man unterscheidet zwischen angeborenen und erworbenen Formen der aplastischen Anämie. Zu den angeborenen Formen zählt die Fanconi-Anämie. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich jedoch um erworbene Formen der aplastischen Anämie, in denen in mehr als 70% keine Ursache bekannt ist (Herold et al. 2012). Zu den bekannten ätiologischen Faktoren gehören diverse Medikamente, wie z.B. Chloramphenicol, Goldpräparate, Thyreostatika und NSAR. Aber auch toxisch wirkende Stoffe, wie z.B. Benzol, ionisierende Strahlen und Virusinfekte können Auslöser einer erworbenen aplastischen Anämie sein. In 5-10% zeigt sich eine aplastische Anämie bei Patienten nach einer Hepatitisinfektion. Aber auch EBV-Infekte können zu einer Depletion des Knochenmarks und einer daraus resultierenden aplastischen Anämie führen (Young et al. 2008).

Auch Hormonumstellungen im Rahmen von Adoleszenz und Schwangerschaft werden als möglicher Auslöser diskutiert (Young et al. 2006). In Paul Ehrlichs Erstbeschreibung des Krankheitsbildes im Jahre 1888 handelte es sich bei der betroffenen Patientin um eine Schwangere (Ehrlich 1888). Ursächlich geht man in diesen Fällen von einem Hormonungleichgewicht aus. Östrogene hemmen die

Hämatopoese, wohingegen plazentar gebildetes Lactogen sowie Erythropoetin die Blutbildung fördern. Die These wird unterstützt durch die Tatsache, dass es bei einer in der Schwangerschaft auftretenden aplastischen Anämie in etwa 25-30% der Fälle nach Ende der Schwangerschaft zu einer spontanen Besserung kommt, die Erkrankung jedoch bei einer erneuten Schwangerschaft oftmals erneut auftritt (Choudhry et al. 2002, Tichelli et al. 2002).

In Bezug auf die Pathophysiologie werden verschiedene Modelle, die zur Entstehung einer aplastischen Anämie führen, diskutiert. Wesentlich ist die Reduktion der pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen, die definitive Ursache ist unklar. Als Hypothesen zu deren Ursache werden eine primäre Abnormalität der Stammzellen und/oder Stammzellnische sowie immunologisch verursachter Stammzellschaden (Young et al. 2006) genannt. Die gängigste These geht von einer Kombination eines primären Stammzellschadens und einer immunologischen Reaktion aus. Young et al. zeigten, dass diese Immunreaktion zu einer oligoklonalen Expansion zytotoxischer T-Zellen führt, die wiederum eine Zerstörung der hämatopoetischen Stammzellen (Cluster of differentiation (CD) 34+-Zellen) bewirkt (Young et al. 2006). Dies geschieht zum einen durch verstärkte Zytokinproduktion, v.a. der Zytokine Interferon- γ (INF- γ) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Es werden aber auch direkte zytotoxische Effekte der T-Zellen auf die hämatopoetischen Stammzellen diskutiert (Nakao et al. 2005). Worin genau die Mechanismen der jeweiligen Auslösefaktoren liegen, ist noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden Mutationen in Zytokin-Genen, die schneller bzw. stärker aktiviert werden, sowie Assoziationen mit bestimmten Genotypen des humanen Leukozytenantigen-(HLA)-Systems, wie z.B. HLA-DR2 (Nimer et al. 1994, Scheinberg et al. 2012). HLA-Proteine sind wichtig bei der Antigenpräsentation und nachfolgender Aktivierung des Immunsystems. Bestimmte HLA-Allele, wie z.B. HLA-DR2, werden mit dem Auftreten von Autoimmunkrankheiten in Verbindung gebracht. Dabei geht man davon aus, dass nicht nur körperfremde sondern auch körpereigene Antigene durch diese Proteine präsentiert werden können und somit Autoimmunreaktionen ausgelöst werden können (Maciejewski et al. 2001). Einige HLA-Genotypen scheinen im besonderen Maße Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben. Eine Untersuchung an koreanischen Patienten beispielsweise konnte bei Patienten mit positivem HLA-DR15-Status deutlich verbesserte Ansprechraten auf eine immunsuppressive

Therapie zeigen (Song et al. 2010).

Darüber hinaus gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von aplastischer Anämie und verkürzten Telomeren. Es konnten bei Patienten mit aplastischer Anämie verkürzte Telomere und Mutationen im Telomerase-Komplex nachgewiesen werden (Young 2012).

Im Hinblick auf Antigene, die konkret im Zusammenhang mit aplastischer Anämie stehen, konnten bislang zwei mögliche Antigene detektiert werden. Diese lagen selektiv auf hämatopoetischen Stammzellen von Patienten mit aplastischer Anämie. Es handelt es sich um Kinectin sowie um das sog. Diazepam-binding-related protein-1 (DRS-1). Beide Proteine haben vielfältige Wirkungen. Kinectin findet sich u.a. auf hämatopoetischen Stammzellen, aber auch in anderen Organen, wie Leber und Hirn. Bei 39% der Patienten konnten Antikörper gegen Kinectin nachgewiesen werden. In einer gesunden Vergleichspopulation konnten hingegen keine Antikörper nachgewiesen werden (Hirano et al. 2003). Nakao et al. konnten erhöhte Antikörpertiter gegen DRS-1 nachweisen. Hierbei zeigten 38% der Patienten mit aplastischer Anämie und gleichzeitigem Vorliegen von signifikanten Glykosylphosphatidylinositol-(GPI)-defizienten Zellpopulationen einen erhöhten DRS-1-Titer (Genaueres zur GPI-Defizienz siehe *1.1.3 Diagnostik und Klinik*). Bei den Patienten mit aplastischer Anämie und ohne signifikante GPI-defiziente Zellpopulation lag der Anteil bei 6% und in der Patientengruppe mit signifikanter GPI-defizienter Zellpopulation, die jedoch nicht an aplastischer Anämie erkrankt war, lag der Anteil bei 39% (Nakao et al. 2005). Die genauen Zusammenhänge sind jedoch noch unklar.

1.1.3 Diagnostik und Klinik

Die aplastische Anämie zeichnet sich durch eine periphere Zytopenie mit hypozellulärem Knochenmark (Zellularität <25%) ohne eine signifikante Zahl dysplastischer Zellen aus (Schrezenmeier et al. 2012). Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Zur Diagnostik ist die Gewinnung von Knochenmarks-Histologien wegweisend (Rovó et al. 2013). Die Einteilung der Schweregrade erfolgt anhand Merkmale aus dem peripheren Blutbild. Klinisch werden dabei drei Schweregrade unterschieden (nach Schrezenmeier et al. 2012, siehe Tabelle 1):

- mäßig schwere aplastische Anämie = nSAA („non-severe aplastic anemia“)
- schwere aplastische Anämie = SAA („severe aplastic anemia“)

- sehr schwere aplastische Anämie = vSAA („very severe aplastic anemia“)

Tabelle 1: Klassifikation der aplastischen Anämie (nach Schrezenmeier et al. 2012)

Zwei von drei Kriterien müssen jeweils erfüllt sein. *muss für die Diagnose VSAA obligat erfüllt sein. (nSAA = mäßig schwere aplastische Anämie, SAA = schwere aplastische Anämie, vSAA = sehr schwere aplastische Anämie, G/L = Giga/Liter)

	nSAA	SAA	vSAA
Neutrophile Granulozyten	< 1.0 G/L	< 0.5 G/L	< 0.2 G/L *
Thrombozyten	< 50 G/L	< 20 G/L	< 20 G/L
Retikulozyten	< 20 G/L	< 20 G/L	< 20 G/L

Die Symptomatik richtet sich nach dem Ausmaß der Zytopenie und kann sich mit Anämiesymptomen wie Blässe, Dyspnoe, Müdigkeit, Symptomen der Granulozytopenie wie erhöhte Infektneigung, Fieber, Nekrosen, Mykosen sowie durch eine ggf. bestehende Thrombozytopenie mit Petechien und Haut- und Schleimhautblutungen zeigen. Pathognomisch besteht keine Lymphadenopathie und keine Hepatosplenomegalie (Rovó et al. 2013).

Differenzialdiagnostisch müssen neben malignen Erkrankungen des Knochenmarks im Sinne von Leukämien und Lymphomen auch die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) sowie ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) ausgeschlossen werden. Hier kann die Abgrenzung zum hypoplastischen MDS schwer sein, zumal bis zu 12% der Patienten mit aplastischer Anämie auffällige zytogenetische Befunde zeigen, die jedoch nicht zwingend als MDS klassifiziert werden müssen (Marsh et al. 2009). Bei einem Teil der Patienten mit aplastischer Anämie werden bereits bei Erstdiagnose oder im Verlauf der Erkrankung signifikante GPI-defiziente Populationen nachgewiesen. Diese können zusätzlich zu einer PNH mit variabler klinischer Ausprägung, einem sogenannten AA-PNH-Syndrom (Young 1992), führen. 25-50% aller Patienten mit aplastischer Anämie zeigen bei durchflusszytometrischen Untersuchungen signifikante GPI-defiziente Zellpopulationen (Maciejewski et al. 2001, Rovó et al. 2013, Scheinberg et al. 2012). Die Gründe hierfür werden aktuell noch diskutiert. Es könnte sich einerseits um einen Wachstumsvorteil der bereits vor Erkrankungsbeginn vorliegenden PNH-Zellklone handeln. Diese sind unempfindlich gegenüber der im Rahmen der aplastischen Anämie stattfindenden Zerstörung durch autoreaktive T-Zellen. Manche Autoren postulieren jedoch auch, dass im Anschluss an eine

immunsuppressive Therapie das sich regenerierende Knochenmark anfälliger für Mutationen ist und sich somit verstärkt PNH-Zellklone bilden können (Dunn et al. 1999). Bei der PNH kommt es durch genetische Mutation zu einer Störung im GPI-Anker auf hämatopoetischen Stammzellen und hierdurch zu einer Komplement-vermittelten Hämolyse. Das Krankheitsbild verläuft schubweise und präsentiert sich klinisch durch eine korpuskuläre hämolytische Anämie, Thrombosen und Zytopenien variabler Ausprägung (Dunn et al. 1999).

1.1.4 Therapie

Unbehandelt endet die aplastische Anämie häufig letal. Mithilfe ständig verbesserter Behandlungsmöglichkeiten konnte das Gesamtüberleben für die Jahre nach der Therapie in den letzten Jahren gesteigert werden (Scheinberg 2012). Aktuell belaufen sich die 5-Jahresüberlebensraten (JÜR) auf 75-85% (Marsh et al. 2009).

Die Wahl der Therapie hängt von diversen Faktoren ab, wie z.B. Alter des Patienten, Schweregrad der Erkrankung und ggf. vorliegende Komorbiditäten. Für Patienten mit SAA bzw. vSAA besteht in der Regel die Indikation zur Therapie. Bei Patienten mit nSAA muss je nach Zustand des Patienten und Ausprägung der Zytopenie entschieden werden, ob eine Therapie nötig ist oder eine regelmäßige Überwachung ausreicht (Scheinberg et al. 2012, Schrezenmeier et al. 2012).

Aktuell gilt bei Patienten mit aplastischer Anämie unter 40-50 Jahren die HLA-idente Knochenmarkstransplantation von Familienspendern als Therapie der Wahl. Kann kein HLA-identer Familienspender gefunden werden oder bei älteren Patienten wird primär eine immunsuppressive Therapie angewandt. Dies resultiert aus Untersuchungen, die zeigen konnten, dass bei Patienten über 40 Jahren die Mortalität im Rahmen von Stammzelltransplantationen (SCT) steigt. Außerdem besteht für diese Patienten ein erhöhtes Risiko, im Anschluss an eine SCT eine sogenannte Graft-versus-host-disease (GvHD) zu erleiden, bei der Transplantat-Zellen immunologisch gegen den Empfänger aktiv werden (Scheinberg 2012). Abbildung 1 zeigt den Therapiealgorithmus im Überblick.

Für die intensivierete immunsuppressive Therapie (IST) ist die Kombination aus ATG und Ciclosporin A (CSA) Therapie der Wahl. Sie zeigt in der Literatur insgesamt Ansprechraten von 60-75%, wobei Kinder mit 75% bessere Ansprechraten zeigen im Vergleich zu knapp 50% bei älteren Patienten

(Scheinberg 2012). Ihre Überlegenheit im Vergleich zur Monotherapie mit ATG oder CSA konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden (Gafer-Gvili et al. 2008, Frickhofen et al. 1991, Rosenfeld et al. 1995). Der Zusatz weiterer immunsuppressiver Medikamente, wie z.B. Sirolimus, Mycophenolat-Mofetil oder Wachstumsfaktoren wie Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF) konnte die Überlebensrate nicht weiter steigern. G-CSF kann jedoch helfen, das Auftreten therapiebedingter Infektionen zu vermindern. Außerdem könnte es dabei helfen, Patienten, die auf die Therapie nicht ansprechen, frühzeitig identifizieren zu können (Scheinberg et al. 2006a, Scheinberg et al. 2009a, Tichelli et al. 2011). Andere Alternativen, wie z.B. eine Monotherapie mit Alemtuzumab, sind als Erstlinientherapie der Kombinationstherapie aus ATG und CSA bislang ebenfalls unterlegen. Alemtuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen CD52-positive B- und T-Lymphozyten richtet. Bei Patienten, die an einem Rezidiv erkrankten oder auf eine Erstlinientherapie mit ATG nicht ansprachen, konnte Alemtuzumab als alternative Therapie zufriedenstellende Ergebnisse zeigen (Scheinberg et al. 2012). Ein anderer monoklonaler Antikörper, Daclizumab, konnte nach 3 Monaten Ansprechraten von 42% erreichen (Sloand et al. 2010). Eine weitere Therapieoption stellt die Gabe von Androgenen dar. Hier ist besonders das Medikament Danazol zu nennen, was sich in Studien als akzeptable Alternative für Patienten zeigte, für die weder eine SCT noch eine IST in Frage kommen oder welche nach Erhalt diesen Therapieformen an einem Rezidiv leiden (Chuhjo et al. 2008, Jaime-Perez et al. 2011). Aktuell ist ein weiteres Medikament, Eltrombopag, Gegenstand neuer Studien. Wirkstoff ist rekombinantes Thrombopoietin, das als Wachstumsfaktor für Megakaryozyten wirkt. Bisher konnte in einer Studie bei 44% der untersuchten Patienten, die allesamt nicht auf IST angesprochen hatten, zumindest in einer Zelllinie ein Ansprechen auf die Therapie gezeigt werden. Weitere Untersuchungen sind noch abzuwarten (Olmes et al. 2012).

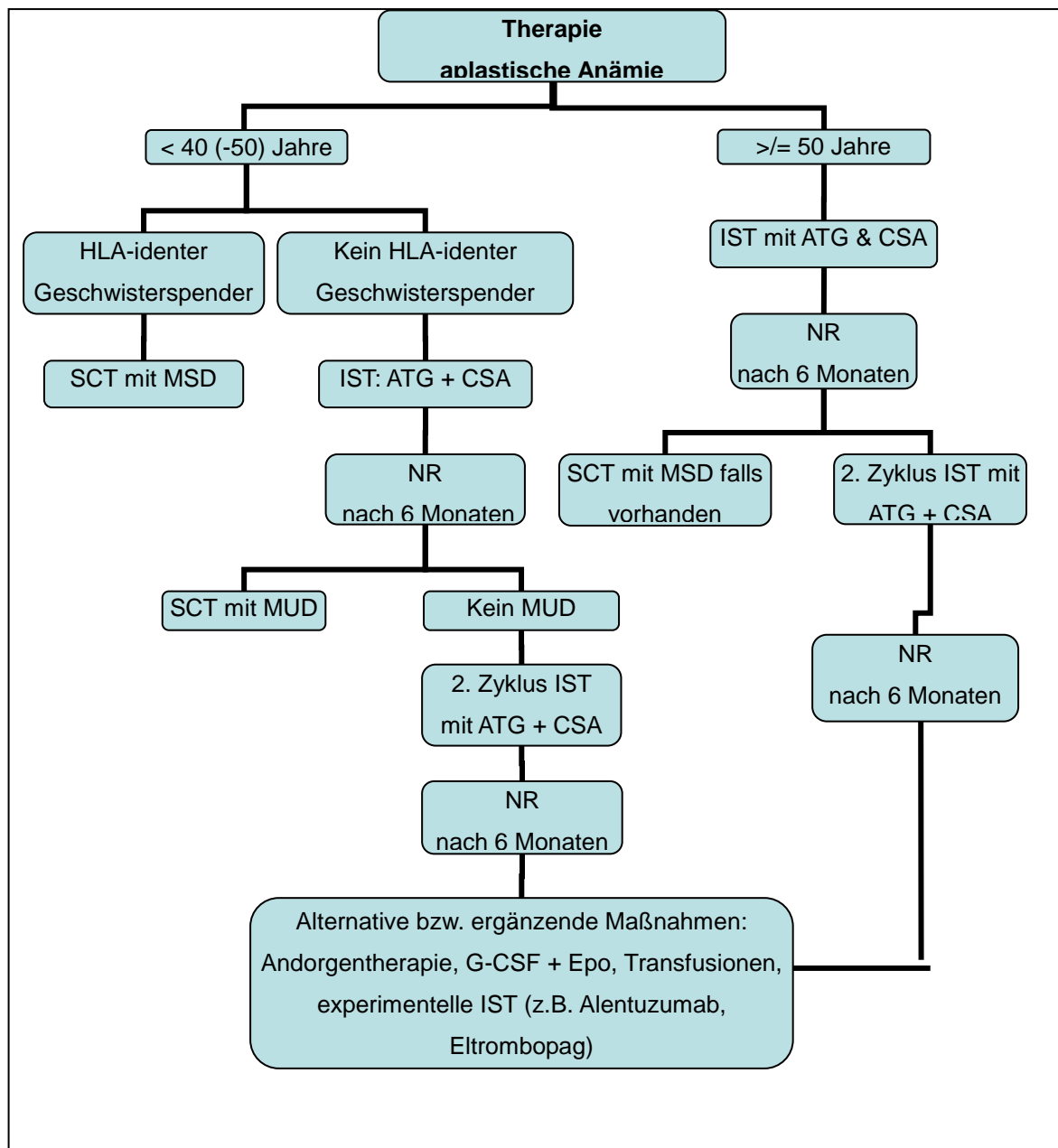


Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei erworbener aplastischer Anämie des Erwachsenen (nach (Schrezenmeier et al. 2012, Scheinberg 2012))

(ATG = Antithymozytenglobulin, CSA = Ciclosporin A, G-CSF= Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor engl.: granulocyte colony-stimulating factor, HLA = Humanes Leukozyten Antigen, IST = Immunsuppressive Therapie, MSD = Geschwisterspender, engl.: matched sibling donor, MUD = nicht-verwandter Spender, engl.: matched unrelated donor, NR = fehlendes Ansprechen, engl.: nonresponder)

1.1.5 Ansprechen

Die Kriterien auf ein Therapieansprechen sind wie folgt definiert: Man unterscheidet ein vollständiges Ansprechen bzw. komplette Remission (CR), ein teilweises Ansprechen bzw. partielle Remission (PR) und ein Nicht-Ansprechen (NR) auf die Therapie. Als CR wird eine Normalisierung der peripheren Blutwerte

angesehen. Dies bedeutet bei den neutrophilen Granulozyten einen Wert von $\geq 1,5 \times 10^9/\text{Liter}$, eine Thrombozytenzahl von $\geq 150 \times 10^9/\text{Liter}$ sowie einen Hämoglobin (Hb)-Wert von mind. 12g/dl. PR ist erreicht, wenn eine vorbestehende Transfusionsabhängigkeit nicht mehr weiter besteht; die Laborparameter entsprechen noch nicht den Kriterien für CR und liegen bei folgenden Werten: neutrophile Granulozyten $\geq 0,5 \times 10^9/\text{Liter}$, Thrombozyten $\geq 20 \times 10^9/\text{Liter}$. NR ist definiert als weiter bestehende Transfusionsabhängigkeit sowie niedrigere periphere Blutwerte als die genannten Grenzwerte bei PR (Rovó et al. 2013).

1.2 Antithymozytenglobulin

1.2.1 Zusammensetzung

ATG enthält eine Vielzahl verschiedener Antikörper, die gegen unterschiedliche Oberflächenantigene von Thymozyten bzw. T-Lymphozyten gerichtet sind. Diese werden durch Immunisierung von Pferden (hATG) bzw. Kaninchen (rATG) gewonnen, indem den Tieren menschliche Thymozyten oder Zellen aus bestimmten T-Zelllinien, wie z.B. der Jurkat-Zelllinie, injiziert werden. Die verwendeten Thymozyten werden aus Thymusgewebe gewonnen, das Patienten bei Herzoperationen entfernt wird (Mohty 2007).

ATG gehört zu den Immunsuppressiva. Es kommt neben der intensivierten immunsuppressiven Therapie der aplastischen Anämie vor allem in der Transplantationsmedizin zum Einsatz. Hier dient es der Prävention und Therapie von GvHD und Transplantatabstoßungsreaktionen bei Organtransplantationen. Weiter wird es in der Konditionierungstherapie bei Stammzelltransplantationen eingesetzt, auch im Rahmen von SCT bei Patienten mit aplastischer Anämie (Mohty 2007, Scheinberg 2012).

Präparate aus Pferdeserum sind Lymphoglobulin® (Genzyme) und Atgam® (Pfizer). Thymoglobulin® (Genzyme) und ATG-Fresenius-S® (Fresenius) gehören dagegen zu den aus Kaninchenserum gewonnenen Präparaten.

Im Zusammenhang mit ATG ist auch oft von Antilymphozytenglobulin (ALG) die Rede. Definitionsgemäß sollen sich die beiden Stoffe darin unterscheiden, dass ALG im Gegensatz zu ATG neben der Wirkung auf T-Lymphozyten auch gegen andere Lymphozyten gerichtet ist. Inzwischen ist jedoch bekannt, dass ATG ebenfalls auch auf andere Zellen wirkt (Flynn et al. 2003).

1.2.2 Wirkweise

ATG wirkt auf unterschiedliche Arten immunsuppressiv. Da die enthaltenen Antikörper gegen eine Reihe von Zielantigenen gerichtet sind, werden mehrere Wirkweisen diskutiert. Allen voran steht die Depletion der T-Lymphozyten. Diese wird verursacht durch Komplement-abhängige Lyse sowie aktivitätsassoziierte Apoptose. Die bisher bekannten Zielantigene konnten jedoch nicht nur auf T-Zellen, sondern auch auf B-Zellen, Plasmazellen, NK-Zellen und dendritischen Zellen gefunden werden (Mohty 2007). Michallet et al. konnten zeigen, dass Thymoglobulin® Antikörper enthält, die in die Endothel-Lymphozyten-Interaktion eingreifen (Michallet et al. 2003). Hierzu zählen Antikörper gegen Integrine, Chemokinrezeptoren und Rezeptoren, die der Leukozytenadhäsion dienen. Man geht davon aus, dass ATG somit verschiedene Angriffspunkte in unterschiedlichen intrazellulären Signalkaskaden hat und damit die körpereigene Immunantwort verändert. So können beispielsweise Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen verhindert werden. Weiter wird auch ein direkter Effekt auf hämatopoetische Stammzellen diskutiert. Der genaue Mechanismus ist hier jedoch noch nicht vollständig geklärt. Bisher konnte gezeigt werden, dass ATG an Progenitorzellen des Knochenmarks bindet, die ausgelösten Effekte sind jedoch noch unklar (Chen et al. 2004). Abbildung 2 zeigt schematisch die verschiedenen ATG-Wirkungen auf die Immunantwort.

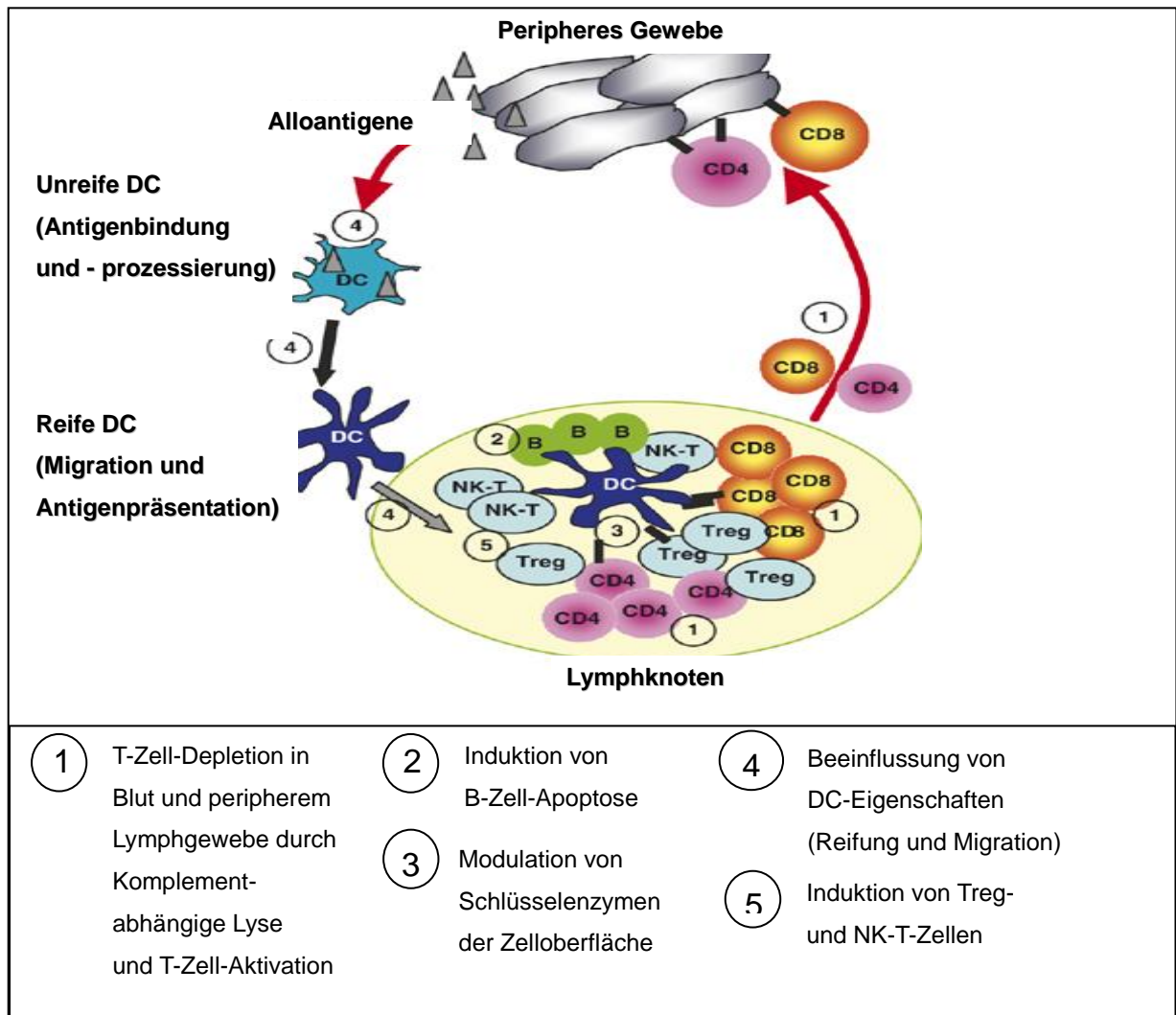


Abbildung 2: ATG-Wirkungen auf die Immunantwort (nach Figure 1 aus Mohty 2007)

(B = B-Zellen , CD = Cluster of Differentiation , DC = dendritische Zellen, NK-T = Natürliche Killer-T-Zellen, Treg = regulatorische T-Zellen)

1.2.3 Unterschiede zwischen rATG und hATG

Seit 2007 ist in Europa das bislang verwendete hATG Lymphoglobulin zur IST der aplastischen Anämie nicht mehr verfügbar. Die intensivierete immunsuppressive Therapie der AA wurde daraufhin mit rATG durchgeführt. Zwischenzeitlich wurden verschiedene Daten veröffentlicht (Atta et al, Marsh et al, Scheinberg et al.), die einen Benefit bei den Ansprech- und Überlebenswahrscheinlichkeiten für hATG-behandelte AA-Patienten zeigen. In der Literatur findet sich eine Reihe von laborchemischen Untersuchungen, die versuchen, diese Wirksamkeitsunterschiede zwischen den ATG-Arten zu erklären. Beispielsweise zeigt sich sowohl bei rATG als auch bei hATG eine starke Lymphopenie, die jedoch bei rATG länger andauernd ist (Scheinberg et al. 2011). Weitere

Untersuchungen konnten zeigen, dass durch den Einsatz von rATG und hATG eine starke Depletion CD8+-zytotoxischer T-Zellen hervorgerufen wird. Das Ausmaß dieser Depletion ist bei beiden ATG-Arten vergleichbar. Jedoch konnte gezeigt werden, dass rATG im Vergleich zu hATG eine verstärkte Depletion CD4+-T-Zellen bewirkt. Zu den CD4+-T-Zellen zählen u.a. regulatorische T-Zellen (CD4+-CD25+-FOXP3+-Zellen). Diesen werden Modulationsfunktionen im Immunsystem zugeschrieben (Scheinberg et al. 2011).

Lopez et al. und Feng et al. konnten zeigen, dass rATG - und nicht hATG - eine Expansion von regulatorischen T-Zellen bewirkt (Lopez et al. 2006, Feng et al. 2008), jedoch werden diese Ergebnisse abgeschwächt durch die Tatsache, dass rATG, im Vergleich zu hATG, die Zahl der CD4+-Zellen insgesamt deutlich stärker reduziert (Scheinberg et al. 2011).

Außerdem wird ein wichtiger Einfluss auf die Regeneration des hämatopoetischen Systems durch CD-4+-T-Zellen diskutiert (Flynn et al. 2003).

Es gibt also einige Ansätze, die erklären könnten, warum beim Einsatz von rATG in der IST der aplastischen Anämie schlechtere Ansprech- und Überlebensraten zu finden sind als bei Therapie mit hATG. Die Einzelheiten sind teilweise unklar. Andererseits wurde rATG bereits vor 2007 erfolgreich bei Patienten eingesetzt, die sich in der Erstlinientherapie mit dem Pferde-Präparat therapierefraktär gezeigt hatten oder im Verlauf an einem Rezidiv erkrankt waren (Di Bona et al. 1999, Scheinberg et al. 2006b).

1.2.4 Nebenwirkungen (nach Genzyme Corporation 2008)

Aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkungen können unter der Therapie mit ATG diverse Nebenwirkungen auftreten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen eine verstärkte Panzytopenie und eine daraus resultierende erhöhte Infektanfälligkeit mit Fieber und Erkältungserscheinungen. Weiter kann es besonders zu Beginn der Therapie durch die intravenöse Gabe des Präparats zu allergischen Reaktionen kommen, die sich durch Urtikaria, Fieber und in seltenen Fällen auch anaphylaktischen Schockreaktionen zeigen kann. Um dem vorzubeugen, wird ATG meist zusammen mit Glukokortikoiden verabreicht. Sehr häufig treten zudem gastrointestinale Nebenwirkungen auf, wie Übelkeit und Erbrechen. Die Serumkrankheit stellt ebenfalls eine wichtige Nebenwirkung dar. Hierbei handelt es sich um eine Immunreaktion Typ 3, bei der Antikörper gegen

körperfremde Antigene gebildet werden. Es kann nach einigen Tagen zu Fieber, Arthralgien, Lymphadenopathie sowie Urtikaria kommen, in schweren Fällen auch zu Hypotension bis hin zum Schock (Bielory et al. 1988).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Seit den späten 1970er Jahren wurde zur IST der aplastischen Anämie hATG eingesetzt. 2007 wurde das in Europa verfügbare Präparat Lymphoglobulin jedoch vom Markt genommen. Stattdessen erfolgt nun die Erstlinientherapie mit rATG. Das hATG-Präparat Atgam ist in Deutschland nicht zugelassen. ATG-Präparate vom Kaninchen wurden bis dato vorwiegend zur Therapie von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen eingesetzt oder bei der AA im Rezidiv oder bei fehlendem Ansprechen auf hATG und zeigen hier jeweils gute Ergebnisse (Scheinberg et al. 2006b, Deeks et al. 2009).

Thema dieser Arbeit ist die retrospektive Datenerhebung rATG-behandelter AA-Patienten. In dieser Arbeit werden Daten von Patienten mit aplastischer Anämie, die in Deutschland als Erstlinientherapie rATG erhalten haben, erhoben und in Hinblick auf Therapierfolg und Therapiesicherheit beim Einsatz von rATG im Rahmen der IST untersucht. Desweiteren werden diese Daten im Vergleich mit Daten von AA-Patienten diskutiert, die zur IST hATG erhalten haben. Hierfür werden Angaben aus der Literatur verwendet. Es soll der Frage nachgegangen werden, ob die Wirksamkeit und das Toxizitätsprofil von rATG und hATG beim Einsatz im Rahmen der IST bei der aplastischen Anämie vergleichbar sind.

Zu Beginn der Studie im Sommer 2010 waren zu dieser Frage nur wenige Studien verfügbar (Atta et al. 2010, Garg et al. 2009, Vallejo et al. 2009, Zheng et al. 2006). Im Laufe der letzten beiden Jahre wurden jedoch weitere Studien veröffentlicht, die den Sachverhalt ebenfalls untersuchen (Afable et al. 2011, Marsh et al. 2012, Scheinberg et al. 2011, Yamazaki et al. 2011). Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist daher, diese Ergebnisse kritisch zu beleuchten und mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen zu vergleichen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenerfassung und Datenerhebung

Die vorliegende Studie wurde anhand der Daten einer retrospektiven Untersuchung erstellt. Hierzu wurde zunächst ein Fragebogen erstellt, mit dem Patienten mit aplastischer Anämie pseudonymisiert erfasst werden können (Fragebogen siehe Anhang).

Dieser Fragebogen wurde im November 2010 zusammen mit einem Anschreiben, dem positiven Ethikvotum und einer ausführlichen Projektbeschreibung deutschlandweit an klinische Zentren verschickt, welche Patienten mit aplastischer Anämie behandeln. Nachdem daraufhin jedoch nur wenige Patienten erfasst werden konnten, wurde im Januar 2011 der Fragebogen an weitere Kliniken verschickt. Außerdem wurden die Kliniken bzw. ihre jeweiligen hämatologisch-onkologische Abteilungen per Mail oder z.T. persönlich über das Projekt informiert. Freundlicherweise wurde das Projekt durch die Firma Genzyme mit einer finanziellen Aufwandsentschädigung für die Falldokumentation unterstützt. Im August 2011 wurde die Datenaufnahme beendet und die bis dato eingegangenen Fragebögen ausgewertet. Es konnten die Daten von insgesamt 64 Patienten mit aplastischer Anämie ausgewertet werden darunter 30 männliche Patienten und 34 weibliche Patientinnen. Die Altersspanne lag zwischen 6 und 80 Jahren.

Die Patienten kamen aus 18 verschiedenen Kliniken in Deutschland. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Kliniken.

Tabelle 2: Behandelnde Kliniken und Verteilung der untersuchten Patienten

(n = Anzahl Patienten)

Stadt	Studienklinik	Anzahl Patienten
Düsseldorf	Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf	n=12
Köln	Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln	n=10
Ulm	Innere Medizin III, Universitätsklinik Ulm	n=8
AK Altona Hamburg	Abteilung für Hämatologie, internistische Onkologie und Stammzelltransplantation, Asklepios-Klinik Altona	n=7
Bremen	Abteilung Hämatologie/Onkologie, Klinikum Bremen-Mitte	n=5
Hannover	Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Hochschule Hannover	n=4
Bonn	Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany	n=3
Jena	Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Hämatologie und internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena	n=3
Aachen	Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Aachen	n=2
Bremen	Medizinische Klinik II, Evangelisches Diakonie-Krankenhaus	n=2
Bielefeld	Abteilung für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Franziskus-Hospital	n=1
Duisburg	Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie, St. Johannes Hospital	n=1
Hamm	Hämatologie/Onkologie, St. Marien-Hospital Hamm	n=1
Jena	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena	n=1
Karlsruhe	Kinderklinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe	n=1
Karlsruhe	Hämatologie/Onkologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe	n=1
Ulm	Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm, Universität Ulm	n=1
Wuppertal	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Helios Klinikum Barmen	n=1

2.2 Fragebogen

Um die Patienten systematisch zu erfassen, wurde ein Fragebogen (siehe Anhang) in Anlehnung an den Dokumentationsbogen des EBMT entworfen, mit dessen Hilfe europaweit Fälle mit aplastischer Anämie dokumentiert werden.

Der Fragebogen beinhaltete folgende Punkte:

- Allgemeine Patientendaten:

- Geschlecht des Patienten
- Datum der Erstdiagnose
- Alter bei Erstdiagnose
- Alter zu Beginn der ersten rATG-Therapie
- Schweregrad der aplastischen Anämie
- Ggf. Vorliegen weiterer Erkrankungen (z.B. PNH)
- Ätiologie
- Zytogenetische Untersuchungsergebnisse
- Transfusionsabhängigkeit vor der ersten rATG-Gabe (Erythrozytenkonzentrate/Thrombozytenkonzentrate)

- Informationen zur rATG-Therapie:

- ATG-Präparat
- Start-/Enddatum der Therapie
- Dosis
- Nebenwirkungen
- Weitere Medikamente (CSA, G-CSF, Sonstige) ebenfalls jeweils mit Angabe von Dosis, Dauer und ggf. aufgetretenen Nebenwirkungen

- Informationen zum Therapieverlauf:

- Ansprechen: CR / PR / NR
- Weitere IST im Anschluss
- Stammzelltransplantation im Anschluss an IST
- Datum der letzten Nachuntersuchung
- Status bei der letzten Nachuntersuchung: CR / PR / NR / Patient verstorben
- Bei verstorbenen Patienten: Angabe von Datum, Ursache
- Neu aufgetretene klonale Erkrankungen (z.B. PNH, Leukämie)

2.3 Ethische Vertretbarkeit und Datenschutz

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Erhebung pseudonymisierter Daten. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität Ulm vorgestellt und von dieser zustimmend bewertet (Ethikvotum Nr. 264/10).

Die dokumentierten Patienten wurden in den Fragebögen mit einer individuellen Nummer versehen. Diese individuelle Registrierung wurde von den einzelnen Kliniken und Abteilungen durchgeführt und ließ bei der Auswertung der Fragebögen durch das IKT Ulm keine Rückschlüsse auf die Patienten zu. Sie diente vielmehr dazu, eventuelle Rückfragen zu den einzelnen Patienten durch die Ansprechpartner in den Kliniken beantworten zu können.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten der Fragebögen wurden zunächst mit Microsoft Office Excel 2003 in eine Tabelle überführt.

Mithilfe von Excel wurden verschiedene deskriptive statistische Analysen durchgeführt. Hierzu zählte die Untersuchung von diversen Patientenmerkmalen, wie z.B. Alters- und Geschlechtsverteilung oder Schweregrad der aplastischen Anämie. Weiter wurde die ATG-Therapie genauer untersucht im Hinblick auf das Jahr der Therapie, die verwendeten Präparate, deren Dosis, den Einsatz weiterer Medikamente und eventueller Stammzelltransplantation.

Zur deskriptiven Analyse wurden Median, Mittelwert, Minimum und Maximum berechnet, sowie Häufigkeiten und Prozentwerte angegeben.

In weiteren Analysen wurden Ansprechraten und Überleben der Patienten berechnet. Die Auswertung hierbei erfolgte mit IBM SPSS Statistics 19 sowie dem Statistikprogramm R (R Core Team). Die Analysen wurden mithilfe folgender Testverfahren durchgeführt: Fisher's exact Test, Chi²-Test, Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test. Als Signifikanzniveau wurde $p < 5\%$ angenommen.

Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv in Subgruppen eingeteilt und diese separat analysiert. Hierbei wurden Auswirkungen von ATG-Dosis, Schweregrad der aplastischen Anämie, Patientenalter und Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn auf Ansprechen und Überleben untersucht

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie dargestellt. Es handelt sich dabei zunächst um die Darstellung des Patientenkollektivs. Nachfolgend werden Ansprechraten sowie Überlebenszeitanalysen dargestellt.

3.1 Patientenkollektiv

Die zu untersuchenden Stichprobe setzte sich wie folgt zusammen:

Es wurden insgesamt 64 Patienten mit aplastischer Anämie in die Studie eingeschlossen, davon waren 30 männliche und 34 weibliche Patienten. Abbildung 3 zeigt die grafische Darstellung.

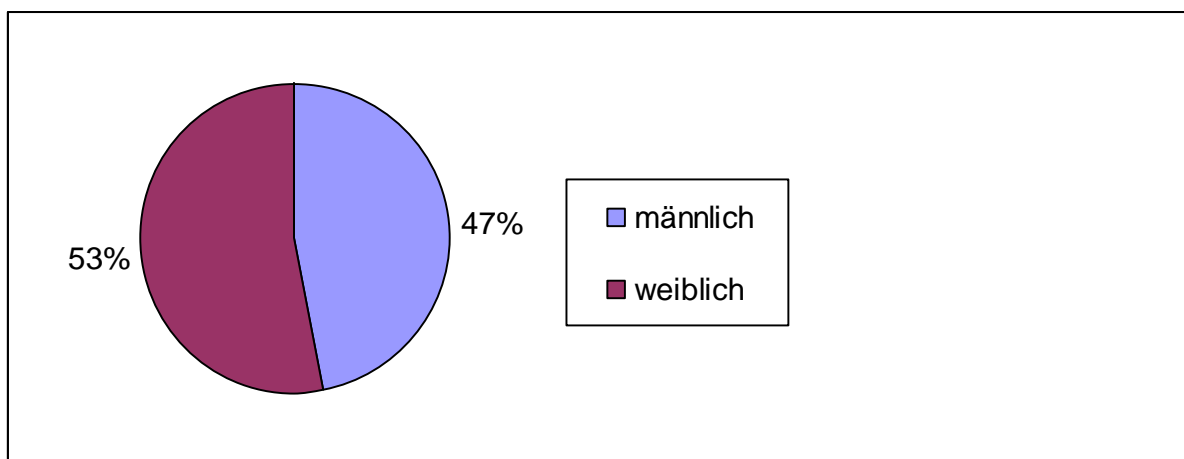


Abbildung 3: Prozentuale Geschlechtsverteilung der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (n = 64, Multizenterstudie)

3.1.1 Altersverteilung

Das Alter bei Therapiebeginn lag im Mittel bei 53,5 Jahren, wobei die Altersspanne von 6 Jahren bis 80 Jahren reicht. Insgesamt waren 37,5% der Patienten (n=24) maximal 40 Jahre alt und 59,4% der Patienten (n=38) maximal 60 Jahre alt. Die Verteilung auf die einzelnen Altersgruppen zeigt Abbildung 4.

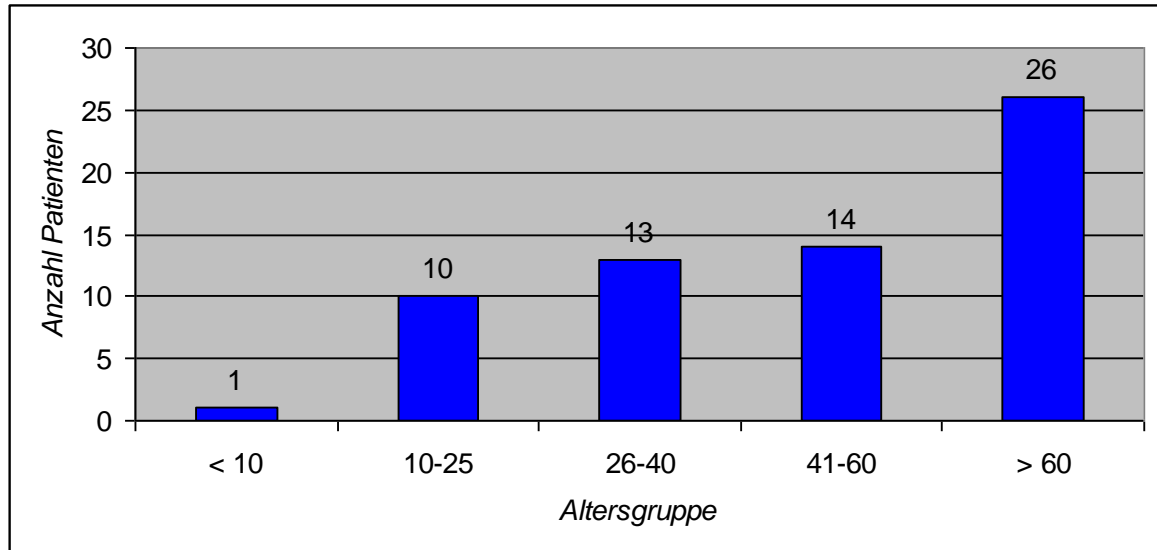


Abbildung 4: Altersverteilung bei Therapiebeginn der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (n = 64, Multizenterstudie, Alter in Jahren)

3.1.2 Schweregradverteilung

Der Anteil der schweren oder sehr schweren aplastischen Anämien bei Erstdiagnose lag insgesamt bei 84,4%. 51,6% der Patienten (n=33) hatten eine schwere aplastische Anämie (SAA), 32,8% (n=21) eine sehr schwere aplastische Anämie (vSAA) und 15,6% (n=10) eine mäßig schwere aplastische Anämie (nSAA). Zur Beurteilung des Schweregrades vor Therapiebeginn wurden die Anzahl polymorphonukleärer neutrophiler Granulozyten (PMN) und eine evtl. bestehende Transfusionsbedürftigkeit abgefragt. Die PMN-Anzahl vor Behandlungsbeginn zeigte Werte zwischen 0,0 Giga/Liter (G/l) und 2,7 G/l, der Median lag bei 0,3 G/l. In 64% der Fälle lag der PMN-Wert unter 0,5 G/l. Die ausführliche Verteilung zeigt Abbildung 5. Insgesamt lagen für 63 Patienten PMN-Werte vor.

Das mediane Alter vor Therapiebeginn lag unter den vSAA-Patienten bei 59 Jahren, in der Gruppe der SAA-Patienten bei 47 Jahren. Insgesamt waren 19 Patienten unter 40 Jahren mit SAA oder vSAA diagnostiziert. In der Gruppe der nSAA-Patienten lag das mediane Alter bei 49,5 Jahren.

Bei 85,9% der Patienten bestand vor Behandlungsbeginn eine Transfusionsbedürftigkeit für Erythrozytenkonzentrate; 92,2% der Patienten erhielten Thrombozytenkonzentrate vor Beginn der ATG-Therapie. Abbildung 6 zeigt die Transfusionsabhängigkeiten in der Übersicht. Unter den vSAA-Patienten lag der Anteil der Transfusionsbedürftigkeit bei 90,5% (EK-Transfusion) bzw.

95,2% (TK-Transfusion), in der Gruppe der SAA-Patienten lag der Anteil bei jeweils 90,9% (für EK- und TK-Transfusionen). Nach Alter analysiert, ergibt sich für Patienten bis 40 Jahre insgesamt eine Transfusionsbedürftigkeit von 29,2%. Für Patienten über 40 Jahre liegt die Rate bei nur 7,5%. Dieser Unterschied ist signifikant bei einem p-Wert von 0,027. Für die nicht-transfusionsbedürftigen Patienten lag der PMN-Wert im Median bei 0,72 G/l im Gegensatz zu 0,30 G/l unter den transfusionsbedürftigen Patienten.

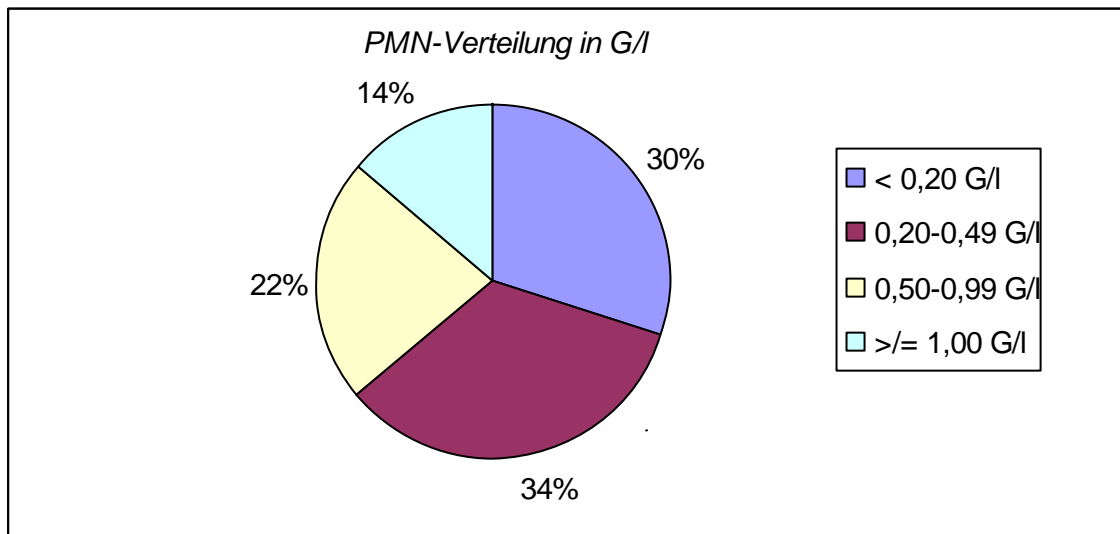


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Anzahl polymorphonukleärer neutrophiler Granulozyten vor Therapiebeginn unter den Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (PMN = polymorphonukleäre neutrophile Granulozyten, G/l = Giga pro Liter, n = 64, Multizenterstudie)

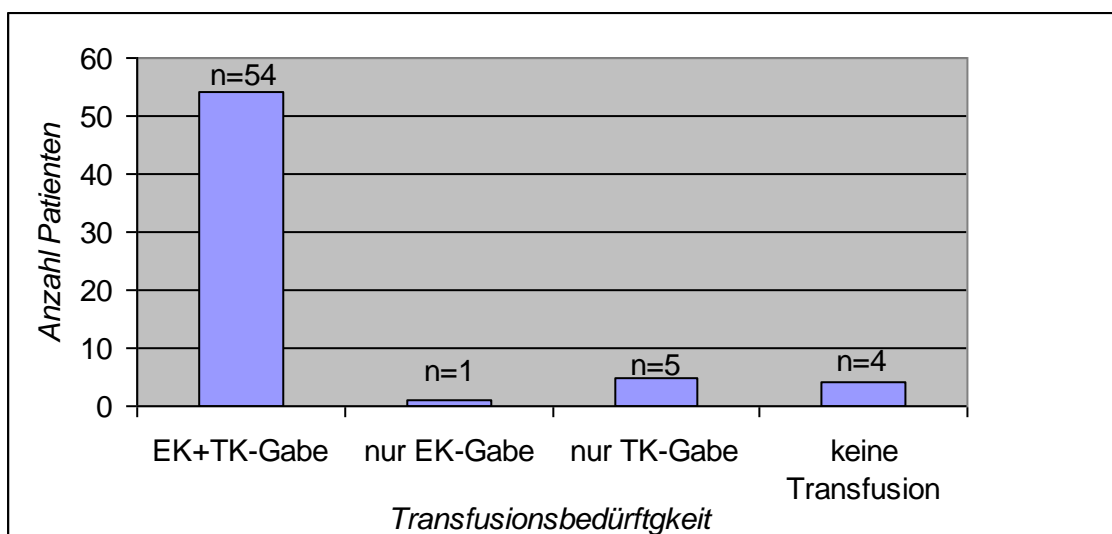


Abbildung 6: Transfusionsbedürftigkeit der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, Multizenterstudie, n = 64)

3.1.3 Ätiologie

Die eingeschlossenen Patienten wurden zwischen 1999 und 2011 mit aplastischer Anämie diagnostiziert. Bei 87,5% der Patienten wurde die Ätiologie der aplastischen Anämie als idiopathisch angesehen. Weitere Ursachen der Erkrankung im Patientenkollektiv zeigt Abbildung 7. Bei drei Patienten wurden dabei zwei verschiedene ätiologische Faktoren in Betracht gezogen. Die vorliegenden Kombinationen bestanden dabei aus idiopathischer und infektiöser bzw. toxischer Ursache. Nähere Angaben zur Ätiologie, z.B. die genauen Medikamente, vorliegende Infektionen oder konkrete toxische Einflüsse wurden nicht erfasst.

Eine zytogenetische Untersuchung wurde bei 42 Patienten durchgeführt und ergab bei 7% (n=3) Patienten initial einen auffälligen Befund (siehe Tabelle 3). Bei einem dieser drei Patienten war die Diagnose eines hypoplastischen MDS vorbestehend. Bei dem zweiten Patienten besteht anhand des zytogenetischen Befundes ebenfalls der Verdacht auf ein vorbestehendes MDS vor rATG-Therapie. Zudem entwickelte neben den drei zytogenetisch auffälligen Patienten ein weiterer Patient im Verlauf nach rATG-Therapie ein MDS. Für diesen Patienten liegt jedoch kein zytogenetischer Befund vor. Zwei weitere Patienten entwickelten im Verlauf eine PNH.

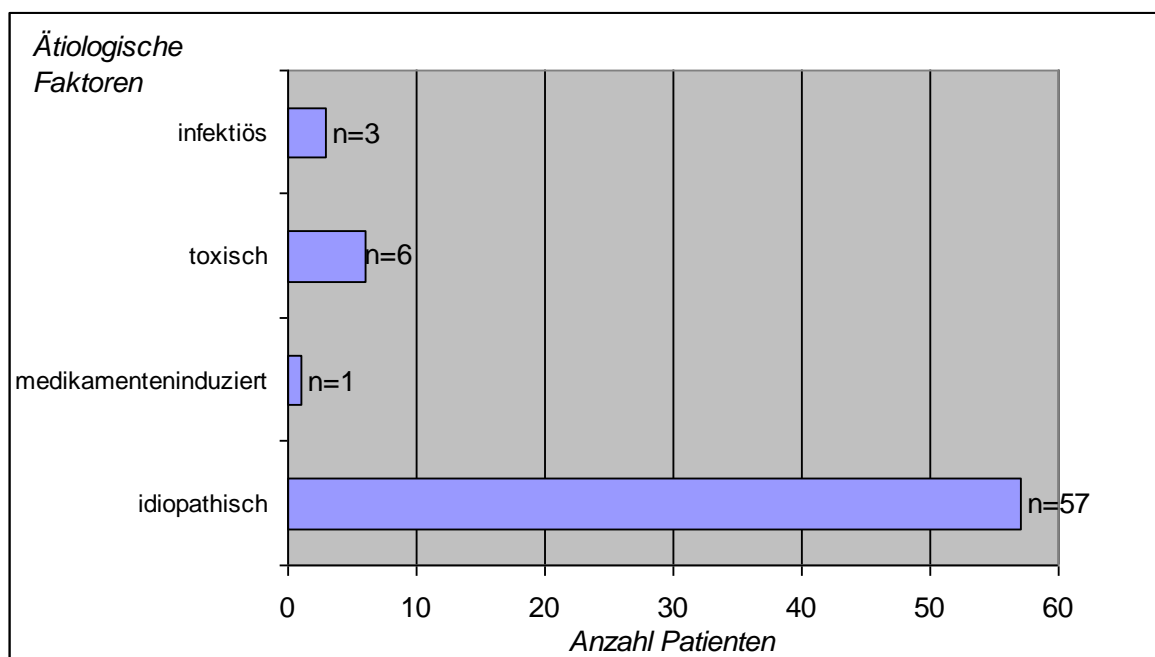


Abbildung 7: Verteilung der ätiologischen Faktoren für die aplastische Anämie im gesamten Studienkollektiv der Patienten mit aplastischer Anämie (bei drei Patienten waren mehrere ätiologische Faktoren angegeben, n = 64, Multizenterstudie)

Tabelle 2: Auffällige zytogenetische Befunde der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (MDS = Myelodysplastisches Syndrom, XX = weiblicher Karyotyp, +Y = zusätzliches Y-Chromosom, n = 3, Multizenterstudie)

	Befund	Beurteilung
Patient 1	49XX, add(3)(q27), +21, +2mar[2], 46 XX [21]	Hypoplastisches MDS
Patient 2	balancierte Translokation: t(6;13); Karyotyp: 46 XX, t(6;13) (p22;q13)c20	V.a. MDS
Patient 3	+Y in 2 von 20 Metaphasen	

3.1.4 Therapie

Im Rahmen der intensivierten immunsuppressiven Therapie (IST) erhielten 56 der untersuchten Patienten das Kaninchen-ATG Thymoglobulin®, während vier Patienten mit dem Kaninchen-ATG ATG-Fresenius® behandelt wurden. Bei drei Patienten konnte nicht ermittelt werden, welches Kaninchen-ATG zur Therapie eingesetzt wurde, ein weiterer Patient erhielt beide Präparate (hier war keine Angabe möglich, ob die Präparate sequentiell oder gleichzeitig gegeben wurden). 62 der 64 eingeschlossenen Patienten wurden zusätzlich mit CSA behandelt. 85,9% der Patienten wurden zwischen 2007 und 2011 therapiert. Die ausführliche Verteilung ist Abbildung 8 zu entnehmen. Abbildung 9 zeigt das Zeitintervall zwischen Zeitpunkt der Erstdiagnose und Beginn der ATG-Therapie. Dies betrug im Mittel 30 Tage (Bereich von 4-1756 Tagen).

Die mediane Dosierung der ATG-Therapie lag bei 3,5 mg/kg KG/Tag. Es wurden insgesamt 38 Patienten mit folgender ATG-Dosierung therapiert: 3,5 – 3,75 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag. 34 dieser Patienten erhielten Thymoglobulin®, zwei Patienten erhielten das Präparat ATG-Fresenius®, ein Patient erhielt beide Präparate und bei einem Patienten war keine Angabe über das verwendete Präparat vorhanden. Insgesamt 18 Patienten erhielten ATG in der Dosierung 2,5 – 3,4 mg/kg KG/Tag, davon wurden 17 Patienten mit Thymoglobulin® und ein Patient ATG-Fresenius® behandelt. Fünf weitere Patienten erhielten ATG in einer ungewöhnlich hohen oder niedrigen Dosierung (1,1 mg/kg KG/d, 3,8 mg/kg KG/d 10 mg/kg KG/d, 11 mg/kg KG/d). Die drei Patienten mit den hohen Dosierungen von 10 bzw. 11 mg/kg KG/d zeigten kein Ansprechen auf die Therapie, ebenso der Patient mit der niedrigen Dosierung von 1,1 mg/kg KG/d. Beim Patienten mit der Dosierung 3,8 mg/kg KG/d, die nur minimal über dem empfohlenen Dosisbereich bis 3,75 mg/kg KG/d liegt, konnte ein teilweises Ansprechen erreicht werden. Bei

drei weiteren Patienten konnte keine Dosierung angegeben werden. Zur übersichtlichen Darstellung dieser Verteilung, siehe Abbildung 10.

18 Patienten erhielten im Anschluss an die IST eine Stammzelltransplantation. Diese Patienten wurden bei Berechnung der Ansprechraten und des Überlebens zum Zeitpunkt der SCT zensiert.

Zur abschließenden Übersicht zeigt Tabelle 4 das Patientenkollektiv in der Gesamtschau, in Tabelle 5 ist die jeweilige Therapie dargestellt.

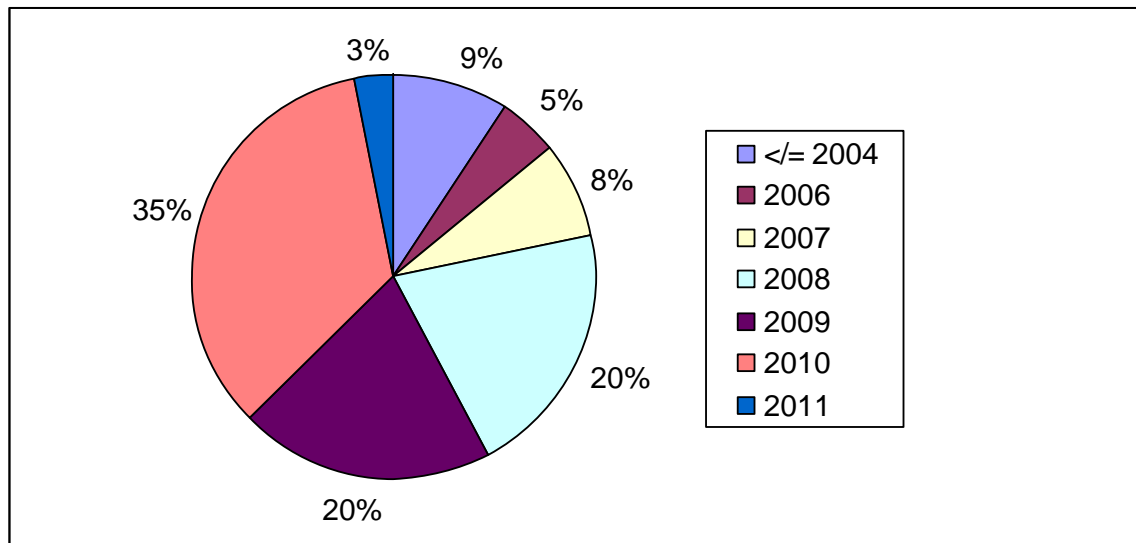


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung des Jahres der ersten ATG-Therapie unter den Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (ATG = Antithymozytenglobulin, n = 64, Multizenterstudie)

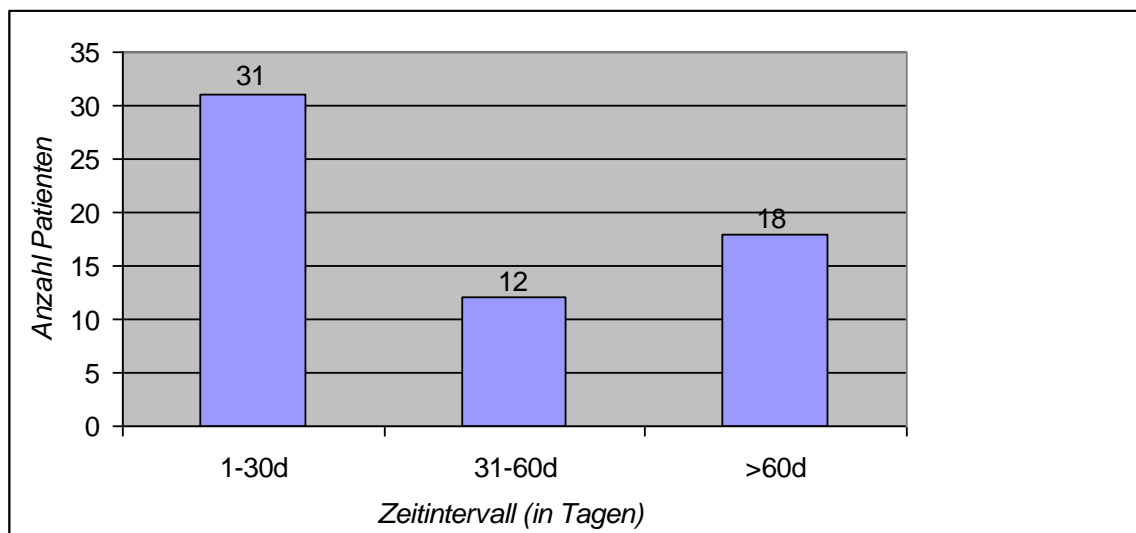


Abbildung 9: Patientenverteilung beim Intervall Erstdiagnose bis Start ATG-Therapie in Tagen unter den Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (ATG = Antithymozytenglobulin, d = Tage, engl.: days, n = 61, Multizenterstudie)

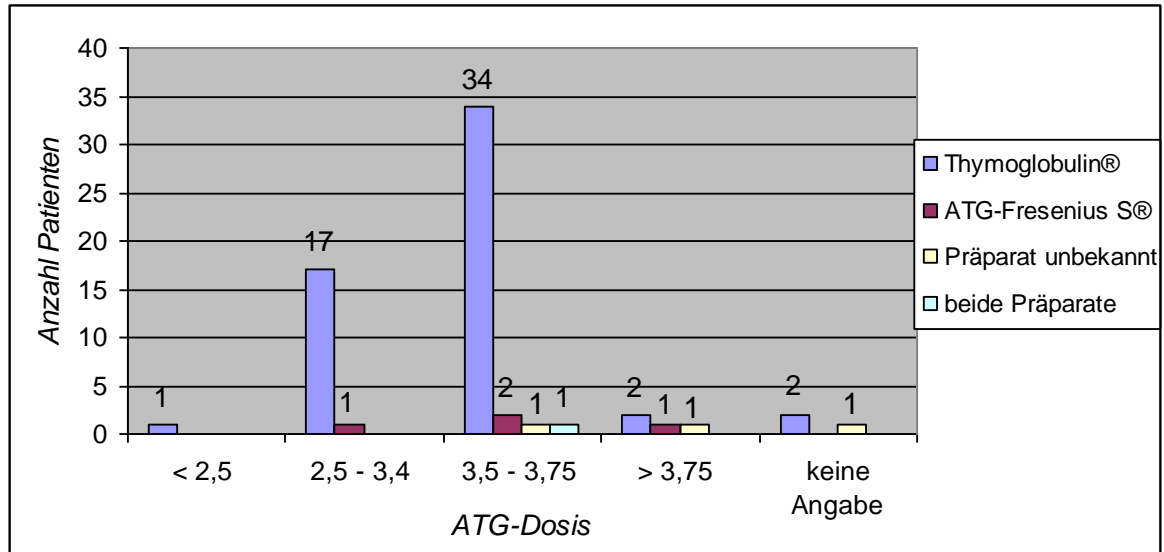


Abbildung 10: Patientenverteilung nach ATG-Präparat und Dosis der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (Dosisangaben in mg/kg KG/d, KG = Körpergewicht, d = Tage, engl. days, ATG = Antithymozytenglobulin, n =64, Multizenterstudie)

Tabelle 3: Gesamtübersicht der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (nSAA = mäßig schwere aplastische Anämie, SAA = schwere aplastische Anämie, vSAA = sehr schwere aplastische Anämie, IST = intensivierete immunsuppressive Therapie, EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, n = 64, Multizenterstudie)

Geschlecht	Männlich	Weiblich	Gesamt	
	n=30	n=34	n=64	
Alter	Minimum	Maximum	Median	
	6 Jahre	80 Jahre	53,5 Jahre	
Schweregrad	nSAA	SAA	vSAA	
	n=10	n=33	n=21	
Transfusionsabhängigkeit vor IST	EK+TK	EK alleine	TK alleine	Keine
	n=54	n=1	n=5	n=4
Neutrophilenzahl	Anzahl	Minimum	Maximum	Median
	n=63	0,0 G/l	2,7 G/l	0,3 G/l
Ätiologie	idiopathisch	medikamenten-induziert	toxisch	Infektiös
	n=57	n=1	n=6	n=3
Zytogenetik	Nicht durchgeführt	Normalbefund	Patholog. Befund	Unbekannt
	n=21	n=39	n=3	n=1

Tabelle 4: Übersicht zur Therapie der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (ATG = Antithymozytenglobulin, CSA = Ciclosporin A, G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, SCT = Stammzelltransplantation, IST = Intensivierte immunsuppressive Therapie, KG = Körpergewicht, d = Tage, engl. days, n = 61, Multizenterstudie)

ATG	Thymoglobulin®	ATG-Fresenius S®	Beide Präparate
	n=56	n=4	n=1
Dosis (mg/kg KG/d)	Minimum	Maximum	Median
	1,1	11,0	3,5
CSA	Ja	Nein	
	n=62	n=2	
Prednisolon	Ja	Nein	
	n=22	n=42	
G-CSF	Ja	Nein	
	n=19	n=45	
Intervall (Diagnose bis Start ATG-Therapie)	Minimum	Maximum	Median
	4 Tage	1756 Tage	30 Tage
SCT nach IST	Ja	Nein	Unbekannt
	n=18	n=45	n=1

3.2 Ansprechraten

Das Therapieansprechen wurde zunächst in Ansprechen und Nicht-Ansprechen (NR) eingeteilt, bei Ansprechen wurde weiter unterschieden zwischen vollständigem Ansprechen (CR) und teilweisem Ansprechen (PR). Diese Einteilung entspricht der allgemein anerkannten Vorgehensweise bei der Beurteilung des Ansprechens auf die immunsuppressive Therapie bei aplastischer Anämie (siehe *Einleitung 1.1.5*). Es erfolgte zunächst die Beurteilung und Analyse des Ansprechens der gesamten Studienpopulation. Im Anschluss daran wurden die Patienten nach verschiedenen Kriterien in Subgruppen kategorisiert und diese separat im Hinblick auf das Therapieansprechen analysiert. Da es sich besonders bei den Subgruppenanalysen um kleine Patientenzahlen handelt, bezieht sich die

Analyse im Hinblick auf mögliche Vorteile im Therapieansprechen jeweils auf die gesamten Ansprechraten (PR+CR).

3.2.1 Gesamtansprechen

Insgesamt war für 62 der insgesamt 64 Patienten das Ansprechen dokumentiert, bei 2 Patienten war keine Angabe zum Therapieansprechen gelistet. Bei drei nicht verstorbenen Patienten ohne Therapieansprechen lag der Termin der letzten Nachuntersuchung mit Evaluation des Ansprechens weniger als 120 Tage nach Beginn der ATG-Therapie (78 Tage, 92 Tage, 111 Tage). Bei einem weiteren NR-Patienten konnte kein Zeitintervall bis zur Nachuntersuchung angegeben werden. Diese insgesamt vier Patienten ohne Ansprechen wurden aufgrund der sehr kurzen bzw. fehlenden Angabe der Nachuntersuchungszeit nicht in die Auswertung mit einbezogen. Patienten, die zwar eine kurze Nachbeobachtungszeit aufwiesen, aber während des Untersuchungszeitraums verstarben, blieben im auswertbaren Kollektiv. Die Berechnung der Ansprechraten bezieht sich somit auf insgesamt 58 Patienten.

Betrachtet man die 58 auswertbaren Patienten genauer, so liegt bei 51,7% der Patienten (n=30) ein fehlendes Therapieansprechen vor. Davon erhielten 26 Patienten Thymoglobulin® und 3 Patienten ATG-Fresenius-S®. Bei einem Patienten war das verwendete Kaninchen-ATG nicht angegeben. Die auf Grund der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht in die Auswertung einbezogenen 4 Patienten hatten alle Thymoglobulin® erhalten.

17,2% der auswertbaren Patienten (n=10) zeigten ein vollständiges Ansprechen (CR), davon 8 Patienten nach der Therapie mit dem Präparat Thymoglobulin®, bei zwei der Patienten mit CR war das verwendete Kaninchen-ATG nicht angegeben. 31,0% der evaluierbaren Patienten (n=18) zeigten ein partielles Ansprechen (PR), davon 16 Patienten unter Thymoglobulin®, 1 Patient unter ATG-Fresenius-S® und ein Patient erhielt beide Präparate. Insgesamt betrug die Ansprechraten (PR+CR) somit 48,3% (n=28). Abbildung 11 fasst die Ansprechraten in der Übersicht zusammen.

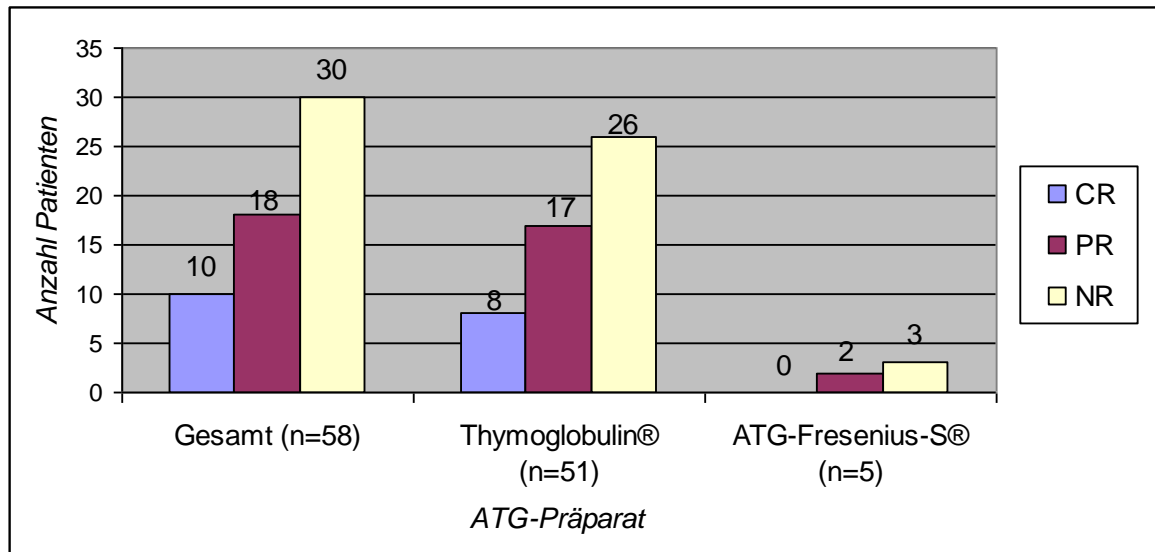


Abbildung 11: Ansprechraten des gesamten Studienkollektivs der Patienten mit aplastischer Anämie für beide ATG-Arten zusammen sowie getrennt nach verwendetem ATG. Ein Patient erhielt beide Präparate (in beiden Präparate-Gruppen eingerechnet und nur einmal in Gesamtgruppe gezählt), bei drei Patienten keine Angabe zum verwendeten Präparat (nur in Gesamtgruppe gezählt). (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, ATG = Antithymozytenglobulin, n = 58, Multizenterstudie)

Über die gesamte untersuchte Patientengruppe (n=62) betrug das Zeitintervall von Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt des besten Ansprechens im Median 191 Tage (9-3800 Tage). In der mit Thymoglobulin®-behandelten Gruppe lag das Intervall im Median bei 171 Tagen (9-2354 Tage), in der ATG-Fresenius-S®-Gruppe bei 217 Tagen (20-262 Tage).

Werden NR-Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 120 Tagen nicht berücksichtigt (n=58), liegt die mediane Zeitspanne bis zum besten Ansprechen unabhängig von gewählten rATG bei einem Median von 193 Tagen (9-3800 Tage), bei den mit Thymoglobulin® behandelten Patienten bei einem Median von 185,5 Tagen (9-2354 Tage) und in der Gruppe der mit ATG-Fresenius-S® behandelten Patienten bei einem Median von 217 Tagen (20-262 Tage). Zur grafischen Darstellung siehe Abbildung 12.

In den nachfolgenden Unterkapiteln werden die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Eine zusammenfassende Übersicht dieser Auswertungen zeigt Tabelle 12 am Ende des Kapitels 3.2.

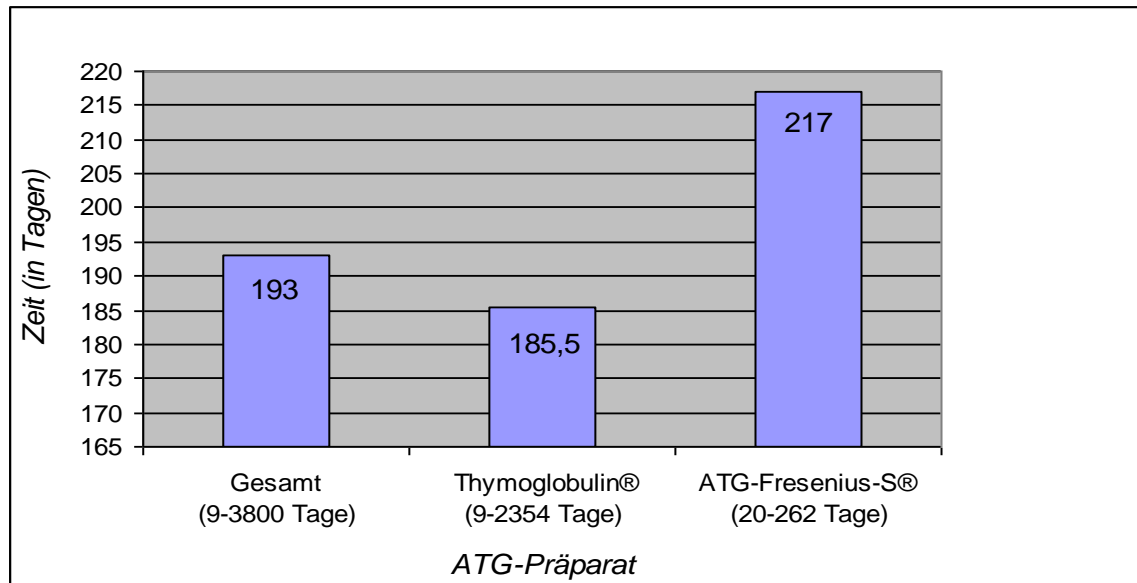


Abbildung 12: Zeitintervall von Therapiebeginn bis zum besten Ansprechen in Tagen im gesamten Studienkollektiv der Patienten mit aplastischer Anämie (unter Angabe von Median und zugehörigem Wertebereich. ATG = Antithymozytenglobulin, n = 58, Multizenterstudie)

3.2.2 Ansprechen nach Präparat und Dosis

Um etwaige Unterschiede in den Präparaten herauszuarbeiten, wurden diese auch einzeln analysiert: Unter den 58 auswertbaren Patienten waren 51 Thymoglobulin®-Patienten. Insgesamt erhielten davon 31 Thymoglobulin®-Patienten das Präparat in der Dosierung von 3,5 bis 3,75 mg/kg KG/Tag. Das gesamte Ansprechen (CR+PR) betrug in der Gruppe mit dieser Thymoglobulin®-Dosierung somit 54,8%. Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 19,4% der Patienten erreicht (n=6); ein teilweises Ansprechen zeigten 35,5% der Patienten (n=11). Demgegenüber wurden 14 Patienten ausgewertet, die das Präparat mit der Dosierung von 2,5 bis 3,4 mg/kg KG/Tag erhielten. Die Ansprechrate gesamt (CR+PR) betrug damit 35,7%. Hier erreichten 14,3% der Patienten ein vollständiges Ansprechen (n=2), ein teilweises Ansprechen zeigten 21,4% (n=3). Betrachtet man die gesamten Ansprechraten der beiden Dosisgruppen im Vergleich, so lässt die erhöhte Ansprechrate unter der Dosierung $\geq 3,5$ bis 3,75 mg/kg KG/Tag im Vergleich zur niedrigeren Dosierung einen Benefit für eine Dosierung von $\geq 3,5$ bis 3,75 mg/kg KG/Tag vermuten. Dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,129$, siehe Tabelle 6). Abbildung 13 zeigt die beiden Dosisgruppen in der Übersicht.

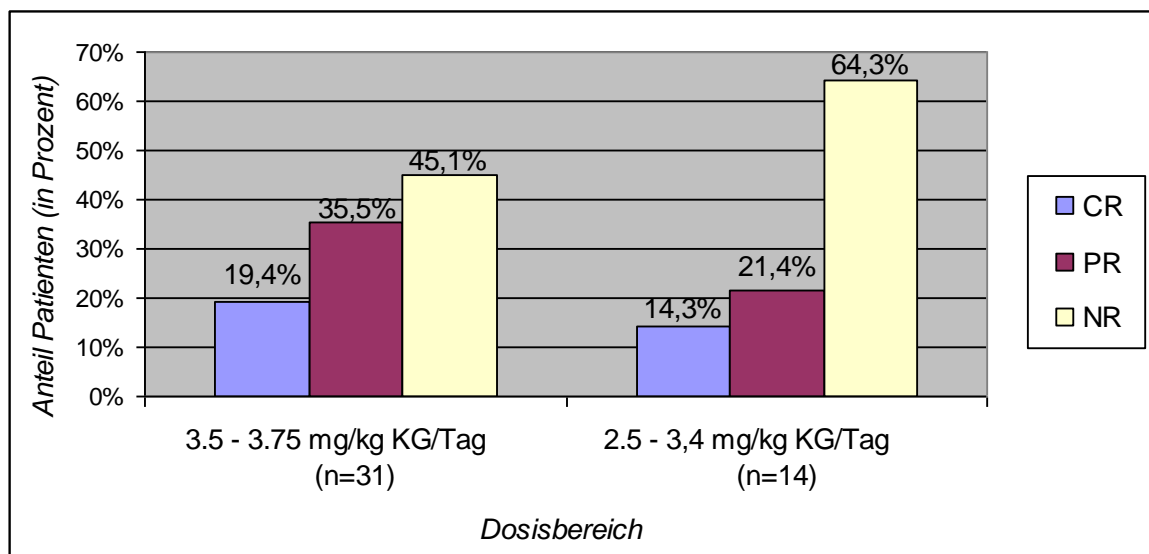


Abbildung 13: Dosisabhängige Ansprechraten in Prozent der Thymoglobulin®-Patienten des Studienkollektivs mit aplastischer Anämie in mg/kg KG/Tag (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, KG = Körpergewicht, n = 45, Multizenterstudie)

Tabelle 5: Exakter Fisher-Test: Gesamtansprechen (CR+PR) der Thymoglobulin®-Patienten des Studienkollektivs mit aplastischer Anämie nach Dosisgruppen in mg/kg KG/Tag (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, KG = Körpergewicht, n = 45, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

	2,5 – 3,4 mg/kg KG/Tag	3,5 -3,75 mg/kg KG/Tag	p-Wert
CR+PR	n=5	n=17	
NR	n=9	n=14	0,129

Insgesamt fünf Patienten erhielten das Präparat ATG-Fresenius-S®. Einer der fünf Patienten erhielt gleichzeitig auch Thymoglobulin®. Von den vier verbleibenden Patienten zeigte ein Patient ein teilweises Ansprechen auf die Therapie, zwei Patienten verstarben bei Nicht-Ansprechen und ein Patient erhielt nach fehlendem Ansprechen auf die ATG-Therapie eine Stammzelltransplantation. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde hier auf eine dosisabhängige Analyse verzichtet.

3.2.3 Ansprechen nach Schweregrad

Zu insgesamt 62 Patienten lagen Daten zum Ansprechen und dem Schweregrad der aplastischen Anämie vor. In die Auswertung flossen wie unter 3.2.1 angegeben nur 58 Patienten ein. Insgesamt handelte es sich dabei um neun nSAA-Patienten, 29 SAA-Patienten sowie 20 vSAA-Patienten. 10,0% der vSAA-Patienten (n=2) sprachen vollständig auf die rATG-Therapie an, unter den SAA-Patienten betrug

der Anteil 20,7% (n=6) sowie 22,2% unter den nSAA-Patienten (n=2). Ein partielles Ansprechen wurde in der vSAA-Gruppe bei 20,0% der Patienten erreicht (n=4), unter den SAA-Patienten lag die Rate bei 37,9% (n=11) und unter den nSAA-Patienten bei 33,3% (n=3). In der Gruppe der vSAA-Patienten konnten somit insgesamt Ansprechraten von 30,0% erzielt werden, bei SAA-Patienten betrug dieser Wert 58,6% und bei nSAA-Patienten 55,5% (siehe auch Abbildung 14). In der untersuchten Stichprobe konnte nicht gezeigt werden, dass der Schweregrad einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Therapieansprechen (CR+PR) hat ($p=0,139$, siehe Tabelle 7). Stellt man jedoch das Ansprechen der vSAA-Patienten dem von nSAA- und SAA-Patienten zusammen gegenüber, so zeigt sich ein statistischer Zusammenhang ($p=0,040$, siehe Tabelle 8).

Neben dem Einfluss des Schweregrades, wurde auch der Einfluss der PMN-Zahl auf das Therapieansprechen untersucht. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Gruppe mit den höheren PMN-Zahlen ($p=0,040$). Zur genauen Übersicht hierzu siehe Abbildung 15 und Tabelle 9.

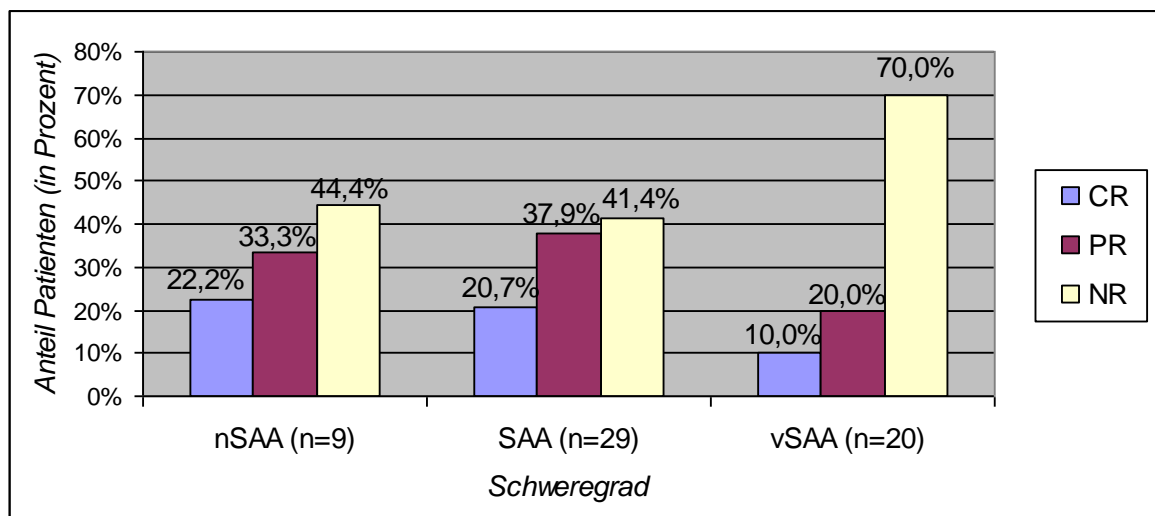


Abbildung 14: Prozentuale Ansprechraten des Gesamtstudienkollektivs der Patienten mit aplastischer Anämie in Bezug auf den Schweregrad der aplastischen Anämie (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, NSAA = mäßig schwere aplastische Anämie, SAA = schwere aplastische Anämie, VSAA = sehr schwere aplastische Anämie, n = 58, Multizenterstudie)

Tabelle 6: Exakter Fisher-Test: Gesamtansprechen (CR+PR) der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach individuellem Schweregrad (nSAA vs. SAA vs. vSAA) (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, nSAA = mäßig schwere aplastische Anämie, SAA = schwere aplastische Anämie, vSAA = sehr schwere aplastische Anämie, n = 58, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

	<i>nSAA</i>	<i>SAA</i>	<i>vSAA</i>	<i>p-Wert</i>
CR+PR	n=5	n=17	n=6	
NR	n=4	n=12	n=14	0,139

Tabelle 7: Exakter Fisher-Test: Gesamtansprechen (CR+PR) der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Schweregrad (nSAA+SAA vs. vSAA) (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, nSAA = mäßig schwere aplastische Anämie, SAA = schwere aplastische Anämie, vSAA = sehr schwere aplastische Anämie, n = 58, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

	<i>nSAA+SAA</i>	<i>vSAA</i>	<i>p-Wert</i>
CR+PR	n=22	n=6	
NR	n=16	n=14	0,040

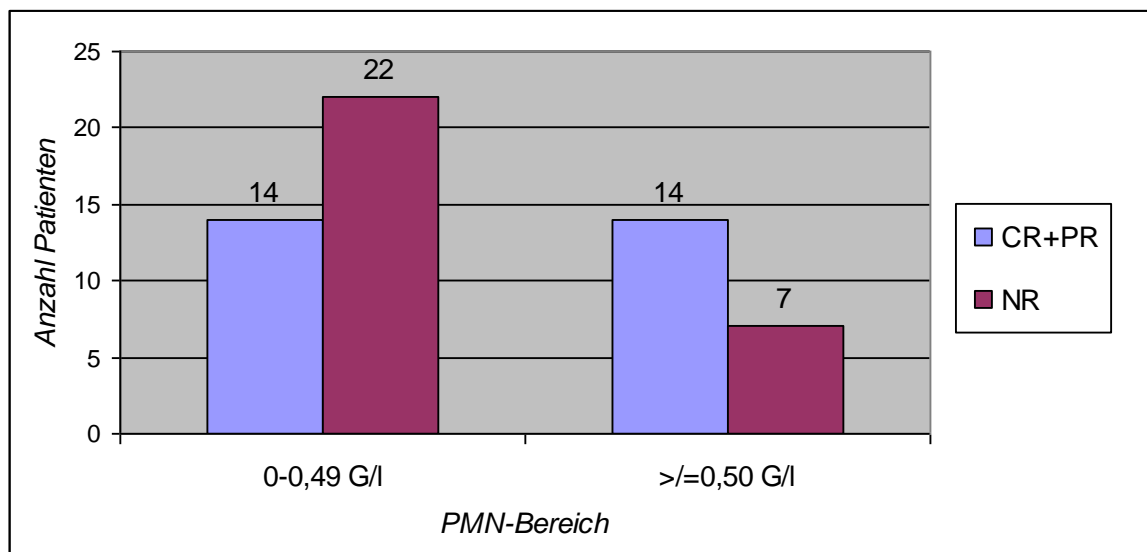


Abbildung 15: Gesamtansprechraten (CR+PR) der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv nach PMN-Zahl stratifiziert (PMN-Angabe in G/l = Giga/Liter, PMN = polymorphonukleäre neutrophile Granulozyten, NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, n = 57, Multizenterstudie)

Tabelle 8: Exakter Fisher-Test: Gesamtansprechraten (CR+PR) der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv nach PMN-Zahl stratifiziert (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, G/L = Giga/Liter, n = 57, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

	<i>0 – 0,49 G/L</i>	<i>≥ 0,50 G/L</i>	<i>p-Wert</i>
CR+PR	n=14	n=14	
NR	n=22	n=7	0,040

3.2.4 Ansprechen nach Alter

Zur altersabhängigen Auswertung wurde zunächst der Median über das Alter der Studienpopulation zum Zeitpunkt der ATG-Therapie (53,5 Jahre) bestimmt, dann erfolgte die Einteilung in eine jüngere ($\leq 53,5$ Jahre) versus einer älteren ($> 53,5$ Jahre) Patientengruppe. Bei 58 evaluierbaren Patienten zeigte sich ein vollständiges Therapieansprechen (CR) bei 13,8% (n=4) der jüngeren Patienten gegenüber 20,7% (n=6) bei den älteren Probanden. Bei teilweisem Ansprechen (PR) betrug der Anteil in der jüngeren Patientengruppe 34,5% (n=10) und 27,6% (n=8) in der älteren Patientengruppe. Insgesamt lag die Ansprechraten (CR+PR) bei 48,3% sowohl bei den jüngeren Patienten als auch bei den älteren Patienten. Zusätzlich zum Median als Grenzwert für die altersabhängigen Ansprechraten wurden weitere Altersgruppen ausgewertet: Als Grenzwerte für die Analysen wurde hier das untere und das obere Quartil herangezogen. Das untere Quartil lag bei 30,75 Jahren, das obere Quartil betrug 67,25 Jahre. Die Patienten wurden somit in folgende Altersgruppen unterteilt: $\leq 30,75$ Jahre, $\leq 53,5$ Jahre und $\leq 67,25$ Jahre. Die Ergebnisse ließen zunächst einen Vorteil für jüngere Patienten im Hinblick auf ein besseres Ansprechen vermuten, allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. In der Altersgruppe bis 30,75 Jahre lagen die Ansprechraten bei 57,2% gegenüber 45,4% bei den über 30,75-Jährigen; in der Altersgruppe bis max. 67,25 Jahre lag der Wert bei 51,2% gegenüber 40,0% in der Gruppe der über 67,25 Jahre alten Patienten. Eine Übersicht zu den Ansprechraten in den einzelnen Altersgruppen zeigt Tabelle 10.

Tabelle 9: Ansprechraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv nach Altersgruppen gegliedert (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, n = 58, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

	≤ 30,75 Jahre	> 30,75 Jahre	p-Wert
NR	42,9% (n=6)	54,5% (n=24)	
PR	28,6% (n=4)	31,8% (n=14)	
CR	28,6% (n=4)	13,6% (n=6)	
PR+CR	<u>57,2% (n=8)</u>	<u>45,4% (n=20)</u>	<u>0,324</u>
	≤ 53,5 Jahre	> 53,5 Jahre	
NR	51,7% (n=15)	51,7% (n=15)	
PR	34,5% (n=10)	27,6% (n=8)	
CR	13,8% (n=4)	20,7% (n=6)	
PR+CR	<u>48,3% (n=14)</u>	<u>48,3% (n=14)</u>	<u>0,603</u>
	≤ 67,25 Jahre	> 67,25 Jahre	
NR	48,8% (n=21)	60,0% (n=9)	
PR	34,9% (n=15)	20,0% (n=3)	
CR	16,3% (n=7)	20,0% (n=3)	
PR+CR	<u>51,2% (n=22)</u>	<u>40,0% (n=6)</u>	<u>0,329</u>

3.2.5 Ansprechen nach Zeitintervall Diagnose – Therapiebeginn

Bei 55 Patienten konnten die Ansprechraten in Bezug auf das Zeitintervall zwischen Diagnosefindung und Therapiebeginn ausgewertet werden. Zur Einteilung der Gruppen wurde der Median für dieses Zeitintervall innerhalb der Studienpopulation gebildet. Dieser betrug 30 Tage. Unter den Patienten mit raschem Therapiebeginn lagen die Ansprechraten insgesamt (CR+PR) bei 37,0% (n=10), hingegen waren bei der Vergleichsgruppe Ansprechraten von 60,7% zu verzeichnen (CR+PR, n=17). Dieser Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,068, siehe Tabelle 11). Im Einzelnen aufgeführt betragen die Ansprechraten bei vollständigem Therapieansprechen (CR) 21,4% (n=6) in der Gruppe mit über 30 Tagen sowie 11,1% (n=3) in der Gruppe mit einem Zeitintervall von maximal 30 Tagen. Das partielle Ansprechen betrug in der ersten Gruppe 39,3% (n=11) gegenüber 25,9% (n=7) in der zweiten Gruppe (=Zeitintervall maximal 30 Tage). Zur genauen Übersicht siehe Abbildung 16. Es zeigte sich weiter, dass in der Gruppe mit längerem Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn die Patienten im Durchschnitt höhere PMN-Werte aufwiesen

(Vergleich Median: 0,43 G/l gegenüber 0,2 G/l). Zur abschließenden Gesamtschau zeigt Tabelle 12 die Ansprechraten aller aufgelisteten Subgruppenanalysen in der Übersicht.

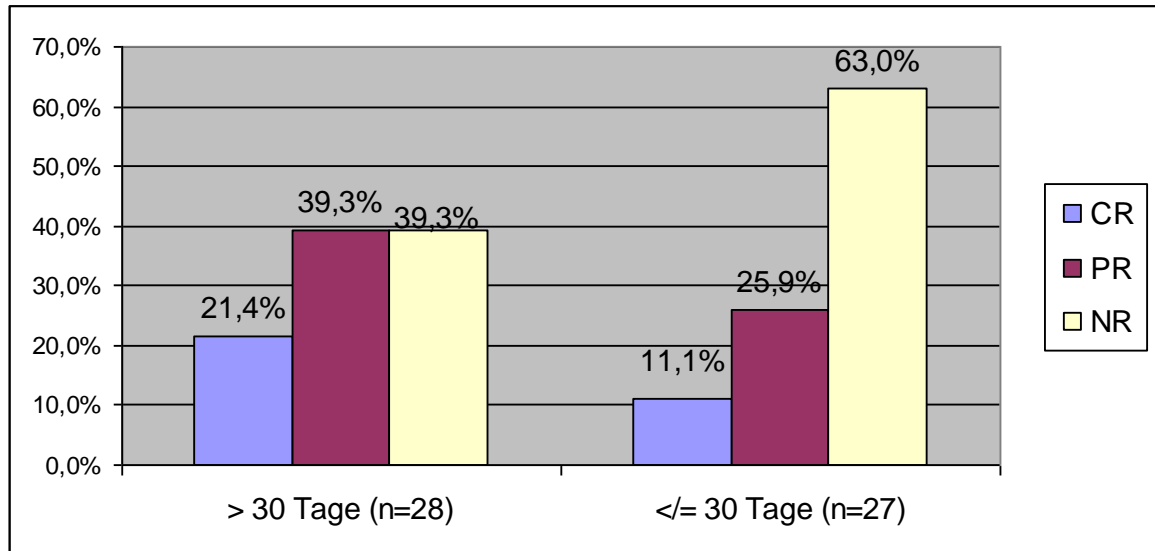


Abbildung 16: Prozentuale Ansprechraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv in Bezug auf das Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn in Tagen (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, n = 55, Multizenterstudie)

Tabelle 10: Exakter Fisher-Test: Gesamtansprechraten (CR+PR) der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Zeitintervall Diagnose – Therapiebeginn in Tagen (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, n = 55, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

	>30 Tage	≤30 Tage	p-Wert
CR+PR	n=17	n=10	
NR	n=11	n=17	0,068

Tabelle 11: Übersicht der Ansprechraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (Gesamtauswertung und Subgruppenanalysen) *n (gesamt) = 64, davon zwei Patienten ohne Angabe von Ansprechraten nicht einberechnet, darüber hinaus nicht einberechnet: 3 nicht verstorbene NR-Patienten mit Nachbeobachtungszeit < 120 Tagen und 1 Patient mit keiner Angabe zur Nachbeobachtungszeit: 4 Thymoglobulin®-Patienten (3 in Dosierung: 3,5 – 3,75 mg/kg/d, 1 in Dosierung $\geq 2,5$ - 3,4 mg/kg/d), 3 SAA- und 1 vSAA-Patienten; 3 Patienten $\leq 53,5$ Jahre, 1 Patient > 53,5 Jahre; 1 Patient mit Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn > 30 Tage, 3 Patienten mit o.g. Zeitintervall ≤ 30 Tage. **1 Patient erhielt sowohl Thymoglobulin® als auch ATG-Fresenius-S®. (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, nSAA = mäßig schwere aplastische Anämie, SAA = schwere aplastische Anämie, vSAA = sehr schwere aplastische Anämie, ATG = Antithymozytenglobulin, KG = Körpergewicht, n = 58, Multizenterstudie)

Bestes Ansprechen	Gesamt (n=58*)	Thymoglobulin® (n=51*)	ATG-Fresenius-S® (n=5*)
CR	17,2% (n=10)	15,7% (n=8)	0,0% (n=0)
PR	31,0% (n=18)	33,3% (n=17**)	40,0%(n=2**)
NR	51,7% (n=30)	51,0% (n=26)	60,0% (n=3)
Intervall bis bestes Ansprechen (Median mit zugehörigem Wertebereich)	193 Tage (9-3800 Tage)	185,5 Tage (9-2354 Tage)	217 Tage (20-262 Tage)
Schweregrad	nSAA (n=9*)	SAA (n=29*)	vSAA (n=20*)
CR	22,2% (n=2)	20,7% (n=6)	10,0% (n=2)
PR	33,3% (n=3)	37,9% (n=11)	20,0% (n=4)
NR	44,4% (n=4)	41,4% (n=12)	70,0% (n=14)
Alter (Median)	$\leq 53,5$ Jahre (n=29*)	> 53,5 Jahre (n=29*)	
CR	13,8% (n=4)	20,7% (n=6)	
PR	34,5% (n=10)	27,6% (n=8)	
NR	51,7% (n=15)	51,7% (n=15)	
Intervall Diagnose – Therapiebeginn	> 30 Tage (n=28*)	≤ 30 Tage (n=27*)	
CR	21,4% (n=6)	11,1% (n=3)	
PR	39,3% (n=11)	25,9% (n=7)	
NR	39,3% (n=11)	63,0% (n=17)	
Thymoglobulin®-Dosis	3.5 – 3.75 mg/kg KG/Tag (n=31*)	2.5 – 3,4 mg/kg KG/Tag (n=14*)	
CR	19,4% (n=6)	14,3% (n=2)	
PR	35,5% (n=11)	21,4% (n=3)	
NR	45,1% (n=14)	64,3% (n=9)	

3.3 Überlebensraten

Neben dem Ansprechen wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse in diesem Kapitel dargestellt werden. Zunächst erfolgte analog zur Analyse der Ansprechraten die Überlebenszeitanalyse für die gesamte evaluierbare Studienpopulation. Nachfolgend wurden ebenso wie in Kapitel 3.2 Subgruppen gebildet und auf mögliche Überlebensvorteile hin untersucht. Die Berechnung der Überlebenszeitanalyse erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test.

3.3.1 Gesamtüberleben

Die mediane Nachuntersuchungszeit der überlebenden Patienten betrug 345,5 Tage (Bereich von 9-3800 Tage). In der Gruppe der NR-Patienten wurden analog zu Kapitel 3.2 nur diejenigen in die Auswertung mit einbezogen, welche mind. 120 Tage nachbeobachtet worden waren, es sei denn die Patienten waren innerhalb dieser kurzen Zeit bereits verstorben. Patienten, die im Verlauf eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum jeweiligen SCT-Zeitpunkt zensiert. Es wurden somit analog zur Analyse der Ansprechraten 58 Patienten in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 84% (95%-Konfidenzintervall (CI): 74,2-95,1%). Die 2- und 3-Jahres-Überlebensrate betrug jeweils 79,6% (95%-CI: 67,6 -93,7%). Die 6-JÜR belief sich auf 53,1% (95%-CI: 22,1 – 100%). Abbildung 17 zeigt das Gesamtüberleben in der grafischen Darstellung. Tabelle 13 zeigt die Überlebensraten der gesamten Studienpopulation.

Tabelle 12: Überlebensraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv in Prozent nach ein, zwei, drei und sechs Jahren (zensiert für Stammzelltransplantation). (JÜR = Jahres-Überlebensrate, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, n = 58, Multizenterstudie)

1-JÜR	95%-CI	2-JÜR	95%-CI	3-JÜR	95%-CI	6-JÜR	95%-CI
84%	74,2 – 95,1	79,6%	67,6 – 93,7	79,6%	67,6 – 93,7	53,1%	22,1 – 100

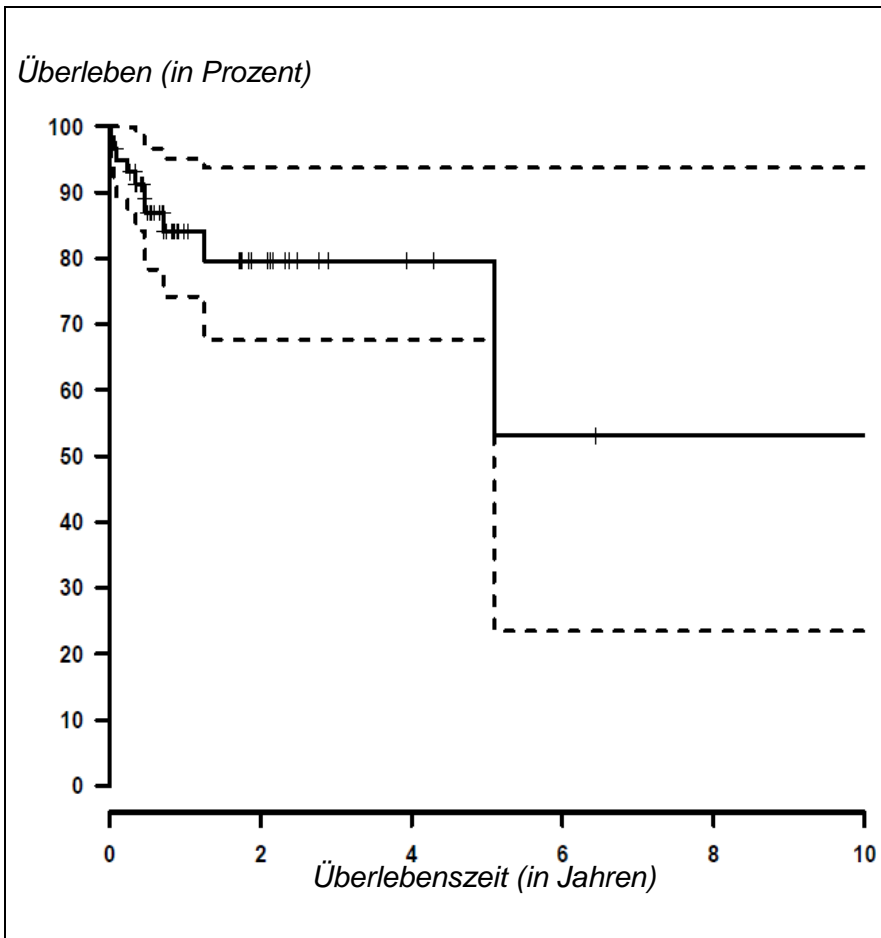


Abbildung 17: Gesamtüberleben der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (zensiert für Stammzelltransplantation). Angabe der Überlebensraten zum jeweiligen Zeitpunkt (durchgezogene Linie) und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall (gestrichelte Linie). (n = 58, Multizenterstudie)

3.3.2 Überlebensraten in Bezug auf Therapieansprechen

Neben dem Gesamtüberleben werden die Überlebensraten nach Ansprechen stratifiziert betrachtet (siehe Abbildung 18 und Tabelle 14). Hierbei zeigt sich bei Patienten, die auf die ATG-Therapie ansprechen (PR+CR) eine 2-Jahres-Überlebensrate von 93,3% (95%-CI: 81,5-100%). Bei Nicht-Ansprechen verringert sich die 2-Jahres-Überlebensrate auf 62,6% (95%-CI: 42,5-92,3%). Die Unterschiede in den Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen zeigen sich im Log-Rank-Test signifikant ($p=0,009$).

Zum Zeitpunkt $x=1861$ Tage befinden sich in der Gruppe mit Ansprechen nur noch 2 Patienten in Nachbeobachtung, weswegen eine Änderung bei einer der beiden Patienten zu bzw. nach diesem Zeitpunkt starke Auswirkungen auf die Gesamtüberlebensrate zeigt.

Tabelle 13: Log-Rank-Test: Überlebensraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv in Prozent nach zwei Jahren stratifiziert nach Ansprechen (zensiert für Stammzelltransplantation). (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, 2-JÜR = Zwei-Jahres-Überlebensrate, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, n = 58, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

Therapieansprechen	2-JÜR	95%-CI	p-Wert
CR+PR	93,3%	81,5 – 100	
NR	62,6%	42,5 – 92,3	0,009

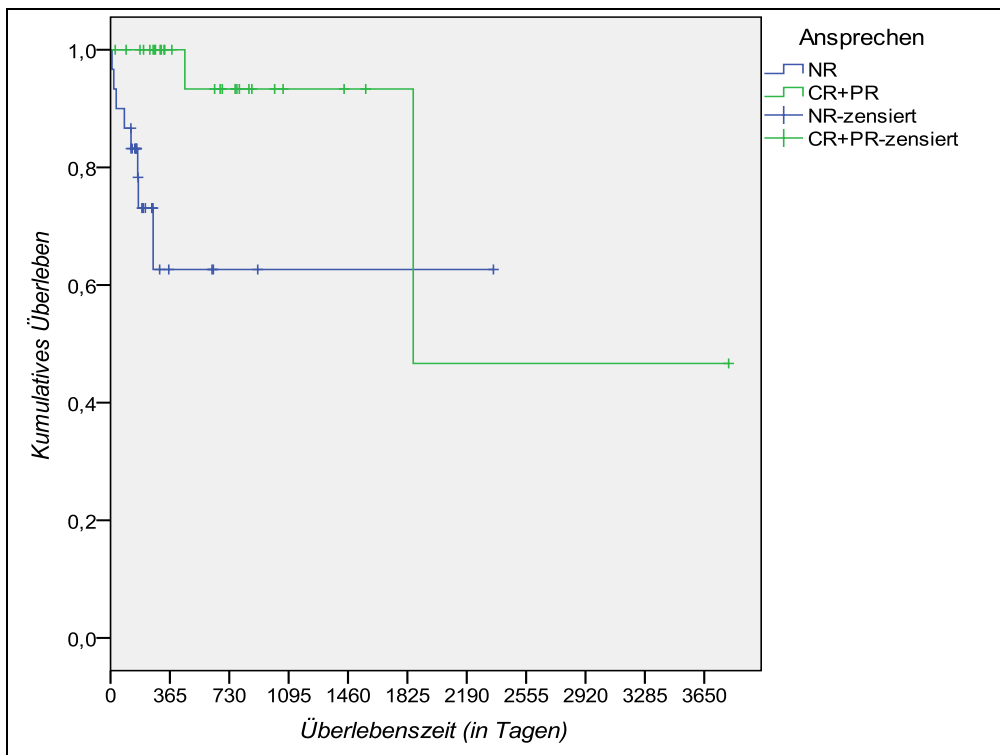


Abbildung 18: Gesamtüberleben der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Ansprechraten (zensiert für Stammzelltransplantation). (NR = Nicht-Ansprechen, PR = teilweises Ansprechen, CR = vollständiges Ansprechen, n = 58, Multizenterstudie)

3.3.3 Überleben in Bezug auf Thymoglobulin®-Dosis

Im Hinblick auf die Dosierung des Präparats Thymoglobulin® wurde das Überleben zweier Dosisgruppen miteinander verglichen: In der ersten Gruppe hatten die Patienten das Präparat in der Dosierung von 2,5 bis 3,4 mg/kg KG/Tag erhalten, in der zweiten Gruppe lag die Dosierung bei 3,5 bis 3,75 mg/kg KG/Tag. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für eine Dosisgruppe ($p=0,431$) Wie Tabelle 15 zeigt, liegen die 2-JÜR in der niedrigeren Dosisgruppe bei 75,0% (95%-CI: 53,5-

100%). Dem gegenüber liegt der Wert für die höhere Dosisgruppierung bei 80,8% (95%-CI: 63,5 – 100%). Abbildung 19 zeigt die grafische Darstellung.

Tabelle 14: Log-Rank-Test: Überlebensraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv in Prozent nach zwei Jahren stratifiziert nach Thymoglobulin®-Dosisgruppen (zensiert für Stammzelltransplantation). (2-JÜR = Zwei-Jahres-Überlebensrate, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, KG = Körpergewicht, n = 45, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

Thymoglobulin®-Dosis	2-JÜR	95%-CI	p-Wert
2,5 – 3,4 mg/kg KG/Tag	75,0%	53,5 – 100	
3,5 – 3,75 mg/kg KG/Tag	80,8%	63,5 – 100	0,431

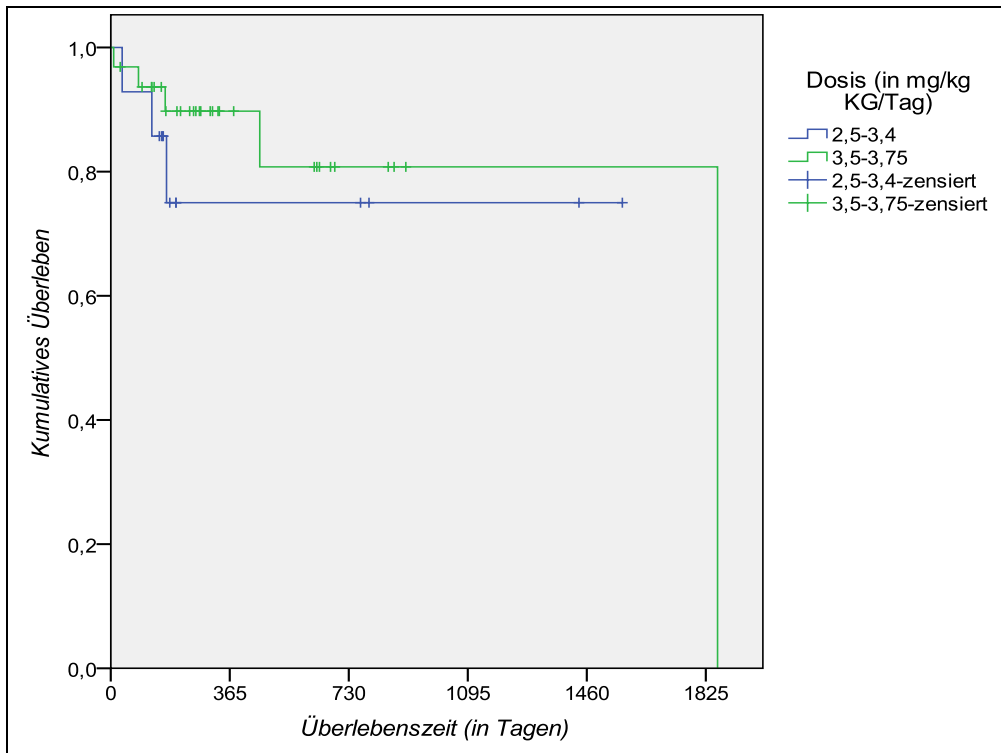


Abbildung 19: Gesamtüberleben der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Dosisgruppen (zensiert für Stammzelltransplantation). (KG = Körpergewicht, n = 45, Multizenterstudie)

3.3.4 Überlebensraten in Bezug auf den Schweregrad

Abbildung 20 zeigt die Überlebensraten in Bezug auf den Schweregrad der aplastischen Anämie. Hierbei ist kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens festzustellen bei Analyse mit dem Log-Rank-Test ($p=0,085$). Werden jedoch nSAA- und SAA-Patienten zusammengenommen und den vSAA-Patienten gegenübergestellt, so zeigt sich ein statistisch signifikant besseres

Überleben für die Gruppe der nSAA- und SAA-Patienten ($p=0,037$, siehe Tabelle 16). Die 2-JÜR liegen dabei bei 91,4% (95%-CI: 82,4 – 100%) bei den nSAA- und SAA-Patienten gegenüber 56,8% (95%-CI: 33,2 – 97,4%) bei den vSAA-Patienten.

Tabelle 15: Log-Rank-Test: Überlebensraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv in Prozent nach zwei Jahren stratifiziert nach Schweregrad (zensiert für Stammzelltransplantation). (nSAA = mäßig schwere aplastische Anämie, SAA = schwere aplastische Anämie, vSAA = sehr schwere aplastische Anämie, 2-JÜR = Zwei-Jahres-Überlebensrate, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, $n = 58$, Multizentertestudie, p -Wert = Signifikanzwert)

Schweregrad	2-JÜR	95%-CI	p -Wert
nSAA+SAA	91,4%	82,4 – 100	
vSAA	56,8%	33,2 – 97,4	0,037

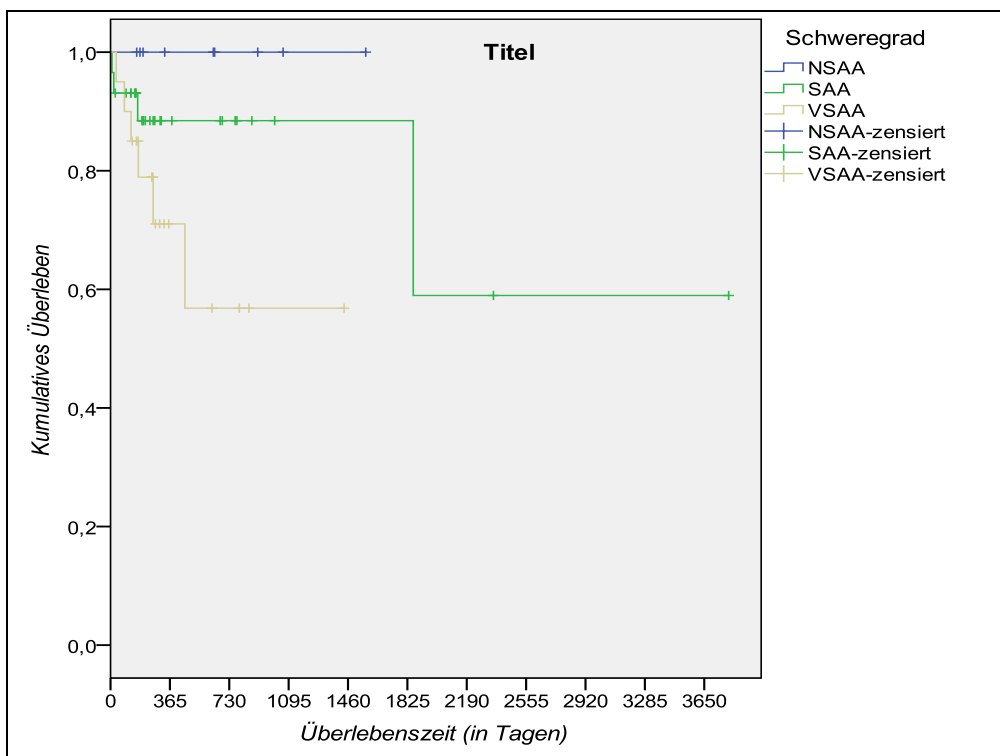


Abbildung 20: Gesamtüberleben der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Schweregrad (zensiert für Stammzelltransplantation). (NSAA = mäßig schwere aplastische Anämie, SAA = schwere aplastische Anämie, VSAA = sehr schwere aplastische Anämie, $n = 58$, Multizentertestudie)

3.3.5 Überlebensraten in Bezug auf das Patientenalter zu Therapiebeginn

Um den Einfluss des Patientenalters auf das Überleben zu untersuchen, wurden die Patienten analog zu Kapitel 3.2.4 nach Quartilen eingeteilt und analysiert. Das mittlere Quartil (= Median des Patientenalters) lag bei 53,5 Jahren. Hier zeigte sich ein signifikant besseres Überleben für die jüngeren Patienten ($p=0,012$).

Weiter zeigte sich für Patienten über 67,25 Jahre (3. Quartil) ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich mit der jüngeren Patientengruppe ($p=0,009$). Für die bis zu 67,25 Jahre alten Patienten lag die 2-JÜR bei 86,6% (95%-CI: 74,2-100%). Demgegenüber lagen die Werte bei den über 67,25 Jahre alten Patienten bei 61,7% (95%-CI: 39,5-96,3%).

Die Ergebnisse zeigen die Abbildungen 21-23 in grafischer Darstellung sowie die Tabellen 17-19.

Tabelle 16: Log-Rank-Test: Überlebensraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv in Prozent nach 2 Jahren stratifiziert nach 1. Quartil der Altersverteilung im Kollektiv (1. Quartil: 30,75 Jahre, zensiert für Stammzelltransplantation). (2-JÜR = Zwei-Jahres-Überlebensrate, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, $n = 58$, Multizenterstudie, p -Wert = Signifikanzwert)

Alter	2-JÜR	95%-CI	p-Wert
$\leq 30,75$ Jahre	100,0%	–	
$> 30,75$ Jahre	73,7%	59,1 – 91,8	0,087

Tabelle 17: Log-Rank-Test: Überlebensraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv in Prozent nach 2 Jahren stratifiziert nach Median der Altersverteilung im Kollektiv (Median: 53,5 Jahre, zensiert für Stammzelltransplantation). (2-JÜR = Zwei-Jahres-Überlebensrate, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, $n = 58$, Multizenterstudie, p -Wert = Signifikanzwert)

Alter	2-JÜR	95%-CI	p-Wert
$\leq 53,5$ Jahre	90,0%	73,2 – 100	
$> 53,5$ Jahre	69,7%	53,9 – 90,2	0,012

Tabelle 18: Log-Rank-Test: Überlebensraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv in Prozent nach 2 Jahren stratifiziert nach 3. Quartil der Altersverteilung im Kollektiv (3. Quartil: 67,25 Jahre, zensiert für Stammzelltransplantation). (2-JÜR = Zwei-Jahres-Überlebensrate, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, n = 58, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

Alter	2-JÜR	95%-CI	p-Wert
≤ 67,25 Jahre	86,6%	74,2 – 100	
> 67,25 Jahre	61,7%	39,5 – 96,3	0,009

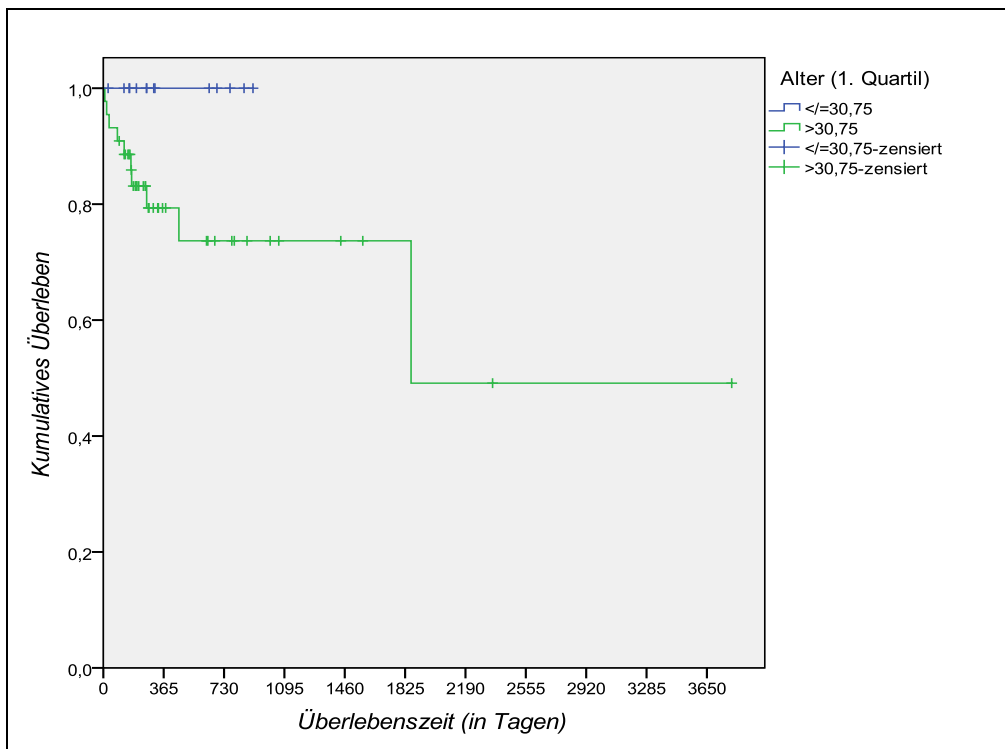


Abbildung 21: Gesamtüberleben der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Alter in Jahren (≤/ > 1. Quartil: 30,75 Jahre, zensiert für Stammzelltransplantation). (n = 58, Multizenterstudie)

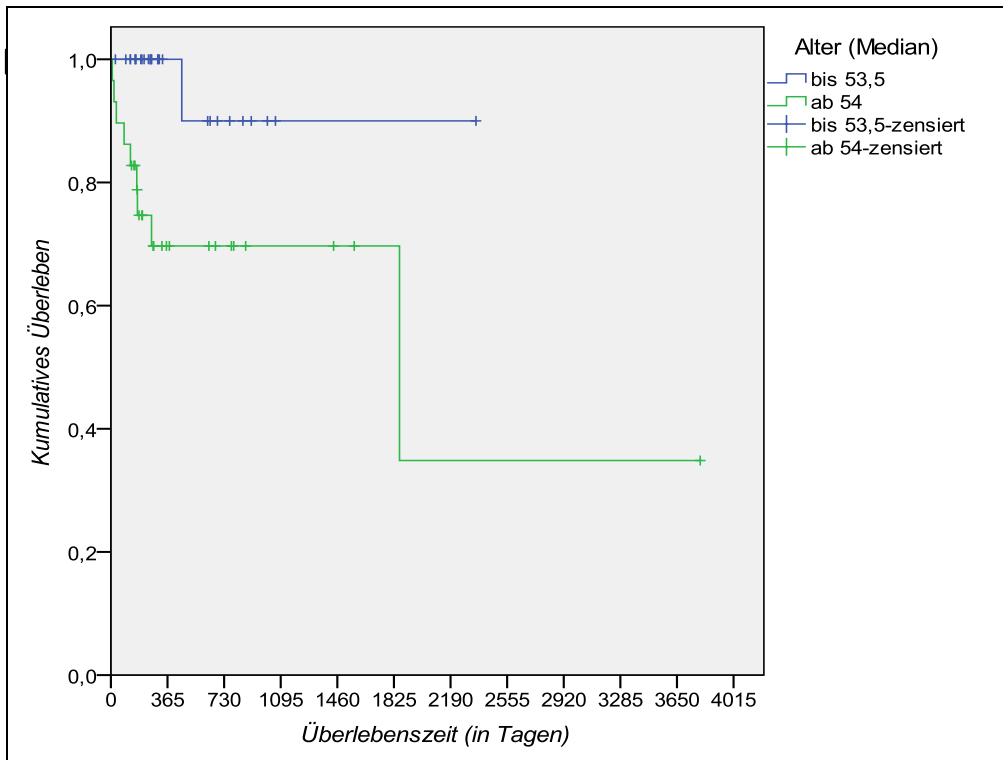


Abbildung 22: Gesamtüberleben der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Alter in Jahren (\leq / $>$ Median: 53,5 Jahre, zensiert für Stammzelltransplantation). (n = 58, Multizenterstudie)

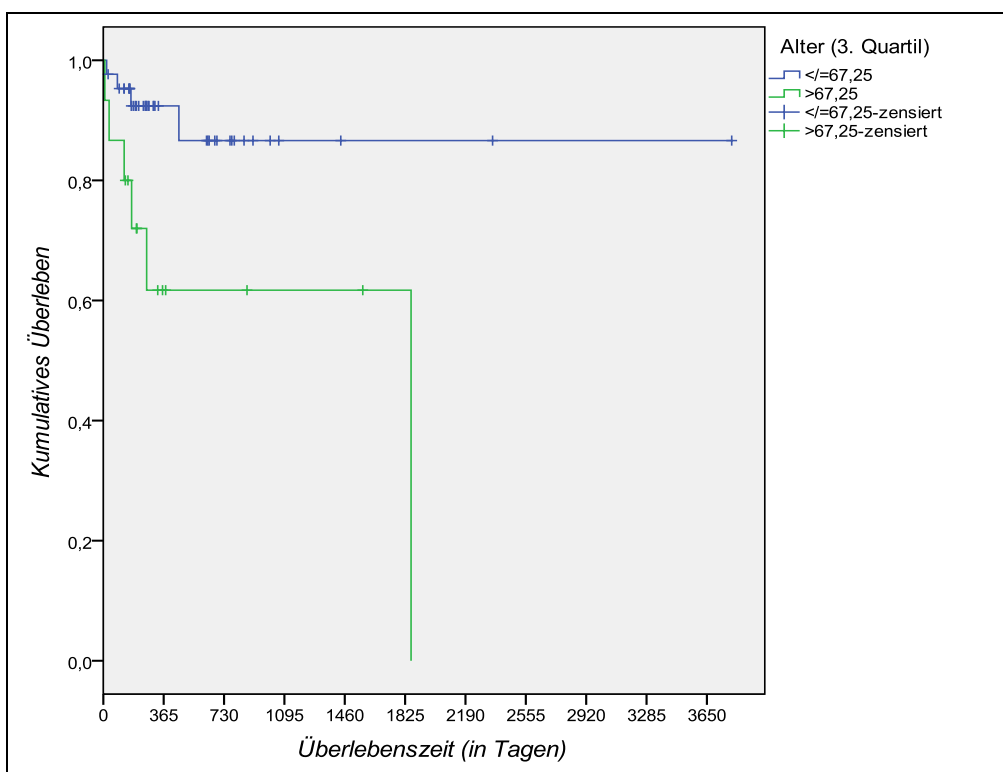


Abbildung 23: Gesamtüberleben der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Alter in Jahren (\leq / $>$ oberes Quartil: 67,25 Jahre, zensiert für Stammzelltransplantation). (n = 58, Multizenterstudie)

3.3.6 Überlebensraten in Bezug auf Zeitintervall Diagnose-Therapiebeginn

Die Zeitdauer zwischen Diagnose und Therapiebeginn stellt ebenfalls eine wichtige Einflussgröße auf das Gesamtüberleben dar. Daher wurde auch für diesen Faktor ein Zusammenhang untersucht. Die Ergebnisse zeigt Abbildung 24. Es wurden zwei Gruppen untersucht: In der ersten Gruppe handelte es sich um Patienten, bei denen innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosefindung mit der ATG-Therapie begonnen wurde. Demgegenüber wurden zusammenfassend die Patienten gestellt, bei denen mehr als 30 Tage zwischen Diagnose und Therapiebeginn lagen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Hinblick auf das Überleben konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,723$, siehe Tabelle 20). Die 2-JÜR betrug bei kürzerem Intervall 78,6% (95%-CI: 63,0 – 98,0) und 80,9% (95%-CI: 64,4 – 100%) bei längerem Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn.

Tabelle 19: Log-Rank-Test: Überlebensraten der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv in Prozent nach zwei Jahren stratifiziert nach Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn (zensiert für Stammzelltransplantation). (2-JÜR = Zwei-Jahres-Überlebensrate, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, n = 55, Multizenterstudie, p-Wert = Signifikanzwert)

Alter	2-JÜR	95%-CI	p-Wert
≤ 30 Tage	78,6%	63,0 – 98,0	
> 30 Tage	80,9%	64,4 – 100	0,723

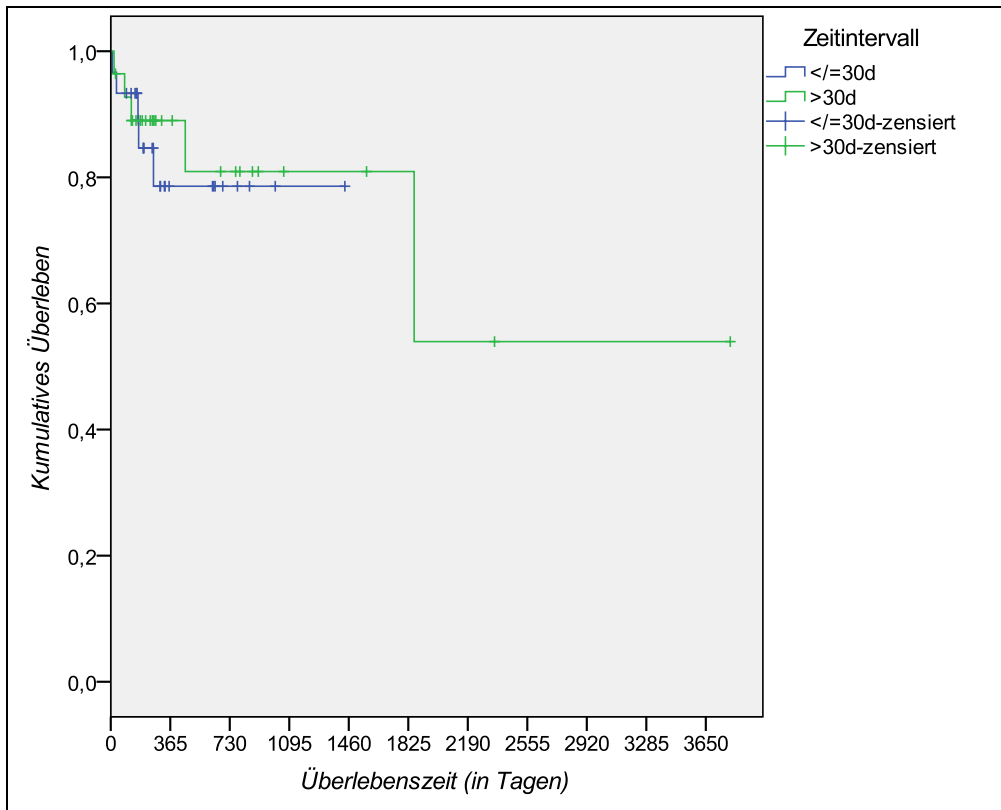


Abbildung 24: Gesamtüberleben der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn (zensiert für Stammzelltransplantation). (d = Tage, engl.: days, n = 55, Multizenterstudie)

3.4 Nebenwirkungen

63 der 64 Patienten konnten auf das Auftreten von Nebenwirkungen hin untersucht werden. 79,4% (n=50) aller untersuchten Patienten zeigten Nebenwirkungen während der ATG-Therapie. Bei 54,0% (n=34) der Patienten traten Infektionen mit/ohne Sepsis auf, 23,8% (n=15) Patienten zeigten anaphylaktische Reaktionen, 11,1% (n=7) der Patienten erkrankten an der Serum-Krankheit und 30,2% (n=19) der Patienten litten an Fieber und allgemeiner Erkältung. Eine Übersicht der Nebenwirkungen zeigt Tabelle 21 sowie Abbildung 25.

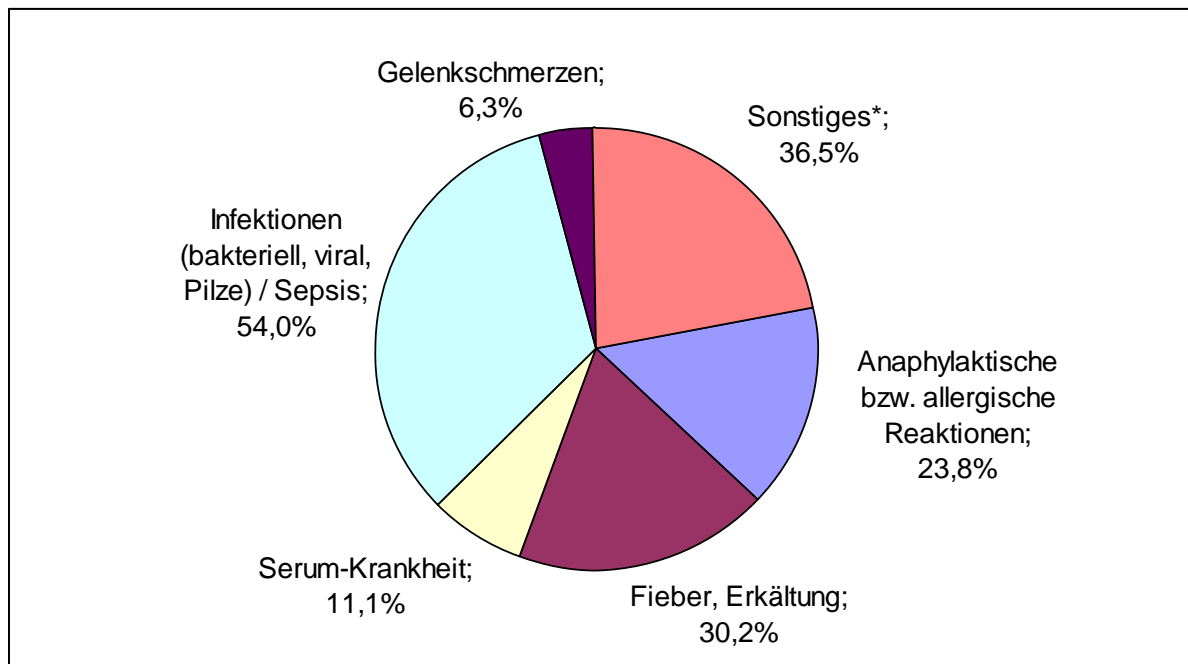


Abbildung 25: Verteilung der Nebenwirkungen im gesamten Studienkollektiv der Patienten mit aplastischer Anämie *Sonstiges: Blutung (3), Anorektale Fistel (1), Tracheitis/Epiglottitis (1), Tinnitus (1), Skotome (1), Muskelkrämpfe (1), Beinparästhesien (1), Krampfanfälle (1), zeitweise Verwirrtheit (1), starke Neutropenie (1), zeitweise verminderte Knochenmarkfunktion (1), Schwäche (1), Kreislaufkollaps (1), Pulmonales Infiltrat (1), Myokarditis (1), Pankreatitis (1), Perikarderguss (1) (n = 63, Multizenterstudie)

Tabelle 20: Ausführliche Übersicht der Nebenwirkungen der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (CSA = Ciclosporin A, n = 63, Multizenterstudie)

Häufigste Nebenwirkungen:		
<i>Infektionen gesamt:</i>	n=30	47,6%
bakterielle Infektion	n=17	27,0%
virale Infektion	n=8	12,7%
Pilzinfektion	n=5	7,9%
Fieber, Erkältung	n=19	30,2%
Anaphylaxie, allergische Reaktion	n=15	23,8%
Serumkrankheit	n=7	11,1%
Sepsis	n=4	6,3%
Gelenkschmerzen	n=4	6,3%
Sonstiges:		
Blutung	n=3	4,8%
Anorektale Fistel/Fissur (bei vorbestehender Erkrankung)	n=1	1,6%
Tracheitis, Epiglottitis	n=1	1,6%
Beinparästhesien	n=1	1,6%

(Fortsetzung siehe Seite 46)

Tabelle 20: Fortsetzung		
Krampfanfall	n=1	1,6%
zeitweise Verwirrung	n=1	1,6%
Schwäche	n=1	1,6%
Kreislaufkollaps	n=1	1,6%
Lungeninfiltration	n=1	1,6%
Myokarditis	n=1	1,6%
Pankreatitis	n=1	1,6%
Perikarderguss	n=1	1,6%
Skotom	n=1	1,6%
Tinnitus	n=1	1,6%
Muskelkrämpfe	n=1	1,6%
Starke Neutropenie	n=1	1,6%
zeitweise verminderte Knochenmarksfunktion	n=1	1,6%
Gesamt:	n=19	30,2%
CSA-assoziierte Nebenwirkungen:		
Hypertonie	n=6	9,5%
Gastrointestinale Beschwerden	n=6	9,5%
Tremor	n=2	3,2%
Renale Dysfunktion	n=2	3,2%
Mukositis	n=1	1,6%
Erhöhte Leberenzyme	n=1	1,6%
Leichte Makrohämaturie	n=1	1,6%
Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie	n=1	1,6%
Schmerzsyndrom	n=1	1,6%
Gesamt:	n=21	33,3%

3.4.1 Nebenwirkungen nach Thymoglobulin®-Dosis stratifiziert

Um etwaige Unterschiede in der Verträglichkeit bei verschiedenen Thymoglobulin®-Dosierungen zu untersuchen, wurden die Patienten nach Dosisgruppen eingeteilt und auf das Auftreten von Nebenwirkungen, Rezidiven und Todesfällen (siehe 3.5.1) untersucht.

34 Patienten mit einer Thymoglobulin®-Dosierung zwischen 3,5 und 3,75 mg/kg KG/d sowie 17 Patienten mit einer Thymoglobulin®-Dosierung zwischen 2,5 und 3,4 mg/kg KG/d wurden auf das Auftreten von Nebenwirkungen hin untersucht. Dabei zeigten insgesamt 82,4% der Patienten mit der höheren Thymoglobulin®-Dosierung und 76,5% der Patienten mit der niedrigeren Dosis Nebenwirkungen im Rahmen der ATG-Therapie. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch nicht

signifikant ($p=0,44$). In beiden Gruppen waren Infektionen mit/ohne Sepsis am häufigsten. Die Rate lag unter den Patienten mit 3,5 – 3,75 mg/kg KG/d bei 53,0%. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil bei 64,7%. Dieses Ergebnis war ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p=0,55$). Abbildung 26 zeigt die grafische Übersicht der Nebenwirkungsverteilung zwischen den beiden Dosisgruppen. Tabelle 22 zeigt die Auflistung der Nebenwirkungen im Detail.

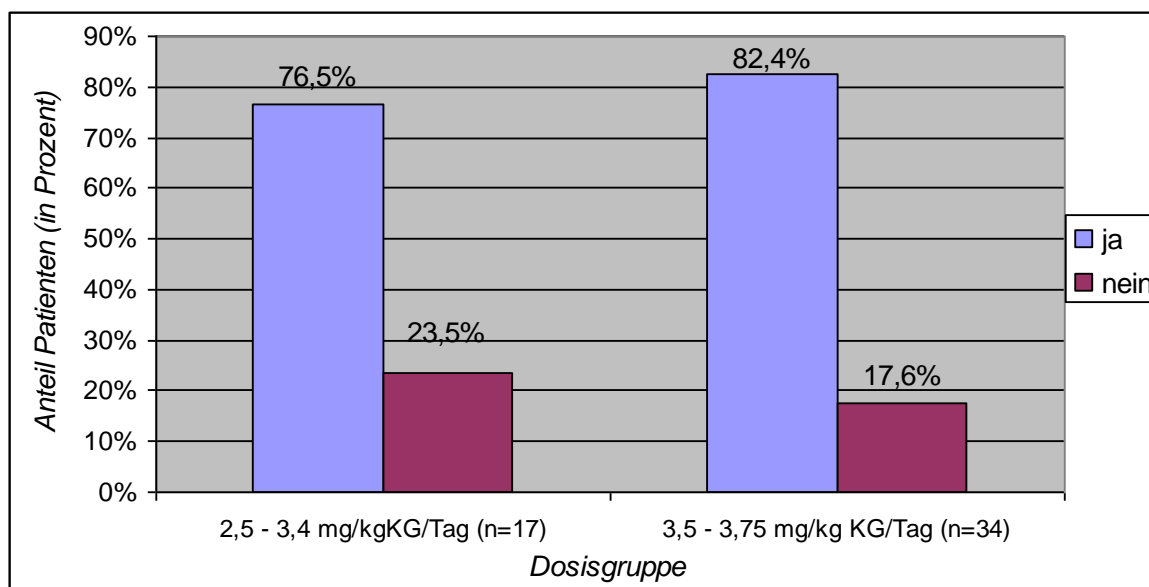


Abbildung 26: Verteilung der Nebenwirkungen in Prozent stratifiziert nach Thymoglobulin®-Dosisgruppen der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (KG = Körpergewicht, n = 51, Multizenterstudie)

Tabelle 21: Nebenwirkungsprofil in Prozent stratifiziert nach Thymoglobulin®-Dosisgruppen der Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv (CSA = Ciclosporin A, KG = Körpergewicht, n = 51, Multizenterstudie)

	2,5 – 3,4 mg/kg KG/Tag	3,5 – 3,75 mg/kg KG/Tag
<i>häufigste Nebenwirkungen:</i>		
<i>Infektionen gesamt:</i>	58,8% (n=10)	47,1% (n=16)
bakterielle Infektion	29,4% (n=5)	26,5% (n=9)
virale Infektion	23,5% (n=4)	8,8% (n=3)
Pilzinfektion	5,9% (n=1)	11,8% (n=4)
Fieber, Erkältung	17,6% (n=3)	38,2% (n=13)
Anaphylaxie, allergische Reaktion	41,2% (n=7)	17,6% (n=6)
Serumkrankheit	11,8% (n=2)	11,8% (n=4)
<i>Sonstiges:</i>		
Sepsis	5,9% (n=1)	5,9% (n=2)
Gelenkschmerzen	5,9% (n=1)	2,9% (n=1)

(Fortsetzung siehe Seite 48)

Tabelle 21: Fortsetzung		
Blutung	5,9% (n=1)	2,9% (n=1)
Anorektale Fistel/Fissur (bei vorbestehender Erkrankung)	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Tracheitis, Epiglottitis	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Beinparästhesien	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)
Krampfanfall	5,9% (n=1)	0,0% (n=0)
zeitweise Verwirrung	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Schwäche	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Kreislaufkollaps	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Lungeninfiltration	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Myokarditis	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Pankreatitis	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Perikarderguss	5,9% (n=1)	0,0% (n=0)
Skotom	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Tinnitus	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Muskelkrämpfe	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
Starke Neutropenie	5,9% (n=1)	0,0% (n=0)
zeitweise verminderte Knochenmarksfunktion	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
<i>Gesamt:</i>	35,3% (n=6)	47,1% (n=16)
CSA-assoziierte Nebenwirkungen:		
Hypertonie	5,9% (n=1)	11,8% (n=4)
gastrointestinale Beschwerden	11,8% (n=2)	8,8% (n=3)
Tremor	0,0% (n=0)	5,9% (n=2)
renale Dysfunktion	0,0% (n=0)	5,9% (n=2)
Mukositis	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)
erhöhte Leberenzyme	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)
leichte Makrohämaturie	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)
transplantations-assoziierte Mikroangiopathie	5,9% (n=1)	0,0% (n=0)
Schmerzsyndrom	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)
<i>Gesamt:</i>	23,5% (n=4)	35,3% (n=12)

3.5 Rezidive und Todesfälle

Bei drei der 28 Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, kam es im Verlauf zu einem Rezidiv der Erkrankung. Damit beträgt die Inzidenz der Rezidive in der Studienpopulation 10,7%.

Bei dem ersten dieser drei Patienten trat das Rezidiv ca. zwei Monate nach CR auf. Der Patient wurde daraufhin mit einer erneuten rATG-Therapie behandelt, auf welche er nach drei Wochen ansprach. Etwa eine Woche später erlitt er erneut ein Rezidiv. Zwei Monate später wurde zusätzlich ein MDS diagnostiziert. Der Patient erhielt in der Folge eine SCT. Hierauf erfolgte eine komplette Remission (CR) der aplastischen Anämie. Der zweite Patient erlitt ca. zehn Monate nach PR ein Rezidiv, worauf der Patient eine erneute Therapie ablehnte. Der dritte Patient verschlechterte sich nach Erreichen von PR schleichend und erhielt ca. elf Monate danach eine erneute rATG-Therapie. Hierauf sprach der Patient zunächst an, einen Monat später war bei erneutem Progress jedoch eine weitere Therapie nötig. Insgesamt betrug der Anteil der Todesfälle 19,4% (n=12). Betrachtet man nur die nicht transplantierten Patienten (n=44), so lag der Anteil bei 22,7% (n=10). In fünf dieser zehn Fälle waren Infektionen und daraus resultierende Folgen, wie Sepsis bzw. septischer Schock die Todesursache. Eine ausführliche Darstellung der Todesursachen zeigt Abbildung 27. In Tabelle 23 sind Rezidive und Todesfälle tabellarisch aufgeführt.

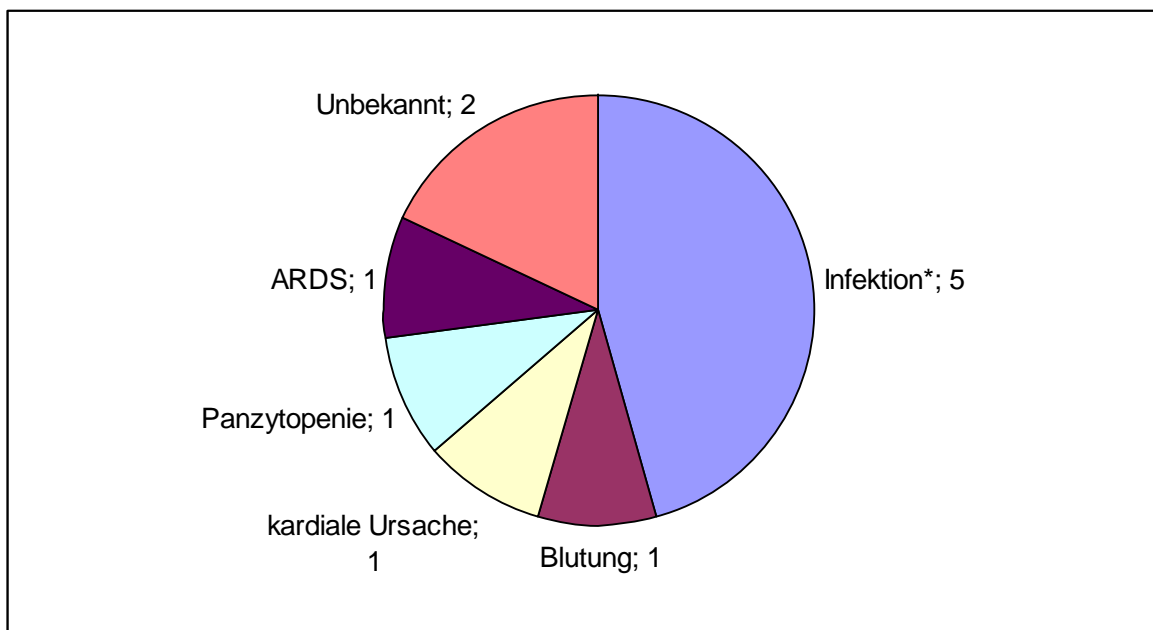


Abbildung 27: Übersicht der Todesursachen unter den verstorbenen Patienten mit aplastischer Anämie im Studienkollektiv der nicht-transplantierten Patienten. Für einen Patient kamen zwei mögliche Todesursachen in Betracht (Blutung und Infektion). *Infektion und deren Folgen (Sepsis/septischer Schock). (ARDS = akutes Lungenversagen, engl.: acute respiratory distress syndrome, n = 10, Multizenterstudie)

Tabelle 22: Rezidive und Todesfälle unter den Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv *jeweils 1 stammzelltransplantiertes Patient, **1 Patient mit 2 möglichen Todesursachen (ARDS = akutes Lungenversagen, engl.: acute respiratory distress syndrome, n = 3 bzgl. der Rezidive, n = 12 bzgl. der Todesfälle, Multizenterstudie.)

Rezidive	n=3	10,7%
Todesfälle (alle Patienten)	n=12	19,4%
Todesfälle (nur nicht-transplantierte Patienten)	n=10	22,7%
Todesursachen:		
Unbekannt	n=3*	23,1%
Infektion	n=3	23,1%
septischer Schock	n=2*	15,4%
Sepsis	n=1	7,7%
Blutung	n=1	7,7%
kardiale Ursache	n=1	7,7%
Panzytopenie	n=1	7,7%
ARDS	n=1	7,7%
Gesamt:	n=13**	100,0%

3.5.1 Rezidive und Todesfälle nach Thymoglobulin®-Dosis stratifiziert

Die insgesamt drei aufgetretenen Rezidive verteilen sich wie folgt auf die beiden Thymoglobulin®-Dosisgruppen: ein Patient erhielt 3 mg/kg KG/Tag, die beiden anderen Patienten erhielten jeweils 3,5 mg/kg KG/Tag. Damit liegt die Rezidivrate in der Dosisgruppe von 2,5 bis 3,4 mg/kg KG/Tag bei 20,0% im Gegensatz zu 11,8% in der Dosisgruppe von 3,5 bis 3,75 mg/kg KG/Tag. Da es sich um sehr kleine Fallzahlen handelt, wurde hier auf eine weitere statistische Auswertung verzichtet.

Insgesamt verstarben in der niedrigen Dosisgruppe vier Patienten; in der höheren Gruppe waren es insgesamt fünf Patienten. Jeweils drei Patienten verstarben an den Folgen von Infektionen und deren Komplikationen. In der Gruppe mit der höheren Thymoglobulin®-Dosis verstarb ein Patient an kardialem Versagen, ein weiterer Patient erlitt ein akutes Lungenversagen (=ARDS). In der Gruppe mit der niedrigeren Thymoglobulin®-Dosis blieb die Todesursache des vierten Patienten unbekannt. Tabelle 24 zeigt die Übersicht der Rezidive und Todesfälle aufgelistet nach den beiden Dosisgruppen.

Tabelle 23: Rezidive und Todesfälle unter den Patienten mit aplastischer Anämie im gesamten Studienkollektiv stratifiziert nach Thymoglobulin®-Dosisgruppen (ARDS = akutes Lungenversagen, engl.: acute respiratory distress syndrome, KG = Körpergewicht, n = Anzahl Patienten)

	2,5 – 3,4 mg/kg KG/Tag	3,5 – 3,75 mg/kg KG/Tag
Rezidive	20,0% (n=1)	11,8% (n=2)
Todesfälle (alle Patienten)	28,6% (n=4)	15,2% (n=5)
Todesfälle (nur nicht-transplantierte Patienten)	25,0% (n=3)	21,7% (n=5)
Todesursachen:		
Infektion	25,0% (n=1)	20,0% (n=1)
Sepsis	25,0% (n=1)	0,0% (n=0)
septischer Schock	25,0% (n=1)	20,0% (n=1)
Panzytopenie	0,0% (n=0)	20,0% (n=1)
kardiale Ursache	0,0% (n=0)	20,0% (n=1)
ARDS	0,0% (n=0)	20,0% (n=1)
Unbekannt	25,0% (n=1)	0,0% (n=0)
Gesamt:	100,0% (n=4)	100,0% (n=5)

4. Diskussion

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten von 64 Patienten aus insgesamt 18 Zentren in Deutschland ausgewertet. Die Daten wurden pseudonymisiert erhoben, um eventuelle Rückfragen durch die jeweiligen Ansprechpartner in den Kliniken beantworten zu können. Dies konnte in der Regel erfolgreich durchgeführt werden. Einige Patienten waren jedoch im Laufe der Zeit nicht mehr im jeweiligen Zentrum weiterbehandelt worden oder hatten beispielsweise die Therapie abgebrochen. Zudem unterscheiden sich die Kliniken in der Art und Weise ihrer Patientenbetreuung und Ausführlichkeit der Dokumentation. Aus diesen Umständen ergibt sich das Problem der Vollständigkeit der Daten in dieser Arbeit. Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass die Studie im Hinblick auf die Patientenzahl mit einem Umfang von 64 Patienten durchaus in einem repräsentativen Bereich liegt. Da die aplastische Anämie eine sehr seltene Erkrankung ist und zudem viele Patienten mittels SCT therapiert werden, gibt es viele ATG-Studien, die mit sehr kleinen Patientenzahlen von 20 – 30 Patienten arbeiten (Halkes et al. 2011, Kadia et al. 2012, Marsh et al. 2012). Einige wenige Studien umfassen relativ große Patientenzahlen, diese liegen meist bei ca. 100-200 Patienten (Afable et al. 2011, Scheinberg et al. 2011, Vallejo et al. 2009, Tichelli et al. 2011).

Es muss selbstverständlich beachtet werden, dass die vorliegende Arbeit durch einige Einschränkungen gekennzeichnet ist. Erstens wurden nur Patienten mit rATG-Therapie untersucht; eine Vergleichsgruppe mit hATG-Patienten lag nicht vor. Der Vergleich der Zahlen zur hATG-Therapie erfolgte allein mit Angaben aus der Literatur. Hierbei sind Schwankungen durch unterschiedlich verwandte Methodik nicht ausgeschlossen. Weiter wurde ein sehr breites Patientenspektrum erfasst. Hieraus ergibt sich beim Vergleich mit anderen Studien ebenfalls eine mögliche Fehlerquelle, da in vielen Studien strengere Ein- und Ausschlusskriterien angewandt werden. Andererseits zeigt sich mit der breiten Patientenauswahl ein realitätsnahes Abbild des Patientenkollektivs im klinischen Alltag.

4.1. Patientenkollektiv

Geschlechts- und Altersverteilung:

Die Studienpopulation setzte sich aus 47% männlichen und 53% weiblichen Patienten zusammen. Diese Verteilung entspricht den bekannten Zahlen zur Geschlechtsverteilung der aplastischen Anämie, die in etwa ausgeglichen ist (Mary et al. 1990, Montane et al. 2008, Young et al. 2008).

Das mediane Alter mit 53,5 Jahren ist ebenfalls vergleichbar mit Ergebnissen aus epidemiologischen Studien zur Altersverteilung der Erkrankung (Montane et al. 2008). 40,6% der Patienten sind über 60 Jahre alt. Dies stimmt mit Angaben zur Altersverteilung der aplastischen Anämie überein, bei der von zwei Altersgipfeln die Rede ist. Der erste liegt dabei zwischen 10 und 25 Jahren und der zweite bei Patienten über 60 bzw. 65 Jahre (Marsh et al. 2009, Montane et al. 2008).

Beim Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien muss der Altersmedian von 53,5 Jahren ebenfalls Beachtung finden. Weiteres hierzu siehe 4.2.4 sowie 4.3.5.

Verteilung der klinischen Schweregrade:

84,4% der Patienten hatten eine schwere oder sehr schwere aplastische Anämie (SAA oder vSAA). Montane et al. konnten in ihren Untersuchungen zur Epidemiologie der aplastischen Anämie ähnliche Zahlen zeigen (Montane et al. 2008). In vielen Studien zur ATG-Therapie bei aplastischer Anämie werden nur SAA-Patienten untersucht (Scheinberg et al. 2011, Afable et al. 2011, Atta et al. 2010). Dies muss beim Vergleich der weiteren Ergebnisse berücksichtigt werden (siehe auch 4.2.3 sowie 4.3.4).

Die PMN-Zahl zeigte einen Median von 0,3 G/l. Diese Angabe passt im Hinblick auf die Schweregradeinteilung der aplastischen Anämie zu einer SAA und ist vergleichbar mit den Angaben in anderen Studien zum Thema der rATG-Therapie, welche oftmals auch nur SAA-Patienten einbeziehen (Scheinberg et al. 2011, Atta et al. 2010, Zheng et al. 2006).

Auffallend ist, dass ein vSAA-Anteil von 32,8% vorliegt bei nur 30% Patienten mit PMN-Zahl <0,2. Laut Schweregradeinteilung (siehe auch 1.1.3) sieht die Kategorie VSAA vor, dass die PMN-Anzahl <0,2 G/l betragen muss. Allerdings wurde die Schweregradeinteilung der Patienten von den jeweiligen klinischen Zentren durchgeführt. Die PMN-Zahlen vor Therapiebeginn entsprechen hierbei zum Teil nicht den Zahlen, die für die Diagnosestellung benutzt wurden. Daher kann es hier

zu Abweichungen kommen.

Zudem zeigten 85,9% bzw. 92,2% der Patienten vor der ATG-Therapie eine Transfusionsabhängigkeit im Bezug auf EK- bzw. TK-Transfusionen. Der hohe Anteil an TK-Transfusionen lässt sich u.a. damit begründen, dass vor ATG-Therapie eine stabile Thrombozytenzahl anzustreben ist. Durch die ATG-Gabe kann ein Abfall der Thrombozyten ausgelöst werden. Außerdem besteht die Therapieindikation zur IST erst bei Vorliegen von SAA bzw. vSAA sowie schwerer Zytopenie. Diese wird vor ATG-Beginn oft mit Transfusionen behandelt und erklärt damit ebenfalls den hohen Anteil an transfusionspflichtigen Patienten (Schrezenmeier et al. 2012).

Ätiologie:

Für 89,1% der untersuchten Patienten wurde die Ursache der aplastischen Anämie als idiopathisch angesehen. Dies entspricht den Zahlen, die aus epidemiologischen Untersuchungen bekannt sind (Herold et al. 2012, Schrezenmeier et al. 2012). Andere Studien kommen hierbei zu ähnlichen Zahlen: Für 92% aller rATG-Patienten war in einer großen randomisierten Studie die Krankheitsursache ebenfalls als idiopathisch angegeben (Scheinberg et al. 2011). 7% (n=3) der untersuchten Patienten zeigten initial auffällige zytogenetische Befunde (siehe Kapitel 3.1.3, Tabelle 3). Hierbei ist bei einem Patienten ein MDS vorbekannt, ein weiterer Patientenbefund stellt den Verdacht auf ein MDS. Zusätzlich entwickelte ein weiterer Patient im weiteren Verlauf nach rATG-Therapie ein MDS. Auffällige zytogenetische Befunde kommen bei bis zu 12% aller Patienten mit aplastischer Anämie vor. Dabei ist es jedoch aufgrund des hypoplastischen Knochenmarks oft schwer, diese Auffälligkeiten genau einzuordnen und ggf. eine zweite Diagnose zu stellen (Rovó et al. 2013).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist das gleichzeitige Auftreten von PNH. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde diese bei insgesamt zwei Patienten nachgewiesen. Mit einem Anteil von 4,7% liegt der Wert für das gleichzeitige Bestehen einer PNH in der Studienpopulation weit unter dem erwarteten Auftreten eines AA-PNH-Syndroms mit 25-50% (Rovó et al. 2013).

Therapie:

87,5% der Patienten (n=56) erhielten Thymoglobulin® zur ATG-Therapie. In der Literatur finden sich ebenfalls meist Untersuchungen mit Thymoglobulin® (Kadia et al. 2012, Marsh et al. 2012, Afable et al. 2011, Atta et al. 2010, Garg et al. 2009, Kadia et al. 2010) und nur selten Studien, in denen ATG-Fresenius S® verwendet wird (Zheng et al. 2006).

Mit einer medianen Dosis von 3,5 mg/kg KG/Tag lag die Thymoglobulin®-Dosierung im empfohlenen Bereich von 2,5 bis 3,75 mg/kg KG/Tag (Schrezenmeier et al. 2012). Die Thymoglobulin®-Dosierungen in den Vergleichsstudien aus der Literatur liegen bei 5-tägiger Therapie ebenfalls zwischen 2,5 mg/kg KG/Tag (Atta et al. 2010) und 3,75 mg/kg KG/Tag (Marsh et al. 2012).

Der zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und dem Beginn der ATG-Therapie betrug 30 Tage (Median). Damit wurden die Patienten im Mittel relativ zügig behandelt. Bei Zheng et al. betrug der zeitliche Abstand unter den rATG-Patienten im Median 39 Tage (Zheng et al. 2006). Bei Atta et al. waren es 54 bzw. 27 Tage in den jeweiligen ATG-Gruppen (Atta et al. 2010).

96,8% der Patienten erhielten zusätzlich CSA und 34,4% Glukokortikoide, wie es auch international empfohlen wird (Marsh et al. 2009).

29,7% der Patienten erhielten darüber hinaus auch G-CSF. Dies kann bevorzugt bei SAA oder VSAA zur Infektprophylaxe eingesetzt werden; Einfluss auf Therapieansprechen oder Überleben wurde nicht gezeigt (Tichelli et al. 2011).

Bei 28,6% (n=18) der Patienten wurde im Anschluss an die ATG-Therapie eine SCT durchgeführt. 15 dieser 18 Patienten hatten nicht auf die ATG-Therapie angesprochen und waren bis auf zwei Ausnahmen zwischen 10 und 44 Jahren alt. Damit wurde hier der Empfehlung einer SCT nach erfolgloser erster IST gefolgt (Schrezenmeier et al. 2012).

85,9% der Patienten wurden zwischen 2007 und 2011 therapiert. Die Gabe von rATG zur Therapie dieser Patienten war somit keine freiwillige therapeutische Entscheidung, sondern die einzige Therapieoption im Bezug auf die IST, da seit 2007 Kaninchenpräparate in Deutschland die einzig verfügbare ATG-Therapie darstellen (EBMT SAA Working Party 2011).

4.2 Ansprechraten

Dieses Kapitel setzt sich mit den Ansprechraten auf die rATG-Therapie auseinander, die für die Bewertung der Effektivität der rATG-Therapie eine große Rolle spielen.

Weiter müssen die Überlebensraten betrachtet werden sowie das Auftreten von Nebenwirkungen, Rezidiven und Todesfällen. Näheres zu diesen Themen siehe Kapitel 4.3 sowie 4.4.

4.2.1 Gesamtansprechen

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 58 Patienten in Bezug auf das Therapieansprechen analysiert. Von den 62 Patienten, für die ein Ansprechen dokumentiert worden war, wurden vier Patienten nicht in die Analyse einbezogen. Unsere Studie erhob an die Untersuchung der Ansprechraten den Anspruch, dass alle Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von mindestens 120 Tagen untersucht worden sein mussten, es sei denn sie waren bereits innerhalb dieses kurzen Zeitraums verstorben. Dies war bei vier NR-Patienten nicht der Fall. Damit lag die Rate des Nicht-Ansprechens bei 51,7% (n=30). Der Zeitpunkt des Ansprechens wurde aufgrund der kleinen Patientenzahl darüber hinaus nicht weiter eingegrenzt. Der Median betrug 191 Tage, was ca. 6 Monaten entspricht. Dieser Zeitpunkt wird auch in vergleichbaren Studien herangezogen (Marsh et al. 2012, Scheinberg et al. 2011).

Im untersuchten Patientenkollektiv lag die Ansprechrate auf die rATG-Therapie insgesamt (PR+CR) bei 48,3%. Im Einzelnen betrachtet, lag die PR-Rate bei 31,0%, der CR-Anteil betrug 17,2%. Damit liegen die Ergebnisse deutlich unter den bekannten Ansprechraten von 60-75% bei Verwendung von hATG (Scheinberg 2012).

Vergleicht man die Zahlen aus der vorliegenden Studie mit anderen Untersuchungen zur Effektivität von rATG, so finden sich ähnliche Ergebnisse. Bisher konnte keine Studie zeigen, dass die Verwendung von rATG in der Erstlinientherapie bessere Ergebnisse erzielt als die Therapie mit hATG (Marsh et al. 2012, Scheinberg et al. 2011).

Für den direkten Vergleich zwischen rATG- und hATG-Therapie existiert bis dato neben einigen nicht-randomisierten Untersuchungen nur eine große randomisierte, prospektive Studie mit insgesamt 120 Patienten. Hier zeigten sich

statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtansprechen. Dies betrug 37% in der Gruppe der rATG-Patienten im Vergleich zu 68% bei den Patienten, die hATG erhielten. Diese Angaben galten für das Ansprechen nach sechs Monaten (Scheinberg et al. 2011). Die Ansprechraten in unserer Untersuchung liegen damit etwas höher als bei Scheinberg et al. Allerdings gilt zu beachten, dass es sich hierbei um eine prospektive, randomisierte Studie und damit um ein anderes Studiendesign handelt, bei dem zwei Gruppen im direkten Vergleich miteinander betrachtet werden. Außerdem liegt der Altersmedian der Patienten bei Scheinberg et al. etwa 15 Jahre unter dem Wert aus unserem Patientenkollektiv. Für jüngere Patienten gilt bei Vorliegen eines passenden Familienspenders die Stammzelltransplantation als Therapie der Wahl (Schrezenmeier et al. 2012). Eine spanische Studie mit einer Patientenzahl von insgesamt 118 Studienpatienten kommt zu einem von Scheinberg et al. abweichenden Ergebnis (Vallejo et al. 2009). Die Autoren postulieren ein gleich gutes Ergebnis für rATG und hATG. Allerdings sind die Daten im Vergleich zu Scheinberg et al. retrospektiv erhoben. Außerdem werden keine konkreten Zeitpunkte beschrieben, zu denen das Therapieansprechen gemessen wurde. Die verwendeten hATG-Präparate unterscheiden sich ebenfalls. Bei Scheinberg et al. wird das Präparat Atgam verwendet, bei Vallejo et al. erhalten die Patienten Thymoglobulin. Des Weiteren sind die Patienten bei Vallejo et al. ebenfalls älter, im Schnitt etwa 4 bis 10 Jahre.

4.2.2 Ansprechen nach Thymoglobulin®-Dosis

Mit 89,0% aller untersuchten Patienten erhielten die meisten Patienten das Präparat Thymoglobulin®. Die empfohlene Dosierung liegt dabei zwischen 2,5 und 3,75 mg/kg KG/Tag (Schrezenmeier et al. 2012). Die Ansprechraten bei Dosierung zwischen 3,5 und 3,75 mg/kg KG/Tag lagen insgesamt (CR+PR) bei 54,8%. In der niedrigeren Dosisgruppierung von 2,5 – 3,4 mg/kg KG/Tag lag der Anteil (CR+PR) bei 35,7%. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Atta et al., bei deren Studie Thymoglobulin® in der Dosierung von 2,5 mg/kg KG/Tag zum Einsatz kam (Atta et al. 2010). Ein vermuteter Benefit für eine erhöhte Dosierung von 3,5 – 3,75 mg/kg KG/Tag zeigt sich statistisch nicht signifikant und lässt sich auch in der Literatur nicht bestätigen. Andere Untersuchungen, in denen Dosierungen von 3,5 oder 3,75 mg/kg KG/Tag angewandt wurden (Marsh et al. 2012, Scheinberg et al. 2011), zeigen ähnliche Ansprechraten wie Atta et al. und bestätigen damit dieses

Ergebnis. Eine Erhöhung der Dosierung auf 5 mg/kg KG/Tag ergibt ebenfalls keinen zusätzlichen Benefit (Halkes et al. 2011).

4.2.3 Ansprechen nach Schweregrad

84,4% der untersuchten Patienten waren mit SAA oder vSAA diagnostiziert worden. Die Ansprechraten bei den SAA-Patienten betragen 58,6%. Demgegenüber sprachen nur 30,0% aller vSAA-Patienten auf die Therapie an.

Überraschend waren die relativ niedrigen Ansprechraten der nSAA-Patienten. Hier betrug der Anteil nur 55,5%. Allerdings konnten insgesamt nur neun nSAA-Patienten auf ihr Ansprechen hin untersucht werden. Durch diese sehr kleine Fallzahl kann die Angabe daher einen verzerrten Eindruck vermitteln.

Das Therapieansprechen von nSAA- und SAA-Patienten gegenüber vSAA-Patienten zeigte sich signifikant besser ($p=0,040$). Dieses Ergebnis wird durch andere Autoren bestätigt (Ahn et al. 2003). Auch in Untersuchungen an hATG-Patienten lassen sich signifikant schlechtere Ansprechraten für vSAA-Patienten bestätigen (Tichelli et al. 2011). Im Vergleich von SAA-Patienten zur gesamten Kohorte einer rATG-Studie zeigte sich in Subgruppenanalysen bei Marsh et al. ein geringerer Anteil an Ansprechraten unter den SAA-Patienten (Marsh et al. 2012).

Untersuchungen mit aus Pferden isolierten ALG-Präparaten zeigen deutlich schlechtere Ansprechraten im Vergleich von SAA zu NSAA-Patienten (Marsh et al. 1987). Dies kann sowohl im Zuge unserer Arbeit als auch in der Literatur nicht durchweg bestätigt werden (Ahn et al. 2003).

Die Einteilung des Schweregrads bei aplastischer Anämie erfolgt anhand hämatologischer Parameter aus dem peripheren Blutbild (Schrezenmeier et al. 2012). Daher liegt es nahe, in diesen Parametern prädiktive Faktoren für Ansprechen und Überlebensraten zu finden. Zu den einzelnen Patienten in der vorliegenden Studie wurden die zugehörigen PMN-Zahlen vor Therapiebeginn dokumentiert. Es konnte ein signifikanter Einfluss dieser Werte auf das Ansprechen gezeigt werden.

Die Studienlage gibt hierbei keine eindeutige Richtung vor: Bei Scheinberg et al. wurde der Einfluss verschiedener Blutparameter auf die Ansprechraten nach sechs Monaten untersucht (Scheinberg et al. 2009b). Hierbei konnten hohe Zahlen für Lymphozyten und Retikulozyten als prädiktive Faktoren herausgearbeitet werden. Niedrige Werte für die PMN-Zahl zeigten sich zunächst

ebenfalls signifikant. Ein niedriger Wert an neutrophilen Granulozyten steht für ein hohes Risiko, an schweren Infektionen zu erkranken. Daher war ein vermeintlicher Einfluss der PMN-Zahl nur auf die dadurch bedingte geringere Überlebenszeit zurückzuführen. Wurden nur Überlebende nach 6 Monaten analysiert, so konnten geringe PMN-Werte nicht als prädiktiver Faktor bestätigt werden.

Eine andere Arbeitsgruppe kommt jedoch zu einem abweichenden Ergebnis: Hier wurden hohe Werte für Thrombozyten, Retikulozyten sowie neutrophile Granulozyten als wichtige prädiktive Faktoren beim Therapieansprechen detektiert (Afable et al. 2011). Einen signifikanten Einfluss der PMN-Zahl zeigen auch weitere Autoren (Chang et al. 2010a).

In der Gesamtschau zeigt sich also bezüglich möglicher prädiktiver Faktoren Uneinigkeit in der Literatur. Dies ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass oftmals unterschiedliche Grenzwerte untersucht wurden und zudem die Kriterien für ein Therapieansprechen in den einzelnen Studien variieren.

4.2.4 Ansprechen nach Alter

Das Alter stellt einen wichtigen Faktor in der ATG-Therapie dar. In der deutschen Leitlinie zur Therapie der aplastischen Anämie wird für Patienten unter 40 Jahren die ATG-Therapie nur dann empfohlen, wenn es für eine SCT keinen passenden Geschwisterspender gibt, da für diese Patienten eine IST im Vergleich zur SCT schlechtere Ergebnisse erzielt (Schrezenmeier et al. 2012, Locasciulli et al. 2007). Allerdings sprechen Kinder, die eine IST erhalten, im Vergleich zu älteren Patienten deutlich besser auf die Therapieform an (Scheinberg 2012).

Um den Einfluss des Alters auf das Therapieansprechen zu bestimmen, wurde das Patientenkollektiv nach verschiedenen Altersgruppierungen ausgewertet. Als Einteilungskriterien wurden die Quartile über die Altersverteilung herangezogen. Hierbei konnten keine statistisch signifikanten Vorteile für jüngere oder ältere Patienten ermittelt werden. In den Analysen mit dem Grenzwert Median (53,5 Jahre) konnte zunächst kein Unterschied in den Ansprechraten gezeigt werden. Bei den Analysen mit den Altersgrenzen von 30,75 bzw. 67,25 Jahren (1. und 3. Quartil) zeigte die jeweils jüngere Patientengruppe zwar tendenziell höhere, aber statistisch nicht signifikante höhere Ansprechraten als die ältere Vergleichsgruppe (51,2% vs. 40,0% bzw. 57,2% vs. 45,4%). In Untersuchungen an hATG-Patienten zeigte sich in einigen Studien ein jüngeres Alter als prognostischer Faktor für

bessere Ansprechraten signifikant (Tichelli et al. 2011, Scheinberg et al. 2009b). Auffällig ist, dass viele Studien, in denen rATG-Patienten stark erniedrigte Ansprechraten zeigen und dabei die Unterschiede zwischen den Ergebnissen von rATG- und hATG-Therapie deutlich gezeigt werden können, oftmals recht junge Patienten mit einem Altersdurchschnitt von unter 40 Jahren enthalten (Scheinberg et al. 2011, Marsh et al. 2012, Halkes et al. 2011, Atta et al. 2010, Zheng et al. 2006). Studien, die zu keinem Unterschied zwischen rATG und hATG-Ansprechen kommen, haben eher ältere Patientenkollektive (Kadia et al. 2012, Vallejo et al. 2009, Afable et al. 2011, Garg et al. 2009, Yamazaki et al. 2011). Es bleibt also weiter zu untersuchen, ob die Unterschiede in den Ansprechraten auf eine rATG-Therapie in der Tat auch durch altersabhängige Unterschiede in den Patientenkollektiven entstehen und somit ein Wechsel von hATG- auf rATG-Therapie für bestimmte Altersgruppen besser zu vertreten wäre.

4.2.5 Ansprechen nach Zeitintervall Diagnose - Therapiebeginn

Ein schneller Therapiebeginn nach Diagnosestellung gilt als wichtiger Faktor für ein gutes Therapieergebnis (Locasciulli et al. 2007).

Um dies zu analysieren, wurde der Median über das Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn ermittelt. Dieser lag bei 30 Tagen. Patienten, bei denen das Zeitintervall maximal 30 Tage betragen hatte, zeigten Ansprechraten von insgesamt (CR+PR) 37,0%. In der Vergleichsgruppe lag der Wert deutlich höher bei 60,7%. Der Unterschied steht in deutlichem Widerspruch zu den allgemeinen Therapieempfehlungen und zeigte sich statistisch nicht signifikant. Er ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass im untersuchten Patientenkollektiv alle Patienten - also auch nSAA-Patienten - miteinbezogen wurden. Bei diesen Patienten ist ein rascher Therapiebeginn nicht immer indiziert.

4.3 Überlebenszeitanalyse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse beleuchtet und in den aktuellen Zusammenhang eingeordnet.

Ein verbessertes Ansprechen ist mit einem verbesserten Überleben assoziiert (Scheinberg et al. 2009b). Daher wurden im Hinblick auf einen Überlebensvorteil im Folgenden die gleichen Faktoren zu Subgruppenanalysen herangezogen, die auch bei den Ansprechraten analysiert wurden.

4.3.1 Gesamtüberleben

In den vergangenen Jahren haben sich die Überlebenschancen für Patienten mit aplastischer Anämie stetig verbessert und liegen heute fünf Jahre nach Therapie bei 75 – 85% (Marsh et al. 2009). Scheinberg et al. stellen insgesamt sogar Überlebensraten von 85 – 90% auf, allerdings ist hier kein genauer Zeitrahmen für diese Zahlen angegeben, wie beispielsweise das Überleben nach einem Jahr (Scheinberg 2012).

Ergebnisse mit hATG weisen 6-JÜR von 76% auf (Tichelli et al. 2011). Im Vergleich zur Therapie mit rATG zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse. Die vorliegenden Ergebnisse im Punkt Gesamtüberleben sehen folgendermaßen aus: Insgesamt wurden 58 Patienten in die Überlebenszeitanalyse miteinbezogen. Vier Patienten waren bei Status NR und ohne zu versterben weniger als 120 Tage nachuntersucht worden. Sie wurden daher aus der Auswertung ausgenommen. Für zwei weitere Patienten war kein Therapieverlauf dokumentiert. Die mediane Nachuntersuchungszeit lag bei 345 Tagen, was ca. 11 Monaten entspricht. Der Bereich war jedoch durch eine sehr große Streubreite gekennzeichnet, die Werte für die Nachuntersuchungszeit lagen dabei zwischen 9 Tagen und ca. 10,4 Jahren. Die 2-JÜR sowie die 3-JÜR lagen jeweils bei 79,6%. Damit stützen sie die Ergebnisse der großen randomisierten Studie von Scheinberg et al. mit insgesamt 120 Patienten, bei der rATG-Patienten eine 3-JÜR von 76% erreichten (Scheinberg et al. 2011). Ein direkter Vergleich mit hATG-Patienten ist im Gegensatz zu Scheinberg et al. in der vorliegenden Studie nicht erfolgt. Dennoch lassen sich im Vergleich mit Angaben aus der Literatur Rückschlüsse ziehen, die auf ein schlechteres Überleben bei rATG-Therapie hindeuten.

Die bereits erwähnte Studie von Scheinberg et al. aus dem Jahre 2011 mit insgesamt 120 Patienten konnte beim Vergleich von rATG zu hATG ein signifikant schlechteres Überleben für rATG-Patienten zeigen. In der Gruppe der hATG-Patienten lag die 3-JÜR bei 96% gegenüber der oben bereits erwähnten Überlebensrate von 76% unter den rATG-Patienten (Scheinberg et al. 2011). Einen ähnlichen statistisch signifikanten Unterschied konnte auch eine Studie der EBMT bestätigen (Marsh et al. 2012). Hier lag die 2-JÜR bei 86% in der Gruppe der hATG-Patienten, wohingegen der Wert für rATG-Patienten nur 68% betrug. Der Vergleich zwischen hATG- und rATG-Patienten erfolgte anhand einer sogenannten matched-pair-Analyse, bei der passende hATG-Patienten aus der

EBMT-Datenbank zu den rATG-Patienten gesucht wurden. Noch schlechtere Ergebnisse zeigt eine brasilianische Arbeitsgruppe (Atta et al. 2010). Hier liegt die 2-JÜR der hATG-Gruppe bei 78,4% gegenüber nur 55,4% unter den rATG-Patienten.

Allerdings kommen einige Autoren auch zu dem Ergebnis, dass es keinen Überlebensvorteil für hATG-Patienten gibt (Vallejo et al. 2009, Afable et al. 2011, Shin et al. 2013). In diesen Studien konnte andererseits aber auch kein signifikant besseres Überleben für rATG-Patienten gezeigt werden. Insgesamt kann also festgehalten werden, dass die Therapie mit rATG im Vergleich zur hATG-Gabe bestenfalls gleich gute Überlebensraten zeigt.

4.3.2 Überlebensraten in Bezug auf Therapieansprechen

Werden für alle 58 Patienten Überlebensraten nach Therapieansprechen stratifiziert berechnet, so zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil bei Therapieansprechen gegenüber Nicht-Ansprechen ($p=0,009$). Die 2-JÜR verringert sich dabei von 93,3% bei den auf die Therapie ansprechenden Patienten auf 62,6% unter den NR-Patienten. Dass Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, eine schlechte Prognose zeigen, überrascht nicht und konnte auch von anderen Autoren gezeigt werden (Atta et al. 2010, Fuhrer et al. 2005, Rosenfeld et al. 2003). Bei Atta et al. liegen die 2-JÜR bei 97% unter den Patienten, die auf die Therapie ansprechen, gegenüber nur 41,2% unter den NR-Patienten (Atta et al. 2010). Diese Ergebnisse lassen sich auch zu späteren Zeitpunkten bestätigen (Rosenfeld et al. 2003): Die Autoren hier zeigen 5-JÜR von 86% unter den auf die Therapie ansprechenden Patienten gegenüber 40% unter den NR-Patienten.

Oftmals erhalten diese NR-Patienten im Anschluss eine alternative Therapie, wie z.B. eine Stammzelltransplantation. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten in einem solchen Fall zum SCT-Zeitpunkt zensiert, da das weitere Überleben danach nicht mehr allein auf dem Erfolg oder Misserfolg der ATG-Therapie beruht.

4.3.3 Überlebensraten in Bezug auf Thymoglobulin®-Dosierung

Im Vergleich verschiedener Thymoglobulin®-Dosierungen wurde – analog zu 4.2.2 – neben den Ansprechraten auch das Überleben von Patienten mit folgenden Thymoglobulin®-Dosierungen analysiert: Die erste Gruppe erhielt das Medikament

in einer Dosis zwischen 2,5 – 3,4 mg/kg KG/Tag; die zweite Gruppe wurde mit Dosierungen zwischen 3,5 – 3,75 mg/kg KG/Tag behandelt. Es zeigt sich eine leicht gesteigerte Überlebensrate nach zwei Jahren für die Dosierung von 3,5 – 3,75 mg/kg KG/Tag (80,8% vs. 75,0%). Dieser Benefit lässt sich jedoch nicht als statistisch signifikant verifizieren ($p=0,431$).

Ein direkter Vergleich verschiedener Thymoglobulin®-Dosierungen findet sich in der Literatur kaum. Vergleicht man verschiedene Studien, in denen jeweils unterschiedliche Dosierungen verwendet wurden, kommt man zu keinem eindeutigen Ergebnis. Die angegebenen Überlebensraten für niedrigere Dosierungen 2,5 mg/kg KG/Tag liegen bei 49 – 55% (Afable et al. 2011, Shin et al. 2013). Damit liegen sie zwar deutlich unter den Angaben, die bei höherer Thymoglobulin®-Dosierung zu finden sind (Kadia et al. 2012, Scheinberg et al. 2011), allerdings gelten die dabei zum Vergleich herangezogenen Überlebensraten nicht für den gleichen Zeitpunkt. Außerdem werden unterschiedliche Studiendesigns und Methoden miteinander verglichen, was fehlerbehaftet sein kann. Es ist also schwer, hieraus aussagekräftige Schlüsse zu ziehen.

4.3.4 Überlebensraten in Bezug auf den Schweregrad

Die Überlebensraten wurden auch nach Schweregrad der aplastischen Anämie stratifiziert. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für nSAA- und SAA-Patienten gegenüber den Patienten mit einer vSAA ($p = 0,037$). Die 2-JÜR lag bei den nSAA+SAA-Patienten bei 91,4% (95%-CI: 82,4 – 100%). Dem gegenüber betrug der Anteil der Überlebenden unter den vSAA-Patienten nach zwei Jahren nur 56,8% (95%-CI: 33,2 – 97,4%). Damit lässt sich das Ergebnis aus der nach Schweregrad stratifizierten Ansprechrate auf die Überlebensraten übertragen (siehe 4.2.3). Dies ist nicht verwunderlich, da ein verbessertes Therapieansprechen auch mit einem verbesserten Überleben assoziiert ist (Scheinberg et al. 2009b).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Tichelli et al. Sie konnten für SAA-Patienten, die hATG erhalten hatten, ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben zeigen beim Vergleich mit vSAA-Patienten (Tichelli et al. 2011). Doch nicht alle Autoren teilen die Auffassung, dass die Diagnose vSAA automatisch ein schlechteres Überleben bedeutet (Atta et al. 2010). Eine deutsch-österreichische

Arbeitsgruppe kommt sogar zu dem Schluss, dass Kinder mit vSAA bessere Überlebenschancen haben als Kinder mit der Diagnose SAA (Fuhrer et al. 2005). Allerdings sind die Ergebnisse differenziert zu betrachten, da in diesem Fall die Therapie zusätzlich die Gabe von G-CSF beinhaltete. Für IST-Therapiestrategien, die G-CSF enthalten, finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Sehr hohe Ansprechraten von bis zu 82% durch die Hinzunahme von G-CSF zeigten Bacigalupo et al (Bacigalupo et al. 1995). Andererseits konnten Zheng et al. dies nicht bestätigen (Zheng et al. 2006). Eine Untersuchung der EBMT kam zu dem Schluss, dass durch das Hinzufügen von G-CSF weder das Überleben noch die Raten für Therapieansprechen, Rezidivaufreten, Remissionserhaltung und Mortalität signifikant gesteigert werden können. Die Ansprechrate bei Patienten, die zusätzlich G-CSF erhielten, lag zwar etwas höher als in der Vergleichsgruppe (73% vs. 66%), dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Tichelli et al. 2011). Ein systematischer Review zu diesem Thema kommt zu ähnlichen Ergebnissen (Gurion et al. 2009). Es bleibt daher weiter zu untersuchen, inwieweit G-CSF in der IST einen Einfluss auf den Therapieverlauf von Patienten mit aplastischer Anämie hat.

Zum Thema Schweregrad kommen, analog zur Diskussion der Ansprechraten in diesem Punkt (siehe 4.2.3), ebenfalls Subgruppenanalysen für konkrete hämatologische Parameter in Betracht. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keinen signifikanten Einfluss der PMN-Zahl vor Therapiebeginn auf das Überleben ($p=0,065$). In der Literatur herrscht hierzu - ähnlich zu 4.2.3 - ebenfalls Uneinigkeit. Der Einfluss einer niedrigen PMN-Zahl wird dabei genauso kontrovers diskutiert wie auch der mögliche Einfluss ähnlicher Parameter, beispielsweise Lymphozyten- und Retikulozytenzahl. Diese Parameter gelten bei Scheinberg et al. als wichtige Einflussfaktoren für ein langjähriges Überleben (Scheinberg et al. 2009b). Dies kann von anderen Autoren bestätigt werden; für sie zählen jedoch auch die PMN-Zahlen zu den signifikanten prädiktiven Laborparametern (Chang et al. 2010b).

4.3.5 Überlebensraten in Bezug auf das Patientenalter zu Therapiebeginn

Das Überleben der Studienpopulation wurde nach verschiedenen Altersgruppierungen ausgewertet. Dabei zeigte sich folgender Trend: Die jeweils jüngere Altersgruppe hatte längere Überlebenszeiten als die zugehörige ältere Vergleichsgruppe. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zeigte sich sowohl

in der Gruppe der bis zu 53,5 Jahre alten als auch in der Gruppe der bis zu 67,25 Jahre alten Patienten gegenüber der jeweils älteren Vergleichsgruppe. Hier konnten für Patienten, die maximal 67,25 Jahre alt waren, 2-JÜR von 86,6% (95%-CI: 74,2 – 100%) angegeben werden, wohingegen ältere Patienten Raten von 61,7% (95%-CI: 39,5 – 96,3%) zeigten. Diese Ergebnisse decken sich mit diversen Ergebnissen aus der Literatur. Schon Ende der 90er Jahre konnten Tichelli et al. bei hATG-Patienten den Faktor Patientenalter als signifikanten Einflussfaktor für schlechtere Überlebensraten verdeutlichen (Tichelli et al. 1999). Die 5-JÜR lag für die unter 50-Jährigen bei 72%. Im Gegensatz dazu belief sich die 5-JÜR bei den 50 – 59 Jahre alten Patienten auf 57% und lag bei den über 60-Jährigen bei 50%. Eine EBMT-Studie zeigte, dass sehr junge Patienten unter 16 Jahren signifikant bessere Überlebenschancen hatten als ältere Patienten (Locasciulli et al. 2007). 2011 wurden diese Beobachtungen weiter bestätigt (Tichelli et al. 2011). Hier betraf der Überlebensvorteil dabei im Gegensatz zu Locasciulli et al. nicht nur sehr junge Patienten unter 20 Jahren, sondern auch Patienten in der Altersgruppe von 20 – 40 Jahren. In der EBMT-Studie zum Vergleich zwischen hATG- und rATG-Patienten konnten diese Beobachtungen auch für Patienten mit rATG-Therapie bestätigt werden. Hier galt für Patienten über 37 Jahren ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich mit der jüngeren Altersgruppe (Marsh et al. 2012).

4.3.6 Überlebensraten in Bezug auf Zeitintervall Diagnose-Therapiebeginn

In dieser Analyse wurde untersucht, ob der sofortige Therapiebeginn einen prognostischen Faktor auf das Überleben der Patienten darstellt. Hierbei wurde die Kohorte anhand des Medians in zwei Gruppen eingeteilt. Der Median über das Zeitintervall zwischen Diagnose und ATG-Start lag bei 30 Tagen. Patienten, die maximal 30 Tage bis zur Therapie gewartet hatten, zeigten jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil. Die 2-JÜR betrug 78,6% (95%-CI: 63,0 -98,0%) für die Gruppe mit raschem Therapiebeginn. Bei der Vergleichsgruppe lag die Rate nach zwei Jahren bei 80,9% (95%-CI: 64,4 – 100). Dass die hier gefundenen Ergebnisse aus unserer Studie keine statistische Signifikanz aufweisen, könnte neben der kleinen Fallzahl auch damit zusammenhängen, dass in die Auswertung Patienten jeden Schweregrads einfließen. Für nSAA-Patienten ist aber ein sofortiger Therapiebeginn nicht immer dringend notwendig. Zudem zeigte sich ein

deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die PMN-Werte vor Therapiebeginn. In der Gruppe mit längerem Zeitintervall betrug der Median für die PMN-Zahl 0,43 G/l, wohingegen die Gruppe mit maximal 30 Tagen Zeitintervall einen Median von 0,2 G/l aufwies. Bei sehr niedrigen PMN-Werten besteht eine dringendere Therapieindikation als bei stabilen Werten. Daher sollte bei Analysen dieser Art der aktuelle Krankheitsstatus mit in die Interpretation einfließen.

Bereits 1987 konnten britische Autoren verbesserte Überlebensraten zeigen, wenn die Erkrankung weniger als zwei Monate bestanden hatte. Im Vergleich mit einer Erkrankungsdauer von über 10 Monaten zeigte dieser Überlebensvorteil jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz (Marsh et al. 1987). Statistisch signifikante Ergebnisse ließen sich anhand von Daten aus dem Jahr 2007 gewinnen. Hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die rasch nach Diagnosestellung mit ATG behandelt worden waren (57 Tage gegenüber 102 Tagen). Der Median für die Zeitdauer zwischen Diagnose und Therapie lag dabei in einem zu unseren Daten vergleichbaren Rahmen von 23 Tagen (Locasciulli et al. 2007).

4.4 Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt litten 79,4% aller Patienten an Nebenwirkungen der Therapie. Die mit Abstand am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen (54,0%) waren dabei infektassoziiert. Dies deckt sich mit Beobachtungen aus der Literatur (Marsh et al. 2012, Scheinberg et al. 2011). Erklären lässt sich diese Beobachtung anhand der Tatsache, dass es sich bei der Verwendung von ATG um eine intensivierete immunsuppressive Therapie handelt, die durch die Unterdrückung der körpereigenen Abwehr das Risiko für Infekte deutlich erhöht. Daher sind während einer ATG-Therapie infektophylaktische Maßnahmen zu ergreifen. Hierzu zählen neben allgemeinen Maßnahmen auch eine antibiotische und antimykotische Prophylaxe (Schrezenmeier et al. 2012). Dosisabhängige signifikante Unterschiede bzgl. des Auftretens von Nebenwirkungen ergaben sich nicht.

10,7% der Patienten, die zuvor auf die Therapie angesprochenen hatten, erlitten ein Rezidiv. Dies entspricht der kumulativen Rezidivinzidenz nach drei Jahren, die bei Scheinberg et al. angegeben wird (Scheinberg et al. 2011). Allerdings

schwanken die Angaben zur Rezidivinzidenz in der Literatur deutlich, dabei reichen die Angaben unter hATG von 11% bis zu knapp 40% (Atta et al. 2010, Frickhofen et al. 2003). Bislang konnte dabei im Hinblick auf das Rezidivaufreten kein Unterschied zwischen rATG- und hATG-Patienten festgestellt werden. Allerdings erlitten Patienten, die hATG erhalten hatten, ein eventuell auftretendes Rezidiv in der Regel zu einem späteren Zeitpunkt als rATG-Patienten (Atta et al. 2010).

Von den Patienten ohne SCT verstarben 22,7%. Dies ist vergleichbar mit Ergebnissen aus einer großen hATG-Studie (Tichelli et al. 2011) sowie der Studie von Scheinberg et al., die hATG und rATG vergleicht (Scheinberg et al. 2011). Es verstarben hier insgesamt 6,6% der Patienten aus der hATG-Gruppe. Unter den Patienten, die rATG erhalten hatten, waren 23,3% an Todesfällen zu verzeichnen. Die Werte liegen etwas unter den Ergebnissen der EBMT-Studie von 2012 mit einer Rate von 28,6% unter den rATG-Patienten (Marsh et al. 2012).

4.5 Schlussfolgerung

Aufgrund der aktuellen Versorgungssituation bezüglich ATG in Europa ist es von großer Bedeutung, den klinischen Verlauf von hATG- und rATG-Patienten genau zu beobachten und die ggf. auftretenden Unterschiede kritisch zu beleuchten.

In dieser Studie wurden dazu retrospektiv klinische Verläufe von Patienten ausgewertet, die rATG zur intensivierten immunsuppressiven Therapie der aplastischen Anämie erhalten hatten.

Das Gesamtansprechen liegt dabei mit 48,3% deutlich unter den bekannten 60-75% aus der hATG-Therapie (Scheinberg et al. 2012). Die Überlebensraten sind zunächst mit 84% nach einem Jahr relativ gut, nach sechs Jahren liegen sie jedoch nur noch bei 53,1% und damit deutlich unter den Vergleichszahlen aus der hATG-Therapie (Tichelli et al. 2011).

Insgesamt zeigt sich in den Ergebnissen dieser Arbeit damit eine deutlich geringere Effektivität der Behandlung mit rATG im Vergleich zu den bekannten Zahlen aus Untersuchungen an hATG-Patienten (Tichelli et al. 2011, Scheinberg et al. 2012).

Als Einflussfaktoren auf das Überleben zeigen sich Ansprechraten, klinischer Schweregrad und Patientenalter. Im Hinblick auf die Ansprechraten selbst gelten

klinischer Schweregrad und PMN-Zahl als signifikante prädiktive Faktoren. Diese Einflussfaktoren decken sich mit Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen (Tichelli et al. 2011, Scheinberg et al. 2009a) und sollten beim Erstellen von Therapiealgorithmen und der Therapieauswahl im individuellen Fall weiter Beachtung finden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit gehen somit insgesamt in die gleiche Richtung wie die einiger anderer Studien, die ein schlechteres Outcome nach rATG-Therapie im Vergleich zur hATG-Therapie postulieren (Scheinberg et al. 2011, Atta et al. 2010). Allerdings ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie keine direkte hATG-Kontrollgruppe vorliegt und die Daten zudem retrospektiv an einem nicht vorab eingegrenzten Patientenkollektiv erhoben wurden.

5. Zusammenfassung

Die aplastische Anämie zählt zu den nicht-malignen Erkrankungen des Knochenmarks und ist mit einer Inzidenz von 2-3/10⁶/Jahr eine sehr seltene Erkrankung. Unbehandelt verläuft sie oft tödlich, mittels Therapie liegt die Remissionswahrscheinlichkeit aktuell bei 85 – 90%.

Das Therapieziel ist die Induktion einer Remission, also die Normalisierung der peripheren Blutwerte und damit die Verhinderung der Gefährdung des Patienten durch Blutungen und durch neutropenische Infektionen sowie die Vermeidung von chronischer Transfusionsbedürftigkeit. Im Hinblick auf die Therapieoptionen gilt für Patienten unter 40 Jahren und mit passendem Familienspender die Stammzelltransplantation als Therapie der Wahl. Für ältere Patienten und diejenigen ohne passenden Geschwisterspender findet sich in der intensivierten immunsuppressiven Therapie eine alternative Behandlungsmöglichkeit. Hierbei werden die Patienten in der Regel über fünf Tage mit Antithymozytenglobulin behandelt. Dies wurde in der Vergangenheit vorwiegend aus Pferdeserum isoliert (hATG). Seit 2007 ist in Europa das Pferde-Präparat nicht mehr verfügbar. Aktuell werden betroffene Patienten in Europa daher alternativ mit Kaninchen-ATG (rATG) behandelt. Dieser Wechsel erfolgte nicht evidenzbasiert, sondern allein aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von hATG. Bis dato herrscht Uneinigkeit über die Effektivität dieser alternativen Behandlung. Bisher konnte nicht gezeigt werden, dass rATG eine bessere Therapie darstellt als hATG.

Die vorliegende Arbeit hatte daher zum Ziel, die Effektivität der rATG-Therapie an einem unausgewählten und damit klinisch repräsentativen Patientenkollektiv in Deutschland zu untersuchen. Dabei wurden Ansprechen und Überleben der Patienten analysiert sowie die Häufigkeit von Nebenwirkungen, Rezidiven und Todesfällen betrachtet.

Insgesamt wurden 64 Patienten in die Studie aufgenommen und deren klinischer Verlauf nach rATG-Therapie retrospektiv betrachtet. Hierbei konnten 58 Patienten im Hinblick auf Therapieansprechen und Überlebenszeiten hin analysiert werden. Die Patienten waren im Mittel 53,5 Jahre alt und zeigten zu 84,4% eine schwere oder sehr schwere aplastische Anämie, die meist idiopathischer Genese war.

Die Nebenwirkungsrate belief sich auf 79,4%. Dabei waren mehr als die Hälfte der Nebenwirkungen infektassoziiert. Die Rezidivinzidenz betrug 10,7%, der Anteil der

verstorbenen Patienten lag bei 22,7%.

Es zeigte sich insgesamt ein Therapieansprechen von nur 48,3%, was weit unter den bekannten Ansprechraten von 60-75% liegt, die unter hATG-Therapie zu finden sind. Um Faktoren zu identifizieren, die signifikant das Therapieansprechen beeinflussen, wurden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt. Hierbei konnten der klinische Schweregrad sowie die Granulozytenzahl vor Therapiebeginn als signifikante Einflussfaktoren identifiziert werden. Die Analyse der Überlebensraten stützte die genannten Ergebnisse: Nach sechs Jahren lag diese bei nur 53,1% und damit ebenfalls deutlich unter den vergleichbaren Zahlen für die hATG-Therapie. Signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten Therapieansprechen, Patientenalter sowie Schweregrad der Erkrankung.

Damit zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deutlich niedrigere Therapieerfolge im Vergleich zu der Behandlung mit hATG und bestätigen die Ergebnisse anderer Studien. Die Gründe hierfür sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird u.a. der Einfluss regulatorischer T-Zellen sowie eine unter rATG-Therapie länger andauernde und stärkere Lymphopenie diskutiert. Diese Ansätze könnten zur Erklärung der Unterschiede zwischen den beiden ATG-Arten beitragen und sind aktuell Gegenstand der weiteren Forschung.

In der hier vorgelegten Arbeit und anderen Untersuchungen ergibt sich übereinstimmende Evidenz für bessere Ansprechraten und bessere Überlebenswahrscheinlichkeit mit Pferde-ATG-basierter Immunsuppression im Vergleich zu Kaninchen-ATG-basierter Immunsuppression bei aplastischer Anämie. Daher sollten Anstrengungen unternommen werden, das Pferde-ATG in Europa wieder verfügbar zu machen, um den betroffenen Patienten die bestmögliche Therapie anbieten zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Afable M, Shaik M, Sugimoto Y, Elson P, Clemente M, Makishima H, Sekeres M, Lichtin A, Advani A, Kalaycio M, Tiu R, O'Keefe C, Maciejewski J: Efficacy of rabbit antithymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica*, 96: 1269-1275 (2011)
2. Ahn M J, Choi J H, Lee Y Y, Choi I Y, Kim I S, Yoon S S, Park S Y, Kim B K, Suh C, Son H J, Jung C W, Lee J H, Sung J M, Im S A, Oh D, Jung S Y, Yoon H J, Cho K S, Lee J A, Yuh Y J, Kim S R, Ki M: Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation: multicenter trial. *Int.J.Hematol.*, 78: 133-138 (2003)
3. Atta E H, Dias D S, Marra V L, de Azevedo A M: Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann.Hematol.*, 89: 851-859 (2010)
4. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, Locatelli F, Mori P G, Saracco P, Todeschini G: Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood*, 85: 1348-1353 (1995)
5. Bielory L, Gascon P, Lawley T J, Young N S, Frank M M: Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine antithymocyte globulin for bone marrow failure. *Medicine*, 67: 40-57 (1988)
6. Chang M H, Kim K H, Kim H S, Jun H J, Kim D H, Jang J H, Kim K, Jung C W: Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. *Eur.J.Haematol.*, 84: 154-159 (2010a)
7. Chang M H, Kim K H, Kim H S, Jun H J, Kim D H, Jang J H, Kim K, Jung C W: Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte

- globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. *Eur.J.Haematol.*, 84: 154-159 (2010b)
8. Chen G, Kook H, Zeng W, Young N S, Maciejewski J P: Is there a direct effect of antithymocyte globulin on hematopoiesis?. *Hematology Journal*, 5: 255-261 (2004)
 9. Choudhry V P, Gupta S, Gupta M, Kashyap R, Saxena R: Pregnancy associated aplastic anemia--a series of 10 cases with review of literature. *Hematology*, 7: 233-238 (2002)
 10. Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, Nakao S: Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am.J.Hematol.*, 83: 387-389 (2008)
 11. Deeks E, Keating G: Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin(R)): A Review of its Use in the Prevention and Treatment of Acute Renal Allograft Rejection. *Drugs*, 69: 1483-1512 (2009)
 12. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, Gabbas A, Foa P, Locasciulli A, Rosanelli C, Camba L, Saracco P, Lippi A, Iori A P, Porta F, De Rossi G, Comotti B, Iacopino P, Dufour C, Bacigalupo A: Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Br.J.Haematol.*, 107: 330-334 (1999)
 13. Dunn D E, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, Nagakura S, Green S W, Kirby M R, Kumar M S, Rosenfeld S, Young N S: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann.Intern.Med.*, 131: 401-408 (1999)
 14. EBMTG SAA Working Party: Rabbit ATG for aplastic anaemia treatment: a backward step? *Lancet*, 378: 1831-1833 (2011)
 15. Ehrlich P: Ueber einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. *Charité-Annalen*, 13: 300-309 (1888)

16. Feng X, Kajigaya S, Solomou E E, Keyvanfar K, Xu X, Raghavachari N, Munson P J, Herndon T M, Chen J, Young N S: Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro. *Blood*, 111: 3675-3683 (2008)
17. Flynn J, Cox C V, Rizzo S, Foukaneli T, Rice K, Murphy M, Welsh J, Rutherford T R, Gordon-Smith E C, Gibson F M: Direct binding of antithymocyte globulin to haemopoietic progenitor cells in aplastic anaemia. *Br.J.Haematol.*, 122: 289-297 (2003)
18. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser J P, Schrezenmeier H, German Aplastic Anemia Study G: Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*, 101: 1236-1242 (2003)
19. Frickhofen N, Kaltwasser J P, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt H G, Herrmann F, Freund M, Meusers P, Salama A, Heimpel H: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N.Engl.J.Med.*, 324: 1297-1304 (1991)
20. Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G, Friedrich W, Ebell W, Borkhardt A, Bender-Goetze C: Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood*, 106: 2102-2104 (2005)
21. Gafter-Gvili A, Ram R, Gurion R, Paul M, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg O: ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia--systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol.*, 120: 237-243 (2008)
22. Garg R, Faderl S, Garcia-Manero G, Cortes J, Koller C, Huang X, York S, Pierce S, Brandt M, Beran M, Borthakur G, Kantarjian H, Ravandi F: Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, 23: 1297-1302 (2009)

23. Genzyme Corporation: Full prescribing information for Thymoglobulin.
http://www.thymoglobulin.com/media/pdf/thymo_pdf_pi.pdf (30.01.2014)
24. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, Ben-Bassat I, Yeshurun M, Shpilberg O, Raanani P: Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica*, 94: 712-719 (2009)
25. Halkes C J M, Brand A, von dem Borne P A, Marijt E W, Willemze R, Veelken H, Falkenburg J H F: Increasing the dose of rabbit-ATG does not lead to a higher response rate in the first-line treatment of severe aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant.*, 46:90-389;p1176,p5373.(2011) (Poster N° 1176. 37° Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Paris, 3–6 April 2011)
26. Herold G, Germing U, Hagenström H, Röth A: Aplastische Anämie. In: Herold G (Hrsg) *Innere Medizin 2008*. Herold, Köln, S. 52-55 (2012)
27. Hirano N, Butler M O, Von Bergwelt-Baildon M S, Maecker B, Schultze J L, O'Connor K C, Schur P H, Kojima S, Guinan E C, Nadler L M: Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. *Blood*, 102: 4567-4575 (2003)
28. Jaime-Perez J C, Colunga-Pedraza P R, Gomez-Ramirez C D, Gutierrez-Aguirre C H, Cantu-Rodriguez O G, Tarin-Arzaga L C, Gomez-Almaguer D: Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann.Hematol.*, 90: 523-527 (2011)
29. Kadia T, Ravandi F, Garcia-Manero G, Jabbour E, Borthakur G, Estrov Z, Pierce S, York S, Kantarjian H: Updated results of combination cytokine immunotherapy in the treatment of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 116 (21):2920: (2010)
30. Kadia T M, Borthakur G, Garcia-Manero G, Faderl S, Jabbour E, Estrov Z, York S, Huang X, Pierce S, Brandt M, Koller C, Kantarjian H M, Ravandi F:

- Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Br.J.Haematol.*, 157: 312-320 (2012)
31. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, Schrezenmeier H, Passweg J, Fuhrer M, Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant, Group: Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*, 92: 11-18 (2007)
32. Lopez M, Clarkson M R, Albin M, Sayegh M H, Najafian N: A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17: 2844-2853 (2006)
33. Maciejewski J P, Follmann D, Nakamura R, Sauntharajah Y, Rivera C E, Simonis T, Brown K E, Barrett J A, Young N S: Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the PNH/aplastic anemia syndrome. *Blood*, 98: 3513-3519 (2001)
34. Marsh J C, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, Tichelli A, Risitano A M, Passweg J R, Killick S B, Warren A J, Foukaneli T, Aljurf M, Al-Zahrani H A, Schafhausen P, Roth A, Franzke A, Brummendorf T H, Dufour C, Oneto R, Sedgwick P, Barrois A, Kordasti S, Elebute M O, Mufti G J, Socie G, European Blood and Marrow Transplant Group Severe Aplastic Anaemia Working Party: Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*, 119: 5391-5396 (2012)
35. Marsh J C, Ball S E, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith E C, Keidan J, Laurie A, Martin A, Mercieca J, Killick S B, Stewart R, Yin J A, British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br.J.Haematol.*, 147: 43-70 (2009)

36. Marsh J C, Hows J M, Bryett K A, Al-Hashimi S, Fairhead S M, Gordon-Smith E C: Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity. *Blood*, 70: 1046-1052 (1987)
37. Mary J Y, Baumelou E, Guiguet M: Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood*, 75: 1646-1653 (1990)
38. Michallet M C, Preville X, Flacher M, Fournel S, Genestier L, Revillard J P: Functional antibodies to leukocyte adhesion molecules in antithymocyte globulins. *Transplantation*, 75: 657-662 (2003)
39. Mohty M: Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia*, 21: 1387-1394 (2007)
40. Montane E, Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Puig R, Garcia N, Laporte J R, Catalan Group for Study of Agranulocytosis and Aplastic Anemia: Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*, 93: 518-523 (2008)
41. Nakao S, Feng X, Sugimori C: Immune pathophysiology of aplastic anemia. *Int.J.Hematol.*, 82: 196-200 (2005)
42. Nimer S D, Ireland P, Meshkinpour A, Frane M: An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. *Blood*, 84: 923-927 (1994)
43. Olnes M J, Scheinberg P, Calvo K R, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, Parikh A R, Soto S, Biancotto A, Feng X, Lozier J, Wu C O, Young N S, Dunbar C E: Eltrombopag and Improved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia. *N.Engl.J.Med.*, 367: 11-19 (2012)
44. R Core Team: R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.r-project.org> (30.01.2014)

45. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young N S: Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA*, 289: 1130-1135 (2003)
46. Rosenfeld S J, Kimball J, Vining D, Young N S: Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood*, 85: 3058-3065 (1995)
47. Rovó A, Tichelli A, Dufour C: Diagnosis of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation*, 48: 162-167 (2013)
48. Scheinberg P: Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *ASH Education Program Book*, 1: 292-300 (2012)
49. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu C O, Young N S: Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N.Engl.J.Med.*, 365: 430-438 (2011)
50. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Wu C O, Young N S: Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. *Blood*, 119: 345-354 (2012)
51. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young N S: Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br.J.Haematol.*, 133: 606-611 (2006a)
52. Scheinberg P, Nunez O, Young N S: Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br.J.Haematol.*, 133: 622-627 (2006b)
53. Scheinberg P, Wu C O, Nunez O, Scheinberg P, Boss C, Sloand E M, Young N S: Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica*, 94: 348-354 (2009a)

54. Scheinberg P, Wu C O, Nunez O, Young N S: Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *Br.J.Haematol.*, 144: 206-216 (2009b)
55. Scheinberg P, Young N S: How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*, 120: 1185-1196 (2012)
56. Schrezenmeier H, Brümmendorf T, Linkesch W, Schubert J, Röth A, Höchsmann B, Deeg H: Aplastische Anämie – Diagnostik und Therapie der erworbenen Aplastischen Anämie, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Stand Mai 2012.
<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/aplastische-anaemie-diagnostik-und-therapie-der> (30.01.2014)
57. Shin S, Yoon J, Yahng S, Lee S, Cho B, Eom K, Kim Y, Lee S, Min C, Kim H, Cho S, Kim D, Min W, Park C, Lee J: The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol*, 92(6):817-24 (2013)
58. Sloand E M, Olnes M J, Weinstein B, Wu C, Maciejewski J, Scheinberg P, Young N S: Long-term follow-up of patients with moderate aplastic anemia and pure red cell aplasia treated with daclizumab. *Haematologica*, 95: 382-387 (2010)
59. Song E Y, Kang H J, Shin H Y, Ahn H S, Kim I, Yoon S S, Park S, Kim B K, Park M H: Association of human leukocyte antigen class II alleles with response to immunosuppressive therapy in Korean aplastic anemia patients. *Hum.Immunol.*, 71: 88-92 (2010)
60. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Duhrsen U, Franzke A, Hallek M, Thiel E, Wilhelm M, Höchsmann B, Barrois A, Champion K, Passweg J R: A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party

- of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 117: 4434-4441 (2011)
61. Tichelli A, Socie G, Marsh J, Barge R, Frickhofen N, McCann S, Bacigalupo A, Hows J, Marin P, Nachbaur D, Symeonidis A, Passweg J, Schrezenmeier H, European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party: Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann.Intern.Med.*, 137: 164-172 (2002)
62. Vallejo C, Montesinos P, Rosell A, Brunet S, Córdoba R, Pérez-Ceballos E, Petit J, Sevilla J, Colado E, Martín A, Arranz R, de la Serna J, Espigado I, Cedillo A: Comparison between lymphoglobulin- and thymoglobulin-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114 (22): 3194: (2009)
63. Yamazaki H, Saito C, Sugimori N: Thymoglobuline is as effective as Lymphoglobuline in Japanese patients with aplastic anemia possessing increased glycosylphosphatidylinositol-anchored protein (GPI-AP) deficient cells. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 118: 1339 (2011)
64. Young N S: Bone marrow failure and the new telomere diseases: practice and research. *Hematology*, 17: 18-21 (2012)
65. Young N S: The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's riddle, restated. *Blood*, 79: 1385-1392 (1992)
66. Young N S, Calado R T, Scheinberg P: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*, 108: 2509-2519 (2006)
67. Young N S, Kaufman D W: The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica*, 93: 489-492 (2008)
68. Zheng Y, Liu Y, Chu Y: Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): A prospective comparison of four different regimens. *Experimental Hematology*, 34: 826-831 (2006)

Anlage Fragebogen

Retrospektive Datenerfassung immunsuppressive Therapie mit Kaninchen-ATG bei schwerer aplastischer Anämie

Name des behandelnden Zentrums oder EBMT CIC-Nummer: _____

Name des behandelnden Arztes: _____

Patientendaten

Individuelle Patientennummer: _____

Geschlecht: weiblich männlich

Alter bei Erstdiagnose der Aplastischen Anämie: _____

Alter zu Beginn der ersten Kaninchen ATG Therapie: _____

Diagnose:

- Aplastische Anämie (AA)
Erstdiagnosedatum: ___/___/___
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Erstdiagnosedatum: ___/___/___
- Sonstige KM-Erkrankung _____
Erstdiagnosedatum: ___/___/___

AA-Schweregrad bei ED:

- Sehr schwere AA (vSAA); Schwere AA (SAA); nicht-schwere AA (nSAA)

Ätiologie:

- Idiopathisch; Medikamentös; Toxisch; Infektiös; Sonstiges

Zytogenetische Diagnostik:

- Nicht durchgeführt
- Durchgeführt, mit folgenden Befunden: Unauffällig; Pathologischer Befund _____

Erste Intensivierte Immunsuppressive Therapie (IST) mit Kaninchen-ATG:

AA-Schweregrad vor 1. Kaninchen ATG:

- Sehr schwere AA (vSAA); Schwere AA (SAA); nicht-schwere AA (nSAA)

Neutrophile Granulozyten absolut vor 1. Kaninchen ATG _____ G/l

Transfusionsabhängigkeit vor 1. Kaninchen ATG: nein ja

ja, EK: _____ EK/Monat ja, TK: _____ TK/Monat

Indikation der nachfolgend dokumentierten Kaninchen-ATG Therapie:

- Ersttherapie; Folgetherapie bei Rezidiv nach Pferde-ATG;
- Folgetherapie bei Nicht-Ansprechen auf Pferde-ATG;

ATG:

ATG-Art	<input type="checkbox"/> ATG Kaninchen (Thymoglobulin®, Genzyme) <input type="checkbox"/> ATG Kaninchen (Fresenius)
Start- und Enddatum:	_____ - _____
Einzeldosis	_____ mg ATG/ kg Körpergewicht/Tag
Nebenwirkungen aufgetreten?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>anaphylaktische Reaktionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Serum-Krankheit</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>bakterielle Infektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>virale Infektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Pilzinfektion</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Sonstiges</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja *S4
Vorzeitige Beendigung der Therapie?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja , am (Datum): _____ Gründe: _____

Ciclosporin A

Erhalten?: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja, Start- / Enddatum _____ - _____
Dosis	_____ mg CSA/Tag
Nebenwirkungen?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Nierenfunktionsstörungen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Hypertonie</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>bakterielle Infektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>virale Infektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Pilzinfektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Sonstiges</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Vorzeitige Beendigung der Therapie?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja , am (Datum): _____ Gründe: _____

Growth-factors (G-CSF etc.)

nein ja, Präparat _____ Start-/Enddatum: _____ - _____

Sonstige Therapie zur Behandlung der AA (keine Begleitmedikation wegen anderer Erkrankungen):

nein ja, Präparat _____ Start-/Enddatum: _____ - _____

Verlauf:

Ansprechen auf die 1. intensivierete immunsuppressive Therapie mit Kaninchen-ATG:

CR; PR; Keine Remission

Datum des besten Ansprechens: _____

Weitere intensivierete immunsuppressive Therapien:

nein ja, Datum: _____ => weitere Dokumentation siehe unten

Stammzelltransplantation nach immunsuppressiver Therapie:

nein ja, Datum: _____

Datum der letzten Nachuntersuchung: _____

Aktueller medizinischer Status beim letzten Follow up:

CR; PR; Rezidiv, Datum: _____ progrediente

Erkrankung Exitus, Datum: _____

bei Exitus: Ursache: Infektion Blutung Behandlungsbedingt unbekannt

Sonstiges _____

Neu aufgetretene klonale Erkrankungen:

nein ja, Datum: _____

PNH MDS Leukämie Sonstiges _____

Weitere Intensivierte Immunsuppressive Therapie (IST):

AA-Schweregrad vor dieser immunsuppressiven Therapie:

- Sehr schwere AA (vSAA); Schwere AA (SAA); nicht-schwere AA (nSAA)

Neutrophile Granulozyten absolut vor dieser IS Therapie _____ G/l

Transfusionsabhängigkeit vor dieser IS Therapie: nein ja

ja, EK, Häufigkeit: _____EK/Monat ja, TK,Häufigkeit: _____TK/Monat

Indikation der nachfolgend dokumentierten ATG Therapie:

- Ersttherapie (Pferd) Folgetherapie bei Rezidiv;
 Folgetherapie bei Nicht-Ansprechen;

ATG:

ATG-Art	<input type="checkbox"/> ATG Kaninchen (Thymoglobulin®, Genzyme) <input type="checkbox"/> ATG Kaninchen (Fresenius) <input type="checkbox"/> ATG Pferd (Lymphoglobulin®, Genzyme)
Start- und Enddatum:	_____ - _____
Einzelosis	_____mg ATG/ kg Körpergewicht/Tag
Nebenwirkungen aufgetreten?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>anaphylaktische Reaktionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Serum-Krankheit</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>bakterielle Infektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>virale Infektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Pilzinfektion</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Sonstiges</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Vorzeitige Beendigung der Therapie?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja , am (Datum): _____ Gründe: _____

Ciclosporin A

Erhalten?: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ,	<input type="checkbox"/> ja, Start- / Enddatum _____ - _____
Dosis	_____ mg CSA/Tag
Nebenwirkungen aufgetreten?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Nierenfunktionsstörungen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Hypertonie</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>bakterielle Infektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>virale Infektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Pilzinfektionen</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
<i>Sonstiges</i>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Vorzeitige Beendigung der Therapie?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja , am (Datum): _____ Gründe: _____

Growth-factors (G-CSF etc.)

nein ja, Präparat _____ Start-/Enddatum: _____ - _____

Sonstige Therapie zur Behandlung der AA :

nein ja, Präparat _____ Start-/Enddatum: _____ - _____

Ansprechen auf diese intensivierete immunsuppressive Therapie:

CR; PR; Keine Remission

Datum des besten Ansprechens: _____

Danksagung

Danken möchte ich an dieser Stelle zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Hubert Schrezenmeier, sowie meiner Betreuerin, Frau Dr. Britta Höchsmann, für die Überlassung dieses interessanten und aktuellen Themas, die Hilfe bei der Durchführung des Projekts sowie die Beantwortung meiner vielen Fragen. Herrn Dr. Daniel Fürst danke ich für die Hilfe bei statistischen Fragen. Vielen Dank auch an Frau Angela Jacobs, die mir bei organisatorischen Fragen ebenfalls sehr hilfreich zur Seite stand.

Ein großer Dank geht an alle beteiligten Studienkliniken und die zuständigen ärztlichen sowie nicht-ärztlichen Kollegen, die die Krankengeschichten der Patienten dokumentiert haben sowie bei Rückfragen geduldig zur Verfügung standen und somit diese Studie erst möglich gemacht haben. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei der Firma Genzyme, da die von ihnen bereit gestellte finanzielle Aufwandsentschädigung für viele Kliniken einen weiteren Anreiz zur Teilnahme an der Studie setzen konnte.

Nicht zuletzt möchte ich besonders meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund danken, die mich alle während dieser Arbeit immer wieder moralisch unterstützt und motiviert haben und mir beim Korrekturlesen eine große Hilfe waren. Danke!

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.