

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Krankheitsrückfall nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation - eine  
Analyse von Risikofaktoren und Outcome

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Maike Diana Heller  
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

## **Widmung**

Ich widme diese Arbeit meiner Familie.

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Abbildungsverzeichnis.....	10
Tabellenverzeichnis.....	12
1 Einleitung und Ziel der Dissertation .....	13
2 Literaturdiskussion.....	16
2.1 Die hämatopoetische Stammzelle .....	16
2.2 Die hämatopoetische Stammzelltransplantation .....	17
2.2.1 Die Stammzellgewinnung .....	17
2.3 Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation .....	18
2.4 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation .....	19
2.4.1 Geschichte und allgemeine Durchführung.....	19
2.4.2 Spenderauswahl und HLA-System .....	22
2.4.3 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation.....	24
Akute myeloische Leukämie (AML) .....	24
Akute lymphatische Leukämie (ALL) .....	25
Myelodysplastisches Syndrom (MDS) .....	25
Myeloproliferatives Syndrom (MPN) .....	26
Chronisch myeloische Leukämie (CML) .....	26
Multiples Myelom (MM).....	26
Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphom.....	26
2.4.4 Konditionierungstherapie und Immunsuppression.....	27
2.4.5 Komplikationen und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation .....	29
Transplantatabstoßung.....	29
Infektionen .....	30
Graft-versus-Host-Disease .....	32
Organ- und Neurotoxizität.....	35
Zweitmalignome .....	39
Psychische Faktoren .....	40
2.4.6 Rezidiv.....	40
Risikofaktoren .....	42
Monitoring.....	44
3 Patientenkollektiv und Methoden .....	46
3.1 Studienaufbau.....	46

3.2	Methoden und Datenerwerb .....	48
3.3	Statistische Analyse.....	51
4	Ergebnisse.....	54
4.1	Betrachtung der Krankheitsverteilung.....	54
4.1.1	Krankheitsverteilung im Gesamtpatientenkollektiv (n=911).....	54
4.1.2	Krankheitsverteilung bei den gesamten Rezidivpatienten (n=127).....	55
4.1.3	Vergleich der Krankheitsverteilung im Gesamtpatientenkollektiv (n=911) zu den gesamten Rezidivpatienten (n=127).....	56
4.1.4	Krankheitsverteilung im Studienkollektiv der Rezidivpatienten (n=100).....	57
4.2	Betrachtung des Verhaltens im Rezidiv im Studienkollektiv (n=100).....	58
4.2.1	Verlaufsanalyse .....	58
4.3	Betrachtung möglicher personenbezogener und krankheitsassoziierter Einflussgrößen auf den Zeitpunkt des Rezidivs und den weiteren Verlauf im Rezidiv im Studienkollektiv (n=100).....	61
4.3.1	Mögliche personenbezogene Einflussgrößen.....	61
A	Geschlecht .....	61
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	61
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	61
B	Alter bei Transplantation .....	62
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	62
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	62
4.3.2	Mögliche krankheitsassoziierte Einflussgrößen.....	65
A1	Genetische Hochrisikokonstellation.....	65
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	65
	<i>Verlaufsanalyse</i> .....	65
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	66
A2	Molekularer Risikofaktor FLT3-ITD positiv unter den AML-Patienten (n=49).....	67
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	67
	<i>Verlaufsanalyse</i> .....	67
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	68
B	Remissionsstatus vor der Transplantation .....	68
	Betrachtung des Studienkollektivs (n=100).....	69
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	69
	<i>Verlaufsanalyse</i> .....	69
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	71
	Betrachtung der AML-Patienten des Studienkollektivs (n=49).....	72

	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	72
	<i>Verlaufsanalyse</i> .....	73
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	74
C	Vorangegangene autologe Transplantation.....	77
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	77
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	77
4.4	Betrachtung möglicher transplantationsassoziiertes Einflussgrößen auf den Zeitpunkt des Rezidivs und den weiteren Verlauf im Rezidiv im Studienkollektiv (n=100).....	77
A1	Stammzellquelle (KM vs. PBSZT).....	78
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	78
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	78
A2	Spendersituation bezüglich der HLA-Kompatibilität.....	78
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	78
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	78
B	Konditionierungstherapie.....	79
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	79
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	81
4.5	Untersuchung der Zeitspanne Transplantation – Rezidiv.....	83
4.5.1	Zeitspanne Transplantation – Rezidiv im Studienkollektiv (n=100).....	83
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	83
	<i>Verlaufsanalyse</i> .....	86
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	88
4.5.2	Zusammenfassung der einzelnen Faktoren der univariaten Analyse bezüglich ihres Einflusses auf den Zeitpunkt des Rezidivs.....	91
	A Einschluss aller Grunderkrankungen des Studienkollektivs (n=100).....	91
	B Einschluss nur akuter Leukämien (n=60).....	91
4.6	Untersuchung einer möglichen DLI-Gabe.....	92
4.6.1	Möglicher Einfluss einer DLI-Gabe.....	92
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	92
	<i>Verlaufsanalyse</i> .....	92
	<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	94
4.6.2	Auftreten einer GvHD nach DLI-Gabe.....	99
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	99
4.7	Untersuchung des Auftretens und der systemischen Therapie einer GvHD.....	100
4.7.1	Möglicher Einfluss einer GvHD.....	100
	<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	100

<i>Verlaufsanalyse</i> .....	100
<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	101
4.7.2 Möglicher Einfluss einer systemischen Therapie der GvHD .....	103
<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	103
<i>Verlaufsanalyse</i> .....	103
<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	104
4.8 Untersuchung der Therapie des ersten Rezidivs .....	104
<i>Verteilung - Deskriptive Statistik</i> .....	104
<i>Verlaufsanalyse</i> .....	105
<i>Univariate Überlebensanalyse</i> .....	107
4.9 Betrachtung des Outcomes .....	111
4.9.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS).....	111
<i>Deskriptive Statistik</i> .....	111
<i>Zusammenfassung der einzelnen Faktoren der univariaten Analyse</i> <i>bezüglich ihres Einflusses auf das OS</i> .....	111
<i>Multivariate Analyse</i> .....	112
4.9.2 Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) .....	113
<i>Deskriptive Statistik</i> .....	113
<i>Zusammenfassung der einzelnen Faktoren der univariaten Analyse</i> <i>bezüglich ihres Einflusses auf das PFS</i> .....	114
<i>Multivariate Analyse</i> .....	114
4.9.3 Therapiebedingte Mortalität der Rezidivtherapie (Treatment Related Mortality, TRM) .....	115
<i>Deskriptive Statistik</i> .....	115
<i>Zusammenfassung der einzelnen Faktoren der univariaten Analyse</i> <i>bezüglich ihres Einflusses auf die TRM</i> .....	115
5 Diskussion .....	117
5.1 Krankheitsverteilung im Zusammenhang zur Inzidenz der Rezidive.....	117
5.2 Assoziation möglicher personenbezogener und krankheitsassoziierter Einflussgrößen auf den Zeitpunkt des Rezidivs und den weiteren Verlauf im Rezidiv .....	119
5.2.1 Mögliche personenbezogene Einflussgrößen .....	119
A Assoziation der Geschlechterverteilung .....	119
B Assoziation der Altersverteilung bei Transplantation.....	119
5.2.2 Mögliche krankheitsassozierte Einflussgrößen .....	120
A Assoziation des genetischen und molekularen Risikoprofils .....	120
B Assoziation des Remissionsstatus vor der Transplantation .....	122
C Assoziation einer vorangegangenen autologen Transplantation.....	125

5.3	Assoziation möglicher transplantationsassoziiierter Einflussgrößen auf den Zeitpunkt des Rezidivs und den weiteren Verlauf im Rezidiv .....	125
	A Assoziation der Stammzellquelle (KM vs. PBSZT) und der Spendersituation bezüglich der HLA-Kompatibilität.....	125
	B Assoziation der Konditionierungstherapie.....	126
5.4	Assoziation der Zeitspanne Transplantation – Rezidiv .....	127
5.5	Prävention eines Rezidivs nach Transplantation .....	130
5.6	Assoziation einer möglichen DLI-Gabe.....	132
5.7	Assoziation des Auftretens einer GvHD.....	133
5.8	Assoziation der Therapiemethoden des ersten Rezidivs .....	135
5.9	Zusammenfassende Betrachtung des Gesamtüberlebens (OS) .....	140
5.10	Zusammenfassende Betrachtung des progressionsfreien Überlebens (PFS) .....	141
5.11	Zusammenfassende Betrachtung der therapiebedingten Mortalität (TRM).....	142
5.12	Limitationen der Studie .....	143
6	Zusammenfassung .....	146
7	Literaturverzeichnis.....	148
8	Anhang .....	159
	Danksagung .....	187
	Lebenslauf.....	188



## Abkürzungsverzeichnis

AA	Aplastische Anämie
Abb.	Abbildung
AILD	Angioimmunoblastische Lymphadenopathie mit Dysproteinämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
Allo – Tx	Allogene Stammzelltransplantation
ALWP	Acute Leukemia Working Party
AML	Akute myeloische Leukämie
APC	Antigenpräsentierende Zellen
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
Auto – Tx	Autologe Stammzelltransplantation
BC	Blastenkrise
BCR-ABL	Gen
BMT	Bone marrow transplant (Stammzellen aus dem Knochenmark)
Bu	Busulfan
Camp	Campath (Alemtuzumab)
CEBPA	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
CHS	Chediak-Higashi-Syndrom
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CR	Complete remission (komplette Remission)
CsA	Cyclosporin A
CTX	Chemotherapie
Cy	Cyclophosphamid
DIPSS	Dynamisches internationales prognostisches Scoring-System
DLCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DLI	Donor Lymphozyten Infusion (Spenderlymphozyten-Infusion)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EBMT	European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus

ECP	Extrakorporale Photopherese
ELN	European LeukemiaNet
FISH	Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung
FLAMSA	<b>FL</b> udarabin, Cytosin- <b>A</b> rabinosid, <b>AMSA</b> crin
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GIT	Gastrointestinal-Trakt
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukämie
Gy	Gray
HEPA	High Efficiency Particulate Air
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HR	Hazard-Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
INF	Interferon
IMF	Idiopathische Myelofibrose
IPn	Interstitielle Pneumonie
IPSS	Internationales prognostisches Scoring-System
ISS	Internationales Staging System
ITD	Interne Tandemduplikation
JAK	Janus Kinase
KIR	Killer cell immunoglobulin like receptor
KMT	Knochenmark-Transplantation
LAIP	Leukämie-assoziiertes Immunphänotyp
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC (-SCT)	Myeloablative conditioning stem cell transplantation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Mel	Melphalan
MFC	Multiparameter Flow Cytometry
MHC	Major histocompatibility complex
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenylatmofetil
MPN	Myeloproliferative Neoplasie

MRD	Minimal residual disease
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
NCI	National Cancer Insitiute
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NIH	National Institute of Health
NK	Natürliche Killer(-Zellen)
NMA	Nichtmyeloablativ
NPM1	Nukleophosmin
OMS	Osteomyelosklerose
OMF	Osteomyelofibrose
OS	Overall Survival
Pat.	Patient
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PCR	Polymerase chain reaction
PFS	Progression Free Survival
PLL	Prolymphozyten-Leukämie
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PR	Partial response (partielle Remission)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PTCy	Post-Transplantations-Cyclophosphamid
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorder
PV	Polycythaemia vera
Radiatio	Bestrahlung
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss
Rez	Rezidiv / Rückfall
RIC (-SCT)	Reduced intensity conditioning (stem cell transplantation)
RUNX1	RUNT-related transkription factor 1
SD	Stable disease
SZT	Stammzelltransplantation
Tab.	Tabelle
TA-TMA	Transplantationsassoziierte Thrombotische Mikroangiopathie
TBI	Total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)

TIA	Transitorische ischämische Attacke
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNF	Tumornekrosefaktor
TRM	Treatment Related Mortality
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
Tx	Stammzelltransplantation
TZR	T-Zell Rezeptor
UCBT	Umbilical cord blood transplant (Nabelschnur-, Plazentarestblut-Transplantation)
VOD	Veno-occlusive disease
WBMT	Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation
WHO	World Health Organization
WPSS	WHO-basiertes prognostisches Scoring-System

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Todesursachen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation nach einer Analyse des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) 2001-2006 (van den Brink et al., 2010)....	41
Abbildung 2 Krankheitsverteilung im Gesamtpatientenkollektiv (n=911).....	54
Abbildung 3 Krankheitsverteilung der gesamten Rezidivpatienten (n=127) .....	55
Abbildung 4 Anteil der Rezidive (n=127) bezüglich der einzelnen Krankheiten des Gesamtpatientenkollektivs (n=911) .....	57
Abbildung 5 Krankheitsverteilung innerhalb des Studienkollektivs (n=100).....	58
Abbildung 6 Verlaufsbetrachtung des Studienkollektivs im Rezidiv (n=100) .....	60
Abbildung 7 Präzise Verlaufsbetrachtung des Studienkollektivs im Rezidiv (n=100)	60
Abbildung 8 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Alter bei Transplantation (n=100).....	63
Abbildung 9 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Alter bei Transplantation (erste 1000 Tage).....	63
Abbildung 10 Overall Survival bezüglich Alter bei Transplantation (n=100) .....	64
Abbildung 11 Verlaufsbetrachtung bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100).....	70
Abbildung 12 Overall Survival bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100).....	72
Abbildung 13 Verlaufsbetrachtung bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49) .....	74
Abbildung 14 Overall Survival bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49).....	76
Abbildung 15 Progression Free Survival bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49).....	76
Abbildung 16 Verteilung der Konditionierungsregime MAC/RIC (n=100) .....	80
Abbildung 17 Verteilung der Konditionierungsregime MAC/RIC/FLAMSA (n=100)...	80
Abbildung 18 Unterteilung der Konditionierungsregime nach Protokoll (n=100) .....	81
Abbildung 19 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) (n=100) .....	82
Abbildung 20 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Konditionierung (MAC/RIC/FLAMSA-Regime) (n=100).....	82
Abbildung 21 Kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Zeitspanne Transplantation - Rezidiv im Studienkollektiv (n=100).....	85

Abbildung 22 Verteilung der Zeitspanne Transplantation - Rezidiv im Studienkollektiv (n=100).....	85
Abbildung 23 Verlaufsbetrachtung bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100).....	87
Abbildung 24 Overall Survival bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100).....	89
Abbildung 25 Progression Free Survival bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100).....	90
Abbildung 26 Overall Survival bezüglich DLI-Gabe (n=100).....	95
Abbildung 27 Progression Free Survival bezüglich DLI-Gabe (n=100).....	96
Abbildung 28 Treatment Related Mortality bezüglich DLI-Gabe verschiedener Indikationen (n=100).....	97
Abbildung 29 Overall Survival bezüglich DLI-Gabe verschiedener Indikationen (n=100).....	98
Abbildung 30 Progression Free Survival bezüglich DLI-Gabe verschiedener Indikationen (n=100).....	99
Abbildung 31 Overall Survival bezüglich GvHD (n=100).....	101
Abbildung 32 Progression Free Survival bezüglich GvHD (n=100).....	102
Abbildung 33 Treatment Related Mortality bezüglich GvHD (n=100).....	102
Abbildung 34 Verlaufsbetrachtung bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100).....	107
Abbildung 35 Overall Survival bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100).....	109
Abbildung 36 Progression Free Survival bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100).....	110
Abbildung 37 Overall Survival des Studienkollektivs (n=100).....	111
Abbildung 38 Progression Free Survival des Studienkollektivs (n=100).....	113

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakteristika des Studienkollektivs (n=100).....	47
Tabelle 2 Einteilung des weiteren Verlaufs nach dem ersten Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation .....	51
Tabelle 3 Verlaufsbeurteilung des Studienkollektivs im Rezidiv (n=100) .....	59
Tabelle 4 Verlaufsbeurteilung bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100) .....	66
Tabelle 5 Verlaufsbeurteilung bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49) .....	68
Tabelle 6 Verlaufsbeurteilung bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100).....	70
Tabelle 7 Verlaufsbeurteilung bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49) .....	73
Tabelle 8 Zeitspanne Transplantation – Rezidiv bezüglich Grunderkrankung (n=100) .....	84
Tabelle 9 Verlaufsbeurteilung bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100).....	87
Tabelle 10 Überlebenszeit bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100)	89
Tabelle 11 Verlaufsbeurteilung bezüglich DLI-Gabe (n=100).....	93
Tabelle 12 Verlaufsbeurteilung bezüglich DLI-Gabe verschiedener Indikationen (n=100).....	94
Tabelle 13 Verlaufsbeurteilung bezüglich GvHD (n=100) .....	100
Tabelle 14 Verlaufsbeurteilung bezüglich GvHD-Therapie (n=100) .....	103
Tabelle 15 Verlaufsbeurteilung bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100).....	106

## 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Die allogene Stammzelltransplantation ist heutzutage als potentiell kurative Behandlung von akuter und chronischer Leukämie sowie bestimmten systemischen Erkrankungen in der Hämatologie weit verbreitet (Ostendorf et al., 1997). Bei dieser Behandlungsmethode werden pluripotente hämatopoetische Stammzellen von einem gesunden Spender auf einen erkrankten Empfänger übertragen (Bertz et al., 2014). Bei den Stammzellen handelt es sich hierbei um Knochenmarkstammzellen (Knochenmarktransplantation, KMT), periphere Blutstammzellen (periphere Blutstammzelltransplantation, PBSZT) oder Nabelschnur-, bzw. Plazentarestblutzellen (umbilical cord blood transplantation, UCBT) (Bertz et al., 2014). Diese entstammen bevorzugt von einem HLA-identen Spender (humanes Leukozyten Antigen, HLA), können jedoch auch in bestimmten Fällen HLA-different oder sogar haploident transplantiert werden (Bertz et al., 2014). Vor der Transplantation wird der erkrankte Empfänger mit einer remissionsinduzierenden Therapie vorbehandelt - in der Hoffnung, eine komplette Remission zu erzielen (Bertz et al., 2014). Auf die Vorbehandlung folgt die Konditionierung, die meist auf zentrumsspezifischen Behandlungsprotokollen basiert. Das Ziel der Konditionierung ist es, im Knochenmark des Empfängers Platz für die neuen Stammzellen zu schaffen, die Lymphozyten des Empfängers möglichst zu reduzieren, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern, sowie noch verbliebene maligne Stammzellen zu beseitigen. Hierfür bedarf es entweder einer myeloablativen hochdosierten Chemotherapie und/oder Ganzkörperbestrahlung, oder einer intensitätsreduzierten Konditionierung für ältere und/oder komorbide Patienten (Ostendorf et al., 1997, Bertz et al., 2014). Danach erfolgt durch intravenöse Infusion die eigentliche Transplantation der Stammzellen vom gesunden Spender, welche dann das Knochenmark des Empfängers besiedeln (Bertz et al., 2014). Aufgrund der hohen Gefahr von Infekten während der Aplasiephase bis zur Knochenmarksrekonstitution ist eine Nachbehandlung nach der Transplantation von entscheidender Bedeutung. Hierzu zählt die supportive Antibiotikagabe sowie Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen. Außerdem spielt die Prophylaxe und gegebenenfalls Therapie einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) in der Nachbehandlung eine große Rolle (Bertz et al., 2014).

In den letzten Jahren kam es durch entscheidende wissenschaftliche Fortschritte, wie beispielsweise der peripheren Blutstammzelltransplantation, sichereren



Protokollen für alternative nichtverwandte Fremdspender oder der intensitätsreduzierten Konditionierung, sowie durch verbesserte supportive Maßnahmen zu einer deutlichen Steigerung der Verträglichkeit, der Heilungsraten und des Langzeitüberlebens nach Transplantation (Fathi and Chen, 2014, Clark et al., 2016). Dennoch stellen Rezidive, GvHD und therapieassoziierte Infekte nach allogener Transplantation weiterhin ein großes Problem bezüglich Therapieversagen und Mortalität dar (Fathi and Chen, 2014, Schroeder et al., 2015, Liu et al., 2016, Presland, 2016). In einer Analyse des internationalen Forschungszentrums für Blut- und Knochenmarktransplantation (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) von 2006 werden als Todesursache nach allogener Transplantation bei HLA-identem Geschwisterspender in 41% der Fälle das Rezidiv, in 17% der Fälle eine Infektion und in 13% der Fälle eine GvHD angegeben (van den Brink et al., 2010). Eine neuere Analyse der Todesursachen des CIBMTR von 2013 erbringt bei HLA-identem Geschwisterspender sogar in 48% der Fälle ein Rezidiv, in 14% der Fälle eine Infektion und in 17% der Fälle eine GvHD als Todesursache (Presland, 2016).

Patienten, bei denen es nach der Transplantation zu einem Rezidiv kommt, haben meist eine schlechte Prognose und noch immer fehlen einheitliche Therapieschemata (Fathi and Chen, 2014). Die einzelnen Therapieoptionen müssen bezüglich des Patientenalters, Allgemeinzustands, Komorbiditäten, Hochrisikokonstellationen, GvHD in der Anamnese und nach Wahl des Patienten abgewogen und individualisiert werden (Fathi and Chen, 2014). Zur Auswahl stehen eine rein palliative Therapie, Bestrahlung, eine weitere Chemotherapie in kurativer Absicht, neue Ansätze mit Tyrosinkinaseinhibitoren, aber auch zellbasierte Behandlungsmethoden wie eine zweite Transplantation oder Spenderlymphozyten-Infusionen (Schroeder et al., 2015). Trotz wachsender Aufmerksamkeit auf Rezidive nach allogener Transplantation existieren bisher nur wenige Studien über das Langzeitüberleben und Outcome der Patienten im Rezidiv nach allogener Transplantation (Schroeder et al., 2015). Aus diesem Grund ist es sehr interessant, im Rahmen dieser Promotion ein ausgewähltes Patientenkollektiv des Mainzer Transplantationszentrums mit Rezidiv nach allogener Transplantation retrospektiv zu betrachten. Hierbei sollen die einzelnen Risikofaktoren auf die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv sowie auf die Verläufe nach dem Rezidiv ermittelt werden. Weiterhin sollen unter Einbezug dieser Risikofaktoren die einzelnen

Therapieoptionen evaluiert werden, um Entscheidungshilfen für die Rezidivtherapie zu entwickeln.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Die hämatopoetische Stammzelle

Das menschliche Immunsystem ist aufgrund der kurzen Lebensdauer der einzelnen zellulären Bestandteile des Blutes auf eine ständige Erneuerung und Entwicklung der verschiedenen Zelltypen angewiesen. Aus diesem Grund werden alle Zelltypen des Blutes, inklusive Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten, über die gesamte Lebenszeit eines Menschen kontinuierlich aus dem Knochenmark neu aufgefüllt und ersetzt (Sawai et al., 2016). Dieser Mechanismus wird als Hämatopoese bezeichnet. Die Grundlage der Hämatopoese liegt in hämatopoetischen Stammzellen. Diese zunächst undifferenzierten Stammzellen sind in der Lage, sich ständig selbst zu erneuern und multipotente Progenitorzellen auszubilden, welche sich im Folgenden zu unterschiedlichen Effektorzellen der lymphatischen und myeloischen Zellreihen differenzieren. Pro Tag werden im Zuge dessen im Knochenmark ca.  $1 \times 10^{12}$  Effektorzellen des peripheren Blutes und des Knochenmarks gebildet (Ogawa et al., 2013, Berger, 2014). Intrinsische und extrinsische zelluläre Mechanismen und Signale sind für das Gleichgewicht zwischen Selbsterneuerung und Differenzierung zu Progenitorzellen zuständig. Seit 1970 sind auch die spezifischen anatomischen Regionen der Stammzellen im Knochenmark bekannt, sogenannte Stammzellnischen, mit idealen Umgebungsbedingungen, bedingt durch regulatorische Signale zur Kontrolle des Lebenszyklus und des Erhalts der Stammzelle im undifferenzierten Status (Suda et al., 2005, Hsu and Fuchs, 2012). Die einzelnen Zelllinien des Knochenmarks lassen sich heutzutage durch Immunophänotypisierung verschiedener Oberflächenantigene identifizieren und isolieren. Die Zellpopulation mit Expression des Antigens CD34+ ist hierbei von besonderer Bedeutung, da ein Teil dieser Population die frühesten Vorläufer der einzelnen Zelllinien und somit Stammzellfähigkeiten zur hämatopoetischen Rekonstitution enthält (Civin and Gore, 1993). Dies macht man sich im Rahmen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation zu Nutze, indem anhand der Anzahl der CD34+-Zellen im entnommenen Material der Stammzellgehalt des Transplantats bestimmt wird (Wuchter and Ho, 2015). Außerdem ist es möglich, mittels der Dosis der verabreichten CD34+-Zellen Vorhersagen bezüglich der Qualität des Transplantats, sowie der Fähigkeit zur schnellen Rekonstitution nach der Transplantation zu treffen (Cottler-Fox et al., 2003). Aus diesem Grund hat die

Anzahl der CD34+-Zellen einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg und die Wirksamkeit der nachfolgenden Transplantation (Cancelas et al., 2016).

## **2.2 Die hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt eine angesehene und potentiell kurative Behandlungsmethode für viele hämatologische Erkrankungen dar und umfasst jegliche Verfahren zum Gebrauch von Stammzellen als Ersatz des hämatopoetischen Systems (Ljungman et al., 2010). Stammen diese Stammzellen vom Patienten selbst, spricht man von einer autologen Transplantation, sind Spender und Empfänger jedoch verschieden, so handelt es sich um eine allogene Transplantation (Henig and Zuckerman, 2014). Mithilfe der Stammzelltransplantation ist es möglich, erkrankte und somit fehlgesteuerte Zellen zu ersetzen - als Erstlinientherapie bei Erkrankungen mit Hochrisikokonstellationen oder auch als Zweitlinientherapie, wenn eine vorherige Chemotherapie nicht den erwünschten Erfolg erzielen konnte. Weltweit kann von der WBMT, dem weltweiten Netzwerk für Blut- und Knochenmarktransplantation (Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation), in den letzten Jahren ein steigender Einsatz der hämatopoetischen Stammzelltransplantation als Therapiemöglichkeit in den WHO-Mitgliedsstaaten vermerkt werden (Niederwieser et al., 2016). Für das Jahr 2012 sprechen wir hierbei von einer Gesamtanzahl an 68146 Transplantationen innerhalb 77 der 79 transplantierenden WHO-Mitgliedstaaten - 47% (31926) davon entsprachen allogenen und 53% (36220) autologen Transplantationen. (Niederwieser et al., 2016)

### **2.2.1 Die Stammzellgewinnung**

Es existieren verschiedene Quellen, aus denen hämatopoetische Stammzellen zur Stammzelltransplantation gewonnen werden können. Hierzu zählt die Gewinnung aus dem Knochenmark, aus dem peripheren Blut nach vorheriger Mobilisierung und die Gewinnung von Stammzellen aus Nabelschnurblut (Wuchter and Ho, 2015, Ljungman et al., 2010). Aktuell ist die meist angewandte Methode die Entnahme der Stammzellen aus dem peripheren Blut, sogenannter peripherer Blutstammzellen. Durch eine Vorbehandlung mit G-CSF, einem Granulozyten-stimulierenden Faktor, welcher als Zytokin agiert, kommt es zur Mobilisation der Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut, aus welchem sie mittels einer Leukapherese

gesammelt werden können (Holig et al., 2009). Dabei sollte mindestens eine Anzahl von  $2-4 \times 10^6$  CD34+-Zellen pro kg Körpergewicht des Patienten gewonnen werden (minimale Anzahl von  $2 \times 10^6$  CD34+-Zellen bei autologer Tx und  $4 \times 10^6$  CD34+-Zellen bei allogener Tx) (Cottler-Fox et al., 2003). Ist es nicht möglich, diese minimal erforderliche Anzahl mithilfe der ersten Apherese zu erhalten, besteht die Option einer weiteren Leukapherese nach fortgesetzter G-CSF-Gabe, oder aber auch das Hinzuziehen des CXCR4-Antagonisten Plerixafor, welcher zu einer vermehrten Mobilisation der Stammzellen führt (Fiala et al., 2016). Eine andere Methode zur Stammzellentnahme, die heutzutage eher in den Hintergrund gerückt ist, besteht in der direkten Gewinnung aus dem Knochenmark des Beckenkamms eines Spenders durch Punktion in Vollnarkose (Anasetti et al., 2012). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Entnahme der Stammzellen aus Nabelschnurblut, welche sich im Laufe der letzten Zeit als Alternative, vor allem für Patienten ohne HLA-identen Spender, etabliert hat. Die entscheidende Einschränkung im Einsatz von Nabelschnurblut liegt im geringen Stammzellgehalt im Präparat, welches in der Anwendung beim Erwachsenen meist ein zweites Präparat erforderlich macht, die entstehenden Kosten deutlich erhöht, und zu einer verzögerten Rekonstitution mit längerdauernder Immunschwäche im Patienten führt (Ruggeri et al., 2015).

### **2.3 Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Bei der autologen Stammzelltransplantation wird nach Entnahme körpereigener Stammzellen eine myeloablative Therapie im Sinne einer Hochdosischemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung (12 Gray) durchgeführt, um die krankheitsauslösenden Zellen zu beseitigen. Nach Beendigung dieser Hochdosistherapie werden die kryokonservierten autologen Stammzellen wieder aufgetaut und per Infusion zurückgegeben, um der aus der myeloablativen Behandlung entstandenen Knochenmark-Aplasie entgegenzuwirken (Hoffbrand and Moss, 2011b).

Heutzutage werden hierfür vorrangig periphere Blutstammzellen verwendet, da eine schnellere hämatopoetische Rekonstitution gewährleistet werden kann als bei Stammzellen aus dem Knochenmark (Ljungman et al., 2010). Diese werden vor der Hochdosistherapie mithilfe einer Polychemotherapie und G-CSF aus dem Knochenmark mobilisiert und mittels Leukapherese entnommen (Rank and Kolb,

2012). Aufgrund der möglichen Kontamination des Leukapheresates durch maligne Zellen und der dadurch steigenden Rezidivgefahr versucht man schon seit längerer Zeit anhand des sogenannten Purgings, bspw. durch positive Selektion von CD34+-Zellen des Spenders oder durch Inkubation des Apheresats mit zytotoxischen Mitteln, das Transplantat von Tumorzellen zu bereinigen. Bisherige Versuche zeigten sich jedoch bezüglich des weiteren Verlaufs nach Transplantation als wenig wirksam und befinden sich weiterhin in der Studienphase (Tsang and Atkins, 2015). Ein neuer Ansatz mit onkolytischen Viren, der bereits in präklinischen Versuchen erfolgsversprechend zu sein schien, könnte in der Zukunft aufgrund der Selektivität der Viren für Tumorzellen eine neue Methode darstellen (Tsang and Atkins, 2015).

## **2.4 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation**

### **2.4.1 Geschichte und allgemeine Durchführung**

Die erste allogene Stammzelltransplantation am Menschen wurde bereits 1957 von E. Donnall Thomas beschrieben. Hierfür arbeitete Thomas mit einem Kollektiv von sechs Patienten, die nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie und Bestrahlung transplantiert wurden. Obwohl keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Transfusion der Stammzellen selbst auftraten, konnte nur bei zwei der Patienten ein Anwachsen des Transplantats nachgewiesen werden, und keiner der Patienten überlebte über den hundertsten Tag hinaus (Appelbaum 2007). Nach diesem zunächst wenig erfolgsversprechenden Versuch arbeitete Thomas einige Jahre mit Hunden als Versuchstier. Im Zuge der geglückten Transplantationen von Leukozyten-Antigen identischen Spenderhunden bemerkte er einen Zusammenhang zur Spenderauswahl als Kriterium für das Gelingen der Transplantation (Appelbaum 2007). Man begann mit der Typisierung des humanen Leukozyten-Antigens (HLA). 1969 startete Thomas mehrere klinische Studien über die allogene Transplantation am Menschen bei HLA-identischen Geschwistern, von denen nach einigen Versuchen bei einigen bereits das Erzielen einer kompletten Remission zu vermerken war (Henig and Zuckerman, 2014). Ein Ergebnis, welches in weiteren Studien mit verschiedenen supportiven Maßnahmen, wie bspw. Thrombozytentransfusionen, parenteraler Ernährung, aber auch Maßnahmen zur GvHD-Kontrolle, weiter verbessert werden konnte. Bereits 1979 konnte er mit seinem Team eine Heilungsrate von 50% bei Transplantation in erster Remission

verzeichnen (Appelbaum 2007). Ein Meilenstein zur allogenen Stammzelltransplantation war gesetzt.

Zunächst wurden daraufhin allogene Transplantationen nur an wenigen großen Zentren, wie bspw. in Seattle (USA) angeboten. Heutzutage hingegen wird sie als etablierte Therapiemethode in vielen, über die ganze Welt verbreiteten Zentren angewendet - mit steigender Tendenz (Henig and Zuckerman, 2014).

Bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation werden Stammzellen eines gesunden fremden Spenders oder eines gesunden verwandten Spenders einem erkrankten Empfänger transfundiert. Dieser Spender steht im besten Fall mit dem Empfänger in einem HLA-identischen/kompatiblen Verhältnis. Es kann sich hierbei um einen Verwandten des Empfängers handeln, aber auch eine unverwandte Person kann sich als freiwilliger Spender zur Verfügung stellen. Die Anzahl der freiwilligen registrierten Spender wächst kontinuierlich, waren 1989 nur 200.000 Spender weltweit eingetragen, so waren es 2014 schon mehr als 23 Millionen in 73 Ländern (Henig and Zuckerman, 2014).

Vorrangig handelt es sich heutzutage bei diesen Spenderzellen um aus dem Knochenmark mobilisierte, periphere Blutstammzellen (PBSZT) (80% der Transplantationen bei Erwachsenen im Alter über 20 Jahre) (Henig and Zuckerman, 2014). Sie sind technisch einfacher und für den Spender angenehmer zu entnehmen. Aufgrund der Annahme, dass eine höhere Anzahl an transplantierten Stammzellen ein besseres Anwachsen bei zugleich niedrigerer Mortalität und Rezidivrate erzielt, wird in der heutigen Zeit meist auf periphere Blutstammzellen zurückgegriffen, da gezeigt werden konnte, dass diese einen deutlich höheren Gehalt an Stamm- und Progenitorzellen aufweisen (Anasetti et al., 2012, Holtick et al., 2015). Zu beachten gilt hierbei, dass die Gewinnung von peripheren Blutstammzellen zu einem erhöhten Gehalt an T-Zellen führt, welche das Risiko einer Graft-versus-Host Krankheit erhöhen, aber die Rezidiv-Gefahr senken können (Anasetti et al., 2012). Aufgrund dieses erhöhten Risikos einer chronischen GvHD werden auch weiterhin teilweise noch Stammzellen aus dem Knochenmark verwendet (Holtick et al., 2015). Insbesondere bei Bildungsstörungen des Knochenmarks wie beispielsweise der Aplastischen Anämie, aber auch bei Patienten mit vorangegangener immunsuppressiver Chemotherapie und somit geringerem Risiko für eine Transplantatabstoßung, sollten Stammzellen aus dem Knochenmark in Erwägung gezogen werden (Anasetti et al., 2012, Bacigalupo et al., 2012). Darüber hinaus

stehen Stammzellen aus Nabelschnurblut bei dringender Transplantationsindikation als Alternative zur Verfügung (Eapen et al., 2010).

Zur Vorbereitung auf die Stammzelltransplantation erhält der Empfänger zunächst eine Konditionierungstherapie im Sinne einer Hochdosischemotherapie, gegebenenfalls in Verbindung mit einer Ganzkörperbestrahlung. Diese hat zum Ziel, die Tumorzellen zu eradizieren, Platz für die Ansiedlung des Transplantats zu schaffen (Myeloablation) und im Sinne einer Immunsuppression die Transplantatabstoßung zu verhindern (Rank and Kolb, 2012). Bereits während der Konditionierungstherapie können supportive Maßnahmen wie Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentrate aufgrund einer Panzytopenie nötig werden (Rank and Kolb, 2012).

Nach Transplantation der Stammzellen kommt es innerhalb weniger Tage zum Anwachsen im Knochenmark, welches sich anhand des Anstiegs der einzelnen Blutzellen darstellen lässt. So zum Beispiel ist ein Anstieg der Retikulozyten, der Granulozyten, aber auch der Thrombozyten, bzw. derer unreifen Vorstufen einige Tage nach der Transplantation messbar (Takami et al., 2007). Im Mittel zeigt sich ein solcher Anstieg der Thrombozyten als erstes Merkmal bei der PBSZT nach ca. 13 Tagen und bei der KMT nach ca. 19 Tagen (Holtick et al., 2015). Je nach Vorbehandlung, Remissionsstatus vor Transplantation und Grunderkrankung kann sich diese Aplasiephase auch verlängern (Rank and Kolb, 2012).

Ein wichtiger Mechanismus der allogenen Transplantation ist der sogenannte Graft-versus-Leukämie-Effekt (GvL), der durch die T-Zellen sowie die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) der transplantierten Spenderstammzellen induziert wird (Bertz et al., 2014, Matejkova et al., 2013). Diese erkennen verbliebene maligne Zellen im Empfängerorganismus und beseitigen sie. Jedoch können sich diese T-Zellen auch gegen körpereigene Zellen richten und stellen somit ein hohes Risiko für eine GvHD dar. Eine selektive Depletion der T-Zellen, die für die GvHD verantwortlich sind, ohne Beseitigung der GvL-auslösenden T-Zellen, kann eine Lösung darbieten und wird derzeit in weiteren Studien erforscht (Matejkova et al., 2013).

Um generell nach einer Transplantation einer GvHD vorzubeugen, ist eine prophylaktische immunsuppressive Therapie von hoher Relevanz. Hierbei kommen verschiedene immunsuppressive Medikamente, wie bspw. Cyclosporin, Methotrexat



oder die erwähnten neueren Ansätze mittels T-Zell-depletierender Antikörper wie dem Anti-CD52-Antikörper (Alemtuzumab) oder Anti-T-Lymphozyten-Globuline bereits im Rahmen der Konditionierung zum Einsatz. Die Einnahmedauer sollte dem jeweiligen GvHD-Risiko angepasst werden (Schmeier-Jürchott et al., 2015).

Nach der Transplantation wird zur Überwachung des Anwachsens des Transplantats in regelmäßigen Abständen anhand von Chimärismusanalysen der Anteil des Spenders am hämatopoetischen System bestimmt. Ziel des Chimärismus ist ein Spenderanteil von 100%. Im weiteren Verlauf kann diese Methode auch zur Erkennung eines Rezidivs genutzt werden (Bader et al., 2005).

Trotz bereits großer Fortschritte in den letzten Jahren bezüglich des Überlebens nach der Transplantation (verbessertes Overall Survival OS, sowie verringerte Treatment-Related-Mortality TRM) kann der Erfolg einer allogenen Transplantation noch immer vor allem durch Rezidive, GvHD und Infektionen limitiert werden (Remberger et al., 2011).

#### **2.4.2 Spenderauswahl und HLA-System**

Zur Auswahl des Spenders wird zunächst das HLA-System herangezogen. Grundlage dieses HLA-Systems ist der sogenannte MHC (major histocompatibility complex), eine Gruppe von Genen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6, der die einzelnen HLA-Merkmale kodiert (Hoffbrand and Moss, 2011b). Anhand zahlreicher Studien kristallisierte sich vor allem eine Übereinstimmung von Spender und Empfänger in den Genorten HLA-A, B, C, DRB1 und teilweise DQB1 als relevant für den Erfolg und den Verlauf einer Transplantation heraus (Bertz et al., 2014, Buck et al., 2016). Eine Gewebetypisierung dieser Genorte bei Spender und Empfänger wird heutzutage standardmäßig bei der Auswahl eines potenziellen Spenders durchgeführt. Bei einer Übereinstimmung von Spender und Empfänger in allen dieser 5 Genorte wird von einem 10/10-Match gesprochen (Buck et al., 2016). Eine HLA-Übereinstimmung ist vor allem bezüglich der erhöhten Gefahr einer schweren akuten GvHD aufgrund von alloreaktiven T-Lymphozyten bei Nichtübereinstimmen der HLA-Merkmale von besonderer Bedeutung (Tiercy, 2016). Aufgrund dessen werden HLA-identische Geschwister als Spender weiterhin als Goldstandard angesehen. Da ein solcher Spender allerdings nur bei ca. 30% der Patienten vorhanden ist, werden als Alternative unverwandte, sogenannte Fremdspender, aus Spenderregistern

herangezogen (Bertz et al., 2014, Rockstroh et al., 2015). Mit aktuell ca. 20 Millionen solcher registrierten Spender kann erfreulicherweise bei 60-80% der deutschstämmigen Personen ein voll-identischer unverwandter Spender gefunden werden (Rockstroh et al., 2015). Um eine Hinauszögerung der Transplantation zu verhindern, bleibt für die restlichen Patienten die Alternative von verwandten oder unverwandten Spendern mit Nichtübereinstimmungen an einzelnen Genorten (mismatch) (Little et al., 2016). Aber auch die Alternative eines haploidentischen Spenders (d.h. die Übereinstimmung eines verwandten Spenders in nur einem Haplotyp der von den Eltern vererbten HLA-Merkmale) kann in Erwägung gezogen werden (Bayraktar et al., 2011). Neueste Erkenntnisse zeigen sogar, dass ein Vorteil der haploidenten Transplantation in einem erhöhten GvL-Effekt liegen könnte, da natürliche Killerzellen (NK-Zellen) mit ihrem KIR (inhibitorischem Rezeptor) anhand eines HLA-Mismatches bei Haploidentität keinen passenden hemmenden HLA-Liganden an der Empfängerzelle erkennen und somit eine Zytolyse der malignen Zelle einleiten können (Moretta et al., 2016). Das Risiko von Komplikationen durch weitere alloreaktive Immunzellen sollte hierbei jedoch nicht außer Acht gelassen werden. Zur Minderung dieses Risikos kann eine T-Zell-Depletion in Form von CD34+ Selektion oder CD3/CD19-Depletion von Nutzen sein (Moretta et al., 2016, Huenecke et al., 2016). Gegebenenfalls ist dies aber mit dem Nachteil einer verspäteten Immunrestitution und einem erhöhten Rezidivrisiko, durch verminderten GvL-Effekt der Spenderlymphozyten, verbunden. Denn diese T-Zellen sollen normalerweise übrig gebliebene Leukämiezellen im Empfängerorganismus identifizieren und beseitigen (Huenecke et al., 2016). Eine weitere Möglichkeit zur Minimierung der Komplikationen bei haploidenter Transplantation zeigt sich heutzutage im Einsatz von hochdosiertem „Post-Transplantations-Cyclophosphamid (PTCy)“, welches die Proliferation alloreaktiver Zellen direkt nach der Transplantation hemmen soll (McCurdy et al., 2017). Es wird angenommen, dass durch diesen Mechanismus eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit, bezüglich GvHD und Gesamtüberleben, wie bei HLA-identischer Transplantation erzielt werden kann (McCurdy et al., 2017).

Sind hingegen im besten Fall sogar mehrere HLA-identische Spender vorhanden, kommen bei der Spenderauswahl, außer dem HLA-System, auch Merkmale wie Spendergeschlecht, übereinstimmende CMV-Serologie zwischen Spender und Empfänger sowie vorhandene Blutgruppenkompatibilität zur Geltung (Rank and Kolb, 2012).

### **2.4.3 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation**

Die Hauptindikationen zur allogenen Stammzelltransplantation als Erst- oder Zweitlinientherapie liegen in malignen hämatologischen Erkrankungen. Die akuten Leukämien (AML und ALL) machen mit 48-54% der Transplantationsindikationen den Löwenanteil aus (Prof. Dr. Dietrich W. Beelen, Juli 2017, Henig and Zuckerman, 2014, Hilgendorf et al., 2015). Myelodysplastische Syndrome, wie die chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML) oder die refraktären Anämien, machen zusammen mit den Myeloproliferativen Syndromen, wie der primären Myelofibrose, der Polycythaemia vera u.a. ca. 15-20% der Indikationen aus (Henig and Zuckerman, 2014, Hilgendorf et al., 2015). Seltener werden auch Lymphome (ca. 16%), Multiple Myelome (ca. 7%) und die chronisch myeloische Leukämie (ca. 2%, rückläufiger Einsatz, vor allem nach Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren als erfolgreiche Erstlinientherapie) allogene transplantiert (Hilgendorf et al., 2015). Einen weiteren kleinen Teil der Transplantationsindikationen machen nicht-maligne hämatologische Erkrankungen, wie aplastische Anämien oder Thalassämien u.a., Autoimmunerkrankungen, seit einiger Zeit sogar bestimmte metabolische Erkrankungen, aber auch solide Tumoren im Erwachsenenalter aus (Henig and Zuckerman, 2014, Hilgendorf et al., 2015). Alles in allem lässt sich, anhand einer aktuellen Analyse des deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) bezogen auf die Transplantationen in Deutschland im Jahre 2016, AML mit 43,1% als hauptsächliche Indikation der allogenen Stammzelltransplantation nennen (Prof. Dr. Dietrich W. Beelen, Juli 2017).

#### **Akute myeloische Leukämie (AML)**

Die akuten Leukämien lassen sich grundlegend in akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie und akute Leukämie ohne eindeutige Linienzugehörigkeit einteilen (Schaich, 2012).

Die akute myeloische Leukämie (AML) entspricht der häufigsten Form der akuten Leukämien im Erwachsenenalter mit einem Häufigkeitsgipfel um das 65. Lebensjahr, währenddessen die akute lymphatische Leukämie eher eine Krankheit des Kindesalters darstellt. Betrachtet man die Prognose der AML, so zeigt sich, dass zytogenetische Merkmale, wie bspw. Veränderungen des Karyotyps, aber auch das Ansprechen auf die Induktionschemotherapie für den weiteren Verlauf von essentieller Bedeutung sind (Hoffbrand and Moss, 2011a). Diese Prognosefaktoren

werden auch bei der Entscheidung zur allogenen Transplantation berücksichtigt. Bei allen Patienten in 1. CR mit einem zytogenetischen Standard- oder Hochrisikotyp anhand der European LeukemiaNet (ELN)-Klassifikation, bei refraktären Patienten nach der ersten Induktionschemotherapie, bei Patienten mit dem ersten Rezidiv oder in 2. CR sollte eine Transplantation in Erwägung gezogen werden (Ljungman et al., 2010). Einem hohen Krankheitsrisiko und damit einhergehender erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit ohne Transplantation wird damit Rechnung getragen. Dies sollte unter Berücksichtigung transplantationsassoziierter Komplikationen in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden (Ljungman et al., 2010).

### **Akute lymphatische Leukämie (ALL)**

Bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in 1. CR, die anhand von Risikofaktoren, wie bspw. bcr/Philadelphia-Chromosom-positiver ALL oder Leukozytenzahl über 30.000 pro Mikroliter zur Hoch- oder Höchsttrisikogruppe gezählt werden, sollte eine allogene Stammzelltransplantation geprüft werden. Bei ALL-Patienten mit günstigerem Risikoprofil, die im Verlauf der Behandlung weiterhin eine minimale Resterkrankung nach Induktionschemotherapie zeigen oder sich im Rezidiv nach Komplettremission befinden, kann ebenfalls eine allogene Transplantation in kurativer Absicht zur Verfügung stehen (Paulson et al., 2014).

### **Myelodysplastisches Syndrom (MDS)**

Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) werden anhand des IPSS (internationales prognostisches Scoring-System), IPSS-R (Revised) -Score und WPSS (WHO-basiertes prognostisches Scoring-System) in Risikotypen eingeteilt (Gauthier et al., 2015, Oran, 2015). Ausschlaggebend für diese Einteilungen sind Faktoren wie Blastenzahl im Knochenmark, Zytogenetik, die Anzahl und Schwere der Zytopenien sowie die Anzahl an Transfusionen. Für den IPSS und IPSS-R-Score werden diese Angaben bei Diagnosestellung bestimmt, beim WPSS-Score sind sie zu jeder Zeit verwendbar (Oran, 2015, Gauthier et al., 2015). Bei hohem Risikoscore unter Einbezug bestimmter genetischer Mutationen (wie beispielsweise diverser Monosomien) sollte die Indikation zur Transplantation früh gestellt werden, um die Gefahr der Entwicklung einer sekundären AML zu verringern. Diese Gefahr steigt mit der Anzahl an genetischen Veränderungen (Oran, 2015).

## **Myeloproliferatives Syndrom (MPN)**

Bei Patienten mit primärer Myelofibrose und Intermediär- oder Hochrisikotyp laut DIPSS-Score, sowie bei Patienten mit sekundärer Myelofibrose nach essentieller Thrombozythämie oder Polycythaemia vera sollte die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) als einzig kurative Option in Betracht gezogen werden (Ljungman et al., 2010).

## **Chronisch myeloische Leukämie (CML)**

Seit der Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) in der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) mit hervorragenden Langzeitergebnissen wird die HSZT eigentlich nur noch bei Patienten mit TKI-Versagen oder Intoleranz, sowie bei bereits fortgeschrittener Erkrankung (Akkzelerierte Phase oder Blastenschub) angewendet (Nair et al., 2015).

## **Multiplres Myelom (MM)**

Die Standardtherapie des Multiplen Myeloms (MM) besteht aus einer Melphalan-Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer HSZT. Nach derzeitigen Erkenntnissen können jedoch Patienten mit (Früh-)Rezidiv nach Standardtherapie oder Patienten mit Hochrisikomerkmale n möglicherweise von einer allogenen HSZT im Rahmen von Studien profitieren (Rosinol et al., 2015). Zu diesen Hochrisikomerkmale n gehören neben genetischen Hochrisikotranslokationen  $t(4;14)(p16;q32)$ ,  $t(14;16)(q32;q23)$  und Deletionen des Chromosom 17 auch klinische Merkmale wie hohe LDH-Werte oder eine Einteilung in Stadium III des Internationalen Staging Systems (ISS) anhand der Albumin- und  $\beta_2$ - Werte (Rosinol et al., 2015, Fonseca et al., 2014).

## **Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphom**

Als Standardtherapie lässt sich bei den Lymphomen vorrangig die konventionelle Chemotherapie, oder bei Rezidiv zunächst die autologe HSZT nennen. Im Falle weiterer Rezidive oder auch bei Frührezidiven (innerhalb von 6 Monaten nach der vorherigen Therapie) ist jedoch auch die Indikation zu einer allogenen HSZT gegeben (Ljungman et al., 2010).

#### **2.4.4 Konditionierungstherapie und Immunsuppression**

Die Vorbereitung zur allogenen HSZT besteht aus einer Konditionierungstherapie in Form einer Chemotherapie, gegebenenfalls in Verbindung mit einer Ganzkörperbestrahlung. Ziel dieser Konditionierung ist es, die malignen Zellen des Erkrankten zu zerstören und gleichzeitig im Sinne einer Immunsuppression eine Transplantatabstoßung zu verhindern (Bertz et al., 2014, Henig and Zuckerman, 2014). Für diesen Zweck existieren unterschiedliche Konditionierungsregime, die je nach Grunderkrankung, Patientenalter und Allgemeinzustand bzw. Komorbiditäten des Patienten, zum Einsatz kommen. Während dies bis vor einigen Jahrzehnten nur im Sinne einer hochdosierten Chemotherapie +/- hochdosierte Ganzkörperbestrahlung zur Myeloablation möglich war, so existieren heutzutage auch dosisreduzierte bzw. nichtmyeloablative Konditionierungsmöglichkeiten, welche eine Senkung der Treatment-related-Mortality (TRM) ermöglichen können (Bertz et al., 2014, Henig and Zuckerman, 2014). Anhand von Intensität und Toxizität werden die Konditionierungstherapien eingeteilt in die konventionelle myeloablative Konditionierung (MAC) und die nichtmyeloablativen Regime (NMA), sowie in eine Zwischenform der beiden, die intensitätsreduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning - RIC). (Henig and Zuckerman, 2014) Die konventionelle myeloablative Konditionierung besteht meist aus einer Cyclophosphamid-Hochdosistherapie mit Ganzkörperbestrahlung (12Gy) (total body irradiation, TBI) oder aus einer Kombination verschiedener Chemotherapeutika, die eine Cyclophosphamid- oder Busulfan-Hochdosistherapie enthalten. Die intensitätsreduzierte Konditionierung hingegen besteht aus einer Kombination niedrig dosierter Chemotherapeutika, die je nach zentrumsspezifischem Therapieprotokoll aus verschiedenen immunsuppressiven Medikamenten wie Fludarabin, Busulfan u.a. bestehen kann. Diese kann durch eine gering dosierte Bestrahlung ergänzt oder ersetzt werden (Sibai et al., 2016). Als Beispiel einer RIC lässt sich das FLAMSA-Regime, besonders für ältere Patienten mit therapierefraktärer oder rezidivierter Hochrisiko-AML, nennen. Dieses besteht aus einer Aplasie-induzierenden Chemotherapie aus Fludarabin, Cytarabin und Amsacrin (FLAMSA), gefolgt von einer intensitätsreduzierten Konditionierung aus niedrig dosierter Bestrahlung oder Busulfan und Cyclophosphamid (Schneidawind et al., 2013). Der Unterschied zwischen einer RIC und einer NMA liegt definitionsgemäß darin, dass eine NMA nur eine solch minimale Zytopenie zur Immunsuppression hervorruft, dass theoretisch im Gegensatz zur RIC nicht zwingend eine Transplantation zur hämatopoetischen

Rekonstitution folgen müsste (Goyal et al., 2016). Aufgrund der deutlich reduzierten Organtoxizität einer RIC oder NMA im Vergleich zur konventionellen MAC - unter Erhaltung des Graft-versus-Leukämie-Effekts -, ist seit einigen Jahren nun auch die Behandlung älterer und komorbider Patienten im Rahmen einer allogenen HSZT möglich (Bertz et al., 2014, Henig and Zuckerman, 2014, Goyal et al., 2016, Martino et al., 2006). Der Nachteil einer erhöhten Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach intensitätsreduzierter Konditionierung, aufgrund geringerer Toxizität gegen die Tumorzellen, sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden (Goyal et al., 2016, Martino et al., 2006).

Ein weiterer wichtiger Aspekt der allogenen Transplantation ist die immunsuppressive Behandlung. Im Sinne der Konditionierung dienen die gegebenen immunsuppressiv wirkenden Substanzen, wie bspw. Cyclophosphamid oder Fludarabin bereits zur Unterbindung einer Transplantatabstoßung und bereiten den Empfängerorganismus auf die Spenderzellen vor (El-Serafi et al., 2014). Insbesondere bei haploidenter Transplantation kann jedoch darüber hinaus - wie bereits in der Einleitung erwähnt - Cyclophosphamid heutzutage auch als Immunsuppressivum zur GvHD-Prophylaxe nach der Transplantation eingesetzt werden (El-Serafi et al., 2014).

Generell ist nach der Transplantation eine weitere Immunsuppression zur Prophylaxe und gegebenenfalls Therapie einer GvHD von herausragender Bedeutung. Als bereits seit langem bewährte Immunsuppressiva kommen hierfür die Calcineurininhibitoren Cyclosporin (CsA) und Tacrolimus, das Zytostatikum Methotrexat oder der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase-Inhibitor Mycophenylate-Mofetil (MMF) zum Einsatz (Barrett and Le Blanc, 2008, Gatza and Choi, 2015). Aber auch neuere Substanzen wie der mTor-Inhibitor Sirolimus, Cyclophosphamid (s.o.), oder der Anti-Lymphozyten/Anti-Thymozyten-Antikörper (ALG/ATG) sowie der monoklonale CD52-Antikörper Alemtuzumab, welche beide eine komplementabhängige Zytolyse der Lymphozyten bewirken, können zur GvHD-Prophylaxe verabreicht werden (Barrett and Le Blanc, 2008). Je nachdem wie hoch das Risiko für das Auftreten einer GvHD ist, wird die Gabe der Immunsuppressiva in ihrer Länge angepasst. Bei niedrigem Risiko aufgrund hoher HLA-Übereinstimmung des Transplantats, kann die Immunsuppression in der Regel nach ca. 60-100 Tagen nach Transplantation schleichend reduziert werden (Schmeier-Jürchott et al., 2015).

Bei Auftreten einer GvHD in dieser Zeit muss die immunsuppressive Therapie hingegen fortgeführt werden (Schmeier-Jürchott et al., 2015).

#### **2.4.5 Komplikationen und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation**

Die allogene Stammzelltransplantation wird heutzutage immer häufiger zur Therapie vieler hämatologischer und nicht-hämatologischer Erkrankungen angewandt. Neben den verbesserten Überlebenschancen durch diese potentiell kurative Behandlungsmethode sollten jedoch die zahlreichen frühen und verzögerten Komplikationen einer allogenen HSZT nicht außer Acht gelassen werden (Vantighem et al., 2014, Inamoto and Lee, 2017). Die erste Komplikation, die nach der Transplantation auftreten kann, liegt in der primären Transplantatabstoßung, bei welcher ein Anwachsen des Transplantats und somit eine hämatopoetische Rekonstitution des Empfängers ausbleibt (Olsson et al., 2015). Darüber hinaus liegt eine der Hauptkomplikationen nach HSZT im deutlich erhöhten Infektionsrisiko. Dieses wird vor allem durch die herabgesetzte Immunabwehr in Folge der Aplasie nach Konditionierungstherapie und der anschließenden immunsuppressiven Therapie getriggert (Sahin et al., 2016). Weiterhin ist die akute oder chronische Graft-versus-Host-Disease als eine der Hauptursachen der behandlungsassoziierten Mortalität nach allogener HSZT zu nennen (Liu et al., 2016). Weitere Komplikationen zeigen sich in der akuten Organ- und Neurotoxizität durch Chemo-/Radio- oder immunsuppressive Therapie (Hilgendorf et al., 2015, Vantighem et al., 2014, Wollmer and Neubauer, 2014). Auch werden in Folge dessen endokrine Störungen im Langzeitverlauf beobachtet (Wollmer and Neubauer, 2014). Abschließend sollte - vor allem in Bezug auf die steigende Anzahl Langzeitüberlebender nach allogener HSZT - das Risiko von Zweitmalignomen und die hohe psychische Belastung einer Transplantation mit in die Betrachtung der Komplikationen eingeschlossen werden (Clark et al., 2016).

##### **Transplantatabstoßung**

Die, durch Immunsuppression seltener gewordene, primäre Transplantatabstoßung kennzeichnet sich durch ein komplett fehlendes Anwachsen (Engraftment) der Spenderstammzellen. Somit verbleibt der Patient in der, durch die Myeloablation der Konditionierungstherapie hervorgerufenen, Neutropeniephase. Eine solche primäre Transplantatabstoßung wird bei 5,5% der allogenen Transplantationen nach



vorangegangener myeloablativer Konditionierung beobachtet (Olsson et al., 2015). Bei der sekundären Transplantatabstoßung kommt es, nach anfänglich erfolgreichem Engraftment, zu einem erneuten Abfall der Spenderzellen. Dies ist häufiger im Zusammenhang mit intensitätsreduzierten Konditionierungen zu beobachten, da sie eine geringere Immunsuppression hervorrufen und somit eine Abstoßung begünstigen können (Olsson et al., 2013). Bezüglich der primären Abstoßung hat sich gezeigt, dass verschiedene Faktoren das Abstoßungsrisiko erhöhen können, wie bspw. die Stammzellquelle direkt aus dem Knochenmark (Knochenmarkspenden weisen einen geringeren Gehalt an Stammzellen und somit ein schlechteres Anwachsen als periphere Blutstammzellen auf), die HLA-Kompatibilität, die Grunderkrankung des Patienten – vor allem in Bezug auf ihre krankheitsspezifischen Vorbehandlungen, sowie die Art der Konditionierung (Olsson et al., 2013, Olsson et al., 2015). Diese Faktoren sollten bei der Evaluation des individuellen Risikos beachtet werden. Damit eine Abstoßung der transplantierten Stammzellen frühzeitig erkannt wird, können Chimärismusanalysen von Nutzen sein. Im Falle einer Abstoßung wird bspw. durch G-CSF, erhöhte Immunsuppression oder Zweittransplantation, versucht eine hämatopoetische Rekonstitution zu erreichen (Schriber et al., 2010, Olsson et al., 2013). Trotzdem bleibt die primäre Abstoßung im Falle einer vorangegangenen myeloablativen Konditionierung eine ernstzunehmende Komplikation, da eine selbstständige autologe Regeneration nur selten stattfindet und die resultierende anhaltende Panzytopenie zu tödlichen Infektionen oder anderen Komplikationen führen kann (Olsson et al., 2015). In einer Analyse der Todesursachen nach Transplantation bei unverwandtem Fremdspender in den Jahren 2013-2014 des CIBMTR lag der Anteil der Transplantatabstoßung an der Mortalität innerhalb der ersten 100 Tage bei 2% (nach Rezidiven, GvHD, Infektionen, nicht-näher-klassifizierten Ursachen und Organversagen) (D'Souza A, 2016).

### **Infektionen**

Das erhöhte Infektionsrisiko nach allogener HSZT kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen und ist einer der Hauptgründe für eine gesteigerte Mortalität nach der Transplantation. In der Analyse der Todesursachen des CIBMTR von 2013-2014 lag der Anteil der Infektionen an der Mortalität innerhalb der ersten 100 Tage bei 16-18% (D'Souza A, 2016). Zur Prophylaxe sollten daher allgemeine Maßnahmen, wie Händewaschen/-desinfektion, keimarme Ernährung, orale Hygiene, HEPA-Filter etc. streng beachtet werden (Ullmann et al., 2016, Sahin et al., 2016).

Eine prophylaktische Antibiotikatherapie kann sinnvoll sein, ist jedoch aufgrund der Entwicklung von Resistenzen und gegebenenfalls erhöhtem GvHD-Risiko strittig (Sahin et al., 2016). Bei 80-90% der Patienten kommt es direkt nach der Transplantation in der Neutropenie zu Fieber. Während dies in den meisten Fällen durch einen Infekt ausgelöst wird, sollte immer auch differentialdiagnostisch eine akute GvHD oder Fieber im Zuge des Engraftments in Erwägung gezogen werden (Rank and Kolb, 2012). Aufgrund der schwerwiegenden Komplikationen einer Infektion in der Aplasiephase ist es von besonderer Bedeutung, bei Fieber immer anhand von Blut-, Urin- oder Sputumproben eine Infektion auszuschließen und in der Neutropeniephase sofort mit einer breiten empirischen Antibiotikagabe zu beginnen (Rank and Kolb, 2012). Generell sind zeitlich drei verschiedene Infektionsphasen nach der Transplantation zu unterscheiden, in denen unterschiedliche Erreger vorherrschen. Die erste Phase, die Aplasie vor Anwachsen des Transplantats (2.-4. Woche), ist geprägt von bakteriellen Infektionen (Pneumonie, Sepsis, etc.), aufgrund der - durch die Konditionierungstherapie hervorgerufenen - Neutropenie und gestörten Schleimhautbarriere, bedingt durch die häufige Mukositis als Ausdruck der Schleimhauttoxizität (Sahin et al., 2016). Darauf folgt die Phase der Immunrekonstitution (bis zum 3. Monat). Im Rahmen dieser Immunrekonstitution, einer akuten GvHD, oder der Gabe von Immunsuppressiva bietet sie vor allem enterischen Bakterien, aber auch Viren, wie Adeno- oder respiratorischen Viren, CMV und EBV, *Pneumocystis jirovecii* und anderen Pilzen die Möglichkeit für Infektionen (Majhail et al., 2012, Sahin et al., 2016, Ullmann et al., 2016). Die letzte Phase (über 3 Monate nach HSZT) ist insbesondere im Zusammenhang mit einer verzögerten Rekonstitution oder einer chronischen GvHD infektionsgefährdet. Aufgrund einer gestörten Opsonierung treten in dieser Zeit primär Infektionen mit kapseltragenden Bakterien, wie *Haemophilus*, Meningo- oder Pneumokokken auf (Sahin et al., 2016, Wollmer and Neubauer, 2014, Majhail et al., 2012). Nach Absetzen der Aciclovir-Prophylaxe zeigen sich bei seropositiven Patienten auch Herpesinfektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus (Wollmer and Neubauer, 2014). In den frühen, aber auch in den späten Phasen können Infektionen mit dem Cytomegalie-Virus (CMV) auftreten, besonders als Reaktivierung nach Seropositivität vor der Transplantation, aber auch im Zuge einer chronischen GvHD (Chen et al., 2018, Clark et al., 2016). Ein striktes Monitoring in Verbindung mit einer prophylaktischen antiviralen Therapie aus Aciclovir, Valaciclovir oder dem neueren, sehr erfolgsversprechenden, Letemovir sollte bei diesen Patienten beachtet werden

(Clark et al., 2016, Chen et al., 2018). Weiterhin sollte eine antifungale Prophylaxe gegen Aspergillus- und Candidas-Erreger bei Risikopatienten in Erwägung gezogen werden. Grundsätzlich ist außerdem eine mindestens sechsmonatige Prophylaxe (Einnahmedauer je nach Risikoprofil) mit Co-trimoxazol gegen *Pneumocystis jirovecii* und *Toxoplasma gondii*, beginnend bereits mit der Konditionierungstherapie, von entscheidender Bedeutung (Sahin et al., 2016).

Zusätzlich sind Impfungen zum langfristigen Schutz ein fester Bestandteil der Infektionsprophylaxe, da der individuelle Impfschutz nach der Transplantation nicht mehr ausreichend besteht. Eine Empfehlung zur Impfung mit Totimpfstoffen, wie Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Tetanus u.a. wird nach 6-12 Monaten ausgesprochen. Eine Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen hingegen darf, aufgrund des eingeschränkten Immunsystems, frühestens nach 2 Jahren erfolgen (Wollmer and Neubauer, 2014).

### **Graft-versus-Host-Disease**

Die sogenannte Graft-versus-Host-Disease (GvHD) stellt eine akute oder chronische Immunreaktion dar, bei welcher sich die T-Zellen des Spenders gegen gesunde Gewebezellen des Empfängerorganismus richten (Ferrara et al., 2009, Wollmer and Neubauer, 2014). Trotz neuer Methoden zur Minderung des GvHD-Risikos, wie T-Zell-Depletions-Verfahren oder verbesserter immunsuppressiver Therapie, bleibt die GvHD eine der Hauptursachen für transplantationsbedingte Mortalität und Morbidität (Mistrik et al., 2016). Das Auftreten variiert, je nachdem, ob es sich um einen HLA-identischen Familien- oder Fremdspender handelt, zwischen 60-80% der transplantierten Patienten. Ein therapeutisch relevanter Verlauf der GvHD zeigt sich bei ca. 50% der Patienten (Rank and Kolb, 2012). Die Mortalitätsrate liegt bei ca. 10% (Mistrik et al., 2016, D'Souza A, 2016).

Innerhalb der GvHD wird zwischen der akuten und der chronischen Form unterschieden. Die akute GvHD tritt meist innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation auf, kann sich jedoch als verspätete akute Form (late-onset GvHD) auch noch nach Ablauf dieser Zeit präsentieren (Gatza and Choi, 2015). Klinisch präsentiert sich die akute GvHD hauptsächlich an der Haut (makulopapuläres juckendes Exanthem), dem Gastrointestinal-Trakt (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen) und der Leber (cholestatische Hyperbilirubinämie). (Gatza and Choi, 2015). Eingeteilt wird sie - nach einer modifizierten Klassifikation von Glucksberg (1974) - in vier

Schweregrade nach Beteiligung der Organsysteme Haut, Leber, Darm und je nach Klassifikation Beeinträchtigung der klinischen Leistungsfähigkeit (Rowlings et al., 1997). Die chronische GvHD kann theoretisch jederzeit auftreten, im Mittel nach ca. 4 Monaten, und wird vorrangig anhand spezifischer diagnostischer Symptome diagnostiziert (Gatza and Choi, 2015). Sie kann generell jedes Organ befallen und äußert sich in Form von Fibrosierungen an verschiedenen Organen. Dazu können Haut (Sklerodermie mit diffusen Atrophien, Hyper-/ Hypopigmentationen, (superinfizierte) Ulzerationen), Mundschleimhaut (Mundtrockenheit, Enanthem, Lichen planus, Erosionen), Gelenke und Muskeln (Kontrakturen, Schwellungen, Muskelkrämpfe), Augen (Keratoconjunctivitis sicca), Geschlechtsorgane (chronische Vaginitis), Lunge (Bronchiolitis obliterans), aber auch überschneidende Symptome mit der akuten GvHD (Leber, GIT) gehören (Lee, 2017, Wollmer and Neubauer, 2014). Das Risiko für dermatologische Zweitmalignome ist erhöht. Die Einteilung in milde, moderate und schwere chronische GvHD richtet sich dabei nach der Anzahl der beteiligten Organe und der jeweiligen Ausprägungsstärke nach einem Punktesystem des nationalen Instituts für Gesundheit (National Institute of Health, NIH) von 2005 und 2014 (Wollmer and Neubauer, 2014, Gatza and Choi, 2015, Lee, 2017).

Die Pathophysiologie der akuten GvHD liegt zunächst hauptsächlich in der inflammatorischen Organreaktion nach Gabe fremder (alloreaktiver) Spenderlymphozyten, sowie in einer, durch Gewebeschädigung induzierten, Aktivierung antigenpräsentierender Zellen (APC) des Empfängers über Zytokine (Ferrara et al., 2009, Mistrik et al., 2016). Diese Gewebeschädigung wird hervorgerufen durch die Grunderkrankung selbst, vorausgegangene Infekte oder die Gewebetoxizität der Konditionierungstherapie (Ferrara et al., 2009). In Folge dessen werden über kostimulatorische Moleküle, wie bspw. den MHC auf der Oberfläche der APC, die CD4- und CD8-positiven T-Zellen des Spenders zur Proliferation und Differenzierung angeregt. Diese Aktivierung der T-Zellen führt zu einer deutlich erhöhten Zytokinproduktion. Weitere zytotoxische T-Zellen und andere Immunzellen werden angezogen und bewirken letztendlich eine Gewebeschädigung an verschiedenen Organen des Empfängers (Ferrara et al., 2009, Mistrik et al., 2016). Betrachtet man hingegen die Pathophysiologie der chronischen GvHD, spielen nach neuen Erkenntnissen - über die genannten Mechanismen hinaus - noch komplexere Vorgänge, wie die Aktivierung immunregulatorischer B-Zellen, sowie gegebenenfalls auto- und alloreaktiver Antikörper eine Rolle (Mistrik et al., 2016). Für das Auftreten

einer GvHD sind primär mangelnde HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, aber auch periphere Stammzellquelle, weibliches Geschlecht des Spenders zu männlichem Empfänger, höheres Patientenalter, Konditionierungsintensität, CMV-Positivität, mangelnde GvHD-Prophylaxe und - im Falle einer chronischen GvHD - eine vorangegangene akute GvHD als einflussnehmende Risikofaktoren anzusehen (Mistrik et al., 2016, Li et al., 2008).

Für die allgemeine immunsuppressive Prophylaxe einer GvHD nach der Transplantation siehe Kapitel 2.4.4 Konditionierungstherapie und Immunsuppression.

Die Erstlinientherapie einer akuten GvHD besteht aus topischer (Grad I) oder systemischer (Grad II-IV) Steroidgabe. Die Zugabe weiterer Therapeutika in der Erstlinientherapie, wie bspw. Mycophenolatmofetil (MMF), Basiliximab (IL-2-Rezeptor-Antikörper) oder ATG, konnte bisher keinen signifikanten Nutzen zeigen (Mistrik et al., 2016, Ferrara et al., 2009). Kommt es zu keinem Ansprechen auf die Steroidgabe nach einer Woche Therapie, oder verschlimmert sich die GvHD unter der Therapie, so spricht man von einer steroidrefraktären akuten GvHD. Diese ist mit einer hohen Letalität assoziiert (Mortalitätsrate von über 80%) - insbesondere bei steroidrefraktärer Darm-GvHD mit anhaltenden Diarrhoen (Mistrik et al., 2016). Zunächst wird im Rahmen dessen versucht, mittels einer Erhöhung der Steroiddosis ein Ansprechen zu erreichen. Sollte dies nicht gelingen, werden Therapeutika wie das immunsuppressive MMF, Pentostatin oder Sirolimus, Antikörper wie Daclizumab (IL-2-Rezeptor-Antikörper), ATG, Etanercept oder Infliximab (TNF-alpha Inhibitor), sowie die extrakorporale Photopherese (ECP) und mesenchymale Stammzellen zur Zweitlinientherapie eingesetzt (Li et al., 2008, Maffini et al., 2016, Mistrik et al., 2016). Weiterhin wird die Effektivität eines Janus Kinasen 1/2 (JAK)-Inhibitors (Ruxolitinib) mit Hemmung der überschießenden inflammatorischen Reaktion und einer Verstärkung des Effekts durch den Einfluss regulatorischer T-Zellen in aktuellen Studien untersucht und erbrachte bereits erste Erfolge (Maffini et al., 2016). Dennoch konnte sich bisher noch kein Standardmanagement für eine steroidrefraktäre GvHD ableiten lassen, sodass diese mit ihrer hohen Mortalität eine ernstzunehmende Komplikation bleibt (Maffini et al., 2016, Mistrik et al., 2016).

Die Erstlinientherapie einer chronischen GvHD besteht ebenfalls je nach Ausprägungsgrad aus der topischen oder systemischen Steroidgabe, gegebenenfalls in Verbindung mit Immunsuppressiva wie Cyclosporin (Ferrara et al., 2009). Bei 40-50% der Patienten kann eine dauerhafte Remission erzielt werden (Mistrik et al.,

2016). Bei Nichtansprechen gibt es keine standardisierte Zweitlinientherapie (Mistrik et al., 2016, Ferrara et al., 2009). Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten mit MMF, Pentostatin, Sirolimus, Tacrolimus, Alemtuzumab, Rituximab, Imatinib (TKI), Bortezomib, ECP, u.a. werden im Zuge klinischer Studien versucht (Mistrik et al., 2016, Gatza and Choi, 2015). Einen besonders wichtigen Aspekt stellt darüber hinaus, aufgrund des häufig progressiven Verlaufs mit Kontrakturen und Bewegungseinschränkungen, eine effiziente Physiotherapie dar (Mistrik et al., 2016, Gatza and Choi, 2015).

### **Organ- und Neurotoxizität**

Durch die Konditionierungstherapie mit Ganzkörperbestrahlung (TBI) und/oder Hochdosischemotherapie, vermehrte Transfusionen in der Aplasiephase, immunsuppressive Therapie nach der allogenen HSZT, aber auch durch eine GvHD, mit oder ohne systemische Steroidtherapie, kann es zu Störungen der Organfunktionen, der endokrinen Funktionen, sowie des Nervensystems kommen (Clark et al., 2016).

Einzelne mögliche Komplikationen sollen in diesem Teil kurz aufgeführt werden.

#### **I Hepatische Komplikationen**

An der Leber kann die Hepatotoxizität der Therapeutika, vor allem bei Verwendung von Alkylanzien wie Busulfan in der Konditionierungstherapie, innerhalb der ersten 20 Tage nach HSZT zur sogenannten Lebervenenverschlusskrankheit (veno-occlusive disease, VOD) führen (Myers et al., 2015, Wollmer and Neubauer, 2014). Die Endothelzellen der Lebersinusoide werden zerstört, und es kann zum Venenverschluss mit hepatozellulärer Ischämie und Nekrose kommen (Tsirigotis et al., 2014). Klinisch kann eine Hyperbilirubinämie, eine Gewichtszunahme, eine schmerzhafte Hepatomegalie und Aszites auffallen (Myers et al., 2015). Bei schwerer Ausprägung kann ein Lebersversagen bis hin zum Multiorganversagen mit hoher Mortalitätsrate die Folge sein. Die Therapie besteht aus supportiven Maßnahmen, Steroiden, Ursodeoxycholsäure und nun auch der Gabe des Polydeoxyribonukleotids Defibrotide (Tsirigotis et al., 2014, Myers et al., 2015).

#### **II Gastrointestinale Komplikationen**

Neben der Akuttoxizität der Konditionierungstherapie, welche mit Übelkeit und Erbrechen einhergeht, kann es im Gastrointestinal-Trakt aufgrund der

Schleimhauttoxizität zu oropharyngealen und gastrointestinalen Mukositiden mit Superinfektionen kommen (Sayer, 2015). Im Oesophagus kann eine Refluxsymptomatik imponieren. Außerdem ist im Zuge von Immunsuppressiva eine Pankreatitis oder Pankreasinsuffizienz möglich. Die Bildung von Gallensteinen kann zusätzlich durch einzelne Konditionierungsregime begünstigt werden (Clark et al., 2016).

### **III Ophthalmologische Komplikationen**

Als Komplikation einer hochdosierten systemischen Steroidtherapie oder in Zusammenhang mit einer TBI kann es am Auge zum Katarakt mit fortschreitender Visusverschlechterung kommen. Auch eine ischämische Retinopathie durch TBI oder Ciclosporin-Gabe ist möglich (Wollmer and Neubauer, 2014).

### **IV Pulmonale Komplikationen**

In Verbindung mit einer TBI, verschiedenen pneumotoxischen Chemotherapeutika oder Infektionen kann als pulmonale Komplikation ein idiopathisches Pneumoniesyndrom auftreten (Majhail et al., 2012). Besonders bei zusätzlicher chronischer GvHD ist darüber hinaus eine pulmonale Obstruktion im Sinne einer Bronchiolitis obliterans möglich. Eine ausreichende Infektions- und GvHD-Prophylaxe, sowie regelmäßige Kontrollen der Lungenfunktion sollten Beachtung finden. Des Weiteren ist eine Steroidtherapie möglich (Majhail et al., 2012, Inamoto and Lee, 2017).

### **V Vaskuläre Komplikationen**

Die vaskuläre Toxizität äußert sich beispielsweise in Form der Transplantationsassoziierten Thrombotischen Mikroangiopathie (TA-TMA) - einer generalisierten Mikroangiopathie mit hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und nachgewiesener Organschädigung (Chapin et al., 2014). Diese Organschädigung führt meist zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion - bis hin zum akuten Nierenversagen mit Proteinurie und Hypertonie. Außerdem können neurologische Funktionseinschränkungen auftreten. Ein Absetzen nephrotoxischer Medikamente sowie tägliche Plasmapheresen werden angeraten (Rank and Kolb, 2012). Als pharmakologische Therapieoptionen lassen sich Rituximab, Vincristin, Defibrotide, Pravastatin und Eculizumab, mit ähnlicher Wirksamkeit, nennen (Kim et al., 2015).

## **VI Kardiale Komplikationen**

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Kardiomyopathien, koronare Herzerkrankungen und Herzinsuffizienzen werden hauptsächlich durch die Gabe von Anthrazyklinen und einer Bestrahlung des Thorax vor der HSZT begünstigt (Majhail et al., 2012, Inamoto and Lee, 2017, Hilgendorf et al., 2015). Die Schädigung des Gefäßendothels führt zu diesem erhöhten Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen - siehe auch Punkt IX „Endokrine Störungen“ (DeFilipp et al., 2016). Die kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen beträgt 5-10% innerhalb der ersten 10 Jahre nach allogener Transplantation, und die damit verbundene Mortalität liegt 1,4 bis 3,5-fach höher als die der Allgemeinbevölkerung (Inamoto and Lee, 2017).

## **VII Skelettale Komplikationen**

Bei nahezu 50% der Patienten kommt es 6-12 Monate nach der Transplantation zur Knochendichteminderung und osteoporotischen Veränderungen (McClune and Majhail, 2013). Gründe hierfür liegen primär in langfristiger Steroidgabe oder immunsuppressiver Therapie, Hypogonadismus und Osteoblastenhemmung durch Chemotherapie und Bestrahlung sowie verminderter Vitamin D-Produktion durch Nierenfunktionsstörungen (Inamoto and Lee, 2017, McClune and Majhail, 2013). Die Substitution von Calcium und Vitamin D, Lebensstiländerungen im Sinne von vermehrter Bewegung, Ernährungsumstellung, Nikotinkarenz etc., aber auch eine Hormonersatz- oder Bisphosphonattherapie sind je nach individuellen Risikofaktoren als Behandlungsoptionen möglich (McClune and Majhail, 2013). Als weitere skelettale Komplikation ist die avaskuläre Knochennekrose zu nennen. Diese tritt bei 4-19% der transplantierten Personen im Rahmen einer Steroidtherapie, einer chronischen GvHD oder nach einer Ganzkörperbestrahlung auf und kann mit Bewegungseinschränkungen und Schmerzen, insbesondere der Hüfte, einhergehen (Wollmer and Neubauer, 2014).

## **VIII Neurologische Komplikationen**

Die neurologischen Komplikationen, die meist innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener HSZT auftreten, bestehen hauptsächlich aus Schlaganfällen/TIAs, dem posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) und Krampfanfällen. Als Risikofaktoren gelten hierfür vorrangig die Toxizität der Konditionierungstherapie, Immunsuppressiva wie Cyclosporin oder Tacrolimus, GvHD, krankheitsassoziierte



Faktoren, aber auch patientenbezogene Faktoren wie Alter und Geschlecht (Bhatt et al., 2015). Außerdem kann es im späteren Verlauf im Rahmen der GvHD, vorangegangener Chemotherapien oder neurotoxischer Konditionierungstherapien häufig zu neuromuskulären Komplikationen in Form von peripheren Polyneuropathien oder seltener Myopathien oder Myasthenia gravis kommen (Koeppen et al., 2014, Wollmer and Neubauer, 2014).

## **IX Endokrine Störungen**

Das Patientenalter, krankheitsassoziierte Faktoren sowie Konditionierungs- und immunsuppressive Therapie im Zuge der Transplantation können zu verschiedenen Störungen des Hormonsystems führen. Dazu gehören hauptsächlich gonadale Störungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Nebenniereninsuffizienz, metabolische Störungen, Wachstumshormondefizite und die bereits weiter oben angesprochene Osteoporose (Inamoto and Lee, 2017, Vantyghem et al., 2014, Hilgendorf et al., 2015).

Durch die Konditionierungstherapie mit Busulfan oder Cyclophosphamid, sowie Ganzkörper- oder gonadaler Bestrahlung kommt es häufig zu Infertilität durch gonadale Insuffizienz und hypophysären Gonadotropin-Mangel. Aus diesem Grund sollte bei Kinderwunsch unbedingt eine Ei- bzw. Samenzellenkonservierung vor der zytotoxischen Behandlung vorgenommen werden. Auch eine Hormonersatztherapie kann nötig werden (Vantyghem et al., 2014).

Bei 10-15% der Patienten kommt es innerhalb der ersten 4 Jahre nach der Transplantation zu einer Hypothyreose, welche durch die Toxizität der vorherigen Chemotherapie und Bestrahlung bedingt sein kann, aber auch gelegentlich durch eine GVHD mit Mitbeteiligung der Schilddrüse ausgelöst wird (Syrjala et al., 2012). Eine regelmäßige TSH-Kontrolle (Thyroidea-stimulierendes Hormon) sollte durchgeführt und im Falle von erhöhten TSH-Werten eine Thyroxin-Therapie eingeleitet werden (Syrjala et al., 2012, Inamoto and Lee, 2017).

Des Weiteren ist eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz nach langer Steroidtherapie möglich. Dies sollte besonders bei Belastungssituationen (Infekte, Operationen etc.) beachtet und durch Glukokortikoids substitution behandelt werden (Hilgendorf et al., 2015).

Patienten nach HSZT haben außerdem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, eines metabolischen Syndroms und einer

Insulinresistenz/Diabetes mellitus (Inzidenz eines Diabetes mellitus von 30% innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation (Clark et al., 2016)). Gründe hierfür liegen in der Schädigung des hormonellen Systems und des Gefäßendothels, begründet durch die Konditionierungstherapie, Immunsuppression und durch inflammatorische Prozesse alloreaktiver Immunzellen, vor allem bei GvHD (Majhail et al., 2009). Eine gesunde Lebensführung mit Bewegung, ausgewogener Ernährung etc. sollte empfohlen und ein regelmäßiges Screening, je nach individuellen Risikofaktoren, angeboten werden (DeFilipp et al., 2016).

### **Zweitmalignome**

Das Risiko für Zweitmalignome ist bei transplantierten Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht und beträgt 15-20 Jahre nach der allogenen HSZT 8,8-12% (Hilgendorf et al., 2015, Clark et al., 2016). An Todesursachen nach Transplantation machen sie je nach Quelle einen Anteil von 1-10% aus (Clark et al., 2016, Presland, 2016). Einteilen lassen sich die sekundären Neoplasien in lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD - post-transplant lymphoproliferative disorders, EBV-assoziiert), AML und MDS, sowie solide Tumore (Baker et al., 2003).

Risikofaktoren für eine PTLD liegen in ATG-Gabe, erhöhtem Patientenalter, mangelnder HLA-Kompatibilität und T-Zell-Depletion des Transplantats (Landgren et al., 2009). Diese Risikofaktoren sind begründet in der Annahme, dass die Grundlage einer PTLD in einer EBV-bedingten malignen Transformation der Spender-B-Zellen liegt, die eigentlich durch zytotoxische T-Zellen unterdrückt werden sollte (Deeg and Socie, 1998, Reddy et al., 2011). Meist tritt eine PTLD der B-Zellen innerhalb der ersten 6 Monate nach HSZT auf (Reddy et al., 2011). Davon abzugrenzen ist eine PTLD der T-Zellen, welche EBV-unabhängig ist und meist erst nach längerer Zeit auftritt (Deeg and Socie, 1998, Reddy et al., 2011). Als Therapiemöglichkeit steht bei ansteigenden EBV-Werten die Gabe des CD20-Antikörpers Rituximab zur Verfügung (Styczynski et al., 2013, Reddy et al., 2011, Lowe et al., 2007). In experimentellen Studien stellte sich darüber hinaus die Gabe von zytotoxischen T-Zellen gegen EBV-infizierte Zellen, oder die Gabe von Sirolimus, welches als mTOR-Inhibitor auch die Proliferation transformierter Zellen unterbindet, als erfolgsversprechend heraus (Reddy et al., 2011).

Das Risiko zur Entwicklung einer sekundären AML oder eines MDS ergibt sich im Falle einer autologen HSZT primär aus der Toxizität der vorherigen Chemotherapie,

besonders bei Gebrauch von alkylierenden Substanzen (Pedersen-Bjergaard et al., 2000). Die Inzidenz liegt hierfür 7 Jahre nach Transplantation bei 4% (Wollmer and Neubauer, 2014). Im Falle einer allogenen HSZT besteht die Theorie, dass eine neue AML/MDS von Spenderzellen stammt, welche in dem immunsupprimierten Empfängerorganismus mit besonderer Mikroumgebung zur Transformation angeregt werden (Majhail, 2011). Die Inzidenz einer durch diese Spenderzellen induzierten Leukämie wird jedoch mit < 1% als sehr gering angegeben (Majhail, 2011).

Als sekundäre solide Tumore nach HSZT präsentieren sich vor allem Tumore der Haut, der Mundhöhle, der Schild- und Speicheldrüsen, der Leber, des Oesophagus, der Brust, des Nervensystems und der Knochen sowie des Bindegewebes (Inamoto et al., 2015). Die kumulative Inzidenz liegt 10 Jahre nach der Transplantation bei ca. 1-2% und bei 3-5% nach 20 Jahren (Majhail, 2011). Besonders die Toxizität einer Bestrahlung oder Chemotherapie, eine GvHD und deren immunsuppressive Behandlung gelten als auslösende Faktoren. Verschiedene Screening-Programme sind bei diesen Tumorentitäten von essenzieller Bedeutung (Inamoto et al., 2015).

### **Psychische Faktoren**

Die psychische Belastung einer Transplantation darf nicht unterschätzt werden. Neben individuellen psychischen Faktoren wie Ängsten und mangelnden persönlichen Stressbewältigungsmechanismen stellen transplantationsassoziierte Folgen wie chronische GvHD und chronischer Schmerz ein hohes Risiko für die Entwicklung von Depressionen oder dem Fatigue-Syndrom (Erschöpfungs-Syndrom) dar. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Depression vor, während oder nach der Transplantation variiert zwischen 6-38% (Jim et al., 2016). Die Suizidrate ist deutlich erhöht. Mithilfe von psychologischen Screening-Methoden sollten Patienten regelmäßig bezüglich ihres psychischen Zustands evaluiert und im Falle von Symptomen mit individuellen psychologischen Therapiemodalitäten behandelt werden (Jim et al., 2016, Majhail et al., 2012).

### **2.4.6 Rezidiv**

Trotz der großen Fortschritte in der allogenen Stammzelltransplantation, wie bspw. den angesprochenen intensitätsreduzierten Konditionierungsprotokollen für ältere und komorbide Patienten, haploidentischen Spendern bei fehlendem HLA-identischen Spender oder Stammzellen aus Nabelschnurblut als alternative

Stammzellquelle, stellt ein Rezidiv nach HSZT weiterhin ein großes Problem dar. Neben GvHD, Infektionen und Organtoxizität gilt es als die Hauptmortalitätsursache nach der Transplantation (van den Brink et al., 2010) (Abbildung 1). Aufgrund der Tatsache, dass die allogene HSZT vor allem bei den Hochrisikotypen der einzelnen Grunderkrankungen (siehe bspw. AML, ALL, MDS) als Erstlinien- und bei den weiteren angesprochenen Erkrankungen (siehe bspw. Lymphome, Multiples Myelom, CML) als Zweitlinientherapie erst bei Versagen klassischer Chemo- oder Radiotherapien eingesetzt wird, ist die Gefahr eines Rezidivs deutlich erhöht (Bacher et al., 2012). Nach einer Analyse des NCI (National Cancer Institute) von 2010 variieren die Rezidivraten, je nach Grunderkrankung, individueller Risikokonstellation und Krankheitsstatus, zwischen 10-75% (Pavletic et al., 2010). Laut einem Bericht der ALWP (Acute Leukemia Working Party) von 2016 liegt bei AML die Wahrscheinlichkeit - ohne Betrachtung des Remissionsstatus vor Transplantation - für ein Rezidiv nach HSZT bei circa 40%, mit einem sehr schlechten 2-Jahres-Überleben nach Rezidiv von unter 20% (Tsirigotis et al., 2016, Bejanyan et al., 2015).

### **CIBMTR: Causes of Death after Allogeneic Transplantations Done in 2001-2006**

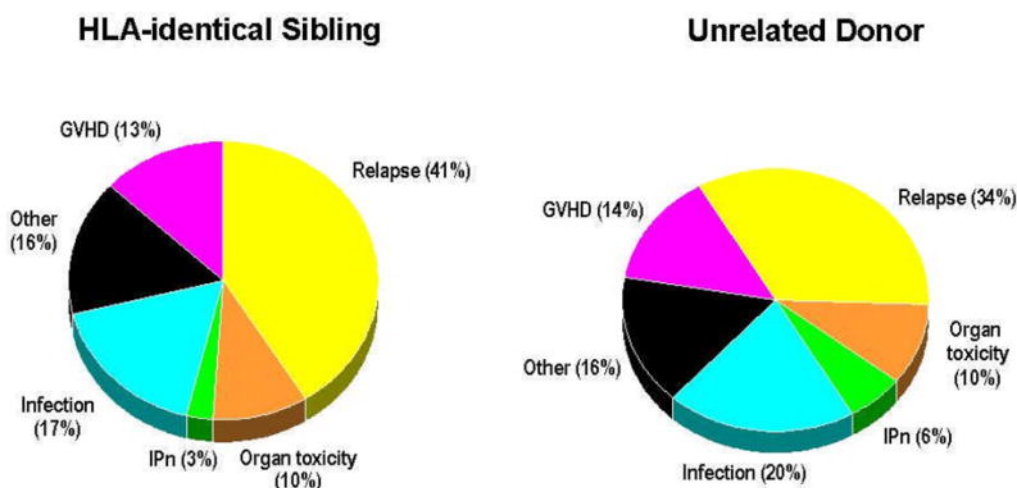


Abbildung 1 Todesursachen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation nach einer Analyse des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) 2001-2006 (van den Brink et al., 2010)

Die meisten Rezidive treten relativ früh nach der Transplantation auf (innerhalb der ersten 12-18 Monate), jedoch ist auch ein spätes Auftreten, gegebenenfalls erst nach Jahren, möglich (Yeung et al., 2015). Laut *Barrett et al.* könnte ein Grund des frühen Auftretens darin liegen, dass die malignen Zellen durch die Konditionierungstherapie nicht ausreichend zerstört werden konnten, sodass trotz des anschließenden GvL-Effekts keine komplette Beseitigung erfolgen konnte (Barrett and Battiwalla, 2010). Eine andere Ursache für ein frühes Rezidiv könnte ein allgemein zu geringer GvL-Effekt darstellen (Barrett, 2008, Barrett and Battiwalla, 2010). Ein spätes Auftreten hingegen ist durch ein geschwächtes Immunsystem oder durch Selektion und Vermehrung immunresistenter maligner Zellen zu erklären (Barrett and Battiwalla, 2010).

### **Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für ein Rezidiv lassen sich unterteilen in krankheits- und transplantationsassoziierte Faktoren (Tsirigotis et al., 2016).

Zu den krankheitsassoziierten Faktoren zählen die individuelle Risikokonstellation der Grunderkrankung, der jeweilige Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation (wie z.B. eine offene Leukämie oder auch eine möglicherweise vorliegende minimal residuale Erkrankung (MRD-positiv)). So zeigen sich bspw. bei Patienten mit AML mit günstigem genetischem Risikoprofil und Transplantation in 1.CR Rezidivraten von 9-25% nach allogener Transplantation (Ferrant et al., 1997). Währenddessen können Patienten mit Hochrisiko-AML oder Vorliegen einer refraktären Erkrankung bei Transplantation Rezidivraten von über 60% aufweisen (Ferrant et al., 1997, Alyea et al., 2010). Für Patienten mit MRD-positiver Erkrankungssituation zum Zeitpunkt der Transplantation lag die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs innerhalb von 2 Jahren bei 58%, im Vergleich zu MRD-negativen Patienten bei 14% (Alyea et al., 2010). Dementsprechend zeigt sich in der Untersuchung von *Tsirigotis et al. (2016)* eine ähnliche Rezidivrate bei refraktärer Erkrankung und MRD-positivem Status bei Transplantation (Tsirigotis et al., 2016). Im Rahmen der individuellen Risikokonstellation der Grunderkrankung sollten über das zytogenetische Risiko hinaus auch molekulare Aberrationen als Risikofaktor für ein Rezidiv Beachtung finden. Dazu zählen unter anderem bei AML molekulare Marker wie FLT3-ITD (Interne Tandemduplikation der FLT3-Rezeptortyrosinkinase), welche bei Mutation mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert ist; eine RUNX1 (RUNT-related transkription factor 1) – Mutation, verbunden mit einer schlechten

Prognose; eine NPM1 (Nukleophosmin) - Mutation, als prognostisch günstiger Faktor (auch bei gleichzeitiger Abwesenheit einer FLT3-ITD-Mutation in niedriger Ratio) oder eine biallelische CEBPA (CCAAT/enhancer-binding protein alpha) – Mutation, ebenfalls verknüpft mit einer günstigen Prognose (Ossenkoppele et al., 2016).

Betrachtet man zusätzlich die transplantationsassoziierten Risikofaktoren, so lässt sich eine Erhöhung der Rezidivrate bei geringerer Intensität der Konditionierungstherapie, insbesondere bei MRD-positivem Krankheitsstatus, erkennen (Tsirigotis et al., 2016). Intensitätsreduzierte Konditionierungsregime werden, aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit und geringeren Toxizität, immer häufiger angewandt. Laut einer retrospektiven Studie der EBMT, erschienen 2012, konnte ein signifikanter Unterschied der Rezidivwahrscheinlichkeit innerhalb von 7 Jahren zwischen MAC (23%) und RIC (39%) gezeigt werden (Martino et al., 2013). Ferner kann eine Gewinnung der Stammzellen aus dem peripheren Blut, aufgrund des höheren T-Zellgehalts im Vergleich zum Knochenmark, mit einem erniedrigten Rezidivrisiko verbunden sein (Anasetti et al., 2012, Holtick et al., 2015, Tsirigotis et al., 2016). Daher sollten bei Hochrisikopatienten mit intensitätsreduzierter Konditionierung Stammzellen aus dem peripheren Blut (PBSZT) gewählt werden, sodass die höhere Anzahl an T-Zellen für einen stärkeren GvL-Effekt genutzt werden kann (Tsirigotis et al., 2016). Darüber hinaus kann der GvL-Effekt auch durch die Gabe von Spenderlymphozyten-Infusionen (Donor Lymphozyten Infusion, DLI) erhöht und positiv genutzt werden, siehe 5.5 Prävention eines Rezidivs nach Transplantation (van den Brink et al., 2010, Castagna et al., 2016). Sie lässt sich als eine prophylaktische oder präventive Maßnahme beschreiben, wenn man sich diesen GvL-Effekt bei Patienten, die nach der Transplantation einen inkompletten Chimärismus oder eine minimale Resterkrankung aufweisen, zunutze macht. Darüber hinaus können DLI hingegen auch als therapeutische Maßnahme im Erkrankungsrezidiv angewendet werden.

Da der GvL-Effekt jedoch auch in direkter positiver Korrelation zum Auftreten einer chronischen GvHD steht, zeigt sich in Studien, dass bei Vorhandensein einer chronischen GvHD das Risiko eines Rezidivs, durch die erkennbar höhere GvL-Aktivität, erniedrigt ist (van den Brink et al., 2010).

## Monitoring

Insbesondere für Patienten mit Leukämie präsentiert sich das Rezidiv häufig zunächst als molekulares Rezidiv ohne Krankheitssymptome oder als „offene“ Leukämie mit vermehrter Blastenzahl. Erst auf der Ebene eines hämatologischen Rezidivs zeigen sich spezifische Krankheitszeichen der jeweiligen Grunderkrankung (Blutbildveränderungen mit Anämie, Infektionen, unreife Blasten etc.) (Rank and Kolb, 2012). Ziel ist es, ein Rezidiv bereits auf molekularer Ebene zu erfassen, zu behandeln und somit das Auftreten dieser Krankheitszeichen zu verhindern. Aus diesem Grund haben regelmäßige Remissionskontrollen nach der Transplantation einen sehr hohen Stellenwert in der Nachsorge (Wagner et al., 2015).

Bei herkömmlichen Chimärismusanalysen stellt sich teilweise das Problem der geringen Spezifität bei der Erkennung eines bevorstehenden Rezidivs (Bacher et al., 2012). Zur Lösung dieses Problems kann die Spezifität und Sensitivität bei AML und MDS durch die Chimärismusanalyse spezifischer CD34+Zelluntergruppen erhöht werden, welches sich auch im Rahmen der Auswertung der minimalen residuellen Erkrankung (MRD) zu Nutzen gemacht wird (Tsirigotis et al., 2016). Während von einem morphologischen „offenen“ Rezidiv erst ab einer Blastenzahl von über 5% im Knochenmark ausgegangen werden kann, betrachtet man bei der MRD darüber hinaus (mit einer Blastenzahl unter 5%) beispielsweise krankheitsspezifische molekulare Marker, FACS-Phänotypen oder zytogenetische Veränderungen mittels PCR, Karyotypisierung, Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung (FISH), Flow-Zytometrie oder Chimärismusanalysen (Kroger et al., 2011, Porter et al., 2010).

Durch die Einführung dieser neuen Analysemethoden zur Bestimmung der MRD ist es heutzutage bei einzelnen Erkrankungen möglich geworden, einen Wiederanstieg maligner Zellen bereits im molekularen Stadium nachzuweisen (Bacher et al., 2012). Hierfür kommen Methoden wie PCR-basierte Analysen, Immunphänotypisierung und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zum Einsatz (Bader, 2018). Bei AML ist eine MRD-Untersuchung mittels einer quantitativen PCR zum Nachweis krankheitsspezifischer mutierter Gene wie NPM1, einer Überexpression des Wilms-Tumor 1-Gens (WT1), aber auch von Fusionstranskripten wie RUNX1 oder CBFβ-MYH11 durchführbar. Auch eine MFC (multiparametrische Durchflusszytometrie) mit dem Nachweis eines Leukämie-assoziierten Immunphänotyps (LAIP) ist zur Bestimmung einer MRD möglich. Doch meist fehlen noch standardisierte Auswertungsmethoden für diese immunphänotypische Nachweismethode (Tsirigotis

et al., 2016). Für ALL kommen zur MRD-Betrachtung PCR-Analysen von Genumlagerungen des T-Zell Rezeptors (TZR) oder Immunglobulinschwerketten in Frage (Nagafuji et al., 2013). Bei CML ist die Messung des BCR-ABL1-Fusionsgens durch eine PCR für das MRD-Monitoring gut standardisiert und weit verbreitet (Bacher et al., 2012). Während diese Methoden nur einzelne mutierte Gene nachweisen können, steht heutzutage ein neuer Ansatz mittels Hochdurchsatzsequenzierung - Next Generation Sequenzierung (NGS) - zur Verfügung, durch welche es möglich geworden ist, mittels gleichzeitiger Sequenzierung multiple Mutationen zu ermitteln und somit bei dem Großteil der Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen krankheitsspezifische Marker zu identifizieren und nachzuweisen (Bader, 2018, Lee et al., 2019).



### **3 Patientenkollektiv und Methoden**

#### **3.1 Studienaufbau**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von 100 Patienten mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation der Hämatologie und Onkologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Die Patienten stammen aus einem Gesamtpatientenkollektiv von 911 Patienten, die im Zeitraum von 1993 – 2014 an der Universitätsmedizin Mainz allogene Stammzelltransplantiert wurden. Alle Patienten wurden lebenslang in der Transplantationsambulanz nachgesorgt und hinsichtlich eines Rezidivs ebenfalls an der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt.

Innerhalb dieser 911 Patienten kam es bei 127 Patienten zu einem Rezidiv nach allogener Transplantation. 100 der rezidierten Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, die restlichen 27 Patienten wurden aufgrund von fehlender Datenlage nur bezüglich der Krankheitsverteilung bei den Rezidivpatienten mit ausgewertet und danach ausgeschlossen. Im Folgenden werden diese 100 untersuchten Patienten als „Studienkollektiv“ beschrieben.

Die Krankenakten dieser 100 Patienten wurden im Hinblick auf Diagnose, vorangegangene autologe Transplantation, genetische Hochrisikokonstellation, Vorhandensein einer FLT3-ITD-Mutation, Remissionsstatus vor Transplantation, Spendersituation bezüglich HLA-Identität, Stammzellquelle, Konditionierung, Graft-versus-Host-Disease sowie Therapie und Verlauf nach dem Rezidiv ausgewertet.

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom 29.01.1993 (Datum der ersten, in die Studie eingeschlossenen Transplantation) bis zum 01.05.2015 (festgelegtes Studienende, Datenschluss).

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>n (%)</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	100 (100%)
<b>Krankheitsverteilung</b>	
AML	49 (49%)
MM	15 (15%)
ALL	11 (11%)
Lymphom	10 (10%)
CML	10 (10%)
MDS	3 (3%)
MPN	1 (1%)
nicht-näher-klassifizierte Krankheit	1 (1%)
<b>Personenbezogene Einflussgrößen</b>	
<u>Geschlecht</u>	
männlich	60 (60%)
weiblich	40 (40%)
<u>Alter</u>	
< 40 Jahre	35 (35%)
40-65 Jahre	62 (62%)
> 65 Jahre	3 (3%)
<b>Krankheitsassoziierte Einflussgrößen</b>	
<u>Genetische Hochrisikokonstellation</u>	
Hochrisiko	22 (22%)
Standardrisiko	78 (78%)
<u>Remissionsstatus vor der Transplantation</u>	
1. CR	40 (40%)
>= 2. CR	16 (16%)
refraktär	36 (36%)
PR	8 (8%)
<u>Vorangegangene autologe Transplantation</u>	24 (24%)

<b>Transplantationsassoziierte Einflussgrößen</b>	
<u>Stammzellquelle</u>	
KM	8 (8%)
PBSZT	92 (92%)
<u>HLA-Kompatibilität</u>	
HLA-ident	72 (72%)
nicht-HLA-ident	28 (28%)
<u>Konditionierungstherapie</u>	
MAC	54 (54%)
RIC	46 (46%)
<b>Zeitspanne Transplantation - Rezidiv</b>	
< 100 Tage	27 (27%)
100 - 199 Tage	17 (17%)
200 - 365 Tage	27 (27%)
1 - 2 Jahre	13 (13%)
> 2 Jahre	16 (16%)
<b>DLI-Gabe</b>	44 (44%)
<b>GvHD</b>	62 (62%)
<b>Therapie des 1. Rezidivs</b>	
rein supportiv	10 (10%)
Chemotherapie	40 (40%)
Chemotherapie + DLI	19 (19%)
DLI	1 (1%)
2. Transplantation	20 (20%)
TKI	8 (8%)
Bestrahlung	2 (2%)

Tabelle 1 Charakteristika des Studienkollektivs (n=100)

### 3.2 Methoden und Datenerwerb

Die Patientenauswahl wurde mittels jährlich geführter und laufend aktualisierter Transplantationslisten der KMT-Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz getroffen und durch Angaben aus der DRST/EBMT-Meldung vervollständigt. Daraufhin wurden mithilfe von Patientenakten (Papierform und elektronisch über SAP) die einzelnen Patientendaten und Verläufe eingesehen. Gesammelt wurden diese Informationen in einer Excel-Tabelle (Version: Excel 2016) und anhand eines eigens festgelegten Kodierungsschemas kodiert. Bei dieser Datenerhebung wurden folgende Patientenmerkmale erfasst: Geburtsdatum, Geschlecht, Grunderkrankung, vorangegangene autologe Transplantation, Transplantationszeitpunkt, Alter bei Transplantation, Art der Transplantation (kohortiert nach KM oder PBSZT), die jeweiligen Konditionierungsschemata (kohortiert nach MAC, RIC/NMA oder FLAMSA-RIC), Stammzell-Spender (kohortiert nach HLA-ident/ Mismatch-Spender), prophylaktische oder therapeutische Gabe von Spenderlymphozyten-Infusionen (DLI), Zeitpunkt des 1. Rezidivs, sowie stattgehabte weitere Rezidive.

Die Grunderkrankungen wurden wie folgt kohortiert: Patienten mit MDS und CMML wurden zur Gruppe MDS zusammengefasst; OMF, IMF, OMS und PV zur Gruppe MPN; Multiples Myelom sowie Plasmozytom zur Gruppe MM; Morbus Hodgkin, NHL, CLL, Immunozytom, Morbus Waldenström, AILD, DLCL, Midline Granuloma, PLL und Sezary zur Gruppe der Lymphome und AA, PNH, Hoden-Ca, Nierenzell-Ca, CHS (Chediak-Higashi-Syndrom) und Myelosarkom zur Gruppe der nicht-näherklassifizierten Krankheiten.

Das jeweilige Todesdatum sowie die Todesursache (kohortiert nach Tod am Rezidiv, Tod an der Rezidivtherapie oder Tod unabhängig vom Rezidiv) wurde erfasst und aus den gegebenen Daten die Zeitspannen zwischen Transplantation und 1. Rezidiv, zwischen 1. und 2. Rezidiv (falls vorhanden) und zwischen 1. Rezidiv und Tod bzw. Studienende (01.05.2015) / Datum des letzten Kontakts (bei lost to follow up-Patienten) ermittelt. Besonders zu beachten war hierbei zur Erkennung von Frührezidiven die Zeitspanne zwischen Transplantation und 1. Rezidiv (in Tagen), welche in unter 100 Tage, 100-199 Tage, 200-365 Tage, 1-2 Jahre und über 2 Jahre nach Transplantation eingeteilt wurde.

Des Weiteren wurden die genetischen Erkrankungsmerkmale erfasst und anhand verschiedener Risikoklassifikationen bezüglich zyto- und molekulargenetischer

Eigenschaften in Hochrisiko- und Standardrisikotypen unterteilt. Bei AML erfolgte die Risikoeinteilung nach der European LeukemiaNet (ELN)-Klassifikation von 2010 (siehe Abbildung A 1., im Anhang) (Mrozek et al., 2012); später wurde kohortiert: Standard-, Intermediär I und II-Konstellationen wurden als Standardrisiko und ungünstige Konstellationen als Hochrisiko angesehen. Insbesondere ein komplexer Karyotyp, MLL-Mutationen oder chromosomale Aberrationen von Chromosom 5 oder 7 sind mit einem Hochrisikotyp assoziiert (Mrozek et al., 2012). Als weiteres Risikomerkmale wurde bei allen AML/MDS-Patienten ermittelt, ob eine FLT3-ITD-Mutation vorlag. MDS wurde mithilfe des IPSS (internationales prognostisches Scoring-System, siehe Abbildung A 2, im Anhang) (Greenberg et al., 1997), IPSS-R (Revised) -Score (siehe Abbildung A 3, Abbildung A 4, Abbildung A 5 im Anhang) (Greenberg et al., 2012) und WPSS (WHO-basiertes prognostisches Scoring-System, siehe Abbildung A 6, im Anhang) (Malcovati et al., 2011) klassifiziert, wobei in der Kohortierung dieser Arbeit sehr niedriges, niedriges und intermediäres Risiko als Standardrisiko und hohes sowie sehr hohes Risiko als Hochrisiko angesehen wurden. Als Risiken gelten beim MDS insbesondere eine hohe Blastenzahl im Knochenmark, ein ungünstiger Karyotyp, Zytopenien der verschiedenen Zellreihen sowie ein ungünstiger WHO-Typ (Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss, RAEB II) (Greenberg et al., 1997, Greenberg et al., 2012, Malcovati et al., 2011). MPN ließ sich durch den DIPSS (dynamisches internationales prognostisches Scoring-System, siehe Abbildung A 7, im Anhang) (Passamonti et al., 2010) und den DIPSS-plus-Score klassifizieren (siehe Abbildung A 8, im Anhang) (Salit and Deeg, 2017) – auch hierbei wurden wieder Standard-, Intermediär I und II-Konstellationen als Standardrisiko und ungünstige Konstellationen als Hochrisiko angesehen. Bei CML wurde ein Patient mit stattgehabtem Blastenschub als Hochrisikotyp eingeteilt und bei ALL Patienten mit Nachweis eines bcr-abl/Philadelphia-Chromosoms, mit Leukozyten über 30.000 oder einem fehlenden Abfall nach Konsolidierung. Bei den Grunderkrankungen MM, Lymphomen und nicht-näher-klassifizierten Krankheiten wurden keine spezifischen genetischen Risikotypen ermittelt. Die Patienten mit diesen Grunderkrankungen wurden demnach der Standardrisikogruppe zugeordnet.

Eine Mutation des molekularen Faktors FLT3 (FLT3-ITD) der AML-Patienten bei Erstdiagnose wurde als mögliches Risikomerkmale gesondert betrachtet und untersucht.

Der Remissionsstatus der Erkrankung vor der Transplantation wurde erfasst und unterteilt in erstmalig in Remission (1. CR), Remission nach stattgehabtem Rezidiv ( $\geq$  2. CR), refraktäre Erkrankung und partielle Remission (PR). Eine komplette Remission wurde bei AML/ALL/MDS bei einem Blastenanteil im Knochenmark von  $<$  5% und eine refraktäre Erkrankung für AML/ALL bei  $\geq$  5% angenommen. Hierbei wurde nur das zytologische Ergebnis gewertet, d.h., dass molekulargenetische Eigenschaften wie eine MRD (minimale Resterkrankung), aber auch weiterbestehende positive molekulargenetische Marker (bspw. NPM1 positiv), aufgrund geringer Patientenzahl und teils fehlenden Angaben nicht mit in die Betrachtung eingeschlossen wurden. Patienten mit CML in erster oder zweiter chronischer Phase wurden bei einem Blastenanteil von  $<$  20% in die Gruppe 1. oder  $\geq$  2. CR eingeteilt. Bei einem Fall mit chronischer OMF ohne Blastenvermehrung wurde der Remissionsstatus ebenfalls als CR bewertet. Patienten mit Multiplem Myelom oder Lymphom wurden nach einem Rezidiv als PR eingestuft. Bei MDS wurde beim Subtyp einer RAEB eine CR bis zu einem Blastenanteil von 10% angenommen und ansonsten der Remissionsstatus als refraktär gewertet.

Im Rahmen der Spendersituation bezüglich der HLA-Kompatibilität wurden die Patienten nach HLA-ident oder nicht-HLA-ident-transplantiert eingeteilt. Eine Einteilung in Familien- oder Fremdspender wurde darüber hinaus nicht vorgenommen, da die Gewebeverträglichkeit vorrangig durch die HLA-Kompatibilität und weniger durch das familiäre Verhältnis bedingt wird.

Als weiteres wichtiges Merkmal wurde das Vorhandensein einer GvHD nach der allogenen Transplantation aus den Patientenakten festgehalten, sowie im Zuge dessen die Gabe einer systemischen GvHD-Therapie (systemische Steroidgabe oder andere Immunsuppressiva).

Darüber hinaus wurde die Therapie des 1. Rezidivs ermittelt und unterteilt in

- rein supportive Therapie,
- Chemotherapie,
- Chemotherapie kombiniert mit Spenderlymphozyten-Infusionen (DLI),
- alleinige Spenderlymphozyten-Infusionen,
- zweite Transplantation,
- Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und
- Bestrahlung.

Abschließend wurde bei einzelnen möglichen Einflussfaktoren der weitere Verlauf nach dem Rezidiv nach der Transplantation betrachtet und in fünf Kategorien eingeteilt. Als „schlechter“ Verlauf wurde angesehen, wenn die Patienten **direkt** am ersten oder einem weiteren Rezidiv oder dessen Therapie **verstorben** sind. Ein „mäßiger“ Verlauf zeigte sich, wenn die Patienten zwar an einem weiteren **Rezidiv** litten, **aber** noch **leben oder unabhängig eines Rezidivs verstorben** sind. Wenn die Patienten **kein weiteres Rezidiv** hatten und unabhängig eines Rezidivs **verstorben** sind, wurde dies als „guter“ Verlauf beschrieben und ein „sehr guter Verlauf“ war nur zu beschreiben, wenn die Patienten **kein weiteres Rezidiv** erlitten und zum Zeitpunkt des Studienendes **noch am Leben** waren.

*Verlaufsgruppe*    *Beschreibung*

<i>sehr gut</i>	Ø 2. Rezidiv & lebend
<i>gut</i>	Ø 2. Rezidiv & Tod unabhängig eines Rezidivs
<i>mäßig</i>	2. Rezidiv & lebend/Tod unabhängig eines Rezidivs
<i>schlecht</i>	Tod an 1. o. 2. Rezidiv/Rezidivtherapie

Tabelle 2 Einteilung des weiteren Verlaufs nach dem ersten Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation

### 3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der Version 23.0 des Statistik-Programms SPSS. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden univariat mit einem 95%-Konfidenzintervall anhand von Kaplan-Meier-Kurven aufgezeichnet und die statistische Signifikanz mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0.05$  wurde für die Signifikanzbetrachtung angenommen. Untersucht wurde die Zeit zwischen Transplantation und erstem Rezidiv, das Gesamtüberleben (Overall Survival), das progressionsfreie Überleben (Progression-Free-Survival) und die therapiebedingte Mortalität (Treatment-Related-Mortality). Die Zeit vom ersten Rezidiv bis zum Tod, Studienende oder bei lost-to-follow-up bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung wurde zur Ermittlung des Overall-Survivals (OS) verwendet. Nur der Tod wurde hierfür als Ereignis verwendet. War der Patient zum Zeitpunkt des Studienendes noch am Leben oder lost-to-follow-up, so wurde dieser zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Zur Bestimmung

des Progression-Free-Survivals (PFS) wurde die Zeit vom ersten Rezidiv bis zu einem weiteren Rezidiv, Tod, oder Studienende/Zeitpunkt der letzten Beobachtung verwendet. Ist der Patient bereits im ersten Rezidiv oder an dessen Therapie verstorben, so ergab sich eine progressionsfreie Überlebenszeit von 0 Tagen, da es nicht zu einem Überleben ohne weitere Progression der Erkrankung kam. Als Ereignis wurde hierbei ein weiteres Rezidiv oder der Tod gewertet. War der Patient zum Zeitpunkt des Studienendes ohne weiteres Rezidiv noch am Leben oder lost-to-follow-up, so wurde dieser zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Zur Ermittlung der Treatment-Related-Mortality (TRM) wurde die Zeit vom ersten Rezidiv bis zum Tod durch die Rezidivtherapie, Studienende oder bei lost-to-follow-up bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung verwendet. Nur ein Tod aufgrund einer Therapie des Rezidivs wurde als Ereignis bewertet, währenddessen Patienten, die unabhängig einer Therapie verstorben sind, bei Studienende noch am Leben waren oder lost-to-follow up, zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert wurden. Hier lässt sich bereits kurz erwähnen, dass nur 11 Patienten des Studienkollektivs an den Folgen einer Rezidivtherapie verstorben sind und somit in die Auswertung eingehen konnten.

Als multivariate Analyse bezüglich der Zeit zwischen Transplantation und erstem Rezidiv, OS und PFS wurde mittels der Hazard-Wahrscheinlichkeiten eine Cox Regression durchgeführt. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant festgelegt. Bei der TRM war es leider nicht möglich, eine Cox Regression durchzuführen, da die Anzahl an Ereignissen, d.h. die Anzahl der Patienten, die an der Rezidivtherapie verstorben sind, zu niedrig für eine multivariate Analyse war.

Zusätzlich wurden die medianen Überlebenszeiten, sowie die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von OS und PFS für die einzelnen Faktoren ermittelt. Die Angabe eines Medianwertes und dessen Konfidenzintervalls war jedoch nur möglich, wenn die Anzahl der statistisch gewerteten Ereignisse bzw. das Überleben unter 50% der auszuwertenden Gesamtanzahl sank.

Ein möglicher signifikanter Einfluss der Krankheitsart auf das Erleiden eines Rezidivs unter Betrachtung des Gesamtpatientenkollektivs wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson untersucht.

Die Ergebnisse wurden als Prozentzahlen im Rahmen der deskriptiven Auswertung und der Verlaufsanalyse auf die erste Dezimalstelle gerundet, in Form von Graphiken

und bei der Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte aus Übersichtsründen die Rundung auf ganze Zahlen. Auf eine Adjustierung mittels der alpha-Bonferroni-Korrektur wurde, aufgrund der explorativen Analyse auf mögliche Risikofaktoren, verzichtet.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Betrachtung der Krankheitsverteilung

#### 4.1.1 Krankheitsverteilung im Gesamtpatientenkollektiv (n=911)

Insgesamt wurde ein Patientenkollektiv von 911 Patienten nach allogener Stammzelltransplantation untersucht. Bei diesem Kollektiv wurde bei 368 Patienten – und demnach mit 40,4% am häufigsten – AML als Grund für die Transplantation angegeben. Des Weiteren wurden 124 Patienten mit ALL (13,6%), 117 Patienten mit CML (12,8%), 100 Patienten mit Lymphom (11,0%), 68 Patienten mit MM (7,5%), 67 Patienten mit MDS (7,4%), 23 Patienten mit MPN (2,5%) und 44 Patienten mit nicht-näher-klassifizierten Krankheiten (4,8%) transplantiert.

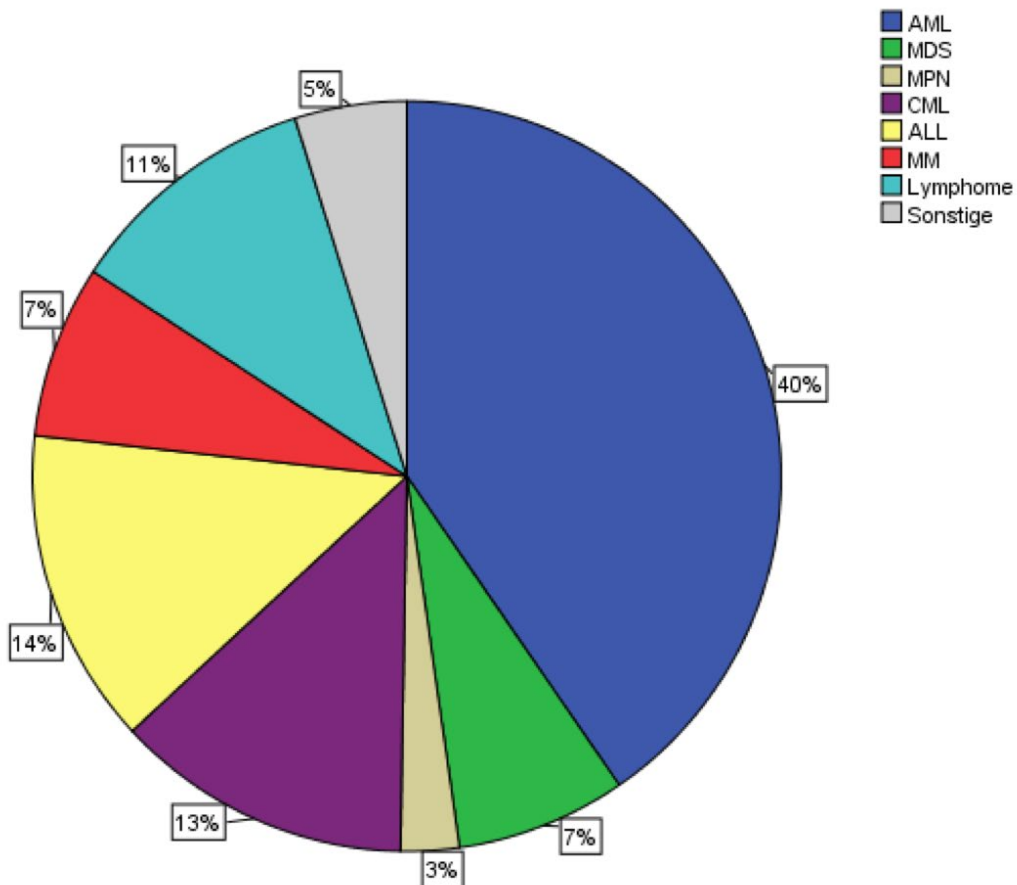


Abbildung 2 Krankheitsverteilung im Gesamtpatientenkollektiv (n=911)

#### 4.1.2 Krankheitsverteilung bei den gesamten Rezidivpatienten (n=127)

127 Patienten der 911 Patienten erlitten ein Rezidiv der Grunderkrankung nach der Stammzelltransplantation (13,9%). Von 127 Patienten mit Rezidiv nach allogener HSZT wurde bei 59 Patienten AML (46,5%) als Transplantationsgrund angegeben. Bei den restlichen 68 Patienten wurde bei 18 Patienten ALL (14,2%), bei 15 Patienten CML (11,8%), bei 16 Patienten MM (12,6%), bei 10 Patienten Lymphom (7,9%), bei 6 Patienten MDS (4,7%), bei 1 Patient MPN (0,8%) und bei 2 Patienten (1,6%) nicht-näher-klassifizierte Krankheiten als Transplantationsgrund angegeben.

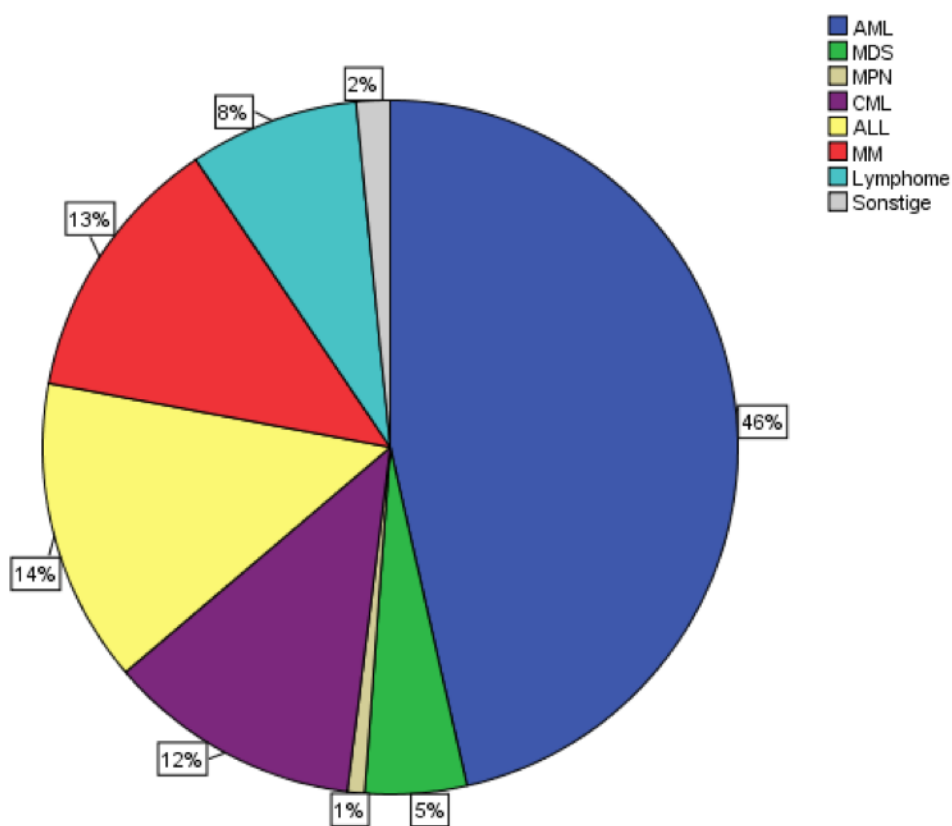


Abbildung 3 Krankheitsverteilung der gesamten Rezidivpatienten (n=127)

### **4.1.3 Vergleich der Krankheitsverteilung im Gesamtpatientenkollektiv (n=911) zu den gesamten Rezidivpatienten (n=127)**

Aus dem Gesamtpatientenkollektiv von 911 Patienten, die im Zeitraum von 1993 – 2014 an der Universitätsmedizin Mainz allogene Stammzelltransplantiert wurden, kam es bei 127 Patienten zu einem Rezidiv nach der Transplantation.

Betrachtet man nun die gesamten Rezidivpatienten (127 Patienten) im Vergleich zu dem Gesamtpatientenkollektiv (911 Patienten), so zeigt sich, dass insgesamt ca. 14% der transplantierten Patienten in den letzten 21 Jahren rezidierten. Bezieht man diese 127 gesamten Rezidivpatienten bezüglich ihrer einzelnen Erkrankungen auf die Krankheitsverteilung des Gesamtpatientenkollektivs (911 Patienten), welche in Punkt 4.1.1 behandelt wurde, stellt sich heraus, dass 59 der 368 Patienten mit AML (16,0%), 16 der 68 MM-Patienten (23,5%), 18 der 124 ALL-Patienten (14,5%), 10 der 100 Lymphom-Patienten (10%), 15 der 117 der CML-Patienten (12,8%), 6 der 67 MDS-Patienten (9,0%), 1 der 23 MPN-Patienten (4,3%) und 2 der 44 Patienten mit nicht-näher-klassifizierten Krankheiten (4,5%) ein Rezidiv nach allogener HSZT erlitten. Die Art der Grunderkrankung zeigt einen signifikanten Einfluss auf das spätere Erleiden eines Rezidivs (Chi-Quadrat-Test nach Pearson  $p=0,045$ , 95%-KI: 0,040-0,049). Das höchste Rezidivrisiko nach allogener HSZT ist in unserem Kollektiv somit signifikant (mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,05$ ) bei einem Multiplem Myelom als Grunderkrankung zu vermerken.

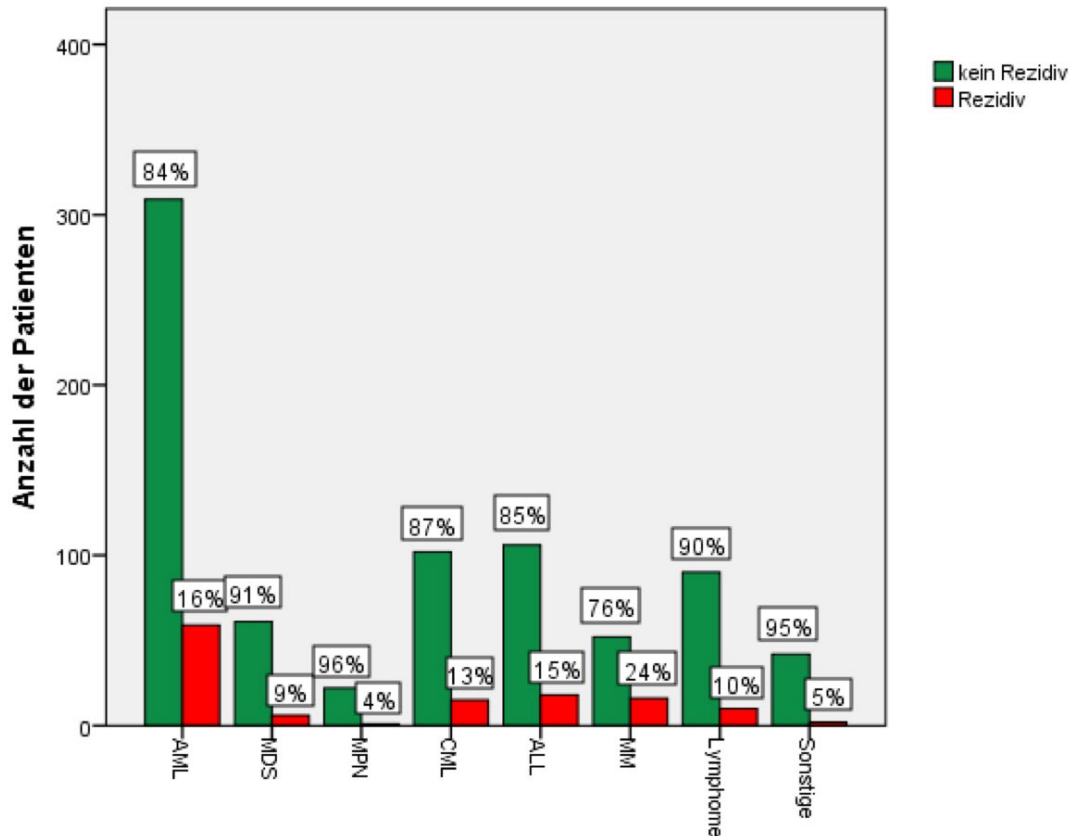


Abbildung 4 Anteil der Rezidive (n=127) bezüglich der einzelnen Krankheiten des Gesamtpatientenkollektivs (n=911)

#### 4.1.4 Krankheitsverteilung im Studienkollektiv der Rezidivpatienten (n=100)

Von gesamt 127 Patienten mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation konnten aufgrund fehlender klinischer Daten nur 100 Patienten (Studienkollektiv) in die weitere Analyse einbezogen werden. Unter diesen 100 rezidierten Patienten, die in die weitere Analyse eingeschlossen wurden, wurde bei 49 Patienten (49%) AML als Grund für die Transplantation angegeben. AML-Patienten stellen somit die größte Patientensubgruppe in der weiteren Betrachtung dar. Hierbei wurden außerdem 15 Patienten mit MM (15%), 11 Patienten mit ALL (11%), 10 Patienten mit Lymphom (10%), 10 Patienten mit CML (10%), 3 Patienten mit MDS (3%), 1 Patient mit MPN (1%) und 1 Patient mit nicht-näher-klassifizierter Krankheit (1%) betrachtet.

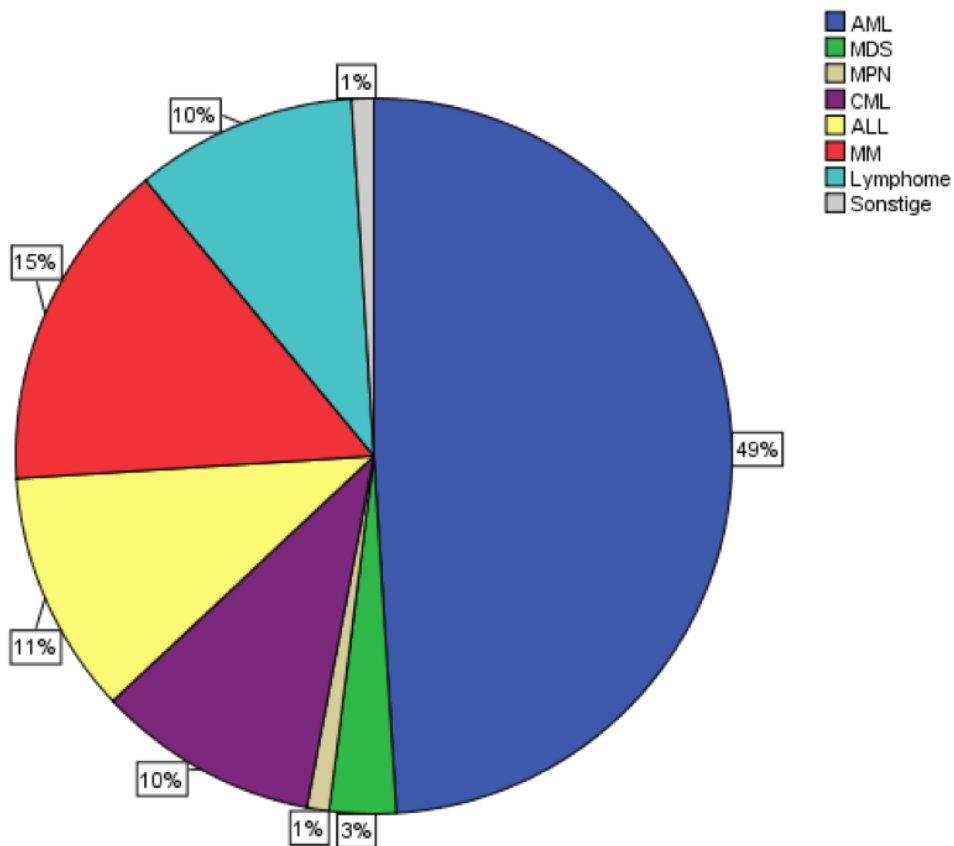


Abbildung 5 Krankheitsverteilung innerhalb des Studienkollektivs (n=100)

## 4.2 Betrachtung des Verhaltens im Rezidiv im Studienkollektiv (n=100)

Zur Betrachtung des Verhaltens im Rezidiv der 100 Patienten des Studienkollektivs wurde zur Verlaufsanalyse eine Unterteilung in die angegebenden vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe Tabelle 2 unter 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Diese Unterteilung setzt sich in den folgenden Kapiteln bei der Untersuchung möglicher Einflussgrößen auf den Verlauf im Rezidiv fort.

### 4.2.1 Verlaufsanalyse

Bei einem Beobachtungszeitraum von der Transplantation bis zum Tod oder festgesetztem Studienende innerhalb der Jahre von 1993-2014 ergibt sich eine mittlere Beobachtungszeit von 1303 Tagen (Minimum: 55 Tage, Maximum: 8127 Tage) bei den 100 Rezidivpatienten. Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung am 01.05.2015 waren noch 28 Patienten (28%) am Leben, 71 Patienten verstorben (71%) und ein Patient (1%) musste als „lost-to-follow-up“ vermerkt werden.

Von diesen 100 Patienten erlitten insgesamt 40 Patienten (40%) ein zweites Rezidiv.

Bei Betrachtung der einzelnen Verläufe fällt auf, dass der Großteil der Patienten (63 Patienten, 63%) einen schlechten Verlauf aufwies und aufgrund des ersten oder zweiten Rezidivs oder dessen Therapie verstorben ist. 15 Patienten (15%) zeigten einen mäßigen Verlauf und erlitten ein weiteres Rezidiv, waren aber noch am Leben oder sind unabhängig vom Rezidiv verstorben. 6 Patienten (6%) wiesen einen guten Verlauf auf und hatten kein weiteres Rezidiv, sind aber unabhängig eines Rezidivs bereits verstorben. Nur bei 15 Patienten (15%) konnte der meist favorisierte Verlauf vermerkt werden, indem sie kein weiteres Rezidiv erlitten und bis zum Studienende noch am Leben waren. Ein Patient (1%) konnte aufgrund fehlender Daten nicht anhand seines weiteren Verlaufs beurteilt werden.

<i>Verlaufgruppe</i>	<i>Studienkollektiv</i>	
<i>sehr gut</i>	15	(15 %)
<i>gut</i>	6	(6 %)
<i>mäßig</i>	15	(15 %)
<i>schlecht</i>	63	(63 %)
<i>lost to follow up</i>	1	(1 %)
<i>gesamt</i>	100 Patienten	

Tabelle 3 Verlaufsbetrachtung des Studienkollektivs im Rezidiv (n=100)

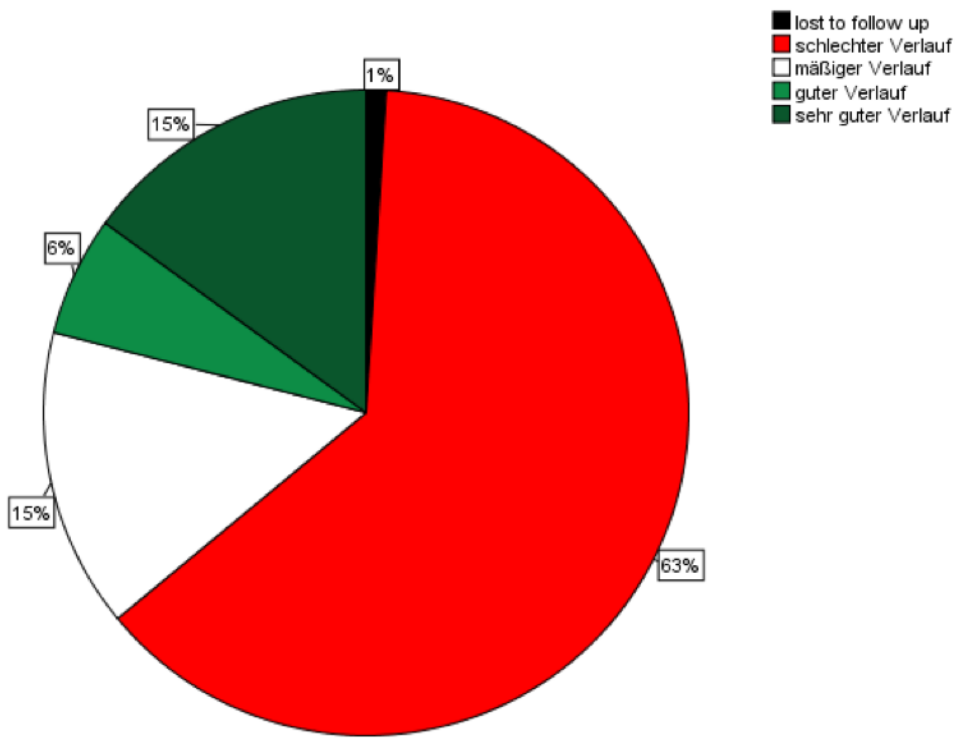


Abbildung 6 Verlaufsbetrachtung des Studienkollektivs im Rezidiv (n=100)

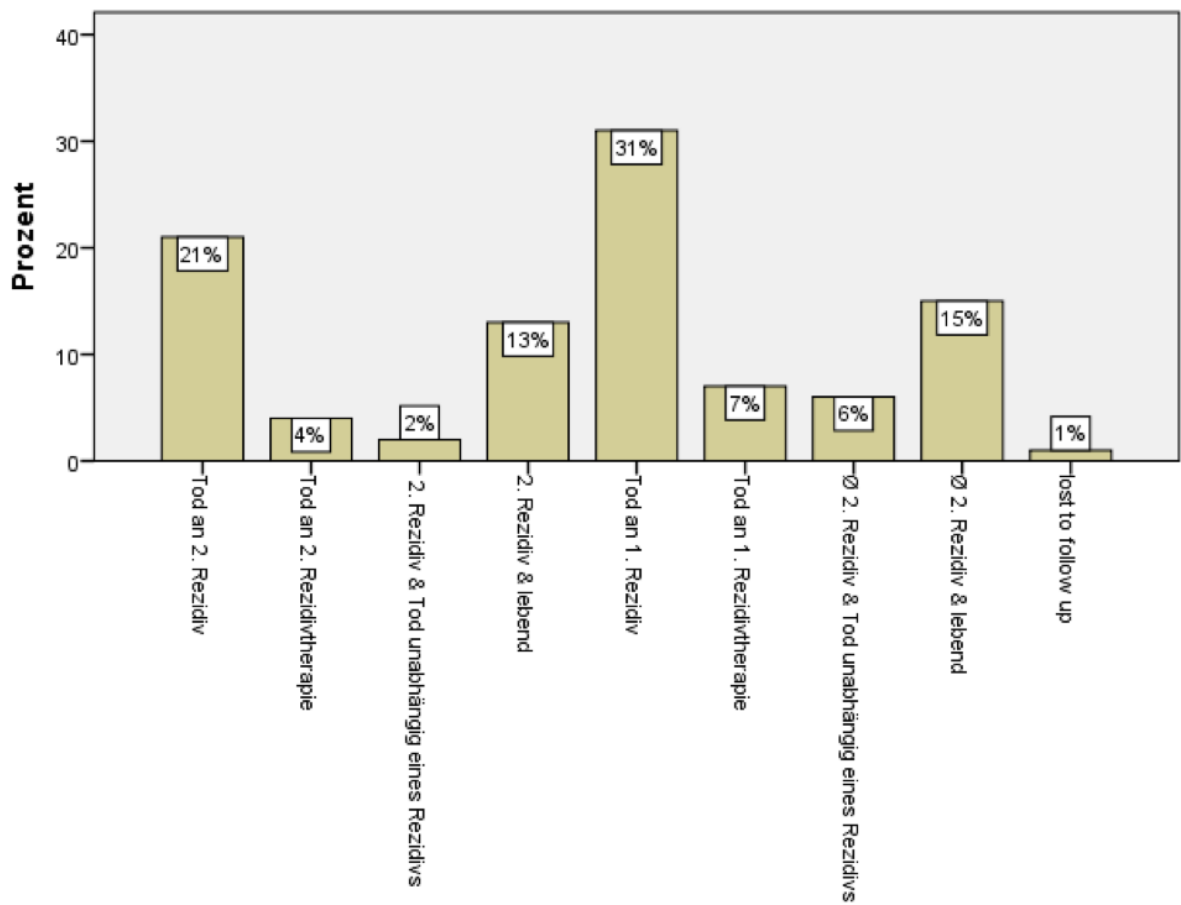


Abbildung 7 Präzise Verlaufsbetrachtung des Studienkollektivs im Rezidiv (n=100)

Die weitere statistische Analyse mit Überlebenskurven zum Overall Survival, Progression Free Survival und zur Treatment Related Mortality sind unter Punkt 4.9 Betrachtung des Outcomes zu finden.

#### **4.3 Betrachtung möglicher personenbezogener und krankheitsassoziierter Einflussgrößen auf den Zeitpunkt des Rezidivs und den weiteren Verlauf im Rezidiv im Studienkollektiv (n=100)**

Im Folgenden werden personenbezogene und krankheitsassoziierte Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf den Zeitpunkt des Rezidivs, den weiteren Verlauf und das Überleben im Rezidiv im Studienkollektiv (n=100) untersucht. Zu den möglichen personenbezogenen Einflussgrößen zählen das Geschlecht und das Alter des Patienten bei Transplantation. Die möglichen krankheitsassoziierten Einflussgrößen umfassen das individuelle Krankheitsrisiko, unterteilt in eine mögliche genetische Hochrisikokonstellation, mögliches Vorliegen einer FLT3-Mutation und den jeweiligen Remissionsstatus vor Transplantation, sowie eine möglicherweise vorangegangene autologe Transplantation.

##### **4.3.1 Mögliche personenbezogene Einflussgrößen**

###### **A Geschlecht**

###### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Im Studienkollektiv der Rezidivpatienten (n=100) zeigt sich eine Geschlechterverteilung von 60% männlichen und 40% weiblichen Patienten.

###### *Univariate Überlebensanalyse*

Bei der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte sich das Geschlecht weder bei der Zeit zwischen Transplantation und Rezidiv, noch bei OS, PFS oder TRM als signifikanter Einflussfaktor (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.544$ ; OS:  $p=.300$ ; PFS:  $p=.092$ ; TRM:  $p=.198$ ). Siehe Abbildung A 9 bis Abbildung A 12: Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Geschlecht (n=100) (Abbildung A 9), Overall Survival bezüglich Geschlecht (n=100) (Abbildung A 10), Progression Free Survival bezüglich Geschlecht (n=100) (Abbildung A 11) und Treatment Related Mortality bezüglich Geschlecht (n=100) (Abbildung A 12), im Anhang.



## **B Alter bei Transplantation**

### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Zur Analyse der Eigenschaften der 100 Patienten des Studienkollektivs wurde die Altersverteilung zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation im Kollektiv betrachtet. Die Altersspanne erstreckte sich vom jüngsten Patienten mit 16 Jahren bis zum ältesten Patienten mit 74 Jahren. Das mittlere Alter betrug 43 Jahre (entspricht 15851 Tage), der Medianwert 45,5 Jahre (entspricht 16613 Tage, Standardabweichung 4919 Tage).

Um den Einfluss des Alters auf die Zeitspanne bis zum Rezidiv und den Verlauf und das Überleben im Rezidiv zu erörtern, wurden die 100 Patienten in einzelne Altersgruppen eingeteilt. Es ist zu erkennen, dass der Großteil mit 55 Patienten (55%) bei HSZT 40 – 60 Jahre alt war (davon 27 Patienten (27%) 40 – 50 Jahre, 28 Patienten (28%) 50 - 60 Jahre), 17 Patienten (17%) waren 20 – 30 Jahre alt, 12 Patienten (12%) 30 – 40 Jahre, 9 Patienten (9%) 60 – 70 Jahre und der kleinste Teil unter 20 Jahre oder über 70 Jahre alt war (6 Patienten (6%) unter 20 Jahre, 1 Patient (1%) über 70 Jahre).

Zusammengefasst in drei Altersgruppen waren 35 Patienten (35%) bei HSZT unter 40 Jahre alt, 62 Patienten (62%) zwischen 40 und 65 Jahren und nur 3 Patienten (3%) über 65 Jahre alt.

### *Univariate Überlebensanalyse*

Ein höheres Alter bei Transplantation stellt bei der Analyse nach Kaplan-Meier einen signifikanten Risikofaktor für die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv dar (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.034$ ).

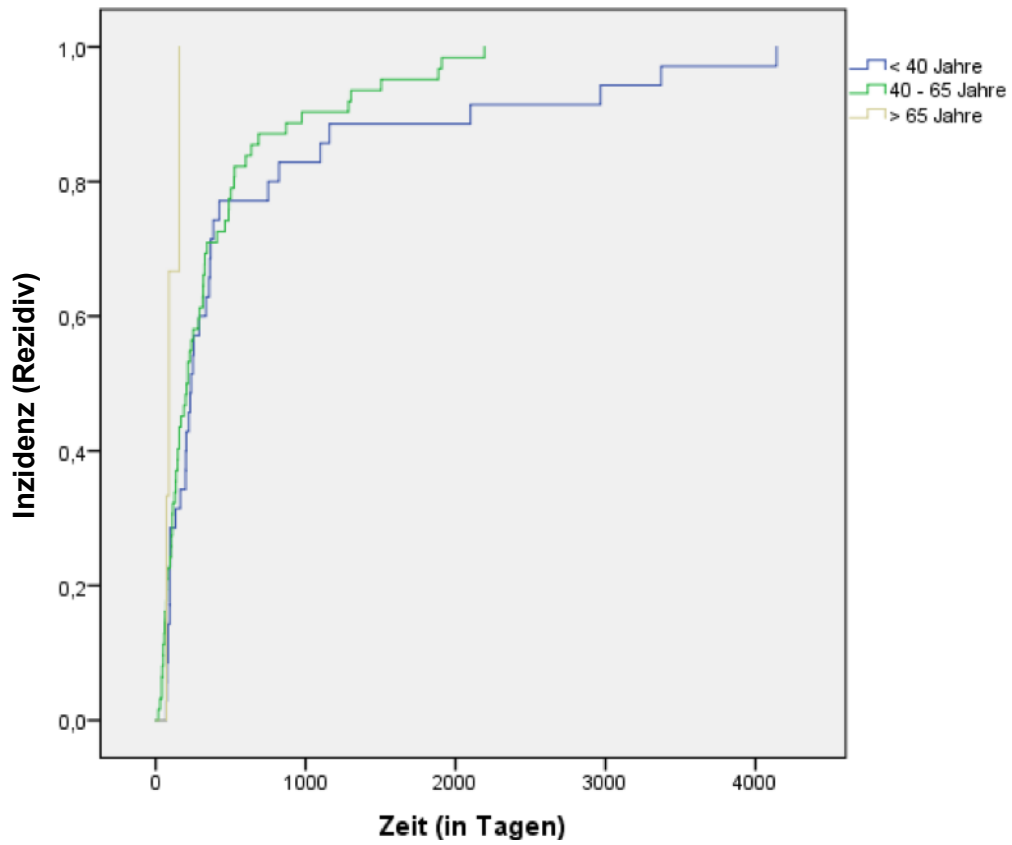


Abbildung 8 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Alter bei Transplantation (n=100)

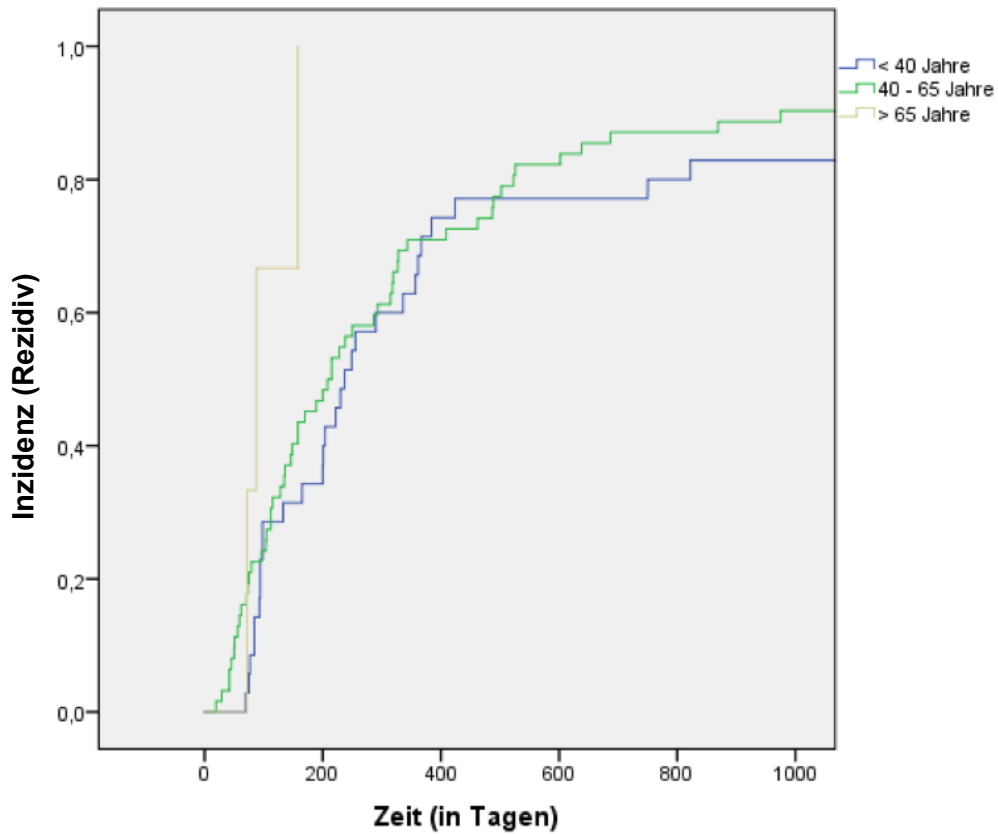


Abbildung 9 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Alter bei Transplantation (erste 1000 Tage)

Betrachtet man die Analyse des OS nach Kaplan-Meier, präsentiert sich das Alter bei Transplantation als annähernd signifikanter Einflussfaktor (Log-Rank-Test für OS:  $p=0.069$ ). Das mediane OS im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation liegt bei einem Alter unter 40 Jahren bei 308 Tagen (KI Median 70-546) (Mittelwert 2412 Tage), bei einem Alter von 40 - 65 Jahren bei 280 Tagen (KI 128-432) (Mittelwert 1361 Tage), und bei einem Alter über 65 Jahren bei 91 Tagen (KI 22-160) (Mittelwert 97 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-OS im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation ergibt für ein Alter unter 40 Jahren eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 38 %, bei 40 - 65 Jahren von 35%, und bei einem Alter von über 65 Jahren hat keiner der Patienten 2 Jahre überlebt.

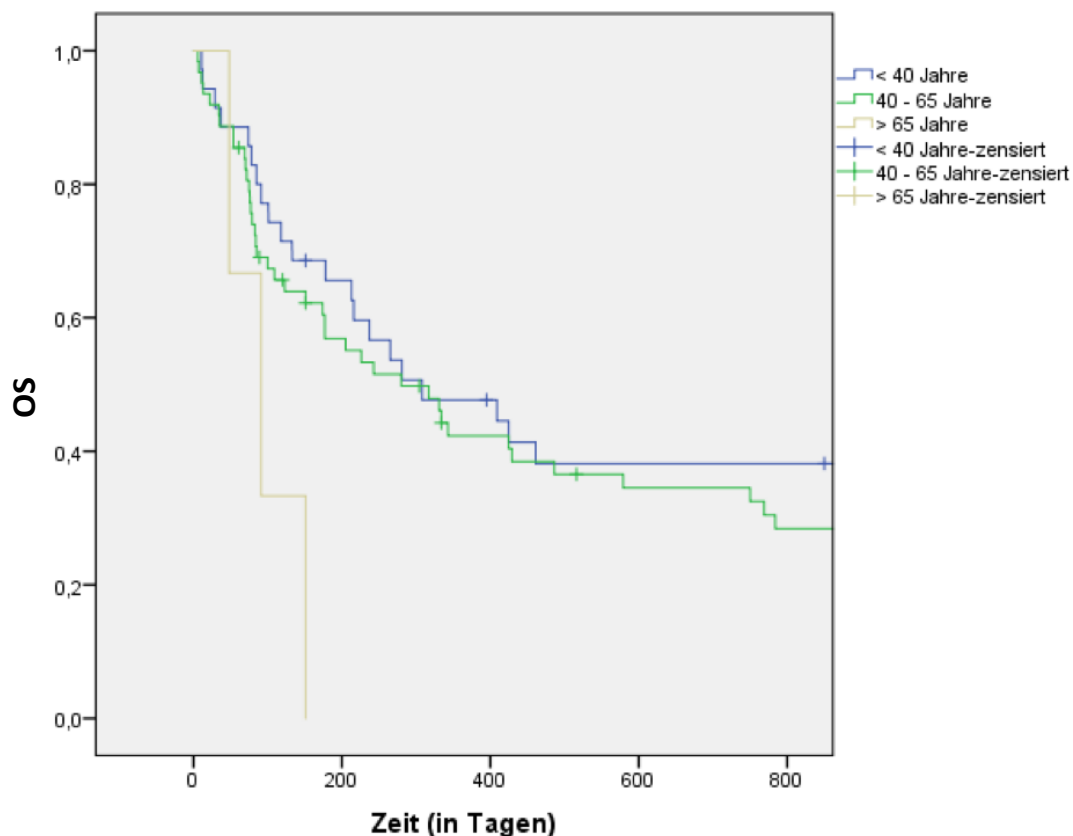


Abbildung 10 Overall Survival bezüglich Alter bei Transplantation (n=100)

Bei der Analyse des PFS und der TRM nach Kaplan-Meier ist das Alter bei Tx als Einflussfaktor nicht signifikant (Log-Rank-Test für PFS:  $p=.179$ ; TRM:  $p=.869$ ). Dies jedoch unter der Beachtung, dass bei der Analyse der TRM Patienten mit einem Alter von über 65 Jahre bei Transplantation nicht mit in die statistische Analyse einfließen konnten, da alle Fälle dieser Gruppe zensiert waren. Siehe Abbildung A 13 und

Abbildung A 14: Progression Free Survival bezüglich Alter bei Transplantation (n=100) (Abbildung A 13) und Treatment Related Mortality bezüglich Alter bei Transplantation (n=100) (Abbildung A 14), im Anhang.

#### **4.3.2 Mögliche krankheitsassoziierte Einflussgrößen**

##### **A1 Genetische Hochrisikokonstellation**

Anhand der Zytogenetik und unter Hinzuziehen von sogenannten Risikoscores (siehe 3.2. Methoden und Datenerwerb) bei Erstdiagnose, lassen sich bei den Krankheiten AML, MDS, MPN, CML und ALL Hochrisiko-Patienten ermitteln. Die Patienten mit MM, Lymphom oder nicht-näher-klassifizierten Erkrankungen wurden der Standardrisikogruppe zugeordnet.

##### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Im Studienkollektiv der 100 Patienten zeigte sich nur bei 11 (22,4%) der AML-Patienten mit Rezidiv nach Transplantation ein Hochrisikotyp laut ELN-Risikoklassifikation; bei 7 (63,6%) der Rezidiv-ALL-Patienten, bei welchen bcr-abl/Philadelphia-Chromosom, Leukozyten über 30.000 sowie ein fehlender Abfall nach Konsolidierung als Hochrisiko gewertet wurde; bei 3 (30,0%) der Rezidiv-CML-Patienten mit Blastenschub als Hochrisikoparameter; bei 1 (33,3%) der MDS-Patienten laut IPSS-/IPSS-R-/WPSS-Score und bei keinem der MPN-Patienten laut DIPSS-/DIPSS-plus-Score (siehe 3.2. Methoden und Datenerwerb).

##### *Verlaufsanalyse*

Es wurde die Unterteilung des weiteren Verlaufs in die folgenden vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Bezüglich des weiteren Verlaufs nach dem Rezidiv lässt sich sagen, dass der größte Teil mit 11 (50,0%) der Hochrisikopatienten einen schlechten Verlauf aufwies und infolge des ersten Rezidivs, der Rezidivtherapie oder infolge eines weiteren Rezidivs verstorben ist. Als Vergleich hierzu verstarben in der Gruppe der Rezidivpatienten mit Standardrisiko sogar 52 Patienten (66,7%) am Rezidiv bzw. dessen Therapie. 4 (18,2%) der Patienten mit Hochrisikokonstellation zeigten einen mäßigen Verlauf bezüglich der Erkrankung, d.h. sie erlitten ein 2. Rezidiv, sind aber nicht an der Erkrankung oder der Rezidivtherapie verstorben (leben oder sind unabhängig vom Rezidiv oder der Rezidivtherapie verstorben). Bei den Patienten mit Standardrisiko

präsentierten 11 Patienten (14,1%) einen solch mäßigen Verlauf. Nur ein Anteil von 7 (31,8%) der Hochrisikopatienten zeigte einen guten bis sehr guten Verlauf, d.h. sie erlitten kein weiteres Rezidiv. Diese Patienten sind noch am Leben (13,6%) oder sind unabhängig vom Rezidiv oder der Rezidivtherapie verstorben (18,2%). In der Gruppe der Patienten mit Standardrisiko konnte ein solch guter bis sehr guter Verlauf nur bei 14 Patienten (17,9%) vermerkt werden.

<i>Verlaufgruppe</i>	<i>Hochrisiko</i>		<i>Standardrisiko</i>	
<i>sehr gut</i>	3	(13,6%)	12	(15,4%)
<i>gut</i>	4	(18,2%)	2	(2,6%)
<i>mäßig</i>	4	(18,2%)	11	(14,1%)
<i>schlecht</i>	11	(50,0%)	52	(66,7%)
<i>lost to follow up</i>	0		1	(1,3%)
<i>gesamt</i>	22 Patienten		78 Patienten	

Tabelle 4 Verlaufsbetrachtung bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100)

### *Univariate Überlebensanalyse*

Auch in den einzelnen Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier war kein signifikanter Unterschied zwischen Hoch- und Standardrisiko der Erkrankung bei ED hinsichtlich des Verlaufs zu erkennen (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.862$ ; OS:  $p=.699$ ; PFS:  $p=.765$ ; TRM:  $p=.766$ ). Die initiale Risikoeinschätzung der Grunderkrankungen (nach den einzelnen Risikoklassifikationen wie ELN, DIPSS u.a., siehe 3.2. Methoden und Datenerwerb) erbringt keinen Einfluss auf den Verlauf im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation. Siehe Abbildung A 15 bis Abbildung A 18: Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100) (Abbildung A 15), Overall Survival bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100) (Abbildung A 16), Progression Free Survival bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100) (Abbildung A 17) und Treatment Related Mortality bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100) (Abbildung A 18), im Anhang.

## **A2 Molekularer Risikofaktor FLT3-ITD positiv unter den AML-Patienten (n=49)**

FLT3-ITD (Interne Tandemduplikation der FLT3-Rezeptortyrosinkinase) gilt bei Mutation als molekularer Pathomechanismus bei AML und wird häufig als Risikofaktor mit einer schlechteren Prognose angesehen.

### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Unter den AML-Patienten im Studienkollektiv (n=49) zeigte sich bei 11 (22,4%) der Rezidiv-AML-Patienten eine FLT3-ITD-Mutation bei Erstdiagnose.

### *Verlaufsanalyse*

Es wurde die Unterteilung des weiteren Verlaufs in die vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Zur Betrachtung des weiteren Verlaufs hinsichtlich des molekularen Risikofaktors FLT3-ITD positiv wurden die 49 rezidierten AML-Patienten mit (11 Patienten) und ohne FLT3-ITD-Mutation (38 Patienten) miteinander verglichen.

Bezüglich des weiteren Verlaufs nach dem Rezidiv lässt sich hierbei sagen, dass der größte Teil mit 9 Patienten (81,8% der Patienten mit FLT3-ITD positiv) einen schlechten Verlauf aufwies und infolge des ersten Rezidivs bzw. dessen Therapie oder infolge eines weiteren Rezidivs bzw. dessen Therapie verstorben ist. Vergleichbar hierzu zeigte sich ein solch schlechter Verlauf bei 28 Patienten (73,7%) der FLT3-ITD negativen Gruppe. Die restlichen 2 Patienten (18,2%) mit FLT3-ITD positiv erlitten kein weiteres Rezidiv und sind bei einem sehr guten Verlauf zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben (9,1%) oder bei einem guten Verlauf unabhängig eines Rezidivs verstorben (9,1%). Die FLT3-ITD negativen Patienten zeigten einen vergleichbaren Anteil an guten und sehr guten Verläufen mit 7 Patienten (18,4%), 6 Patienten davon mit sehr gutem Verlauf (15,8%). Ein mäßiger Verlauf ergibt sich bei 3 der FLT3-ITD negativen Patienten (7,9%) und bei keinem der FLT3-ITD positiven Gruppe. Eine FLT3-ITD Mutation bei Erstdiagnose erbringt geringfügig schlechtere Verläufe (81,8% mit FLT3 positiv zu 73,7% mit FLT3 negativ) ohne statistische Signifikanz beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten (s.u.). Der Anteil an guten und sehr guten Verläufen präsentiert sich jedoch ähnlich (18,2% mit FLT3 positiv zu 18,4% mit FLT3 negativ).

<i>Verlaufsgruppe</i>	<i>FLT3 positiv</i>	<i>FLT3 negativ</i>
<i>sehr gut</i>	1 (9,1%)	6 (15,8%)
<i>gut</i>	1 (9,1%)	1 (2,6%)
<i>mäßig</i>	0	3 (7,9%)
<i>schlecht</i>	9 (81,8%)	28 (73,7%)
<i>gesamt</i>	11 AML-Patienten	38 AML-Patienten

Tabelle 5 Verlaufsbetrachtung bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49)

### *Univariate Überlebensanalyse*

Beim Vergleich der verschiedenen Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier zeigt sich kein signifikanter Unterschied der FLT3-ITD positiven Gruppe zur negativen Gruppe (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.433$ ; OS:  $p=.752$ ; PFS:  $p=.944$ ; TRM:  $p=.808$ ). Siehe Abbildung A 19 bis Abbildung A 22: Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49) (Abbildung A 19), Overall Survival bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49) (Abbildung A 20), Progression Free Survival bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49) (Abbildung A 21) und Treatment Related Mortality bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49) (Abbildung A 22), im Anhang.

### **B Remissionsstatus vor der Transplantation**

Der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation als möglicher Einflussfaktor auf die Zeitspanne bis zum Rezidiv sowie den Verlauf im Rezidiv stellt einen wichtigen Aspekt der Untersuchung dar. Eine Transplantation in Remission war möglich, wenn sich der Patient im Ansprechen nach initialer Chemotherapie (erste Komplettremission, 1. CR) oder in Remission nach stattgehabtem Rezidiv ( $\geq 2$ . Komplettremission, 2.CR) befand. Konnte zum Zeitpunkt der Transplantation keine Remission erzielt werden, wurden die Patienten in partieller Remission (Lymphome) oder in refraktärem Zustand transplantiert.

## **Betrachtung des Studienkollektivs (n=100)**

### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Betrachtet man im Studienkollektiv der 100 rezidierten Patienten (n=100) den Remissionsstatus vor der Transplantation, so erkennt man, dass 40 Patienten (40%) in erster Komplettremission (1. CR) transplantiert wurden, währenddessen sich 16 Patienten (16%) in Remission nach stattgehabtem Rezidiv befanden ( $\geq$  2. CR). 36 Patienten (36%) waren zum Zeitpunkt ihrer Transplantation refraktär und 8 Patienten (8%) wurden in partieller Remission (PR) transplantiert.

### *Verlaufsanalyse*

Es wurde die Unterteilung des weiteren Verlaufs in die vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Im weiteren Verlauf zeigt sich in der Gruppe der Patienten, die in 1. CR transplantiert wurden, dass 23 Patienten (57,5%) einen schlechten Verlauf aufwiesen, indem sie entweder direkt am Rezidiv oder an einem weiteren Rezidiv, bzw. dessen Therapie verstorben sind. 8 Patienten (20,0%) zeigten einen mäßigen Verlauf und litten zwar an einem weiteren Rezidiv, lebten jedoch noch, oder sind unabhängig dessen verstorben. Nur bei 5 Patienten (12,5%) konnte ein guter Verlauf vermerkt werden, da sie kein weiteres Rezidiv hatten und unabhängig von einem Rezidiv verstorben sind und bei 4 Patienten (10,0%) sogar ein sehr guter Verlauf, falls sie zum Studienende noch am Leben waren.

Von den Patienten, die in  $\geq$  2. CR vor der Transplantation waren, zeigten 7 Patienten (43,8%) einen schlechten Verlauf, 3 Patienten (18,8%) einen mäßigen Verlauf und 6 Patienten (37,5%) einen sehr guten Verlauf.

Bei den Patienten, die refraktär transplantiert wurden, wiesen 29 Patienten (80,6%) einen schlechten Verlauf auf, ein Patient (2,8%) einen mäßigen Verlauf, ein Patient (2,8%) einen guten Verlauf und 4 Patienten (11,1%) einen sehr guten Verlauf. Bei einem Patienten (2,8%) der Gruppe der refraktären Patienten konnte der weitere Verlauf aufgrund fehlender Daten nicht ermittelt werden.

Bei den Patienten, die in PR transplantiert wurden, zeigten 4 Patienten (50,0%) einen schlechten Verlauf, 3 Patienten (37,5%) einen mäßigen Verlauf und ein Patient (12,5%) einen sehr guten Verlauf.



Verlaufsgruppe	1. CR	> / = 2. CR	refraktär	PR
sehr gut	4 (10,0%)	6 (37,5%)	4 (11,1%)	1 (12,5%)
gut	5 (12,5%)	0	1 (2,8%)	0
mäßig	8 (20,0%)	3 (18,8%)	1 (2,8%)	3 (37,5%)
schlecht	23 (57,5%)	7 (43,8%)	29 (80,6%)	4 (50,0%)
lost to follow up	0	0	1 (2,8%)	0
gesamt	40 Patienten	16 Patienten	36 Patienten	8 Patienten

Tabelle 6 Verlaufsbetrachtung bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100)

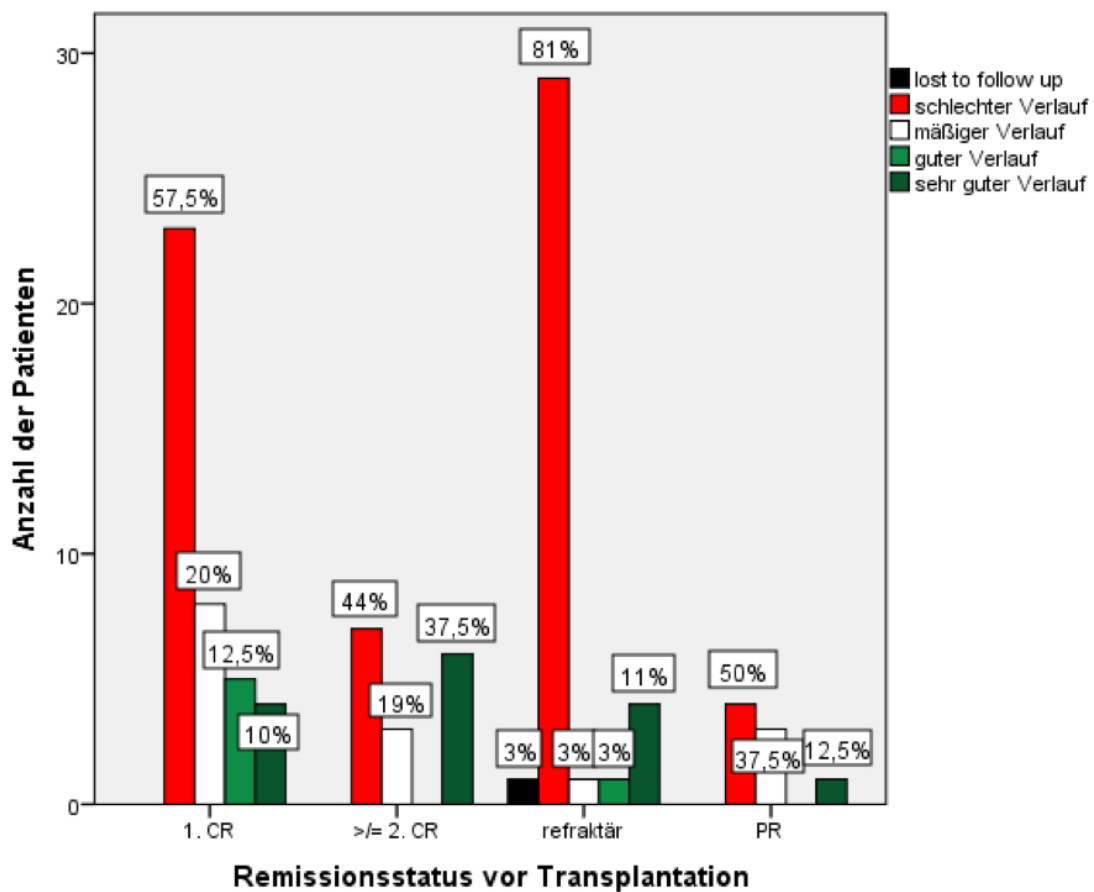


Abbildung 11 Verlaufsbetrachtung bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100)

### *Univariate Überlebensanalyse*

In der Analyse nach Kaplan-Meier zeigt sich bei Betrachtung des Studienkollektivs (n=100) kein signifikanter Einfluss der verschiedenen Remissionsstatus auf die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv, PFS und TRM (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.717$ ; PFS:  $p=.209$ ; TRM:  $p=.262$ ). Siehe Abbildung A 23 bis Abbildung A 25: Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100) (Abbildung A 23), Progression Free Survival bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100) (Abbildung A 24) und Treatment Related Mortality bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100) (Abbildung A 25), im Anhang.

Auf das OS hingegen ist der Remissionsstatus als Einflussfaktor signifikant (Log-Rank-Test für OS:  $p=.027$ ). Das mediane OS ab Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation liegt bei Transplantation in 1. CR bei 226 Tagen (KI Median 68-384) (Mittelwert 2047 Tage), in  $\geq 2$ . CR bei 923 Tagen (KI Median konnte nicht berechnet werden) (Mittelwert 2017 Tage), bei refraktärer Erkrankung am schlechtesten bei 151 Tagen (KI Median 19-283) (Mittelwert 682 Tage) und bei Transplantation in PR am besten bei 4240 Tagen (KI Median konnte nicht berechnet werden) (Mittelwert 2295 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-OS im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation ergibt für Patienten mit Transplantation in 1.CR eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 32%, in  $\geq 2$ . CR von 72%, bei refraktärer Erkrankung von 20% und bei Transplantation in PR von 51%. Wie bereits anzunehmen war, zeigt sich, dass Patienten, die mit refraktärer Erkrankung transplantiert wurden, das schlechteste Überleben und die schlechtesten weiteren Verläufe erbrachten. Interessant erscheint das Ergebnis, dass Patienten, die in  $\geq 2$ . CR transplantiert wurden, einen Überlebensvorteil gegenüber einer Transplantation in 1. CR aufwiesen. Eine Transplantation in partieller Remission (PR) erbringt fast ähnlich gute Werte wie eine Transplantation in 1. CR. Da eine PR definitionsgemäß nur für bestimmte Erkrankungen, wie beispielsweise Lymphome, in Frage kam, nicht jedoch für die größte Patientensubgruppe mit AML als Grunderkrankung, wurde diese Gruppe im Folgenden nochmal gesondert betrachtet.

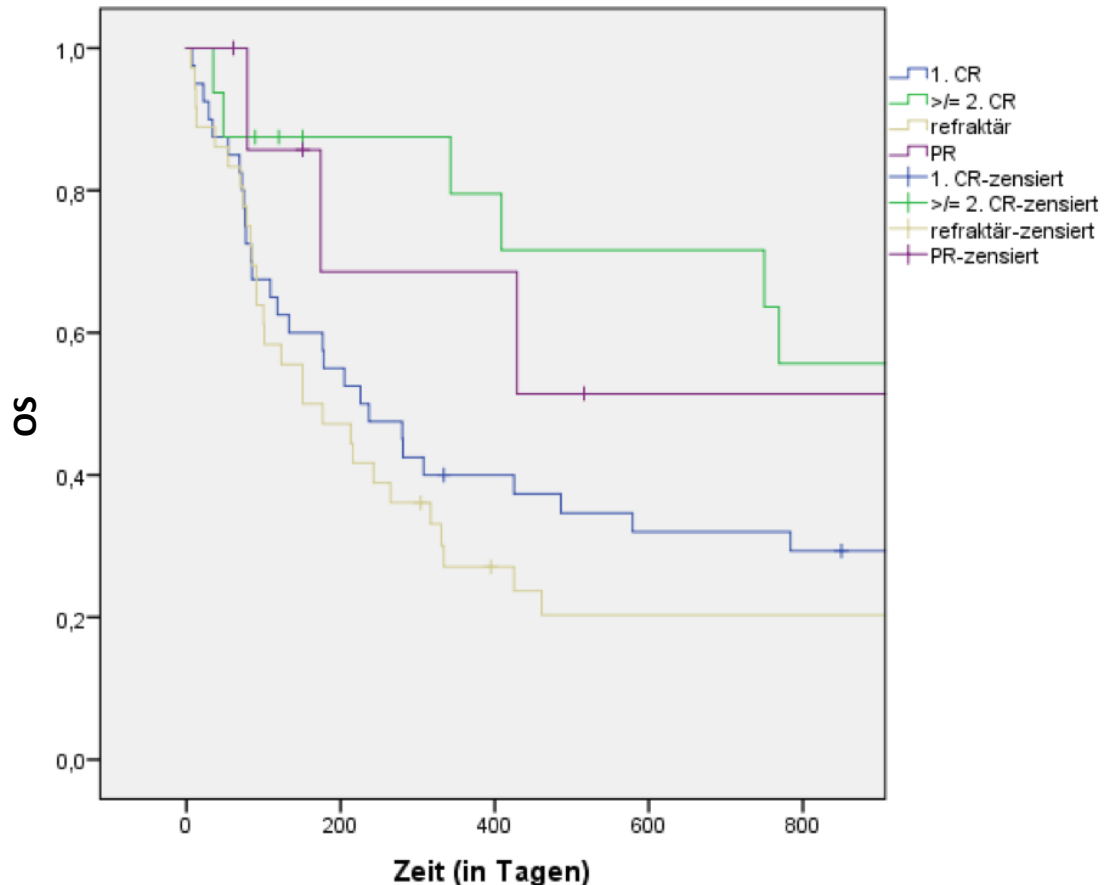


Abbildung 12 Overall Survival bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100)

### Betrachtung der AML-Patienten des Studienkollektivs (n=49)

#### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Wird nun die größte Patientensubgruppe mit AML als Grunderkrankung (49 Patienten, 49% der rezidierten Patienten des Studienkollektivs, n = 49) gesondert bezüglich des Remissionsstatus vor Transplantation betrachtet, so ergibt sich, dass 23 Patienten (46,9%) im Ansprechen nach initialer Chemotherapie in Remission (1.CR) transplantiert wurden, währenddessen sich 9 Patienten (18,4%) in Remission nach stattgehabtem Rezidiv befanden ( $\geq 2$ . CR). 17 Patienten (34,7%) waren zum Zeitpunkt ihrer Transplantation refraktär. Eine Transplantation in partieller Remission (PR) war bei AML definitionsgemäß nicht möglich (siehe 3.2. Methoden und Datenerwerb).

## Verlaufsanalyse

Es wurde die Unterteilung des weiteren Verlaufs in die vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Im weiteren Verlauf zeigt sich in der Gruppe der Patienten, die in 1. CR transplantiert wurden, dass 17 Patienten (73,9%) einen schlechten Verlauf aufwiesen, indem sie entweder direkt am Rezidiv oder an einem weiteren Rezidiv, bzw. dessen Therapie verstorben sind. 2 Patienten (8,7%) zeigten einen mäßigen Verlauf und litten zwar an einem weiteren Rezidiv, lebten jedoch noch, oder sind unabhängig dessen verstorben. Nur bei 2 Patienten (8,7%) konnte ein guter Verlauf vermerkt werden, da sie kein weiteres Rezidiv hatten und unabhängig von einem Rezidiv verstorben sind und bei weiteren 2 Patienten (8,7%) ein sehr guter Verlauf, wenn sie zum Studienende noch am Leben waren.

Von den Patienten, die in  $\geq 2$ . CR vor der Transplantation waren, zeigten 4 Patienten (44,4%) einen schlechten Verlauf, 1 Patient (11,1%) einen mäßigen Verlauf und 4 Patienten (44,4%) einen sehr guten Verlauf.

Bei den Patienten, die refraktär transplantiert wurden, wies der Großteil mit 16 Patienten (94,1%) einen schlechten Verlauf auf, kein Patient einen mäßigen oder guten Verlauf und 1 Patient (5,9%) einen sehr guten Verlauf.

<i>Verlaufsgruppe</i>	<i>1. CR</i>	<i>&gt; / = 2. CR</i>	<i>refraktär</i>
<i>sehr gut</i>	2 (8,7%)	4 (44,4%)	1 (5,9%)
<i>gut</i>	2 (8,7%)	0	0
<i>mäßig</i>	2 (8,7%)	1 (11,1%)	0
<i>schlecht</i>	17 (73,9%)	4 (44,4%)	16 (94,1%)
<i>gesamt</i>	23 Patienten	9 Patienten	17 Patienten

Tabelle 7 Verlaufsbetrachtung bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49)

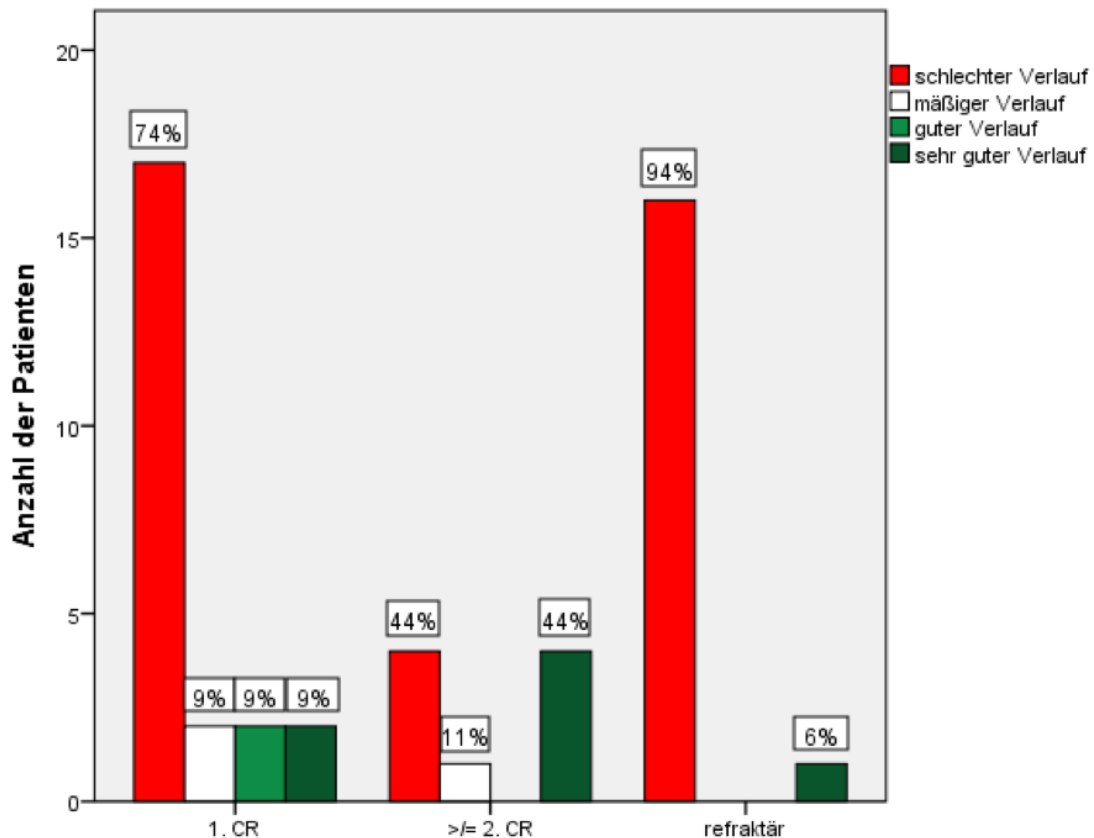


Abbildung 13 Verlaufsbeurteilung bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49)

### Univariate Überlebensanalyse

In der Analyse nach Kaplan-Meier zeigt sich bei der alleinigen Betrachtung der AML-Patienten des Studienkollektivs (n=49) ebenfalls kein signifikanter Einfluss der verschiedenen Remissionsstatus auf die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv und TRM (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.421$ ; TRM:  $p=.318$ ). Siehe Abbildung A 26 und Abbildung A 27: Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49) (Abbildung A 26) und Treatment Related Mortality bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49) (Abbildung A 27), im Anhang.

Auf das OS und das PFS hingegen ist der Remissionsstatus als Einflussfaktor signifikant bzw. annähernd signifikant (Log-Rank-Test für OS:  $p=.060$ ; PFS:  $p=.050$ ). Das mediane OS im Rezidiv liegt bei den AML-Patienten nach Transplantation in 1. CR bei 177 Tagen (KI Median 69-285) (Mittelwert 471 Tage) und bei refraktärer Erkrankung am schlechtesten bei 123 Tagen (KI Median 0-287) (Mittelwert 404

Tage). Bei einer Transplantation in  $\geq 2$ . CR ist eine Berechnung des Medianwertes nicht möglich, da zum Zeitpunkt des Studienendes noch mehr als 50% der Patienten am Leben waren (Mittelwert 1463 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-OS im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation ergibt für die AML-Patienten mit Transplantation in 1.CR eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 15%, in  $\geq 2$ . CR am besten von 65% und bei refraktärer Erkrankung von 12%.

Das mediane PFS im Rezidiv liegt bei den AML-Patienten nach Transplantation in 1. CR bei 92 Tagen (KI Median 54-130) (Mittelwert 341 Tage), in  $\geq 2$ . CR bei 875 Tagen (KI Median 0-1823) (Mittelwert 1219 Tage), bei refraktärer Erkrankung vergleichbar zu 1.CR bei 91 Tagen (KI Median 74-108) (Mittelwert 269 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-PFS im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation ergibt für die Transplantation in 1.CR eine progressionsfreie 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 10%, in  $\geq 2$ . CR am besten von 65% und bei refraktärer Erkrankung am schlechtesten von 6%.

Auch bei der gesonderten Betrachtung der AML-Patienten zeigt sich, dass Patienten, die mit refraktärer Erkrankung transplantiert wurden, das schlechteste Überleben im Rezidiv und die schlechtesten weiteren Verläufe erbrachten. Erstaunlicherweise ergab die Analyse der AML-Patienten in 1. CR ähnlich schlechte Ergebnisse bei den Verläufen, OS und PFS, wie eine Transplantation mit refraktärer Erkrankung. Patienten, die in  $\geq 2$ . CR transplantiert wurden, wiesen bei den AML-Rezidivpatienten einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber einer Transplantation in 1. CR auf. Eine Erklärung für diese Ergebnisse bei den AML-Patienten könnte man durch das mögliche Vorliegen einer genetischen Hochrisikokonstellation oder des molekularen Risikofaktors FLT3-ITD positiv annehmen. Da der Vergleich der verschiedenen Überlebenswahrscheinlichkeiten und Verläufe jedoch keinen signifikanten Unterschied der FLT3-ITD positiven Gruppe/Hochrisikogruppe zur negativen Gruppe/Standardrisiko erbrachte (siehe 4.3.2 A1 Genetische Hochrisikokonstellation und A2 Molekularer Risikofaktor FLT3-ITD positiv unter den AML-Patienten) erscheint dies eher unwahrscheinlich.

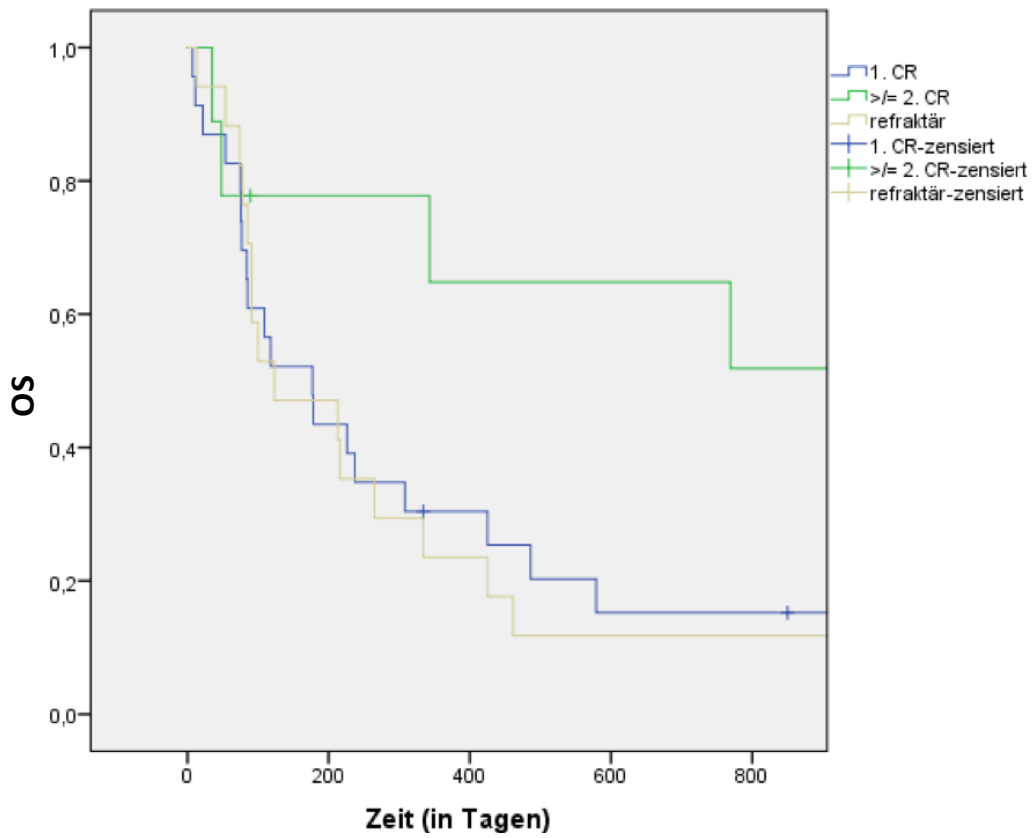


Abbildung 14 Overall Survival bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49)

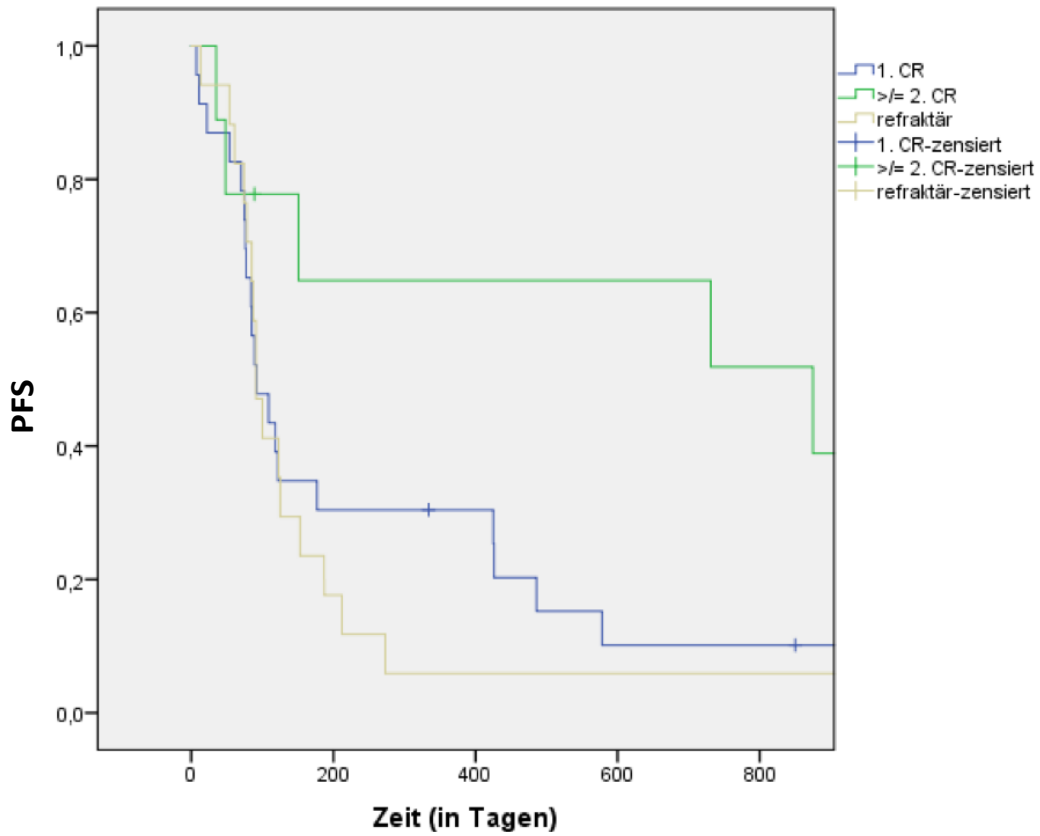


Abbildung 15 Progression Free Survival bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49)

## **C Vorgegangene autologe Transplantation**

Bei bestimmten Grunderkrankungen, insbesondere beim Multiplem Myelom und Lymphom, ist eine vorgegangene autologe Transplantation als Therapieversuch vor allogener Transplantation häufig.

### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Bei der Betrachtung des Studienkollektivs (n=100) ist bei 24 (24%) der Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung eine autologe Transplantation als kurativer Therapieversuch der allogenen Transplantation vorgegangen (bei 14 der Patienten mit MM, 9 der Patienten mit Lymphom und bei 1 Patient mit AML).

### *Univariate Überlebensanalyse*

Im Rahmen der Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier zeigt sich bei den 100 Patienten des Studienkollektivs – unabhängig von der Grunderkrankung - eine vorgegangene autologe Transplantation nicht als signifikanter Risikofaktor (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.178$ ; OS:  $p=.790$ ; PFS:  $p=.370$ ; TRM:  $p=.297$ ). Siehe Abbildung A 28 bis Abbildung A 31: Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich vorgegangener autologer Transplantation (n=100) (Abbildung A 28), Overall Survival bezüglich vorgegangener autologer Transplantation (n=100) (Abbildung A 29), Progression Free Survival bezüglich vorgegangener autologer Transplantation (n=100) (Abbildung A 30) und Treatment Related Mortality bezüglich vorgegangener autologer Transplantation (n=100) (Abbildung A 31), im Anhang.

#### **4.4 Betrachtung möglicher transplantationsassoziierter Einflussgrößen auf den Zeitpunkt des Rezidivs und den weiteren Verlauf im Rezidiv im Studienkollektiv (n=100)**

Als transplantationsassoziierte Einflussgrößen werden die Stammzellquelle (Knochenmark (KM) vs. periphere Blutstammzellen (PBSZT) und HLA-identer Spender vs. HLA-Mismatch-Spender, sowie die Konditionierungstherapie (myeloablative Konditionierung (MAC) vs. dosisreduzierte Konditionierung (RIC) inklusive der Art der T-Zell-Depletion) betrachtet.



## **A1 Stammzellquelle (KM vs. PBSZT)**

### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Anhand der Stammzellquelle lässt sich das betrachtete Kollektiv der 100 Patienten in KM- oder PBSZT-transplantierte Patienten einteilen. 92 Patienten des Studienkollektivs (92%) wurden mittels peripherer Blutstammzellen transplantiert, die restlichen 8 Patienten (8%) mittels Knochenmark-Stammzellen.

### *Univariate Überlebensanalyse*

Bei der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigt sich die Stammzellquelle aus KM oder PBSZT weder bei der Zeit zwischen Transplantation und Rezidiv, noch bei OS oder PFS als signifikanter Einflussfaktor (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.236$ ; OS:  $p=.551$ ; PFS:  $p=.575$ ). Siehe Abbildung A 32 bis Abbildung A 34: Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Stammzellquelle ( $n=100$ ) (Abbildung A 32), Overall Survival bezüglich Stammzellquelle ( $n=100$ ) (Abbildung A 33) und Progression Free Survival bezüglich Stammzellquelle ( $n=100$ ) (Abbildung A 34), im Anhang. Bei der TRM war keine statistische Berechnung möglich, da bei den KM-transplantierten Patienten kein Patient im Rahmen der Therapie verstorben ist und somit alle zensiert wurden. Siehe Abbildung A 35: Treatment Related Mortality bezüglich Stammzellquelle ( $n=100$ ) (Abbildung A 35), im Anhang.

## **A2 Spendersituation bezüglich der HLA-Kompatibilität**

### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Anhand der Spendersituation lässt sich das Studienkollektiv der 100 Patienten in HLA-ident- oder nicht-HLA-ident-transplantierte Patienten einteilen. Der Großteil der 100 Patienten mit 72 Patienten (72%) hatte einen HLA-identen (in 10 von 10 HLA-Merkmalen übereinstimmenden) Spender und nur 28 Patienten (28%) hatten Spender mit mindestens einem HLA-mismatch.

### *Univariate Überlebensanalyse*

Im Rahmen der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigt sich auch die HLA-Identität des Transplantats ohne signifikanten Einfluss auf die Zeitspanne Tx-Rezidiv, OS, PFS oder TRM (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.193$ ; OS:  $p=.328$ ; PFS:  $p=.444$ ; TRM:  $p=.603$ ). Siehe Abbildung A 36 bis Abbildung A 39:

Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich der HLA-Kompatibilität (Abbildung A 36), Overall Survival bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100) (Abbildung A 37), Progression Free Survival bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100) (Abbildung A 38) und Treatment Related Mortality bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100) (Abbildung A 39), im Anhang.

## **B Konditionierungstherapie**

### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Bezüglich der Konditionierung wurde anhand der einzelnen Protokolle die Einteilung in myeloablative Konditionierung (MAC) und intensitätsreduzierte bzw. nichtmyeloablative Konditionierung (zusammengefasst zu RIC) vorgenommen. In einer weiteren Unterteilung wurde darüber hinaus das FLAMSA-Regime einzeln betrachtet (MAC/RIC/FLAMSA). Bei der Einteilung nach MAC und RIC wurde FLAMSA zu RIC hinzugezählt. Hierbei zeigte sich, dass 54 Patienten (54%) eine MAC, 39 Patienten (39%) eine RIC und 7 Patienten (7%) eine Konditionierung nach dem FLAMSA-Regime erhalten haben. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Protokolle ließ sich feststellen, dass 37 Patienten (37%) myeloablativ (MAC) im Sinne einer Ganzkörperbestrahlung mit 8-12 Gray behandelt wurden und 17 Patienten (17%) durch eine alleinige Chemotherapie basierend auf dem Zytostatikum Busulfan/Treosulfan, jeweils in Verbindung mit Cyclophosphamid. Das intensitätsreduzierte Regime (RIC) umfasste niedrig dosierte Bestrahlung und/oder verschiedene niedrig dosierte Chemotherapien. Die zusätzliche T-Zell-Depletion wurde bei den intensitätsreduzierten Protokollen nochmal unterteilt in die T-Zell-Depletion basierend auf dem humanisierten CD52-Antikörper Alemtuzumab (Campath), welche bei 25 Patienten (25%) angewandt wurde, und die T-Zell-Depletion durch ATG, welche bei insgesamt 10 Patienten (10%) Verwendung fand. Das FLAMSA-Regime, als Sonderform der intensitätsreduzierten Konditionierung, wurde bei 7 Patienten (7%) angewandt.

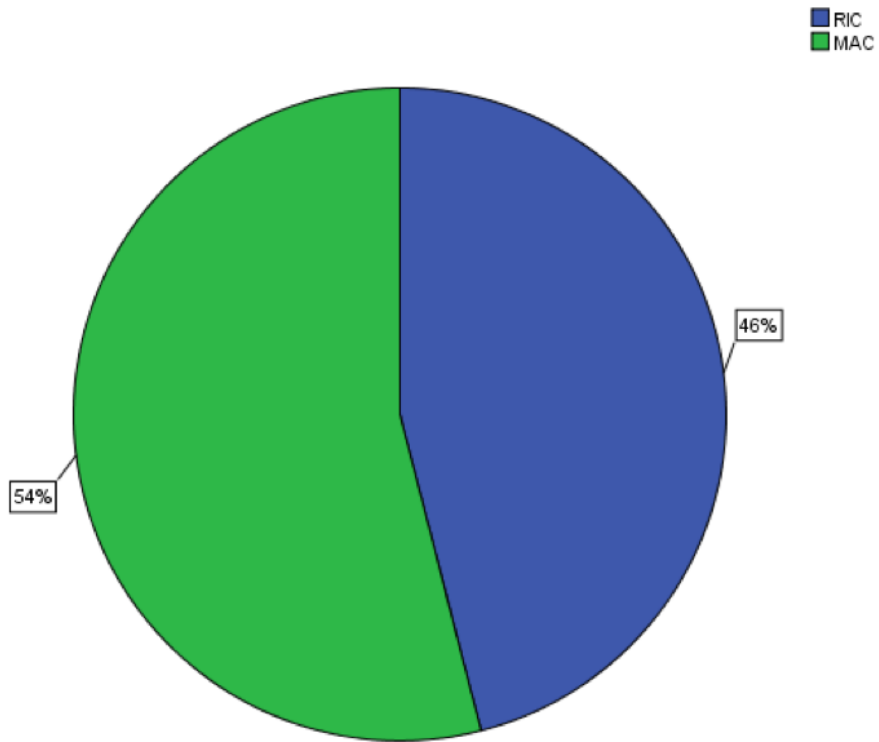


Abbildung 16 Verteilung der Konditionierungsregime MAC/RIC (n=100)

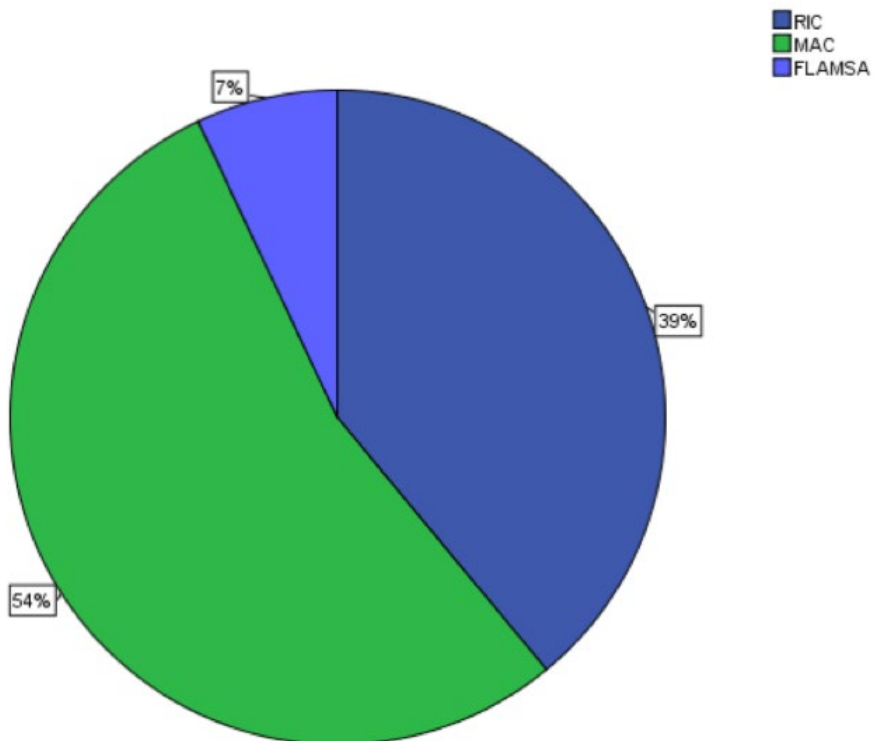


Abbildung 17 Verteilung der Konditionierungsregime MAC/RIC/FLAMSA (n=100)

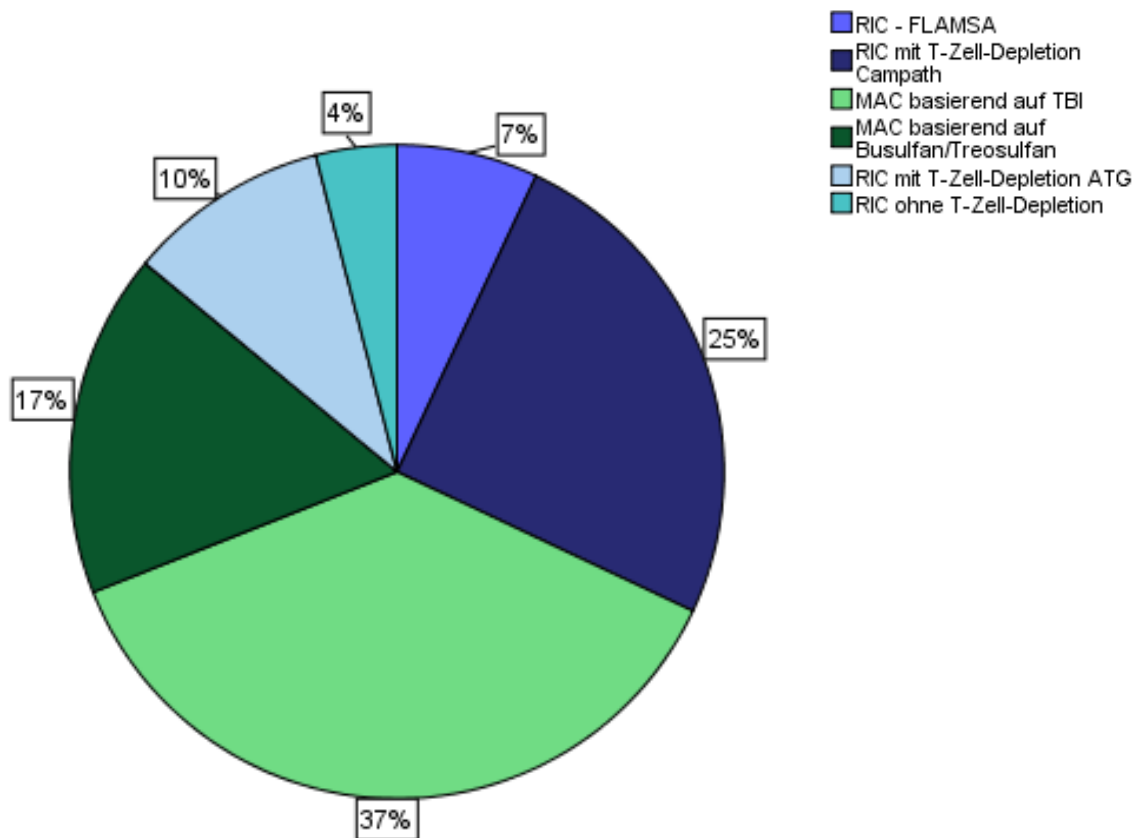


Abbildung 18 Unterteilung der Konditionierungsregime nach Protokoll (n=100)

### *Univariate Überlebensanalyse*

Bezüglich der Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv zeigt sich mittels der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MAC und RIC, mit weniger Frührezidiven bei MAC (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.029$ ). Wird die Konditionierung mittels FLAMSA-Regime gesondert betrachtet und MAC, RIC und FLAMSA-Regime verglichen, so ist der Unterschied der Zeitspanne mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse knapp nicht mehr signifikant, ebenfalls mit weniger Frührezidiven bei MAC (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.090$ ).

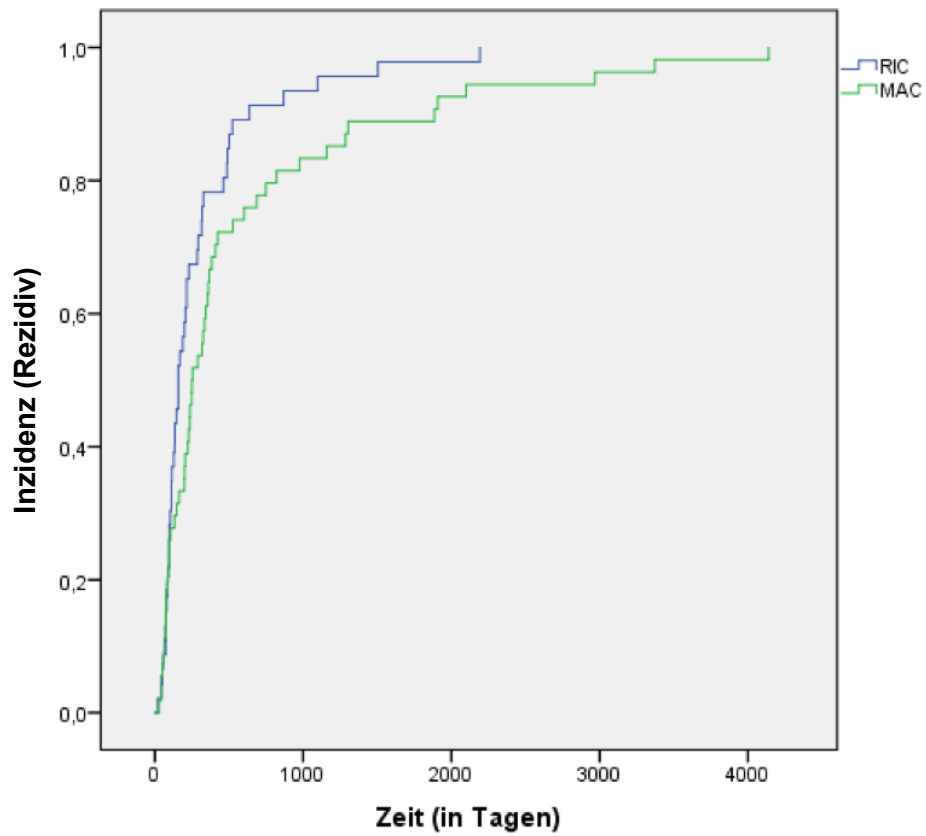


Abbildung 19 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) (n=100)

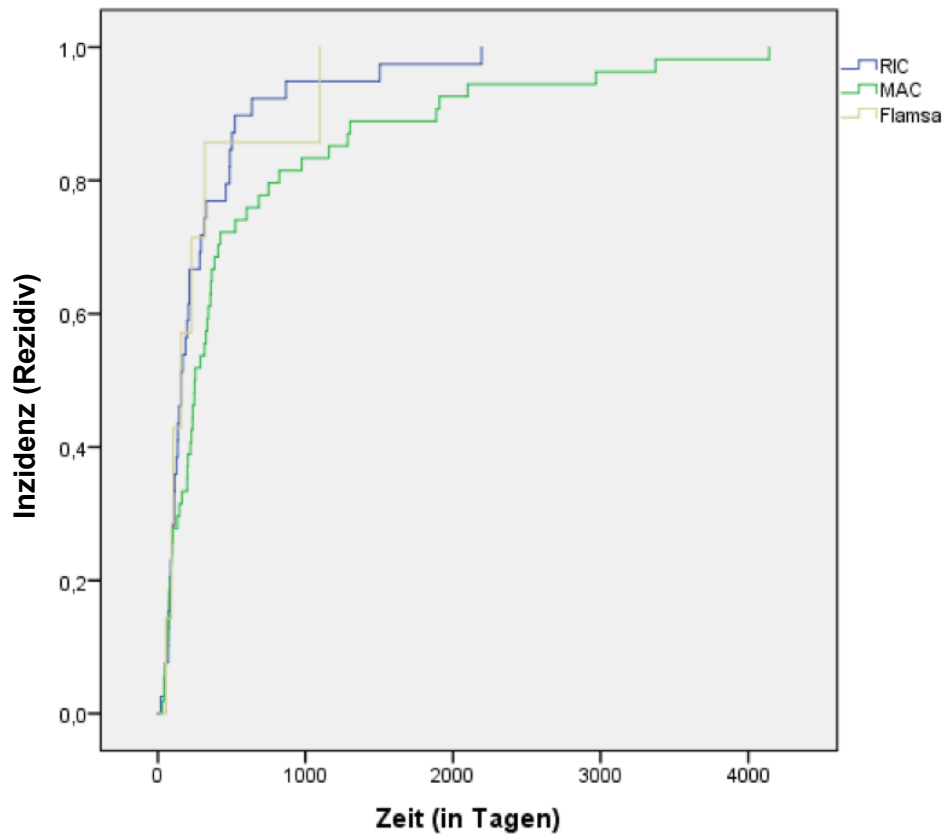


Abbildung 20 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Konditionierung (MAC/RIC/FLAMSA-Regime) (n=100)

Das OS, PFS und die TRM im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation werden hingegen nicht von einer vorherigen myeloablativen oder intensitätsreduzierten/nichtmyeloablativen Konditionierung signifikant beeinflusst (Log-Rank-Test für OS:  $p=.325$ ; PFS:  $p=.184$ ; TRM:  $p=.973$ ). Siehe Abbildung A 40 bis Abbildung A 42: Overall Survival bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) ( $n=100$ ) (Abbildung A 40), Progression Free Survival bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) ( $n=100$ ) (Abbildung A 41) und Treatment Related Mortality bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) ( $n=100$ ) (Abbildung A 42), im Anhang.

Es konnte außerdem in der weiteren Analyse kein signifikanter Einfluss einer zusätzlichen T-Zell-Depletion auf das OS, PFS, die TRM oder auf die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv festgestellt werden (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.771$ , OS:  $p=.238$ ; PFS:  $p=.680$ ; TRM:  $p=.565$ ).

#### **4.5 Untersuchung der Zeitspanne Transplantation – Rezidiv**

Ein besonders wichtiges Merkmal ist die Zeitspanne zwischen der Transplantation und dem ersten Rezidiv, da frühe Rezidive mit einem schlechteren Verlauf verbunden sein können. Der Zeitpunkt des Rezidivs nach der Transplantation wurde im Folgenden zunächst am gesamten Studienkollektiv ( $n=100$ ) in Abhängigkeit der jeweiligen Grunderkrankung untersucht. Außerdem wurde eine zusammenfassende Betrachtung der einzelnen univariaten Überlebensanalysen der bereits genannten möglichen Einflussgrößen auf diese Zeitspanne beim gesamten Studienkollektiv ( $n=100$ ) vorgenommen. Die akuten Leukämien wurden darüber hinaus - als häufigster Transplantationsgrund - bezüglich dieser möglichen Einflussgrößen gesondert betrachtet.

##### **4.5.1 Zeitspanne Transplantation – Rezidiv im Studienkollektiv ( $n=100$ )**

###### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Die Patienten mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation wurden in 5 Kohorten unterteilt: bei 27 (27%) Patienten trat das Rezidiv in weniger als 100 Tagen nach Transplantation auf. 17 (17%) Patienten rezidierten innerhalb von 100 bis 199 Tagen und 27 Patienten (27%) innerhalb von 200-365 Tagen. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten trat das Rezidiv erst innerhalb von 1 bis 2 Jahren (13 Patienten,

13%) oder nach mehr als 2 Jahren (16 Patienten, 16%) auf. Der Medianwert der Zeit zwischen Transplantation und erstem Rezidiv liegt beim gesamten Studienkollektiv der 100 Patienten bei 215 Tagen (KI Median 172-258) (Mittelwert 463 Tage).

Betrachtet man den Medianwert der Zeit zwischen Transplantation und erstem Rezidiv gesondert für die einzelnen Grunderkrankungen, so ergibt sich für die 49 AML-Patienten ein Median von 204 Tagen (KI Median 126-282) (Mittelwert 428 Tage), für die 4 MDS- oder MPN-Patienten ein Median von 502 Tagen (KI Median 0-1426) (Mittelwert 1010 Tage), für die 10 CML-Patienten ein Median von 638 Tagen (KI Median 68-1208) (Mittelwert 907 Tage), für die 11 ALL-Patienten ein Median von 133 Tagen (KI Median 64-202) (Mittelwert 213 Tage), für die 15 MM-Patienten ein Median von 208 Tagen (KI Median 123-293) (Mittelwert 274 Tage), für die 10 Lymphom-Patienten ein Median von 128 Tagen (KI Median 54-202) (Mittelwert 368 Tage) und für den einen Patienten mit nicht-näher-klassifizierter Erkrankung ein Median von 2099 Tagen (Mittelwert 2099 Tage), wobei dieser nicht verwertbar ist, da diese Gruppe nur aus einem Patienten bestand.

Es zeigt sich, dass insbesondere die akuten Leukämien (AML/ALL) mit einer kürzeren Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv assoziiert sind. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der medianen Zeitspanne in Tagen erbrachten die Lymphome und gesondert betrachtet das Multiple Myelom (MM). Bei den Grunderkrankungen CML sowie MDS oder MPN konnte eine deutlich längere Zeitspanne vermerkt werden.

<i>Grunderkrankung</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>Medianwert (in Tagen)</i>	<i>Standardfehler Median</i>	<i>KI Median (in Tagen)</i>	<i>Mittelwert (in Tagen)</i>	<i>Standardfehler Mittelwert</i>
<i>AML</i>	49	204	40	126-282	428	106
<i>MDS/MPN</i>	4	502	472	0-1426	1010	363
<i>CML</i>	10	638	291	68-1208	907	323
<i>ALL</i>	11	133	35	64-202	213	51
<i>MM</i>	15	208	43	123-293	274	60
<i>Lymphom</i>	10	128	38	54-202	368	207
<i>nicht-näher-klassifiziert</i>	1	2099	-	-	2099	-

Tabelle 8 Zeitspanne Transplantation – Rezidiv bezüglich Grunderkrankung (n=100)

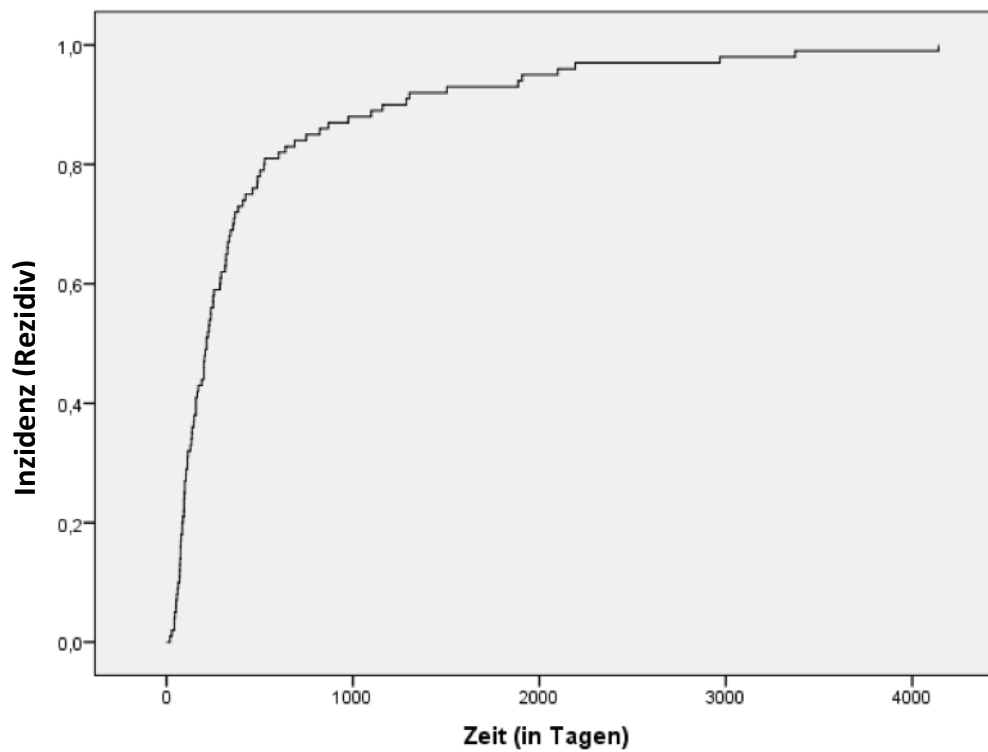


Abbildung 21 Kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Zeitspanne Transplantation - Rezidiv im Studienkollektiv (n=100)

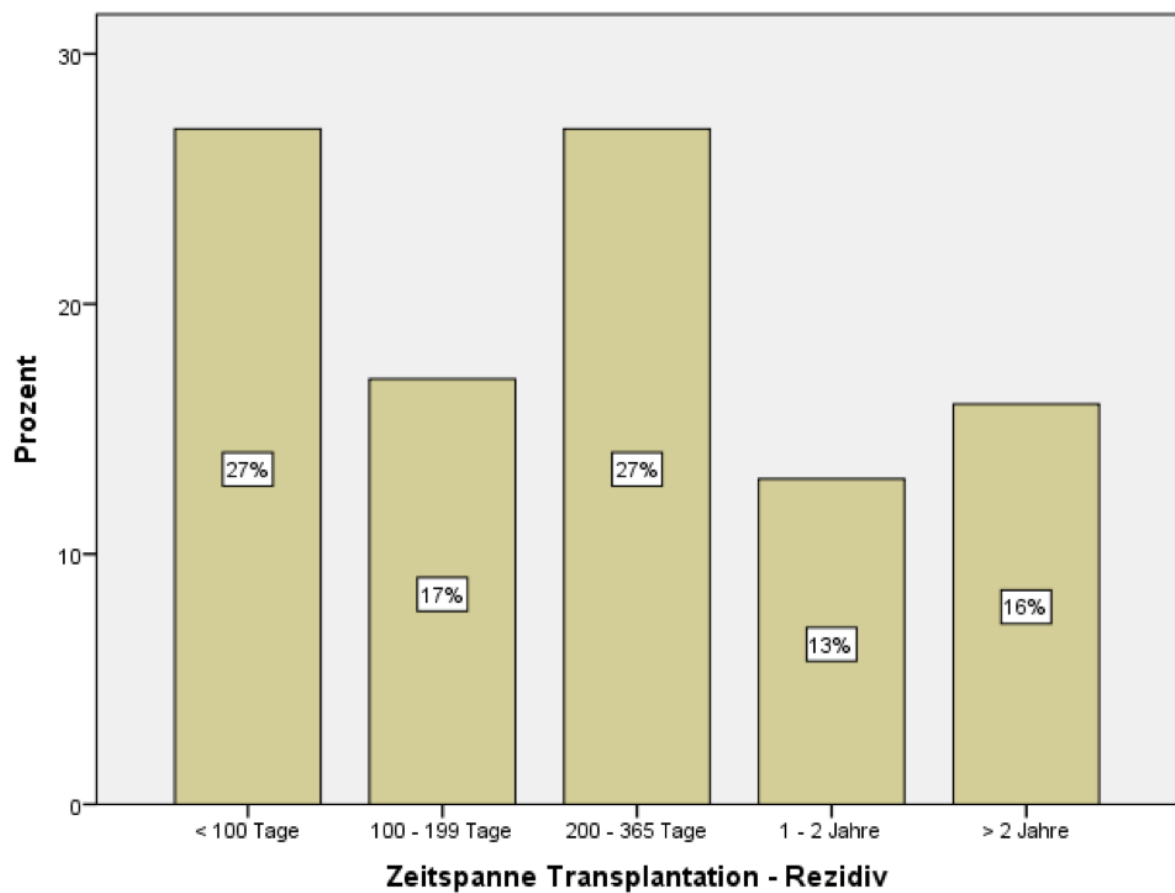


Abbildung 22 Verteilung der Zeitspanne Transplantation - Rezidiv im Studienkollektiv (n=100)



### *Verlaufsanalyse*

Es wurde die Unterteilung des weiteren Verlaufs in die vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Betrachtet man nun den weiteren Verlauf dieser Patienten, so zeigt sich, dass von den 27 Patienten, die bereits innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation rezidierten, der größte Teil mit 25 Patienten (92,6%) einen schlechten Verlauf aufwies und aufgrund eines Rezidivs oder der Therapie verstarb. Nur 2 Patienten (7,4%) zeigten einen guten bis sehr guten Verlauf und waren ohne weiteres Rezidiv noch am Leben oder sind unabhängig eines Rezidivs verstorben.

Von den 17 Patienten, die ein Rezidiv innerhalb von 100-199 Tagen nach Transplantation erlitten, wiesen 13 Patienten (76,5%) einen schlechten Verlauf und nur 4 Patienten (23,5%) einen sehr guten Verlauf auf.

Bei den 27 Patienten, bei welchen das Rezidiv innerhalb von 200-365 Tagen auftrat, zeigte sich im weiteren Verlauf bei 15 Patienten (55,5%) ein schlechter Verlauf, bei 4 Patienten (14,8%) ein mäßiger Verlauf, bei 3 Patienten (11,1%) ein guter Verlauf und bei den restlichen 4 Patienten (14,8%) ein sehr guter Verlauf. Bei einem Patienten dieser Gruppe konnte der weitere Verlauf aufgrund fehlender Daten nicht beobachtet werden.

Der Verlauf der Patienten, die nach 1 bis 2 Jahren rezidierten, ließ sich bei 6 Patienten (46,2%) als schlecht, bei 5 Patienten (38,5%) als mäßig, bei einem Patienten (7,7%) als gut und bei einem Patienten (7,7%) als sehr gut beschreiben.

Bei den 16 Patienten, die erst nach mehr als 2 Jahren ein Rezidiv erlitten, zeigten nur 4 Patienten (25,0%) einen schlechten Verlauf, währenddessen 6 Patienten (37,5%) einen mäßigen und ein Patient (6,3%) einen guten Verlauf aufwies. In dieser Gruppe ließ sich bei 5 Patienten (31,3%) ein sehr guter Verlauf beobachten. Dies entspricht dem größten Anteil der Gruppen an einem sehr guten weiteren Verlauf.

Verlaufsgruppe	< 100 Tage	100-199 Tage	200-365 Tage	1-2 Jahre	> 2 Jahre
sehr gut	1 (3,7%)	4 (23,5%)	4 (14,8%)	1 (7,7%)	5 (31,3%)
gut	1 (3,7%)	0	3 (11,1%)	1 (7,7%)	1 (6,3%)
mäßig	0	0	4 (14,8%)	5 (38,5%)	6 (37,5%)
schlecht	25 (92,6%)	13 (76,5%)	15 (55,5%)	6 (46,2%)	4 (25,0%)
lost to follow up	0	0	1 (3,7%)	0	0
gesamt	27 Patienten	17 Patienten	27 Patienten	13 Patienten	16 Patienten

Tabelle 9 Verlaufsbetrachtung bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100)

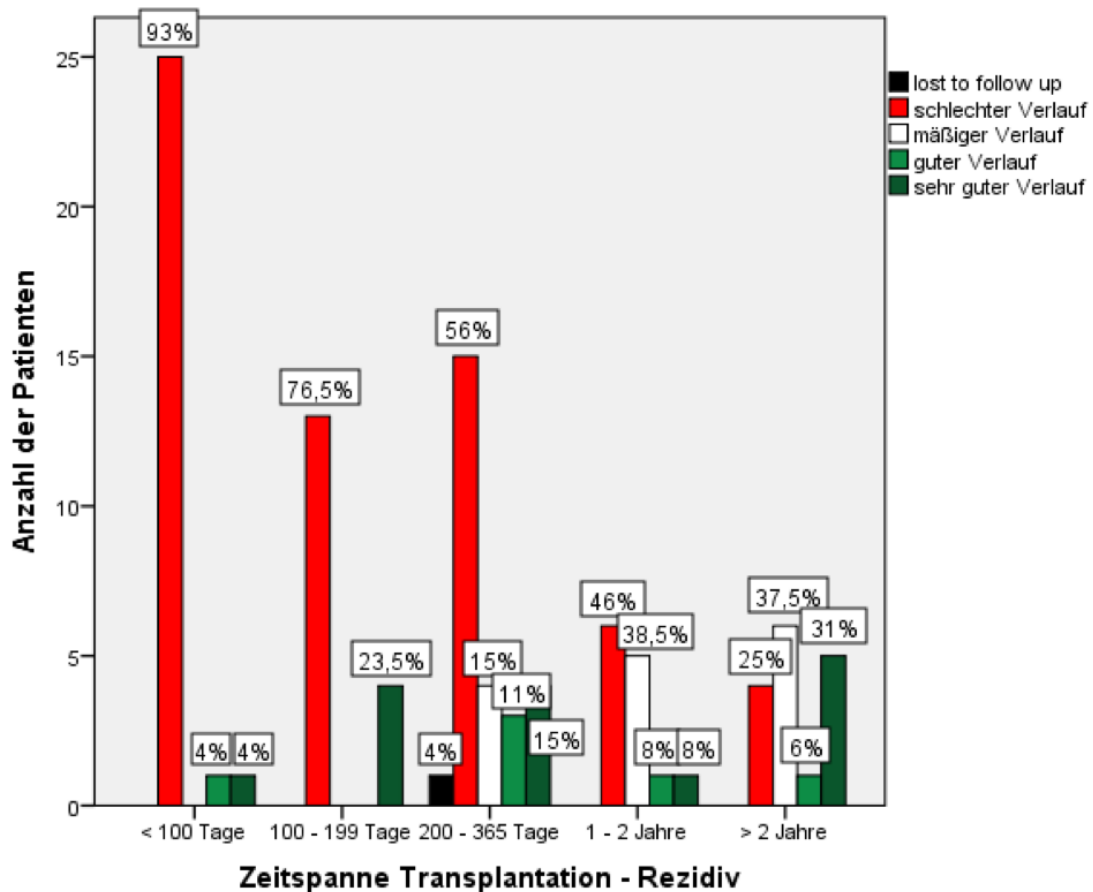


Abbildung 23 Verlaufsbetrachtung bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100)

### *Univariate Überlebensanalyse*

Auch bei der Überlebensanalyse des OS und PFS nach Kaplan-Meier stellt sich eine kürzere Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv als signifikanter Risikofaktor heraus. Patienten, die nach mehr als 2 Jahren nach Transplantation ein Rezidiv erlitten, haben die beste Überlebenschance. (Log-Rank-Test für OS:  $p=.000$ ; PFS:  $p=.000$ ). Auf die TRM der Rezidivtherapie zeigt die Zeitspanne, wann das Rezidiv auftrat, keinen signifikanten Einfluss (Log-Rank-Test für TRM:  $p=.647$ ). Siehe Abbildung A 43: Treatment Related Mortality bezüglich Zeitspanne Transplantation - Rezidiv ( $n=100$ ) (Abbildung A 43), im Anhang.

Das mediane OS liegt bei einer Zeitspanne von unter 100 Tagen zwischen Transplantation und erstem Rezidiv bei 91 Tagen (KI Median 63-119) (Mittelwert 131 Tage), bei 100-199 Tagen bei 308 Tagen (KI Median 69-547) (Mittelwert 746 Tage), bei 200-365 Tagen bei 243 Tagen (KI Median 0-774) (Mittelwert 1027 Tage), bei 1-2 Jahren bei 923 Tagen (KI Median 0-5093) (Mittelwert 2628 Tage) und bei über 2 Jahren war der Medianwert nicht berechenbar, da das Überleben bis zum Zeitpunkt des Studienendes nicht unter 50% gesunken ist (Mittelwert 4678 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-OS zeigt bei einer Zeitspanne unter 100 Tagen, dass keiner der Patienten 2 Jahre überlebt hat. Bei 100-199 Tagen ergibt sich eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 22%, bei 200-365 Tagen von 41%, bei 1-2 Jahren von 59% und bei über 2 Jahren von 75% (hochsignifikant: Log-Rank-Test für OS:  $p=.000$ ).

Eine kürzere Zeitspanne ist, wie bereits vermutet, mit einem schlechteren Überleben assoziiert, insbesondere eine Zeitspanne von unter 100 Tagen erbrachte die schlechtesten Ergebnisse. Interessanterweise ähnelten sich die Ergebnisse der Medianwerte bei 100-199 Tagen und bei 200-365 Tagen, sodass ein Rezidiv innerhalb dieser Zeit zwar mit einem ähnlichen Gesamtüberleben, jedoch mit einer schlechteren 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (22% im Vergleich zu 41%) assoziiert ist. Ab einer Zeitspanne von 1 Jahr zwischen Transplantation und Rezidiv zeigten sich die besten Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben und 2-Jahres-OS.

Zeitspanne Transplantation - Rezidiv	Medianwert (in Tagen)	Standard- fehler Median	KI Median (in Tagen)	Mittelwert (in Tagen)	Standardfehler Mittelwert
< 100 Tage	91	14	63-119	131	24
100-199 Tage	308	122	69-547	746	322
200-365 Tage	243	271	0-774	1027	281
1-2 Jahre	923	2128	0-5093	2628	689
> 2 Jahre	-	-	-	4678	840

Tabelle 10 Überlebenszeit bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100)

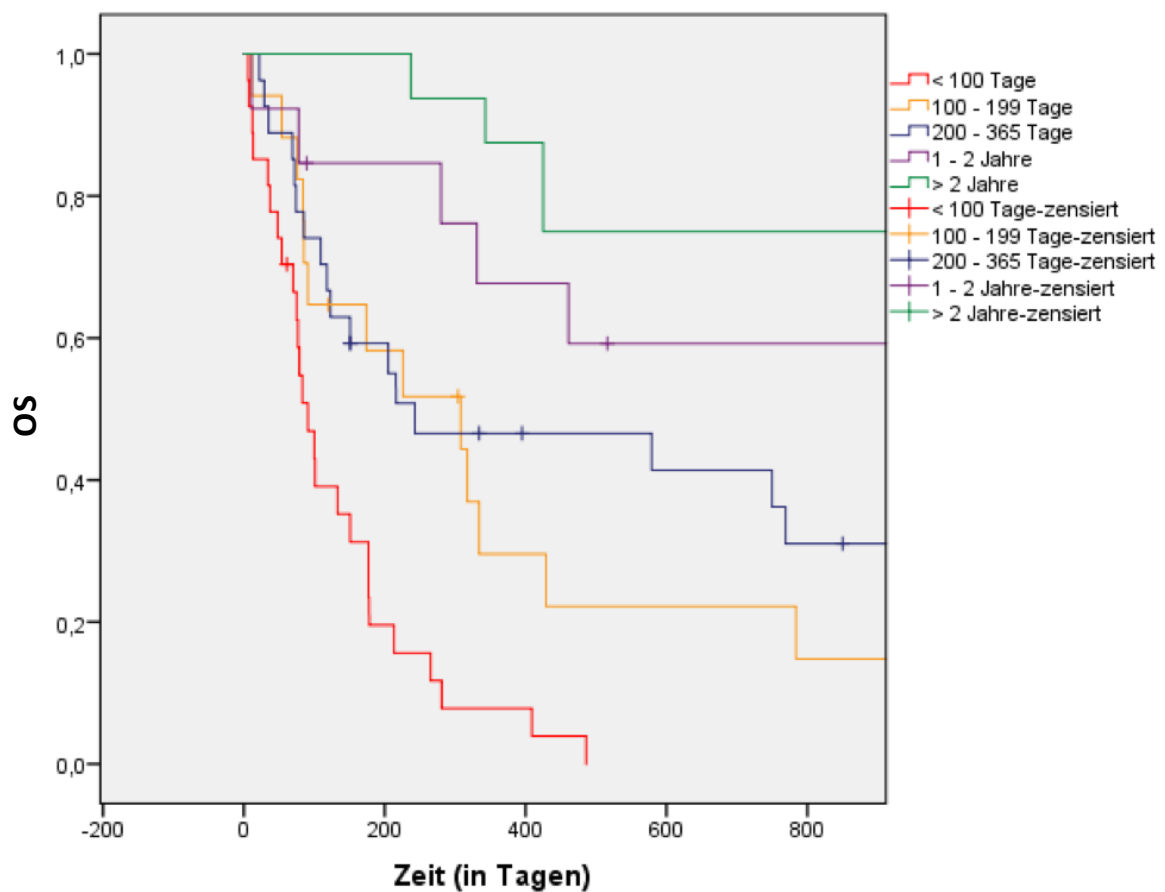


Abbildung 24 Overall Survival bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100)

Das mediane PFS ab Rezidiv liegt bei einer Zeitspanne von unter 100 Tagen zwischen Transplantation und erstem Rezidiv bei 79 Tagen (KI Median 63-95) (Mittelwert 104 Tage), bei 100-199 Tagen bei 122 Tagen (KI Median 7-237) (Mittelwert 737 Tage), bei 200-365 Tagen bei 187 Tagen (KI Median 54-320) (Mittelwert 718 Tage), bei 1-2 Jahren bei 305 Tagen (KI Median 264-346) (Mittelwert

463 Tage) und bei über 2 Jahren bei 425 Tagen (KI Median 243-607) (Mittelwert 2553 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-PFS zeigt bei einer Zeitspanne unter 100 Tagen, dass keiner der Patienten 2 Jahre progressionsfrei überlebt hat. Bei 100-199 Tagen ergibt sich eine progressionsfreie 2-Jahres-Überlebenschance von 17%, bei 200-365 Tagen von 30%, bei 1-2 Jahren von 25% und bei über 2 Jahren von 44%.

Zusammenfassend zeigt sich, dass eine kürzere Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv (insbesondere unter 100 Tagen) einen entscheidenden negativen Einfluss auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben darstellt. Je größer diese Zeitspanne ist, desto besser ist der weitere Verlauf im Rezidiv.

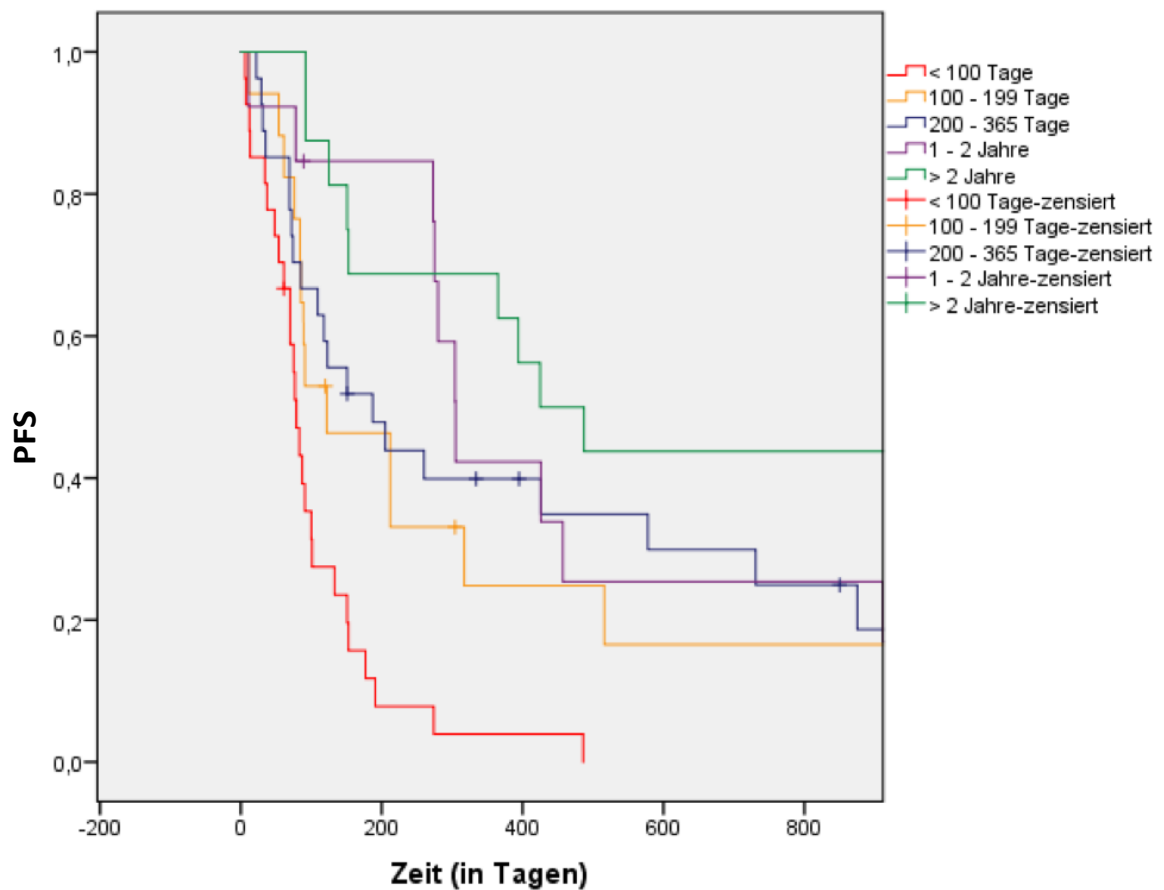


Abbildung 25 Progression Free Survival bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100)

## **4.5.2 Zusammenfassung der einzelnen Faktoren der univariaten Analyse bezüglich ihres Einflusses auf den Zeitpunkt des Rezidivs**

### **A Einschluss aller Grunderkrankungen des Studienkollektivs (n=100)**

Zusammenfassend zeigt sich, unter Einschluss aller Grunderkrankungen, bei der Untersuchung der Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv mittels Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier folgender, bereits genannter Einfluss der einzelnen Variablen: Als signifikante Risikofaktoren für eine kürzere Zeitspanne von Transplantation bis zum Rezidiv sind ein höheres Alter des Patienten bei Transplantation ( $p=.034$ , Überlebenskurven siehe Abbildung 8 und Abbildung 9) und die intensitätsreduzierte/nichtmyeloablative Konditionierung ( $p=.029$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 19) zu nennen. Die Art der Grunderkrankung ( $p=.147$ ), das Geschlecht ( $p=.544$ ), ein genetischer Hochrisikotyp ( $p=.862$ ), FLT3-ITD-Positivität bei den AML-Patienten ( $p=.433$ ), eine vorangegangene autologe Transplantation ( $p=.178$ ), die Stammzellquelle mit PBSZT/KM ( $p=.236$ ) und ein HLA-identischer Spender ( $p=.193$ ), sowie der Remissionsstatus vor Transplantation ( $p=.717$ ) zeigen sich als Einflussfaktoren nicht signifikant.

Eine multivariate Analyse, mittels Cox Regression, erbringt für die möglichen Einflussfaktoren männliches Geschlecht (Hazard-Ratio (HR) 1,092; KI 0,713-1,672;  $p=.687$ ), genetischer Hochrisikotyp (HR 1,327; KI 0,786-2,240;  $p=.290$ ), eine FLT3-ITD-Mutation bei Erstdiagnose im Studienkollektiv (HR 1,735; KI 0,887-3,395;  $p=.107$ ) und Alter bei Transplantation 40-65 Jahre im Vergleich zu unter 40 Jahre (HR 1,051; KI 0,638-1,732;  $p=.844$ ), keine signifikanten Ergebnisse. Eine RIC als negativer Einflussfaktor im Vergleich zur MAC (HR 1,602; KI 0,981-2,617;  $p=.060$ ) sowie ein Alter bei Transplantation von über 65 Jahren als Risikofaktor im Vergleich zu unter 40 Jahren (HR 3,298; KI 0,919-11,835;  $p=.067$ ) sind annähernd signifikant.

### **B Einschluss nur akuter Leukämien (n=60)**

Bezieht man sich in einer weiteren Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier nur auf die akuten Leukämien (AML, ALL), so lässt sich lediglich eine vorangegangene autologe Transplantation als signifikanter Einflussfaktor auf die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv beschreiben ( $p=.034$ ). Dieses Ergebnis sollte jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da eine autologe Transplantation als Vortherapie nur bei einem Patienten mit akuter Leukämie angewandt wurde. Das Geschlecht ( $p=.451$ ), ein genetischer Hochrisikotyp ( $p=.705$ ), FLT3-ITD-Positivität ( $p=.571$ ), die

Stammzellquelle mit PBSZT/KM ( $p=.508$ ) und ein HLA-Identischer Spender ( $p=.178$ ), die Art der Konditionierung (MAC/RIC) ( $p=.112$ ), das Alter bei Transplantation ( $p=.173$ ), sowie der Remissionsstatus vor Transplantation ( $p=.499$ ) zeigen bei den akuten Leukämien keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Rezidiv.

Im Gegensatz zur Betrachtung aller Grunderkrankungen erbringt die multivariate Cox Regression weder für ein männliches Geschlecht (HR 1,422; KI 0,799-2,532;  $p=.231$ ), einen genetischen Hochrisikotyp (HR 0,916; KI 0,478-1,757;  $p=.792$ ), FLT3-ITD-Positivität (HR 1,045; KI 0,493-2,218;  $p=.908$ ), eine RIC im Vergleich zur MAC (HR 1,371; KI 0,727-2,586;  $p=.330$ ), ein Alter bei Transplantation von 40-65 Jahren im Vergleich zu unter 40 Jahren (HR 1,427; KI 0,765-2,664;  $p=.264$ ), noch für ein Alter von über 65 Jahren im Vergleich zu unter 40 Jahren (HR 2,156; KI 0,453-10,255;  $p=.334$ ) signifikante Ergebnisse.

## **4.6 Untersuchung einer möglichen DLI-Gabe**

### **4.6.1 Möglicher Einfluss einer DLI-Gabe**

#### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Bei den 100 Patienten des Studienkollektivs erfolgte eine Gabe von Spenderlymphozyten-Infusionen (DLI) bei insgesamt 44 Patienten (44%). Bei diesen 44 Patienten erfolgte die Gabe bei 7 Patienten (7%) im prophylaktischen Sinn, d.h. bereits nach Transplantation vor dem Rezidiv. Bei 33 Patienten (33%) wurden die DLI therapeutisch verabreicht und weitere 4 Patienten (4%) erhielten eine prophylaktische sowie therapeutische Gabe. Der Großteil der Patienten mit 56 Patienten (56%) erhielt weder eine prophylaktische noch eine therapeutische DLI-Gabe.

#### *Verlaufsanalyse*

Es wurde die Unterteilung des weiteren Verlaufs in die vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Erfolgte eine DLI-Gabe jeglicher Art (prophylaktisch, präemptiv oder therapeutisch), so zeigte sich bei 24 Patienten (54,5%) ein schlechter weiterer Verlauf, d.h. sie sind entweder an einem Rezidiv oder dessen Therapie verstorben. Bei den Patienten ohne DLI-Gabe war dies sogar bei 39 Patienten (69,6%) der Fall. Bei 8 Patienten mit DLI (18,2%) konnte ein mäßiger Verlauf vermerkt werden, indem sie zwar ein

weiteres Rezidiv erlitten, aber noch lebten, oder unabhängig dessen verstorben sind. Ohne DLI zeigte sich ein solcher Verlauf bei 7 Patienten (12,5%). Bei 2 der Patienten mit DLI-Gabe (4,5%) kam es zu einem guten Verlauf und sie erlitten kein weiteres Rezidiv, sind jedoch bereits unabhängig eines Rezidivs verstorben; ohne DLI-Gabe bei 4 Patienten (7,1%). Bei 10 Patienten (22,7%) mit verabreichten DLI zeigte sich sogar ein sehr guter Verlauf ohne weiteres Rezidiv und noch am Leben. Ein sehr guter Verlauf konnte bei den Patienten ohne DLI-Gabe nur bei 5 Patienten (8,9%) vermerkt werden. Ein Patient (1,9%) ohne DLI konnte bezüglich des weiteren Verlaufs aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden.

<i>Verlaufsgruppe</i>	<i>keine DLI-Gabe</i>	<i>prophylaktische/ präemptive oder therapeutische DLI-Gabe</i>
<i>sehr gut</i>	5 (8,9%)	10 (22,7%)
<i>gut</i>	4 (7,1%)	2 (4,5%)
<i>mäßig</i>	7 (12,5%)	8 (18,2%)
<i>schlecht</i>	39 (69,6%)	24 (54,5%)
<i>lost to follow up</i>	1 (1,9%)	0
<i>gesamt</i>	56 Patienten	44 Patienten

Tabelle 11 Verlaufsbetrachtung bezüglich DLI-Gabe (n=100)

Bei präziserer Unterteilung der Maßnahme in die einzelnen Indikationen der DLI-Gabe (prophylaktische/präemptive oder therapeutische Gabe) zeigen sich ebenfalls Unterschiede im weiteren Verlauf. Von den Patienten mit prophylaktischer oder präemptiver Gabe kam es bei 5 Patienten (71,4%) zu einem schlechten und bei zwei Patienten (28,6%) zu einem mäßigen Verlauf. Von den Patienten, welche in therapeutischer Indikation DLI erhalten haben, zeigten hingegen nur 15 Patienten (45,5%) einen schlechten und 6 Patienten (18,2%) einen mäßigen Verlauf. Ein guter oder sogar sehr guter Verlauf konnte bei therapeutischer Gabe bei 2 (6,1%) – gut bzw. 10 Patienten (30,3%) – sehr gut vermerkt werden. Passend zu den schlechten Ergebnissen bei prophylaktischer oder präemptiver Gabe zeigten die 4 Patienten mit sowohl prophylaktischer als auch therapeutischer Gabe alle einen schlechten Verlauf.



<i>Verlaufs- gruppe</i>	<i>keine DLI-Gabe</i>	<i>prophylaktische / präemptive DLI-Gabe</i>	<i>therapeutische DLI-Gabe</i>	<i>prophylaktische + therapeutische DLI-Gabe</i>
<i>sehr gut</i>	5 (8,9%)	0	10 (30,3%)	0
<i>gut</i>	4 (7,1%)	0	2 (6,1%)	0
<i>mäßig</i>	2 (12,5%)	2 (28,6%)	6 (18,2%)	0
<i>schlecht</i>	39 (69,6%)	5 (71,4%)	15 (45,5%)	4 (100%)
<i>lost to follow up</i>	1 (1,9%)	0	0	0
<i>gesamt</i>	56 Patienten	7 Patienten	33 Patienten	4 Patienten

Tabelle 12 Verlaufsbetrachtung bezüglich DLI-Gabe verschiedener Indikationen (n=100)

### *Univariate Überlebensanalyse*

Es zeigt sich anhand der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier, dass die DLI-Gabe jeglicher Art (prophylaktisch, präemptiv oder therapeutisch) signifikant für ein verbessertes OS und PFS ist. (Log-Rank-Test für OS:  $p=0.002$ ; PFS:  $p=0.010$ ) Das mediane OS liegt bei DLI-Gabe jeglicher Art bei 461 Tagen (KI Median 60-862) (Mittelwert 1638 Tage) und bei keinerlei DLI-Gabe bei 101 Tagen (KI Median 60-142) (Mittelwert 1536 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-OS ergibt für Patienten mit DLI-Gabe eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 47% und ohne DLI-Gabe von 26%.

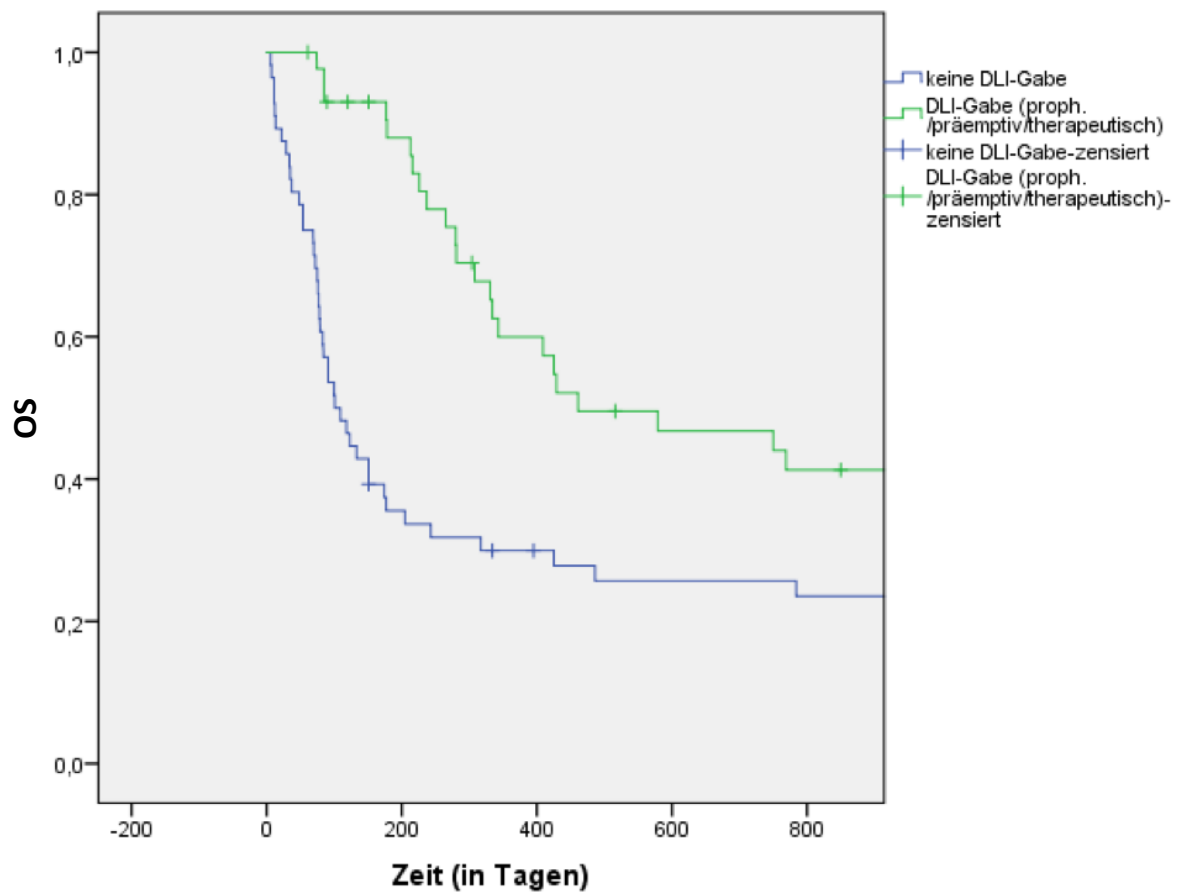


Abbildung 26 Overall Survival bezüglich DLI-Gabe (n=100)

Das mediane PFS liegt bei DLI-Gabe bei 274 Tagen (KI Median 190-358) (Mittelwert 866 Tage) und bei keinerlei DLI-Gabe bei 91 Tagen (KI Median 69-113) (Mittelwert 688 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-PFS ergibt für Patienten mit DLI-Gabe eine progressionsfreie 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 29% und ohne DLI-Gabe von 15%.

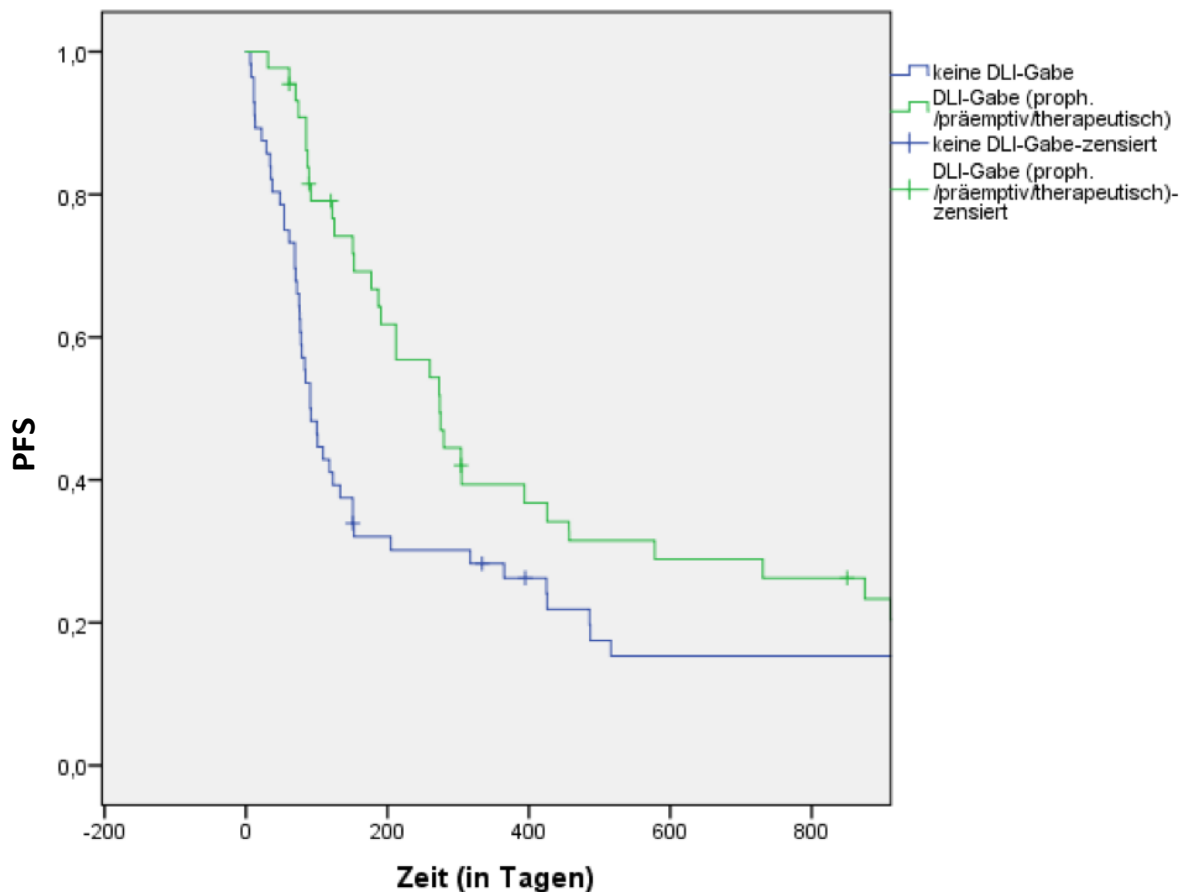


Abbildung 27 Progression Free Survival bezüglich DLI-Gabe (n=100)

Bezüglich der TRM der Rezidivtherapie stellt eine DLI-Gabe keinen signifikanten Einflussfaktor dar. (Log-Rank-Test für TRM:  $p=.822$ ). Siehe Abbildung A 44: Treatment Related Mortality bezüglich DLI-Gabe (n=100) (Abbildung A 44), im Anhang.

Die Verlaufsunterschiede im Rahmen der präziseren Unterteilung der DLI-Gabe bestätigen sich auch in der statistischen Auswertung, mit einem signifikanten Vorteil einer therapeutischen DLI-Gabe für das OS, das PFS und die TRM der Rezidivtherapie (Log-Rank-Test für OS:  $p=.009$ ; PFS:  $p=.005$ ; TRM:  $p=.040$ ).

Es zeigt sich deutlich ein negativer Einfluss einer prophylaktischen/präemptiven oder keinerlei DLI-Gabe auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer therapeutischen Gabe. Daraus ergibt sich, dass die Kombination einer therapeutischen Gabe nach einer bereits erfolglosen prophylaktischen Gabe ebenfalls mit einem schlechten Überleben assoziiert ist.

Die schlechteren Ergebnisse einer vorangegangenen prophylaktischen Gabe bedeuten jedoch nicht, dass generell eine prophylaktische DLI-Gabe nicht von Nutzen sei. In vielen Fällen kann diese bereits primär ein Rezidiv verhindern. Dieser Aspekt sollte Beachtung finden, da in meiner Studie nur bereits rezidierte Patienten betrachtet wurden.

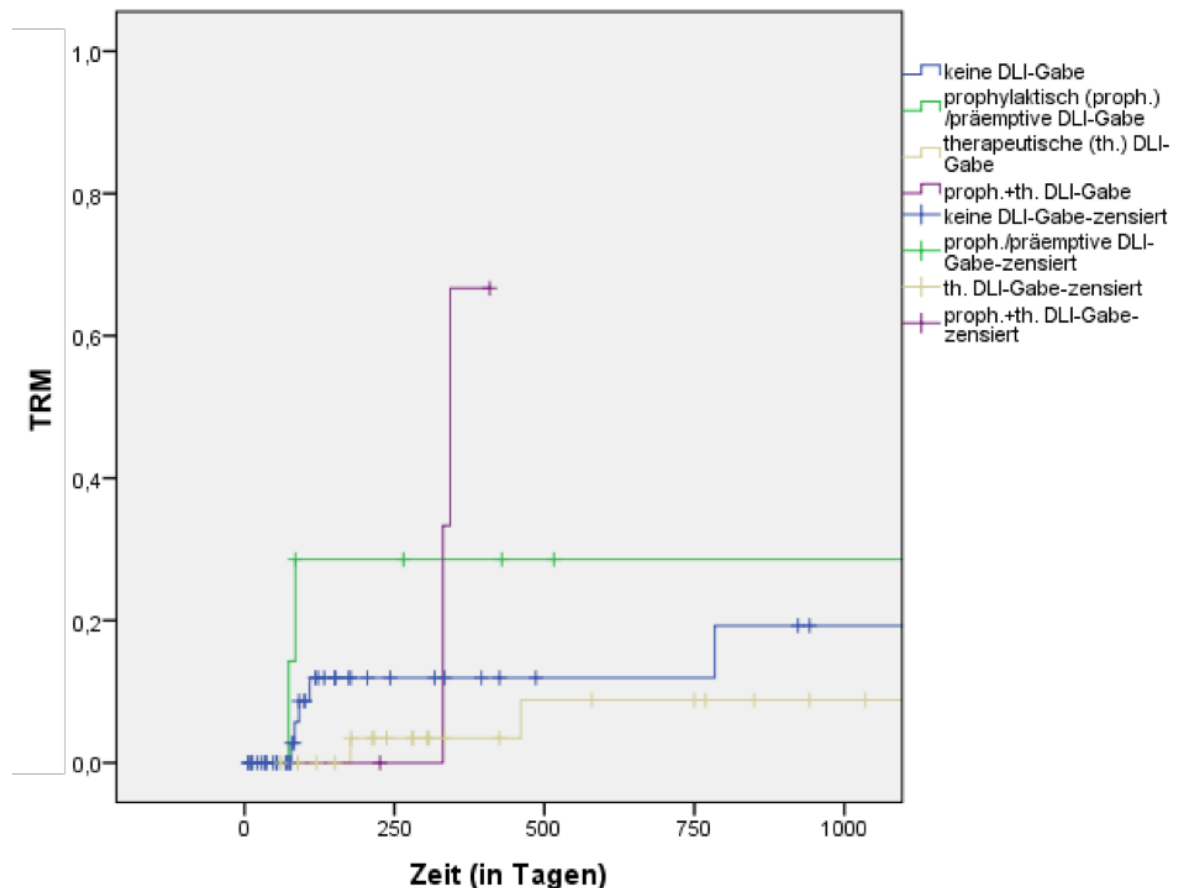


Abbildung 28 Treatment Related Mortality bezüglich DLI-Gabe verschiedener Indikationen (n=100)

Das mediane OS im Rezidiv liegt bei keinerlei DLI-Gabe bei 101 Tagen (KI Median 60-142) (Mittelwert 1536 Tage), bei prophylaktischer/präemptiver DLI-Gabe bei 265 Tagen (KI Median 0-727) (Mittelwert 1091 Tage), bei therapeutischer Gabe bei 1035 Tagen (KI Median 55-2015) (Mittelwert 1894 Tage) und bei prophylaktischer und therapeutischer Gabe bei 331 Tagen (KI Median 216-446) (Mittelwert 327 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-OS ergibt für keine DLI-Gabe eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 26%, bei prophylaktischer/präemptiver Gabe von 29%, bei therapeutischer Gabe von 58%, und bei einer Kombination aus prophylaktischer und therapeutischer Gabe hat kein Patient 2 Jahre überlebt.

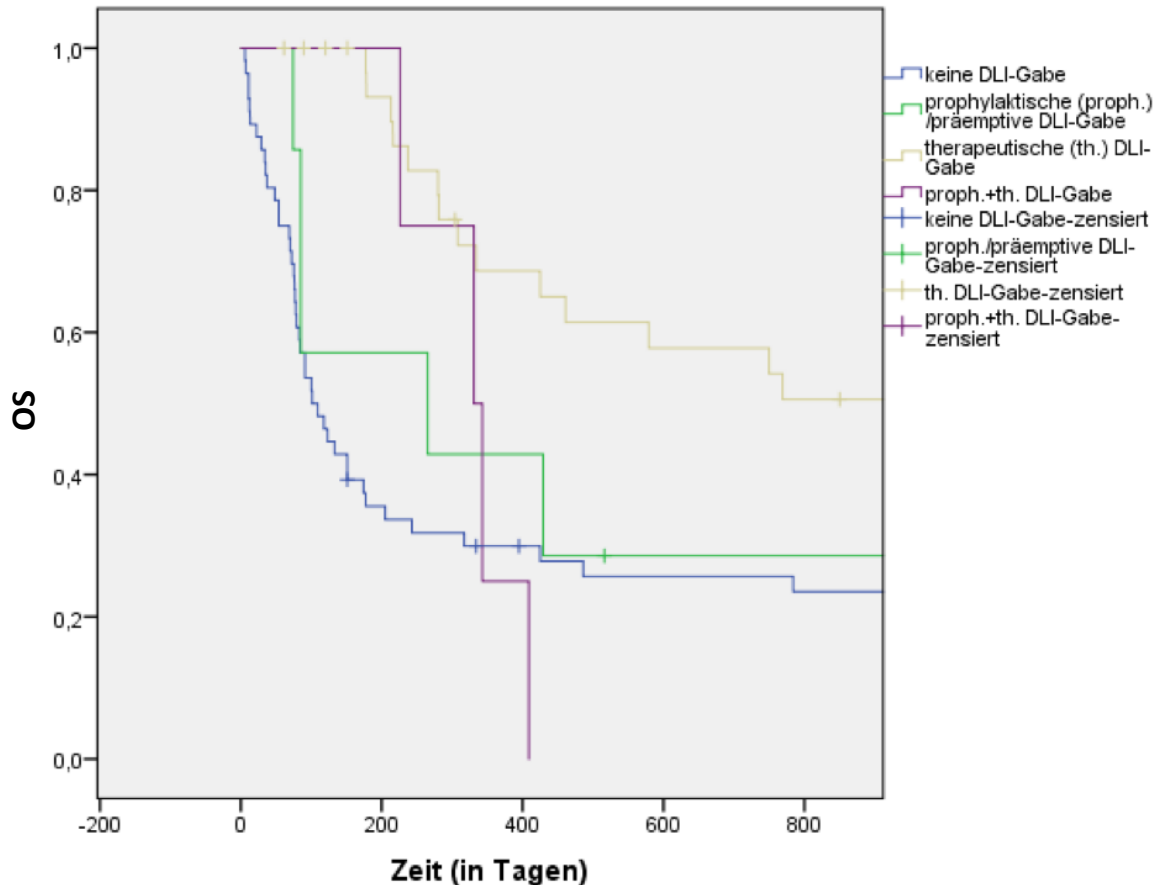


Abbildung 29 Overall Survival bezüglich DLI-Gabe verschiedener Indikationen (n=100)

Das mediane PFS im Rezidiv liegt bei keinerlei DLI-Gabe bei 91 Tagen (KI Median 69-113) (Mittelwert 688 Tage), bei prophylaktischer/präemptiver DLI-Gabe bei 85 Tagen (KI Median 71-99) (Mittelwert 157 Tage), bei therapeutischer Gabe bei 426 Tagen (KI Median 191-661) (Mittelwert 1119 Tage) und bei prophylaktischer und therapeutischer Gabe bei 151 Tagen (KI Median 0-332) (Mittelwert 205 Tage). Der Vergleich des progressionsfreien 2-Jahres-Überleben ergibt für keine DLI-Gabe eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 15%, bei therapeutischer Gabe von 40% und bei prophylaktischer/präemptiver Gabe, sowie bei einer Kombination aus prophylaktischer und therapeutischer Gabe hat kein Patient 2 Jahre progressionsfrei überlebt.

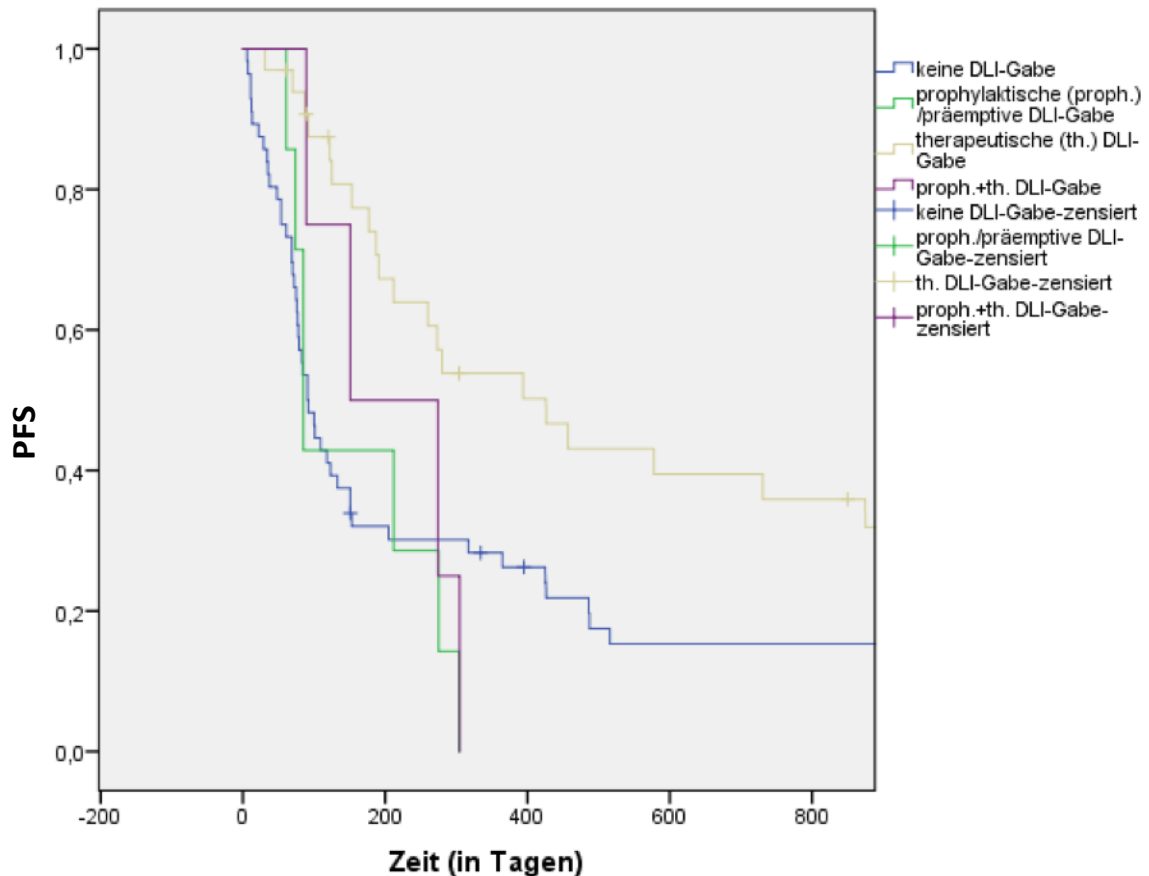


Abbildung 30 Progression Free Survival bezüglich DLI-Gabe verschiedener Indikationen (n=100)

#### 4.6.2 Auftreten einer GvHD nach DLI-Gabe

Aufgrund der Annahme, dass nach Spenderlymphozyten-Infusionen als zellbasierte Behandlungsmethode gehäuft Graft-versus-Host-Reaktionen auftreten, wurde der Zusammenhang zwischen DLI-Gabe und folgender GvHD betrachtet.

##### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Es zeigte sich, dass bei den Patienten, die keine DLI-Gabe erhielten, bei 37 Patienten (66,1%) eine GvHD im Verlauf auftrat. Vergleichbar hierzu zeigte sich das Ergebnis bei den Patienten, die DLI-Gaben erhielten. 25 Patienten mit DLI-Gabe (56,8%) erlitten im weiteren Verlauf eine GvHD (akute oder chronische GvHD wurden gemeinsam betrachtet).

## 4.7 Untersuchung des Auftretens und der systemischen Therapie einer GvHD

### 4.7.1 Möglicher Einfluss einer GvHD

#### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Bei der Untersuchung der 100 Patienten des Studienkollektivs bezüglich des Auftretens einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host-Disease (GvHD), lässt sich diese bei 62 Patienten (62%) mit dem Schweregrad I-IV (Einteilung nach Glucksberg und nach NIH) feststellen. Das Auftreten der GvHD war nach der Transplantation vor oder nach dem Rezidiv möglich.

#### *Verlaufsanalyse*

Es wurde die Unterteilung des weiteren Verlaufs in die vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Betrachtet man nun den weiteren Verlauf bei Auftreten einer GvHD, so zeigt sich, dass von den 62 Patienten mit GvHD 34 Patienten (54,8%) einen schlechten Verlauf aufwiesen. Im Vergleich hierzu war dies in der Gruppe der 38 Patienten ohne GvHD bei 29 Patienten (76,3%) zu beobachten. Ein mäßiger Verlauf zeigte sich in der Gruppe mit GvHD bei 11 Patienten (17,7%) und in der Gruppe ohne GvHD bei 4 Patienten (10,5%). In der Gruppe mit GvHD konnte jedoch auch bei 4 Patienten (6,5%) ein guter Verlauf und sogar bei 12 Patienten (19,4%) ein sehr guter Verlauf vermerkt werden. Dies zeigte sich in der Gruppe der Patienten ohne GvHD nur bei 2 Patienten (5,3%) als guter und bei 3 Patienten (7,9%) als sehr guter Verlauf. Bei einem Patienten mit GvHD (1,6%) konnte aufgrund fehlender Daten der weitere Verlauf nicht beurteilt werden.

<i>Verlaufsgruppe</i>	<i>keine GvHD</i>	<i>GvHD</i>
<i>sehr gut</i>	3 (7,9%)	12 (19,4%)
<i>gut</i>	2 (5,3%)	4 (6,5%)
<i>mäßig</i>	4 (10,5%)	11 (17,7%)
<i>schlecht</i>	29 (76,3%)	34 (54,8%)
<i>lost to follow up</i>	0	1 (1,6%)
<i>gesamt</i>	38 Patienten	62 Patienten

Tabelle 13 Verlaufsbeurteilung bezüglich GvHD (n=100)

### Univariate Überlebensanalyse

In der Überlebensanalyse der TRM nach Kaplan-Meier ist ein fehlendes Auftreten einer GvHD als signifikanter und in der Analyse des OS als annähernd signifikanter Risikofaktor zu erkennen (Log-Rank-Test für OS:  $p=.060$ ; TRM:  $p=.027$ ). Die Analyse des PFS ergibt für den möglichen Einflussfaktor einer GvHD knapp keine Signifikanz (Log-Rank-Test für PFS:  $p=.079$ ). Das mediane OS liegt bei fehlender GvHD bei 216 Tagen (KI Median 70-362) (Mittelwert 916 Tage) und bei Auftreten einer GvHD bei 331 Tagen (KI Median 112-550) (Mittelwert 2462 Tage). Der Vergleich des 2-Jahres-OS ergibt für Patienten ohne GvHD eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 21% und mit GvHD von 43%.

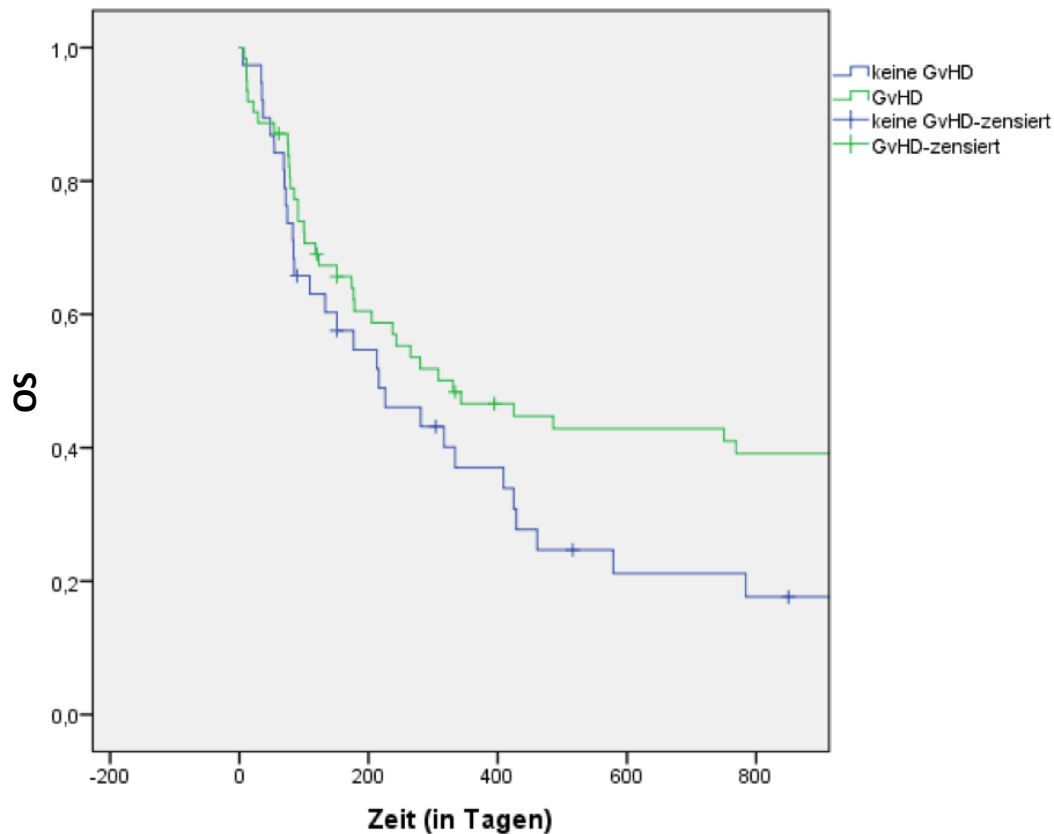


Abbildung 31 Overall Survival bezüglich GvHD (n=100)



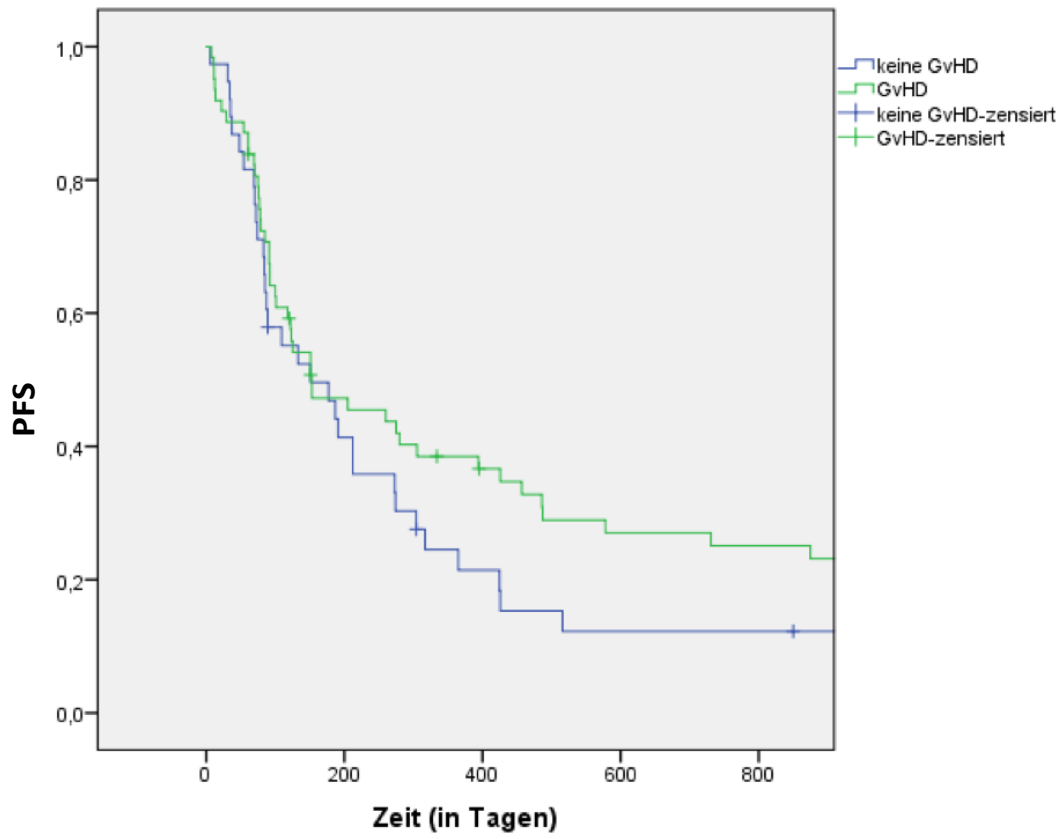


Abbildung 32 Progression Free Survival bezüglich GvHD (n=100)

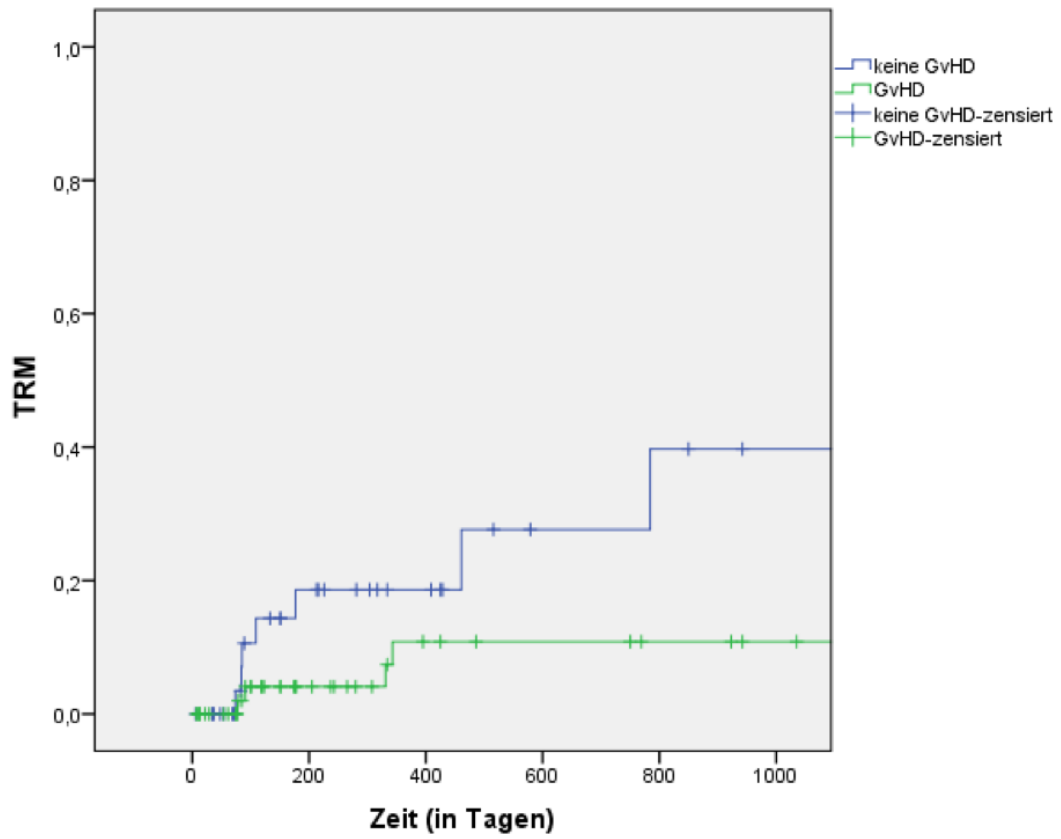


Abbildung 33 Treatment Related Mortality bezüglich GvHD (n=100)

## 4.7.2 Möglicher Einfluss einer systemischen Therapie der GvHD

### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Eine systemische Therapie in Form von systemischer Steroidgabe oder Immunsuppressiva erhielten aus diesem Grund 29 Patienten (29%) des gesamten Patientenkollektivs der Rezidivpatienten.

### *Verlaufsanalyse*

Es wurde die Unterteilung des weiteren Verlaufs in die vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Von den insgesamt 29 Patienten, die eine systemische GvHD-Therapie erhalten haben, zeigten 17 Patienten (58,6%) einen schlechten und 5 Patienten (17,2%) einen mäßigen weiteren Verlauf. Ähnlich hierzu zeigte sich bei den gesamt 71 Patienten, die keine systemische Therapie erhalten haben, ein schlechter Verlauf bei 46 Patienten (64,8%) und ein mäßiger Verlauf bei 10 Patienten (14,1%). Einen guten Verlauf konnte man bei 3 Patienten (10,3%) und einen sehr guten Verlauf bei 3 Patienten (10,3%) mit systemischer Therapie beobachten. Hingegen konnte bei den Patienten ohne systemische Therapie ein guter Verlauf bei 3 Patienten (4,2%) und ein sehr guter Verlauf sogar bei 12 Patienten (16,9%) vermerkt werden. Bei einem Patienten (3,4%) mit systemischer Therapie fehlten die Daten hinsichtlich des weiteren Verlaufs.

<i>Verlaufsgruppe</i>	<i>keine systemische GvHD-Therapie erhalten</i>	<i>systemische GvHD-Therapie erhalten</i>
<i>sehr gut</i>	12 (16,9%)	3 (10,3%)
<i>gut</i>	3 (4,2%)	3 (10,3%)
<i>mäßig</i>	10 (14,1%)	5 (17,2%)
<i>schlecht</i>	46 (64,8%)	17 (58,6%)
<i>lost to follow up</i>	0	1 (3,4%)
<i>gesamt</i>	71 Patienten	29 Patienten

Tabelle 14 Verlaufsbeobachtung bezüglich GvHD-Therapie (n=100)

### *Univariate Überlebensanalyse*

Bei der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier präsentierte sich eine systemische GvHD-Therapie weder bei Betrachtung des OS, noch des PFS als signifikanter Einflussfaktor (Log-Rank-Test für OS:  $p=.911$ ; PFS:  $p=.620$ ). Eine statistische Auswertung der TRM war, aufgrund des Fehlens von Fällen in der Gruppe der Patienten mit systemischer GvHD-Therapie, nicht möglich. Siehe Abbildung A 45 bis Abbildung A 47: Overall Survival bezüglich GvHD-Therapie ( $n=100$ ) (Abbildung A 45), Progression Free Survival bezüglich GvHD-Therapie ( $n=100$ ) (Abbildung A 46) und Treatment Related Mortality bezüglich GvHD-Therapie ( $n=100$ ) (Abbildung A 47), im Anhang.

#### **4.8 Untersuchung der Therapie des ersten Rezidivs**

Als entscheidender Faktor für den Verlauf im Rezidiv ist die Auswahl der individuellen Therapie zu erwarten. Derzeit sind verschiedene Therapieoptionen für ein Rezidiv nach allogener Transplantation möglich. Diese umfassen, je nach Grunderkrankung und Zustand des Patienten, eine rein supportive Therapie oder eine Bestrahlung, eine Chemotherapie, eine Chemotherapie in Verbindung mit einer DLI-Gabe, eine alleinige DLI-Gabe, eine Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie oder als erfolgversprechendste Möglichkeit eine zweite Transplantation.

#### *Verteilung - Deskriptive Statistik*

Anhand der Therapieoptionen wurden die Patienten in 7 Untergruppen eingeteilt (rein supportive Therapie, Chemotherapie, Chemotherapie mit DLI-Gabe, alleinige DLI-Gabe, zweite Transplantation, Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie, Bestrahlung). Zunächst lässt sich die Gruppe der Patienten, die nur eine rein supportive Therapie erhalten haben, mit einer Häufigkeit von 10 Patienten (10%) nennen. Eine andere Gruppe ergibt sich mit einer Anzahl von 40 Patienten (40%) aus einer Chemotherapie. Bei einer weiteren Gruppe von 19 Patienten (19%) wurde die Chemotherapie mit Spenderlymphozyten-Infusionen (DLI) kombiniert. Eine alleinige Spenderlymphozyten-Infusion (DLI) erhielt nur ein Patient (1%). Bei einer Gruppe von 20 Patienten (20%) kam es zur zweiten Transplantation. Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wurden bei 8 Patienten (8%) eingesetzt und eine reine Bestrahlung erfolgte bei 2 Patienten (2%).

Betrachtet man nun noch einmal gesondert die 20 Patienten, welche eine zweite Transplantation erhalten haben und unterteilt diese in die versuchte vorangegangene Rezidivtherapie, so zeigt sich, dass 11 dieser Patienten vor der Zweittransplantation eine Chemotherapie erhalten haben, 1 Patient eine Chemotherapie in Kombination mit DLI, bei 2 Patienten ist zunächst eine Chemotherapie und zusätzlich eine Bestrahlung erfolgt, 2 Patienten erhielten nur DLI und weitere 2 Patienten erhielten einen Tyrosinkinaseinhibitor. Bei 2 der Patienten ist keine andere Therapie der direkten zweiten Transplantation vorangegangen. Eine statistische Analyse möglicher signifikanter Unterschiede ist bei den geringen Patientenzahlen der einzelnen Gruppen nicht erfolgt.

### *Verlaufsanalyse*

Es wurde die Unterteilung des weiteren Verlaufs in die vier Verlaufsgruppen vorgenommen (siehe 3.2 Methoden und Datenerwerb).

Bei Betrachtung des weiteren Verlaufs der verschiedenen Therapiemethoden zeigt sich, dass in der Gruppe der rein supportiven Therapie der Großteil (9 Patienten, 90,0%) einen schlechten Verlauf aufwies, indem sie am Rezidiv oder dessen Therapie verstorben sind. Nur ein Patient (10,0%) zeigte einen mäßigen Verlauf mit einem weiteren Rezidiv.

In der Gruppe der Patienten mit Chemotherapie wies ebenfalls der Großteil der Patienten (33 Patienten, 82,5%) einen schlechten Verlauf auf. 4 Patienten (10,0%) zeigten einen mäßigen Verlauf und nur bei 2 Patienten (5,0%) konnte ein sehr guter Verlauf vermerkt werden, lebendig und ohne weiteres Rezidiv. Bei einem Patienten (2,5%) konnte der weitere Verlauf aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden. Insgesamt sind 6 der 40 Patienten (15,0%) mit Chemotherapie an den Folgen der Therapie verstorben.

Betrachtet man nun hingegen die Gruppe der Patienten mit einer Kombination aus Chemotherapie und DLI, so zeigt sich, dass 11 Patienten (57,9%) einen schlechten Verlauf aufwiesen, 3 Patienten (15,8%) einen mäßigen Verlauf und im Gegensatz zur alleinigen Chemotherapie 5 Patienten (26,3%) einen sehr guten Verlauf. Insgesamt sind 3 der 19 Patienten (15,8%) mit Chemotherapie und DLI an den Folgen der Therapie verstorben.

Der Patient, der eine alleinige DLI-Gabe als Therapie erhalten hat, wies einen schlechten Verlauf auf.

In der Gruppe der Patienten, die ein zweites Mal transplantiert wurden, wiesen nur 7 Patienten (35,0%) einen schlechten und ein Patient (5,0%) einen mäßigen Verlauf auf. Bei dem Großteil der Patienten dieser Gruppe ließ sich jedoch ein guter (4 Patienten, 20,0%) bis sogar sehr guter Verlauf (8 Patienten, 40,0%) vermerken. Insgesamt sind 2 der 20 Patienten (10,0%) mit einer zweiten Transplantation an den Folgen der Therapie verstorben.

Bei Betrachtung des weiteren Verlaufs in der Gruppe der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren zeigte sich bei dem Großteil der Patienten (6 Patienten, 75,0%) ein mäßiger Verlauf und bei 2 Patienten (25,0%) ein guter Verlauf.

Wurde als Therapiemethode die alleinige Bestrahlung gewählt, wiesen beide Patienten einen schlechten Verlauf auf.

Verlaufs- gruppe	rein supportiv	CTX	CTX + DLI	DLI (nur)	2. HSZT	TKI	Radiatio
sehr gut	0	2 (5,0%)	5 (26,3%)	0	8 (40,0%)	0	0
gut	0	0	0	0	4 (20,0%)	2 (25,0%)	0
mäßig	1 (10,0%)	4 (10,0%)	3 (15,8%)	0	1 (5,0%)	6 (75,0%)	0
schlecht	9 (90,0%)	33 (82,5%)	11 (57,9%)	1 (100%)	7 (35,0%)	0	2 (100%)
lost to follow up	0	1 (2,5%)	0	0	0	0	0
gesamt	10 Patienten	40 Patienten	19 Patienten	1 Patient	20 Patienten	8 Patienten	2 Patienten

Tabelle 15 Verlaufsbetrachtung bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100)

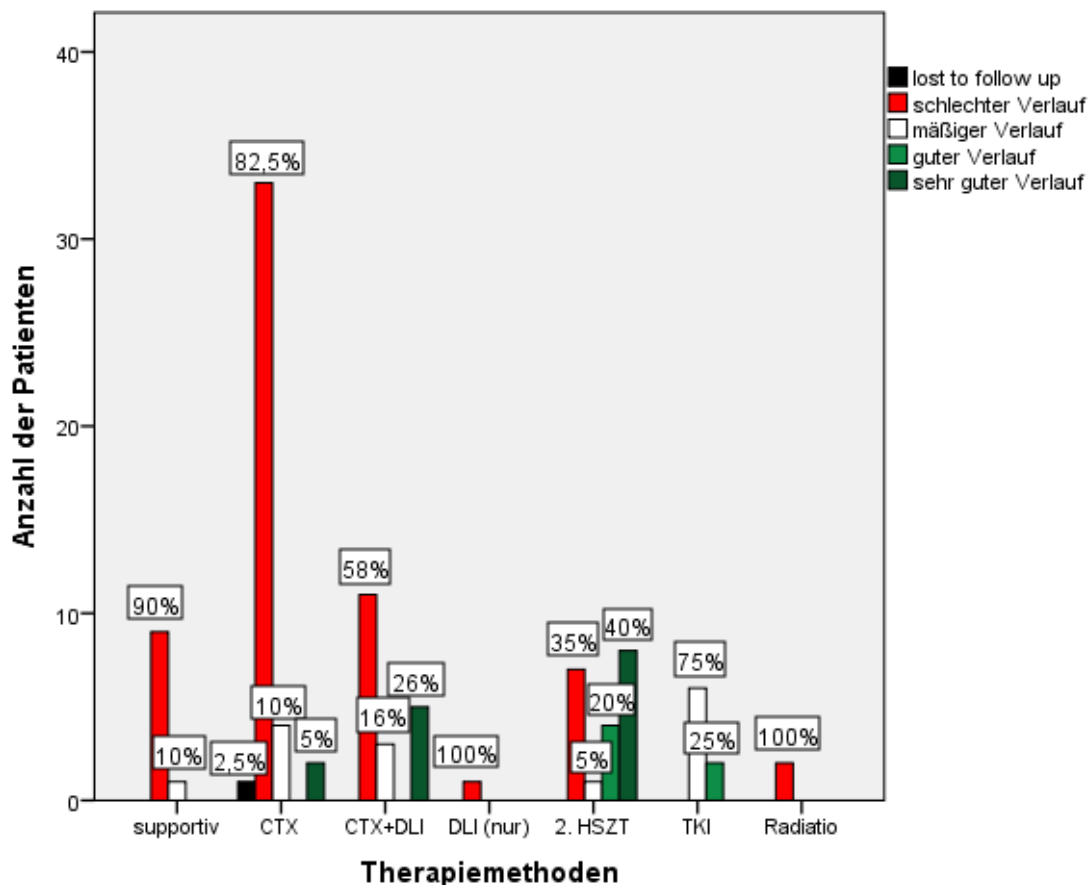


Abbildung 34 Verlaufsbeurteilung bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100)

### Univariate Überlebensanalyse

Die unterschiedlichen Therapiemethoden stellen in der Überlebensanalyse des OS und PFS nach Kaplan-Meier signifikante Einflussfaktoren dar (Log-Rank-Test für OS:  $p=.000$ ; PFS:  $p=.000$ ).

Bei der Therapie mit einem TKI, welche das beste OS zeigt, gilt zu beachten, dass die Fallzahl von 8 Patienten, die einen TKI erhielten, recht gering war. Eine Berechnung des medianen OS war hier nicht möglich, da weniger als 50% der Patienten mit dem Ereignis „Tod“ in die statistische Berechnung eingeschlossen werden konnten (nur 2 der 8 Patienten sind verstorben) (Mittelwert 4009 Tage). Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 75% – ebenfalls unter Beachtung, dass hierbei im Zeitraum von 2 Jahren nur 2 der 8 Patienten verstorben sind –. Bei Betrachtung des PFS zeigt sich bei der TKI-Therapie ein medianes PFS von 487 Tagen (KI Median 0-1449) (Mittelwert 735 Tage) und eine progressionsfreie 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 50%.

Ein sehr gutes OS und das beste PFS weist eine zweite Transplantation als Rezidivtherapie auf. Das mediane OS liegt bei einer zweiten Transplantation bei 3196 Tagen (KI Median 0-6425) (Mittelwert 2054 Tage), und die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich des OS liegt bei 51%. Das mediane PFS bei zweiter Transplantation liegt bei 875 Tagen (KI Median 267-1483) (Mittelwert 1470 Tage), und ein progressionsfreies 2-Jahres-Überleben wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 52% erreicht.

Die Kombination aus Chemotherapie mit DLI erscheint besser als eine alleinige Chemotherapie. Das mediane OS liegt bei Chemotherapie bei 101 Tagen (KI Median 36-166) (Mittelwert 1011 Tage), bei Chemotherapie kombiniert mit DLI hingegen bei 425 Tagen (KI Median 268-582) (Mittelwert 1057 Tage). Im Vergleich des 2-Jahres-OS ergibt sich bei alleiniger Chemotherapie eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 23%, bei Chemotherapie mit DLI von 38%. Bei Betrachtung des PFS zeigt sich bei alleiniger Chemotherapie ein medianes PFS von 85 Tagen (KI Median 66-104) (Mittelwert 407 Tage), bei Chemotherapie kombiniert mit DLI hingegen von 273 Tagen (KI Median 112-434) (Mittelwert 715 Tage). Im Vergleich des 2-Jahres-PFS ergibt sich bei alleiniger Chemotherapie eine progressionsfreie 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 4%, bei Chemotherapie mit DLI von 14%. Bei der alleinigen DLI-Gabe ist zur Bewertung der Ergebnisse, ebenfalls die sehr geringe Fallzahl von nur einem Patienten, welcher mit dieser Therapiemethode behandelt wurde, zu beachten. Das mediane OS liegt bei alleiniger DLI-Gabe - unter dieser Beachtung - bei 769 Tagen (KI Median konnte nicht berechnet werden) (Mittelwert 769 Tage), mit einer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 100%, da der eine Patient erst nach 769 Tagen verstorben ist. Das mediane PFS erreicht 731 Tagen (KI Median konnte nicht berechnet werden) (Mittelwert 731 Tage), mit einem progressionsfreien 2-Jahres-Überleben von 100%, da der eine Patient erst nach 731 Tagen ein Rezidiv erlitten hat.

Die palliativen Therapieansätze einer rein supportiven Therapie oder Bestrahlung sind mit dem schlechtesten OS und PFS assoziiert. Das mediane OS liegt bei rein supportiver Therapie bei 13 Tagen (KI Median 0-47) (Mittelwert 163 Tage), mit einer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 10%. Bei Bestrahlung liegt das mediane OS bei 83 Tagen (KI Median konnte nicht berechnet werden) (Mittelwert 85 Tage), und in der 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zeigt sich, dass keiner der

Patienten 2 Jahre überlebt hat. Vergleichbar schlecht liegt das mediane PFS bei rein supportiver Therapie bei 13 Tagen (KI Median 0-47) (Mittelwert 141 Tage), mit der Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien 2-Jahres-Überlebens von 10%. Bei Bestrahlung liegt das mediane PFS ebenfalls bei 83 Tagen (KI Median konnte nicht berechnet werden) (Mittelwert 84 Tage), und auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens zeigt sich, dass keiner der Patienten 2 Jahre ohne Progression überlebt hat.

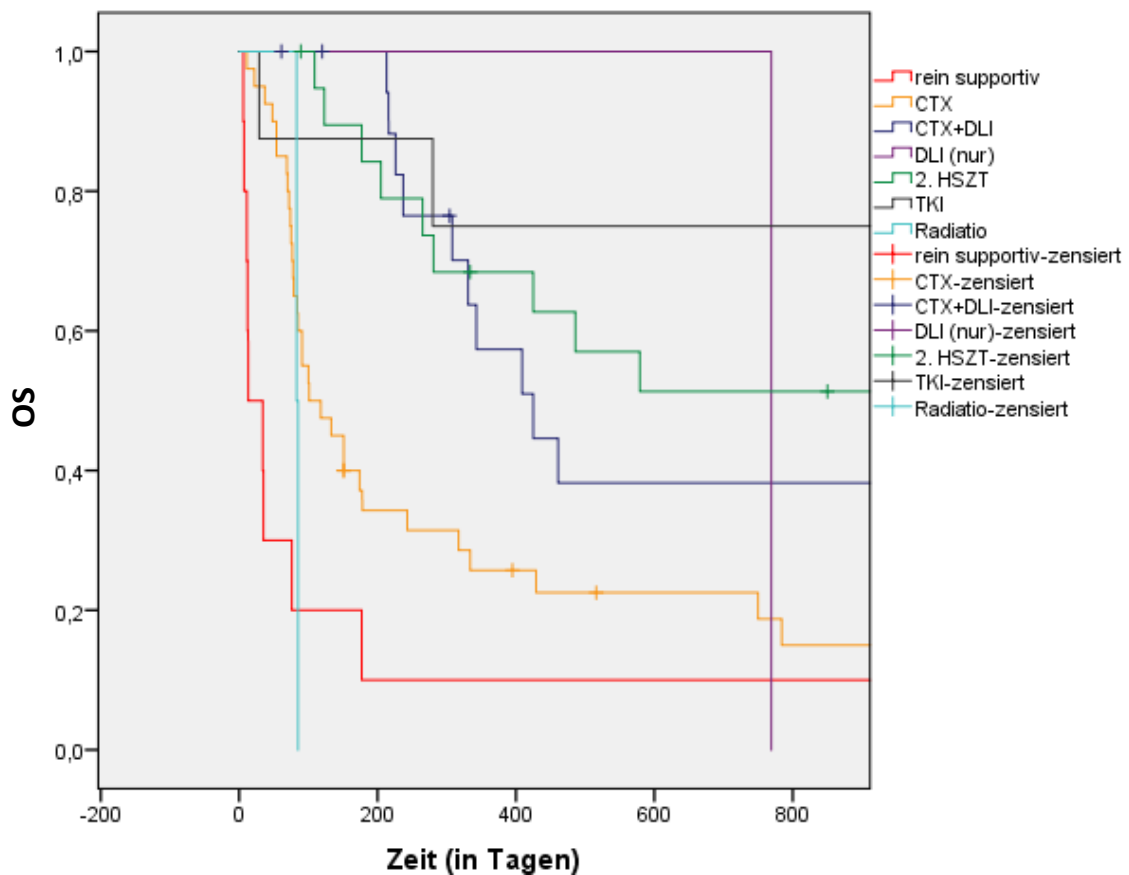


Abbildung 35 Overall Survival bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100)



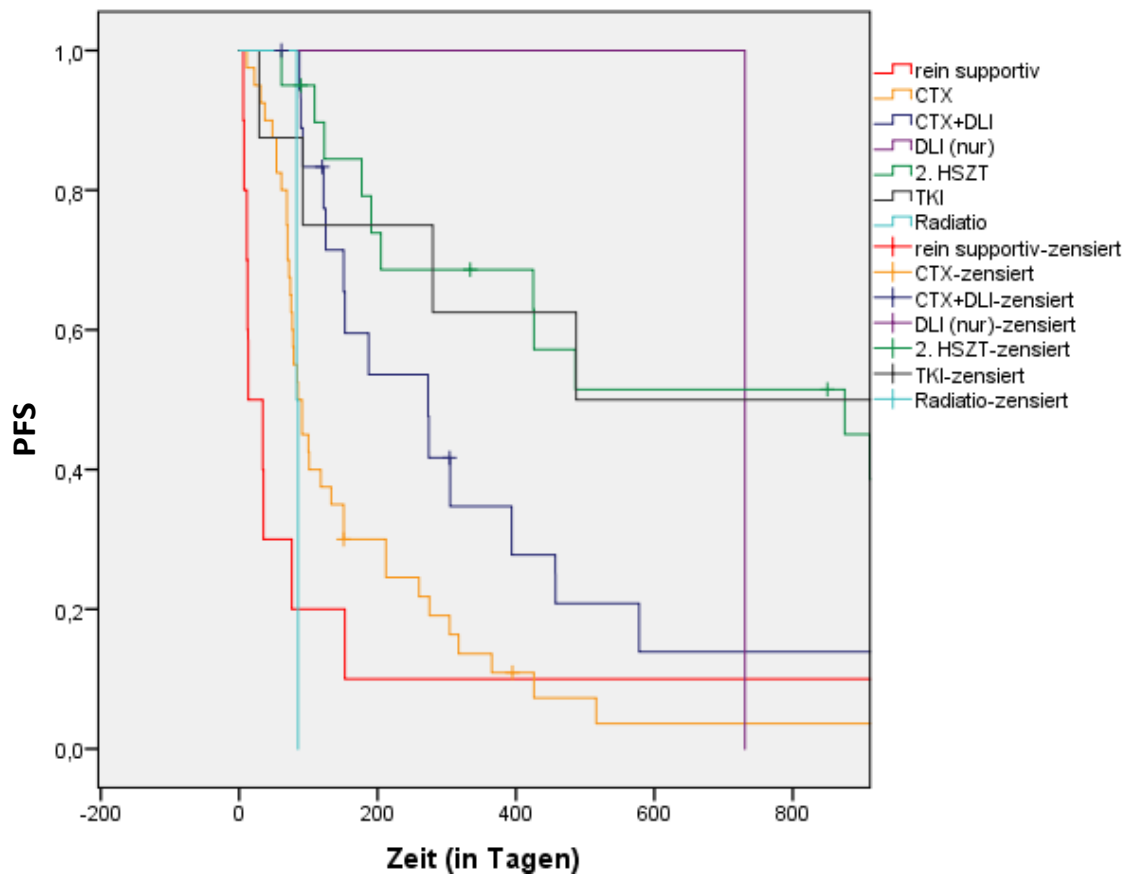


Abbildung 36 Progression Free Survival bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100)

Bei der Überlebensanalyse der TRM wirkt es anhand der Kaplan-Meier-Kurve zwar, als würden eine TKI-Therapie und eine zweite Transplantation Überlebensvorteile erbringen, eine statistische Auswertung ist jedoch aufgrund fehlender Fälle in der Gruppe der supportiven Therapie, der alleinigen DLI-Gabe, der Therapie mit einem TKI und der Bestrahlung nicht möglich, da hinsichtlich dessen alle Fälle zensiert wären. Siehe Abbildung A 48: Treatment Related Mortality bezüglich verschiedenen Therapieoptionen des 1. Rezidivs (n=100) (Abbildung A 48), im Anhang.

Werden diese bei der Auswertung ausgeschlossen, so zeigen sich die restlichen Therapiemethoden (Chemotherapie, Chemotherapie mit DLI und zweite Transplantation) nicht als signifikante Einflussfaktoren für die TRM (Log-Rank-Test für TRM:  $p=.527$ ).

## 4.9 Betrachtung des Outcomes

### 4.9.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

#### *Deskriptive Statistik*

Das mediane OS liegt unter Betrachtung des gesamten Studienkollektivs der Rezidivpatienten (100 Patienten) bei 280 Tagen (KI Median 179-381) (Mittelwert 1815 Tage). 29 Patienten wurden zum Zeitpunkt des Studienendes zensiert. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der gesamten 100 Patienten beläuft sich auf 34,8% (Standardfehler 0,05).

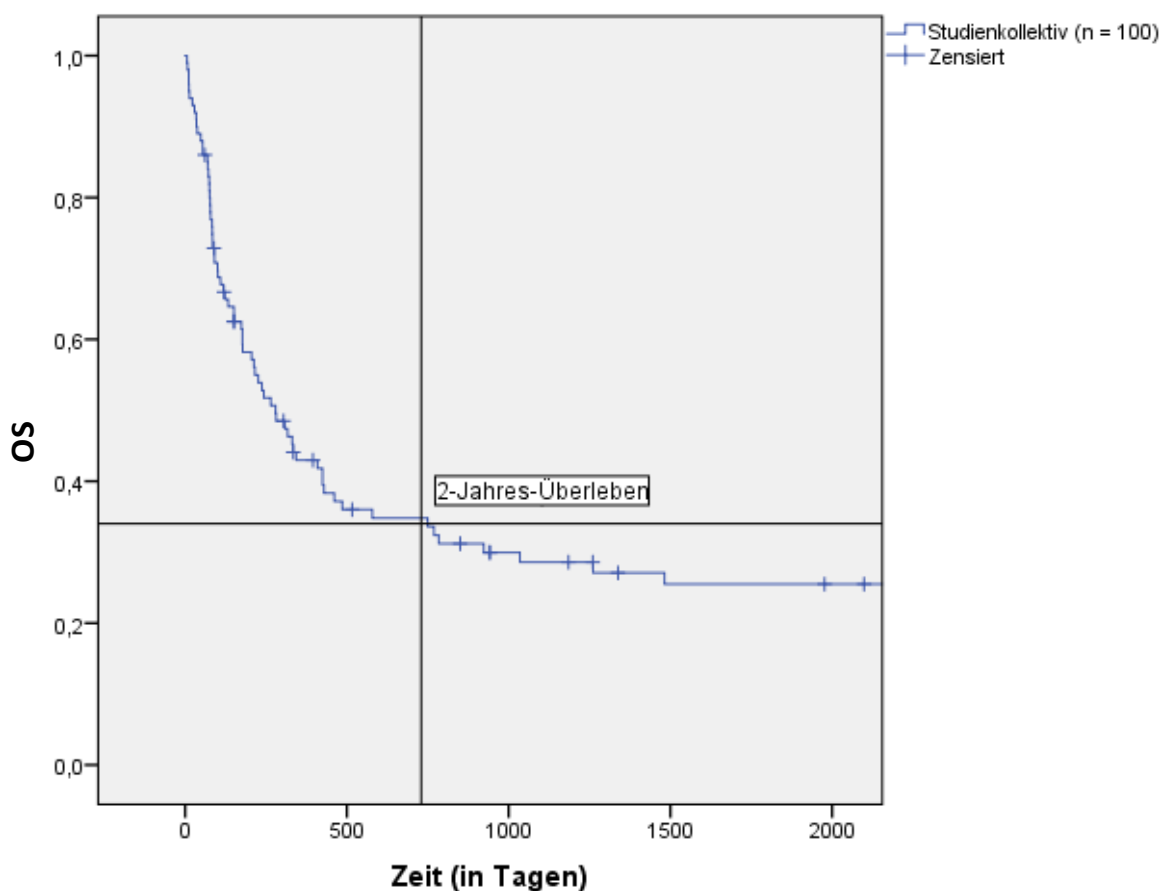


Abbildung 37 Overall Survival des Studienkollektivs (n=100)

#### *Zusammenfassung der einzelnen Faktoren der univariaten Analyse bezüglich ihres Einflusses auf das OS*

Als Zusammenfassung der einzelnen bereits genannten möglichen Einflussfaktoren zeigt sich - unter Einbezug aller Grunderkrankungen - bei der Überlebensanalyse des OS nach Kaplan-Meier folgender Zusammenhang: Als signifikante

Einflussfaktoren sind die verschiedenen Therapiemethoden des Rezidivs ( $p=.000$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 35), die verschiedenen Remissionsstatus vor der Transplantation ( $p=.027$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 12), mit dem schlechtesten OS bei refraktärer Erkrankung, und die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv ( $p=.000$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 24) zu nennen. Je kürzer diese Zeitspanne war, desto schlechter zeigte sich das OS. Weiterhin ist ein signifikanter positiver Einfluss einer DLI-Gabe zu beschreiben. Dieser Einfluss ist unabhängig davon, ob eine DLI-Gabe jeglicher Art im Gegensatz zu keinerlei Gabe betrachtet wird ( $p=.002$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 26), oder ob darüber hinaus die einzelnen Indikationen der DLI-Gabe verglichen werden ( $p=.009$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 29). Ferner können als annähernd signifikante Einflussfaktoren das Alter des Patienten bei Transplantation ( $p=.069$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 10) und das Auftreten einer GvHD mit positivem Einfluss ( $p=.060$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 31) vermerkt werden.

Das Geschlecht ( $p=.300$ ), ein genetischer Hochrisikotyp bei Erstdiagnose ( $p=.699$ ), eine FLT3-ITD-Mutation der AML-Patienten bei Erstdiagnose ( $p=.752$ ), eine vorangegangene autologe Transplantation ( $p=.790$ ), die Stammzellquelle mit PBSZT/KM ( $p=.551$ ) und ein HLA-identischer Spender ( $p=.328$ ), die Konditionierungsart (MAC/RIC,  $p=.325$ ) (MAC/RIC/FLAMSA,  $p=.546$ ), sowie eine mögliche systemische GvHD-Therapie ( $p=.911$ ) zeigen sich als Einflussfaktoren nicht signifikant.

### *Multivariate Analyse*

Eine multivariate Analyse mittels Cox Regression, bezüglich der möglichen Einflussfaktoren Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv (mit zusammengefasster Einteilung in weniger als 200 Tage, 200 Tage bis 1 Jahr und über 1 Jahr), Therapiemethode des ersten Rezidivs (zusammengefasst in supportive Therapie/Bestrahlung, Chemotherapie/TKI, Chemotherapie+DLI/alleinige DLI-Gabe und zweite Transplantation) und DLI-Gabe jeglicher Art, erbringt folgende Ergebnisse: Als statistisch hochsignifikante negative Einflussfaktoren zeigen sich zunächst die Zeitspanne Tx-Rezidiv unter 200 Tagen im Vergleich zu über 1 Jahr (HR 7,483; KI 3,639-15,385;  $p=.000$ ) und die Zeitspanne 200 Tage bis 1 Jahr im Vergleich zu über 1 Jahr (HR 5,487; KI 2,456-12,258;  $p=.000$ ). Außerdem ist der negative Einfluss einer rein supportiven Therapie oder Bestrahlung im Vergleich zu einer zweiten Transplantation (HR 6,202; KI 2,423-15,878;  $p=.000$ ), sowie keinerlei

DLI-Gabe als Risikofaktor im Vergleich zu einer DLI-Gabe jeglicher Art (HR 2,296; KI 1,169-4,509;  $p=0.016$ ) statistisch signifikant.

Die möglichen Einflussfaktoren einer Chemo- oder TKI-Therapie im Vergleich zu einer zweiten Transplantation (HR 1,824; KI 0,880-3,781;  $p=0.106$ ) oder einer Chemotherapie in Kombination mit DLI- /alleinige DLI-Gabe im Vergleich zu einer zweiten Transplantation (HR 1,660; KI 0,674-4,086;  $p=0.270$ ) sind in der multivariaten Analyse nicht als statistisch signifikant zu vermerken.

#### 4.9.2 Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

##### *Deskriptive Statistik*

Das mediane PFS des gesamten Kollektivs der Rezidivpatienten (100 Patienten) liegt bei 153 Tagen (KI Median 89-217) (Mittelwert 905 Tage), eine Zensur wurde bei 16 Patienten vorgenommen. Ein progressionsfreies 2-Jahres-Überleben wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 21,3% erreicht (Standardfehler 0,043).

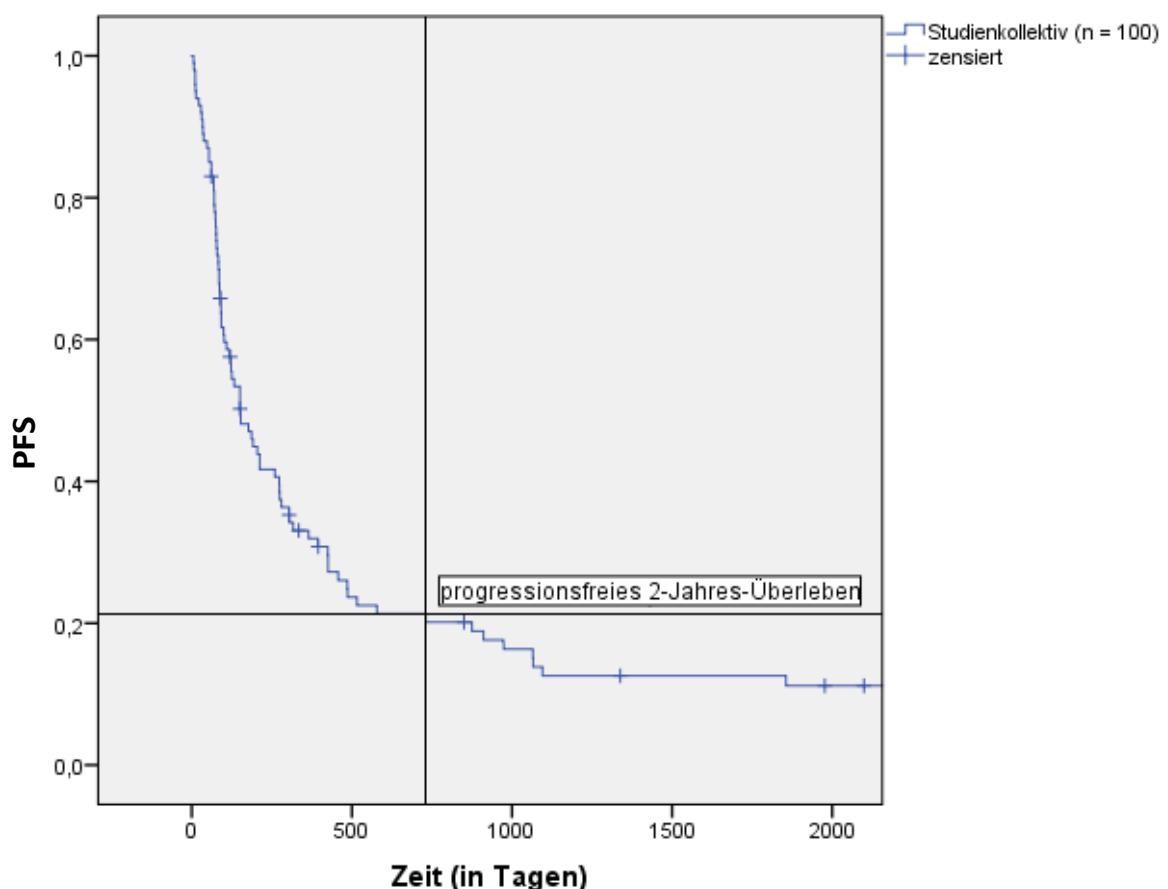


Abbildung 38 Progression Free Survival des Studienkollektivs (n=100)

### *Zusammenfassung der einzelnen Faktoren der univariaten Analyse bezüglich ihres Einflusses auf das PFS*

Zusammenfassend lässt sich – unter Einbezug aller Grunderkrankungen – anhand der Überlebensanalyse des PFS nach Kaplan-Meier folgender Einfluss der einzelnen Faktoren auf das PFS festhalten: Ein hochsignifikanter Einfluss zeigt sich für die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv ( $p=.000$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 25). Eine kürzere Zeitspanne ist mit einem schlechteren PFS assoziiert. Außerdem lässt sich ein hochsignifikanter Einfluss bei der Unterscheidung der einzelnen Therapiemethoden des Rezidivs ( $p=.000$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 36) nennen. Auch der Einfluss keinerlei DLI-Gabe im Vergleich zu einer DLI-Gabe jeglicher Art ( $p=.010$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 27) kann als signifikanter Risikofaktor beschrieben werden. Die genauere Unterscheidung der einzelnen Indikationen der DLI-Gabe zeigt ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das PFS ( $p=.005$ , Überlebenskurve siehe Abbildung 30), mit verbesserten Ergebnissen bei therapeutischer Gabe.

Das Geschlecht ( $p=.092$ ), ein genetischer Hochrisikotyp ( $p=.765$ ), eine FLT3-ITD-Mutation der AML-Patienten bei Erstdiagnose ( $p=.944$ ), eine vorangegangene autologe Transplantation ( $p=.370$ ), das Alter des Patienten bei Transplantation ( $p=.179$ ), die Stammzellquelle mit PBSZT/KM ( $p=.575$ ) und ein HLA-identischer Spender ( $p=.444$ ), die Konditionierungsart (MAC/RIC,  $p=.184$ ) (MAC/RIC/FLAMSA,  $p=.355$ ), der Remissionsstatus vor Transplantation ( $p=.209$ ), das Auftreten einer GvHD ( $p=.079$ ), sowie eine mögliche systemische GvHD-Therapie ( $p=.620$ ) zeigen sich als Einflussfaktoren nicht signifikant.

### *Multivariate Analyse*

Angelehnt an die Analyse des OS zeigt sich bei der multivariaten Analyse des PFS mittels Cox Regression, für die möglichen Einflussfaktoren Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv (mit zusammengefasster Einteilung in weniger als 200 Tage, 200 Tage bis 1 Jahr und über 1 Jahr), Therapiemethode des ersten Rezidivs (zusammengefasst in supportive Therapie/Bestrahlung, Chemotherapie/TKI, Chemotherapie+DLI/alleinige DLI-Gabe und zweite Transplantation) und DLI-Gabe jeglicher Art, folgender Einfluss: Als statistisch hochsignifikanter negativer Einflussfaktor zeigt sich, ähnlich der OS-Analyse, zunächst die Zeitspanne Tx-Rezidiv unter 200 Tagen im Vergleich zu über 1 Jahr (HR 2,918; KI 1,664-5,114;

p=.000). Auch die Zeitspanne 200 Tage bis 1 Jahr im Vergleich zu über 1 Jahr (HR 2,257; KI 1,194-4,266; p=.012) stellt einen signifikanten negativen Einflussfaktor dar. Außerdem ist der negative Einfluss einer rein supportiven Therapie oder Bestrahlung im Vergleich zu einer zweiten Transplantation (HR 6,387; KI 2,608-15,643; p=.000), sowie einer Chemo- oder TKI-Therapie im Vergleich zu einer zweiten Transplantation (HR 2,975; KI 1,496-5,917; p=.002) statistisch hochsignifikant.

Die möglichen Einflussfaktoren einer Chemotherapie in Kombination mit DLI-/alleinige DLI-Gabe im Vergleich zu einer zweiten Transplantation (HR 1,720; KI 0,745-3,968; p=.204) oder keinerlei DLI-Gabe im Vergleich zu einer DLI-Gabe jeglicher Art (HR 1,328; KI 0,731-2,413; p=.351) sind in der multivariaten Analyse des PFS nicht als statistisch signifikant zu vermerken.

#### **4.9.3 Therapiebedingte Mortalität der Rezidivtherapie (Treatment Related Mortality, TRM)**

##### *Deskriptive Statistik*

Bei Analyse der TRM fällt zunächst die geringe Fallzahl von 11 Patienten auf, welche an den Folgen der Therapie verstorben sind. Aufgrund dieser geringen Zahl und der damit verbundenen hohen Anzahl an zensierten Patienten ist die Berechnung eines Medianwertes oder einer 2-Jahres-Überlebenschance nicht sinnvoll. Auch eine multivariate Analyse der einzelnen möglichen Einflussfaktoren mittels einer Cox Regression ist nicht möglich.

##### *Zusammenfassung der einzelnen Faktoren der univariaten Analyse bezüglich ihres Einflusses auf die TRM*

Für die bereits genannten einzelnen Faktoren lässt sich jedoch – unter Einbezug aller Grunderkrankungen – basierend auf der Überlebensanalyse der TRM nach Kaplan-Meier folgender Zusammenhang festhalten: Als signifikanter Einflussfaktor ist die DLI-Gabe, unterteilt in die einzelnen Indikationen, zu nennen (p=.040, Überlebenskurve siehe Abbildung 28). Das beste Ergebnis - mit der niedrigsten therapiebedingten Mortalitätsrate - erzielt hierbei die therapeutische Gabe. Des Weiteren zeigte sich eine niedrigere therapiebedingte Mortalität bei Auftreten einer GvHD im Vergleich zu keiner GvHD im Verlauf (p=.027, Überlebenskurve siehe Abbildung 33).

Das Geschlecht ( $p=.198$ ), ein genetischer Hochrisikotyp ( $p=.766$ ), eine FLT3-ITD-Mutation der AML-Patienten bei Erstdiagnose ( $p=.808$ ), eine vorangegangene autologe Transplantation ( $p=.297$ ), und die HLA-Identität ( $p=.603$ ), die Konditionierungsart (MAC/RIC,  $p=.973$ ) (MAC/RIC/FLAMSA,  $p=.922$ ), die verschiedenen Remissionsstatus vor der Transplantation ( $p=.262$ ), die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv ( $p=.647$ ), sowie eine DLI-Gabe jeglicher Art im Gegensatz zu keinerlei Gabe ( $p=.822$ ) zeigen sich als Einflussfaktoren nicht signifikant.

Bezüglich des Alters bei Transplantation ist zu berücksichtigen, dass alle Patienten über 65 Jahre zensiert sind und nicht in die statistische Analyse einfließen konnten, da keiner dieser Patienten über 65 Jahre an der Therapie verstorben ist. Bei Ausschluss dieser Gruppe im Zuge der Auswertung ergibt sich für die Gruppen unter 40 Jahre und 40-65 Jahre bei Transplantation kein statistisch signifikanter Einfluss auf die TRM ( $p=.869$ ).

Auch bei den unterschiedlichen Therapiemethoden des Rezidivs gilt zu beachten, dass in der Gruppe der supportiven Therapie, der alleinigen DLI-Gabe, der Therapie mit einem TKI und der Bestrahlung keine Patienten an den Folgen der Therapie verstorben sind und dementsprechend keine statistische Auswertung möglich ist, da hinsichtlich dessen alle Fälle zensiert wären. Werden diese bei der Auswertung ausgeschlossen, so zeigen sich die restlichen Therapiemethoden (Chemotherapie, Chemotherapie mit DLI und zweite Transplantation) dennoch nicht als signifikante Einflussfaktoren für die TRM ( $p=.527$ ).

Die Stammzellquelle konnte bezüglich der TRM nicht statistisch ausgewertet werden, da in der Gruppe der Patienten mit Stammzellen aus dem KM keiner der Patienten an der Therapie verstorben ist und somit alle zensiert wurden. Dies gilt auch für eine mögliche systemische GvHD-Therapie mit einer Zensur aller Patienten mit systemischer Therapie, da keiner dieser Patienten an der Therapie verstorben ist.

## 5 Diskussion

### 5.1 Krankheitsverteilung im Zusammenhang zur Inzidenz der Rezidive

Die allogene Stammzelltransplantation ist als potenziell kurative Behandlungsmethode bei zahlreichen malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen indiziert. Die Hauptindikationen mit 50% der allogenen HSZT stellen laut *Henig et al. (2014)* die akuten Leukämien (AML, ALL) dar (Henig and Zuckerman, 2014). Auch im Rahmen meiner Arbeit zeigt sich, bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs von 911 Patienten mit allogener HSZT, dass Patienten mit AML und ALL den Hauptanteil mit 54% (40,4% AML, 13,6% ALL) der Transplantationsindikationen ausmachen. Ein Hauptproblem der allogenen HSZT stellen, neben GvHD, Infektionen und Organtoxizität, weiterhin die Rezidive nach HSZT dar (van den Brink et al., 2010). In der bereits erwähnten Analyse des NCI von 2010 variieren die Rezidivraten, je nach Grunderkrankung, individueller Risikokonstellation und Krankheitsstatus, zwischen 10-75% (Pavletic et al., 2010). Vergleicht man diese Angabe mit meinen Ergebnissen, so ergibt sich in meiner Arbeit eine recht geringe Rezidivrate mit 13,9% innerhalb der 21 Jahre (127 rezidierte Patienten bei einem Gesamtpatientenkollektiv von 911 Patienten, unabhängig der einzelnen Grunderkrankungen). Die Ergebnisse meiner Untersuchung zeigen, dass die Rezidivrate nach einer Transplantation signifikant in Abhängigkeit von der Grunderkrankung variiert (Chi-Quadrat-Test nach Pearson bei Betrachtung der gesamten 127 rezidierten Patienten  $p=0,045$ , 95%-KI: 0,040-0,049). Unter Betrachtung der Grunderkrankungen aller allogenen transplantierten Patienten des Mainzer Kollektivs zwischen 1993-2014 rezidierten hier nach Transplantation am häufigsten Patienten mit akuten Leukämien (gesamt 30,5%, davon 16,0% mit AML und 14,5% mit ALL) und Multiplem Myelom (23,5%). Grunderkrankungen wie Lymphome, CML, MDS oder MPN wiesen geringere Rezidivraten zwischen 4,3-12,8% auf. Diese Ergebnisse fallen insgesamt deutlich geringer aus, als die in der Literatur angegebenen Rezidivraten. Dies zeigt beispielsweise der Vergleich mit der ca. 40-prozentigen Rückfallquote bei AML aus einem Bericht der ALWP von *Tsirigotis et al. (2016)*, oder die Rezidivrate von 32-51% bei Multiplem Myelom im Rahmen einer Langzeitstudie mit 58 Patienten von *Rosinol et al. (2015)* (Rosinol et al., 2015, *Tsirigotis et al., 2016*). Auch die beobachtete Gesamtrezidivrate von ca. 14% der Transplantationen innerhalb des Studienzeitraums - unter Einbezug aller Grunderkrankungen – liegt deutlich unter der, in einer Studie von *Thanarajasingam*



*et al. (2013)*, ermittelten Rezidivrate von 33% (Thanarajasingam *et al.*, 2013). In einer Übersicht des NIH von *Barrett et al. (2010)* wird sogar über Rückfallquoten von ca. 35-45% der Transplantationen von verwandten oder unverwandten Spendern berichtet (Barrett and Battiwalla, 2010).

Gründe für diese Diskrepanz zu den in der Literatur beschriebenen Studien könnten darin liegen, dass eine Assoziation zu vielen personen-, krankheits- und transplantationsassoziierten Risikofaktoren für ein Rezidiv möglich ist. Die einzelnen Studien haben keine homogene Verteilung dieser Risikofaktoren, sodass es daher nicht möglich ist, die Studien vollständig untereinander zu vergleichen. Beim Mainzer Studienkollektiv fällt beispielsweise auf, dass nur sehr wenige Personen > 60 Jahre alt waren und nur ein geringer Anteil einen genetischen oder molekularen Hochrisikotyp aufwies. Zudem wurden viele Patienten in 1. CR transplantiert. Auch die zentrumsspezifischen Therapieprotokolle der einzelnen Erkrankungen könnten die niedrigen Rückfallquoten beim Mainzer Kollektiv erklären. So werden beispielsweise Lymphome nur in Remission transplantiert, welches unter Hinzunahme der erhöhten Chemosensibilität die Rezidivwahrscheinlichkeit senkt. All diese Faktoren könnten eine niedrigere Rezidivrate begünstigt haben. Auf der anderen Seite kann auch eine sehr gute Vorbereitung auf die Transplantation mit passender Auswahl transplantationsassoziiertes Faktoren wie bspw. die Art der Konditionierungstherapie, die Stammzellquelle oder die HLA-Übereinstimmung zu besseren Ergebnissen geführt haben. Außerdem lässt sich der verstärkte Einsatz prophylaktischer DLI im Mainzer Transplantationszentrum nennen, welcher die Rezidivwahrscheinlichkeit senkt. In meiner Arbeit konnte dieser Aspekt nicht analysiert werden, da nur bereits rezidierte Patienten genauer betrachtet wurden. In einer laufenden wissenschaftlichen Studie der Mainzer Universitätsmedizin ist dies aber bereits nachzuvollziehen.

Unter Betrachtung der Hauptfragestellung nach möglichen Einflussfaktoren auf den weiteren Verlauf nach einem Rezidiv zeigten sich im Rahmen meiner Arbeit verschiedene signifikante Risikofaktoren, die im Folgenden diskutiert werden. Andere, in der Literatur angenommene, krankheits- oder transplantationsassoziierte Risikomerkmalen wiesen in dieser Studie jedoch keinen signifikanten Einfluss auf.

## **5.2 Assoziation möglicher personenbezogener und krankheitsassoziierter Einflussgrößen auf den Zeitpunkt des Rezidivs und den weiteren Verlauf im Rezidiv**

### **5.2.1 Mögliche personenbezogene Einflussgrößen**

#### **A Assoziation der Geschlechterverteilung**

Einen möglichen Einflussfaktor auf das Outcome im Rezidiv stellt das Geschlecht der Patienten dar. Es erwies sich allerdings weder in meiner Arbeit (Log-Rank-Test für OS:  $p=.300$ ), noch in einer Studie mit rezidivierten AML-Patienten von *Bejanyan et al. (2015)*, welche bereits angesprochen wurde, als signifikantes Merkmal für das OS ( $p=.63$ ) (Bejanyan et al., 2015).

#### **B Assoziation der Altersverteilung bei Transplantation**

Auch das Alter des Patienten bei Transplantation wurde in meiner Studie bezüglich seiner Auswirkung auf den weiteren Verlauf der Patienten im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation untersucht. Auf das PFS im Rezidiv zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Alters (Log-Rank-Test für PFS:  $p=.179$ ). Trotz der Annahme, dass die Leukämie des älteren Menschen aggressiver ist, könnte eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis darin liegen, dass das progressionsfreie Überleben vorrangig von der Effektivität der GvL-Aktivität bestimmt wird und diese von anderen Faktoren wie bspw. DLI-Gabe, Wahl der Rezidivtherapie u.a. abhängt, weniger jedoch vom Alter. Das OS der rezidivierten Patienten hingegen wurde durch das Alter annähernd signifikant beeinflusst (Log-Rank-Test für OS:  $p=.069$ ). Somit ergab sich ein Überlebensvorteil der unter 40-jährigen Patienten bei Transplantation (2-Jahres-OS: 38%), zu den 40 - 65-jährigen (2-Jahres-OS: 35%), und den über 65-jährigen Patienten (2-Jahres-OS: 0%). Dieses Ergebnis ist vereinbar mit dem aktuellen Stand der Forschung. In der Studie von *Bejanyan et al. (2015)* wird der signifikante Einfluss eines Alters über 40 Jahre auf ein schlechteres Überleben (OS) bei rezidivierten AML-Patienten beschrieben (Bejanyan et al., 2015). Auch ein Bericht des NIH von *Barrett and Battiwalla (2010)*, zur Vorgehensweise bei einem Rezidiv, beschreibt das Alter als einen der Hauptfaktoren zur Betrachtung des weiteren Verlaufs. Ein Alter unter 20 Jahren weist deutliche Vorteile für das OS auf (Barrett and Battiwalla, 2010). Eine mögliche Erklärung für das bessere Outcome bei geringerem Alter liegt darin, dass zum Zeitpunkt des Rezidivs jüngere Patienten meist in deutlich besserem Allgemeinzustand sind und weniger Komorbiditäten als

Personen > 65 Jahre aufweisen. Somit ist die Mortalität insgesamt geringer, und die Patienten können darüber hinaus eine intensivere und möglicherweise effektivere Rezidivtherapie erhalten (Bejanyan et al., 2015, Eapen et al., 2004). In einer anderen Studie von Schmid et al. (2012), in welcher Patienten mit Rezidiv nach RIC untersucht wurden, zeigte sich zwar ebenfalls ein Unterschied im 2-Jahres-OS (Alter unter 56 Jahre: 17 +/- 3%, Alter über 56 Jahre: 11,3 +/- 3 %), dieser stellte sich jedoch nicht als signifikant heraus ( $p=0.18$ ) (Schmid et al., 2012). Bei diesen Ergebnissen wurde das Alter bei Rezidiv und nicht bei Transplantation für die Analyse verwendet. Da die meisten Rezidive jedoch innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation auftreten, ist keine große Differenz zum Alter bei Transplantation zu erwarten und somit ein Vergleich der Studie mit meiner Studie möglich. Während früher eine Transplantation bei einem höheren Alter aufgrund der starken Toxizität gar nicht möglich war, können heutzutage durch Einführung der RIC selbst komorbide Patienten in hohem Alter transplantiert werden. In der angesprochenen Studie von Schmid et al. (2012) wurden beispielsweise 49% der Patienten aufgrund ihres hohen Alters intensivitätsreduziert konditioniert (Schmid et al., 2012). Diese geringere Toxizität der Konditionierung kann jedoch mit einem höheren Risiko für ein Rezidiv verbunden sein (Goyal et al., 2016). Aus diesem Grund sollte der gezeigte annähernd signifikante negative Einfluss eines höheren Alters auf das OS mit Vorsicht betrachtet werden. Denn möglicherweise liegt bei diesen älteren Menschen die Ursache des schlechteren OS nicht an ihrem Alter selbst, sondern in der verstärkten Verwendung einer RIC, welche bereits mit einem höheren Rezidivrisiko und somit einer erhöhten Mortalität verbunden ist.

## **5.2.2 Mögliche krankheitsassoziierte Einflussgrößen**

### **A Assoziation des genetischen und molekularen Risikoprofils**

Insbesondere für die Hauptindikation einer allogenen Transplantation AML wird das genetische Risiko häufig als Hauptrisikofaktor für ein Rezidiv beschrieben. So legt in aktuellen Publikationen beispielsweise Koenecke et al. (2014), mittels einer retrospektiven multizentrischen Studie, die starke Beeinflussung eines R-IPSS-Hochrisikotyps bei MDS oder sekundärer AML auf ein kürzeres rezidivfreies Überleben nach Transplantation nahe ( $p<0.001$ ) (Koenecke et al., 2015). Entsprechende Ergebnisse für bereits rezidierte AML-Patienten nach allogener

HSZT ergeben sich auch aus einer Registerarbeit des CIBMTR von *Bejanyan et al. (2015)*, mit einem signifikant negativen Einfluss einer genetischen Hochrisikokonstellation auf das OS nach dem Rezidiv (HR 1,37,  $p=.0062$ ) (*Bejanyan et al., 2015*). Die retrospektive Untersuchung des Mainzer Kollektivs bestätigt diesen Zusammenhang zunächst nicht. Im Gegensatz zu den genannten Studien zeigte sich innerhalb meiner Arbeit kein signifikanter Einfluss eines genetischen Hochrisikoprofils im Vergleich zum Standardrisiko bei den einzelnen Erkrankungen der rezidierten Patienten - weder auf das OS, PFS, noch auf die TRM (Log-Rank-Test für OS:  $p=.699$ ; PFS:  $p=.765$ ; TRM:  $p=.766$ ). Eine Erklärung für diese Diskrepanz zur Literatur könnte in der geringen Anzahl der Patienten mit Hochrisikokonstellation (22 Patienten) und der somit schwierigen Aussage über einen signifikanten Unterschied liegen.

Die FLT3-ITD-Mutation wurde in meiner Arbeit gesondert betrachtet, da sie laut Literatur mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert ist und hierbei eine gezielte Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren möglich ist. FLT3 kann heutzutage teilweise als „targetierbare“ Mutation durch den erfolgsversprechenden Einsatz von TKI als Erhaltungstherapie oder therapeutisch im Rezidiv adressiert werden (*Ossenkoppele et al., 2016*, *Chen et al., 2014*, *Brunet et al., 2012*). Auch die Betrachtung einer FLT3-ITD-Mutation als möglicher molekularer Risikofaktor bei den AML-Patienten erbrachte in meiner Arbeit mittels der univariaten Analyse keinen signifikanten Unterschied zu den AML-Patienten ohne Mutation bezüglich OS, PFS oder TRM (Log-Rank-Test für OS:  $p=.752$ ; PFS:  $p=.944$ ; TRM:  $p=.808$ ). Es gilt jedoch auch hier zu beachten, dass es sich um eine sehr geringe Anzahl an Patienten handelt und eine statistische Analyse somit nur eingeschränkt möglich ist. Eine retrospektive Studie von *Brunet et al. (2012)* oder ein Bericht zur Risikostratifizierung von *Ossenkoppele et al. (2016)* arbeiteten hingegen ein signifikant erhöhtes Risiko für ein schlechteres Überleben bei FLT3-ITD-Mutation durch vermehrte Rezidive bzw. ein schlechteres Therapieansprechen heraus (*Brunet et al. HR 3,4,  $p=.005$* ) (*Ossenkoppele et al., 2016*, *Brunet et al., 2012*). Die schlechte Prognose durch die FLT3-Mutation liegt insbesondere in dem dauerhaften Wachstumsstimulus durch die Tandemduplikation begründet (*Mathew et al., 2018*). In einer neueren Studie von *Mathew et al (2018)* wird sich die FLT3-Mutation zu Nutzen gemacht, indem nachgewiesen werden konnte, dass Sorafenib, als Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitor, in Verbindung mit DLI mittels einer verstärkten IL-15-Produktion in den Tumorzellen eine Verstärkung des GvL-Effektes bei FLT3-positiven Patienten bewirken kann

(Mathew et al., 2018). Dies könnte auch eine mögliche Erklärung für die ähnlichen Ergebnisse des Outcomes im Rezidiv beim Mainzer Kollektiv darstellen, da auch hier bereits 2 der 11 FLT3-positiven AML-Patienten mit Sorafenib im Rezidiv behandelt wurden.

## **B Assoziation des Remissionsstatus vor der Transplantation**

Des Weiteren wurde der Einfluss des Remissionsstatus vor der Transplantation auf den Verlauf im Rezidiv nach Transplantation analysiert. Ein signifikanter Einfluss auf das PFS und die TRM konnte, alle Erkrankungen betrachtet, nicht festgestellt werden (Log-Rank-Test für PFS:  $p=.209$ ; TRM:  $p=.262$ ). Ein Trend zu einem schlechteren Verlauf bei refraktärer Erkrankung war sowohl bei der Betrachtung aller Erkrankungen, als auch bei der Betrachtung der AML gesondert ersichtlich. In der Verlaufsanalyse wiesen 80,6% der Patienten, welche refraktär transplantiert wurden, einen schlechten Verlauf auf, nur 11,1% dieser Gruppe einen sehr guten Verlauf. Auch auf das OS war die Auswirkung des Remissionsstatus signifikant (Log-Rank-Test für OS:  $p=.027$ ). Schon in vielen Studien wurde der Zusammenhang zwischen einer Transplantation bei refraktärer Erkrankung und erhöhten Rezidivraten im Vergleich zu einer Transplantation in 1. CR beschrieben. Ein Beispiel stellt eine Studie von *Arellano et al. (2007)* über rezidierte akute Leukämien (AML/ALL) dar, mit Rezidivraten von 45-51% bei refraktärer Transplantation im Vergleich zur Transplantation in 1. CR mit einer Rezidivrate von 26% (Arellano et al., 2007). Nun wurde in meiner Untersuchung die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von bereits rezidierten Patienten verglichen. Wie bereits vermutet, wies eine Transplantation bei refraktärer Erkrankung auch im Mainzer Kollektiv das schlechteste Ergebnis auf (2-Jahres-OS nach Rezidiv 20%, medianes OS 151 Tage). Vergleichbar hierzu lässt sich eine Studie von *Poon et al. (2013)* über rezidierte ALL-Patienten nennen, mit signifikant negativem Einfluss einer aktiven Erkrankung bei Transplantation auf das sechsmonatige Überleben nach einem Rezidiv, im Vergleich zu einer kompletten ersten Remission (HR 3,1;  $p=.005$ ) (Poon et al., 2013). In einer Studie von *Sauer et al. (2015)* konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer refraktären AML oder MDS und einer Komplettremission bei Transplantation bezüglich des OS nach Rezidiv beschrieben werden (OS  $p=.770$ ) (Sauer et al., 2015). Dieses Ergebnis könnte jedoch, laut den Autoren, auch durch

die geringe Patientenzahl (108 Patienten) bedingt sein, sodass gewisse mögliche Risikofaktoren über- oder unterbewertet wurden (Sauer et al., 2015).

Ein Einfluss des Remissionsstatus auf das PFS oder die TRM war in meiner Studie nicht ersichtlich. Passend zu diesem Ergebnis wird derzeit in der aktuellen ASAP-ETAL3-Studie der Studienallianz Leukämie (SAL) untersucht, ob für eine erfolgreiche Transplantation generell eine Remissionsinduktion mittels intensiver Chemotherapie und damit einhergehender starker Toxizität vorzugehen muss, oder ob sich die Langzeitergebnisse nach Transplantation ähnlich gut bei alternativer Überbrückung in Form von niedrig dosiertem Cytarabin, Mitoxantron oder watch and wait mit geringerer Toxizität zeigen (Kompetenznetz Akute und Chronische Leukämien, 2018). Beim Mainzer Kollektiv könnte ebenfalls eine mögliche Erklärung für den fehlenden Einfluss auf das PFS und die TRM darin liegen, dass die Patienten, bei welchen keine Remission vor der Transplantation erreicht werden konnte, unter anderen Therapieprotokollen transplantiert wurden. Hierzu zählt beispielsweise der vermehrte Einsatz des FLAMSA-Konditionierungsregimes bei refraktärer Erkrankung. Dies sollte beim Vergleich des Einflusses der einzelnen Remissionsstatus beachtet werden.

Interessant erscheint in meiner Untersuchung das Ergebnis einer Transplantation in 1. CR, welches mit einer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 32% und einem Medianwert des OS von 226 Tagen deutlich schlechter abschneidet, als in  $\geq 2$ . CR mit einer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 72% und einem medianen OS von 923 Tagen. Auch in der Verlaufsanalyse präsentierte sich eine Transplantation in  $\geq 2$ . CR deutlich besser mit einem sehr guten Verlauf in 37,5% der Fälle, im Vergleich zur 1. CR mit nur 10,0% sehr guten Verläufen. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu einer Studie der ALWP von *Spyridonidis et al. (2012)* mit rezidierten, in CR transplantierten ALL-Patienten, bei welcher eine Transplantation in 1. CR (2-Jahres-OS 19%) im Vergleich zu 2. oder 3. CR (2-Jahres-OS 10%) ein signifikant besseres Ergebnis bezüglich des OS im Rezidiv nach der Transplantation zeigt ( $p=0.002$ ). Eine Erklärung der Autoren für das schlechtere Abschneiden bei 2. oder 3. CR liegt in der damit verbundenen höheren Aggressivität der ALL-Erkrankung und des Rezidivs, welche eine längere Vortherapie bis zur kompletten Remission nötig macht und gleichzeitig mit einem schlechteren Überleben nach dem Rezidiv assoziiert ist (*Spyridonidis et al., 2012*). Auch in der angesprochenen Studie über rezidierte ALL-Patienten von *Poon et al. (2013)* lieferte eine 2./3. CR im Vergleich

zu 1. CR (Ref.) schlechtere Resultate. Das Signifikanzniveau wurde hierbei nur knapp nicht erreicht (HR 2,02; P=.07) (Poon et al., 2013). In der Studie von *Schmid et al. (2012)* zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied im OS nach Rezidiv zwischen 1. oder  $\geq 2$ . CR (p=.46) (Schmid et al., 2012). Eine Erklärung für das deutlich schlechtere Abschneiden einer 1.CR im Gegensatz zu  $\geq 2$ .CR in meinen Ergebnissen könnte darin liegen, dass in der Regel die Patienten mit einer Transplantation in  $\geq 2$ .CR ein geringeres Alter aufweisen mussten, da bei Patienten in hohem Alter eine Transplantation nach Rezidiv - bei deutlich erhöhter Komplikationsrate - nicht mehr Therapiemethode der ersten Wahl ist. Dementsprechend finden sich Patienten in hohem Alter vorrangig in der Gruppe der Transplantationen in 1.CR. Dieser assoziierte Altersaspekt, welcher bereits mit einer höheren Komorbidität und Mortalität durch das Alter verbunden sein kann, erklärt möglicherweise das schlechtere OS bei Transplantation in 1.CR. Ein anderer Grund könnte darin liegen, dass bei AML-Patienten mit einem günstigen Risikoprofil aufgrund ihrer guten Chemosensibilität meist erst eine Transplantation in 2. CR durchgeführt wird (de Labarthe et al., 2005). Dieser zusätzliche Einflussfaktor könnte das bessere Ergebnis einer Transplantation in 2. CR mit beeinflusst haben, auch wenn sich in meiner Studie das Risikoprofil der AML-Patienten bei geringer Patientenzahl nicht als signifikanter Risikofaktor zeigte.

Abschließend lässt sich der Eindruck gewinnen, dass im Vergleich zu einer Transplantation in PR (2-Jahres-OS 51%, medianes OS 4240 Tage) der Status einer 1. CR mit schlechterer Überlebenswahrscheinlichkeit bei deutlich geringerem Medianwert in meiner Studie schlechter abschneiden würde. Hier gilt jedoch zu beachten, dass die Zuteilung zu einer partiellen Remission nur bei Lymphomen bzw. dem Multiplen Myelom möglich war und ein Vergleich des OS mit Einbezug aller Grunderkrankungen (inklusive AML) somit nicht möglich ist.

Zu erwähnen sei über den zytologischen Remissionsstatus vor Transplantation hinaus, dass sich in vielen Studien eine bestehende MRD bei Transplantation als deutlicher Risikofaktor für ein Rezidiv nach Transplantation herausgestellt hat (Ossenkuppe et al., 2016, Nagafuji et al., 2013, de Lima et al., 2014). In der Analyse des Remissionsstatus in meiner Studie konnte jedoch nur der zytologische Status und nicht das Risiko durch eine MRD untersucht werden, da die Daten retrospektiv erhoben wurden und nicht für alle Patienten der MRD-Status vor Transplantation nachvollzogen werden konnte.

## **C Assoziation einer vorangegangenen autologen Transplantation**

Eine vorangegangene autologe Transplantation insbesondere bei MM, Lymphom, oder selten AML wurde ebenfalls als möglicher Risikofaktor für den weiteren Verlauf nach dem Rezidiv untersucht. Sie wies in meiner Arbeit, im Gegensatz zu einem Bericht des NCI von *Pavletic et al. (2010)* über rezidierte Lymphom-Patienten, keinen signifikanten Einfluss auf das OS, PFS oder die TRM auf (Log-Rank-Test für Zeit Tx-Rezidiv:  $p=.178$ ; OS:  $p=.790$ ; PFS:  $p=.370$ ; TRM:  $p=.297$ ). Bei *Pavletic et al. (2010)* wird zumindest für Non-Hodgkin-Lymphome eine negative Auswirkung auf das Überleben und eine höhere Rezidivrate angenommen, vermutlich aufgrund der Tatsache, dass ein Versagen einer vorangegangenen autologen Transplantation auf eine aggressivere und rasch fortschreitende Erkrankung schließen lässt (*Pavletic et al., 2010*). Aufgrund dessen, dass die meisten der Lymphom- und MM-Patienten in meiner Arbeit eine vorangegangene autologe Transplantation erhalten haben, in die Analyse aber alle Grunderkrankungen miteinbezogen wurden, ist die Aussagekraft meines Ergebnisses im Vergleich zu *Pavletic et al.* zum Einfluss als Risikofaktor auf das Überleben im Rezidiv eingeschränkt.

### **5.3 Assoziation möglicher transplantationsassoziiierter Einflussgrößen auf den Zeitpunkt des Rezidivs und den weiteren Verlauf im Rezidiv**

#### **A Assoziation der Stammzellquelle (KM vs. PBSZT) und der Spendersituation bezüglich der HLA-Kompatibilität**

Als nächster möglicher einflussnehmender Faktor wurden transplantationsassoziierte mögliche Einflussgrößen wie die Stammzellquelle (KM vs. PBSZT) sowie die HLA-Kompatibilität untersucht. In meiner Arbeit wies weder ein Vergleich zwischen Knochenmark- und peripheren Blutstammzellen (Log-Rank-Test für OS:  $p=.551$ ; PFS:  $p=.575$ ), noch ein HLA-identer Spender im Vergleich zu einem HLA-Mismatch (Log-Rank-Test für OS:  $p=.328$ ; PFS:  $p=.444$ ; TRM:  $p=.603$ ) signifikante Unterschiede im weiteren Verlauf und Überleben nach Rezidiv auf.

Ein ähnliches Ergebnis bezüglich der Stammzellquelle mit KM oder PBSZT bringt die angesprochene Studie mit ALL-Patienten von *Spyridonidis et al. (2012)*. Ebenso wie in meiner Studie lässt sich hier kein signifikanter Einfluss einer bestimmten Transplantationsart auf das 2-Jahres-Überleben im Rezidiv nach Transplantation beschreiben ( $p=.17$ ) (*Spyridonidis et al., 2012*). Die Studie von *Arellano et al. (2007)*



hingegen hat, in der uni- sowie in der multivariaten Analyse, einen signifikant positiven Einfluss einer PBSZT für das Überleben im Rezidiv nach allogener Transplantation bei AML- und ALL-Patienten herausgearbeitet ( $p < .001$ ) (Arellano et al., 2007). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der erhöhte Stammzellgehalt bei PBSZT liefern, welcher den GvL-Effekt verstärkt und somit das progressionsfreie Überleben verbessert. Das Ergebnis meiner Untersuchung zum Vergleich der HLA-Kompatibilität ist vereinbar mit dem Ergebnis der Studie von *Sauer et al. (2015)* mit rezidivierten AML- und MDS-Patienten. In der univariaten Analyse von *Sauer et al.* konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen einer verwandten oder nichtverwandten HLA-identischen oder nicht-identischen Spende auf das OS im Rezidiv nach Transplantation oder das Ansprechen auf eine Rezidivtherapie vermerkt werden (OS  $p = .560$ ; Therapieansprechen  $p = .953$ ) (Sauer et al., 2015). Auch in der erwähnten Studie von *Poon et al. (2013)* mit ALL-Patienten zeigte sich diesbezüglich, unter Hinzunahme weniger Patienten mit Nabelschnurstammzellen, kein signifikant besseres Überleben bei einer HLA-Identität oder einem Mismatch im Rezidiv nach Transplantation ( $p = .2-.6$ ) (Poon et al., 2013).

## **B Assoziation der Konditionierungstherapie**

Weiterhin wurde die Art der Konditionierung bezüglich eines möglichen Einflusses auf den Verlauf nach dem ersten Rezidiv untersucht. In meiner Studie zeigten OS, PFS und TRM im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation keine Beeinflussung durch eine myeloablative oder intensitätsreduzierte/nichtmyeloablative Konditionierung (Log-Rank-Test für OS:  $p = .325$ ; PFS:  $p = .184$ ; TRM:  $p = .973$ ). Dieses Ergebnis stimmt mit einem Ergebnis der bereits beschriebenen Studie von *Sauer et al. (2015)* mit nach Transplantation rezidivierten AML- und MDS-Patienten zur Konditionierungsart im Hinblick auf das mediane OS und Therapieansprechen überein. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Intensitäten der Konditionierung konnte nicht beobachtet werden (OS  $p = .346$ ; Therapieansprechen  $p = .398$ ) (Sauer et al., 2015). Passend zu diesen Ergebnissen stellt sich auch die Auswertung der Analyse der ALWP von *Spyridonidis et al. (2012)* mit nach Transplantation rezidivierten ALL-Patienten dar, ohne signifikanten Einfluss des 2-Jahres-OS durch unterschiedliche Konditionierungen ( $p = .98$ ) (Spyridonidis et al., 2012). Interessant erscheint das Ergebnis der Studie von *Thanarajasingam et al. (2013)* mit signifikant schlechterem OS im Rezidiv nach allogener Transplantation bei

einer MAC im Vergleich zur RIC (univariat HR MAC(Ref.) - RIC 0,7 p=.002; multivariat HR MAC(Ref.) - RIC 0,6 p=.0001). Laut den Autoren könnte eine mögliche Erklärung sein, dass eine myeloablative Konditionierung zwar mit einem geringeren Rezidivrisiko assoziiert ist, sie aber bei Patienten, die trotz Myeloablation ein Rezidiv erlitten, für eine aggressivere Erkrankung stehen muss (Thanarajasingam et al., 2013).

#### **5.4 Assoziation der Zeitspanne Transplantation – Rezidiv**

Der nächste mögliche Einflussfaktor, welcher zunächst - eingeteilt in Tage bzw. Jahre - bezüglich seines Einflusses auf das OS, PFS und die TRM nach Rezidiv in meiner Arbeit analysiert wurde, beschreibt die Zeitspanne zwischen allogener Stammzelltransplantation und erstem Rezidiv nach Transplantation. Bereits in vielen Studien wurde eine kürzere Zeitspanne bis zum Rezidiv als signifikant einflussnehmender Risikofaktor für ein schlechteres Überleben beschrieben (Bejanyan et al., 2015, Barrett and Battiwalla, 2010, Sauer et al., 2015, Thanarajasingam et al., 2013, Poon et al., 2013). Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch meine Studie. OS und PFS im Rezidiv nach Transplantation wurden hochsignifikant von der Länge der Zeitspanne zwischen allogener Stammzelltransplantation und 1. Rezidiv beeinflusst (Log-Rank-Test für OS: p=.000; PFS: p=.000). Das beste OS im Rezidiv lieferte eine rezidivfreie Zeit von über 2 Jahren, mit einer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten im Rezidiv von 75%. Am schlechtesten stellte sich die Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von weniger als 100 Tage nach Transplantation heraus, in welcher keiner der Patienten 2 Jahre nach dem Rezidiv noch lebte (medianes OS 91 Tage). Ob das Rezidiv innerhalb von 100-199 Tagen oder von 200-365 Tagen nach der Transplantation auftrat, erbrachte keinen merklichen Unterschied im medianen Überleben (Zeitspanne 100-199 Tage: medianes OS 308 Tage vs. 200-365 Tage: medianes OS 243 Tage). Vergleichbar zu diesen Ergebnissen zeigte sich die Auswertung des PFS, mit der besten progressionsfreien 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 44% bei einer rezidivfreien Zeit von über 2 Jahren, und den schlechtesten Ergebnissen bei einem Rezidiv innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation. Keiner der Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von weniger als 100 Tagen hat 2 Jahre lang progressionsfrei überlebt. Auf die TRM zeigte die Zeitspanne keinen signifikanten Einfluss (Log-Rank-Test für TRM: p=.647). Eine

Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass die Patienten, welche ein Rezidiv innerhalb von 100 Tagen nach der Transplantation erlitten, meist nur noch palliativ behandelt wurden und somit nicht an einer Therapie des Rezidivs im Sinne der TRM versterben konnten. Der starke Einfluss der Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv auf das OS und PFS nach Rezidiv stellt sich auch in der Studie von *Thanarajasingam et al. (2013)* mit ALL, AML, CLL, CML, MDS, MPN, MM und Lymphomen als Grunderkrankungen dar. In der multivariaten Analyse ist das hochsignifikant schlechteste Überleben bei einer rezidivfreien Zeit nach Transplantation von unter 3 Monaten zu sehen ( $p < .0001$ ), sowie ein signifikant positiver Einfluss einer Zeitpanne von über 2 Jahren ( $p = .043$ ) (*Thanarajasingam et al., 2013*). Ähnlich stellt sich das Ergebnis der Studie von *Arellano et al. (2007)* mit akuten Leukämien (AML/ALL) dar, mit einem Überlebensvorteil bei einem Rezidiv nach mehr als 136 Tagen nach Transplantation ( $p < .001$ ) (*Arellano et al., 2007*). Dies bestätigen auch die Studien von *Guièze et al. (2016)* über MDS-Patienten, *Spyridonidis et al. (2012)* über ALL-Patienten, *Bejanyan et al. (2015)* über AML-Patienten mit einem 3-Jahres-Überleben bei einem Rezidiv unter 6 Monaten nach HSZT von nur 4%, im Vergleich zu 26% bei einer Zeitspanne über 2 Jahren nach HSZT ( $p < .001$ ), und *Poon et al. (2013)* über ALL-Patienten mit einem Vergleich von unter zu über 6 Monaten (Ref.) nach HSZT (HR 2.05;  $p = .007$ ) (*Bejanyan et al., 2015*, *Barrett and Battiwalla, 2010*, *Poon et al., 2013*, *Spyridonidis et al., 2012*, *Guièze et al., 2016*). *Barrett and Battiwalla (2010)* erklären in ihrem Bericht diesen positiven Einfluss eines späteren Rezidivs mit der, durch eine längere Zeitspanne, weiter fortgeschrittenen Reparatur des Gewebes, welche eine größere Auswahl an Therapiemöglichkeiten des Rezidivs und ein besseres Ansprechen ermöglicht (*Barrett and Battiwalla, 2010*). *Sauer et al. (2015)* beschrieb in seiner Studie die Zeitspanne von mehr oder weniger als 149 Tagen zwischen Transplantation und Rezidiv sogar als wichtigsten und einzigen signifikant einflussnehmenden Faktor auf das OS und das Therapieansprechen nach Rezidiv, sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse (OS  $p = .002$ ; Therapieansprechen  $p = .016$ ) (*Sauer et al., 2015*). Laut *Thanarajasingam et al. (2013)* ist die Erklärung für den starken Einfluss auf das OS und PFS darin zu suchen, dass diese Zeitspanne die Aggressivität der Erkrankung und die Empfindlichkeit auf den GvL-Effekt widerspiegelt (*Thanarajasingam et al., 2013*).

Darüber hinaus wurde im Rahmen meiner Arbeit die Zeitspanne selbst mittels einer Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier und einer multivariaten Cox Regression

untersucht. Mögliche Einflussfaktoren auf die Länge dieser Zeitspanne wurden herausgearbeitet. Bei Einschluss aller Grunderkrankungen zeigten sich als signifikante Risikofaktoren für eine kürzere Zeitspanne in der univariaten Analyse die intensitätsreduzierte/nichtmyeloablative Konditionierung ( $p=.029$ ) und ein höheres Alter bei Transplantation ( $p=.034$ ). Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich dieser Vergleich von RIC/NMA zu MAC (Ref.) (HR 1,602; KI 0,981-2,617;  $p=.060$ ), sowie ein Alter von über 65 Jahren zu unter 40 Jahren (Ref.) (HR 3,298; KI 0,919-11,835;  $p=.067$ ) als annähernd signifikant. Die Signifikanz dieser beiden Faktoren sollte jedoch unter Berücksichtigung der gegenseitigen Beeinflussung betrachtet werden, da eine intensitätsreduzierte Konditionierung meist bei älteren Patienten angewandt wird. Die restlichen untersuchten Merkmale wie die Art der Grunderkrankung, das Geschlecht, ein genetischer oder molekularer Hochrisikotyp, eine autologe Transplantation, der Remissionsstatus vor Transplantation und die Transplantationsart erbrachten weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss. Wurden in einer weiteren Überlebensanalyse dieser Zeitspanne nur akute Leukämien (AML, ALL) - als Hauptindikationen einer Transplantation - betrachtet und eingeschlossen, so zeigte in der univariaten Analyse lediglich eine vorangegangene autologe Transplantation einen signifikanten Einfluss auf eine kürzere Zeitspanne bis zum Rezidiv ( $p=.034$ ). Diese dargestellte Signifikanz sollte jedoch, aufgrund der zu geringen Fallzahl von nur einem Patienten mit autologer Transplantation, nicht in die Auswertung mit einfließen. Die restlichen Parameter wie das Geschlecht, eine genetische oder molekulare Hochrisikokonstellation, die Transplantationsart, die Konditionierung (MAC/RIC), das Alter und der Remissionsstatus bei Transplantation wiesen keinen signifikanten Einfluss in der uni- oder multivariaten Analyse auf. Eine vergleichbare Untersuchung auf prädiktive Faktoren für eine kürzere Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv ist in der Studie von *Sauer et al. (2015)* mit insgesamt 108 AML- und MDS-Patienten zu finden. Bei *Sauer et al. (2015)* zeigt sich, dass ein refraktärer Zustand ( $p=.02$ ) bzw. eine höhere Anzahl an Therapiezyklen ( $p=.049$ ) bis zum Erreichen einer Remission vor Transplantation, sowie eine FLT3-Mutation ( $p=.003$ ) hochsignifikante Risikofaktoren für ein frühes Rezidiv darstellen (Sauer et al., 2015). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der Analyse meiner Studie, in welcher beide Parameter keinen Einfluss auf die Zeitspanne aufwiesen - unabhängig davon, ob alle Grunderkrankungen oder nur akute Leukämien in die Auswertung eingeschlossen wurden. Die Auswirkungen einer intensitätsreduzierten Konditionierung sowie eines

höheren Alters auf die Zeitspanne wurden bei *Sauer et al.* nicht untersucht (Sauer et al., 2015). Ein Alter von über 65 Jahren wird hingegen in einer Studie von *Liersch et al.* (2014) als signifikanter Risikofaktor für eine kürzere rezidivfreie Zeit beschrieben (Liersch et al., 2014). Eine RIC, welche in meiner Studie als zweiter Faktor - neben dem Alter - einen signifikanten Einfluss aufwies, zeigte sich auch in der Studie von *Thanarajasingam et al.* (2013) als Risikofaktor für ein frühes Rezidiv, jedoch, wie bereits oben beschrieben, mit verbessertem Überleben nach dem Rezidiv im Vergleich zur MAC (Thanarajasingam et al., 2013). (Zu bedenken gilt bei diesen Ergebnissen - wie bereits beschrieben - wieder, dass eine intensitätsreduzierte Konditionierung vorrangig bei älteren Patienten angewandt wird und sich somit diese beiden Faktoren in der Auswertung der Zeitspanne gegenseitig beeinflussen.)

## **5.5 Prävention eines Rezidivs nach Transplantation**

Bereits vor der Transplantation können Maßnahmen zur Prävention eines Rezidivs ergriffen werden, indem bspw., je nach Risikoprofil der Grunderkrankung, Anpassungen der Konditionierungstherapie vorgenommen werden. Neue chemotherapeutische Ansätze zur Erhöhung des antileukämischen Effekts, ohne gleichzeitige Steigerung der Toxizität, werden derzeit in Studien untersucht. Dazu gehört unter anderem die Einführung des Antimetaboliten Clofarabin als Fludarabin-Ersatz, mit stärkerem Potenzial gegen tumorzelleigene Abwehrmechanismen (Bacher et al., 2012). Weiterhin existiert der mögliche Einsatz einer Radioimmuntherapie, bspw. mittels  $^{131}\text{I}$ -Anti-CD45-Radioimmunkonjugat, welches gezielt antikörpermarkierte Tumorzellen im Knochenmark zerstört. Die maximal tolerierbare Bestrahlungsdosis kann somit gesteigert werden, ohne die Toxizität auf umgebende Organe zu erhöhen (Bacher et al., 2012, Kekre and Koreth, 2015).

Nach der Transplantation zeigt sich, dass der GvL-Effekt, hervorgerufen insbesondere durch alloreaktive T-Zellen und NK-Zellen, eine entscheidende Rolle für das Auftreten eines Rezidivs spielt (van den Brink et al., 2010). Diese Erkenntnis führte bereits zur Entdeckung von Spenderlymphozyten-Infusionen (DLI), um den GvL-Effekt zu steigern. Die Gabe erfolgt im therapeutischen Sinn bei Rezidiv, aber auch prophylaktisch oder präemptiv bei inkomplettem Chimärismus oder minimaler Resterkrankung (Castagna et al., 2016). Eine Studie von *Jedlickova et al.* (2016) zum prophylaktischen und präemptiven Einsatz von DLI nach HSZT bei Hochrisiko-

AML, vorbehandelt mit dem FLAMSA-Regime, zeigt eine hohe Wirksamkeit in der Rezidivprävention (Jedlickova et al., 2016). Der Einsatz war jedoch nur unter der Voraussetzung möglich, dass kein Frührezidiv, keine GvHD oder Infektion zum Zeitpunkt der DLI-Gabe vorlag (Jedlickova et al., 2016). Die Gefahr einer GvHD, welche in Korrelation zur GvL-Aktivität steht, darf insbesondere bei DLI-Gabe nicht außer Acht gelassen werden (van den Brink et al., 2010). Aus diesem Grund sollte versucht werden, den GvL-Effekt besser zu nutzen und zu steigern, jedoch ohne das GvHD-Risiko zu erhöhen. Neue Ansätze hierfür, wie bspw. Leukämiezellimpfstoffe nach der Transplantation zur Erhöhung der GvL-Antwort, oder der Gebrauch von monoklonalen Antikörpern sowie modifizierten T-Zellen mit chimären Antigenrezeptoren zur besseren Antigenerkennung der Tumorzellen durch Spender-T-Zellen, befinden sich in Studien (van den Brink et al., 2010, Kekre and Koreth, 2015). Auch der Einsatz natürlicher Killerzellen nach HSZT zur Erzeugung eines erhöhten GvL-Effekts ohne signifikantes GvHD-Risiko, besonders im Rahmen haploidentischer Transplantationen, oder die Gabe zytokin-induzierter Killerzellen (CIK-Zellen) sind Bestandteil aktueller Studien (Bacher et al., 2012).

Ferner kann eine chemotherapeutische Erhaltungstherapie zur Vorbeugung eines Rezidivs beitragen. Bei BCR-ABL-positiver ALL wird eine Erhaltungstherapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren bereits erfolgreich angewendet (Nakasone et al., 2010, Chen et al., 2014). Bei CML zeigt der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren besonders bei MRD positiver Situation nach Transplantation große Wirksamkeit (Chen et al., 2014, Rein et al., 2013). Auch der erfolgsversprechende Einsatz von FLT3-Inhibitoren, wie z.B. dem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib, zur Erhaltungstherapie bei FLT3-ITD-positiver AML sei hier erwähnt (Chen et al., 2014). Eine Studie von *de Lima et al. (2010)* mit niedrig-dosiertem Azacitidin, einem synthetisch hergestellten Nukleosid, an MDS- und AML-Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und CR an Tag 30, zeigte ebenfalls Erfolge als prophylaktische Gabe durch einen erhöhten GvL-Effekt bei geringerem chronischen GvHD-Risiko durch regulatorische T-Zellen (Bacher et al., 2012, de Lima et al., 2014, de Lima et al., 2010).

## 5.6 Assoziation einer möglichen DLI-Gabe

Weiterhin wurden die Auswirkungen einer möglichen DLI-Gabe auf das Überleben in meiner Arbeit betrachtet. Untersucht wurde zunächst eine generelle DLI-Gabe, bei welcher zunächst keine Unterteilung der Indikation erfolgt ist, und im Weiteren wurden die DLI-Gaben in prophylaktischer/präemptiver oder therapeutischer Indikation miteinander verglichen. In der Überlebensanalyse konnte ein signifikant positiver Einfluss einer DLI-Gabe auf das OS und PFS (Log-Rank-Test für OS:  $p=.002$ ; PFS:  $p=.010$ ), sowie ein signifikanter Vorteil einer therapeutischen Gabe auf das OS, PFS und die TRM bei Unterteilung der DLI-Gabe in die einzelnen Indikationen (prophylaktisch/präemptiv, therapeutisch oder keinerlei Gabe) nachgewiesen werden (Log-Rank-Test für OS:  $p=.009$ ; PFS:  $p=.004$ ; TRM:  $p=.040$ ). Mit einer DLI-Gabe jeglicher Art überlebten die Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 47% 2 Jahre lang, sowie mit einer Wahrscheinlichkeit von 29% sogar 2 Jahre lang progressionsfrei. Ohne DLI-Gabe hingegen zeigten sich nur Wahrscheinlichkeiten von 26% für das 2-Jahres-OS und 15% für das 2-Jahres-PFS. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Gruppe mit einer DLI-Gabe jeglicher Art durch die verschiedenen Gründe der Gabe sehr gemischt ist, sodass die präzise Unterteilung in die einzelnen Indikationen einen besseren Überblick gibt. Bei dieser genaueren Unterteilung in die einzelnen Indikationen konnten im Studienkollektiv der 100 Rezidivpatienten, ohne Berücksichtigung der einzelnen Grunderkrankungen, 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von bis zu 58% bei therapeutischer Gabe erreicht werden. Im Vergleich dazu lag das 2-Jahres-OS bei prophylaktischer/präemptiver Gabe bei maximal 29%. Aus diesen Ergebnissen lässt sich festhalten, dass ein unzureichender GvL-Effekt bei prophylaktischer Gabe mit folgendem Rezidiv einen signifikanten Risikofaktor auf das Überleben im Rezidiv darstellt. Dennoch bedeutet dies nicht - wie bereits im Ergebnisteil dargestellt -, dass eine vorangegangene prophylaktische Gabe generell nicht von Nutzen sei. Dieser Aspekt sollte Beachtung finden, da in meiner Studie nur bereits rezidierte Patienten betrachtet wurden und somit eine Aussage zum generellen Nutzen einer prophylaktischen Gabe nicht getroffen werden kann.

Bei der Betrachtung des progressionsfreien 2-Jahres-Überlebens war dieser Unterschied zwischen prophylaktischer und therapeutischer Gabe noch deutlicher zu erkennen. So lag das 2-Jahres-PFS bei therapeutischer Gabe bei 40%, währenddessen bei prophylaktischer/präemptiver Gabe keiner der Patienten 2 Jahre

lang progressionsfrei überlebt hat. Die Kaplan-Meier-Kurve der TRM weist ein verbessertes Überleben bei therapeutischer Gabe, gefolgt von keinerlei Gabe auf. Die schlechtesten Ergebnisse zeigen sich für die TRM bei alleiniger prophylaktischer/präemptiver oder der Kombination mit therapeutischer Gabe.

Passend zu diesen Ergebnissen meiner Untersuchung präsentiert sich die Studie von *Schmid et al. (2007)* über die Anwendung von DLI im Rahmen der Rezidivtherapie nach allogener Transplantation bei AML-Patienten. Eine therapeutische Gabe wurde mit keinerlei Gabe verglichen, und es ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie in meiner Studie, mit einem 2-Jahres-OS von 21% +/- 3% bei therapeutischer Gabe und 9% +/- 2% bei keiner Gabe ( $p=.0001$ ) (Schmid et al., 2007). In einem Bericht von *Jedlickova et al. (2016)* wird der positive Einfluss einer prophylaktischen/präemptiven DLI-Gabe im Rahmen des FLAMSA-Protokolls zu keinerlei DLI-Gabe bei Hochrisiko-AML erörtert. Der dort gezeigte deutliche Unterschied im medianen OS nach einem Rezidiv zwischen den Patienten mit DLI-Gabe (13,5 Monate; Bereich 1-61) zu keiner DLI-Gabe (3,5 Monate; Bereich 1-24) (Jedlickova et al., 2016), ist mit den Ergebnissen meiner Studie, mit einem medianen OS bei prophylaktischer/präemptiver Gabe von 265 Tagen (KI Median 0-727) und bei keinerlei Gabe von 101 Tagen (KI Median 60-142), vergleichbar.

## **5.7 Assoziation des Auftretens einer GvHD**

Als weiterer Faktor mit möglicher Assoziation zum Überleben wurde in meiner Arbeit das Auftreten sowie die systemische Therapie einer GvHD evaluiert. Das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD wies in der Analyse der TRM eine signifikante und in der Analyse des OS eine annähernd signifikante positive Wirkung auf (Log-Rank-Test für OS:  $p=.060$ ; TRM:  $p=.027$ ). Die Analyse des PFS erbrachte keinen signifikanten Einfluss einer GvHD (Log-Rank-Test für PFS:  $p=.079$ ). Für Patienten ohne GvHD liegt die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidiv bei 21% und mit GvHD bei 43%. Die systemische Therapie einer GvHD beeinflusst hingegen weder das OS nach Rezidiv, noch das PFS signifikant (Log-Rank-Test für OS:  $p=.911$ ; PFS:  $p=.620$ ) und konnte bezüglich der TRM aufgrund fehlender Fälle nicht ausgewertet werden. In der bereits angesprochenen Studie von *Arellano et al. (2007)* wird der Zusammenhang zwischen der Verstärkung des GvL-Effekts durch eine zweite Transplantation, DLI oder Zytokine und dem Auftreten einer GvHD



beschrieben (Arellano et al., 2007). Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD, im Zuge einer Immuntherapie, mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert war als bei fehlender Entwicklung einer GvHD ( $p < .01$ ). Insbesondere bei ALL-Patienten wirkte sich dies, ähnlich wie in meiner Studie, auf ein verbessertes Überleben nach dem Rezidiv aus (medianes OS bei GvHD: 6 Monate im Vergleich zu 2 Monaten ohne GvHD;  $p = .013$ ). Bei AML-Patienten war diese Assoziation in der Studie von *Arellano et al. (2007)* jedoch nicht zu vermerken ( $p = .24$ ) (Arellano et al., 2007). Trotzdem sollte der signifikant negative Einfluss einer akuten GvHD zum Zeitpunkt des Rezidivs auf das Überleben nach dem Rezidiv ( $p < .0001$ ) laut der Studie von *Bejanyan et al. (2015)* nicht vernachlässigt werden. Der Grund für dieses schlechtere Überleben könnte gemäß den Autoren darin liegen, dass durch eine aktive GvHD der Gebrauch zellbasierter Immuntherapie zur Rezidivtherapie stark eingeschränkt und möglicherweise das Risiko für infektiöse Komplikationen erhöht wird (Bejanyan et al., 2015). Auch in der Studie von *Schmid et al. (2012)* werden eine akute und chronische GvHD getrennt voneinander betrachtet und der negative Einfluss auf das 2-Jahres-Überleben nach einem Rezidiv einer akuten GvHD (medianes 2-Jahres-OS ohne aGvHD 15,6% +/- 3%, mit aGvHD 10,3% +/- 4%;  $p = .02$ ), sowie der positive Einfluss einer chronischen GvHD (medianes 2-Jahres-OS ohne cGvHD 10,9% +/- 2%, mit cGvHD 25,3% +/- 6%;  $p = .01$ ) in der univariaten Analyse herausgearbeitet (Schmid et al., 2012). Außerdem wird in der Studie von *Guièze et al. (2016)* die akute GvHD als signifikanter Risikofaktor für einen schlechteren Verlauf bei MDS-Patienten dargestellt ( $p = .022$ ) (Guièze et al., 2016). Eine chronische GvHD zeigt hingegen weder in der Studie von *Guièze et al. (2016)* ( $p = .349$ ), noch in einer Publikation von *Sauer et al. (2015)* ( $p = .698$ ) eine signifikante Assoziation zum Gesamtüberleben nach dem Rezidiv (Guièze et al., 2016, Sauer et al., 2015). In meiner Arbeit wurde demgegenüber keine Unterteilung in akute und chronische GvHD vorgenommen, sodass der Zeitpunkt des Auftretens und die Form der GvHD nicht gesondert in der Analyse betrachtet werden konnten und sich somit ein direkter Vergleich der Ergebnisse zu den erwähnten Studien schwierig gestaltet. Die zusätzliche Analyse des PFS mit einer nur knapp fehlenden signifikant positiven Assoziation einer GvHD in meiner Arbeit ähnelt wiederum einer Studie von *Grube et al. (2016)* an Patienten mit GvHD nach Transplantation. In dieser monozentrischen Studie konnte eine signifikant niedrigere Inzidenz für Rezidive bei chronischer GvHD im Vergleich zu keiner GvHD (30% zu 40%;  $p = .01$ ) vermerkt werden (Grube et al., 2016). Diese geringere Inzidenz

kann möglicherweise auch noch nach einem Rezidiv, wie bei meiner Analyse, zu einem verbesserten Überleben ohne weitere Progression (PFS) beitragen.

## **5.8 Assoziation der Therapiemethoden des ersten Rezidivs**

Bei der Definition eines Rezidivs muss man, für die Auswahl der Therapie, zunächst differenzieren zwischen einem molekularen Rezidiv mit positiver minimaler Resterkrankung oder einem morphologischen Rezidiv (mit einer Blastenzahl von über 5% im Knochenmark) in Form einer stabilen Erkrankung, eines „offenen“ progredienten Rezidivs oder eines isolierten extramedullären Rezidivs (Barrett and Battiwalla, 2010, Porter et al., 2010). Wurde nur ein molekulares Rezidiv in Form einer MRD in der Remissionskontrolle nachgewiesen, und der Patient erhält zu diesem Zeitpunkt noch Immunsuppressiva - ohne gleichzeitig vorliegende GvHD -, kann gelegentlich (bspw. bei CML) eine erneute Remission bereits durch rasche Beendigung der immunsuppressiven Therapie und somit verbessertem GvL-Effekt erzielt werden (Barrett and Battiwalla, 2010, Savani et al., 2009). Nach zügiger Beendigung der immunsuppressiven Therapie bei Rezidiv wird je nach Patientenwunsch, Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten, vorliegender GvHD oder Infektionen, spezifischen Krankheitscharakteristika und dem möglichen Vorhandensein einer weiteren Stammzellspende dann individuell zwischen verschiedenen Rezidivtherapien entschieden (Fathi and Chen, 2014, Barrett and Battiwalla, 2010). Die Prognose rezidivierter Patienten bleibt dennoch meist schlecht mit einem medianen Überleben (unabhängig von der Grunderkrankung) von 3-4 Monaten (ohne Therapie), und noch immer existiert keine einheitlich anerkannte Rezidivtherapie (Fathi and Chen, 2014, Savani et al., 2009, Sauer et al., 2015). Therapiemöglichkeiten bestehen aus rein supportiven palliativen Maßnahmen, Bestrahlung, alleiniger milder (bspw. niedrig-dosiertes Cytarabin oder Hydroxyurea) oder intensiver (bspw. hoch-dosiertes Cytarabin mit Anthrazyklinen kombiniert) Chemotherapie oder Tyrosinkinaseinhibitoren, Chemotherapie in Verbindung mit DLI, alleiniger DLI-Gabe oder als maximal intensiver Therapieansatz einer zweiten Transplantation (Schmid et al., 2012).

Neue Ansätze für die Rezidivtherapie sind Bestandteil der aktuellen Forschung und werden derzeit in laufenden Studien untersucht. Beispielsweise erwies sich eine Kombination aus Azacitidin und DLI bereits als günstige Alternative zu alleiniger DLI-

Gabe, aufgrund des verstärkten GvL-Effekts (Schroeder et al., 2015). Auch der Einsatz von Zytokinen wie INF-alpha oder GM-CSF (Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) zur Immunmodulation und Erhöhung des GvL-Effekts kann bei leukämischen Erkrankungen von Nutzen sein (Arellano et al., 2007).

Als einer der wichtigsten Faktoren im Hinblick auf die Fragestellung, welche Therapiemethode bei einem Rezidiv die besten Ergebnisse erbringen konnte, wurden in meiner Arbeit die einzelnen Therapiemöglichkeiten mittels Überlebensanalysen untersucht und verglichen. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Einfluss der verschiedenen Therapieansätze auf das OS und PFS (Log-Rank-Test für OS:  $p=.000$ ; PFS:  $p=.000$ ). Bei der Analyse der therapiebedingten Mortalität (TRM) konnte, unter der Beachtung, dass einzelnen Therapiemethoden aufgrund fehlender Fälle ausgeschlossen wurden, interessanterweise kein signifikanter Unterschied vermerkt werden (Log-Rank-Test für TRM:  $p=.527$ ). Das beste OS wird bei einer Therapie mit einem TKI erreicht, mit einem 2-Jahres-OS von 75% (PFS 50%), jedoch unter der Beachtung einer sehr geringen Fallzahl sowie der Tatsache, dass für diese Therapiemethode eine FLT3-ITD- oder bcr-abl-Mutation vorgelegen haben muss. Ein sehr gutes OS und das beste PFS mit 2-Jahres-Wahrscheinlichkeiten von 51% (OS) bzw. 52% (PFS) war bei einer zweiten Transplantation (gegebenenfalls mit vorangegangener Chemotherapie) zu erkennen. Eine Kombination aus Chemotherapie und DLI-Gabe (2-Jahres-OS 38%, 2-Jahres-PFS 14%) erscheint besser als eine alleinige Chemotherapie (2-Jahres-OS 23%, 2-Jahres-PFS 4%). Das Ergebnis der 2-Jahres-OS und -PFS – Wahrscheinlichkeiten von 100% bei alleiniger DLI-Gabe ist nicht aussagekräftig, da nur ein Patient eine alleinige DLI-Gabe erhalten hat. Die schlechtesten Ergebnisse erbrachte eine Bestrahlung oder eine rein supportive Therapie. Das 2-Jahres-OS und -PFS lag bei rein supportiver Therapie immerhin bei 10%, und bei einer Bestrahlung hat keiner der Patienten 2-Jahre lang überlebt, bzw. progressionsfrei überlebt.

Dieser hochsignifikante Unterschied im 2-Jahres-OS zwischen rein supportiver Behandlung, Chemotherapie und einer Immuntherapie bestehend aus DLI und/oder zweiter Transplantation wird auch in der Studie mit rezidivierten MDS-Patienten von *Guièze et al. (2016)* belegt. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der univariaten Analyse wird bei supportiver Behandlung mit 2%, bei Chemotherapie mit 6% und bei einer Immuntherapie (DLI und/oder zweite Transplantation) (in 18% dieser Fälle mit einer vorangegangenen Chemotherapie kombiniert) mit 32%

angegeben ( $p < .001$ ). Die multivariate Analyse zeigt ebenfalls mit einer HR von 0,40 (95%-KI 0,26-0,63;  $p < .001$ ) einen unabhängigen signifikanten Vorteil einer Immuntherapie gegenüber den anderen beiden Therapieformen. Als Ursachen für das Ablehnen einer Immuntherapie durch den Arzt wurden hauptsächlich krankheitsassoziierte Faktoren genannt, gefolgt von Patienteneigenschaften, Verfügbarkeit von Stammzellen und Patientenwahl (Guieze et al., 2016). Auch in der Studie von *Arellano et al. (2007)* wird ein signifikant positiver Einfluss einer Immuntherapie - mittels DLI, einer zweiten Transplantation oder Zytokinen zur Verstärkung des GvL-Effekts - im Vergleich zu einer Chemotherapie oder rein supportiven Maßnahmen auf das Überleben nach einem Rezidiv beschrieben ( $p < .001$  univariat;  $p = .025$  multivariat) (Arellano et al., 2007).

Die besseren Ergebnisse meiner Arbeit in der Überlebensanalyse des OS und PFS bei einer zweiten Transplantation im Vergleich zu einer Kombination aus Chemotherapie und DLI-Gabe, werden in einer Publikation von *Levine et al. (2002)* nicht bestätigt. Dort werden, anhand einer Studie mit fortgeschrittenen rezidivierten AML-, CML- und MDS-Erkrankungen, eigene Studienergebnisse mit 2-Jahres-OS von 19% bei einer Kombinationstherapie aus Chemo- und DLI-Gabe mit bereits publizierten Ergebnissen anderer Studien mit 2-Jahres-OS von 2-25% bei einer zweiten Transplantation und ähnlichen Krankheitscharakteristika verglichen. Ein starker Unterschied zeigte sich bei der Betrachtung der TRM, mit einer Wahrscheinlichkeit von 23% bei der Kombinationstherapie der Studie von *Levine et al. (2002)* und Wahrscheinlichkeiten von 41-56% bei den Studien mit einer zweiten Transplantation (Levine et al., 2002). Diese deutlich schlechteren Ergebnisse bezüglich der TRM einer zweiten Transplantation konnten mittels meiner Studie nicht bewiesen werden, da kein signifikanter Unterschied der einzelnen Therapiemethoden gezeigt wurde und eine zweite Transplantation anhand der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve sogar einen Vorteil aufwies. Vermutlich aufgrund dieser geringeren TRM, zeigte in meiner Studie auch das 2-Jahres-OS einer zweiten Transplantation (51%) einen solch großen Vorteil gegenüber einer Kombinationstherapie (38%). Gründe hierfür könnten in der Patientenselektion für eine zweite Transplantation liegen. Nur Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand konnte erneut solch eine intensive und komplikationsreiche Therapie angeboten werden.

Passender zu meinen Ergebnissen äußern sich Berichte von *van den Brink et al. (2010)* und *de Lima et al. (2014)* mit zusammengefassten Ergebnissen unter

anderem des CIBMTR und EBMT zu einer zweiten Transplantation mit OS-Wahrscheinlichkeiten von 20-40% beim Langzeit-OS, sowie bis zu 51% in 5 Jahren bzw. 53% in 3 Jahren. Es gilt jedoch zu beachten, dass sich diese Werte auf die besten Ausgangssituationen, d.h. Personen unter 20 Jahren, mit einem Rezidiv über ein halbes Jahr nach Transplantation bzw. zum Zeitpunkt der zweiten Transplantation in CR, beziehen (van den Brink et al., 2010). Bei Personen in höherem Alter (> 20 Jahre, bzw. bei *de Lima et al. (2010)* mittleres Alter: 60,6 Jahre) mit frühem Rezidiv (< 6 Monate nach Transplantation) liegt das 5-Jahres-OS hingegen beispielsweise bei 3% (*de Lima et al., 2014*, *van den Brink et al., 2010*, *de Lima et al., 2010*). Dies unterstreicht die starke Abhängigkeit des Erfolgs von Patientencharakteristika und anderen Faktoren, wie Remissionsstatus vor der zweiten Transplantation, Konditionierung und Zeitspanne bis zum Rezidiv, welche in meiner Studie bereits anhand der Untersuchung des Einflusses der einzelnen Faktoren auf das OS und PFS bestätigt wurde. Auch ein Bericht von *Fathi and Chen (2014)* vergleicht OS-Wahrscheinlichkeiten verschiedener Studien bei einer Zweittransplantation mit Ergebnissen zum 2-Jahres-Überleben von bis zu 25-28% bzw. zu einer Studie des CIBMTR zum 5-Jahres-Überleben von bis zu 28%, je nach Alter, Krankheitsstatus und Remissionsdauer (*Fathi and Chen, 2014*).

In einer anderen Studie von *Sauer et al. (2015)* wird der Vergleich einer alleinigen intensiven Chemotherapie zu einer Kombination aus einer Chemotherapie mit einer Immuntherapie beschrieben. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Therapieansprechen und den hervorgehenden Wahrscheinlichkeiten für eine Komplettremission bei einer Kombination aus Chemo- und Immuntherapie ( $p=.002$ ). Patienten mit einer alleinigen Chemotherapie starben häufiger an einer progressiven bzw. refraktären Erkrankung. Bei der Überlebensanalyse des OS konnte dieser Unterschied des Therapieansprechens, aufgrund der höheren Mortalitätsrate der zellbasierten Immuntherapie an progressionsunabhängigen Ursachen wie Infektionen oder GvHD, jedoch keine Signifikanz erreichen ( $p=.19$ ). Trotzdem ließen sich nur in der Gruppe mit kombinierter Immuntherapie Langzeitüberlebende in der Kaplan-Meier-Kurve nachweisen (3-Jahres-OS bei kombinierter Immuntherapie 16,2%, im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie 0%) (*Sauer et al., 2015*). Dies ist vereinbar mit den guten Ergebnissen meiner Arbeit bei einer Kombination aus einer Chemotherapie und DLI oder einer zweiten Transplantation - gegebenenfalls mit vorangegangener Chemotherapie - im Vergleich zu den schlechteren Ergebnissen einer alleinigen Chemotherapie.

Bei *Schmid et al. (2012)* wurden ebenfalls an Patienten mit rezidivierender AML nach RIC-Transplantation die Unterschiede zwischen alleiniger Chemotherapie und Chemotherapie in Kombination mit DLI oder einer zweiten Transplantation dargestellt (Schmid et al., 2012). Unter dem Aspekt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeiten stark variierten, je nachdem ob nach einer Chemotherapie eine CR erreicht wurde, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zu meiner Studie mit einem 2-Jahres-OS von 3,8 +/- 3% (keine CR) bis 20 +/- 10% (CR) bei alleiniger Chemotherapie und deutlich bessere Werte mit 6,3 +/- 4% (keine CR) bis 55 +/- 11% (CR) bei nachfolgender DLI-Gabe oder einer zweiten Transplantation. Werden diese Ergebnisse noch präziser in DLI und zweite Transplantation als Kombination mit der Chemotherapie unterteilt, so ergibt sich, wie auch in meiner Studie, ein Vorteil der zweiten Transplantation mit einem 2-Jahres-OS von 18,8 +/- 16% (keine CR) bis 60 +/- 16% (CR) im Vergleich zur DLI-Gabe mit 3,8 +/- 3% (keine CR) bis zu 50 +/- 17% (CR). Es lässt sich festhalten, dass eine alleinige Chemotherapie mit Remissionsinduktion für ein Langzeitüberleben nicht ausreichend ist und eine nachfolgende Kombination mit einer Immuntherapie, bestehend aus DLI oder einer zweiten Transplantation, die einzige Option für eine andauernde Krankheitskontrolle darstellt (Schmid et al., 2012).

Abschließend wird bei *van den Brink et al. (2010)* die Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor erster oder zweiter Generation bei rezidivierender CML - bei fehlender TKI-Vortherapie oder Resistenz - als gute Therapiemöglichkeit beschrieben, mit CR-Raten bis zu 70% (van den Brink et al., 2010). Ähnliche Ergebnisse lieferte meine Arbeit bei den wenigen mit TKI therapierten Patienten – meist nach CML-Rezidiv -, mit analysierten 2-Jahres-OS-Wahrscheinlichkeiten von bis zu 75%. Es gilt jedoch zu beachten, dass eine solche Therapiemethode nur bei vorliegender FLT3-ITD- oder bcr-abl-Mutation gewählt wird und heutzutage nur noch wenige CML-Patienten - aufgrund des großen Erfolgs von Tyrosinkinaseinhibitoren als Erstlinientherapie - transplantiert werden. Somit fallen die guten Ergebnisse eines TKI in der Rezidivtherapie nach Transplantation weniger stark ins Gewicht.

Aus all den genannten Gründen sollten Patienten, sofern es anhand ihres Allgemeinzustands und ihrer Komorbiditäten möglich ist, im besten Fall eine Therapiemethode erhalten, welche auf einer zellbasierten Immuntherapie basiert, um ein verbessertes Überleben zu gewährleisten.

Schlussendlich ist jedoch zu erwähnen, dass sich die Gruppen der verschiedenen Therapiemethoden - über die gewählte Therapie hinaus - in vielen anderen Faktoren unterscheiden. Aufgrund dieser Tatsache ist ein Vergleich der einzelnen Methoden immer mit Vorsicht zu betrachten (Schmid et al., 2012). Zu diesen möglichen anderen Einflussfaktoren auf das OS, PFS und vermutlich auch auf das Therapieansprechen zählen beispielsweise die Zeitspanne zwischen der Transplantation und dem Rezidiv, das Alter bei Transplantation oder der Remissionsstatus. Dies zeigte sich in den einzelnen Überlebensanalysen meiner, aber auch in den anderen genannten Studien (beispielsweise (van den Brink et al., 2010, de Lima et al., 2014, Schmid et al., 2012). Außerdem hatte die Erfüllung verschiedener Voraussetzungen und Patientenbedingungen einen starken Einfluss auf die individuelle Auswahl einer Therapiemethode. Beispielsweise gilt dies für die Patienten, welche eine zweite Transplantation erhalten haben, da zunächst die Voraussetzung einer weiteren verfügbaren Spende erfüllt sein musste. Eine weitere Spende des ersten Fremdspenders oder ein Spenderwechsel wird hierbei miteingeschlossen. Darüber hinaus war eine weitere Transplantation nur bei einer hochselektiven Gruppe mit gutem Allgemeinzustand, wenigen Komorbiditäten – insbesondere nach der ersten Konditionierung - etc. möglich. Durch diese Patientenselektion ergibt sich möglicherweise der Vorteil einer zweiten Transplantation im direkten Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden mit weitaus schlechterem Ausgangszustand der Patienten (Arellano et al., 2007).

## **5.9 Zusammenfassende Betrachtung des Gesamtüberlebens (OS)**

Mit einem medianen Overall Survival von 280 Tagen (KI Median 179-381) und einer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 34,8% der 100 rezidierten Patienten liegen die Ergebnisse des Mainzer Kollektivs deutlich über denen vieler der erwähnten Studien. Beispielhaft soll die Studie von *Sauer et al. (2015)* an AML- und MDS-Patienten aufgeführt werden, mit einem medianen OS von 130 Tagen und einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 19% nach dem Rezidiv (Sauer et al., 2015). Ebenso stellt sich der Vergleich mit der Studie von *Guièze et al. (2016)* dar, in welcher nur 16% der rezidierten MDS-Patienten 2 Jahre überlebt haben und eine weitere Progression bei 86% der Patienten als hauptsächliche Todesursache

anzugeben war (Guièze et al., 2016). Auch die Studie von *Schmid et al. (2012)* sowie der EBMT-Report von *Spyridonidis et al. (2012)* mit rezidivierten ALL-Patienten präsentiert mit Wahrscheinlichkeiten von 14,1% +/- 2 % bzw. 16% +/- 2% und einem medianen OS von 5,5 Monaten ein auffallend niedrigeres 2-Jahres-Überleben als die Ergebnisse dieser Studie (Schmid et al., 2012, Spyridonidis et al., 2012).

Als Einflussfaktoren mit der stärksten Assoziation zum Überleben zeigten sich in der uni- und multivariaten Analyse meiner Arbeit die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv, die verschiedenen Therapiemethoden des Rezidivs und eine mögliche DLI-Gabe. Dieser starke Einfluss der Zeitspanne bis zum Rezidiv sowie der unterschiedlichen Therapiemethoden wird in den meisten Studien zu diesem Thema, wie bspw. den angesprochenen von *Guièze et al. (2016)*, *Sauer et al. (2015)*, *Schmid et al. (2012)*, *Barrett and Battiwalla (2010)* und *Arellano et al. (2007)* bestätigt (Guièze et al., 2016, Sauer et al., 2015, Schmid et al., 2012, Barrett and Battiwalla, 2010, Arellano et al., 2007). In der univariaten Analyse präsentierte sich darüber hinaus in meiner Arbeit der Remissionsstatus vor Transplantation als signifikanter Einflussfaktor mit schlechterem Überleben bei refraktärer Erkrankung.

#### **5.10 Zusammenfassende Betrachtung des progressionsfreien Überlebens (PFS)**

Das ermittelte mediane progressionsfreie Überleben von 153 Tagen (KI Median 89-217) in meiner Arbeit liegt deutlich unter dem medianen Gesamtüberleben von 280 Tagen, welches bereits die hohe Wahrscheinlichkeit und Gefahr eines weiteren Progresses der Erkrankung nach dem ersten Rezidiv widerspiegelt. Nur 21,3% der Patienten überlebten 2 Jahre ohne eine weitere Progression.

In der beim Overall Survival erwähnten Studie von *Guièze et al. (2016)* wird eine Progression als Mortalitätsgrund bei 86% der Patienten beschrieben (Guièze et al., 2016). Diese hohe Relevanz einer Progression für die Todesursachen sowie den gesamten weiteren Verlauf ist mit den Ergebnissen meiner Studie vergleichbar. Es ergibt sich bei Betrachtung der weiteren Verläufe in meiner Untersuchung, dass der Großteil - mit insgesamt 78% der Patienten - ein weiteres Rezidiv erlitt oder direkt am Progress des ersten Rezidivs, bzw. dessen Therapie, verstorben ist. Von diesen 78% erlitten insgesamt 40% ein weiteres Rezidiv und sind entweder an diesem (21%) oder dessen Therapie (4%) verstorben, rezidivierten ein weiteres Mal und sind noch



am Leben (13%), oder erlitten zwar ein weiteres Rezidiv, sind jedoch unabhängig dessen verstorben (2%).

Als stärkste Einflussfaktoren auf das PFS zeigten sich in meiner multivariaten Analyse die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv sowie die einzelnen Therapiemethoden mit Vorteilen einer Zweittransplantation. In der univariaten Analyse wies darüber hinaus eine therapeutische DLI-Gabe und das Auftreten einer GvHD eine positive Assoziation zu einem verbesserten PFS auf. Der Vorteil einer zellbasierten Therapiemethode mittels Zweittransplantation oder DLI für ein verlängertes progressionsfreies Überleben kann durch die Verstärkung des GvL-Effekts und den besseren Ersatz von malignen Leukämiezellen durch gesunde Zellen erklärt werden. Diesen Zusammenhang beschreibt auch ein Bericht von *Fathi and Chen (2014)* mit zu meiner Arbeit ähnlichen 5-Jahres-PFS-Angaben von 28% bei einer Zweittransplantation. Ebenso wird in diesem Bericht die positive Assoziation eines jüngeren Alters erwähnt (Fathi and Chen, 2014).

### **5.11 Zusammenfassende Betrachtung der therapiebedingten Mortalität (TRM)**

Mit einer Fallzahl von 11 Patienten des Mainzer Kollektivs, welche an den Folgen einer Rezidivtherapie verstorben sind, ist die therapiebedingte Mortalität (TRM) mit nur 11% erstaunlich gering. Von diesen 11 Patienten erhielten 6 Patienten eine Chemotherapie (entspricht 15,0% der Patienten mit Chemotherapie), 3 Patienten eine Kombination aus Chemotherapie und DLI (entspricht 15,8% der Patienten mit dieser Kombination) und 2 Patienten eine zweite Transplantation (entspricht 10,0% der Patienten mit einer zweiten Transplantation). Eine signifikante Assoziation zu einer geringeren TRM zeigte in der univariaten Analyse nur eine DLI-Gabe - insbesondere eine therapeutische Gabe - sowie das Auftreten einer GvHD. Betrachtet man im Vergleich zu den 10% der zweittransplantierten Patienten meiner Studie, die an den Therapiefolgen verstorben sind, den Bericht von *van den Brink et al. (2010)* mit TRM-Angaben von 25-45% nach MAC-Zweittransplantation und 0-30% nach NMA-Zweittransplantation, oder den Bericht von *Fathi and Chen (2014)* mit 2- bis 5-Jahres-TRM-Angaben von 27-30% nach RIC- oder MAC-Zweittransplantation, so wirkt das Ergebnis meiner Arbeit recht niedrig (van den Brink et al., 2010, Fathi and Chen, 2014). Ob dies gegebenenfalls an einer besseren zentrumsspezifischen Auswahl der Patienten des Mainzer Kollektivs lag, welche die Voraussetzungen für

eine zweite Transplantation erfüllten und somit die Toxizität besser vertrugen, bleibt aufgrund des retrospektiven Studiendesigns unklar.

Passender zu den Ergebnissen meiner Studie erscheint der Bericht von *Schmid et al. (2012)* zu einer Studie an rezidierten AML-Patienten nach RIC-Transplantation mit dem Vergleich der Therapiemethoden Chemotherapie, DLI-Gabe und zweite Transplantation, in welcher insgesamt nur 29 der 263 Patienten (entspricht 11,0%) an den Folgen der Therapie verstorben sind. Möglicherweise hängt diese geringe TRM mit der reduzierten Toxizität der vorangegangenen RIC-Transplantation der Studie zusammen (Schmid et al., 2012). Dies sollte beim Vergleich mit meiner Studie unter intensitätsreduzierten sowie myeloablativen Konditionierungen beachtet werden.

Insgesamt gestaltet sich ein Vergleich der TRM-Analyse jedoch schwierig, da aufgrund der sehr geringen Fallzahl eine multivariate Auswertung bei meinen Untersuchungen nicht möglich war und Angaben zu Medianwerten sowie zum 2-Jahres-Überleben nicht sinnvoll erscheinen. Festzuhalten gilt, dass aufgrund verschiedener Faktoren, wie möglicherweise ausgesprochen guten zentrumsspezifischen Therapieentscheidungen, individuellen Gegebenheiten im Patientenkollektiv u.a., nur eine sehr geringe Anzahl von 11 Patienten an der Toxizität der Therapie verstorben ist und der Hauptanteil der Todesursachen durch das Rezidiv selbst bestimmt wird.

## **5.12 Limitationen der Studie**

Zusammengenommen schneiden die Patienten in meiner Studie in vielen evaluierten Faktoren bezüglich des Outcomes im Vergleich zu aktuellen Publikationen deutlich besser ab. Eine mögliche Erklärung könnte die retrospektive Analyse mit variablem Beobachtungszeitraum liefern. (Durch das festgesetzte Studienende sind keine vergleichbaren Beobachtungszeiträume der einzelnen Patienten gewährleistet, und ein Follow-up konnte somit bei Patienten, welche 2013 bis 2014 transplantiert wurden bzw. ihr Rezidiv erst Ende 2013 bis Anfang 2015 erlitten, nur für weniger als 2 Jahre gewährleistet werden, währenddessen Patienten, welche bereits 1993 transplantiert wurden, über mehr als 20 Jahre bezüglich ihres weiteren Verlaufs beurteilt werden konnten.) Durch diese verschiedenen Beobachtungszeiträume muss die Bewertung des weiteren Verlaufs - besonders bei kürzer zurückliegenden

Transplantationen - mit Vorsicht betrachtet werden. 20 Patienten erlitten ihr Rezidiv erst zwischen dem 01.06.2013 bis 01.03.2015. Von diesen sind 8 Patienten zum Studienende am 01.05.2015 noch am Leben (2 davon erhielten eine zweite Transplantation als Rezidivtherapie), und von diesen 8 Patienten litten nur 2 Patienten an einem weiteren Rezidiv. Somit kann die Auswertung des 2-Jahres-OS und des PFS möglicherweise zu auffallend positiveren Werten verzerrt sein, da diese 8 Patienten bei der 2-Jahres-Überlebensanalyse als lebend gewertet und zensiert wurden, obwohl noch keine 2 Jahre seit ihrem Rezidiv vergangen waren.

Weiterhin sollte beachtet werden, dass diese Studie durch ihr retrospektives Studiendesign limitiert wird. Durch diese retrospektive Beobachtung wurde beispielsweise bei der individuellen Entscheidung für eine bestimmte Therapiemethode eine Selektion des Patientenkollektivs nach Allgemeinzustand, Komorbiditäten etc. vorgenommen, welche als Störfaktor (Confounder) den weiteren Verlauf beeinflussen und den Vergleich der einzelnen Methoden verfälschen kann. Ein prospektives Studiendesign könnte diese Selektion als Störfaktor verhindern und die individuellen Entscheidungen als Einflussfaktoren deutlich besser erkennen lassen.

Des Weiteren war es aufgrund fehlender Daten nicht möglich, den Einfluss der jeweiligen Tumorlast zum Zeitpunkt des Rezidivs auf das Überleben, welcher in einigen Studien (bspw. (Schmid et al., 2012, Spyridonidis et al., 2012, Guieze et al., 2016, Schroeder et al., 2015) als signifikanter Risikofaktor erwähnt wird, in die Auswertung mit einfließen zu lassen. Auch die Bestimmung einer MRD zum Zeitpunkt der Transplantation, sowie die Unterteilung einer GvHD in die chronische oder akute Form war anhand der Daten nicht möglich und wurde außer Acht gelassen.

Durch die niedrige Patientenzahl von nur 100 Patienten lag bei einzelnen Faktoren eine zu geringe Fallzahl für eine statistische Auswertung vor, sodass eine Berechnung teils nicht möglich war, bzw. Ergebnisse gegebenenfalls überbewertet wurden und einen direkten Vergleich nicht möglich machten. Dies gilt insbesondere bei den verschiedenen Therapiemethoden, mit Fallzahlen von nur 1 Patient bei alleiniger DLI-Gabe, nur 2 Patienten mit Bestrahlung, 8 Patienten mit TKI und 10 Patienten mit rein supportiver Therapie.

Trotz dieser Limitationen sollte diese Studie einen guten Einblick zu möglichen Faktoren mit einer Assoziation zum Überleben bei rezidierten Patienten geben. Unter Beachtung dieser Einflussfaktoren, sowie der Gewichtung der Erfolgs- und Überlebenschancen der einzelnen Therapiemethoden sollte es für den Arzt möglich sein, eine passende individuelle Therapie zu bestimmen.

## 6 Zusammenfassung

Die Intention dieser Arbeit war eine retrospektive Betrachtung mit deskriptiver und statistischer Auswertung der einzelnen Risikofaktoren auf die Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv sowie auf die Verläufe nach dem Rezidiv. Unter Einbezug dieser Risikofaktoren war eine Evaluation der einzelnen Therapieoptionen bezüglich ihres Outcomes für den Patienten möglich, sodass die Entscheidung für eine spezifische Therapie vereinfacht werden soll.

Von der Gesamtpatientenpopulation von 911 Personen, welche im Zeitraum von 1993 – 2014 an der Universitätsmedizin Mainz eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, erlitten 127 Patienten ein Rezidiv. Alle Patienten erhielten eine regelmäßige lebenslange Nachsorge in der Transplantationsambulanz und wurden im Rahmen eines möglichen Rezidivs vor Ort behandelt. 100 dieser Patienten wurden bei vollständig vorliegender Datenlage in diese Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine retrospektive Analyse des Einflusses möglicher Risikofaktoren auf den weiteren Verlauf. Zusätzlich wurden die Erfolgsaussichten der einzelnen Therapieoptionen im Rezidiv bezüglich ihres Outcomes erarbeitet.

Es wurden mögliche personenbezogene Einflussgrößen (Geschlecht, Alter bei Transplantation), mögliche krankheitsassoziierte Einflussgrößen (genetisches und molekulares Risikoprofil, Remissionsstatus vor Transplantation, vorangegangene autologe Transplantation) und transplantationsassoziierte Einflussgrößen (Stammzellquelle, HLA-Kompatibilität, Art der Konditionierungstherapie) untersucht. Für diese möglichen Einflussgrößen ergab die statistische Analyse nur einen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit für Personen mit einem bestimmten Alter oder Remissionsstatus bei Transplantation. Es zeigte sich ein annähernd signifikanter Vorteil eines jüngeren Alters (< 40Jahre) im Rahmen des Gesamtüberlebens, währenddessen das progressionsfreie Überleben nicht signifikant beeinflusst wurde. Der mögliche, mit steigendem Alter vermehrte Gebrauch einer intensitätsreduzierten Konditionierung - mit erhöhtem Rezidivrisiko und somit erhöhter Mortalität - könnte einen Selektionsvorteil hervorrufen und sollte bei dieser Betrachtung nicht außer Acht gelassen werden. Die Untersuchung des Remissionsstatus vor Transplantation erbrachte ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben für eine refraktäre Erkrankung bei Transplantation im Vergleich zur Transplantation in erster oder zweiter Komplettremission. Das Geschlecht, das genetische oder molekulare Risikoprofil, eine vorangegangene autologe

Transplantation, sowie die transplantationsassoziierten Einflussgrößen erbrachten keine signifikanten Überlebensvor- oder -nachteile im Rezidiv.

Die Untersuchung der Zeitspanne zwischen Transplantation und Rezidiv ergab einen hochsignifikanten prognostischen Wert mit deutlicher Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit bei einem Rezidiv nach mehr als 2 Jahren im Vergleich zu einem Frührezidiv nach weniger als 100 Tagen nach Transplantation. Die Zeitspanne selbst wurde nachgewiesen signifikant durch die Wahl der Konditionierungsintensität (MAC>RIC), sowie durch das Alter (unter 40 Jahre>über 65 Jahre) beeinflusst.

Weiterhin waren als unabhängige Prognosefaktoren eine mögliche DLI-Gabe und das Auftreten einer GvHD durch Verstärkung des GvL-Effekts mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert.

Nach Betrachtung dieser vorangegangenen Einflussgrößen wurden die Erfolgsaussichten bezüglich des Überlebens zwischen den einzelnen folgenden Therapiemöglichkeiten ermittelt. Es wurde unterschieden zwischen rein palliativen Maßnahmen, Bestrahlung, Chemotherapie mit oder ohne zusätzliche DLI-Gabe und einer zweiten Transplantation. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben wurden signifikant durch die gewählte Therapiemethode beeinflusst. So zeigte sich eine Verlängerung der Überlebenszeiten bei einer zweiten Transplantation, einer Kombination aus Chemotherapie mit DLI-Gabe im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie, und einem Tyrosinkinaseinhibitor (unter Beachtung der geringen Fallzahl und der Selektion durch die notwendig vorliegende FLT3-ITD- oder bcr-abl-Mutation). Das schlechteste Überleben zeigte sich unter einer Bestrahlung oder einer rein palliativen Therapie. Der Vergleich der therapiebedingten Mortalität gestaltete sich bei geringer Fallzahl schwierig.

Die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln den Stellenwert einer zellbasierten Immuntherapie bei Rezidiv, im Rahmen einer zweiten Transplantation oder einer Kombinationstherapie mit DLI-Gabe, wider, um ein verbessertes Überleben zu gewährleisten. Bestimmte vorangegangene Einflussfaktoren, Komorbiditäten und der Allgemeinzustand des Patienten im Rezidiv sollten in diese Entscheidung mit einfließen.

## 7 Literaturverzeichnis

- ALYEA, E. P., DEANGELO, D. J., MOLDREM, J., PAGEL, J. M., PRZEPIORKA, D., SADELIN, M., YOUNG, J. W., GIRALT, S., BISHOP, M. & RIDDELL, S. 2010. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 1037-69.
- ANASETTI, C., LOGAN, B. R., LEE, S. J., WALLER, E. K., WEISDORF, D. J., WINGARD, J. R., CUTLER, C. S., WESTERVELT, P., WOOLFREY, A., COUBAN, S., EHNINGER, G., JOHNSTON, L., MAZIARZ, R. T., PULSIPHER, M. A., PORTER, D. L., MINEISHI, S., MCCARTY, J. M., KHAN, S. P., ANDERLINI, P., BENSINGER, W. I., LEITMAN, S. F., ROWLEY, S. D., BREDESON, C., CARTER, S. L., HOROWITZ, M. M. & CONFER, D. L. 2012. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*, 367, 1487-96.
- APPELBAUM, F. R. 2007. Hematopoietic-Cell Transplantation at 50. *New England Journal of Medicine*, 357, 1472-1475.
- ARELLANO, M. L., LANGSTON, A., WINTON, E., FLOWERS, C. R. & WALLER, E. K. 2007. Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13, 116-23.
- BACHER, U., TALANO, J. A. & BISHOP, M. R. 2012. Monitoring and prevention of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, S62-73.
- BACIGALUPO, A., SOCIE, G., SCHREZENMEIER, H., TICHELLI, A., LOCASCIULLI, A., FUEHRER, M., RISITANO, A. M., DUFOUR, C., PASSWEG, J. R., ONETO, R., ALJURF, M., FLYNN, C., MIALOU, V., HAMLADJI, R. M. & MARSH, J. C. 2012. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica*, 97, 1142-8.
- BADER, P., BORNHÄUSER, M., GRIGOLEIT, G., KRÖGER, N. 2018. *Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD)*.
- BADER, P., NIETHAMMER, D., WILLASCH, A., KREYENBERG, H. & KLINGEBIEL, T. 2005. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*, 35, 107-19.
- BAKER, K. S., DEFOR, T. E., BURNS, L. J., RAMSAY, N. K., NEGLIA, J. P. & ROBISON, L. L. 2003. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 21, 1352-8.
- BARRETT, A. J. 2008. Understanding and harnessing the graft-versus-leukaemia effect. *Br J Haematol*, 142, 877-88.
- BARRETT, A. J. & BATTIWALLA, M. 2010. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*, 3, 429-41.
- BARRETT, A. J. & LE BLANC, K. 2008. Prophylaxis of acute GVHD: manipulate the graft or the environment? *Best Pract Res Clin Haematol*, 21, 165-76.
- BAYRAKTAR, U. D., DE LIMA, M. & CIUREA, S. O. 2011. Advances in haploidentical stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 33, 237-41.
- BEJANYAN, N., WEISDORF, D. J., LOGAN, B. R., WANG, H. L., DEVINE, S. M., DE LIMA, M., BUNJES, D. W. & ZHANG, M. J. 2015. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 454-9.
- BERGER, D. P. 2014. 1.3 Hämatopoese und Entstehung hämatologischer Neoplasien. *Das Rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie*. 5., überarb. und erw. Aufl. ed. Heidelberg u.a.: ecomed Medizin.
- BERTZ, H., FINKE, J., ZEISER, R. & MARKS, R. 2014. 5.4 Allogene Stammzelltransplantation. *Das Rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie*. 5., überarb. und erw. Aufl. ed. Heidelberg u.a.: ecomed Medizin.

- BHATT, V. R., BALASETTI, V., JASEM, J. A., GIRI, S., ARMITAGE, J. O., LOBERIZA, F. R., JR., BOCIEK, R. G., BIERMAN, P. J., MANESS, L. J., VOSE, J. M., FAYAD, P. & AKHTARI, M. 2015. Central Nervous System Complications and Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 15, 606-11.
- BRUNET, S., LABOPIN, M., ESTEVE, J., CORNELISSEN, J., SOCIE, G., IORI, A. P., VERDONCK, L. F., VOLIN, L., GRATWOHL, A., SIERRA, J., MOHTY, M. & ROCHA, V. 2012. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*, 30, 735-41.
- BUCK, K., WADSWORTH, K., SETTERHOLM, M., MAIERS, M., CONFER, D., HARTZMAN, R., SCHMIDT, A., YANG, S. Y. & DEHN, J. 2016. High-Resolution Match Rate of 7/8 and 9/10 or Better for the Be The Match Unrelated Donor Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 759-63.
- CANCELAS, J. A., SCOTT, E. P. & BILL, J. R. 2016. Continuous CD34+ cell collection by a new device is safe and more efficient than by a standard collection procedure: results of a two-center, crossover, randomized trial. *Transfusion*.
- CASTAGNA, L., SARINA, B., BRAMANTI, S., PERSEGHIN, P., MARIOTTI, J. & MORABITO, L. 2016. Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*, 54, 345-55.
- CHAPIN, J., SHORE, T., FORSBERG, P., DESMAN, G., VAN BESIEEN, K. & LAURENCE, J. 2014. Hematopoietic transplant-associated thrombotic microangiopathy: case report and review of diagnosis and treatments. *Clin Adv Hematol Oncol*, 12, 565-73.
- CHEN, K., CHENG, M. P., HAMMOND, S. P., EINSELE, H. & MARTY, F. M. 2018. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*, 2, 2159-2175.
- CHEN, Y. B., LI, S., LANE, A. A., CONNOLLY, C., DEL RIO, C., VALLES, B., CURTIS, M., BALLEEN, K., CUTLER, C., DEY, B. R., EL-JAWAHRI, A., FATHI, A. T., HO, V. T., JOYCE, A., MCAFEE, S., RUDEK, M., RAJKHOWA, T., VERSELIS, S., ANTIN, J. H., SPITZER, T. R., LEVIS, M. & SOIFFER, R. 2014. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 2042-8.
- CIVIN, C. I. & GORE, S. D. 1993. Antigenic analysis of hematopoiesis: a review. *J Hematother*, 2, 137-44.
- CLARK, C. A., SAVANI, M., MOHTY, M. & SAVANI, B. N. 2016. What do we need to know about allogeneic hematopoietic stem cell transplant survivors? *Bone Marrow Transplant*, 51, 1025-31.
- COTTLER-FOX, M. H., LAPIDOT, T., PETIT, I., KOLLET, O., DIPERSIO, J. F., LINK, D. & DEVINE, S. 2003. Stem cell mobilization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 419-37.
- D'SOUZA A, Z. X.-C. 2016. *Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2016* [Online]. Available: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/Pages/index.aspx> [Accessed 28.11.2017].
- DE LABARTHE, A., PAUTAS, C., THOMAS, X., DE BOTTON, S., BORDESSOULE, D., TILLY, H., DE REVEL, T., BASTARD, C., PREUDHOMME, C., MICHALLET, M., FENAUX, P., BASTIE, J. N., SOCIE, G., CORDONNIER, C. & DOMBRET, H. 2005. Allogeneic stem cell transplantation in second rather than first complete remission in selected patients with good-risk acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*, 35, 767-73.
- DE LIMA, M., GIRALT, S., THALL, P. F., DE PADUA SILVA, L., JONES, R. B., KOMANDURI, K., BRAUN, T. M., NGUYEN, H. Q., CHAMPLIN, R. & GARCIA-MANERO, G. 2010. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer*, 116, 5420-31.
- DE LIMA, M., PORTER, D. L., BATTIWALLA, M., BISHOP, M. R., GIRALT, S. A., HARDY, N. M., KROGER, N., WAYNE, A. S. & SCHMID, C. 2014. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After



- Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 4-13.
- DEEG, H. J. & SOCIE, G. 1998. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood*, 91, 1833-44.
- DEFILIPP, Z., DUARTE, R. F., SNOWDEN, J. A., MAJHAIL, N. S., GREENFIELD, D. M., MIRANDA, J. L., ARAT, M., BAKER, K. S., BURNS, L. J., DUNCAN, C. N., GILLEECE, M., HALE, G. A., HAMADANI, M., HAMILTON, B. K., HOGAN, W. J., HSU, J. W., INAMOTO, Y., KAMBLE, R. T., LUPOSTANGHELLINI, M. T., MALONE, A. K., MCCARTHY, P., MOHTY, M., NORKIN, M., PAPLHAM, P., RAMANATHAN, M., RICHART, J. M., SALOOJA, N., SCHOUTEN, H. C., SCHOEMANS, H., SEBER, A., STEINBERG, A., WIRK, B. M., WOOD, W. A., BATTIWALLA, M., FLOWERS, M. E., SAVANI, B. N. & SHAW, B. E. 2016. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant*.
- EAPEN, M., GIRALT, S. A., HOROWITZ, M. M., KLEIN, J. P., WAGNER, J. E., ZHANG, M. J., TALLMAN, M. S., MARKS, D. I., CAMITTA, B. M., CHAMPLIN, R. E., RINGDEN, O., BREDESON, C. N., MARTINO, R., GALE, R. P., CAIRO, M. S., LITZOW, M. R. & DELIMA, M. 2004. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant*, 34, 721-7.
- EAPEN, M., ROCHA, V., SANZ, G., SCARADAVOU, A., ZHANG, M. J., ARCESE, W., SIRVENT, A., CHAMPLIN, R. E., CHAO, N., GEE, A. P., ISOLA, L., LAUGHLIN, M. J., MARKS, D. I., NABHAN, S., RUGGERI, A., SOIFFER, R., HOROWITZ, M. M., GLUCKMAN, E. & WAGNER, J. E. 2010. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*, 11, 653-60.
- EL-SERAFI, I., ABEDI-VALUGERDI, M., POTACOVA, Z., AFSHARIAN, P., MATTSSON, J., MOSHFEGH, A. & HASSAN, M. 2014. Cyclophosphamide alters the gene expression profile in patients treated with high doses prior to stem cell transplantation. *PLoS One*, 9, e86619.
- FATHI, A. T. & CHEN, Y. B. 2014. Treatment of relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Hematol Malig Rep*, 9, 186-92.
- FERRANT, A., LABOPIN, M., FRASSONI, F., PRENTICE, H. G., CAHN, J. Y., BLAISE, D., REIFFERS, J., VISANI, G., SANZ, M. A., BOOGAERTS, M. A., LOWENBERG, B. & GORIN, N. C. 1997. Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European Group for Blood and Marrow Transplantation study. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*, 90, 2931-8.
- FERRARA, J. L., LEVINE, J. E., REDDY, P. & HOLLER, E. 2009. Graft-versus-host disease. *Lancet*, 373, 1550-61.
- FIALA, M. A., PARK, S., SLADE, M., DIPERSIO, J. F. & STOCKERL-GOLDSTEIN, K. E. 2016. Remobilization of hematopoietic stem cells in healthy donors for allogeneic transplantation. *Transfusion*.
- FONSECA, R., MONGE, J. & DIMOPOULOS, M. A. 2014. Staging and prognostication of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*, 7, 21-31.
- GATZA, E. & CHOI, S. W. 2015. Approaches for the prevention of graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol Oncol*, 4, 113-126.
- GAUTHIER, J., DAMAJ, G., LANGLOIS, C., ROBIN, M., MICHALLET, M., CHEVALLIER, P., BEGUIN, Y., N'GUYEN, S., BORIES, P., BLAISE, D., CORNILLON, J., CLAVERT, A., MOHTY, M., HUYNH, A., THIEBAUT-BERTRAND, A., VIGOUROUX, S., DUHAMEL, A. & YAKOUB-AGHA, I. 2015. Contribution of Revised International Prognostic Scoring System Cytogenetics to Predict Outcome After Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes: A Study From the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Transplantation*, 99, 1672-80.
- GOYAL, G., GUNDABOLU, K., VALLABHAJOSYULA, S., SILBERSTEIN, P. T. & BHATT, V. R. 2016. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic-cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*, 7, 131-41.
- GREENBERG, P., COX, C., LEBEAU, M. M., FENAUX, P., MOREL, P., SANZ, G., SANZ, M., VALLESPI, T., HAMBLIN, T., OSCIER, D., OHYASHIKI, K., TOYAMA, K., AUL, C., MUFTI, G. & BENNETT, J. 1997.

- International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 89, 2079-88.
- GREENBERG, P. L., TUECHLER, H., SCHANZ, J., SANZ, G., GARCIA-MANERO, G., SOLE, F., BENNETT, J. M., BOWEN, D., FENAUX, P., DREYFUS, F., KANTARJIAN, H., KUENDGEN, A., LEVIS, A., MALCOVATI, L., CAZZOLA, M., CERMAK, J., FONATSCH, C., LE BEAU, M. M., SLOVAK, M. L., KRIEGER, O., LUEBBERT, M., MACIEJEWSKI, J., MAGALHAES, S. M., MIYAZAKI, Y., PFEILSTOCKER, M., SEKERES, M., SPERR, W. R., STAUDER, R., TAURO, S., VALENT, P., VALLESPI, T., VAN DE LOOSDRECHT, A. A., GERMING, U. & HAASE, D. 2012. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120, 2454-65.
- GRUBE, M., HOLLER, E., WEBER, D., HOLLER, B., HERR, W. & WOLFF, D. 2016. Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation-Results from a Single-Center Observational Study. *Biol Blood Marrow Transplant*.
- GUIEZE, R., DAMAJ, G., PEREIRA, B., ROBIN, M., CHEVALLIER, P., MICHALLET, M., VIGOUROUX, S., BEGUIN, Y., BLAISE, D., EL CHEIKH, J., ROOS-WEIL, D., THIEBAUT, A., ROHRLICH, P. S., HUYNH, A., CORNILLON, J., CONTENTIN, N., SUAREZ, F., LIOURE, B., MOHTY, M., MAILLARD, N., CLEMENT, L., FRANCOIS, S., GUILLERM, G. & YAKOUB-AGHA, I. 2016. Management of Myelodysplastic Syndrome Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 240-7.
- HENIG, I. & ZUCKERMAN, T. 2014. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J*, 5, e0028.
- HILGENDORF, I., GREINIX, H., HALTER, J. P., LAWITSCHKA, A., BERTZ, H. & WOLFF, D. 2015. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 51-8.
- HOFFBRAND, A. V. & MOSS, P. A. H. 2011a. 13 Acute myeloid leukaemia. *Essential haematology*. 6. ed. ed. Chichester u.a.: Wiley-Blackwell.
- HOFFBRAND, A. V. & MOSS, P. A. H. 2011b. 23 Stem cell transplantation. *Essential haematology*. 6. ed. ed. Chichester u.a.: Wiley-Blackwell.
- HOLIG, K., KRAMER, M., KROSCHINSKY, F., BORNHAUSER, M., MENGLING, T., SCHMIDT, A. H., RUTT, C. & EHNINGER, G. 2009. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood*, 114, 3757-63.
- HOLTICK, U., ALBRECHT, M., CHEMNITZ, J. M., THEURICH, S., SHIMABUKURO-VORNHAGEN, A., SKOETZ, N., SCHEID, C. & VON BERGWELT-BAILDON, M. 2015. Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 94, 179-88.
- HSU, Y. C. & FUCHS, E. 2012. A family business: stem cell progeny join the niche to regulate homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 13, 103-14.
- HUENECKE, S., BREMM, M., CAPPEL, C., ESSER, R., QUAISER, A., BONIG, H., JARISCH, A., SOERENSEN, J., KLINGEBIEL, T., BADER, P. & KOEHL, U. 2016. Optimization of individualized graft composition: CD3/CD19 depletion combined with CD34 selection for haploidentical transplantation. *Transfusion*.
- INAMOTO, Y. & LEE, S. J. 2017. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*, 102, 614-625.
- INAMOTO, Y., SHAH, N. N., SAVANI, B. N., SHAW, B. E., ABRAHAM, A. A., AHMED, I. A., AKPEK, G., ATSUTA, Y., BAKER, K. S., BASAK, G. W., BITAN, M., DEFILIPP, Z., GREGORY, T. K., GREINIX, H. T., HAMADANI, M., HAMILTON, B. K., HAYASHI, R. J., JACOBSON, D. A., KAMBLE, R. T., KASOW, K. A., KHERA, N., LAZARUS, H. M., MALONE, A. K., LUPO-STANGHELLINI, M. T., MARGOSSIAN, S. P., MUFFLY, L. S., NORKIN, M., RAMANATHAN, M., SALOOJA, N., SCHOEMANS, H., WINGARD, J. R., WIRK, B., WOOD, W. A., YONG, A., DUNCAN, C. N., FLOWERS, M. E. & MAJHAIL, N. S. 2015. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 50, 1013-23.
- JEDLICKOVA, Z., SCHMID, C., KOENECKE, C., HERTENSTEIN, B., BAURMANN, H., SCHWERDTFEGER, R., TISCHER, J., KOLB, H. J. & SCHLEUNING, M. 2016. Long-term results of adjuvant donor

- lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 51, 663-7.
- JIM, H. S., SUTTON, S. K., JACOBSEN, P. B., MARTIN, P. J., FLOWERS, M. E. & LEE, S. J. 2016. Risk factors for depression and fatigue among survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*, 122, 1290-7.
- KEKRE, N. & KORETH, J. 2015. Novel strategies to prevent relapse after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol*, 22, 116-22.
- KIM, S. S., PATEL, M., YUM, K. & KEYZNER, A. 2015. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options. *Transfusion*, 55, 452-8.
- KOENECKE, C., GOHRING, G., DE WREEDE, L. C., VAN BIEZEN, A., SCHEID, C., VOLIN, L., MAERTENS, J., FINKE, J., SCHAAP, N., ROBIN, M., PASSWEG, J., CORNELISSEN, J., BEELEN, D., HEUSER, M., DE WITTE, T. & KROGER, N. 2015. Impact of the revised International Prognostic Scoring System, cytogenetics and monosomal karyotype on outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes: a retrospective multicenter study of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 100, 400-8.
- KOEPPEN, S., THIRUGNANASAMBANTHAN, A. & KOLDEHOFF, M. 2014. Neuromuscular complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, 22, 2337-41.
- KOMPETENZNETZ AKUTE UND CHRONISCHE LEUKÄMIEN 2018. *Leukämie Rundbrief 22 Mai 2018* [Online]. Available: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e53457/e54472/e53077/e72684/RB\\_22\\_180507.pdf](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e53457/e54472/e53077/e72684/RB_22_180507.pdf) [Accessed 19.03.2020].
- KROGER, N., MIYAMURA, K. & BISHOP, M. R. 2011. Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, S94-100.
- LANDGREN, O., GILBERT, E. S., RIZZO, J. D., SOCIE, G., BANKS, P. M., SOBOCINSKI, K. A., HOROWITZ, M. M., JAFFE, E. S., KINGMA, D. W., TRAVIS, L. B., FLOWERS, M. E., MARTIN, P. J., DEEG, H. J. & CURTIS, R. E. 2009. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 113, 4992-5001.
- LEE, J. M., KIM, Y. J., PARK, S. S., HAN, E., KIM, M. & KIM, Y. 2019. Simultaneous Monitoring of Mutation and Chimerism Using Next-Generation Sequencing in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Med*, 8.
- LEE, S. J. 2017. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 129, 30-37.
- LEVINE, J. E., BRAUN, T., PENZA, S. L., BEATTY, P., CORNETTA, K., MARTINO, R., DROBYSKI, W. R., BARRETT, A. J., PORTER, D. L., GIRALT, S., LEIS, J., HOLMES, H. E., JOHNSON, M., HOROWITZ, M. & COLLINS, R. H., JR. 2002. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 20, 405-12.
- LI, M., SUN, K., WELNIAK, L. A. & MURPHY, W. J. 2008. Immunomodulation and pharmacological strategies in the treatment of graft-versus-host disease. *Expert Opin Pharmacother*, 9, 2305-16.
- LIERSCH, R., MULLER-TIDOW, C., BERDEL, W. E. & KRUG, U. 2014. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *Br J Haematol*, 165, 17-38.
- LITTLE, A. M., GREEN, A., HARVEY, J., HEMMATPOUR, S., LATHAM, K., MARSH, S. G., POULTON, K. & SAGE, D. 2016. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet*, 43, 263-86.
- LIU, Y. C., CHIEN, S. H., FAN, N. W., HU, M. H., GAU, J. P., LIU, C. J., YU, Y. B., HSIAO, L. T., CHIOU, T. J., TZENG, C. H., CHEN, P. M. & LIU, J. H. 2016. Prognostic Factors on the Graft-versus-Host Disease-Free and Relapse-Free Survival after Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Stem Cells Int*, 2016, 5143071.
- LJUNGMAN, P., BREGNI, M., BRUNE, M., CORNELISSEN, J., DE WITTE, T., DINI, G., EINSELE, H., GASPAR, H. B., GRATWOHL, A., PASSWEG, J., PETERS, C., ROCHA, V., SACCARDI, R.,

- SCHOUTEN, H., SUREDA, A., TICHELLI, A., VELARDI, A. & NIEDERWIESER, D. 2010. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*, 45, 219-34.
- LOWE, T., BHATIA, S. & SOMLO, G. 2007. Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13, 1121-34.
- MAFFINI, E., GIACCONE, L., FESTUCCIA, M., BRUNELLO, L., BUONDONNO, I., FERRERO, D., BOCCADORO, M., DELLACASA, C., BUSCA, A., NOVERO, D. & BRUNO, B. 2016. Ruxolitinib in steroid refractory graft-vs.-host disease: a case report. *J Hematol Oncol*, 9, 67.
- MAJHAIL, N. S. 2011. Secondary cancers following allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults. *Br J Haematol*, 154, 301-10.
- MAJHAIL, N. S., FLOWERS, M. E., NESS, K. K., JAGASIA, M., CARPENTER, P. A., ARORA, M., ARAI, S., JOHNSTON, L., MARTIN, P. J., BAKER, K. S., LEE, S. J. & BURNS, L. J. 2009. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 43, 49-54.
- MAJHAIL, N. S., RIZZO, J. D., LEE, S. J., ALJURF, M., ATSUTA, Y., BONFIM, C., BURNS, L. J., CHAUDHRI, N., DAVIES, S., OKAMOTO, S., SEBER, A., SOCIE, G., SZER, J., LINT, M. T., WINGARD, J. R. & TICHELLI, A. 2012. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 34, 109-33.
- MALCOVATI, L., DELLA PORTA, M. G., STRUPP, C., AMBAGLIO, I., KUENDGEN, A., NACHTKAMP, K., TRAVAGLINO, E., INVERNIZZI, R., PASCUTTO, C., LAZZARINO, M., GERMING, U. & CAZZOLA, M. 2011. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*, 96, 1433-40.
- MARTINO, R., DE WREEDE, L., FIOCCO, M., VAN BIEZEN, A., VON DEM BORNE, P. A., HAMLADJI, R. M., VOLIN, L., BORNHAUSER, M., ROBIN, M., ROCHA, V., DE WITTE, T., KROGER, N. & MOHTY, M. 2013. Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. *Bone Marrow Transplant*, 48, 761-70.
- MARTINO, R., IACOBELLI, S., BRAND, R., JANSEN, T., VAN BIEZEN, A., FINKE, J., BACIGALUPO, A., BEELEN, D., REIFFERS, J., DEVERGIE, A., ALESSANDRINO, E., MUFTI, G. J., BARGE, R., SIERRA, J., RUUTU, T., BOOGAERTS, M., FALDA, M., JOUET, J. P., NIEDERWIESER, D. & DE WITTE, T. 2006. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 108, 836-46.
- MATEJKOVA, E., FOLTANKOVA, V. & BURESOVA, I. 2013. Selective depletion of alloreactive donor T cells leads to elimination of graft-versus-host reactivity and stimulates graft-versus-leukaemia/myeloma effect. *Folia Biol (Praha)*, 59, 146-53.
- MATHEW, N. R., BAUMGARTNER, F., BRAUN, L., O'SULLIVAN, D., THOMAS, S., WATERHOUSE, M., MULLER, T. A., HANKE, K., TAROMI, S., APOSTOLOVA, P., ILLERT, A. L., MELCHINGER, W., DUQUESNE, S., SCHMITT-GRAEFF, A., OSSWALD, L., YAN, K. L., WEBER, A., TUGUES, S., SPATH, S., PFEIFER, D., FOLLO, M., CLAUS, R., LUBBERT, M., RUMMELT, C., BERTZ, H., WASCH, R., HAAG, J., SCHMIDTS, A., SCHULTHEISS, M., BETTINGER, D., THIMME, R., ULLRICH, E., TANRIVER, Y., VUONG, G. L., ARNOLD, R., HEMMATI, P., WOLF, D., DITSCHKOWSKI, M., JILG, C., WILHELM, K., LEIBER, C., GERULL, S., HALTER, J., LENGERKE, C., PABST, T., SCHROEDER, T., KOBBE, G., ROSLER, W., DOOSTKAM, S., MECKEL, S., STABLA, K., METZELDER, S. K., HALBACH, S., BRUMMER, T., HU, Z., DENGJEL, J., HACKANSON, B., SCHMID, C., HOLTICK, U., SCHEID, C., SPYRIDONIDIS, A., STOLZEL, F., ORDEMANN, R., MULLER, L. P., SICRE-DE-FONTBRUNE, F., IHORST, G., KUBALL, J., EHLERT, J. E., FEGER, D., WAGNER, E. M., CAHN, J. Y., SCHNELL, J., KUCHENBAUER, F., BUNJES, D., CHAKRAVERTY, R., RICHARDSON, S., GILL, S., KROGER, N., AYUK, F., VAGO, L., CICERI, F., MULLER, A. M., KONDO, T., TESHIMA, T., KLAEGER, S., KUSTER, B., KIM, D. D. H., WEISDORF, D., VAN DER VELDEN, W., DORFEL, D., BETHGE, W., HILGENDORF, I., HOCHHAUS, A., ANDRIEUX, G., BORRIES, M., BUSCH, H., MAGENAU, J., REDDY, P., LABOPIN, M., ANTIN, J. H., et al. 2018. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia

- activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nat Med*, 24, 282-291.
- MCCLUNE, B. L. & MAJHAIL, N. S. 2013. Osteoporosis after stem cell transplantation. *Curr Osteoporos Rep*, 11, 305-10.
- MCCURDY, S. R., KASAMON, Y. L., KANAKRY, C. G., BOLANOS-MEADE, J., TSAI, H. L., SHOWEL, M. M., KANAKRY, J. A., SYMONS, H. J., GOJO, I., SMITH, B. D., BETTINOTTI, M. P., MATSUI, W. H., DEZERN, A. E., HUFF, C. A., BORRELLO, I., PRATZ, K. W., GLADSTONE, D. E., SWINNEN, L. J., BRODSKY, R. A., LEVIS, M. J., AMBINDER, R. F., FUCHS, E. J., ROSNER, G. L., JONES, R. J. & LUZNIK, L. 2017. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica*, 102, 391-400.
- MISTRİK, M., BOJTAROVA, E., SOPKO, L., MASAKOVA, L., ROZIAKOVA, L., MARTINKA, J. & BATOROVA, A. 2016. Graft-versus-host disease management. *Bratisl Lek Listy*, 117, 388-96.
- MORETTA, L., PIETRA, G., VACCA, P., PENDE, D., MORETTA, F., BERTAINA, A., MINGARI, M. C., LOCATELLI, F. & MORETTA, A. 2016. Human NK cells: From surface receptors to clinical applications. *Immunol Lett*.
- MROZEK, K., MARCUCCI, G., NICOLET, D., MAHARRY, K. S., BECKER, H., WHITMAN, S. P., METZELER, K. H., SCHWIND, S., WU, Y. Z., KOHLSCHMIDT, J., PETTENATI, M. J., HEEREMA, N. A., BLOCK, A. W., PATIL, S. R., BAER, M. R., KOLITZ, J. E., MOORE, J. O., CARROLL, A. J., STONE, R. M., LARSON, R. A. & BLOOMFIELD, C. D. 2012. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 30, 4515-23.
- MYERS, K. C., DANDOY, C., EL-BIETAR, J., DAVIES, S. M. & JODELE, S. 2015. Veno-occlusive disease of the liver in the absence of elevation in bilirubin in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 379-81.
- NAGAFUJI, K., MIYAMOTO, T., ETO, T., KAMIMURA, T., TANIGUCHI, S., OKAMURA, T., OHTSUKA, E., YOSHIDA, T., HIGUCHI, M., YOSHIMOTO, G., FUJISAKI, T., ABE, Y., TAKAMATSU, Y., YOKOTA, S., AKASHI, K. & HARADA, M. 2013. Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study). *J Hematol Oncol*, 6, 14.
- NAIR, A. P., BARNETT, M. J., BROADY, R. C., HOGGE, D. E., SONG, K. W., TOZE, C. L., NANTEL, S. H., POWER, M. M., SUTHERLAND, H. J., NEVILL, T. J., ABOU MOURAD, Y., NARAYANAN, S., GERRIE, A. S. & FORREST, D. L. 2015. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 1437-44.
- NAKASONE, H., KANDA, Y., TAKASAKI, H., NAKASEKO, C., SAKURA, T., FUJISAWA, S., YOKOTA, A., YANO, S., USUKI, K., MARUTA, A., ABE, D., HOSHINO, T., TAKAHASHI, S., KANAMORI, H. & OKAMOTO, S. 2010. Prophylactic impact of imatinib administration after allogeneic stem cell transplantation on the incidence and severity of chronic graft versus host disease in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Leukemia*, 24, 1236-9.
- NIEDERWIESER, D., BALDOMERO, H., SZER, J., GRATWOHL, M., ALJURF, M., ATSUTA, Y., BOUZAS, L. F., CONFER, D., GREINIX, H., HOROWITZ, M., IIDA, M., LIPTON, J., MOHTY, M., NOVITZKY, N., NUNEZ, J., PASSWEG, J., PASQUINI, M. C., KODERA, Y., APPERLEY, J., SEBER, A. & GRATWOHL, A. 2016. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant*, 51, 778-85.
- OGAWA, M., LARUE, A. C. & MEHROTRA, M. 2013. Hematopoietic stem cells are pluripotent and not just "hematopoietic". *Blood Cells Mol Dis*, 51, 3-8.
- OLSSON, R., REMBERGER, M., SCHAFFER, M., BERGGREN, D. M., SVAHN, B. M., MATTSSON, J. & RINGDEN, O. 2013. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 48, 537-43.
- OLSSON, R. F., LOGAN, B. R., CHAUDHURY, S., ZHU, X., AKPEK, G., BOLWELL, B. J., BREDESON, C. N., DVORAK, C. C., GUPTA, V., HO, V. T., LAZARUS, H. M., MARKS, D. I., RINGDEN, O. T.,

- PASQUINI, M. C., SCHRIBER, J. R. & COOKE, K. R. 2015. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*, 29, 1754-62.
- ORAN, B. 2015. Which Patients Should Undergo Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes, and When Should We Do It? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 15 Suppl, S43-9.
- OSSENKOPPELE, G. J., JANSSEN, J. J. & VAN DE LOOSDRECHT, A. A. 2016. Risk factors for relapse after allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 101, 20-5.
- OSTENDORF, P. C., SCHAEFER, U. W. & ZANDER, A. 1997. 21 Knochenmarktransplantation. In: OSTENDORF, P. C. (ed.) *Hämatologie, Onkologie*. München u.a.: Urban & Schwarzenberg.
- PASSAMONTI, F., CERVANTES, F., VANNUCCHI, A. M., MORRA, E., RUMI, E., PEREIRA, A., GUGLIELMELLI, P., PUNGOLINO, E., CAMELLA, M., MAFFIOLI, M., PASCUTTO, C., LAZZARINO, M., CAZZOLA, M. & TEFFERI, A. 2010. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*, 115, 1703-8.
- PAULSON, K., SZWAJECER, D., RAYMOND, C. B. & SEFTEL, M. D. 2014. The role of hematopoietic cell transplantation in adult ALL: clinical equipoise persists. *Leuk Res*, 38, 176-9.
- PAVLETIC, S. Z., KUMAR, S., MOHTY, M., DE LIMA, M., FORAN, J. M., PASQUINI, M., ZHANG, M. J., GIRALT, S., BISHOP, M. R. & WEISDORF, D. 2010. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: report from the Committee on the Epidemiology and Natural History of Relapse following Allogeneic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 871-90.
- PEDERSEN-BJERGAARD, J., ANDERSEN, M. K. & CHRISTIANSEN, D. H. 2000. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood*, 95, 3273-9.
- POON, L. M., HAMDY, A., SALIBA, R., RONDON, G., LEDESMA, C., KENDRICK, M., QAZILBASH, M., HOSING, C., JONES, R. B., POPAT, U. R., NIETO, Y., ALOUSI, A., CIUREA, S., SHPALL, E. J., CHAMPLIN, R. E. & KEBRIAIEI, P. 2013. Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 1059-64.
- PORTER, D. L., ALYEA, E. P., ANTIN, J. H., DELIMA, M., ESTEY, E., FALKENBURG, J. H., HARDY, N., KROEGER, N., LEIS, J., LEVINE, J., MALONEY, D. G., PEGGS, K., ROWE, J. M., WAYNE, A. S., GIRALT, S., BISHOP, M. R. & VAN BESIEN, K. 2010. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 1467-503.
- PRESLAND, R. B. 2016. Biology of chronic graft-vs-host disease: Immune mechanisms and progress in biomarker discovery. *World J Transplant*, 6, 608-619.
- PROF. DR. DIETRICH W. BEELEN, V. D. D., PD DR. JOANNIS MYTILINEOS. Juli 2017. *Jahresbericht 2016 des DRST* [Online]. Available: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf> [Accessed 27.11.2017].
- RANK, A. & KOLB, H. J. 2012. 3 Stammzelltransplantation. In: POSSINGER, K. (ed.) *Facharzt Hämatologie, Onkologie*. 2. Aufl. ed. München: Elsevier, Urban und Fischer.
- REDDY, N., REZVANI, K., BARRETT, A. J. & SAVANI, B. N. 2011. Strategies to Prevent EBV Reactivation and Posttransplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) after Allogeneic Stem Cell Transplantation in High-Risk Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17, 591-597.
- REIN, L. A., SUNG, A. D. & RIZZIERI, D. A. 2013. New approaches to manipulate minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol Oncol*, 2.
- REMBERGER, M., ACKEFORS, M., BERGLUND, S., BLENNOW, O., DAHLLOF, G., DLUGOSZ, A., GARMING-LEGERT, K., GERTOW, J., GUSTAFSSON, B., HASSAN, M., HASSAN, Z., HAUZENBERGER, D., HAGGLUND, H., KARLSSON, H., KLINGSPOR, L., KUMLIEN, G., LE BLANC, K., LJUNGMAN, P., MACHACZKA, M., MALMBERG, K. J., MARSCHALL, H. U., MATTSSON, J., OLSSON, R., OMAZIC, B., SAIRAFI, D., SCHAFFER, M., SVAHN, B. M., SVENBERG, P.,

- SWARTLING, L., SZAKOS, A., UHLIN, M., UZUNEL, M., WATZ, E., WERNERSON, A., WIKMAN, A., WIKSTROM, A. C., WINIARSKI, J. & RINGDEN, O. 2011. Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1688-97.
- ROCKSTROH, A., AL-ALI, H. K., LANGE, T., PONISCH, W., KRAHL, R., CROSS, M., BEHRE, G., NIEDERWIESER, D. & PFREPPER, C. 2015. Comparable outcome after single-antigen-mismatched versus matched unrelated donor haematopoietic cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*, 141, 2193-203.
- ROSINOL, L., JIMENEZ, R., ROVIRA, M., MARTINEZ, C., FERNANDEZ-AVILES, F., MARIN, P., SUAREZ-LLEDO, M., GUTIERREZ-GARCIA, G., FERNANDEZ DE LARREA, C., CARRERAS, E., URBANO-ISPIZUA, A. & BLADE, J. 2015. Allogeneic hematopoietic SCT in multiple myeloma: long-term results from a single institution. *Bone Marrow Transplant*, 50, 658-62.
- ROWLINGS, P. A., PRZEPIORKA, D., KLEIN, J. P., GALE, R. P., PASSWEG, J. R., HENSLEE-DOWNEY, P. J., CAHN, J. Y., CALDERWOOD, S., GRATWOHL, A., SOCIE, G., ABECASIS, M. M., SOBOCINSKI, K. A., ZHANG, M. J. & HOROWITZ, M. M. 1997. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*, 97, 855-64.
- RUGGERI, A., LABOPIN, M., SANZ, G., PIEMONTESE, S., ARCESE, W., BACIGALUPO, A., BLAISE, D., BOSI, A., HUANG, H., KARAKASIS, D., KOC, Y., MICHALLET, M., PICARDI, A., SANZ, J., SANTARONE, S., SENGELOV, H., SIERRA, J., VINCENT, L., VOLT, F., NAGLER, A., GLUCKMAN, E., CICERI, F., ROCHA, V. & MOHTY, M. 2015. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia*, 29, 1891-900.
- SAHIN, U., TOPRAK, S. K., ATILLA, P. A., ATILLA, E. & DEMIRER, T. 2016. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*, 22, 505-14.
- SALIT, R. B. & DEEG, H. J. 2017. Transplant Decisions in Patients with Myelofibrosis: Should Mutations Be the Judge? *Biology of Blood and Marrow Transplantation*.
- SAUER, T., SILLING, G., GROTH, C., ROSENOW, F., KRUG, U., GORLICH, D., EVERS, G., ALBRING, J., BESOKE, R., MESTERS, R. M., MULLER-TIDOW, C., KESSLER, T., BUCHNER, T., BERDEL, W. E. & STELLJES, M. 2015. Treatment strategies in patients with AML or high-risk myelodysplastic syndrome relapsed after Allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*, 50, 485-92.
- SAVANI, B. N., MIELKE, S., REDDY, N., GOODMAN, S., JAGASIA, M. & REZVANI, K. 2009. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 44, 769-77.
- SAWAI, C. M., BABOVIC, S., UPADHAYA, S., KNAPP, D. J., LAVIN, Y., LAU, C. M., GOLOBORODKO, A., FENG, J., FUJISAKI, J., DING, L., MIRNY, L. A., MERAD, M., EAVES, C. J. & REIZIS, B. 2016. Hematopoietic Stem Cells Are the Major Source of Multilineage Hematopoiesis in Adult Animals. *Immunity*.
- SAYER, H. G. 2015. 27 Organspezifische Komplikationen. In: HERR, W. & THEOBALD, M. (eds.) *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- SCHAICH, M. 2012. 8 Akute Leukämien. In: POSSINGER, K. (ed.) *Facharzt Hämatologie, Onkologie*. 2. Aufl. ed. München: Elsevier, Urban und Fischer.
- SCHMEIER-JÜRCHOTT, A., SCHWERDTFEGGER, R. & SCHLEUNING, M. 2015. 18 Medikamentöse Immunsuppression. In: HERR, W. (ed.) *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- SCHMID, C., LABOPIN, M., NAGLER, A., BORNHAUSER, M., FINKE, J., FASSAS, A., VOLIN, L., GURMAN, G., MAERTENS, J., BORDIGONI, P., HOLLER, E., EHNINGER, G., POLGE, E., GORIN, N. C., KOLB, H. J. & ROCHA, V. 2007. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol*, 25, 4938-45.

- SCHMID, C., LABOPIN, M., NAGLER, A., NIEDERWIESER, D., CASTAGNA, L., TABRIZI, R., STADLER, M., KUBALL, J., CORNELISSEN, J., VORLICEK, J., SOCIE, G., FALDA, M., VINDELOV, L., LJUNGMAN, P., JACKSON, G., KROGER, N., RANK, A., POLGE, E., ROCHA, V., MOHTY, M., ACUTE LEUKAEMIA WORKING PARTY OF THE EUROPEAN GROUP FOR, B. & MARROW, T. 2012. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 119, 1599-606.
- SCHNEIDAWIND, D., FEDERMANN, B., FAUL, C., VOGEL, W., KANZ, L. & BETHGE, W. A. 2013. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning following FLAMSA for primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*, 92, 1389-95.
- SCHRIBER, J., AGOVI, M. A., HO, V., BALLEEN, K. K., BACIGALUPO, A., LAZARUS, H. M., BREDESON, C. N., GUPTA, V., MAZIARZ, R. T., HALE, G. A., LITZOW, M. R., LOGAN, B., BORNHAUSER, M., GILLER, R. H., ISOLA, L., MARKS, D. I., RIZZO, J. D. & PASQUINI, M. C. 2010. Second unrelated donor hematopoietic cell transplantation for primary graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 1099-106.
- SCHROEDER, T., RACHLIS, E., BUG, G., STELLJES, M., KLEIN, S., STECKEL, N. K., WOLF, D., RINGHOFFER, M., CZIBERE, A., NACHTKAMP, K., DIENST, A., KONDAKCI, M., STADLER, M., PLATZBECKER, U., UHAREK, L., LUFT, T., FENK, R., GERMING, U., BORNHAUSER, M., KROGER, N., BEELEN, D. W., HAAS, R. & KOBBE, G. 2015. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 653-60.
- SIBAI, H., FALCONE, U., DEOTARE, U., MICHELIS, F. V., UHM, J., GUPTA, V., KURUVILLA, J., LIPTON, J. H., SEFTEL, M. D., MESSNER, H. A. & KIM, D. D. 2016. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Conditioning in Patients with Myeloid Malignancies: a Propensity Score Matched Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*.
- SPYRIDONIDIS, A., LABOPIN, M., SCHMID, C., VOLIN, L., YAKOUB-AGHA, I., STADLER, M., MILPIED, N., SOCIE, G., BROWNE, P., LENHOFF, S., SANZ, M. A., ALJURF, M., MOHTY, M. & ROCHA, V. 2012. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia*, 26, 1211-7.
- STYCZYNSKI, J., GIL, L., TRIDELLO, G., LJUNGMAN, P., DONNELLY, J. P., VAN DER VELDEN, W., OMAR, H., MARTINO, R., HALKES, C., FARACI, M., THEUNISSEN, K., KALWAK, K., HUBACEK, P., SICA, S., NOZZOLI, C., FAGIOLI, F., MATTHES, S., DIAZ, M. A., MIGLIAVACCA, M., BALDUZZI, A., TOMASZEWSKA, A., CAMARA RDE, L., VAN BIEZEN, A., HOEK, J., IACOBELLI, S., EINSELE, H. & CESARO, S. 2013. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis*, 57, 794-802.
- SUDA, T., ARAI, F. & HIRAO, A. 2005. Hematopoietic stem cells and their niche. *Trends Immunol*, 26, 426-33.
- SYRJALA, K. L., MARTIN, P. J. & LEE, S. J. 2012. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 30, 3746-51.
- TAKAMI, A., SHIBAYAMA, M., ORITO, M., OMOTE, M., OKUMURA, H., YAMASHITA, T., SHIMADOI, S., YOSHIDA, T., NAKAO, S. & ASAKURA, H. 2007. Immature platelet fraction for prediction of platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 39, 501-7.
- THANARAJASINGAM, G., KIM, H. T., CUTLER, C., HO, V. T., KORETH, J., ALYEA, E. P., ANTIN, J. H., SOIFFER, R. J. & ARMAND, P. 2013. Outcome and prognostic factors for patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 1713-8.
- TIERCY, J. M. 2016. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*, 101, 680-7.



- TSANG, J. J. & ATKINS, H. L. 2015. The ex vivo purge of cancer cells using oncolytic viruses: recent advances and clinical implications. *Oncolytic Virother*, 4, 13-23.
- TSIRIGOTIS, P., BYRNE, M., SCHMID, C., BARON, F., CICERI, F., ESTEVE, J., GORIN, N. C., GIEBEL, S., MOHTY, M., SAVANI, B. N. & NAGLER, A. 2016. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*.
- TSIRIGOTIS, P. D., RESNICK, I. B., AVNI, B., GRISARIU, S., STEPENSKY, P., OR, R. & SHAPIRA, M. Y. 2014. Incidence and risk factors for moderate-to-severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic stem cell transplantation using a reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*, 49, 1389-92.
- ULLMANN, A. J., SCHMIDT-HIEBER, M., BERTZ, H., HEINZ, W. J., KIEHL, M., KRUGER, W., MOUSSET, S., NEUBURGER, S., NEUMANN, S., PENACK, O., SILLING, G., VEHRESCHILD, J. J., EINSELE, H. & MASCHMEYER, G. 2016. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*, 95, 1435-55.
- VAN DEN BRINK, M. R., PORTER, D. L., GIRALT, S., LU, S. X., JENQ, R. R., HANASH, A. & BISHOP, M. R. 2010. Relapse after allogeneic hematopoietic cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, S138-45.
- VANTYGHM, M. C., CORNILLON, J., DECANter, C., DEFRANCE, F., KARROUZ, W., LEROY, C., LE MAPIHAN, K., COUTURIER, M. A., DE BERRANGER, E., HERMET, E., MAILLARD, N., MARCAIS, A., FRANCOIS, S., TABRIZI, R. & YAKOUB-AGHA, I. 2014. Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 162.
- WAGNER, E. M., PLATZBECKER, U. & DEEG, H. J. 2015. 30 Long-term follow-up. In: HERR, W. & THEOBALD, M. (eds.) *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- WOLLMER, E. & NEUBAUER, A. 2014. [Complications after allogeneic bone marrow and stem cell transplantation]. *Internist (Berl)*, 55, 547-60; quiz 561.
- WUCHTER, P. & HO, A. D. 2015. 1.1 Die hämatopoetische Stammzelle - Mobilisierung und Charakterisierung. In: HERR, W. (ed.) *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- YEUNG, C. C., GERDS, A. T., FANG, M., SCOTT, B. L., FLOWERS, M. E., GOOLEY, T. & DEEG, H. J. 2015. Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes: Analysis of Late Relapse Using Comparative Karyotype and Chromosome Genome Array Testing. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 1565-75.

## 8 Anhang

### Abbildungsverzeichnis des Anhangs

Abbildung A 1 European Leukemia Net Standardized Reporting System for Correlation of Cytogenetic and Molecular Genetic Data in AML (Mrozek et al., 2012)	162
Abbildung A 2 IPSS for MDS: Survival and AML Evolution (Greenberg et al., 1997)	163
Abbildung A 3 IPSS-R prognostic score values (Greenberg et al., 2012)	163
Abbildung A 4 MDS Cytogenetic Scoring System (Greenberg et al., 2012)	164
Abbildung A 5 IPSS-R prognostic risk categories/scores (Greenberg et al., 2012)	164
Abbildung A 6 WHO classification–based Prognostic Scoring System (WPSS) (Malcovati et al., 2011)	164
Abbildung A 7 DIPSS for survival in primary myelofibrosis (Passamonti et al., 2010)	165
Abbildung A 8 DIPSS/DIPSS-plus Score (Salit and Deeg, 2017)	165
Abbildung A 9 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Geschlecht (n=100)	166
Abbildung A 10 Overall Survival bezüglich Geschlecht (n=100)	166
Abbildung A 11 Progression Free Survival bezüglich Geschlecht (n=100)	167
Abbildung A 12 Treatment Related Mortality bezüglich Geschlecht (n=100)	167
Abbildung A 13 Progression Free Survival bezüglich Alter bei Transplantation (n=100)	168
Abbildung A 14 Treatment Related Mortality bezüglich Alter bei Transplantation (n=100)	168
Abbildung A 15 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100)	169
Abbildung A 16 Overall Survival bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100)	170
Abbildung A 17 Progression Free Survival bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100)	170
Abbildung A 18 Treatment Related Mortality bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100)	171
Abbildung A 19 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49)	171

Abbildung A 20 Overall Survival bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49):.....	172
Abbildung A 21 Progression Free Survival bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49).....	172
Abbildung A 22 Treatment Related Mortality bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49).....	173
Abbildung A 23 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100).....	173
Abbildung A 24 Progression Free Survival bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100).....	174
Abbildung A 25 Treatment Related Mortality bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100).....	174
Abbildung A 26 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49).....	175
Abbildung A 27 Treatment Related Mortality bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49).....	175
Abbildung A 28 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich vorangegangener autologer Transplantation (n=100).....	176
Abbildung A 29 Overall Survival bezüglich vorangegangener autologer Transplantation (n=100).....	176
Abbildung A 30 Progression Free Survival bezüglich vorangegangener autologer Transplantation (n=100).....	177
Abbildung A 31 Treatment Related Mortality bezüglich vorangegangener autologer Transplantation (n=100).....	178
Abbildung A 32 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Stammzellquelle (n=100).....	178
Abbildung A 33 Overall Survival bezüglich Stammzellquelle (n=100).....	179
Abbildung A 34 Progression Free Survival bezüglich Stammzellquelle (n=100).....	179
Abbildung A 35 Treatment Related Mortality bezüglich Stammzellquelle (n=100) ..	180
Abbildung A 36 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100).....	180
Abbildung A 37 Overall Survival bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100).....	181
Abbildung A 38 Progression Free Survival bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100) ..	181
Abbildung A 39 Treatment Related Mortality bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100) ..	182
Abbildung A 40 Overall Survival bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) (n=100) ....	182

Abbildung A 41 Progression Free Survival bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) (n=100).....	183
Abbildung A 42 Treatment Related Mortality bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) (n=100).....	183
Abbildung A 43 Treatment Related Mortality bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100) .....	184
Abbildung A 44 Treatment Related Mortality bezüglich DLI-Gabe (n=100).....	184
Abbildung A 45 Overall Survival bezüglich GvHD-Therapie (n=100) .....	185
Abbildung A 46 Progression Free Survival bezüglich GvHD-Therapie (n=100) .....	185
Abbildung A 47 Treatment Related Mortality bezüglich GvHD-Therapie (n=100) ...	186
Abbildung A 48 Treatment Related Mortality bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100) .....	186

<b>Genetic Group</b>	<b>Subsets</b>
<b>Favorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></li> <li>• inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i></li> <li>• Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)</li> <li>• Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)</li> </ul>
<b>Intermediate-I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)</li> <li>• Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)</li> <li>• Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)</li> </ul>
<b>Intermediate-II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i></li> <li>• Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse</li> </ul>
<b>Adverse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i></li> <li>• t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i></li> <li>• t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged</li> <li>• -5 or del(5q)</li> <li>• -7</li> <li>• abnl(17p)</li> <li>• Complex karyotype*</li> </ul>

\*Complex karyotype is defined as three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring translocations or inversions: t(8:21). inv(16) or t(16:16). t(15:17). t(9:11). t(v:11)(v;q23). t(6:9). inv(3) or t(3:3).

Abbildung A 1 European Leukemia Net Standardized Reporting System for Correlation of Cytogenetic and Molecular Genetic Data in AML (Mrozek et al., 2012)

<b>Prognostic Variable</b>	<b>Score Value</b>				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
<b>BM blasts (%)</b>	<5	5-10	—	11-20	21-30
<b>Karyotype</b>	Good	Intermediate	Poor		
<b>Cytopenias</b>	0/1	2/3			

- Scores for risk groups are as follows:  
 Low: 0;  
 Intermediate 1: 0.5-1.0;  
 Intermediate 2: 1.5-2.0;  
 High: ≥2.5
- Karyotype:  
 Good: normal, -Y, del(5q), del(20q);  
 Intermediate: other abnormalities;  
 Poor: complex (≥3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies

Abbildung A 2 IPSS for MDS: Survival and AML Evolution (Greenberg et al., 1997)

<b>Prognostic variable</b>	<b>0</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>1.5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Cytogenetics *</b>	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
<b>BM blast, %</b>	≤ 2	—	> 2%- < 5%	—	5%-10%	> 10%	—
<b>Hemoglobin</b>	≥ 10	—	8- < 10	< 8	—	—	—
<b>Platelets</b>	≥ 100	50-< 100	< 50	—	—	—	—
<b>ANC</b>	≥ 0.8	< 0.8	—	—	—	—	—

— indicates not applicable  
 \* siehe Abbildung A 4

Abbildung A 3 IPSS-R prognostic score values (Greenberg et al., 2012)

Prognostic subgroups	Cytogenetic abnormalities
<b>Very good</b>	-Y, del(11q)
<b>Good</b>	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)
<b>Intermediate</b>	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones
<b>Poor</b>	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), complex: 3 abnormalities
<b>Very poor</b>	Complex: > 3 abnormalities

Abbildung A 4 MDS Cytogenetic Scoring System (Greenberg et al., 2012)

Risk category	Risk score
<b>Very low</b>	≤ 1.5
<b>Low</b>	> 1.5 - 3
<b>Intermediate</b>	> 3 - 4.5
<b>High</b>	> 4.5 - 6
<b>Very high</b>	> 6

Abbildung A 5 IPSS-R prognostic risk categories/scores (Greenberg et al., 2012)

Variable	Variable scores			
	0	1	2	3
WHO category	RCUD, RARS, MDS with isolated deletion (5q)	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Karyotype*	Good	Intermediate	Poor	-
Severe anemia (Hb <9 g/dL in males or <8 g/dL in females)	Absent	Present	-	-
<b>WPSS risk</b>	<b>Sum of individual variable scores</b>			
Very low	0			
Low	1			
Intermediate	2			
High	3-4			
Very high	5-6			

*Hb: hemoglobin concentration. \*Good: normal, -Y, del(5q), del(20q); Poor: complex, chromosome 7 anomalies; Intermediate: other chromosomal abnormalities.*

Abbildung A 6 WHO classification–based Prognostic Scoring System (WPSS) (Malcovati et al., 2011)

Prognostic variable	Value		
	0	1	2
Age, y	≤ 65	> 65	
White blood cell count, ×10 <sup>9</sup> /L	≤ 25	> 25	
Hemoglobin, g/dL	≥ 10		< 10
Peripheral blood blast, %	< 1	≥ 1	
Constitutional symptoms, Y/N	N	Y	

The risk category is obtained adding up the values of each prognostic variable. Risk categories are defined as

low: 0;  
intermediate-1: 1 or 2;  
intermediate-2: 3 or 4;  
high: 5 or 6

DIPSS indicates Dynamic International Prognostic Scoring System.

Abbildung A 7 DIPSS for survival in primary myelofibrosis (Passamonti et al., 2010)

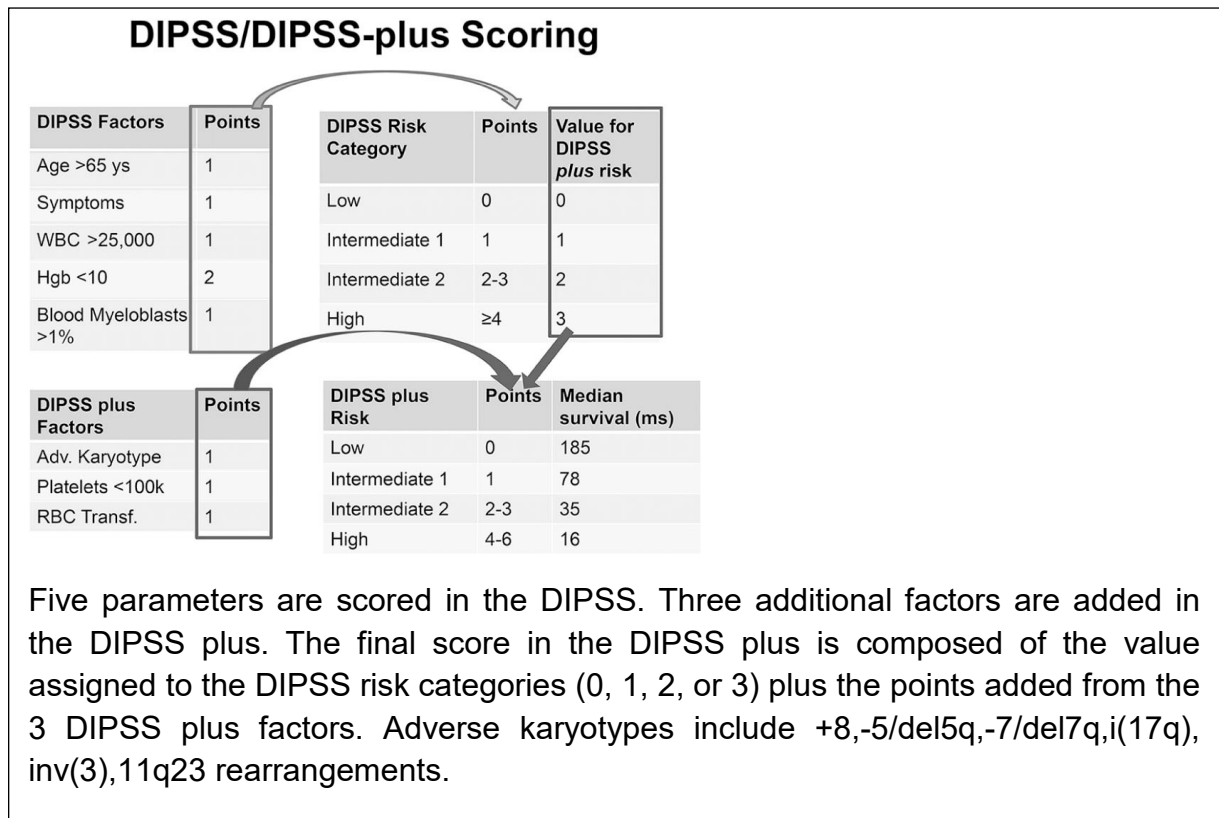


Abbildung A 8 DIPSS/DIPSS-plus Score (Salit and Deeg, 2017)



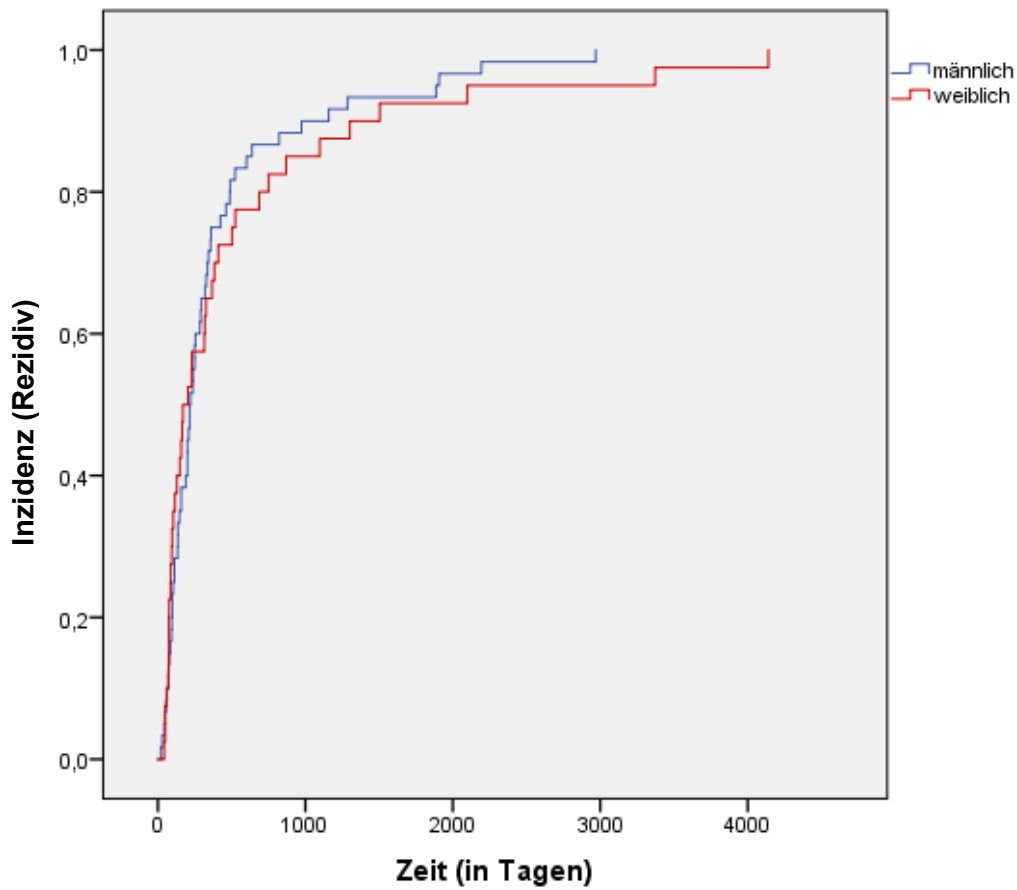


Abbildung A 9 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Geschlecht (n=100)

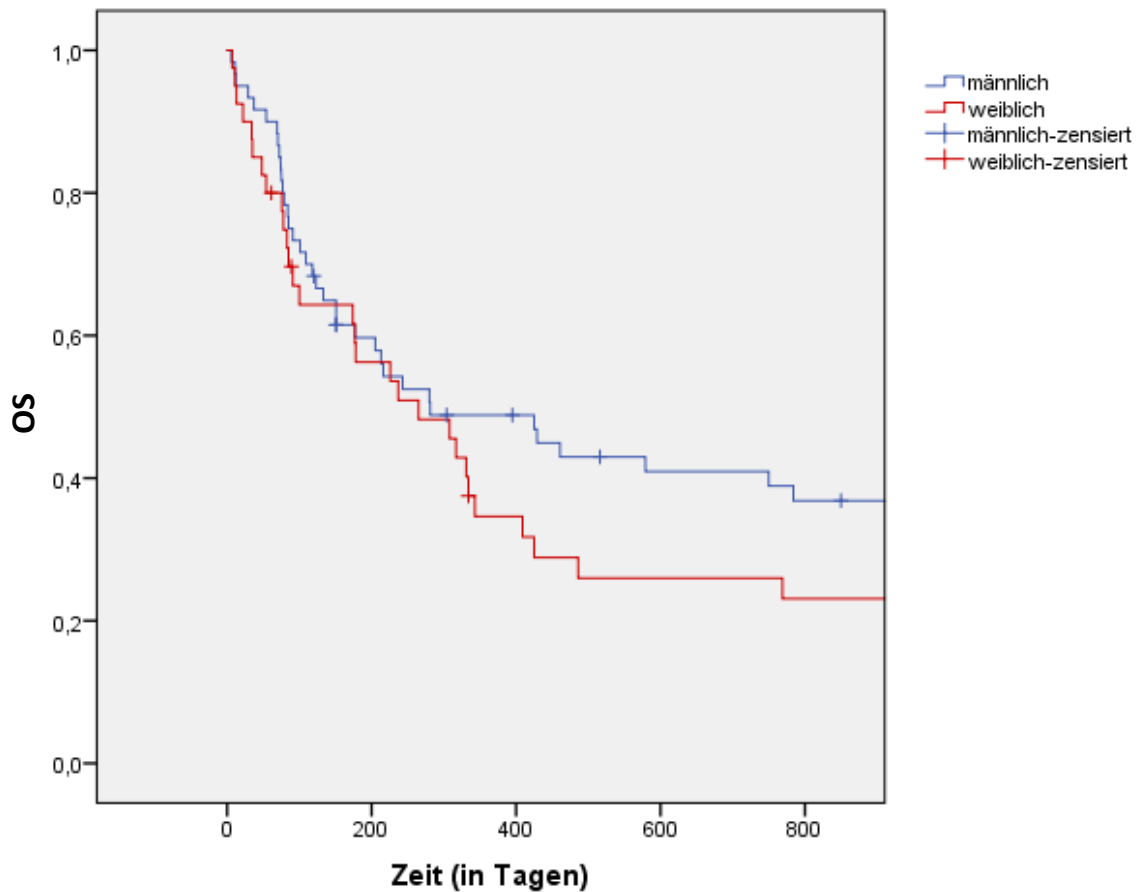


Abbildung A 10 Overall Survival bezüglich Geschlecht (n=100)

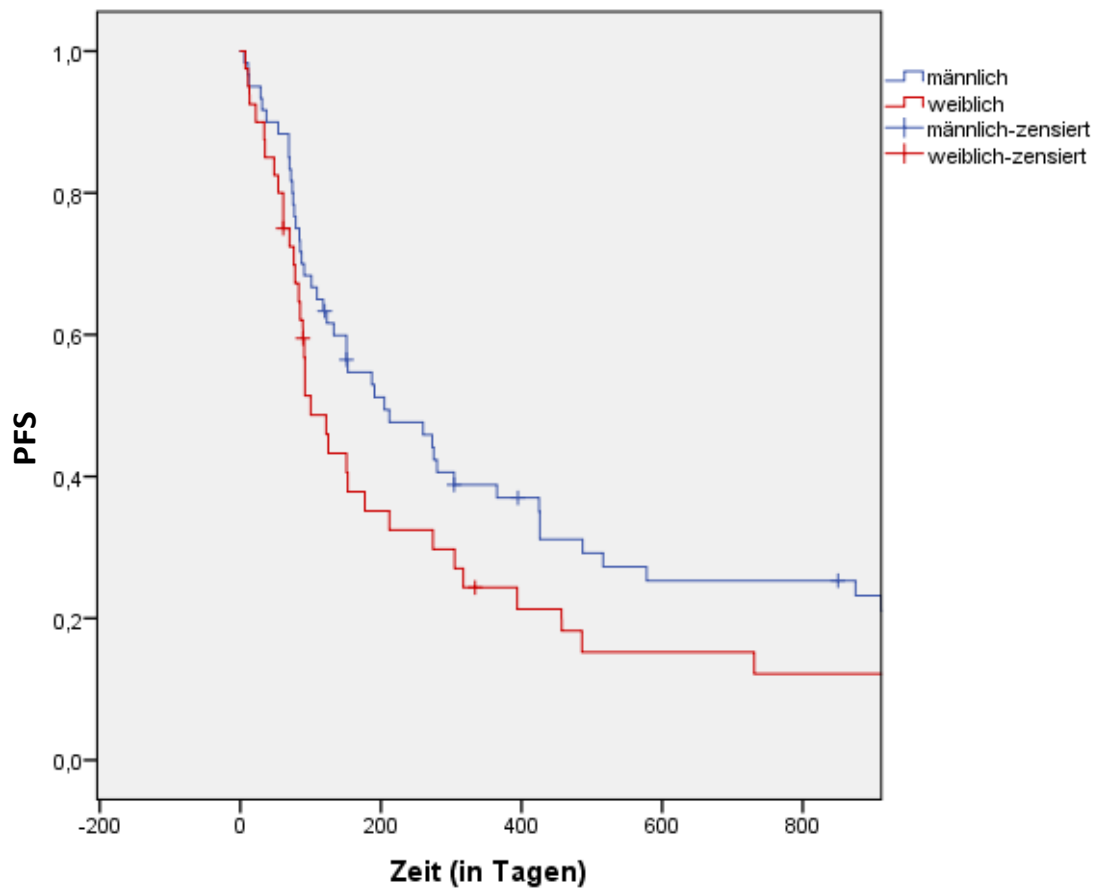


Abbildung A 11 Progression Free Survival bezüglich Geschlecht (n=100)

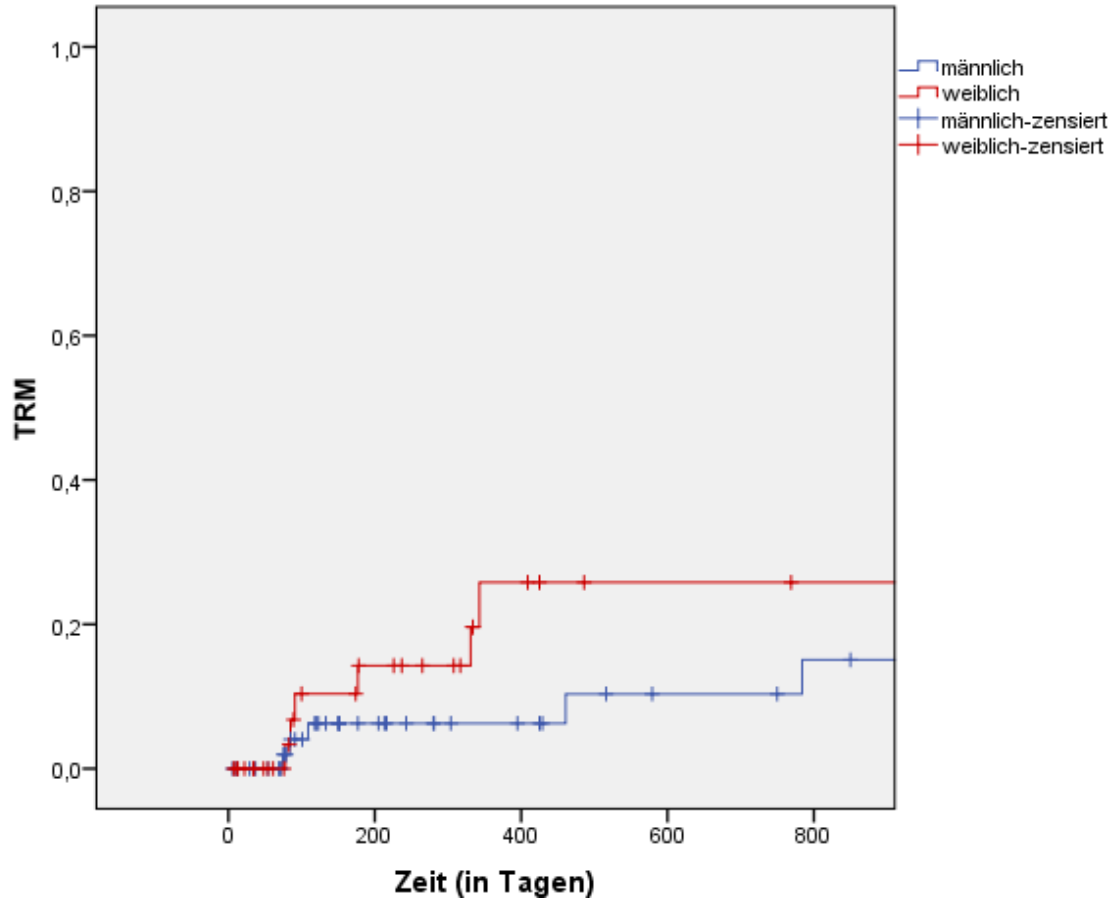


Abbildung A 12 Treatment Related Mortality bezüglich Geschlecht (n=100)

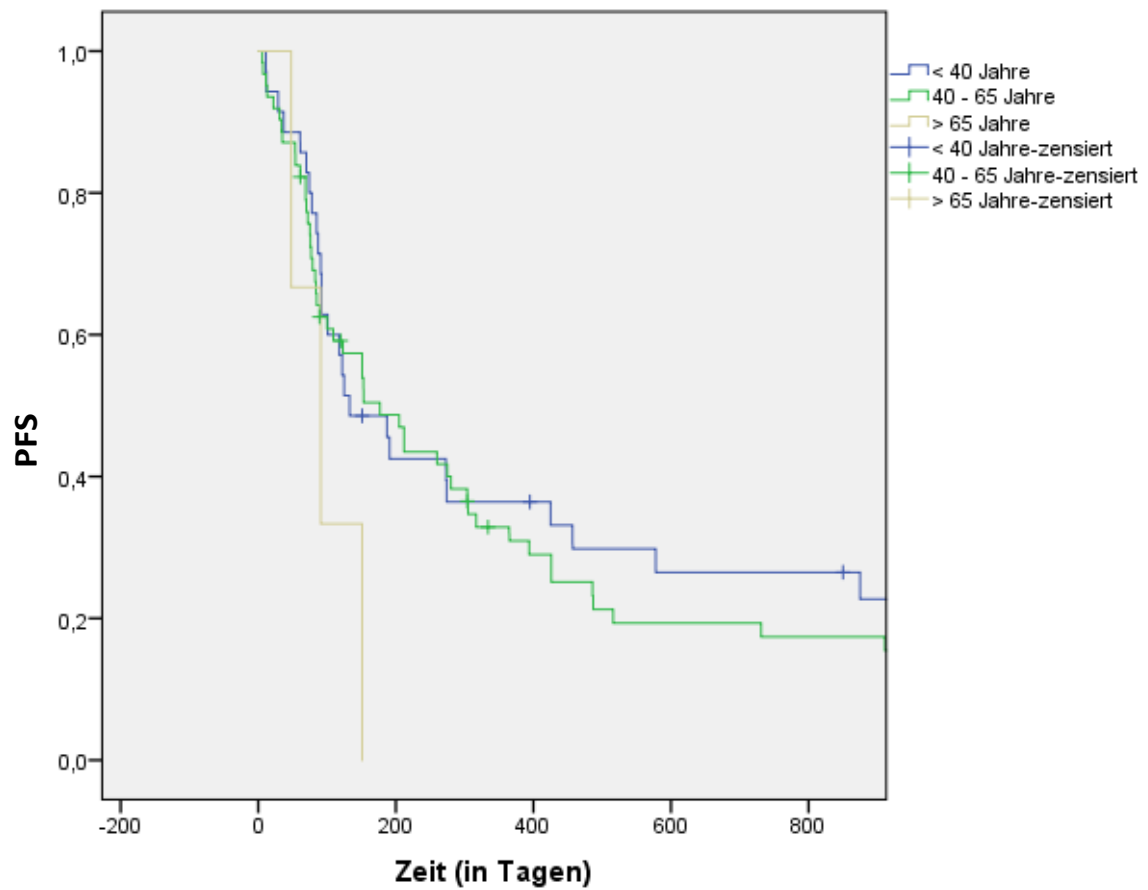


Abbildung A 13 Progression Free Survival bezüglich Alter bei Transplantation (n=100)

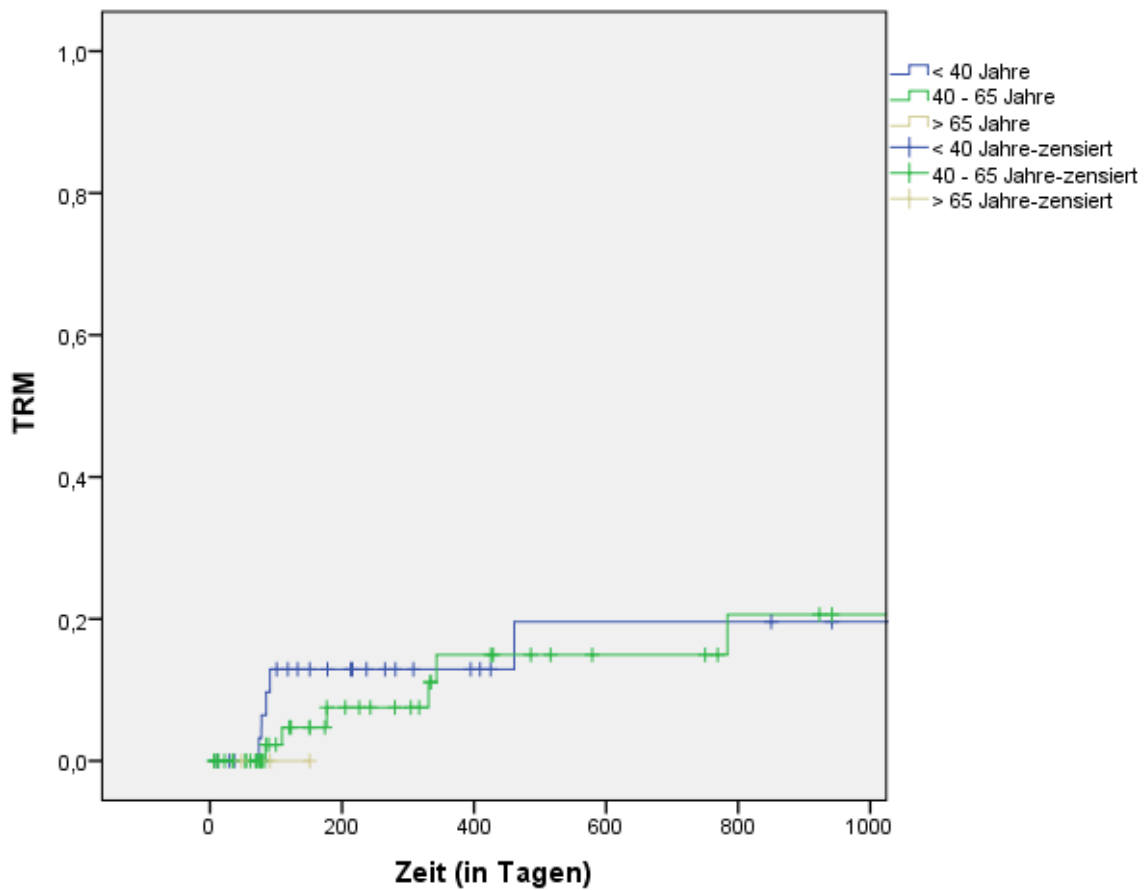


Abbildung A 14 Treatment Related Mortality bezüglich Alter bei Transplantation (n=100)

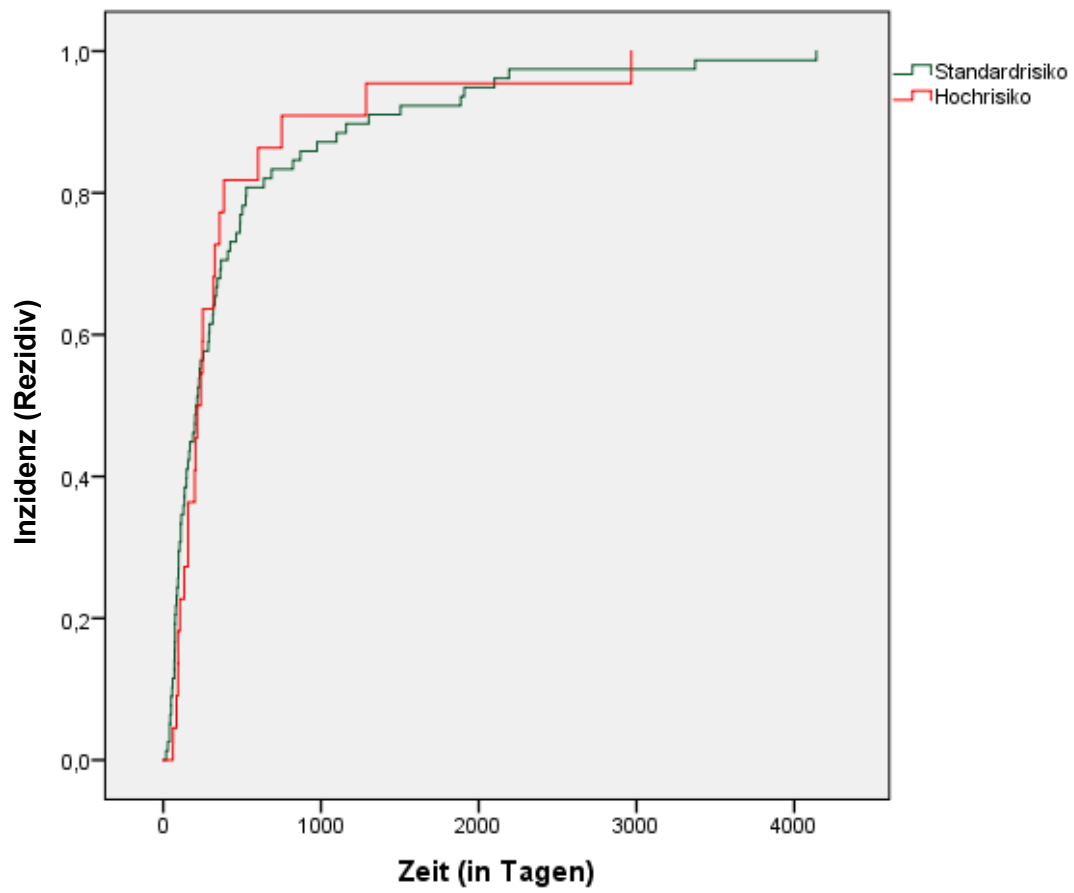


Abbildung A 15 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100)

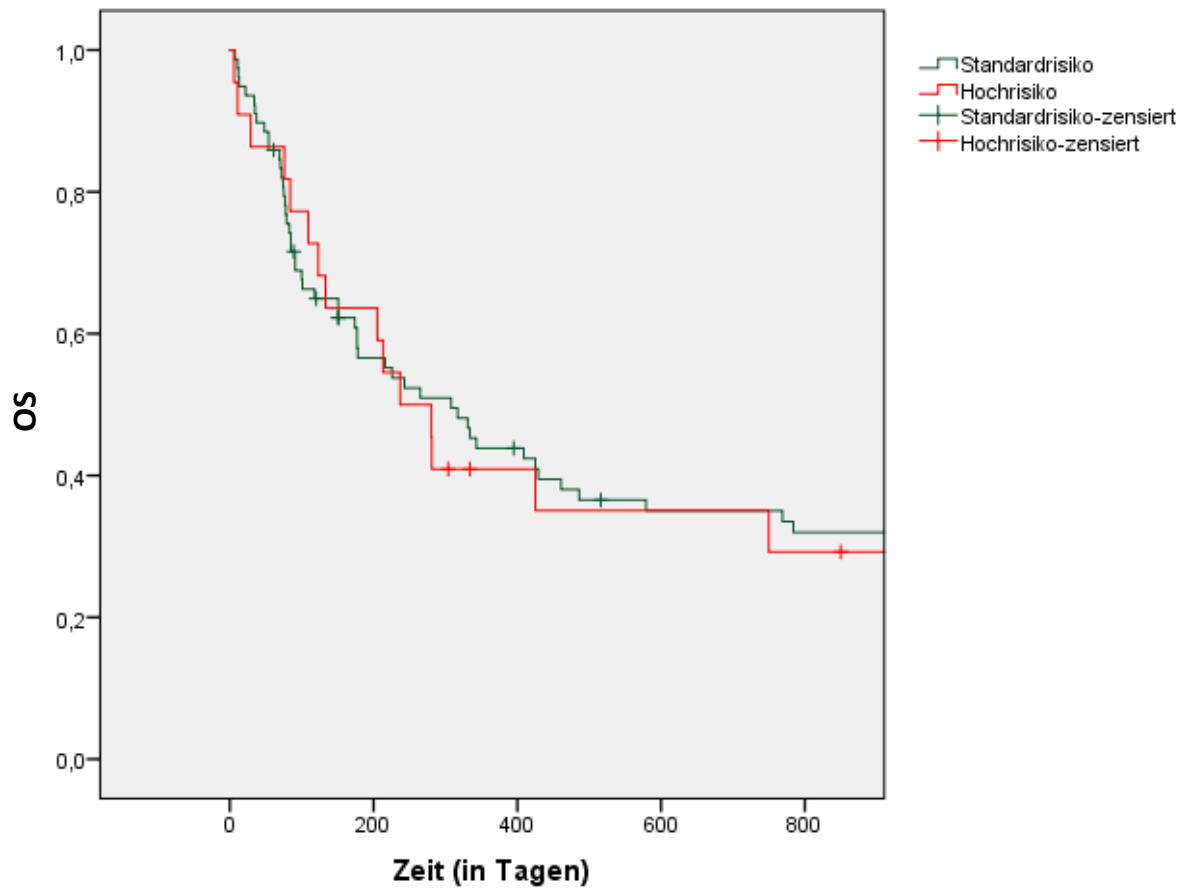


Abbildung A 16 Overall Survival bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100)

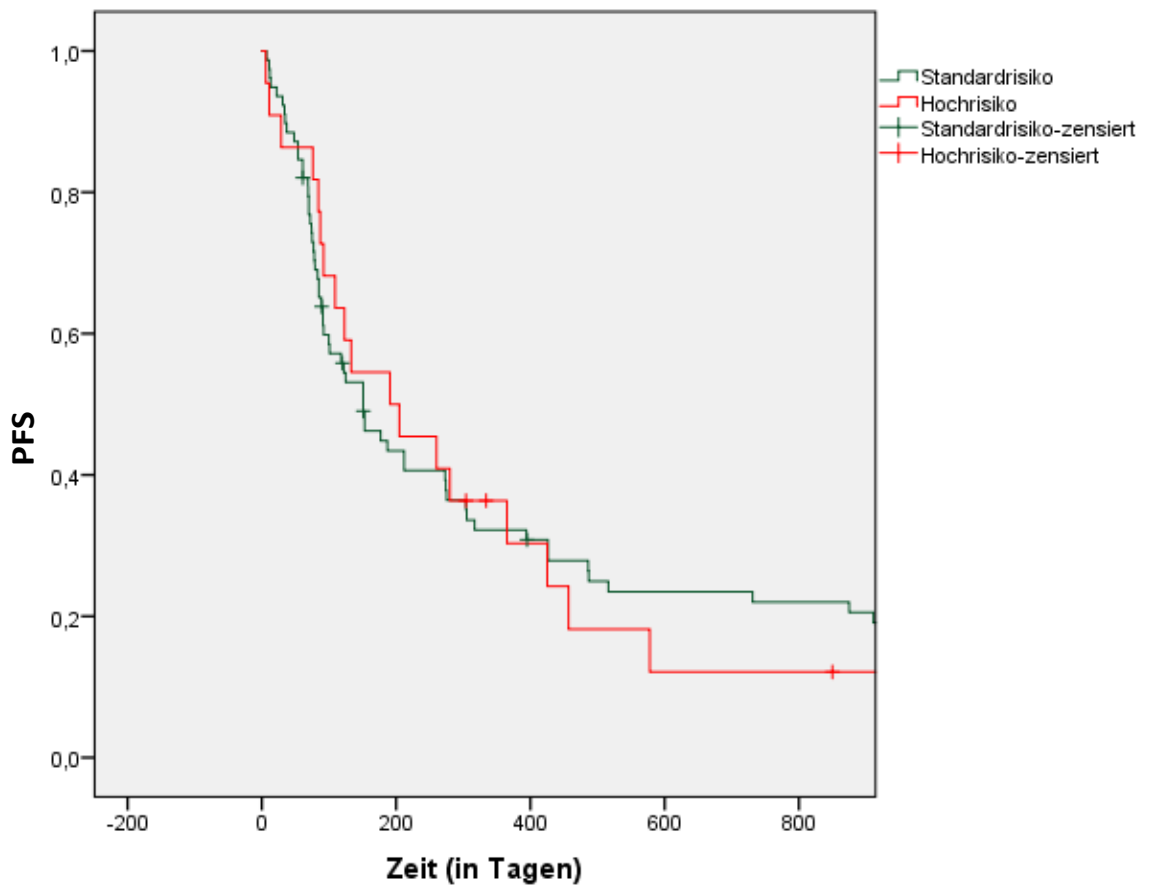


Abbildung A 17 Progression Free Survival bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100)

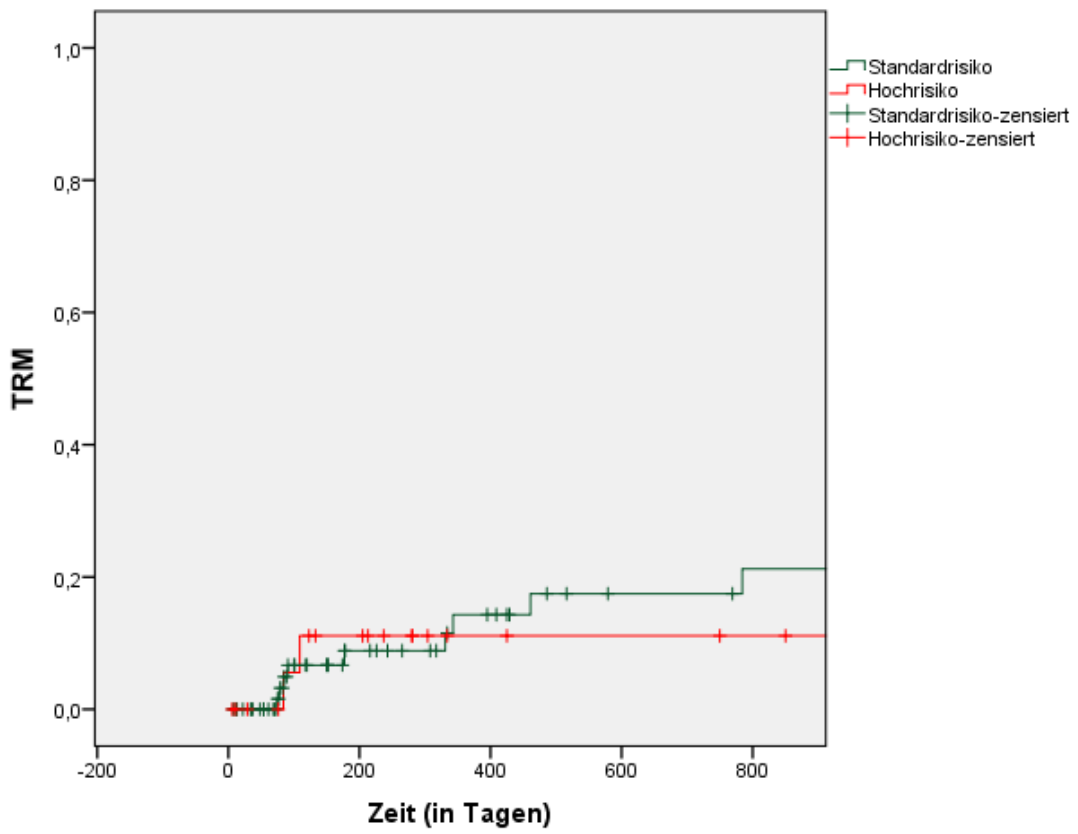


Abbildung A 18 Treatment Related Mortality bezüglich genetischer Hochrisikokonstellation (n=100)

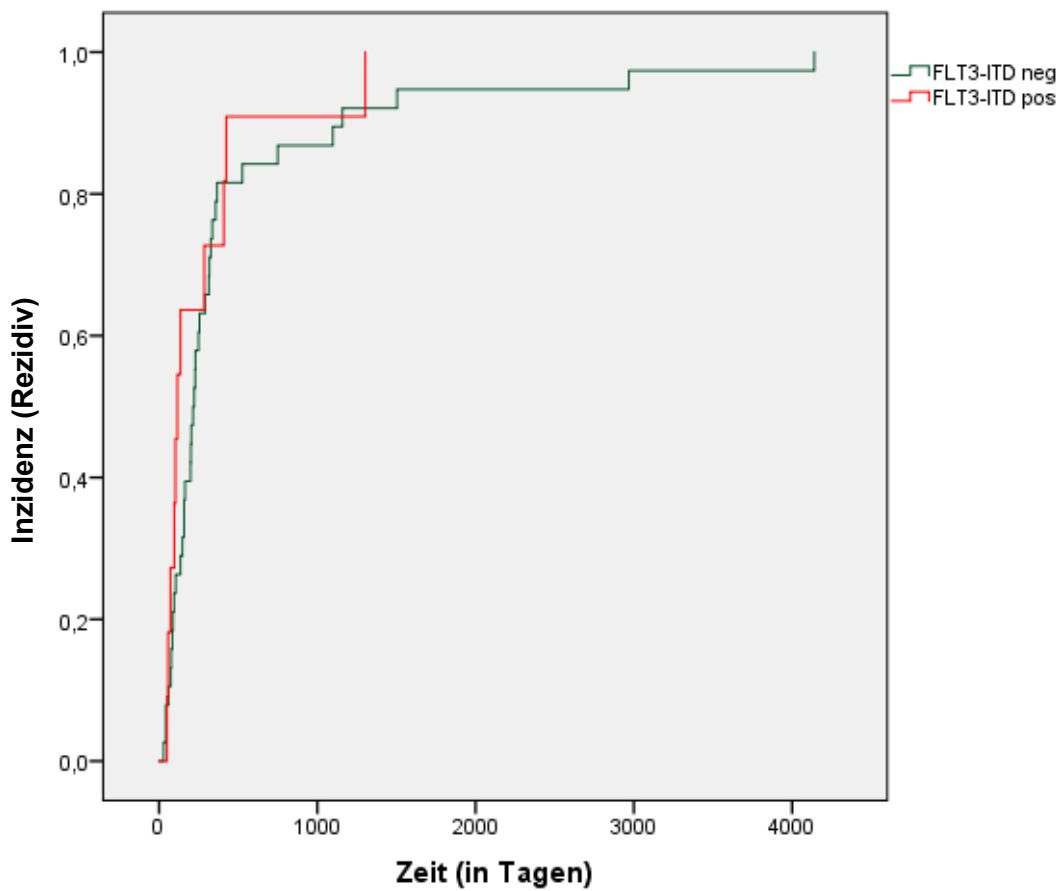


Abbildung A 19 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49)

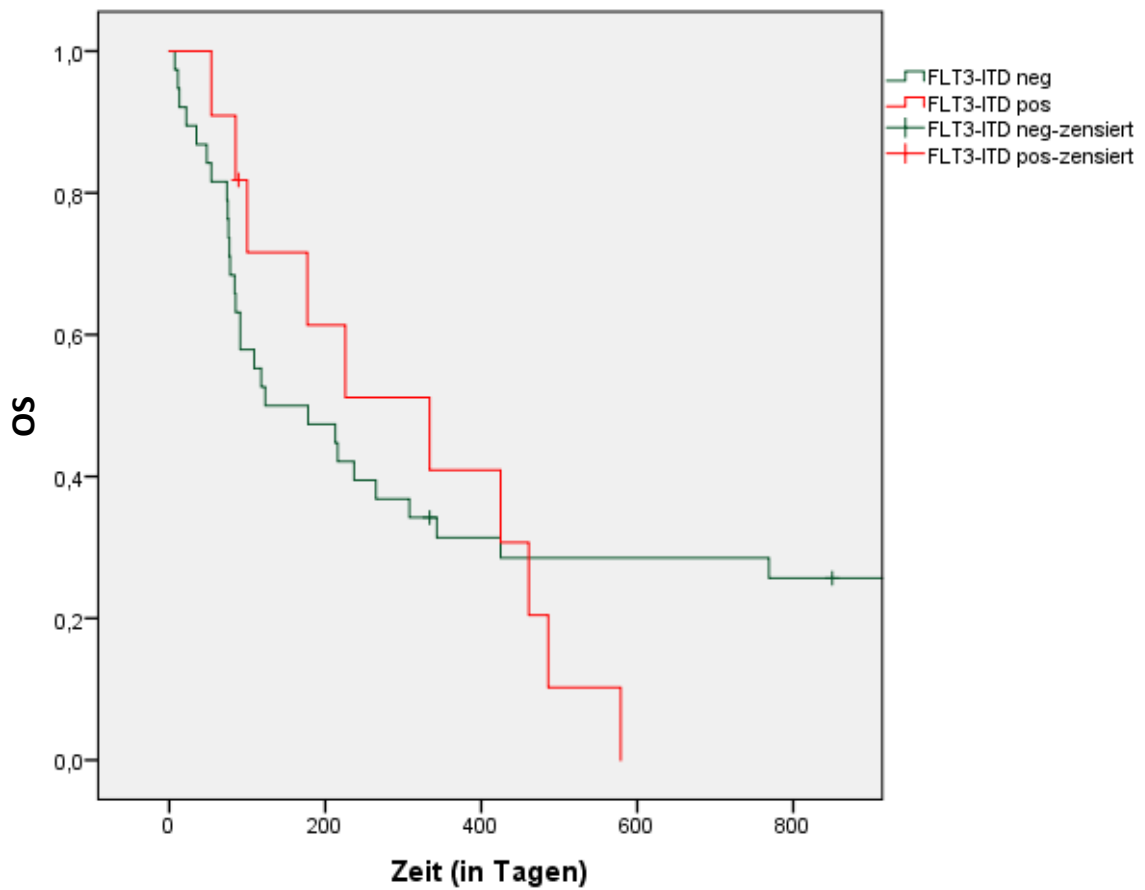


Abbildung A 20 Overall Survival bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49):

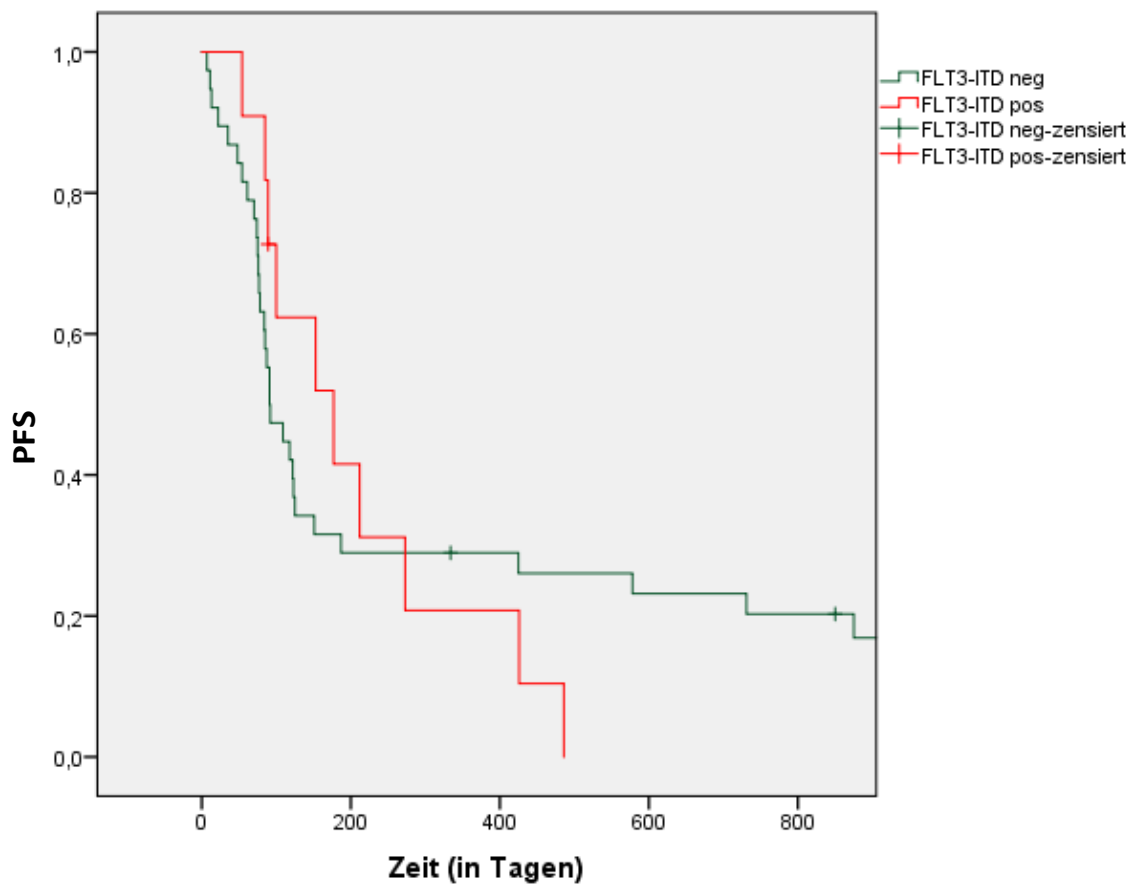


Abbildung A 21 Progression Free Survival bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49)

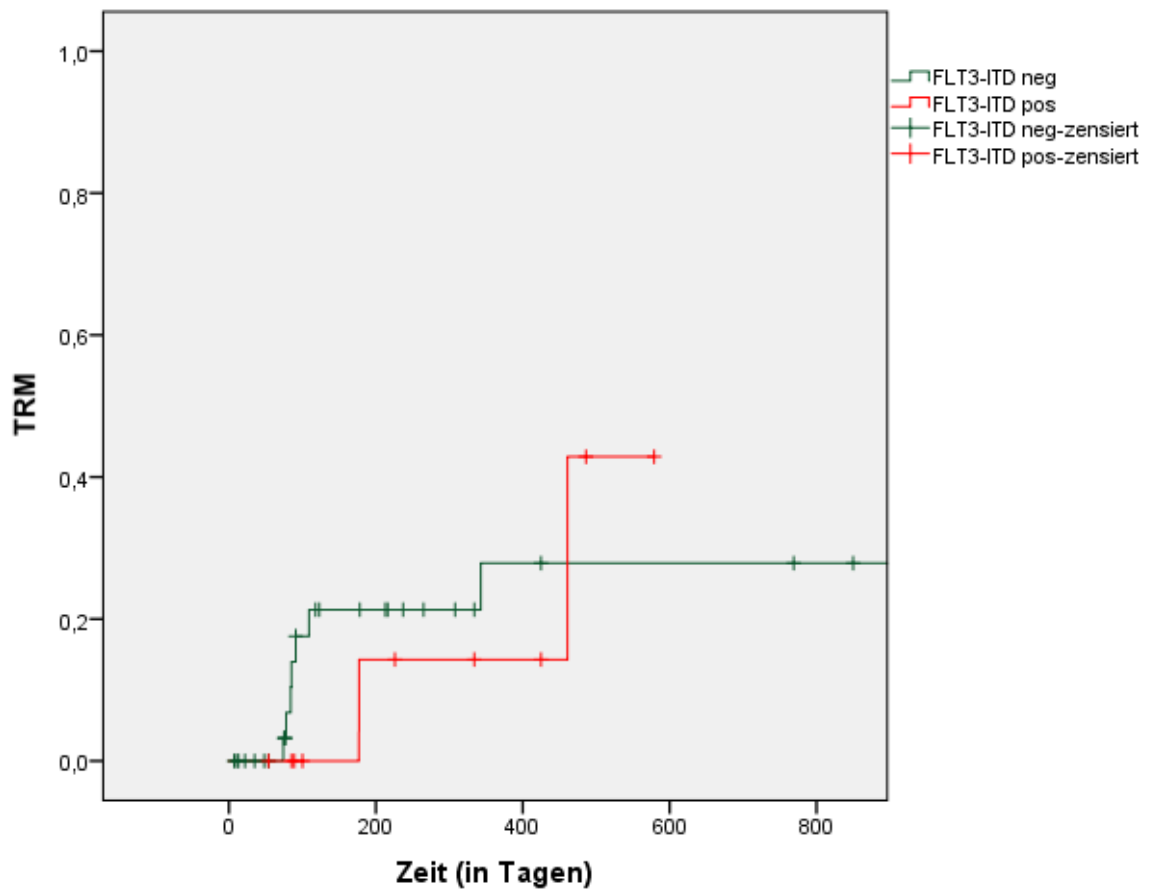


Abbildung A 22 Treatment Related Mortality bezüglich FLT3-ITD (AML-Patienten, n=49)

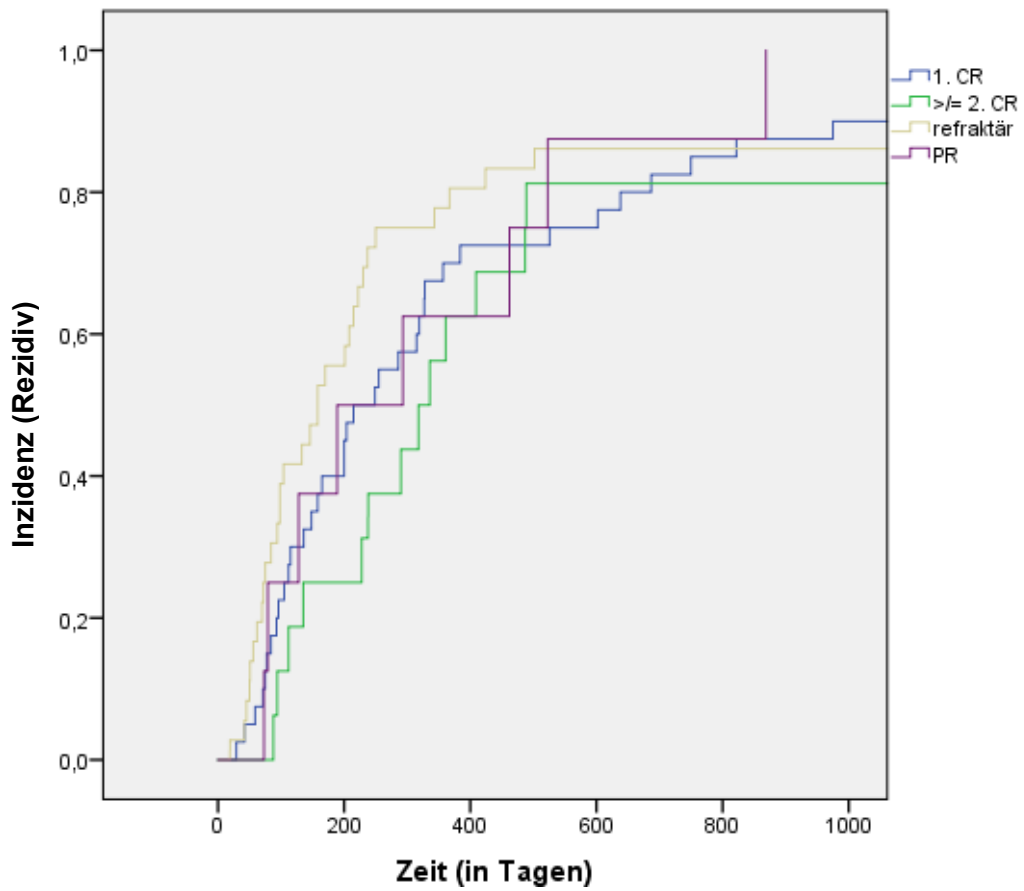


Abbildung A 23 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100)



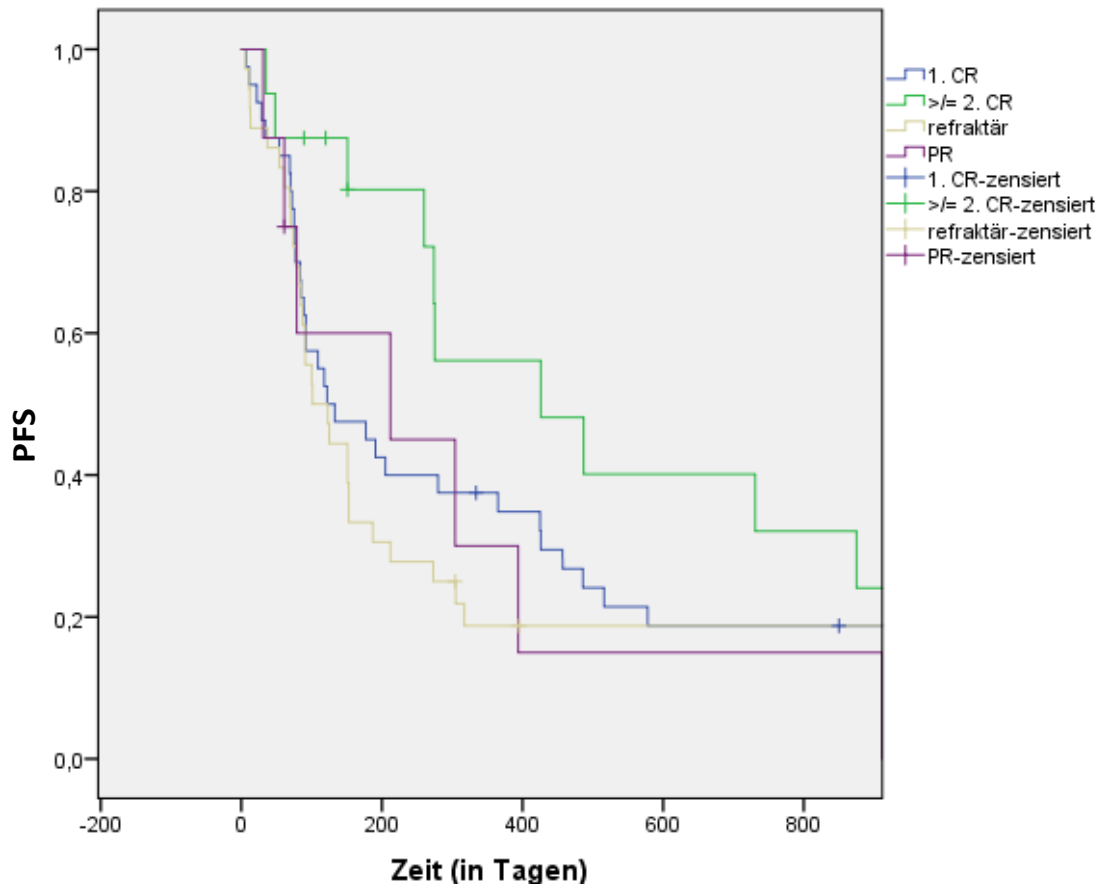


Abbildung A 24 Progression Free Survival bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100)

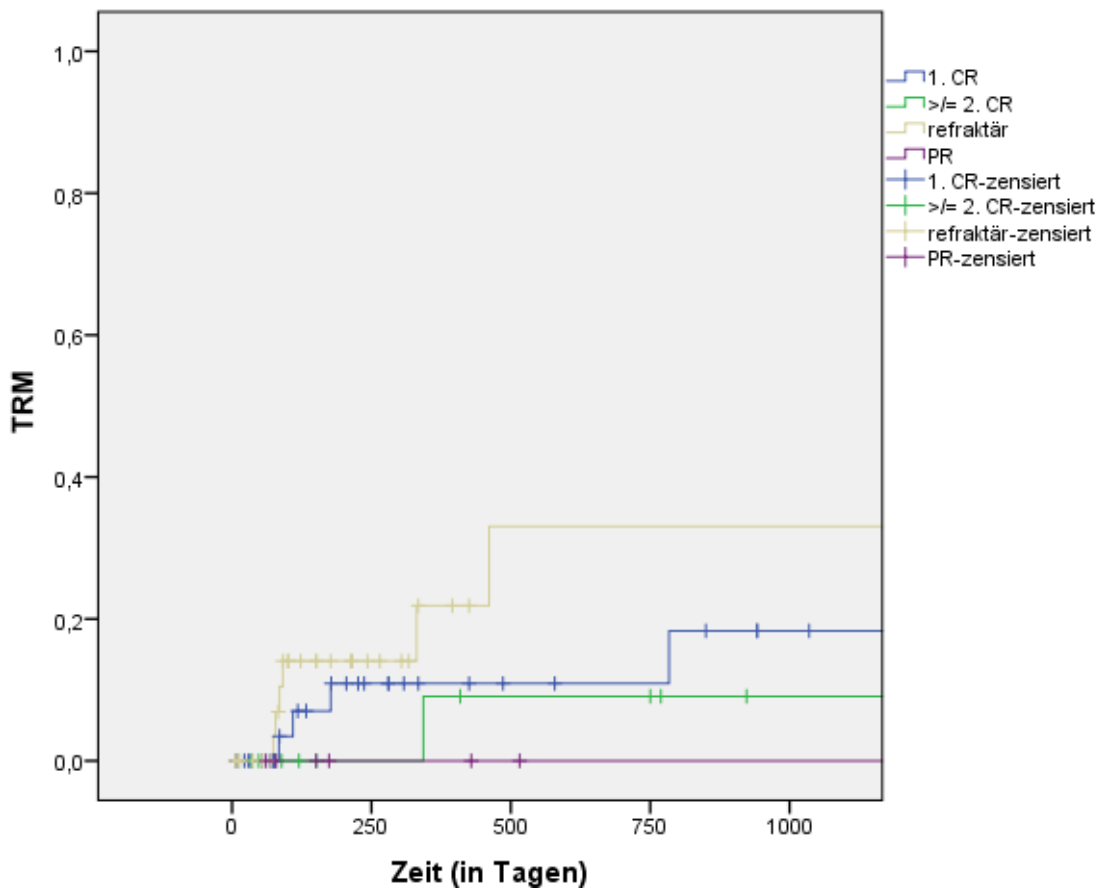


Abbildung A 25 Treatment Related Mortality bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (n=100)

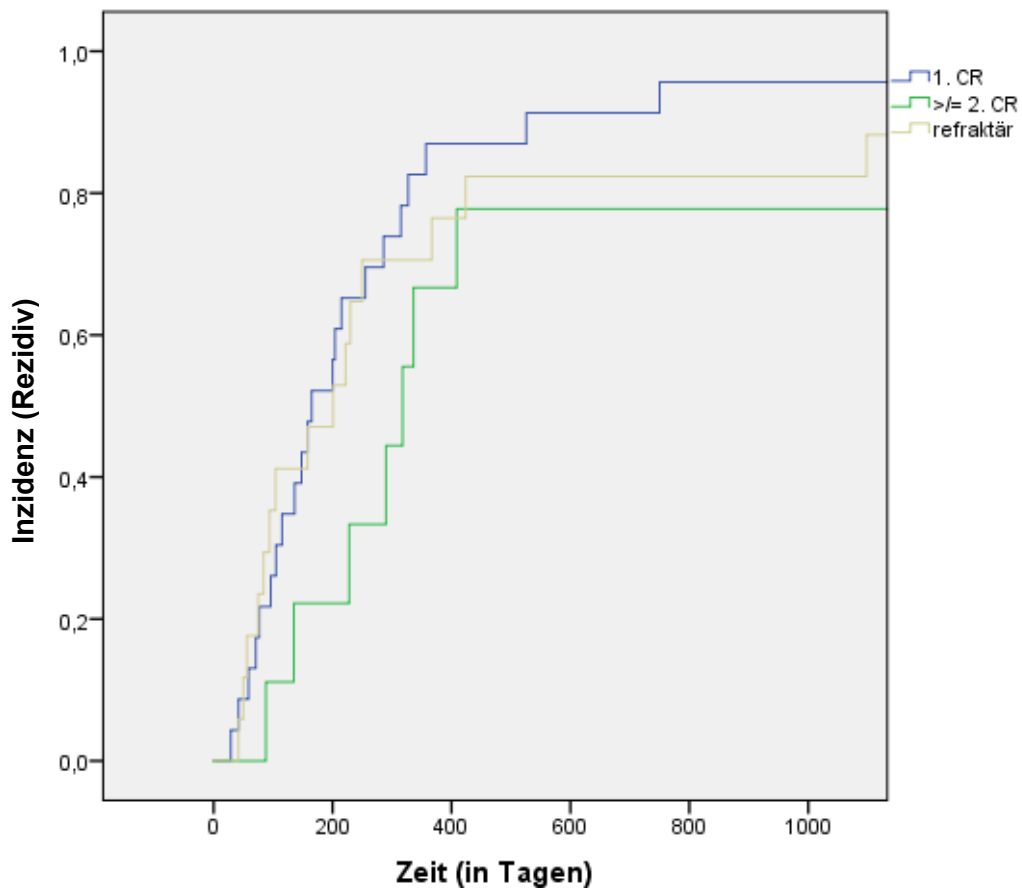


Abbildung A 26 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49)

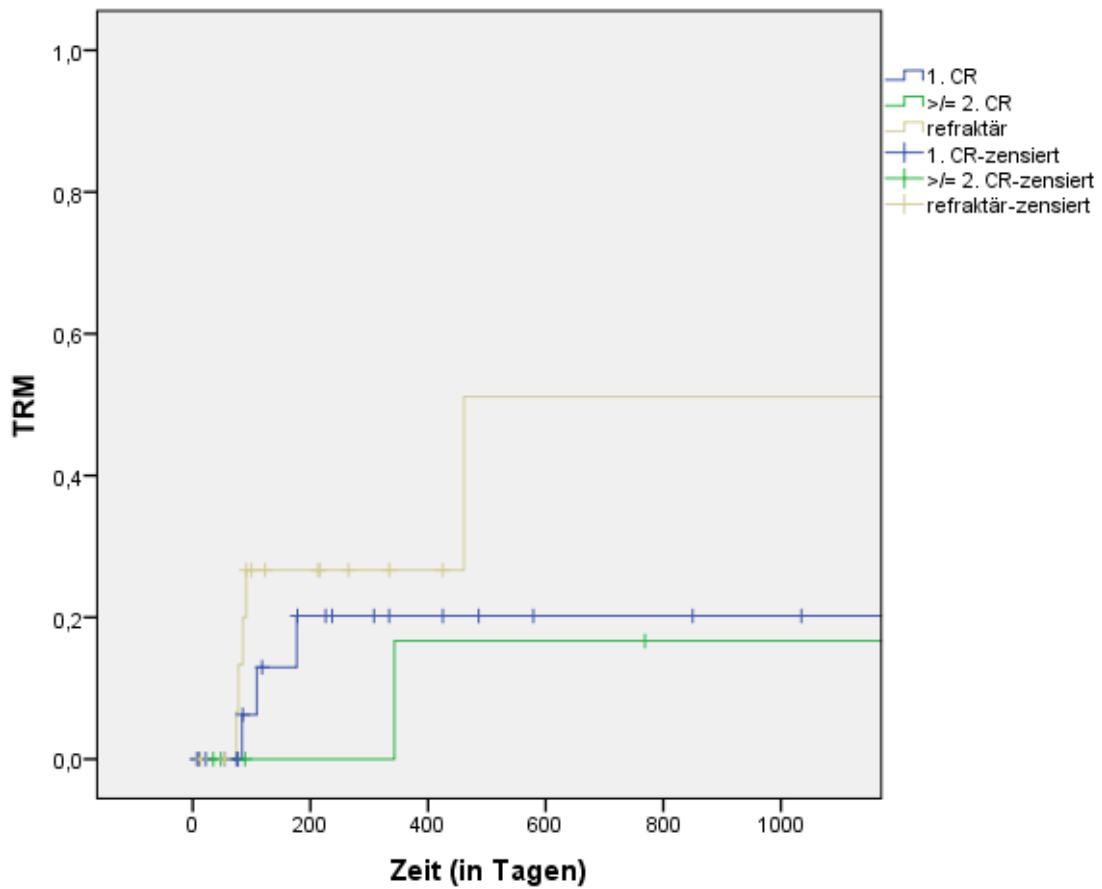


Abbildung A 27 Treatment Related Mortality bezüglich Remissionsstatus vor Transplantation (AML-Patienten, n=49)

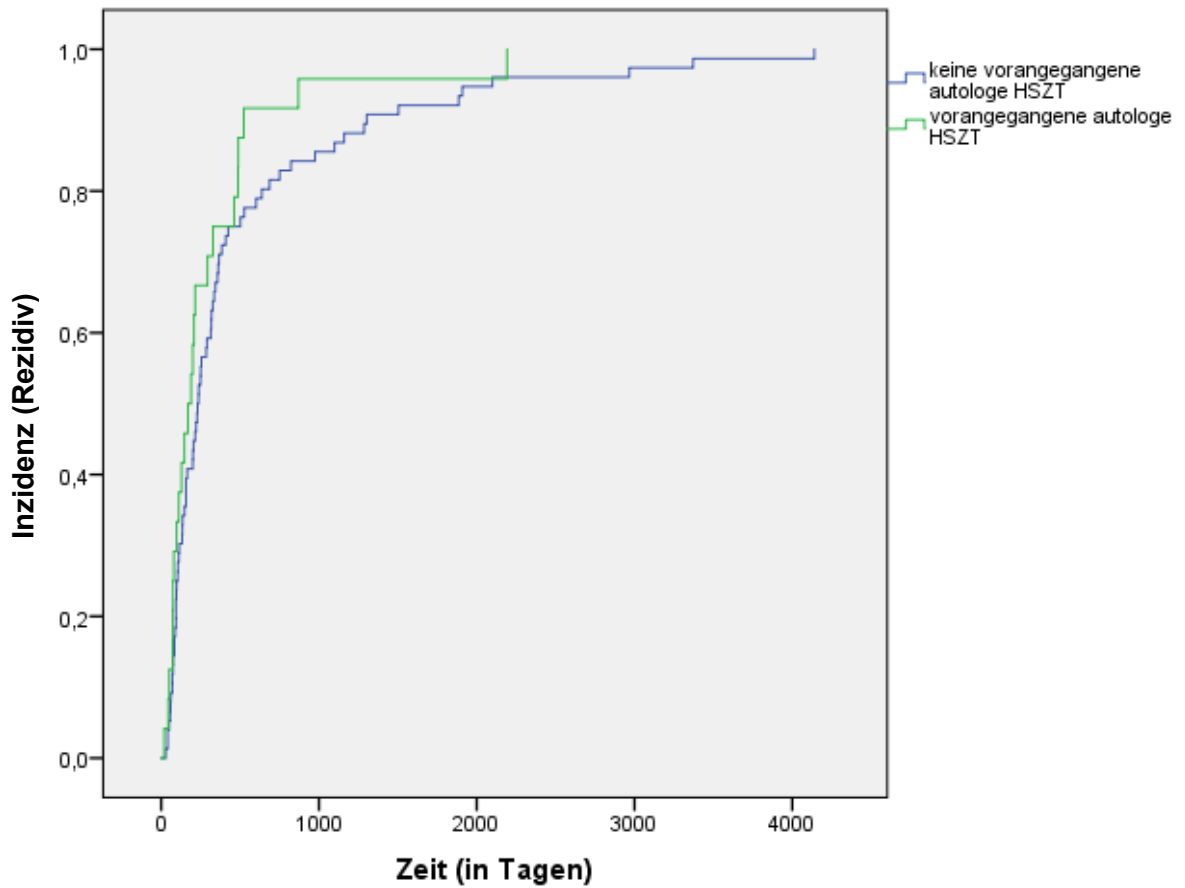


Abbildung A 28 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich vorangegangener autologer Transplantation (n=100)

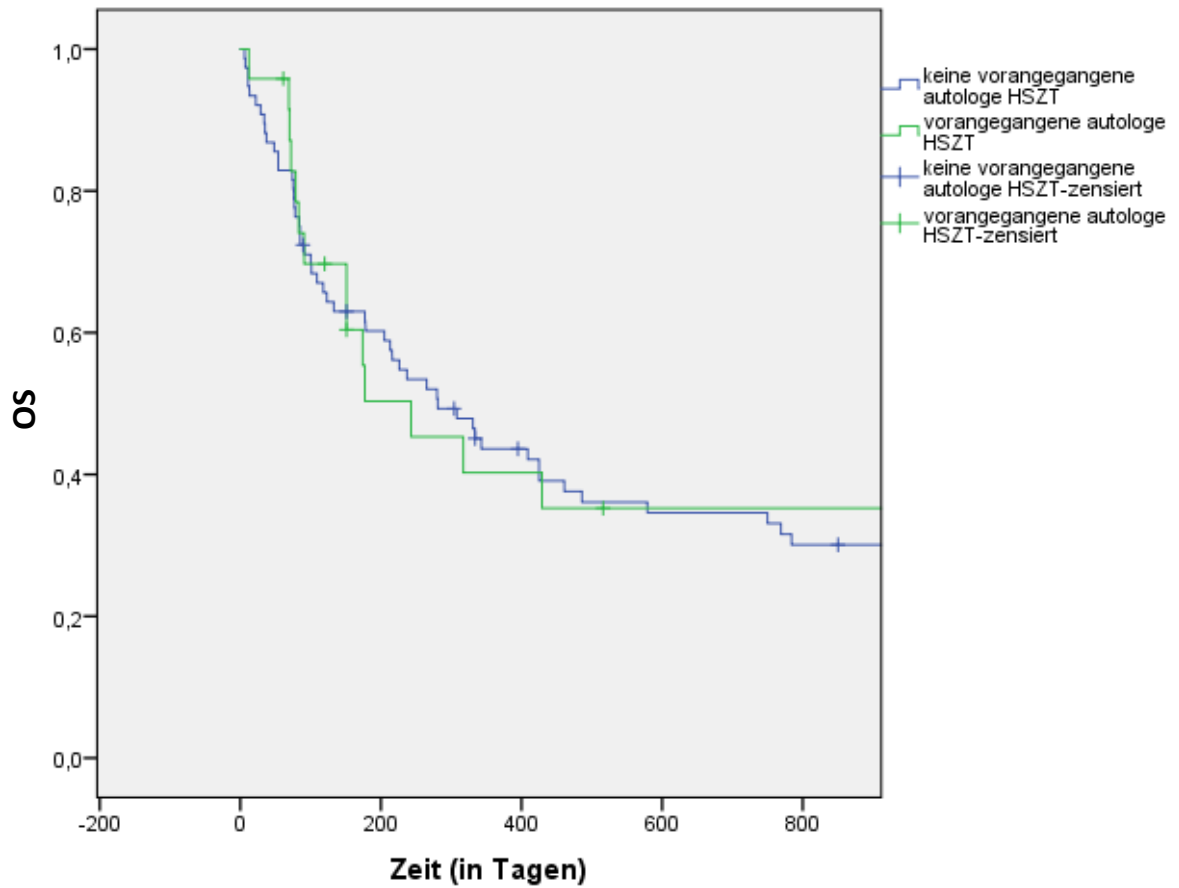


Abbildung A 29 Overall Survival bezüglich vorangegangener autologer Transplantation (n=100)

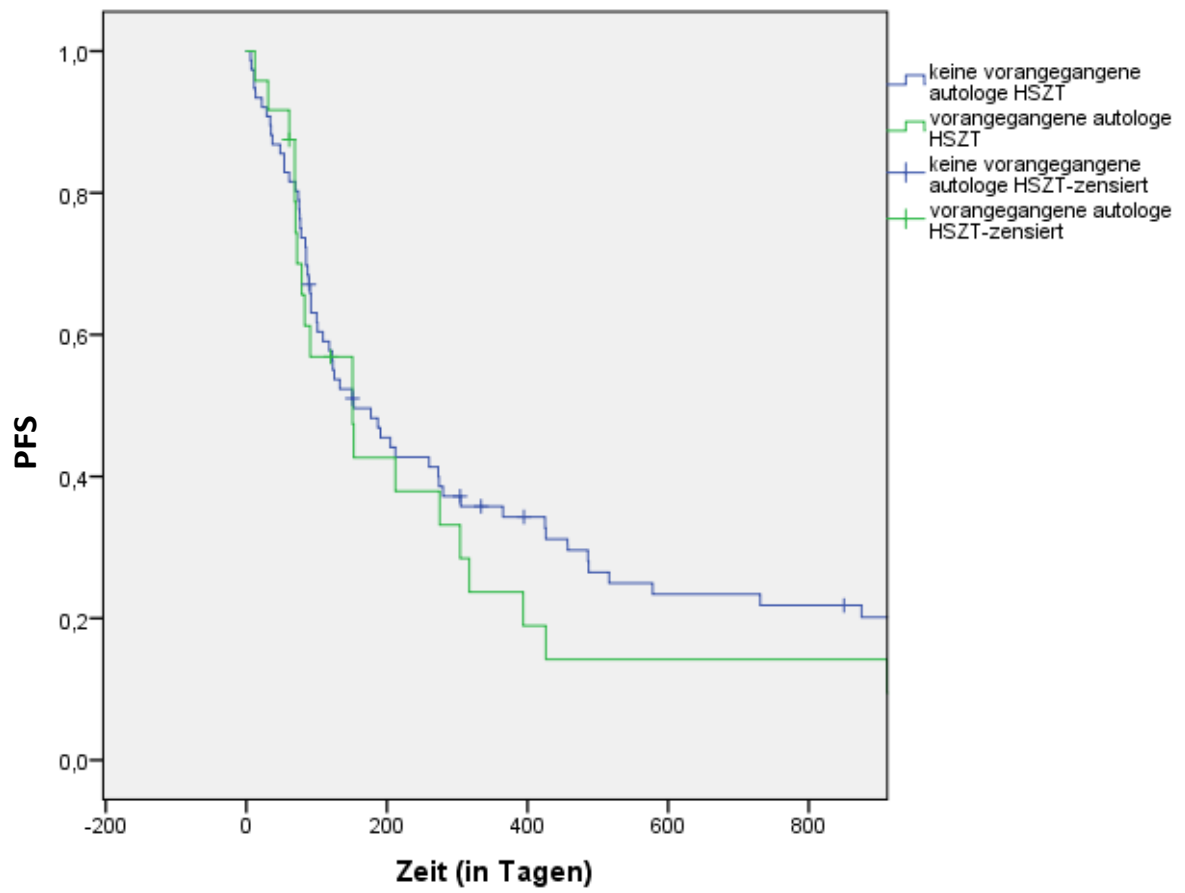


Abbildung A 30 Progression Free Survival bezüglich vorangegangener autologer Transplantation (n=100)

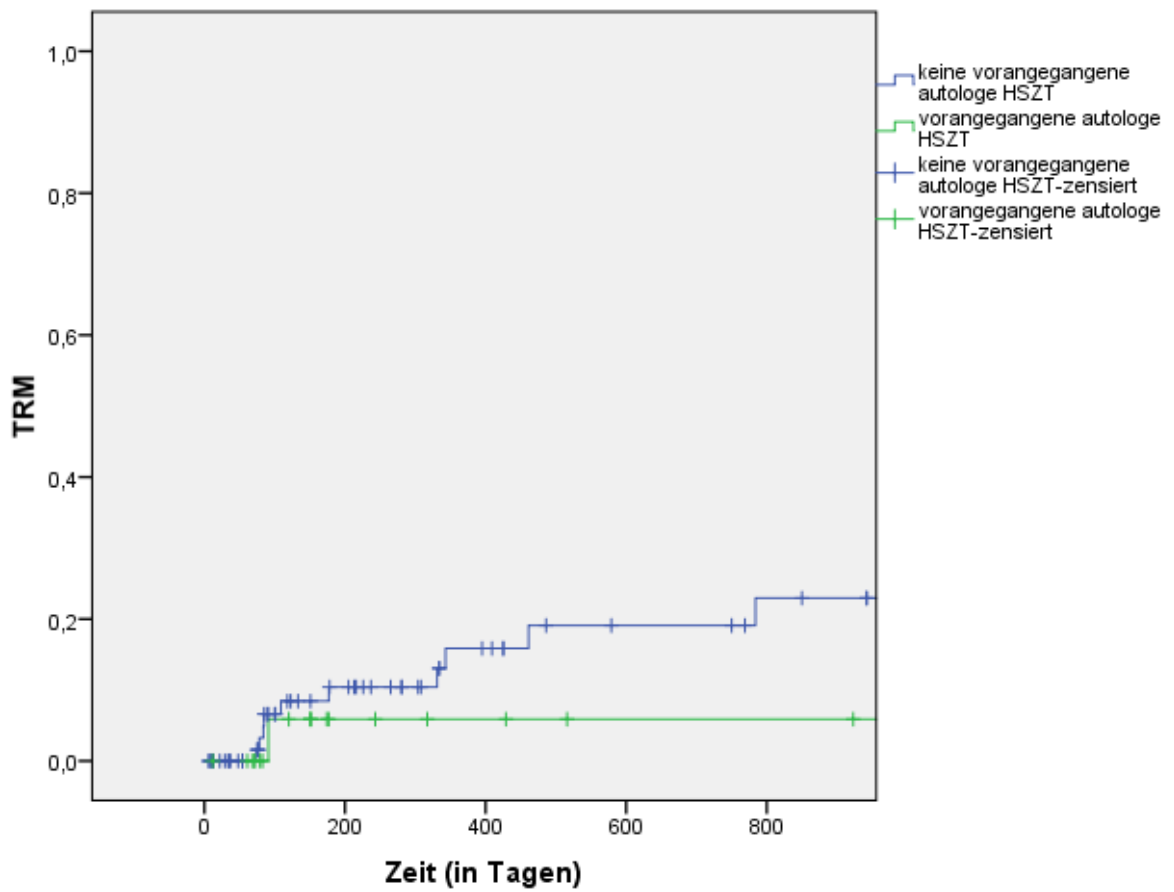


Abbildung A 31 Treatment Related Mortality bezüglich vorangegangener autologer Transplantation (n=100)

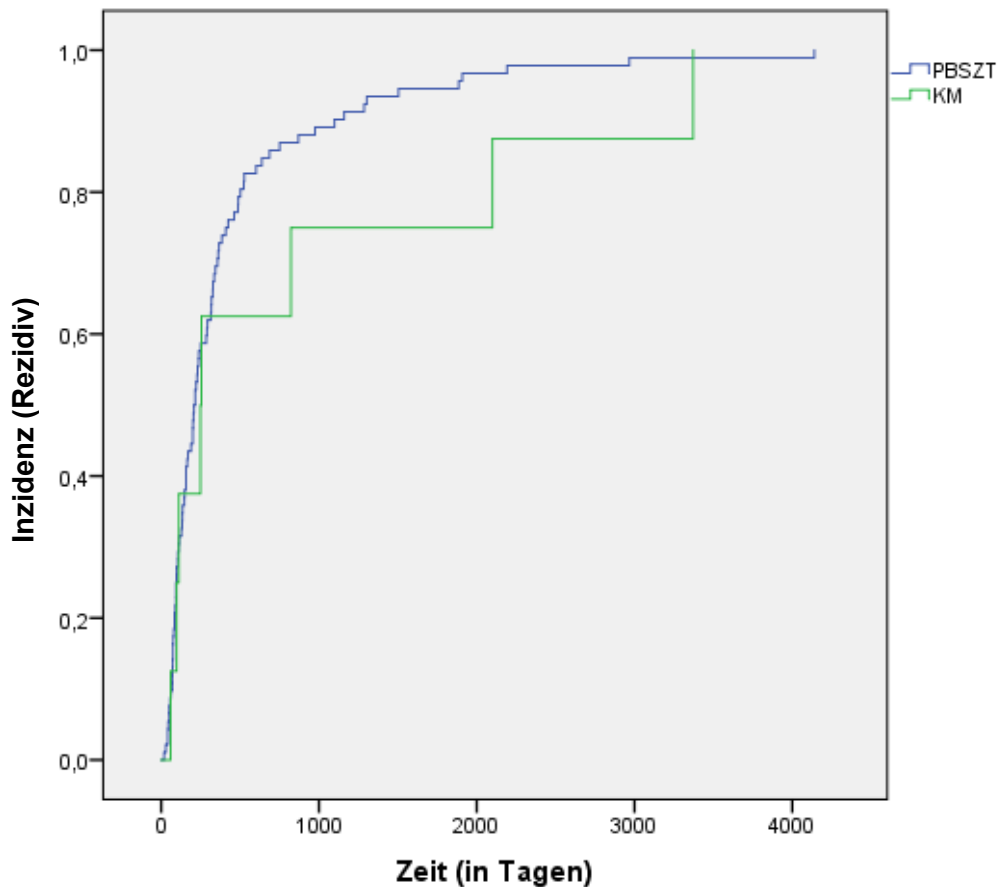


Abbildung A 32 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich Stammzellquelle (n=100)

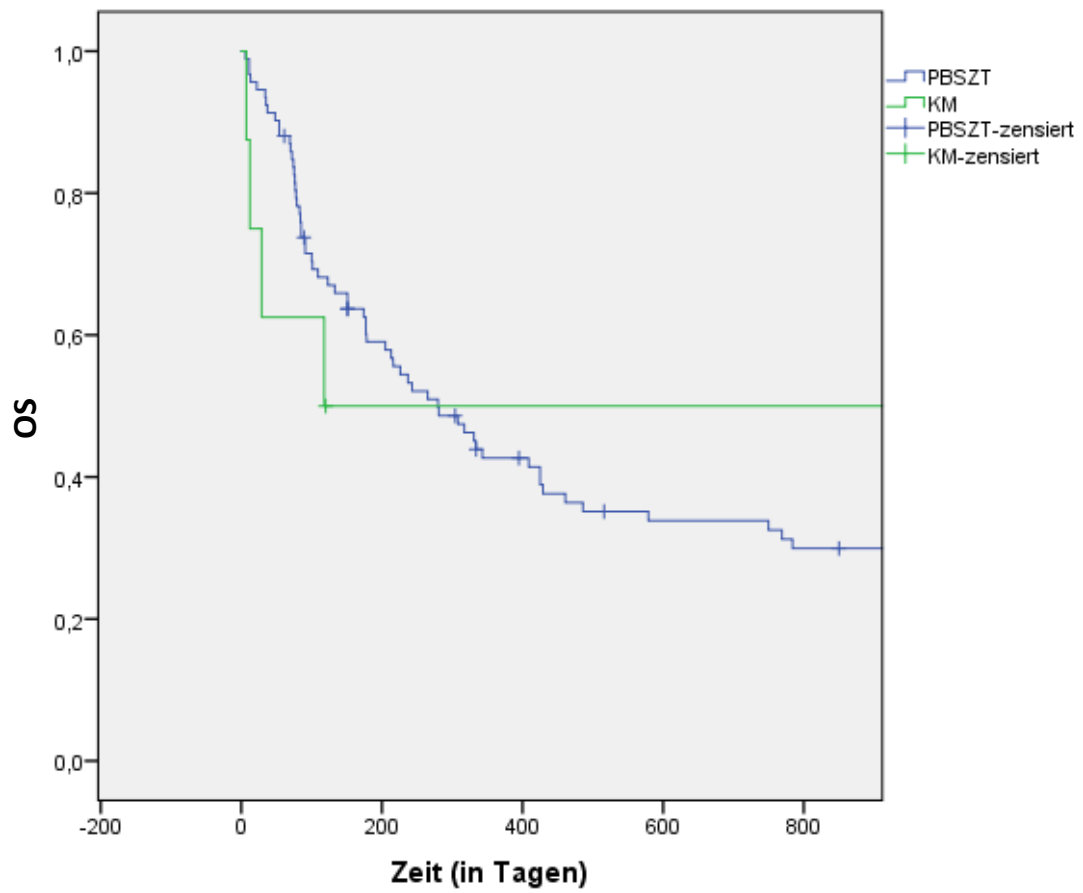


Abbildung A 33 Overall Survival bezüglich Stammzellquelle (n=100)

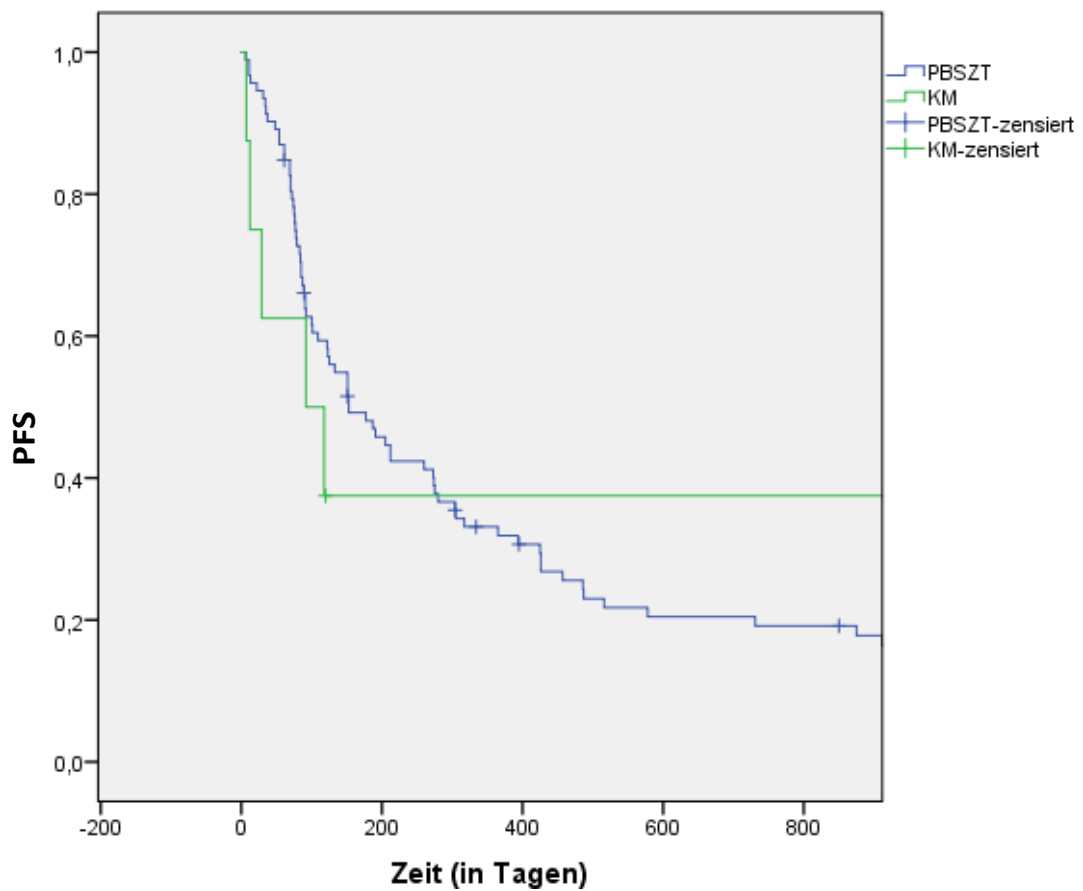


Abbildung A 34 Progression Free Survival bezüglich Stammzellquelle (n=100)

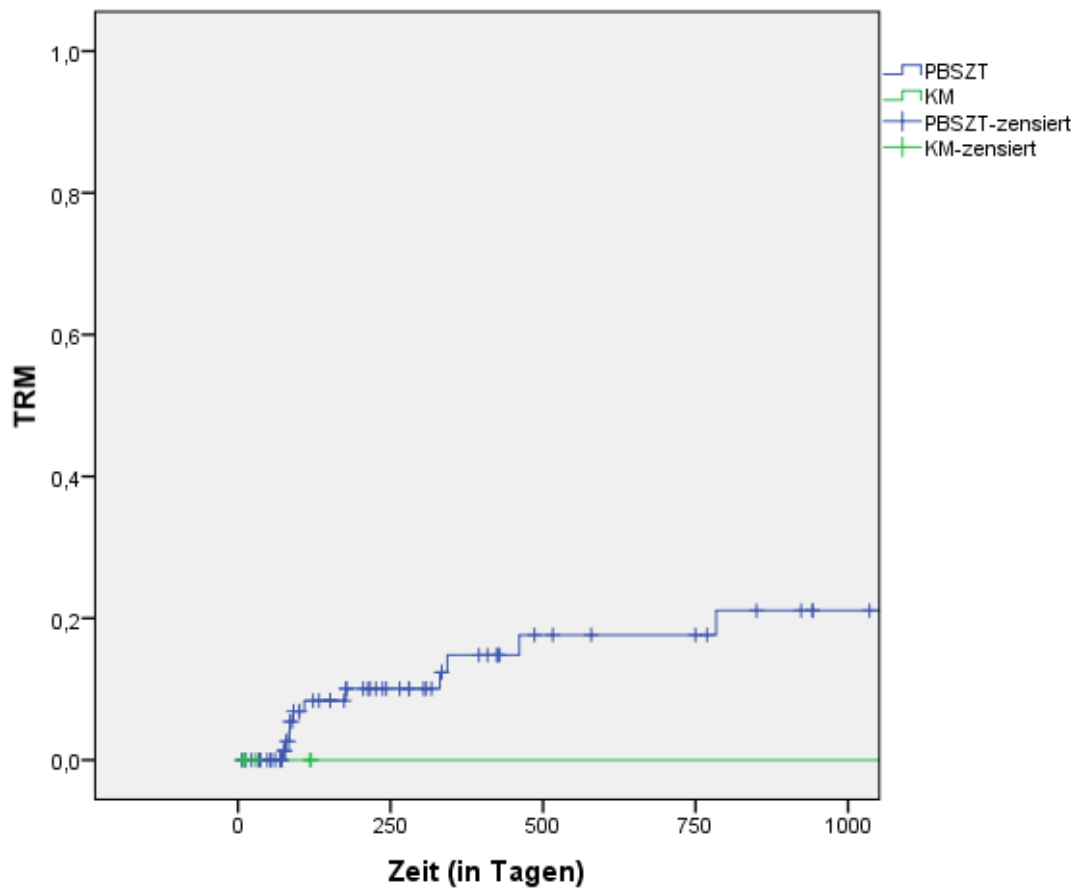


Abbildung A 35 Treatment Related Mortality bezüglich Stammzellquelle (n=100)

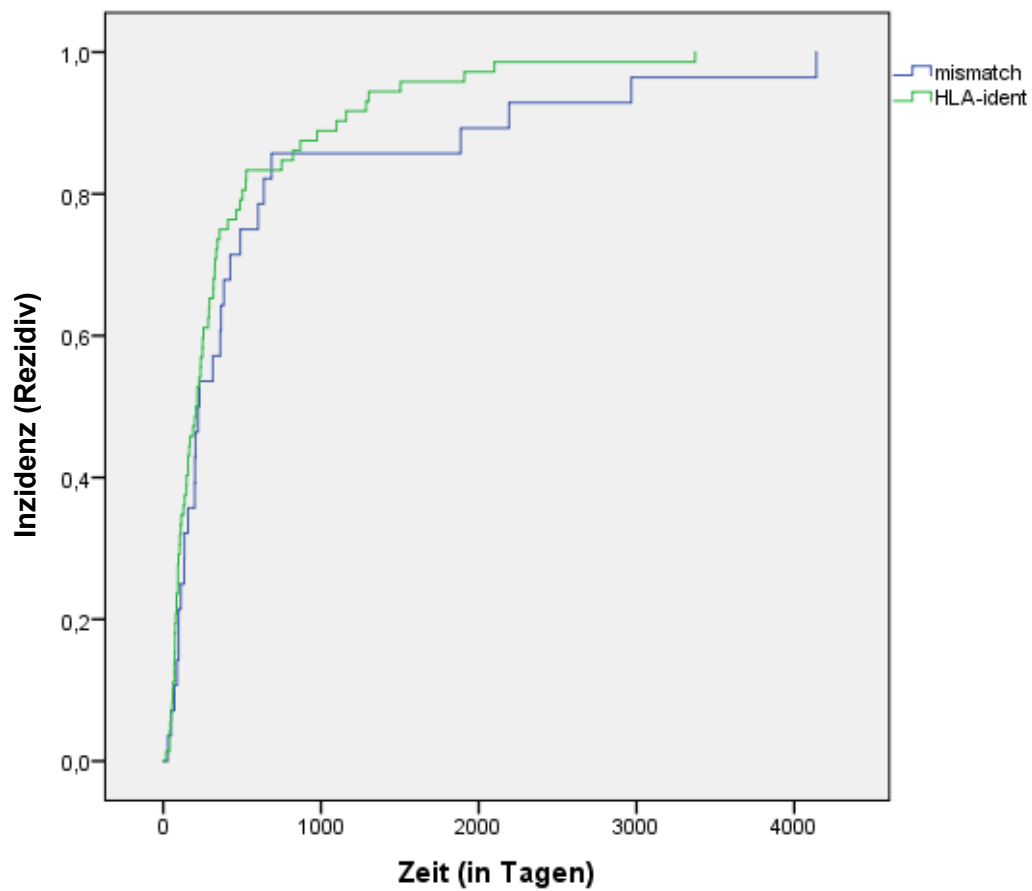


Abbildung A 36 Zeitspanne Transplantation - Rezidiv bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100)

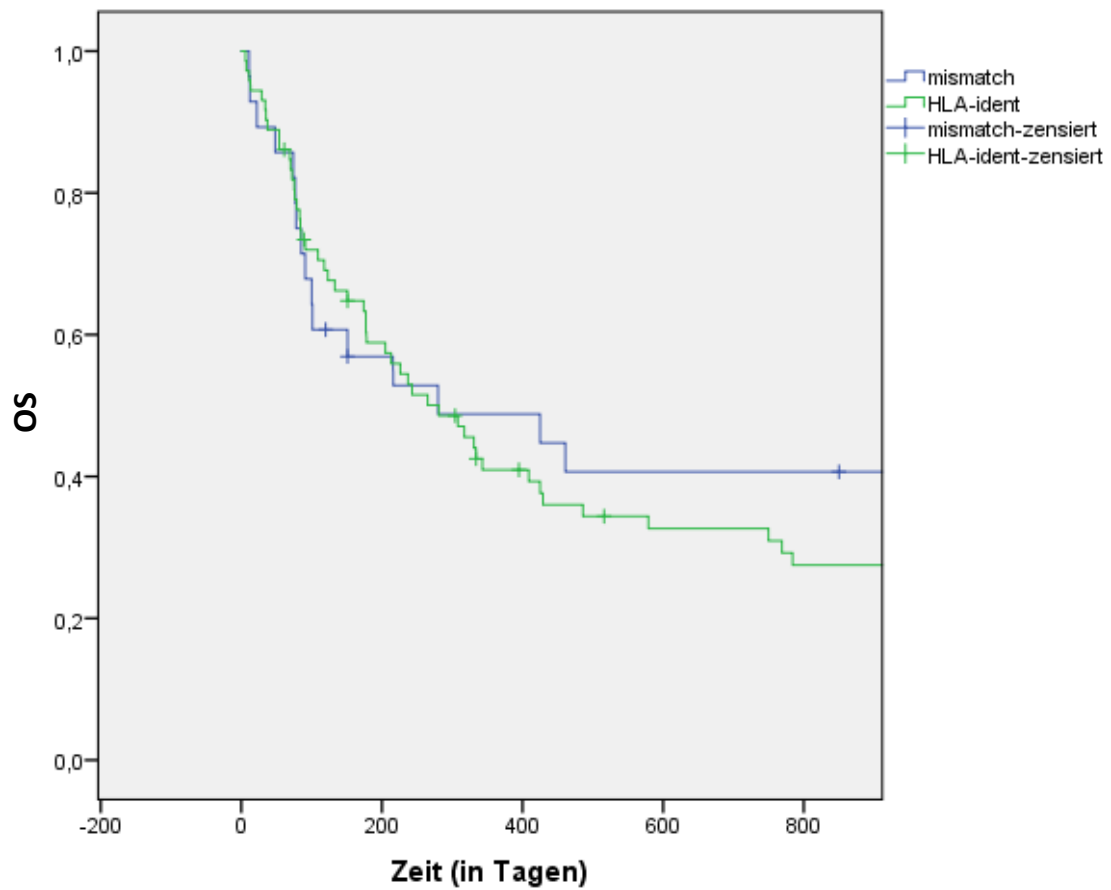


Abbildung A 37 Overall Survival bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100)

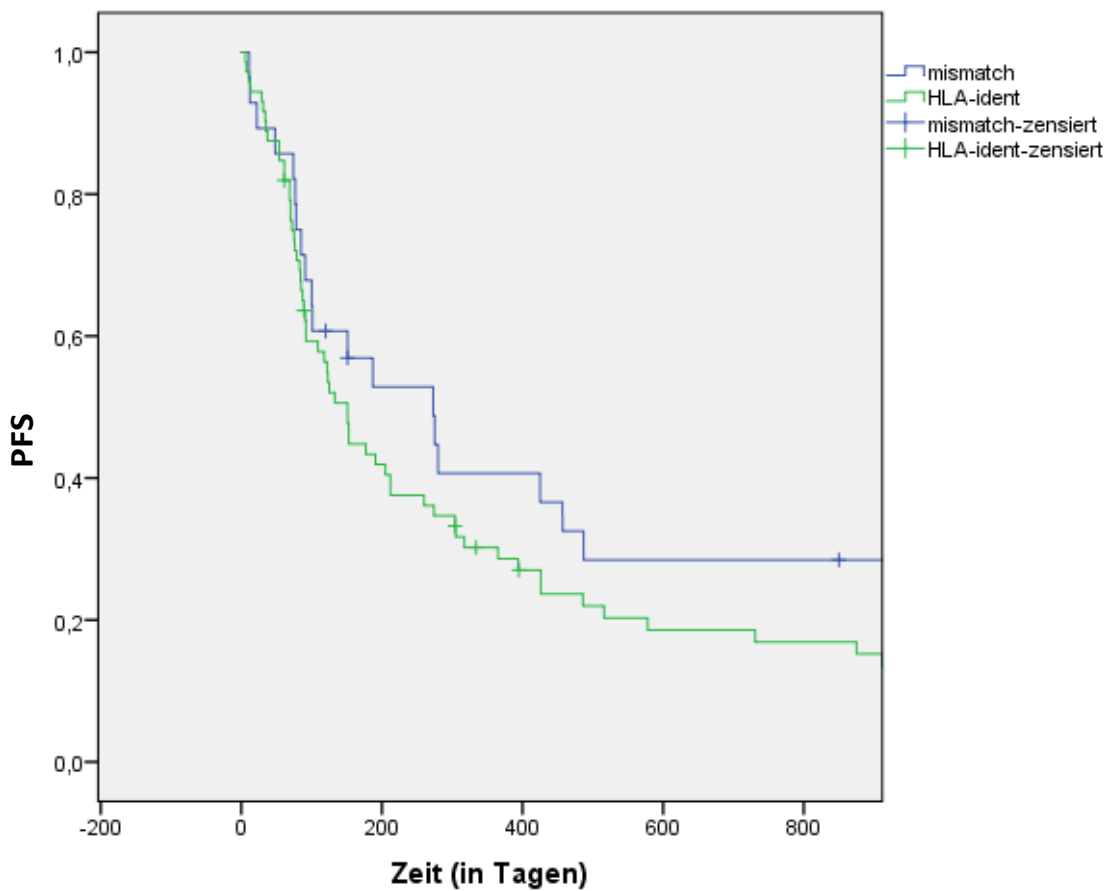


Abbildung A 38 Progression Free Survival bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100)



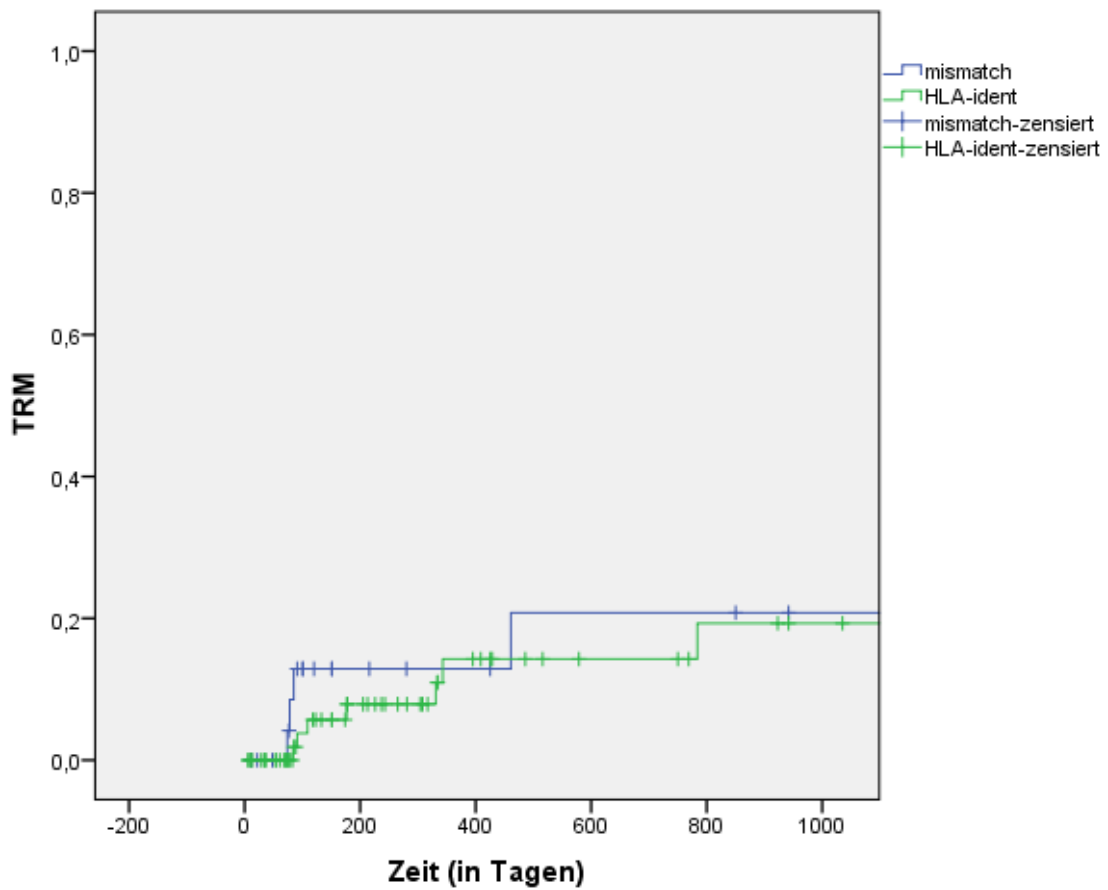


Abbildung A 39 Treatment Related Mortality bezüglich HLA-Kompatibilität (n=100)

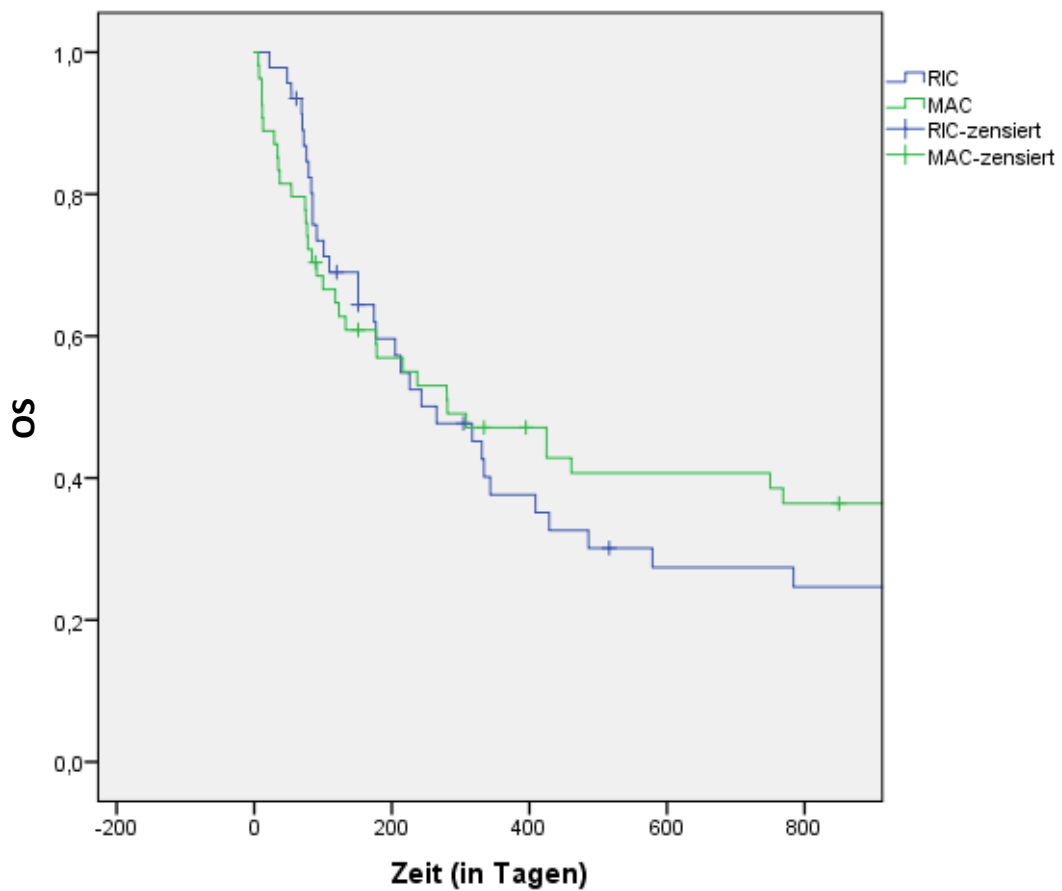


Abbildung A 40 Overall Survival bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) (n=100)

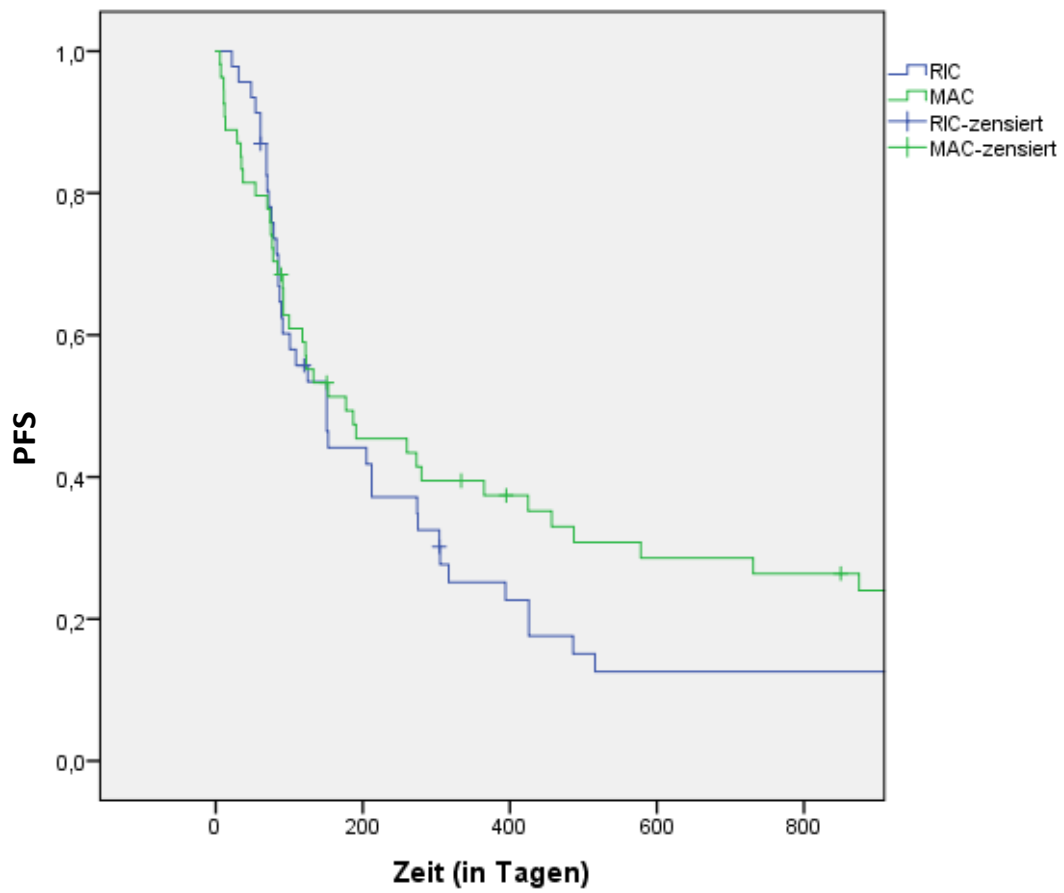


Abbildung A 41 Progression Free Survival bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) (n=100)

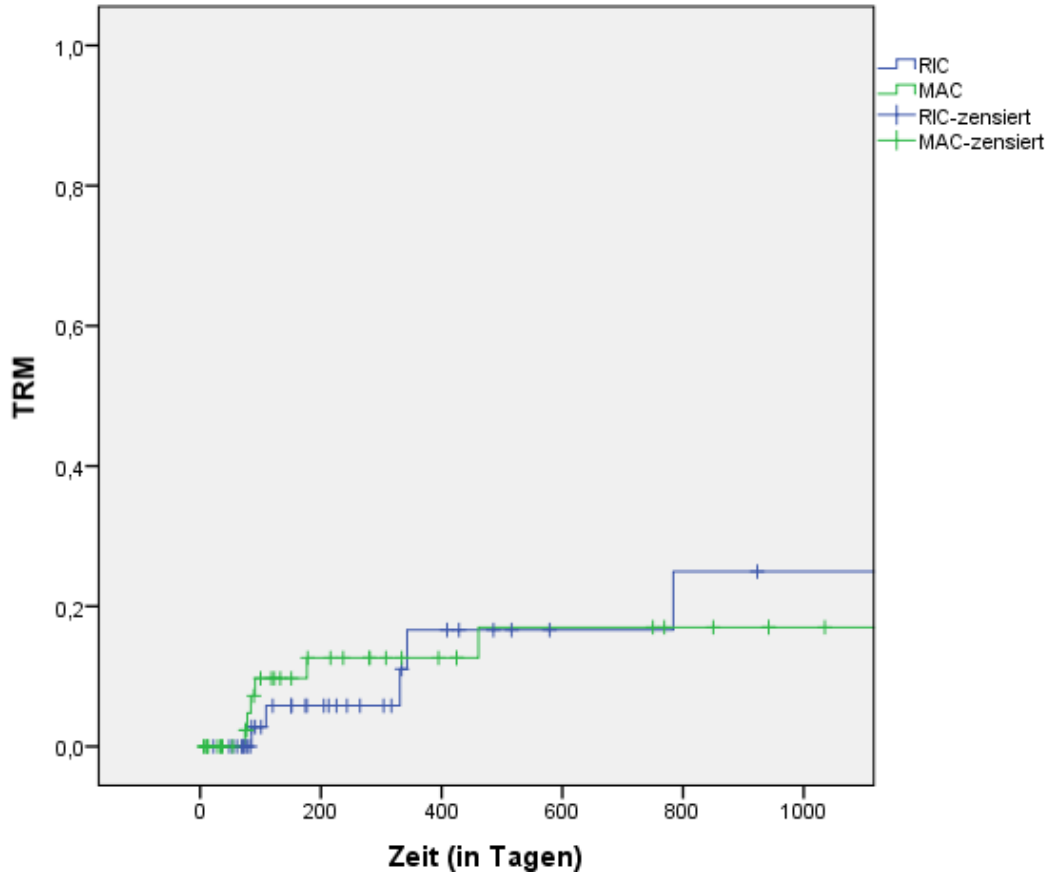


Abbildung A 42 Treatment Related Mortality bezüglich Konditionierung (MAC/RIC) (n=100)

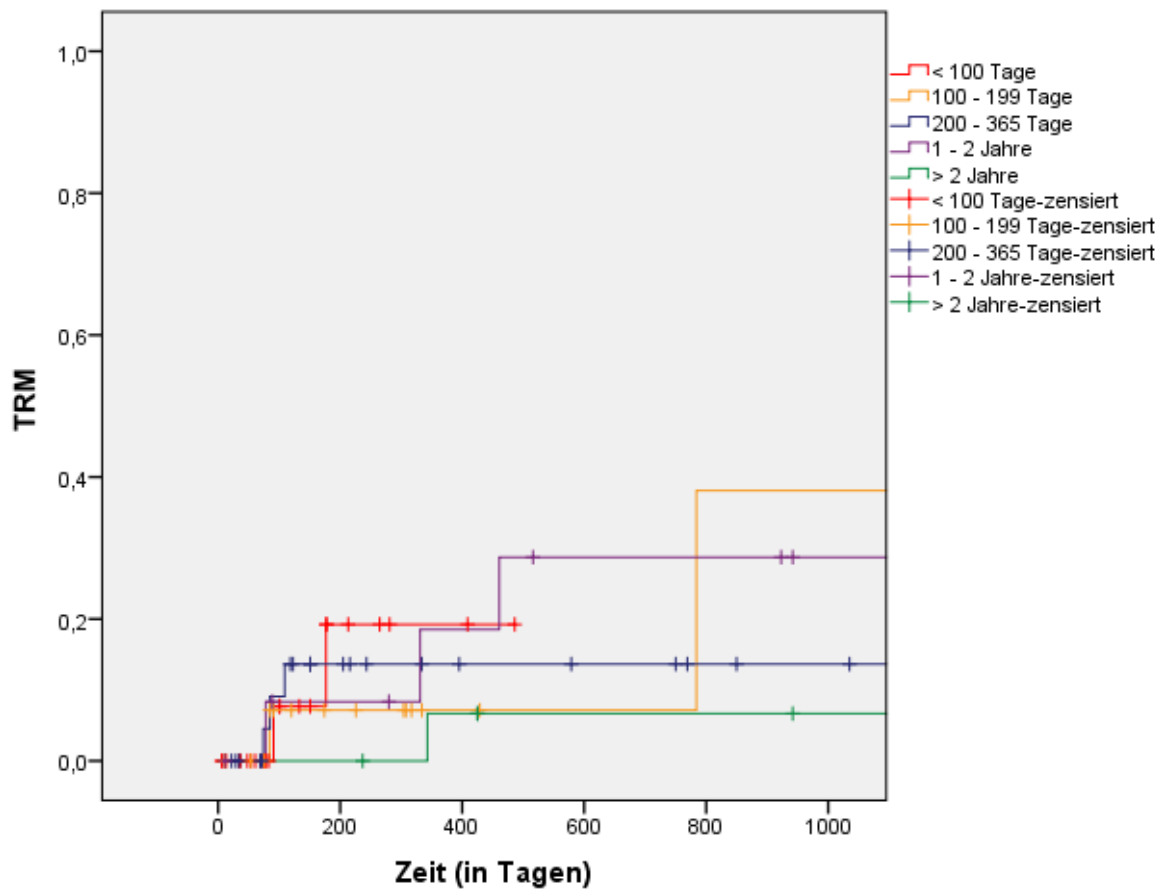


Abbildung A 43 Treatment Related Mortality bezüglich Zeitspanne Transplantation – Rezidiv (n=100)

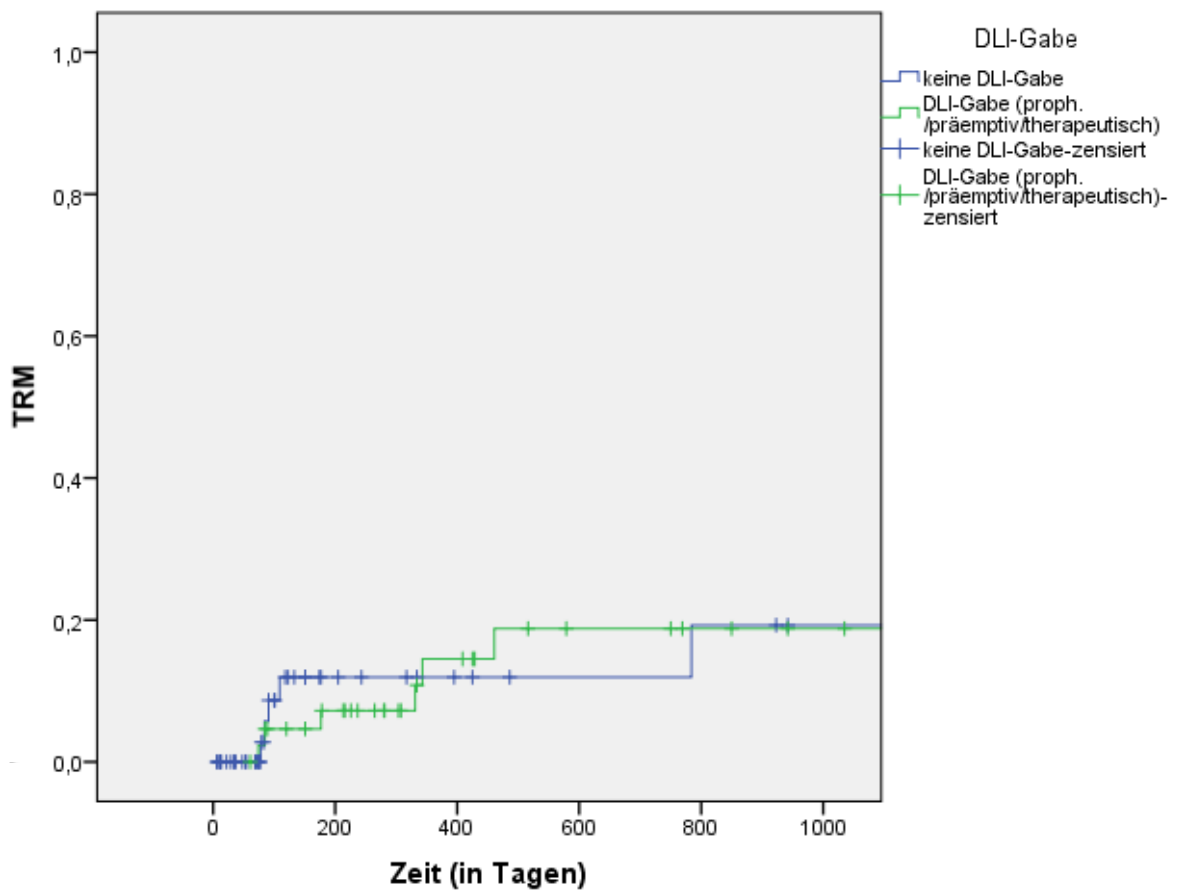


Abbildung A 44 Treatment Related Mortality bezüglich DLI-Gabe (n=100)

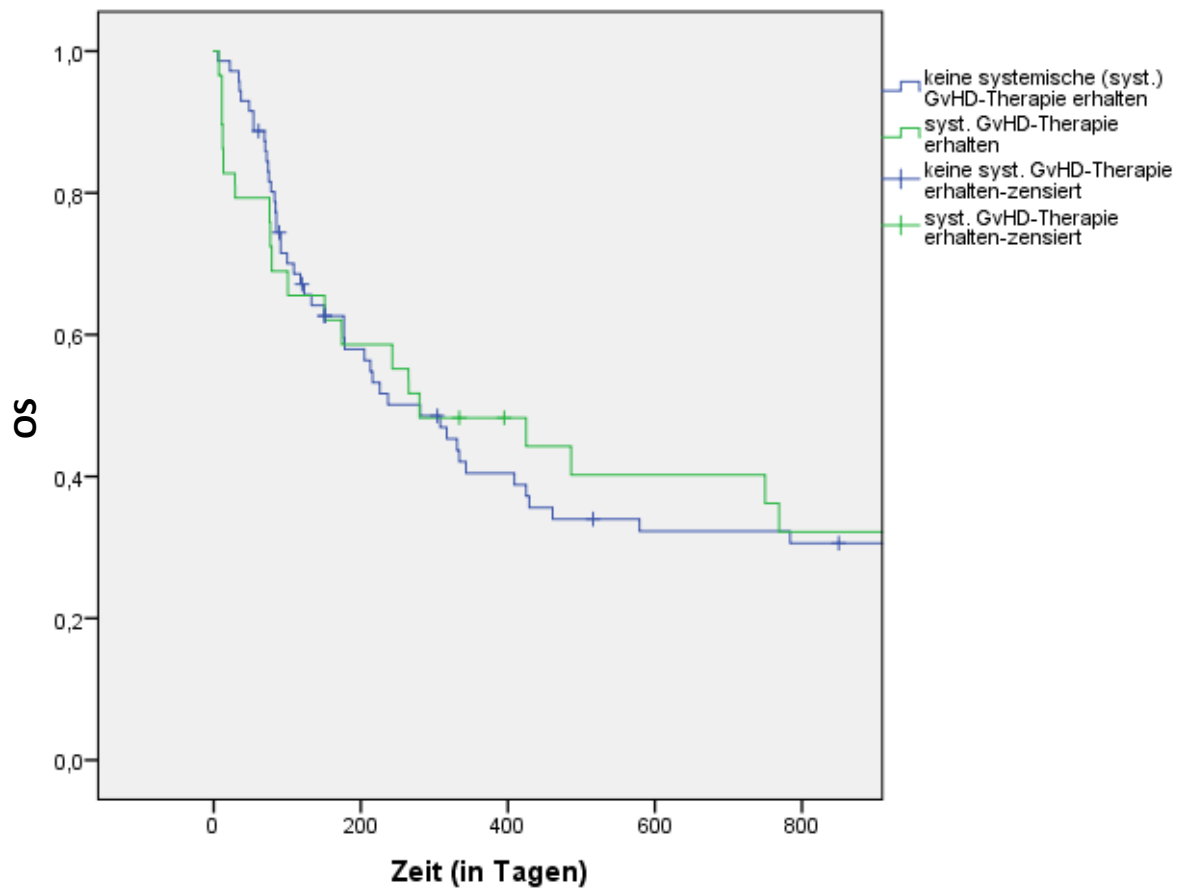


Abbildung A 45 Overall Survival bezüglich GvHD-Therapie (n=100)

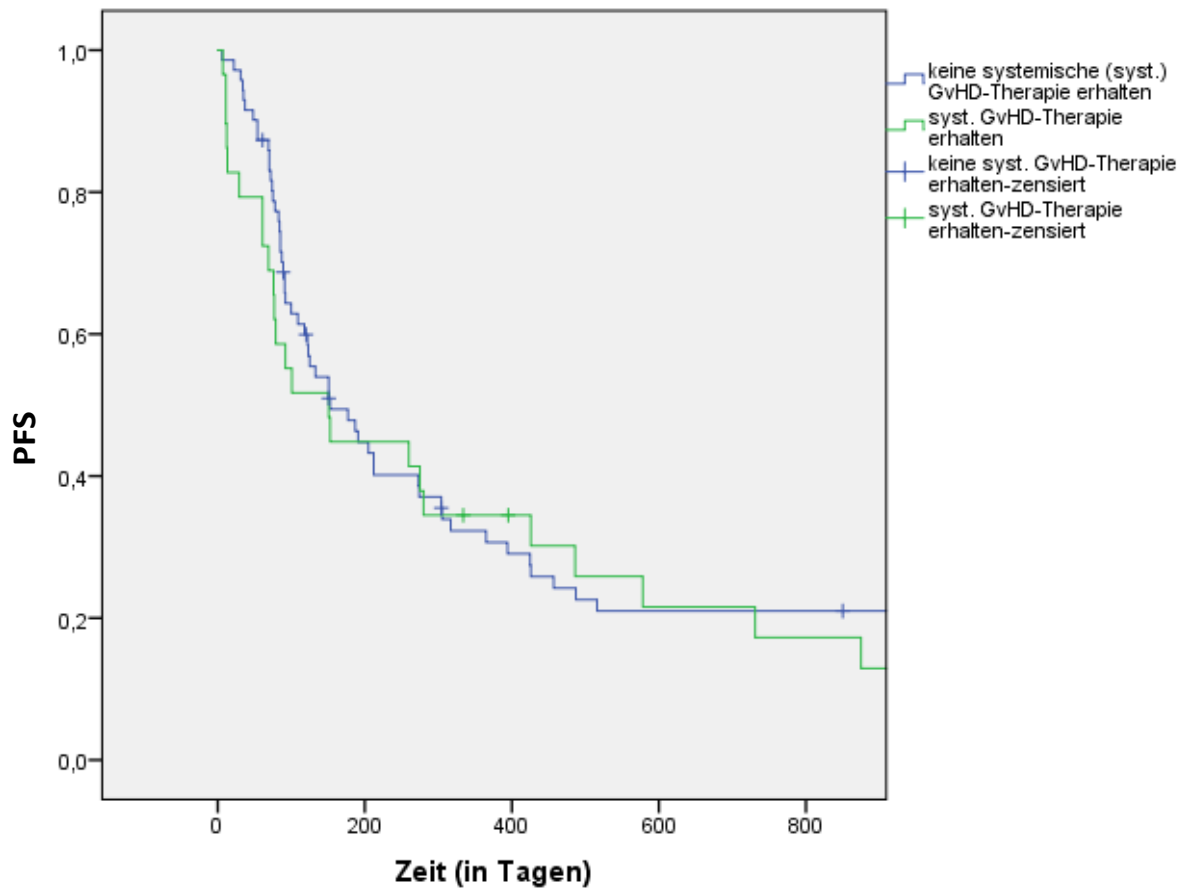


Abbildung A 46 Progression Free Survival bezüglich GvHD-Therapie (n=100)

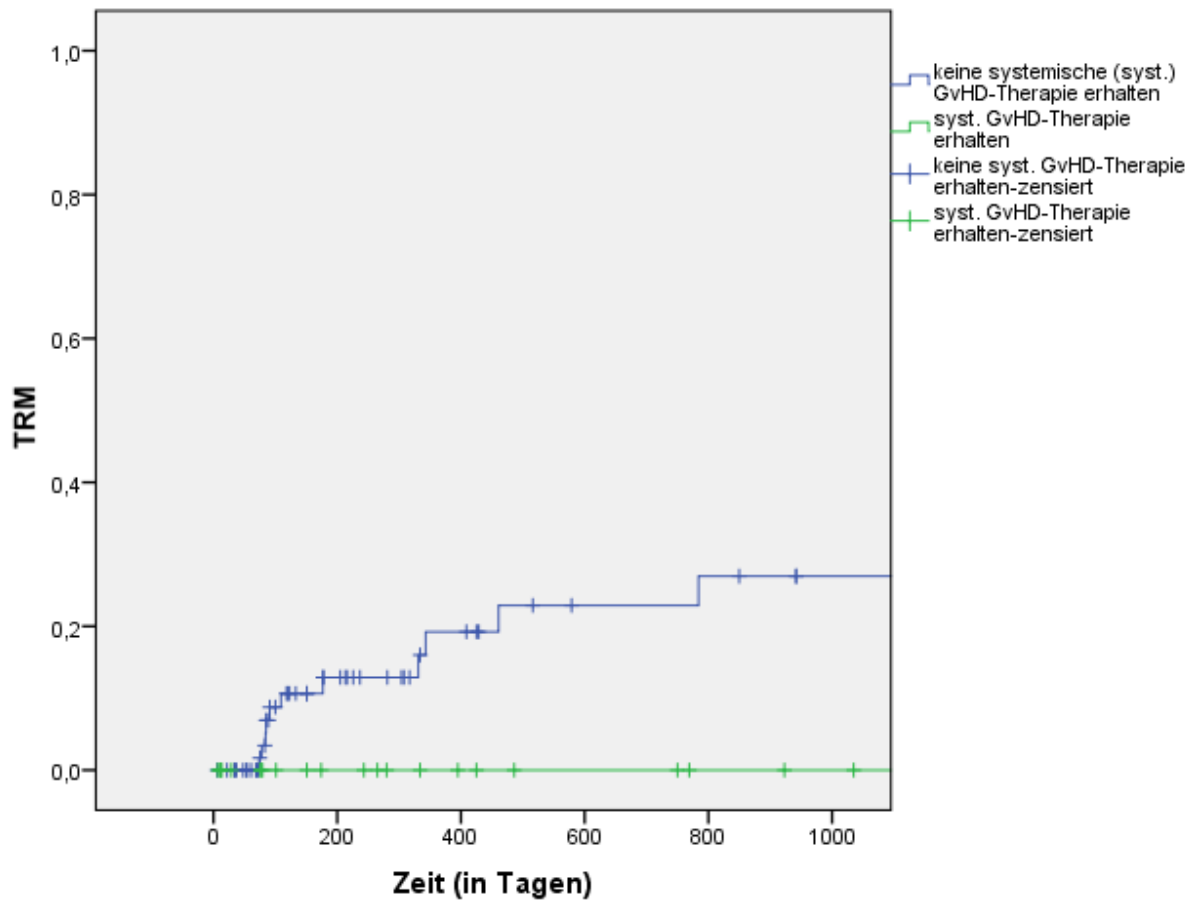


Abbildung A 47 Treatment Related Mortality bezüglich GvHD-Therapie (n=100)

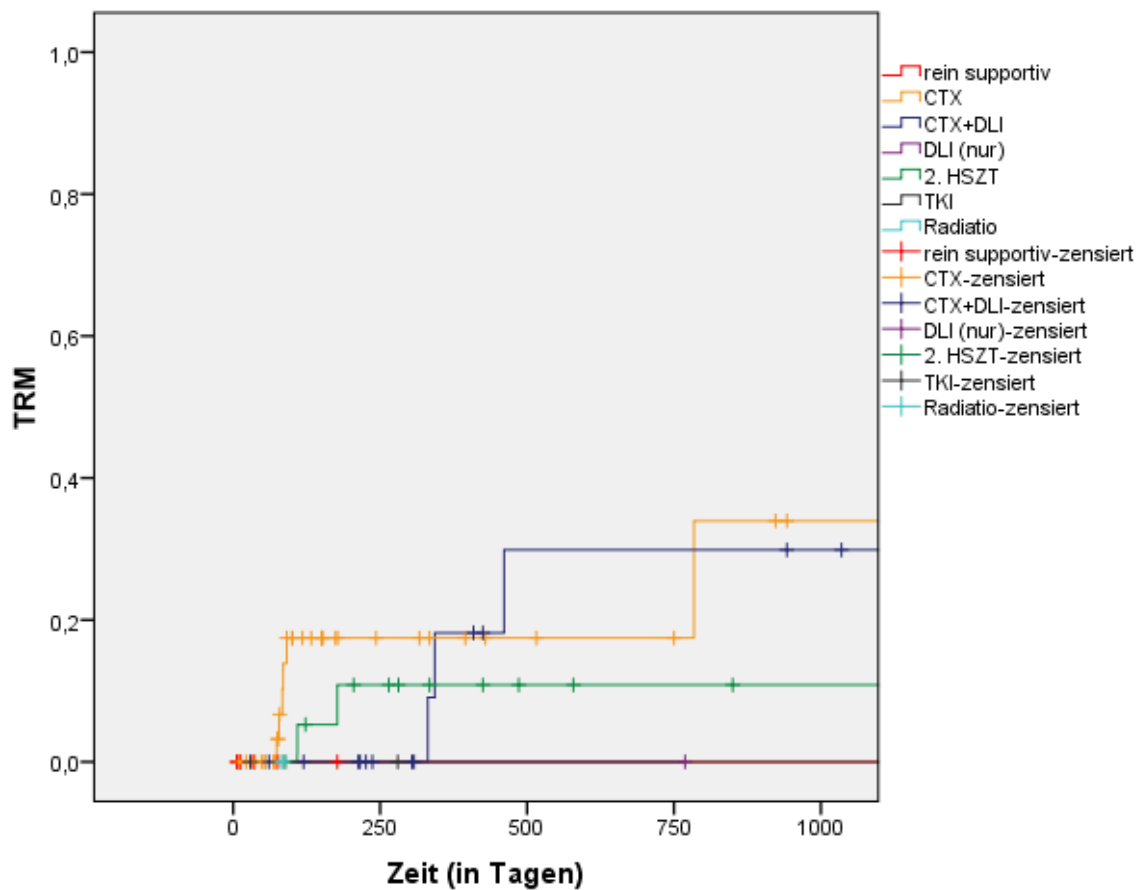


Abbildung A 48 Treatment Related Mortality bezüglich Therapiemethoden des 1. Rezidivs (n=100)

## **Danksagung**

Mein erster Dank gilt

für die Vergabe und Betreuung der vorliegenden Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt

für ihre hervorragende Unterstützung und intensive fachliche Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, welche mich zu jeder Zeit geduldig bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

## **Lebenslauf**

Name Maike Diana Heller geb. Ellenberger