

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

Gesamtüberleben, Rezidivhäufigkeit und Auftreten von Graft-versus-Host-  
Disease bei allogenen transplantierten Patienten nach Donor-Lymphozyten-  
Infusion

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

Vorgelegt von

Jula Manz  
aus Heppenheim (Bergstraße)

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

07.12.2021

## **Widmung**

---

**In großer Dankbarkeit für ihre ewige Unterstützung  
meinen Eltern  
gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>2. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>3. Tabellenverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>4. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>5. Literaturdiskussion</b>	<b>3</b>
Die hämatopoetische Stammzelle	3
5.1 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation	3
5.2 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)	24
5.3 Graft-versus-Leukemia-Effekt (GvL)	29
5.4 Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI)	31
<b>6. Material und Methoden</b>	<b>38</b>
6.1 Studienaufbau	38
6.2 Datenerwerb und Methoden	38
6.3 Statistische Auswertung	49
<b>7. Ergebnisse</b>	<b>52</b>
7.1 Patientencharakteristika und Allgemeines	52
7.2 Krankheitscharakteristika	54
7.3 Transplantationscharakteristika	58
7.4 DLI-Charakteristika	64
7.5 Rezidiv	74
7.6 GvHD	84
7.7 Gesamtüberleben	89
7.8 Multivariate Analyse	94
<b>8. Diskussion</b>	<b>96</b>
8.1 Gesamtüberleben	96
8.2 Rezidivhäufigkeit	113
8.3 GvHD-Auftreten	121
8.4 Multivariate Analyse	125
8.5 Limitationen der Studie	127
<b>9. Zusammenfassung</b>	<b>129</b>
<b>10. Anhang</b>	<b>VI</b>
<b>11. Literaturverzeichnis</b>	<b>XIX</b>
<b>12. Danksagung</b>	<b>L</b>
<b>13. Lebenslauf</b>	<b>LI</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

---

aGvHD	akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Acute Graft-versus-Host-Disease)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplantation Research
cGvHD	chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Chronic Graft-versus-Host-Disease)
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMML	Chronische Myelomonozytäre Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	Komplettremission (Complete Remission)
d	Tag (Day)
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DIPSS	dynamische internationale Prognose-Scoring-System
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DLI	Spenderlymphozyteninfusion (Donor Lymphocyte Infusion)
DFS	krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELN	European LeukemiaNet
ET	Essentielle Thrombozythämie
FLAMSA	Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin
FOXP3	Forkhead-Box-Protein-P3-Gen
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GvH	Transplantat-gegen-Wirt (graft-versus-host)
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease)
GvL	Transplantat-gegen-Leukämie (Graft-versus-Leukemia)
GvM	Transplantat-gegen-Tumor (Graft-versus-Malignancy)
HLA	Humane Leukozytenantigene

HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes-simplex-Virus
HSZ	Hämatopoetische Stammzelle
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IPSS	International Prognostic Scoring System
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KIR	Killer Zellen Immunoglobulin-like Rezeptoren (Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors)
KMK	Kaplan-Meier-Kurve
LAA	Leukämieassoziiertes Antigen (Leukemia-associated Antigene)
LTFU	Patienten, die in der Nachbeobachtung verloren gingen (Lost to follow up)
MAC	Myeloablative Konditionierung (Myeloablative Conditioning)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mHAag	Minorhistokompatibilitätsantigene
MHC	Major Histocompatibility Complex
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NMA	Nicht-myeloablative Regime
NRM	Rezidivfreie Mortalität (Non-Relapse Mortality)
OS	Gesamtüberlebensrate (Overall Survival)
PBSZ	Periphere Blutstammzellen
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PJP	Pneumocystis-jiruvecii-Prophylaxe

PTLD	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (Post-transplant Lymphoproliferative Disorder)
PMF	Primäre Myelofibrose
PV	Polycythaemia vera
SAA	Schwere aplastische Anämie
SZT	Stammzelltransplantation
RIC	Reduzierte Konditionierung (Reduced Intensity Conditioning)
RIT	Radioimmunotherapie
TBI	Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)
TCD	T-Zell-Depletion (T-Cell-Depletion)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TRM	mit der Behandlung assoziierte Mortalität (Treatment-Related Mortality)
Tx	Transplantation
vs.	versus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## 2. Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1: Verteilung der Indikationen für allogene SZT 2016 nach DRST (39).....	7
Abbildung 2: Todesursachen 2014/2015 Fremdspender nach D'Souza et al. (110) ...	17
Abbildung 3: Todesursachen 2014/2015 Zwillingspender nach D'Souza et al. (110)	18
Abbildung 4: NRM des Patientenalters bei Transplantation (N = 153).....	54
Abbildung 5: Verteilung der Grunderkrankungen im Patientenkollektiv .....	54
Abbildung 6: KMK des OS der Grunderkrankungen ab 4000 Tage nach Tx zensiert .	55
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS der Diagnosen .....	56
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum OS nach FLT3-Status.....	57
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS nach FLT3-Status.....	57
Abbildung 10: Verteilung der Spendereigenschaften .....	58
Abbildung 11: Verteilung der Konditionierungsregime.....	59
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum OS nach Konditionierungsregime.....	60
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS nach Konditionierungsregime.....	60
Abbildung 14: Balkendiagramm Konditionierung und DLI-Indikation .....	61
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der T-Zell-Depletion.....	62
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS der T-Zell-Depletion.....	63
Abbildung 17: KMK der AML-Patienten zum OS der T-Zell-Depletion (n = 62) .....	64
Abbildung 18: Verteilung der DLI-Indikationen .....	64
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der DLI-Indikationen .....	65
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der ersten DLI-Dosis .....	68
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum OS nach Anzahl der DLI-Gaben.....	69
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS des Remissionsstatus bei DLI-Gabe....	71
Abbildung 23: KMK der AML-Patienten zum OS der CD8-Depletion (n = 62) .....	73
Abbildung 24: KMK der AML-Patienten zum OS nach Remission bei DLI (n = 62).....	73
Abbildung 25: Flussdiagramm über den Krankheitsverlauf in Bezug auf Rezidive .....	75
Abbildung 26: Rezidivinzidenz nach DLI.....	76
Abbildung 27: Anteil der Rezidive nach DLI-Indikationen getrennt .....	77
Abbildung 28: Rezidivanteil nach Diagnosen getrennt .....	77
Abbildung 29: Balkendiagramm T-Zell-Depletion und Rezidiv nach DLI.....	78
Abbildung 30: Rezidivanteil nach TCD .....	80
Abbildung 31: Balkendiagramm Remissionsstatus bei DLI und Rezidiv nach DLI .....	80
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der Rezidivpatienten nach DLI-Gabe .....	81
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum OS des Abstands zwischen Tx und Rezidiv.	82



Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der chronischen GvHD .....	85
Abbildung 35: Balkendiagramm GvHD und CD8-Depletion .....	86
Abbildung 36: Balkendiagramm aGvHD und CD8-Depletion .....	86
Abbildung 37: KMK zum OS bei prophylaktischer DLI und aGvHD (n = 45).....	87
Abbildung 38: Balkendiagramm zur DLI-Indikation und GvHD-Anteil .....	88
Abbildung 39: GvHD-Anteil nach Dosis 1. DLI .....	88
Abbildung 40: Rezidivanteil nach DLI von Patienten mit und ohne GvHD .....	89
Abbildung 41: Verteilung des Gesamtüberlebens .....	90
Abbildung 42: Verteilung der Todesursachen (n = 75) .....	91
Abbildung 43: Balkendiagramm Todesursachen und T-Zell-Depletion .....	92
Abbildung 44: Balkendiagramm Todesursache und CD8-Depletion .....	92
Abbildung 45: Balkendiagramm Todesursache und DLI-Indikation (n = 150).....	93

### 3. Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: DLI-Ansprechen Rezidiv nach Kolb (16) und NCI Relapse Workshop (137)	33
Tabelle 2: Patiententabelle (N = 153)	39
Tabelle 3: Risikokategorisierung	45
Tabelle 4: Konditionierungsschemata (90, 102)	47
Tabelle 5: Extremwerte des Beobachtungszeitraumes	53
Tabelle 6: Kreuztabelle Konditionierung und DLI-Indikation	61
Tabelle 7: Kreuztabelle über den Zusammenhang zwischen TCD und GvHD	63
Tabelle 8: Mittelwerte für die Überlebenszeit für die DLI-Indikationen	66
Tabelle 9: Verteilung der DLI-Indikation nach Zeit zwischen Tx und DLI	67
Tabelle 10: Kreuztabelle DLI-Indikation und Dosis 1. DLI	69
Tabelle 11: Kreuztabelle zu DLI-Indikation und CD8-Depletion	70
Tabelle 12: Kreuztabelle DLI-Indikation und Remissionsstatus bei DLI-Gabe	72
Tabelle 13: Kreuztabelle DLI-Indikation und Rezidiv nach DLI	74
Tabelle 14: Kreuztabelle TCD, Rezidiv nach DLI und DLI-Indikation	79
Tabelle 15: 3-Jahres-OS Zeit zwischen DLI und Rezidiv nach Grunderkrankungen	83
Tabelle 16: 3-Jahres-OS für Zeit zwischen DLI und Rezidiv für die DLI-Indikationen getrennt (N =150)	84
Tabelle 17: Kreuztabelle Todesursache und DLI-Indikation (n = 150)	93
Tabelle 18: Ergebnisse Cox-Regression für das OS (n = 150)	94
Tabelle 19: Ergebnisse Cox-Regression für Einflüsse auf Rezidivinzidenz	95

## 4. Einleitung

---

Die Transplantation von allogenen hämatopoetischen Stammzellen stellt eine kurative Behandlungsoption für Patienten mit sowohl überwiegend hämatologischen als auch nicht-hämatologischen Grunderkrankungen dar. Die hämatologischen Indikationen der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) reichen von aplastischer Anämie, myelodysplastischen Syndromen, über Lymphome bis hin zu akuten Leukämien. Bei aggressiven Leukämieformen, die sich refraktär gegenüber einer Chemotherapie zeigen, ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) derzeit sogar die einzig potenziell kurative Behandlungsoption (1, 2).

Bei einer allogenen HSZT werden hämatopoetische Stammzellen von einem gesunden Spender auf einen erkrankten Empfänger übertragen. Dabei werden verschiedene Konditionierungsschemata zur Vorbereitung des Empfängers auf eine Transplantation angewendet, die sich in Intensität und Applikationsform je nach Grunderkrankung unterscheiden. Die primär eingesetzte Hochdosischemotherapie und/oder Ganzkörperbestrahlung hat dabei zum Ziel die malignen, krankheitsverursachenden Zellen des Knochenmarks zu beseitigen und einer Transplantatabstoßung durch Zellen des Empfänger-Immunsystems vorzubeugen. Damit wird das Knochenmark des Empfängers auf die Besiedlung mit neuen hämatopoetischen Stammzellen des Spenders vorbereitet (3). Bis zur Rekonstruktion des Knochenmarks benötigt der Patient als funktionellen Ersatz des sich im Aufbau befindlichen Spender-Knochenmarks eine Versorgung mit Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen sowie eine antimikrobielle Therapie.

Seit den 1980er Jahren gilt die Blutstammzelltransplantation als etabliertes Verfahren, das durch stetige Anpassungen, Zugewinne und Weiterentwicklungen gekennzeichnet ist (4, 5). Bei einigen Patienten, die beispielsweise durch ihr hohes Alter oder Komorbiditäten keine Hochdosischemotherapie zur Transplantation erhalten können, hat sich die dosisreduzierte Chemotherapie (RIC) als enormer Fortschritt hinsichtlich der Verträglichkeit einer SZT etabliert, jedoch mit dem Nachteil einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit (6). Um diesem Problem entgegenzuwirken, entstand die Überlegung, das neue Immunsystem von Patienten mit RIC durch eine Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) zu stärken und so Rezidiven mit dem Graft-versus-Leukemia-Effekt der DLI vorzubeugen. Als Nachteil dieser DLI-Gaben stellte sich wiederum das erhöhte Auftreten einer Abstoßungsreaktion, der GvHD (Graft-versus-Host-Disease), heraus, welche eine Reaktion des Spenderimmunsystems gegen gesundes Patientengewebe (z. B. die Haut) beschreibt (7-9).

DLI werden heute, neben der oben genannten präventiven (prophylaktischen) Indikation im Rahmen einer dosisreduzierten Konditionierung, auch therapeutisch im Rezidiv nach SZT, bei molekular detektierbarem drohendem Rezidiv (MRD) oder im Zustand des gemischten Chimärismus verwendet (präemptive DLI). Vom gemischten Chimärismus spricht man, wenn im Knochenmark des Patienten nicht ausschließlich das neue, sondern auch das alte Blutbildungssystem gleichzeitig aktiv sind.

In Studien von Yan et al. und auch Broen et al. konnte gezeigt werden, dass es durch den Einsatz einer DLI zu einer Reduktion von Strahlen- und Chemotherapie in der Behandlung kam, wodurch sich das wachsende Einsatzgebiet der DLI erklären lässt (10-13).

Diese Arbeit betrachtet in explorativer Intention Patienten mit unterschiedlicher hämatologischer Grunderkrankung, die zwischen 01.01.2005 und 28.10.2016 DLI aus verschiedener Indikation an der Universitätsmedizin Mainz erhalten haben. Die Patienten werden untereinander hinsichtlich Gesamtüberleben, Rezidivanteil, Non-Relapse-Mortality und dem Auftreten von GvHD verglichen. Zudem werden die Ergebnisse dieser Arbeit unter Einbezug bestehender Literatur diskutiert. Ziel ist es Patientengruppen herauszuarbeiten, die bestmöglich von einer DLI profitieren können oder die ein besonderes Risiko haben nicht von einer DLI zu profitieren, um daraus Forschungsansätze für zukünftige Studien abzuleiten.

## **5. Literaturdiskussion**

---

### **Die hämatopoetische Stammzelle**

Als Stammzellen bezeichnet man Zellen, die sich gleichzeitig reproduzieren (Produktion identischer Nachkommen) und differenzieren (Produktion ausgereifter, spezialisierter Nachkommen) können (14). Die hämatopoetische Stammzelle ist eine pluripotente Stammzelle, die in der Lage ist, alle zellulären Bestandteile des Blutes zu generieren und durch Replikation den Stammzellpool zu erhalten (15, 16).

Da die zellulären Bestandteile des Blutes nur eine begrenzte Lebensdauer haben, werden beim Erwachsenen aus der hämatopoetischen Stammzelle täglich mehrere Milliarden reifer Blutzellen im Knochenmark neu gebildet. Es entstehen spezialisierte Vorläuferzellen, welche sich zytokininduziert zu den reifen Blutzellen (Leukozyten, Lymphozyten, Erythrozyten und Thrombozyten) differenzieren (14, 17-19). Die Leukozyten und Lymphozyten sind dabei wichtige Bestandteile des Immunsystems, Erythrozyten versorgen die Zellen mit Sauerstoff und Thrombozyten sind an der Blutgerinnung beteiligt (20). Diese verschiedenen Funktionen der Zellbestandteile des Blutes machen deutlich, welche wichtige Rolle funktionierende hämatopoetische Stammzellen als Ursprung von zellulären Blutbestandteilen haben (21).

Die Quantifizierung und Isolation von hämatopoetischen Stammzellen gelingt in der klinischen Praxis durch die Immunphänotypisierung von Oberflächenmerkmalen der Zellen. Der Oberflächenmarker CD34, der vor 30 Jahren entdeckt wurde, dient in der klinischen Praxis der Selektion von hämatopoetischen Stammzellen (22). Bei einer Stammzelltransplantation werden hämatopoetische Stammzellen eines Spenders auf einen Empfänger transplantiert. Die Qualität des Transplantats hängt dabei von der Anzahl der hämatopoetischen Stammzellen im Transplantat ab (23). Die Gewinnung dieser ist aus Knochenmark, peripherem Blut und Nabelschnurblut möglich (24).

### **5.1 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Bei einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation werden Stammzellen in einer intravenösen Transfusion übertragen, um das Knochenmark des Patienten nach einer Aplasiephase zu regenerieren (25). Seit 1980 ist die Stammzelltransplantation ein etabliertes Verfahren in der Behandlung von hämatologischen und zunehmend auch nicht-hämatologischen Erkrankungen, das einem ständigem Fortschritt unterliegt (4). Im folgenden Kapitel soll auf den heutigen Forschungsstand und die stetige Entwicklung

der Stammzelltransplantation eingegangen werden. Der Fokus liegt, entsprechend dem zugrunde liegenden Patientenkollektiv, auf der allogenen Stammzelltransplantation.

### 5.1.1 Formen der Stammzelltransplantation

Je nach Herkunft der hämatopoetischen Stammzellen kann man zwischen autologer und allogener Stammzelltransplantation unterscheiden.

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden Patienten eigene hämatopoetische Stammzellen verabreicht, die vor einer myelotoxischen Behandlung gesammelt wurden, um die Phase einer Knochenmarksaplasie zu verkürzen. Vorteile dieser Art der SZT sind die stetige Verfügbarkeit des Spenders, also des Patienten selbst, sowie die fehlenden immunologischen Komplikationen im Sinne einer Abstoßung (26). Problematisch an der autologen Stammzelltransplantation ist, dass das Transplantat bei einer hämatologischen Grunderkrankung durch Tumorzellen verunreinigt sein kann und so zu einem autolog induzierten Rezidiv führen kann (25). Versuche der Aufreinigung des Transplantates in vitro zeigten bisher wenig klinischen Erfolg (27). Die in vivo Aufbereitung durch den CD20-Antikörper Rituximab bei Lymphomen erzielte hingegen mehr Fortschritte (28, 29).

Eine Grenze der autologen SZT ergibt sich aus dem fehlenden Graft-versus-Leukemia-(GvL) bzw. Graft-versus-Malignancy (GvM) -Effekt. Dieser lässt sich nur bei allogenen Stammzelltransplantationen finden, bei denen ein Patient hämatopoetische Stammzellen eines gesunden Fremd- oder Familienspenders nach myelotoxischer Behandlung bekommt. Die aus dem Transplantat generierten T-Zellen richten sich beim GvL-Effekt gegen verbliebene Leukämiezellen des Empfängers und sichern so die langfristige Remission der Grunderkrankung (30-32). Als Nachteil der allogenen SZT sind die immunologischen Komplikationen wie GvHD und die Suche des passenden Spenders zu sehen (33).

### 5.1.2 Geschichte und Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation

1957 beschrieben Thomas et al. die erste erfolgreiche allogene Stammzelltransplantation am Menschen nach Ganzkörperbestrahlung (34). Antrieb für die Entwicklung dieses Verfahrens war die Behandlung von Patienten mit geschädigter Blutbildung nach Strahlenbelastung durch Atombombenabwürfe im Zweiten Weltkrieg. Obwohl sich 1957 nur geringe Nebenwirkungen bei der SZT zeigten, überlebten nur Patienten, die das Transplantat von einem eineiigen Zwilling erhalten hatten (35). In den folgenden Jahren wurde nachgewiesen, dass die Immunzellen des Spenders eine

Reaktion im Empfänger auslösen konnten, die erst als Wasting-Syndrom (36) und später als Graft-versus-Host-Erkrankung (37) bezeichnet wurde. Zudem zeigte sich die Bedeutung der humanen Leukozytenantigene (HLA), der Immunsuppression und weiterer supportiver Maßnahmen für eine erfolgreiche Stammzelltransplantation (38). Durch diese und zahlreiche weitere Entwicklungen konnte die Stammzelltransplantation bis in die 1980er Jahre zu einem etablierten Verfahren für die Therapie von malignen und benignen Erkrankungen des Knochenmarks werden. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland laut Deutschem Register für Stammzelltransplantation über 6000 Stammzelltransplantationen vorgenommen, mit steigender Tendenz (39). Weiterhin wurden Daten erzeugt, die Stammzellquellen, HLA-Übereinstimmungen, Konditionierungsarten und die Gabe von Spenderlymphozyten vergleichen und so die Entwicklung und Verwendung der Stammzelltransplantation weiter vorantreiben konnten (4, 24).

### 5.1.3 Stammzellquellen

Hämatopoetische Stammzellen für eine Stammzelltransplantation lassen sich aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut gewinnen (24).

Bei der Gewinnung aus Knochenmark wird durch Punktion und Aspiration im hinteren Beckenkamm versucht 10-20 ml Knochenmark-Blut-Gemisch pro Kilogramm Spendergewicht zu gewinnen und nach Aufreinigung dem Empfänger zu übertragen (24). Bei Stammzellen, die aus Knochenmark gewonnen wurden, ist keine Vorbehandlung mit Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) nötig und es wurde in der multizentrischen BMT-CTN-Studie ein vermindertes Auftreten von chronischer GvHD gegenüber peripheren Blutstammzellen (PBSZ) nachgewiesen (40). Zur Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen aus dem peripheren Blut wird der Spender mit G-CSF behandelt, welches die Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut mobilisieren soll. Nach ca. fünf Tagen wird durch Leukapherese das Stammzellprodukt aus dem Blut des Spenders generiert (41). Dabei wird für eine autologe Transplantation eine minimale Dosis von  $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg KG benötigt, für eine allogene Transplantation ca. die doppelte Zellanzahl. Sollte die Zellzahl nach der ersten Leukapherese nicht ausreichen, kann eine weitere Apherese angeschlossen werden (14, 24). Heutzutage wird die überwiegende Anzahl von Stammzelltransplantationen mit PBSZ durchgeführt (39). Grund dafür ist einerseits die höhere Anzahl von hämatopoetischen Stammzellen in Transplantaten, die aus peripherem Blut gewonnen wurden, andererseits zeigten sich bei aggressiven

Erkrankungen nach Verwendung von PBSZ weniger Rezidive (42). Weiterhin gibt es Hinweise, dass es nach Verwendung von PBSZ zum schnelleren Anwachsen des Transplantats (Engraftment) kam, was zu weniger Infektionen und dadurch zu einer geringeren Mortalität führt (43). Nachteilig bei PBSZ ist jedoch der erhöhte Anteil von T-Zellen im Transplantat, die laut Literatur zu einer erhöhten Inzidenz von GvHD führen (40, 44).

Auch aus Nabelschnur- und Plazentarestblut lassen sich hämatopoetische Stammzellen gewinnen. Diese Methode der Stammzellgewinnung stellt besonders für Patienten ohne HLA-identen Spender eine Alternative dar. Zudem zeigten sich weniger Fälle chronischer GvHD nach Transplantation von Nabelschnurstammzellen. Nachteil dieser Methode ist die geringere Anzahl an Stammzellen im Transplantat, was gerade bei Erwachsenen die Anwendung mehrerer Produkte und erhöhten Transplantationsaufwand nötig machen kann (45-47).

#### 5.1.4 Indikationen für die allogene Stammzelltransplantation

Grundsätzlich stellt die allogene Stammzelltransplantation eine Behandlungsoption dar, wenn eine Heilung durch etablierte Therapieformen wie Chemotherapie oder Bestrahlung nicht mehr möglich oder unwahrscheinlich ist. Für jeden Patienten ist die Indikationsstellung abhängig von individuellen Faktoren wie Alter, Aggressivität der Grunderkrankung, Nebenerkrankungen, Remissionsstatus und Spenderkompatibilität, da diese Faktoren die Morbidität und Mortalität einer Transplantation entscheidend beeinflussen. Bei Patienten, für die eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht käme, sollte in jedem Fall eine frühe Spendersuche eingeleitet werden, um genügend Zeit zur optimalen Spenderauswahl und eine frühzeitige Vorbereitung zur Transplantation gewährleisten zu können. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der häufigsten Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation laut Deutschem Register für Stammzelltransplantation im Jahr 2016 (39).



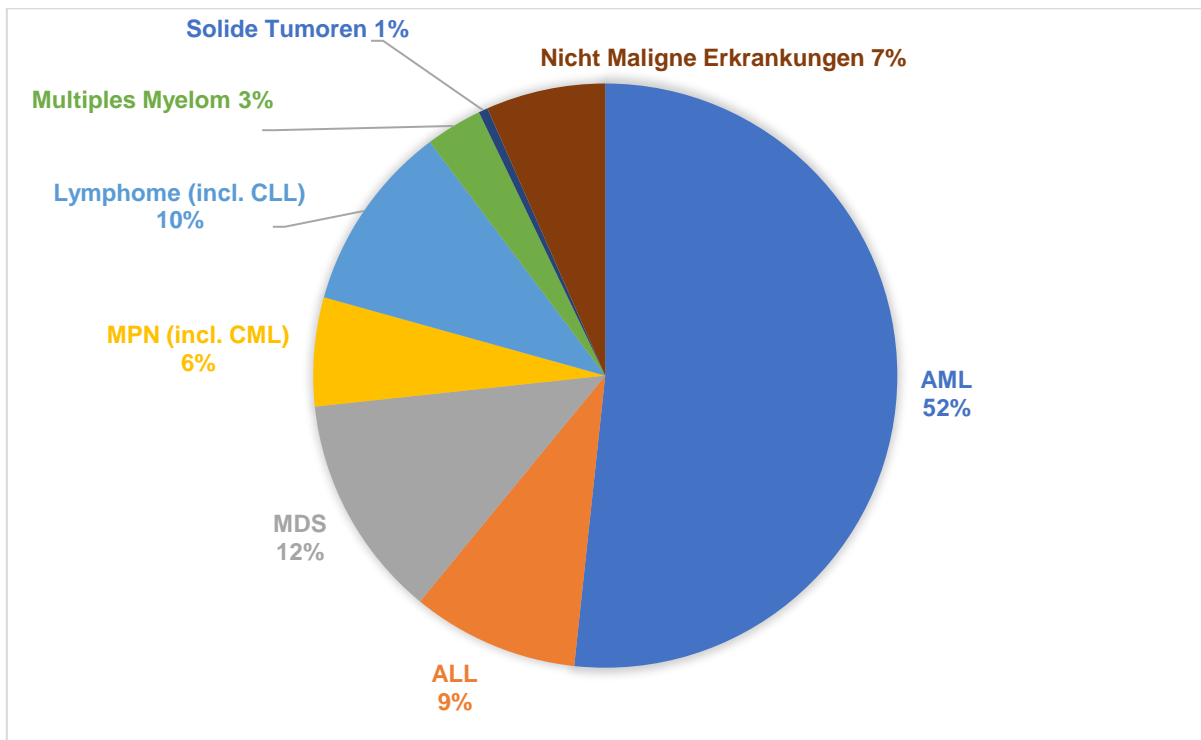


Abbildung 1: Verteilung der Indikationen für allogene SZT 2016 nach DRST (39)

Der größte Teil der Stammzelltransplantationen wird mit über 90 % im Bereich der malignen hämatologischen Erkrankungen verabreicht. Zunehmend wurden in den letzten Jahren auch solide Tumoren und nicht maligne Erkrankungen mit einer Stammzelltransplantation versucht zu therapieren (48).

Nachfolgend werden aus Gründen der Übersichtlichkeit noch einmal die Indikationen der Stammzelltransplantation nach Grunderkrankung getrennt beleuchtet. Dabei wird ein Fokus auf die später in der Arbeit untersuchten Grunderkrankungen gelegt.

#### 5.1.4.1 Akute myeloische Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine heterogene Gruppe klonaler Erkrankungen mit Transformation der frühen myeloischen Vorläuferzellen (49). Sie ist die häufigste akute Leukämie des Erwachsenenalters mit einem Häufigkeitsgipfel um das 65. Lebensjahr (50-52). Eine allogene SZT als kurative Therapie kommt bei der AML abhängig vom Risikoprofil der Erkrankung, der erreichten Remission und Spenderkompatibilität in Betracht. Besonders für Patienten mit intermediärem und hohem Risikoprofil nach European LeukemiaNet (ELN)-Klassifikation (53) in erster kompletter Remission (CR), Patienten mit erst spät im Therapieverlauf einsetzender CR oder rezidivierenden und refraktären Erkrankungen stellt die SZT eine kurative Therapieoption dar (54). 2009 konnten Gratwohl et al. den steigenden Einsatz allogener

Stammzelltransplantation und abnehmende Zahlen für die autologe SZT bei AML in den Jahren 1990 bis 2007 zeigen (55). Als Stammzellquelle für AML-Patienten werden heute überwiegend PBSZ genutzt, da sich die Rezidivrate gegenüber Stammzellen aus Knochenmark geringer präsentierte (42). Auch die dosisreduzierte Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation stellt mittlerweile eine gute Option für AML-Patienten höheren Alters oder mit Komorbiditäten dar, wodurch das Indikationsspektrum der allogenen Stammzelltransplantation erneut vergrößert wurde (6, 56).

Ein wichtiger pathophysiologischer Aspekt bei Patienten mit einer AML ist die chromosomale Aberration, auf welche die übermäßige Proliferation klonaler myeloischer Zellen zurückzuführen ist. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Subklone mit verschiedenen chromosomalen Aberrationen im Krankheitsverlauf innerhalb eines Patienten auftreten können (57). Dazu zählt die aktivierende FLT3-Mutation, die als mutierte Tyrosinkinase eine Aktivierung von Wachstumssignalen in hämatopoetischen Stammzellen erzeugt. Die FLT3-Mutation ist mitbeteiligt an der Prognose des Patienten (58) und daher auch Teil der ELN-Klassifikation zur Risikobewertung einer AML-Erkrankung (53). Besonders in Korrespondenz mit dem NPM1-Status, einem Gen, das ebenfalls in der Pathogenese der AML beteiligt ist, beeinflusst der FLT3-Status den Krankheitsverlauf. Es konnte von Schlenk et al. 2008 gezeigt werden, dass dieser einen Einfluss auf das Therapieansprechen und Überleben zu haben scheinen (58, 59). Neben vielen weiteren molekularbiologischen Markern ist das Vorkommen einer aktivierenden FLT3-Mutation als prognostisch ungünstig zu werten (60). Mittlerweile gehört es zur Standardtherapie bei AML-Patienten, bei bestimmten Formen der FLT3-Mutation, wie zum Beispiel FLT3-ITD und FLT3-TKD, einen FLT3-Inhibitor wie Midostaurin zu verabreichen (61). Durch diese FLT3-Inhibitoren können gewisse Stoffwechselwege der Tumorzelle unterbrochen werden, die zu einem verminderten Wachstum und daraus folgend zum Zelltod führen. Durch die Fortentwicklung dieser targeted-Therapie spezieller Zielmoleküle ist in Zukunft damit zu rechnen, dass vermeintlich prognostisch ungünstige Mutationen immer weiter ausgeglichen werden können (61).

#### *5.1.4.2 Akute Lymphatische Leukämie*

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine heterogene Gruppe hämatologischer Neoplasien der lymphatischen Zellreihe mit Transformation der lymphatischen Vorläuferzelle, Ausreifungsstörung und klonaler Expansion (62). In 80 % der Fälle kommt die ALL im Kindesalter mit einem Häufigkeitsgipfel um das 4. Lebensjahr vor. Im

Erwachsenenalter sind nur 20 % der akuten Leukämien auf die lymphatische Zellreihe zurückzuführen, der Häufigkeitsgipfel liegt hier um das 80. Lebensjahr (62). Neben Polychemotherapie kommt bei ALL in der Postremissionsphase die Stammzelltransplantation abhängig vom individuellen Risikoprofil (Alter, ALL-Subtyp, initiale Leukozytenzahl), der Molekulargenetik (BRC-ABL-Status), der Remission, dem Nachweis von MRD und der Spenderkompatibilität in Frage. Besonders Standard- und Hochrisiko-Patienten in erster CR, Patienten in der zweiten CR, sowie Patienten im Rezidiv oder bei refraktärer Erkrankung kommen für eine SZT in Betracht (54, 63-65). Zusammenfassend ist die allogene SZT eine sehr wirksame Therapie bei ALL-Patienten in der Postremissionsphase und mit hohem Rückfallrisiko (54).

#### *5.1.4.3 Myelodysplastische Syndrome*

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) sind eine klonale Erkrankung mit Transformation einer frühen hämatopoetischen Vorläuferzelle (Stammzelle) und führen zur Störung von Proliferation, Differenzierung und Apoptose meist mehrerer Zellreihen (Granulo-, Erythro- und Thrombopoese) (66). Das MDS ist mit Inzidenz von ca. 4–5/100.000 Einwohner pro Jahr eine der häufigsten hämatologischen Erkrankungen. Die Inzidenz ist mit zunehmendem Alter steigend, mit einem Häufigkeitsgipfel > 60. Lebensjahr (67). Anhand des IPSS- oder IPSS+-Risikoscores (68), der WHO-Klassifikation und des Alters kann eine allogene Stammzelltransplantation als kurative Therapie erwogen werden. Dabei profitieren besonders Patienten mit IPSS-Stadium „intermediär-II“ und „hochrisiko“ von einer Transplantation zum Zeitpunkt der Diagnose. Bei Patienten der „niedrig“- und „intermediär-I“-Risikogruppe nach IPSS hingegen wurde das beste Ergebnis bei Transplantation im Progress der MDS erzielt (69, 70). Insbesondere bei älteren Patienten stellt die dosisreduzierte Konditionierung eine gute Therapiealternative zur myeloablativen Konditionierung dar (71, 72).

#### *5.1.4.4 Myeloproliferative Neoplasien*

Die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) sind eine Gruppe klonaler hämatopoetischer Stammzellerkrankungen mit Veränderungen der myeloischen Zellreihe. Nach WHO 2016 umfasst der Begriff MPN folgende Erkrankungen: chronische myeloische Leukämie (CML), chronische Neutrophilenleukämie, Polycythaemia vera (PV), primäre Myelofibrose (PMF), essentielle Thrombozythämie (ET), chronische Eosinophilenleukämie, not otherwise specified und myeloproliferative Neoplasien unklassifizierbar (73). Übergänge zwischen den einzelnen Formen der MPN sowie zu

den MDS sind möglich. CML, PV und ET können nach längerem Verlauf in eine sekundäre Myelofibrose münden. Zudem haben alle MPN ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AML. MPN sind überwiegend Erkrankungen des höheren Lebensalters, die häufigsten Entitäten sind die PMF, PV und ET (74). Primäre Therapieansätze sind die supportive Therapie mit Hydroxycarbamid oder Interferon-alpha zur Reduktion von Krankheitssymptomen. Daneben rücken targeted therapies wie der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib oder der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib in den Vordergrund, da durch diese eine langjährige Krankheitsremission erzielt werden kann. Neben den überwiegend palliativen Therapieansätzen ist die allogene Stammzelltransplantation besonders bei ungünstiger Risikoklassifikation oder Versagen der Tyrosinkinaseinhibitortherapie bislang die einzig kurative Therapieform (75, 76). Häufigste Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation ist die PMF oder die aus einer PV oder ET hervorgegangene Myelofibrose (Post-ET/PV-Myelofibrose) mit Intermediär- oder Hochrisiko-DIPSS-Score (77). Auch hier ist die Wahl des optimalen Transplantationszeitpunktes in Abhängigkeit zur vorliegenden Risikokonstellation des Patienten von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg (78, 79).

#### *5.1.4.5 Lymphome*

Lymphome sind eine heterogene Gruppe von neoplastischen Erkrankungen, die aus einer malignen Transformation einer Zelle des lymphatischen Systems entstehen. Man teilt sie anhand des histologischen Nachweises von Hodgkin-Zellen in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) ein. Weiterhin kann man die NHL anhand ihrer Ursprungszelle (B-Lymphozyt oder T-Lymphozyt) und ihrer Malignität (indolent oder aggressiv) weiter klassifizieren. Eine bekannte Unterform des indolenten NHL ist beispielsweise die CLL (80). Durch die Heterogenität der Lymphome wird in Abhängigkeit vom Subtyp sehr unterschiedlich therapiert. Grob zusammenfassend kann man sowohl bei Hodgkin- als auch bei NHL die konventionelle Chemotherapie als Standardtherapie bezeichnen. Im ersten Rezidiv würde man eine autologe Stammzelltransplantation erwägen (81). Allogene Stammzelltransplantationen wären im Falle weiterer Rezidive oder besonderer individueller Höchsttrisikokonstellationen, wie z.B. frühen Rezidiven innerhalb eines Jahres nach Therapie-Ende, in Erwägung zu ziehen (48).

#### *5.1.4.6 Multiples Myelom*

Das multiple Myelom (MM) ist ein indolentes NHL mit klonaler Expansion terminal differenzierter B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen. Eine solitäre Myelommanifestation wird als Plasmozytom bezeichnet. Das MM ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, das mediane Erkrankungsalter liegt um das 70. Lebensjahr (82). Ergibt sich nach den SLIM-CRAB-Kriterien der International Myeloma Working Group eine Behandlungsindikation, besteht die Standardtherapie des MM nach Induktionstherapien für junge Patienten aus einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Bei Patienten mit Hochrisikokonstellation oder Rezidiv nach Standardtherapie kann jedoch eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden (83).

#### *5.1.4.7 Sonstige Indikationen für Stammzelltransplantationen*

Weitere Indikationen für eine Stammzelltransplantation können zudem nicht-maligne hämatologische Erkrankungen wie die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (84) oder die schwere aplastische Anämie (SAA) (85) sein. Auch solide Tumoren wie Mammakarzinome oder Keimzelltumoren werden zunehmend in Studien mit allogener Stammzelltransplantation behandelt (86).

#### *5.1.5 Allgemeine Durchführung einer Stammzelltransplantation*

Wurde bei einem Patienten die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation durch das Behandlungsteam gestellt, ist die gute Kommunikation zum Transplantationszentrum von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche SZT. Die frühe Einleitung der Suche eines geeigneten Spenders, besonders eines geeigneten Fremdspenders, kann dabei wertvolle Zeit bis zur Durchführung der Transplantation sparen und sollte daher angestrebt werden (33). Ist ein passender Spender gefunden, folgen umfassende Vorbereitungsuntersuchungen von Spender und Empfänger, meist anhand von Checklisten, um einen optimalen Ablauf der Transplantation zu gewährleisten (87). Die Aufklärungsgespräche mit den Patienten, die den Fokus auf Verhaltensregeln für den stationären und poststationären Ablauf legen, sind von großer Bedeutung für die erfolgreiche allogene Stammzelltransplantation (87).

Zur Vorbereitung auf die Stammzelltransplantation erhält der Patient eine Induktionstherapie. Diese soll den Patienten nach Möglichkeit in eine komplette Remission seiner Grunderkrankung bringen, da bei einer Transplantation in CR ein geringeres Rezidivrisiko nachgewiesen werden konnte (88, 89). Nach der

Induktionstherapie schließt sich eine Konditionierungstherapie an. Klassischerweise besteht die Konditionierung aus einer Hochdosischemotherapie und eventuell zusätzlicher Ganzkörperbestrahlung (33). Je nach Konstitution des Patienten und Aggressivität der Grunderkrankung kann die Intensität der Konditionierung angepasst werden. Ziele der Konditionierungstherapie sind die Induktion einer Immunsuppression beim Empfänger, um das schnelle Anwachsen des Transplantates (Engraftment) zu sichern und ein primäres Versagen des Transplantats (graft failure) zu verhindern (3, 90). Zudem erhofft man sich durch die Konditionierung eine anti-leukämische Wirksamkeit, um möglichst viele maligne Zellen zu eliminieren. Auch die Induktion einer Myeloablation, um Platz für die transplantierten Spenderstammzellen im Knochenmark zu schaffen, ist ein weiteres Ziel der Konditionierungstherapie (3, 90). Studien konnten jedoch zeigen, dass der wesentliche anti-leukämische Effekt durch Spender-T-Zellen („Graft-versus-Leukemia“-Effekt) induziert wird. Daher ist eine Myeloablation durch maximale Hochdosischemotherapie nicht zwingend für ein erfolgreiches Engraftment erforderlich (30-32).

Die Transplantation der gesunden Spenderzellen aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut erfolgt durch intravenöse Infusion. Die Stammzellen siedeln sich dann selbstständig in den Knochenmarksnischen des Patienten an. Bis zur Rekonstruktion des Knochenmarks benötigt der Patient zur Überbrückung der Knochenmarksaplasie die Versorgung mit Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen, sowie eine antimikrobielle Therapie. Die Rekonstitution des Knochenmarks lässt sich anhand des Anstieges der verschiedenen Zellen im peripheren Blut nachweisen. Je nach Vorbehandlung, Stammzellquelle und Grunderkrankungen lässt sich als erstes Zeichen der hämatologischen Rekonstitution ein Anstieg der Granulozyten zwischen Tag 14 und 28 nach der Transplantation feststellen (33, 91).

Die Behandlung nach allogener Stammzelltransplantation widmet sich unter anderem der Prophylaxe und Therapie einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Die aktiven T-Lymphozyten des Spenders richten sich dabei gegen den Empfängerorganismus (Haut, Darm, Lunge) und lösen eine entzündliche Abwehrreaktion aus. Durch effiziente, speziell angepasste Immunsuppression, zum Beispiel mittels Cyclosporin A oder Methotrexat, soll diesem Mechanismus vorgebeugt werden (92, 93).

Weiterhin erfolgen in der Nachsorge regelmäßige Chimärismuskontrollen. Dabei wird der Spenderanteil an der Hämatopoese des Patienten bestimmt, um ein Transplantatversagen oder ein Rezidiv frühzeitig zu detektieren, und gegebenenfalls mit einer präemptiven Immuntherapie wieder kompletten Chimärismus zu erzielen (94).

Trotz positiver Entwicklung in der Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation mit Verlängerung des Überlebens und Senkung der therapieassoziierten Mortalitätsrate (TRM) ist der individuelle Erfolg der Transplantation noch immer durch Rezidive, GvHD und Infektionen gefährdet (95). Die umfassende Erläuterung dieser Haupttodesursachen erfolgt in Kapitel 5.1.8.

#### 5.1.6 Spenderauswahl und HLA-System

Die Spendersuche beginnt gemäß der Leitlinie der DAG-KBT im engeren Familienumfeld bei den Geschwistern (96). Ergibt sich hier kein passender Spender, sollte ein geeigneter Fremdspender in nationalen und internationalen Spenderregistern ausfindig gemacht werden. Wird auch dort kein unverwandter passender Spender gefunden, kann je nach Erkrankungsrisiko eine Transplantation von Nabelschnurstammzellen, einem Fremdspender mit geringerer Übereinstimmung oder auch die haploidente Transplantation durch Eltern oder Kinder in Erwägung gezogen werden (97).

Die besten Ergebnisse erzielt die allogene Stammzelltransplantation, wenn Spender und Empfänger bezüglich ihrer Humanen Leukozyten-Antigen(HLA)-Merkmale identisch sind (96). HLA-Merkmale sind als Teil des Major Histocompatibility Complex (MHC) an der Aufgabe des Immunsystems beteiligt Eigen- und Fremdgewebe voneinander zu unterscheiden (98). Die fünf wichtigsten HLA-Merkmale in der Stammzelltransplantation sind HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1. Bei jedem Individuum liegen sowohl eine mütterliche als auch eine väterliche Genkopie vor, was bei 5 HLA-Merkmalen 10 zu untersuchende Allele ergibt, die im optimalen Fall alle übereinstimmen, sodass man von einem „10/10 match“ spricht (99). Bei Geschwistern ergeben sich also drei Möglichkeiten der HLA-Übereinstimmung: HLA-ident (mütterliche und väterliche Genkopie stimmen überein), HLA-haploident (entweder die mütterliche oder väterliche Kopie stimmt überein) oder HLA-nichtident (kein HLA-Haplotyp stimmt überein) (99). Sollte es keinen passenden oder tauglichen Familienspender geben, wird auf die unverwandte Spendersuche zurückgegriffen. Bei Fremdspendern können sich die HLA-Merkmale noch weiter unterscheiden, da über 100 verschiedene Varianten der unterschiedlichen HLA-Merkmale vorkommen. Es werden Fremdspender mit 10/10 oder 9/10 Match bevorzugt (96). Findet sich kein passender Fremdspender mit hoher HLA-Übereinstimmung, werden alternative Spender oder andere Transplantatquellen in Betracht gezogen. Es kommen haploidente verwandte Spender, HSZ aus Nabelschnurblutbanken oder unverwandte Spender mit einem 8/10 Match in Frage (96).

Bei einer HSZT von einem haploidenten Spender zeigte sich die T-Zell-Depletion (T-cell-depletion, TCD), beispielsweise mit Antithymozytenglobulin (ATG) oder Alemtuzumab, erfolgreich (100, 101).

#### 5.1.7 Konditionierungstherapie

Wie bereits in Kapitel 5.1.5 dargestellt, versteht man unter der Konditionierungstherapie die der Stammzelltransplantation vorgeschaltete Chemo- und/oder Strahlentherapie. Klassischerweise ist dies eine myeloablative Hochdosischemotherapie mit evtl. zusätzlicher Ganzkörperbestrahlung (90).

In den aktuellen Leitlinien der DAG-KBT werden derzeit drei wichtige Ziele der Konditionierungstherapie formuliert (72). Einerseits soll die Konditionierung die Induktion einer Immunsuppression durch Zerstörung der immunologischen Effektorzellen beim Empfänger bewirken, um das Engraftment zu sichern. Andererseits erhofft man sich durch die Konditionierung eine anti-leukämische Wirksamkeit, um möglichst viele maligne Zellen zu eliminieren. Zuletzt ist auch die Myeloablation wichtig, um Platz für die transplantierten Spenderstammzellen im Knochenmark zu schaffen (90).

Je nach Konstitution des Patienten, Aggressivität der Grunderkrankung und Rezidivrisiko kann die Intensität der Konditionierung angepasst werden. Seit 2009 werden nach Bacigalupo et al. myeloablative (myeloablative conditioning, MAC), nicht-myeloablative (NMA) und dosisreduzierte (reduced intensity conditioning, RIC) Konditionierung unterschieden (102). Die Definitionen richten sich nach der Dauer der Zytopenie und der Notwendigkeit eines Stammzelltransfers zur Rekonstitution der Blutbildung. MAC führen zu einer irreversiblen Zytopenie mit sich zwingend anschließendem Stammzelltransfer. NMA lösen eine kurze Zytopenie aus und könnten auch ohne Stammzelltransfer angewendet werden, es sollte zur spontanen Rekonstitution des Knochenmarks mit autologer Blutbildung kommen. RIC passen zu keiner der beiden anderen Kategorien, es kann zu einer Zytopenie variabler Dauer kommen, die nicht zwingend irreversibel sein muss. Daher sollte sich ein Stammzelltransfer anschließen. Je nach angewendeten Substanzen, Dosen und Kombinationen lassen sich die herkömmlichen Konditionierungsregime diesen drei Kategorien zuteilen (3, 102).

Kombinationen, die klassischerweise für eine MAC verwendet werden, sind Cyclophosphamid (CY) und TBI (total body irradiation) sowie CY und Busulfan (BU). Zudem werden zusätzlich Chemotherapeutika wie Melphalan (MEL), Thiotepa (THIO) und Etoposid (VP16) und Dimethylbusulfan eingesetzt. Auch die zusätzliche



Kombination mit ATG zur T-Zell-Depletion als GvHD-Prophylaxe kommt in Frage (102). Die Dosisescalation der MAC zeigte in Studien eine erhöhte Rate an TRM, jedoch auch eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (103). Im Gegensatz dazu zeigte die Dosisdeescalation keine erhöhte Rate von Rezidiven bei AML-Patienten in erster Remission, was besonders für ältere Patienten von Vorteil ist (6).

Dadurch, dass ein hohes Patientenalter mit einer erhöhten TRM einherging, etablierte sich bei Anwendung von MAC eine Altersgrenze um das 50. Lebensjahr (104). So entstand die Idee eine Konditionierung mit weniger Intensität anzuwenden und mehr Patienten behandeln zu können, die sogenannte NMA. Obwohl diese Regime nicht myeloablativ sind, kommt es durch die Ablation des Empfängerimmunsystems zu einem vollständigen Engraftment mit vorheriger Phase des gemischten Chimärismus. Durch die Immunreaktion des Transplantates werden die verbliebenen Stammzellen des Patienten zerstört und das Myelon ablatiert. Da diese Myeloablation aber erst sekundär stattfindet, spricht man von NMA-Konditionierungsregimen. Besonders gute Ergebnisse konnten gezeigt werden, wenn eine große Anzahl an Spenderstammzellen im Anschluss an die NMA gespendet wurden (105). Substanzen, die üblicherweise als NMA eingesetzt werden, sind Fludarabin und Cyclophosphamid (FLU-CY), TBI mit 1 oder 2 Gy und ATG sowie TLI (total lymphoid irradiation). Die akute GvHD (aGvHD) tritt nach NMA tendenziell verspätet, also weit nach Tag 100 auf, weswegen sich die klassische Definition der aGvHD (Kapitel 5.2) um die Begriffe späte aGvHD und overlap syndrome erweiterte. Die Inzidenzen der aGvHD zwischen MAC und NMA-Regimen unterschieden sich jedoch nicht (106).

Ein wichtiges NMA-Konditionierungsregime ist das FLAMSA-Regime. Der Name leitet sich von den enthaltenen Chemotherapeutika **F**ludarabin, Cytosin-**A**rabinosid und **A**msacrin ab. Es wird besonders bei Hochrisiko-AML eingesetzt, ist durch eine kurze, aber intensive Hochdosischemotherapiephase gekennzeichnet und klassischerweise von einer DLI gefolgt. Besonders von älteren Patienten wird dieses Regime gut vertragen und vermehrt in der Konditionierung zur HSZT eingesetzt (72, 107).

RIC sind Regime, die weder als MAC noch als NMA verstanden werden können und eine Art Zwischenlösung zwischen den beiden zuvor erläuterten Konditionierungen bilden. Bei RIC wird im Gegensatz zu NMA eine Zytopenie induziert. Es ist allerdings nicht klar, wann es zu einer autologen Rekonstitution der Hämatopoese kommen wird. Die mögliche lange Phase der Panzytopenie ist mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert, daher wird eine Stammzelltransplantation an diese Regime angeschlossen. Anders als bei der MAC werden bei RIC-Regimen die Alkylanzien oder

TBI um mindestens 30 % reduziert, die verwendeten Substanzen ähneln jedoch den bei MAC eingesetzten. Häufig verwendet werden Fludarabin mit Alkylanzien wie Busulfan oder Cyclophosphamid in zusätzlicher Kombination mit Melphalan oder Tiotepa in geringer Dosis oder mit reduzierter Dosis an TBI (102). Bornhäuser et al. konnten 2012 keine Unterschiede in der TRM, Rezidivrate oder des Gesamtüberlebens (OS) zwischen RIC und Standardregime feststellen, jedoch eine geringere Akuttoxizität bei RIC-Regimen (6). Gerade die verringerte Akuttoxizität führt aufgrund bestehender Schleimhautintegrität zu weniger Bakteriämien. Retrospektive Studien wie von Martino et al. konnten nach 3 Jahren eine höhere Rezidivrate nach RIC zeigen, jedoch mit geringerer Non-Relapse-Mortality (NRM) im Vergleich mit MAC-Regimen (108). Die RIC-Konditionierung hat die allogene SZT für einen Großteil der älteren Patienten mit hämatologischen Erkrankungen ermöglicht und stellt so einen Meilenstein in der Entwicklung der Stammzelltransplantation dar. Um die Effektivität von RIC-Regimen weiter zu steigern, besteht die Möglichkeit des DLI-Einsatzes oder der Tyrosinkinase-Inhibitor(TKI)-Therapie im Sinne einer Erhaltungstherapie (Kapitel 5.1.9) (3).

Welche Intensität für welchen Patienten geeignet ist, muss individuell entschieden werden. Wichtige Faktoren, die bei dieser Entscheidung berücksichtigt werden sollten, sind die Aggressivität, die Rolle des Graft-versus-Malignancy-Effektes und das Rezidivrisiko der Grunderkrankung, sowie das Alter und die Komorbiditäten des Patienten. Es wird in den Leitlinien empfohlen sich an prospektiven Transplantationsstudien zu beteiligen, um Evidenzen in diesem Bereich zu gewinnen (90).

Ein neuer Aspekt der Konditionierung vor Stammzelltransplantation ist in den letzten Jahren der vermehrte Einsatz von Radioimmunotherapie (RIT). Bei der Radioimmunotherapie werden radionuklidmarkierte Antikörper appliziert, die spezifische Zellen finden und dann eine Bestrahlung vor Ort durchführen können. Die Bestrahlung kann also spezifisch an die malignen Zellen gekoppelt werden, mit dem Gedanken gesundes Gewebe zu schonen. Gerade bei hämatopoetischen Erkrankungen, bei denen sich die malignen Zellen im ganzen Körper befinden, ist diese spezifische Anwendung von Vorteil. Je nachdem, welches Nukleotid an welchem Antikörper verwendet wird, können Zielzelle und Intensität der Bestrahlung variiert werden. Durch RIT können Intensivierungen von Konditionierungsregimen erreicht werden, sowie TBI im Rahmen einer RIC ersetzt werden (109). In Zukunft sollten diese Ergebnisse weiter durch kontrollierte Studien belegt werden.

### 5.1.8 Komplikationen und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation

Die Literatur zeigt unterschiedliche Daten zum Überleben nach allogener Stammzelltransplantation. D'Souza et al. analysierten die 3-Jahres-Überlebensdaten nach allogener HSZT bei verschiedenen Grunderkrankungen und anhand der HLA-Übereinstimmung und Krankheitsaktivität im Auftrag des CIBMTR (center for international blood and marrow transplantation research) (110). Durchschnittlich kann man ein 3-Jahres-OS von 49 % ablesen. Für AML-Patienten isoliert ergibt sich ein durchschnittliches 3-Jahres-OS von 55,5 %, 48 % für MDS, 53 % für MPN, 41 % für ALL, 43 % für MM und 53 % bei Lymphomen (110). Wingard et al. stellten 2011 Ergebnisse über die Mortalität nach HSZT im Journal of Clinical Oncology vor (111). Dabei wurden 3788 Patienten mit verschiedenen malignen und benignen hämatologischen Grunderkrankungen über 10 Jahre lang beobachtet. Bei ihnen lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach HSZT bei 85 %. Allerdings wurden nur Patienten eingeschlossen, die zwei Jahre nach Transplantation noch am Leben waren. Gooley et al. zeigten 2010 eine Gesamtmortalität von 41 % nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit RIC bei Patienten mit unterschiedlichen malignen hämatologischen Grunderkrankungen (112). Die Diversität der Ergebnisse bildet den individuellen Verlauf nach einer Stammzelltransplantation ab.

Die CIBMTR stellte ebenfalls durch D'Souza et al. 2017 die Todesursachen nach allogener Stammzelltransplantation in den Jahren 2014/2015 vor (110). Dabei wurde zwischen Tod innerhalb der ersten 100 Tage und danach, sowie zwischen Fremd- und Geschwisterspendern (Abbildung 2 und Abbildung 3) unterschieden.

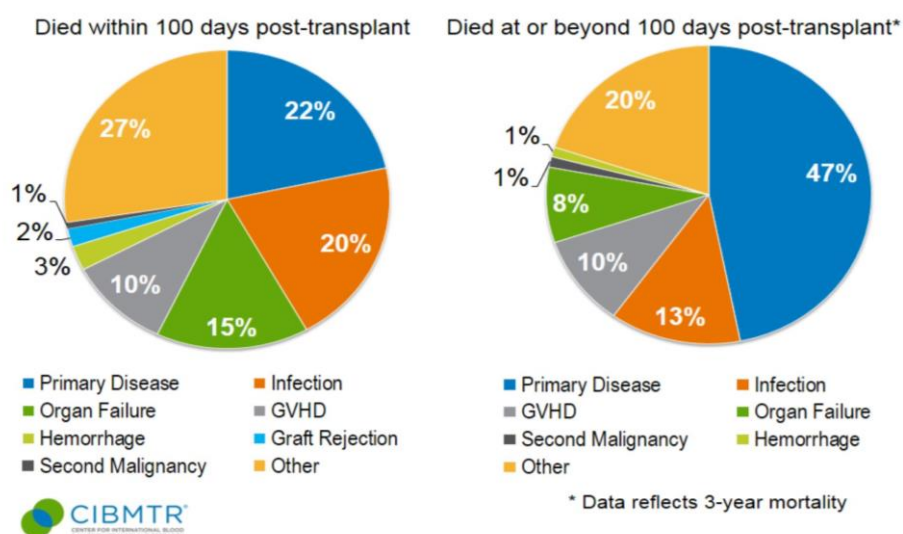


Abbildung 2: Todesursachen 2014/2015 Fremdspender nach D'Souza et al. (110)

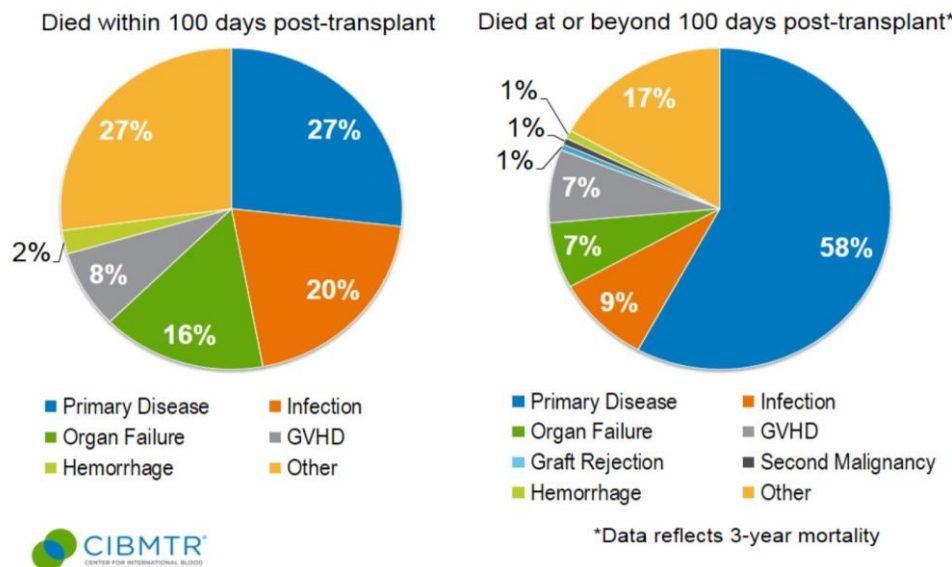


Abbildung 3: Todesursachen 2014/2015 Zwillingsspender nach D'Souza et al. (110)

Die häufigste Todesursache stellt das Rezidiv dar, bei Todesursachen nach dem 100. post-transplant Tag bis zu drei Jahre nach Transplantation zeigte sich eine Verdopplung der rezidivbedingten Tode (22 % vs. 47 % bei Fremdspendern und 27 % vs. 58 % bei Geschwisterspendern). Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Wingard et al. (111). Weitere häufige Todesursachen stellen die Infektion, GvHD und Organversagen dar. Anhand dieser Todesursachen lassen sich die Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation ableiten. Rezidive und GvHD stellen einen großen Anteil der Komplikationen dar, weshalb ihnen eigene Kapitel (Kapitel 5.1.9 und 5.2) gewidmet sind. Nachfolgend soll besonders auf Komplikationen in Zusammenhang mit Infektionen und Toxizität eingegangen und weitere häufige Komplikationen zusammenfassend dargestellt werden.

#### 5.1.8.1 Akute Organtoxizität nach allogener Stammzelltransplantation

Die akute Organtoxizität nach Stammzelltransplantation wird größtenteils durch die Chemotherapie und Strahlentherapie induziert (33, 113). In Organen wie Darm und Haut ist dabei pathophysiologisch der Verlust der Barrierefunktion (z. B. Schleimhäute) von großer Bedeutung. Durch diesen Verlust der Barriere kommt es zu einer Aktivierung des unspezifischen Immunsystems (Makrophagen, Granulozyten) und so zu einer konditionierungsbedingten Entzündung (114). Diese Entzündung ist ein wichtiger Schritt in der Pathogenese der aGvHD (Kapitel 5.2.2). Durch die gestörte Barriere haben pathogene Erreger die Möglichkeit in den Organismus zu gelangen und gefährliche Infektionen auszulösen. Dringen Erreger in den Organismus ein, werden T-Zellen des

Spenders zur Abwehr rekrutiert, was zusätzlich die Entwicklung einer GvHD unterstützt (115). Die Organschädigung betrifft dabei vor allem Darm, Leber, Herz, Lunge, Niere und Nerven (114). Entzündungen wie Mukositis und Enteritis, Lungenentzündungen nicht-infektiöser Genese und Endothelschäden, die zu Mikroangiopathien führen können, sind nur einige Beispiele (114).

Insgesamt ist eine stetige Überwachung des Patienten nach der Transplantation wichtig, um früh Komplikationen der Organe festzustellen und therapieren zu können. Die Unterscheidung zwischen toxischer, infektiologischer und immunologischer Genese kann durchaus anspruchsvoll sein und sollte daher von einem erfahrenen Team vorgenommen werden (113).

#### *5.1.8.2 Infektionen nach Stammzelltransplantation*

Infektionen nach Stammzelltransplantation stellen eine Hauptkomplikation der Transplantation dar (33, 116). Dabei lässt sich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Immunrestitution und dem Auftreten von infektiösen Komplikationen erkennen (117). Die frühe Transplantationsphase (0-30 Tage nach Transplantation) ist durch die Neutropenie und durch verminderte Schleimhautintegrität mit einer hohen Inzidenz bakterieller Infektionen gekennzeichnet (116). Dabei kann es durch gramnegative Bakterien aus dem Darmtrakt oder grampositive Erreger aus dem Mund-Rachen-Raum und Katheterbereichen (z.B. ZVK) schnell zu einer Bakteriämie kommen, der das geschwächte Immunsystem des Patienten wenig entgegenzusetzen hat. Auch Pilzinfektionen durch Candida und Aspergillen, sowie Reaktivierungen von Herpesinfektionen spielen in der frühen Phase nach Transplantation eine wichtige Rolle (117).

Zwischen dem 30. und 100. Tag nach Transplantation zeigen sich häufiger Infektionen mit zellulärer und humoraler Abwehr, da sich diese Zellen erst nach dem unspezifischen Immunsystem erholen. Hier sind Herpes-simplex-Virus (HSV), Cytomegalievirus (CMV) und Epstein-Barr-Virus (EBV), Pneumocystis jirovecii und Aspergillen häufige Erreger (117).

In der Spätphase nach Transplantation (> 100. Tag) werden dann Varizella-Zoster-Virus (VZV), EBV und bekapselte Bakterien wie Pneumokokken führende Erreger der Infektionen.

Die Koinzidenz und Differenzialdiagnose zur GvHD kann gegebenenfalls schwierig sein und die Behandlung erschweren (116). Daher wird in der Frühphase der Transplantation eine antiinfektive Prophylaxe gegen bakterielle Erreger mit einem Fluorchinolon

durchgeführt (118). Auch gegen das häufige Auftreten von Infektionen mit HSV und VZV wird in der post-transplant-Phase eine Prophylaxe mit Aciclovir verabreicht (119). Die Kontrolle des CMV- und EBV-Status ist aktuell empfohlen, um eine präemptive Therapie bei entsprechend ansteigenden Zellzahlen zu verabreichen. Gerade bei schwierigen Virus-Reaktivierungen kann die Transfusion virusspezifischer Lymphozyten erwogen werden (120).

Die Prophylaxe von Candida- und Aspergillus-Infektionen erfolgt nach Stammzelltransplantation mit verschiedenen Azolen (121). Zur Pneumocystis-jiruvecii-Prophylaxe (PJP) wird regelhaft Cotrimoxazol eingesetzt (122).

Die Komplexität der antiinfektiösen Prophylaxe macht die Bedeutung der Infektionen hinsichtlich der Mortalität durch Infektionen deutlich. Durch diese infektiöse Prophylaxe konnte eine deutliche Besserung der Komplikationen erzielt werden, jedoch sind noch immer zwischen 10-20 % der Tode nach allogener Stammzelltransplantation durch Infektionen verursacht (110). Daher gilt als Basis für jede medikamentöse Prophylaxe die Einhaltung von Hygienevorschriften (Umkehrisolation/Isolation und Händedesinfektion) (116).

#### *5.1.8.3 Weitere wichtige Aspekte nach Stammzelltransplantation*

Neben den oben genannten (Kapitel 5.1.8.1) akuten Organtoxizitäten, können sich die Nebenwirkungen der Therapie auch als Spätfolgen zeigen. Auch von Spätfolgen sind hauptsächlich Gastrointestinaltrakt, Leber, Niere, Schleimhäute, Lunge und Herz betroffen. Es kann jedoch auch zu hormonellen Dysfunktionen und Sekundärneoplasmen kommen, vorzugsweise an den durch Chemo- und Strahlentherapie geschädigten Plattenepithelien (123).

Das Transplantatversagen (graft failure) als Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation stellt heute ein geringes Risiko dar. Man unterscheidet dabei ein primäres von einem sekundären graft failure. Bei der primären Form entsteht kein Engraftment in den ersten vier Wochen nach Transplantation. Die Neutrophilen steigen nie über  $0,5 \times 10^9/l$  an. In der Regel wird eine erneute Transplantation mit Konditionierung notwendig. Als sekundäres graft failure wird der Abfall der Neutrophilen unter  $0,5 \times 10^9/l$  nach dem vorherigen Engraftment bezeichnet. Detektiert durch den gemischten Chimärismus kann eine DLI in diesem Fall die Therapie der Wahl zur Unterstützung des Transplantates sein (124, 125).

Neben körperlichen Beschwerden spielt auch die Begleitung von sozialen und psychischen Problemen eine große Rolle, die die Lebensqualität der Patienten stark

einschränken können. Fatigue oder Depressionen im Zuge einer komplexen Krankheitsverarbeitung müssen durch ein professionelles Team begleitet werden (126). Auch Partnerschaftsproblemen, wie sexuelle Funktionsstörungen, sollte in der Nachsorge Aufmerksamkeit geschenkt werden, um eine Erhaltung der Lebensqualität der Patienten sicherzustellen (127).

#### 5.1.9 Rezidive nach allogener Stammzelltransplantation

Als Rezidiv bezeichnet man den Zustand eines erneuten Krankheitsnachweises, nachdem vorher durch Therapiemaßnahmen eine komplette Remission der hämatologischen Grunderkrankung erreicht wurde (128). Rezidive sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 10-50 % je nach Erkrankung die häufigste Ursache für das Therapieversagen der allogenen Stammzelltransplantation (110, 128). Um ein Rezidiv möglichst frühzeitig nach der Transplantation zu erkennen, werden zwei wichtige Methoden in der Nachsorge eingesetzt: die Analyse des hämatopoetischen Chimärismus und die Untersuchung der minimalen Resterkrankung (MRD). Die Maßnahmen, die zur Verhinderung oder Behandlung eines Rezidivs in Frage kommen, werden nach ihren Zielen in prophylaktisch (keine messbare Erkrankung, aber hohes Rezidivrisiko), präemptiv (Vorhandensein von Rezidivfrühmarkern) und therapeutisch (klinisches oder molekulares Rezidiv) eingeteilt (128). Zu den prophylaktischen und präemptiven Maßnahmen um das Rezidiv zu verhindern, zählen die Intensität der Konditionierungstherapie, die Modulation der Immunsuppression, sowie je nach Grunderkrankung variable Erhaltungstherapien. Zudem stehen mit Chemotherapie, Modulation der immunsuppressiven Therapie und neuen zielgerichteten Substanzen wie Zytokinen, Zelltherapeutika oder Antikörpern Behandlungsoptionen im Falle des Rezidivs zur Verfügung (128). Eine weitere wichtige Therapieoption zur Prävention oder Therapie eines Rezidivs stellt die DLI dar. DLI werden verabreicht, um den Graft-versus-Leukemia (GvL)-Effekt des Transplantats durch Spenderlymphozyten zu verstärken (128). Die verschiedenen Aspekte der DLI mit dem GvL-Effekt als wichtigem Wirkmechanismus werden in Kapitel 5.3 und 5.4 genauer erläutert.

In Studien konnte gezeigt werden, dass es prognostische Faktoren gibt, die den Erfolg einer Rezidivtherapie anzeigen können. Dazu gehören beispielsweise das zeitliche Intervall zwischen Transplantation und Rezidiv (129), sowie die Krankheitslast zum Zeitpunkt der kurativen Therapie. So gilt, dass je früher ein Rezidiv erkannt wird, desto höhere Aussicht auf kurative Therapie besteht (128).

### 5.1.9.1 Rezidivfrüherkennung

Da Rezidive ein großes Risiko nach allogener HSZT darstellen, werden in der Nachsorge nach Transplantation regelmäßig Maßnahmen zur Früherkennung eines Rezidivs eingeleitet. Dabei werden z. B. für Leukämien aktuell zwei Methoden eingesetzt: die Chimärismuskontrolle und der MRD-Nachweis. Für beide Methoden stehen zahlreiche Verfahren zur Verfügung, beispielsweise Polymerase-Kettenreaktion(PCR) -basierte Methoden oder Immunphänotypisierungen (130).

Die Chimärismuskontrolle zeigt an, zu welchen Anteilen die Hämatopoese von Spender und Empfänger geleistet wird. Dabei dient die Chimärismuskontrolle neben der Rezidivfrüherkennung auch der Überwachung des Engraftments. Im besten Fall stellt sich einige Wochen nach der Transplantation ein kompletter Chimärismus ein, die gesamte Hämatopoese wird von den Stammzellen des Spenders generiert. Man kann von einem vollständigen Engraftment ausgehen. Werden Teile der Hämatopoese vom Spender und teilweise vom Empfänger generiert, spricht man von einem gemischten Chimärismus, das Engraftment ist unvollständig. Besonders Patienten mit großen HLA-Differenzen oder einer aggressiven Grunderkrankung haben ein Risiko für ein unvollständiges Engraftment und benötigen daher regelmäßige Chimärismuskontrollen. Wird ein gemischter Chimärismus nachgewiesen, kann dies für Empfängerzellen malignen Ursprungs, benigner Empfängerhämatopoese oder einer Kombination beider Situationen sprechen (131). Chimärismusanalysen können im Gegensatz zur MRD-Kontrolle keine Aussage über die Malignität der Empfängerzellen treffen. 1993 konnten Roux et al. nachweisen, dass ein gemischter Chimärismus bei transplantierten CML-Patienten mit einem höheren Risiko für ein hämatologisches Rezidiv assoziiert ist (132). Zudem konnte gezeigt werden, dass durch eine präemptive Immuntherapie der inkomplette in einen kompletten Chimärismus übergehen kann und somit ein Rezidiv verhindert werden kann (94). Die Interpretation des Chimärismus ist daher als dynamischer Prozess zu verstehen. Besonders bei fallendem Chimärismus (Abnahme des Spenderanteils) ist die Progression der Grunderkrankung wahrscheinlich. Allerdings sollten zur Überwachung einer Resterkrankung zusätzlich andere MRD-Verfahren eingesetzt werden (133).

Durch MRD-Untersuchungen lassen sich direkt maligne Zellen nachweisen. Es stehen mehrere Methoden zur Verfügung, die krankheitsindividuell für jeden Patienten speziell bestimmt werden müssen. Beispiele wären die PCR-basierte Analyse von T-Zell-Rezeptor- oder Immunglobulinschwerketten-Rearrangements für Patienten mit ALL, Nachweis des BCR/ABL-Fusionsproteins für Patienten mit CML und ALL, NPM1 und



FLT3-Status bei AML oder JAKV617F bei MPN. Die MRD-Analyse von MM und Lymphomen wird derzeit noch in Studien erforscht. Dabei wurde für den MRD-Status beim MM zum Beispiel die Anzahl an tumorösen Plasmazellen im Verhältnis zu Knochenmarksstammzellen herangezogen (134), beim Lymphom werden Verfahren wie das Detektieren von zell-freier Tumor-DNA oder ganzen Tumorzellen mittels Durchflusszytometrie oder PCR diskutiert (135).

Besonders die regelmäßige Kontrolle des MRD-Status bei ALL-Patienten hat sich in Studien als verlässlicher Indikationsmarker für eine präemptive Immuntherapie erwiesen, der zur Vermeidung eines Rezidivs genutzt werden kann (136).

Sollte in der Nachsorge ein fallender Chimärismus oder ein positiver MRD-Status festgestellt werden, sind Maßnahmen einzuleiten, um das klinische Rezidiv zu verhindern und so die Prognose des Patienten zu verbessern.

#### *5.1.9.2 Rezidivprophylaxe und -therapie*

Rezidivprophylaxe und -therapie greifen meist auf ähnliche Strategien zurück, die sich aber in ihrer Intensität durch Kombinationen von Behandlungsmöglichkeiten unterscheiden. Nachfolgend sollen zur Übersicht die verschiedenen Möglichkeiten dargestellt werden. Die Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Intensität der Konditionierung und Rezidivwahrscheinlichkeit sind, abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung, in verschiedenen Studien divergent (6, 137). Die Stärke und Länge der Immunsuppression hat durch die Hemmung der Spenderlymphozyten einen hemmenden Einfluss auf den GvL-Effekt und erhöht damit die Rezidivwahrscheinlichkeit (138). Daher muss sowohl bei der Wahl der Konditionierungstherapie als auch bei Auswahl der Immunsuppression die individuelle Krankheitsbiologie berücksichtigt werden. Rezidivwahrscheinlichkeit und GvHD-Risiko werden dazu gegeneinander abgewogen und die beste Therapiestrategie für den Patienten vom Behandlungsteam ermittelt. Spezifische Erhaltungstherapien wie Tyrosinkinaseinhibitoren bei CML zeigen zudem ein positives Resultat hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit (139). Unklar ist jedoch die Auswirkung auf die Gesamtoxizität (128). Wie in Kapitel 5.4 noch ausführlich erläutert wird, ist die Gabe von Spenderlymphozyten nach Transplantation eine vielversprechende Methode, um den GvL-Effekt zu stärken. Bei fast allen hämatologischen Grunderkrankungen lässt sich ein positiver Effekt hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit oder ein positives Ansprechen im Rezidiv feststellen (140, 141). Im Rezidiv kann zudem, in Kombination mit den oben genannten Behandlungsoptionen, eine erneute Remission der Grunderkrankung durch

Chemotherapie erzielt werden. Nach allogener Stammzelltransplantation ist ein erhöhtes Toxizitätsrisiko durch die vorherige Hochdosischemotherapie zu berücksichtigen (128). Auch die zweite Stammzelltransplantation kommt im Rezidiv für Patienten mit gutem Allgemeinzustand in Frage (128).

#### *5.1.9.3 Prognose rezidivierter Erkrankungen*

Die Prognose rezidivierter maligner hämatologischer Erkrankungen nach Stammzelltransplantation hängt laut Barrett et al. aus dem Jahre 2010 maßgeblich von vier Faktoren ab: von der Zeit, die seit der Stammzelltransplantation bis zum Rezidiv vergangen ist, von der Grunderkrankung, der Krankheits- beziehungsweise Rezidivlast und den Gegebenheiten der Transplantation. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Stammzelltransplantation die schlechteste Prognose haben (88). Auch Mielcarek et al. konnten in einer Studie mit 307 Patienten diese These untermauern. Es zeigte sich ein 2-Jahres-OS von 3 % bei Patienten mit frühem Rezidiv (< 100 Tage nach Transplantation), 9 % für Patienten mit Rezidiv zwischen dem 100 und 200. Tag und 19 % für Patienten mit spätem Rezidiv (> 200 Tage nach Transplantation) (129). Weiterhin benennt Barrett als positiv-prognostische Faktoren eine weniger aggressive Grunderkrankung wie chronische Leukämien und Lymphome und die frühe Therapie des Rezidivs (88). Akute Leukämien sind als aggressive Grunderkrankungen zu werten und zeigen ein deutlich höheres Potenzial zu rezidivieren (141, 142).

## **5.2 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)**

Die GvHD ist eine systemische immunologische Reaktion der aktiven, gesunden Spenderlymphozyten gegen den Empfängerorganismus. Je größer die Unterschiede der HLA-Merkmale sind, desto wahrscheinlicher wird das Auftreten einer GvHD (143). Sie ist eine häufige Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation und wird je nach Zeitpunkt des Auftretens in akut und chronisch unterteilt (33). Die akute GvHD tritt bei ca. 30-60 % der Patienten nach allogener SZT auf und verläuft in 15-30 % der Fälle tödlich (51). Die chronische GvHD tritt bei ca. 50 % der Patienten auf und führt in ca. 10 % der Fälle zum Tode (144). Das häufige Auftreten von Spender-gegen-Empfängerreaktionen hat zur Einführung einer GvHD-Prophylaxe geführt.

### 5.2.1 GvHD-Prophylaxe

Da die GvHD eine häufige Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation ist, bekommen Patienten regelhaft eine Prophylaxe, die in ihrer Intensität an das GvHD-Risiko adaptiert wird. Die GvHD-Prophylaxe zielt dabei besonders auf die Reduktion der Spender-T-Zellen des Transplantates ab, die maßgeblich an der Pathophysiologie der GvHD beteiligt sind. Prinzipiell kommen zur Prophylaxe zwei Verfahren in Frage: einerseits die Manipulation des Transplantats (Graft-Manipulation) vor der Transplantation und andererseits die medikamentöse Prophylaxe. Je nach GvHD-Risiko lassen sich die verschiedenen Verfahren auch in Kombination anwenden (93).

Bei der Graft-Manipulation werden aktuell verschiedene Strategien verfolgt. Es existieren sowohl in-vitro als auch in-vivo Verfahren. Eine Variante stellt die in-vitro-CD34<sup>+</sup>-Selektion dar. Dabei werden CD34<sup>+</sup>-Spenderstammzellen angereichert und separiert. Durch diese Positivselektion kommt es zu einer Abnahme immunologisch wichtiger Zellen wie natürliche Killerzellen (NK-Zellen), T- und B-Lymphozyten. Diese herausgefilterten Zellen können zusätzlich ihrerseits eingefroren und für eine spätere DLI nach der Transplantation aufbewahrt werden. Nachteil dieser Isolation von immunologisch wichtigen Effektorzellen ist die Zunahme von Infektionen und eine Abnahme des GvL-Effektes. Auch die Negativselektion von spezifischen Gruppen von Lymphozyten aus dem Transplantat durch anti-CD3-, -CD4- oder -CD8-Antikörper wird derzeit in Studien beobachtet (145, 146). Als weitere wichtige Zellgruppe zur GvHD-Prophylaxe sind regulatorische T-Zellen mit positiver Expression des Forkhead-Box-Protein-P3-Gen (FOXP3) zu nennen. Bei Transplantation dieser FOXP3<sup>+</sup>-regulatorischen T-Zellen zusätzlich zu einer hohen Dosis an konventionellen T-Zellen, konnte kein erhöhtes Auftreten von aGvHD festgestellt werden (147). Somit scheinen diese Zellen eine überschießende Immunantwort im Sinne einer GvHD beeinflussen zu können. Ob sich diese immunmodulatorische Wirkung der regulatorischen T-Zellen als Therapieoption der GvHD eignet, ist derzeit Gegenstand klinischer Forschung (148).

Eine etabliertere Methode ist zudem die Anwendung des Anti-CD52-Antikörper Campath (Alemtuzumab). Dieser führt zu einer effektiven T-Zell-Depletion und Reduktion von antigenrepräsentierenden Zellen (149). Dabei wenden verschiedene Protokolle den Antikörper sowohl in-vitro am Stammzelltransplantat als auch in-vivo vor Transplantation am Patienten an. Die jeweils eingesetzten Dosen des Antikörpers werden dazu unter anderem an das Rezidivrisiko des Patienten angepasst. Besonders bei HLA-differenten Spenden konnte gezeigt werden, dass Campath das GvHD-Risiko senken kann (150). Zudem konnte von Engert et al. 2010 ein Überlebensvorteil von CLL-

Patienten mit Campath-Therapie gezeigt werden (151). Neben Campath kann auch das Anti-T-Lymphozyten-Globulin (ATG) dem Patienten vor der Transplantation verabreicht werden. ATG führt ebenfalls zu einer Depletion von T-Lymphozyten, sowie zu einer unspezifischen Depletion bzw. Inaktivierung immunologischer Effektorzellen. Im Vergleich mit medikamentöser Immunsuppression mit Ciclosporin A und Methotrexat (MTX) nach der Transplantation alleine konnten bei hoher Dosierung von ATG akute und chronische GvHD deutlich reduziert werden (93).

Neben der Graft-Manipulation prä-transplant kann in den ersten Wochen und Monaten nach Transplantation mit Kombinationen von Immunsuppressiva eine GvHD-Prophylaxe angewendet werden. Je nach HLA-Differenz wird die Intensität der eingesetzten Immunsuppressiva angepasst. Tritt keine akute GvHD bis 100 Tage nach Transplantation auf, kann die Immunsuppression schrittweise reduziert werden. Tritt jedoch eine GvHD auf, kann die medikamentöse Prophylaxe in eine immunsuppressive Therapie münden. Für die medikamentöse GvHD-Prophylaxe kann durch das Konditionierungsregime vor Transplantation bereits eine Grundlage geschaffen werden. Insbesondere die Anwendung von Cyclophosphamid, Fludarabin und Purinanaloga zur Konditionierung konnte positive Effekte auf das GvHD-Risiko zeigen (152, 153). Immunsuppressiva, die überwiegend nach der Transplantation eingesetzt werden, sind zum Beispiel die Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus, mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Corticosteroide und Methotrexat. Alle hier beispielhaft erwähnten Immunsuppressiva unterscheiden sich in ihrem Nebenwirkungsprofil. Daher sollte für jeden Patienten die optimale Kombination anhand des individuellen Risikos herausgesucht werden. Am häufigsten eingesetzt ist eine Kombination aus Ciclosporin A mit MTX oder bei dosisreduzierter Konditionierung Ciclosporin A und MMF (154).

Auch die Anwendung von Cyclophosphamid an Tag 3 und 4 nach Transplantation kommt besonders bei haploidenter Transplantation als GvHD-Prophylaxe in Frage (155). Auch in Kombination mit Sirolimus konnte Cyclophosphamid nach der Transplantation von PBSZ erfolgreich angewendet werden (156).

Kehrseite der GvHD-Prophylaxe ist dabei immer ein höheres Infektionsrisiko sowie ein verminderter Graft-versus-Leukemia-Effekt mit erhöhter Rezidivneigung (31, 157, 158). Wobei sich Letztere laut Kolb et al. von 2008 am meisten bei CML-Patienten, weniger bei AML- und am geringsten bei ALL-Patienten zeigt (31). Engert et al präsentieren auch gegenteilige Daten, die ein geringeres krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS) nach T-Zell-Depletion präsentieren und damit die erhöhte Rezidivneigung

in Frage stellen (151). Daher ist eine regelmäßige Nachkontrolle aller Patienten nach allogener Stammzelltransplantation indiziert.

Die Gabe von Lymphozyten nach einer Stammzelltransplantation in Form einer DLI erfolgt ebenfalls immer unter dem Risiko der Entwicklung einer GvHD (159). Daher entwickelte man eine GvHD-Prophylaxe nach Gabe von Spenderlymphozyten durch das Entfernen der CD8-positiven T-Zellen aus DLI (160). Eine genauere Darstellung der CD8-Depletion erfolgt im folgenden Kapitel 5.4.3.

### 5.2.2 Akute GvHD

Die akute GvHD tritt klassischerweise bis zum 100. Tag nach Transplantation auf. Nach aktuell gültiger Definition des National Institute of Health lassen sich neben der klassischen Variante außerdem eine „late-onset“ akute GvHD (nach 100 Tagen) und eine persistierende und rekurrende akute GvHD abgrenzen. Diese späte aGvHD tritt dabei besonders nach NMA-Konditionierungsregimen auf (106). Die akute GvHD kommt bei 30-60 % der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation vor, führt bei 15-30 % zum Tode und ist damit eine häufige und schwerwiegende Komplikation. Besonders schwerwiegende Stadien der Erkrankung (Stadium IV) haben nur ein Langzeitüberleben von ca. 5 % (115, 161). Je größer die Übereinstimmung der HLA-Merkmale der Spender und Empfänger ist, desto geringer präsentierte sich das Risiko für die Entwicklung einer akuten GvHD (162).

Pathophysiologisch geht man bei der akuten GvHD von einem 3-Phasen-Modell aus, das erstmals von Ferrara et al. 2009 beschrieben wurde (115). Dabei kommt es im ersten Schritt zu einer konditionierungsbedingten Entzündungsreaktion, die zu einer Aktivierung der antigenpräsentierenden Zellen des Empfängers führt. Im zweiten Schritt werden diese aktivierten antigenpräsentierenden Zellen durch T-Lymphozyten des Spenders erkannt (115). Dabei wird deutlich, dass große HLA-Differenzen zu einer schnelleren und stärkeren Aktivierung dieser Spenderlymphozyten führen können. Tritt eine akute GvHD trotz größtmöglicher Übereinstimmung auf, wie bei HLA-identen Geschwisterspendern, wird dies vermutlich durch Differenzen in Minorhistokompatibilitätsantigenen (mHAg) vermittelt (115). Durch die Aktivierung der Spender-T-Lymphozyten kommt es dann im letzten Schritt über eine komplexe zytokinvermittelte Kaskade zur Aktivierung von Effektorzellen, wie Makrophagen und NK-Zellen, die die Apoptose vor allem in Epithelzellen einleiten und so die Symptome verursachen (115, 163).

Hauptzielorgane der akuten GvHD sind die Epithelien von Haut, Leber und Darm. Dabei reicht die klinische Symptomatik von Erythemen, Exanthenen über Hautablösungen, Hyperbilirubinämie und Diarrhoen bis hin zu Ileussyndromatik (163). Während früher Symptome meist direkt nach dem Engraftment auftraten, ist die Manifestation heutzutage eher nach Absetzen/Reduktion der Immunsuppression, Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) oder Rezidivbehandlungen mit erneuter Stammzelltransplantation zu sehen (163, 164). Es lassen sich verschiedene Schweregrade der Organschäden sowie ein Gesamtgrad der GvHD nach Glucksberg einteilen (165). Goldstandard in der Diagnostik ist die Biopsie (166).

Versagt die zuvor dargestellte GvHD-Prophylaxe, wird die Therapie der akuten GvHD notwendig. Primärtherapie ist dabei die Anwendung von Steroiden, deren Therapieerfolg entscheidend für die Prognose des Patienten ist (167). Die aGvHD zeigt sich definitionsgemäß steroidrefraktär, wenn es nach 3 Tagen zum Progress der Symptomatik kommt, keine Veränderung nach sieben Tagen auftritt oder es nach 14 Tagen nicht zum Abklingen der GvHD-Symptomatik kommt. Trifft einer dieser Verläufe zu, sollte die Zweitlinientherapie eingeleitet werden (166). Zum Einsatz kommen dann zusätzlich zu den Steroiden beispielsweise Antikörper wie ATG, Alemtuzumab, Etanercept, Basiliximab, sowie die meisten der während der Prophylaxe eingesetzten Immunsuppressiva wie MMF oder Sirolimus (166, 168).

### 5.2.3 Chronische GvHD

Die chronische GvHD ist eine Reaktion des Spenderimmunsystems gegen den Empfängerorganismus durch gestörte Toleranzmechanismen, welche 100 Tage bis zwei Jahre nach Transplantation einsetzen (166). Die chronische GvHD tritt bei ungefähr 50-80 % der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation auf (144, 164) und ist bei 25 % für die spätere Mortalität verantwortlich (169).

Pathophysiologisch steht bei der chronischen GvHD eine gestörte Toleranz von autoreaktiven und alloreaktiven T- und B-Lymphozyten im Vordergrund, die zu einer chronischen Entzündung mit nachfolgender Fibrosierung führen (115, 170). Neben der nachteiligen Wirkung einer GvHD gibt es jedoch auch Hinweise darauf, dass Patienten mit einer chronischen GvHD einen stärkeren GvL-Effekt haben, und so das Rezidivrisiko gesenkt wird. Daher können milde und moderate chronische GvHD bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko zur Krankheitskontrolle akzeptiert werden (171).

Risikofaktoren für das Auftreten einer chronischen GvHD sind die vorausgegangene akute GvHD, größere HLA-Differenzen, höheres Alter (172), PBSZ im Vergleich zu

Knochenmarksstammzellen (40), vorausgegangene Infektionen und die Übertragung von Spenderlymphozyten (DLI) (159).

Hauptmanifestationsort der chronischen GvHD sind Haut, Mundschleimhaut, Muskeln, Gastrointestinaltrakt, Augen und Lunge. An allen Manifestationsorten kommt es zu einer Fibrosierung mit Sklerose aufgrund der chronischen Entzündung der betroffenen Strukturen. Diagnostisch sollte eine regelmäßige, ausführliche Anamnese mit klinischer Untersuchung in der Nachsorge erfolgen. Eine histologische Abklärung kann die Diagnose sichern und etwaige maligne Entwicklungen der Epithelien im Sinne eines Sekundärmalignoms ausschließen. Auch die chronische GvHD wird in verschiedene Stadien eingeteilt (166, 173).

Die Therapieindikation der chronischen GvHD richtet sich nach der Schwere der Symptomatik und dem Leidensdruck der Patienten. Primärtherapie bilden die Steroide, die je nach Schwere der Symptome topisch oder systemisch angewendet werden können. Bei schwereren Formen der GvHD würde man als Alternative oder in Kombination die oben bereits genannten Immunsuppressiva wie Cyclosporin A und Sirolimus verabreichen. Generell sollten dabei nicht mehr als drei Immunsuppressiva kombiniert werden, da dies nicht zu einer besseren Wirksamkeit, allerdings zu zahlreichen Nebenwirkungen und einem höheren Infektionsrisiko führt (174). Auch supportive Therapien und Bewegungstherapien stellen eine wichtige Basis in der Behandlung der chronischen GvHD dar, um den Bewegungsumfang, gerade wenn der Bewegungsapparat betroffen ist, zu erhalten (166).

### **5.3 Graft-versus-Leukemia-Effekt (GvL)**

Die der Stammzelltransplantation zugrundeliegende Überlegung, durch die Anwendung einer Hochdosischemotherapie eine nachfolgende Transplantation von Stammzellen zu ermöglichen und damit den malignen Klon der hämatologischen Grunderkrankung zu eradizieren, erwies sich als ein Wirkmechanismus neben anderen (175). Einen weiteren wichtigen Pfeiler in der langfristig erfolgreichen Stammzelltransplantation stellt der Transplantat-gegen-Leukämie- bzw. Transplantat-gegen-Malignancy-Effekt dar. Dabei geht man davon aus, dass immunologische Zellen des gesunden Spenders eventuell verbliebene Leukämie- bzw. maligne hämatologische Zellen erkennen und zerstören können. Dieser GvL/GvM-Effekt trägt maßgeblich dazu bei, dem Risiko für ein Rezidiv der malignen Grunderkrankung zu begegnen (176).

Dieser Effekt lässt sich nach der Transplantation in verschiedenen Indikationen nutzen. Ein Beispiel ist die Darreichung von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) im Rezidiv,

da DLI die wichtigen immunologischen Effektorzellen enthalten (128). Der Anwendung von DLI steht jedoch immer entgegen, dass die Gabe von Spenderlymphozyten auch mit einem Risiko für die Entstehung einer GvHD einhergehen. Daran wird deutlich, wie schmal der Grat der optimalen Therapie ist (31). Die am GvL-Effekt maßgeblich beteiligten Effektorzellen sind dabei T-Lymphozyten und NK-Zellen, was im Folgenden genauer erläutert werden soll.

### 5.3.1 T-Zellen und GvL-Effekt

Der GvL-Effekt entsteht vorwiegend durch zytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-Spenderlymphozyten (176). Dabei kann man zwischen T-Zellen mit GvL-Effekt und T-Zellen mit GvL- und zusätzlichem Graft-versus-Host(GvH)-Effekt unterscheiden (31). Eine wichtige Rolle spielen dabei HLA-Differenzen. Je größer die HLA-Differenz, desto höher ist das Risiko für eine GvHD, die mit hoher Mortalität einhergeht, und desto größer ist auch der GvL-Effekt, der für langfristige Remission steht (176). Doch selbst bei einer HLA-identen Transplantation können GvH- und GvL-Effekte beobachtet werden. Ursächlich dafür sind vermutlich Minorhistokompatibilitätsantigene (mHAg) (176). Diese mHAg sind Proteine, die auf der Zelle präsentiert und von der T-Zelle als fremd erkannt werden (98). T-Zellen mit ausschließlich GvL-Effekt erkennen dabei vorwiegend leukämieassoziierte Antigene (LAA, leukemia-associated antigene), die auf Leukämiezellen und anderen hämatopoetischen Zellen vorkommen und als ein malignes Pendant der mHAg zu verstehen sind (30). T-Zellen, die sowohl GvL- als auch GvH-Effekt haben, erkennen unspezifischere mHAg, die auf Leukämiezellen, hämatopoetischen Zellen und auch nicht-hämatopoetischen Zellen, z.B. Epithelzellen, präsentiert werden. Sind diese unspezifischeren T-Zellen also aktiv und erkennen fremde mHAg auf Epithelzellen, entsteht die GvHD. Erkennen sie diese Differenzen auf Leukämiezellen oder anderen hämatopoetischen Zellen, entsteht der GvL-Effekt. Damit wird deutlich, dass GvL-Effekte ohne GvHD auftreten können, beide Effekte jedoch sehr nah beieinander liegen (31, 176, 177).

Aus dem Wunsch heraus, den GvL-Effekt zu verstärken, entstand die Idee nach der Transplantation leukämiespezifische Spender-T-Zellen zu transferieren. Bei dieser Form des Lymphozytentransfers werden naive CD8<sup>+</sup>-Spender-T-Zellen im Vorfeld der Transplantation in-vitro isoliert, stimuliert, selektiert, geklont und expandiert. So kann in Studien ein Spenderlymphozytenprodukt zum Zeitpunkt der Transplantation erstellt werden, welches zu einem späteren Zeitpunkt verabreicht werden kann (30, 176).



### 5.3.2 Natürliche Killer(NK)-Zellen und GvL-Effekt

NK-Zellen sind CD3<sup>-</sup>-Lymphozyten, mit Expression von CD56 (178). NK-Zellen sind ein wichtiger Teil des angeborenen Immunsystems, da sie ohne vorherige Aktivierung über MHC-präsentierte Antigene in der Lage sind infizierte oder maligne Zellen zu erkennen und zu lysieren (18). NK-Zellen besitzen jedoch verschiedene zusätzliche Rezeptoren, über die sie inhibiert (KIRs) oder aktiviert werden können. Eine Aktivierung führt zu einer Ausschüttung von Perforin, welches die Zielzelle lysiert. Bevor NK-Zellen maximal aktiv werden, wird in verschiedenen Entwicklungsschritten CD56 reduziert und CD16 vermehrt exprimiert. Unreife NK-Zellen haben demnach eine hohe Expression von CD56 (179).

Nach einer Stammzelltransplantation gehören unreife NK-Zellen zu der Gruppe Zellen, die sich früh rekonstituieren. Es konnte gezeigt werden, dass infektiöse Komplikationen seltener waren, je früher sich NK-Zellen rekonstituierten (180). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Rezidivrate durch die Transfusion von NK-Zellen gesenkt werden konnte und somit ein GvL-Effekt besteht (181). Als positiv zu werten ist, dass der GvL-Effekt nicht automatisch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine GvH-Reaktion einhergeht, was den NK-Zell-Effekt dem T-Zell-Effekt überlegen macht (182). In prospektiven Studien gilt es nun weitere Evidenzen für NK-Zell-Infusionen zu finden.

## 5.4 Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI)

Das Rezidiv ist die häufigste Ursache für das Therapieversagen der allogenen Stammzelltransplantation (110, 128). Der Transfer von Spenderlymphozyten nach Stammzelltransplantation basiert auf dem Wissen, dass Spenderlymphozyten durch den GvL-Effekt maßgeblich an der langfristigen Remission der Grunderkrankung beteiligt sind (Kapitel 5.3). Innes et al. konnten 2013 die antileukämische Wirkung an 41 Patienten nach HSZT und Rezidiv durch Wiedererlangen der kompletten Remission nach DLI-Gabe zeigen (183). Daher sind DLI besonders in der Prävention und Therapie von Rezidiven nach Stammzelltransplantation von großer Bedeutung.

### 5.4.1 Grundlagen zur DLI

Bei einer DLI werden dem Empfänger in unterschiedlicher Indikation Spenderlymphozyten nach der eigentlichen Transplantation infundiert. Hierbei werden zwischen  $0,001 \times 10^8$  bis  $8,8 \times 10^8$  CD3<sup>+</sup>-Zellen/kg KG pro DLI verabreicht (184). Die Zellen für die DLI können entweder gezielt aus dem durch G-CSF stimulierten PBSZ-

Produkt selektiert werden oder in einem zweiten Aphaeseverfahren nach der eigentlichen Transplantation gewonnen werden. Unterschiede im Resultat aufgrund der Herstellungsart konnten bisher in Studien nicht nachgewiesen werden (185, 186). Nach der Gewinnung der Spenderlymphozyten können diese in weiteren Schritten noch manipuliert werden. Dazu werden spezielle Subpopulationen der Lymphozyten aus dem Präparat herausselektiert oder es wird ausschließlich eine Subpopulation verabreicht (Kapitel 5.4.3).

Generell sollte eine DLI nur bei ausgeschlichener Immunsuppression und bei Fehlen von Anzeichen für eine GvHD oder aktiver Infektionen gegeben werden. Ausnahme bilden hier erregerspezifische DLI, die z. B. aufgrund rezidivierender Virus-Infekte gegeben werden können. Grunderkrankung, Spenderzellquelle und Zelldosis sind dabei entscheidend für den Erfolg der DLI (128).

Das Langzeitüberleben von Patienten nach DLI-Gabe wurde von Porter et al. 1999 untersucht (187). Dabei wurde das Überleben von 66 Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen nach allogener HSZT und CR nach DLI-Gabe ein, zwei und drei Jahre nach DLI-Gabe beobachtet. Dabei zeigte sich ein Überleben von 83 % ein Jahr nach DLI, 71 % zwei Jahre nach DLI und 61 % drei Jahre nach DLI.

#### 5.4.2 Formen und Indikationen der DLI

DLI lassen sich in unterschiedlicher Intention verabreichen. Bei hohem Rezidivrisiko der Grunderkrankung, aufgrund hoher Krankheitsaggressivität oder dosisreduzierter Konditionierung, spricht man von einer prophylaktischen DLI. Bei prophylaktischen Anwendungen wird klassischerweise mit geringer Zelldosis ( $0,1-1 \times 10^6$  CD3<sup>+</sup>/kg KG) einige Wochen nach dem Ausschleichen der Immunsuppression begonnen. Alle 4-8 Wochen kann die Zelldosis dann um eine halbe Logarithmusstufe gesteigert werden, solange keine Zeichen einer GvHD zu beobachten sind. Treten Zeichen einer GvHD auf, sind die Zell-Gaben einzustellen. Individualisierte Dosis- oder Intervallanpassungen sind dabei immer möglich (175, 188).

Als präemptive DLI wird eine Gabe bezeichnet, die aufgrund von gemischtem bzw. sich verschlechterndem Chimärismus, zytogenetisch detektiertem Nachweis einer Resterkrankung (MRD) oder rezidivierenden Infekten verabreicht wird (128).

Die Gabe einer DLI im offenen hämatologischen Rezidiv wird als therapeutisch bezeichnet (128).

Die Zelldosen, die für eine präemptive oder therapeutische DLI verwendet werden, sind dabei von Beginn an höher ( $5-10 \times 10^6$  CD<sup>+</sup>/kg KG) (128, 175).

Die DLI kommt hauptsächlich zur Verhütung oder Therapie von Rezidiven in Betracht. Die langfristige Remission soll durch sie erreicht oder erhalten werden. Laut unterschiedlicher Studien, die Kolb im Buch „Hämatopoetische Stammzellen“ zusammenfassend darstellt (175) und angelehnt an die Ergebnisse des NCI Relapse Workshop (189), ist von unterschiedlichem Erfolg einer DLI im Rezidiv je nach Grunderkrankung auszugehen (Tabelle 1).

*Tabelle 1: DLI-Ansprechen Rezidiv nach Kolb (16) und NCI Relapse Workshop (137)*

Hohes Ansprechen	CML, Myelofibrose, niedrig maligne NHL
Intermediäres Ansprechen	Hodgkin-Lymphom, AML, MDS, Multiples Myelom
Geringes Ansprechen	ALL, Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Krankheitsspezifisch lässt sich die Indikation zur DLI im Hinblick auf Rezidive sehr unterschiedlich stellen. Daher werden die Indikationen zur DLI weiter unten noch einmal für die verschiedenen Grunderkrankungen getrennt dargestellt.

Neben Rezidiven stellen auch Virusinfektionen wie CMV oder EBV besonders als EBV-posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (post-transplant lymphoproliferative disorder, PTL) eine weitere mögliche Indikation für eine DLI dar (190). Die PTL tritt EBV-assoziiert auf und zeigt sich als heterogene Erkrankung des lymphatischen Blutbildungssystems (191). Mit 1-2 % kumulativer Inzidenz handelt es sich um eine seltene Erkrankung, welche meistens im ersten Jahr nach einer Stammzelltransplantation auftritt (191, 192). Als Risikofaktoren für das Auftreten der PTL waren dabei unter anderem TCD, ATG-Behandlung und unverwandte, sowie HLA-nichtidente Spender. 95 % der Erwachsenen sind mit EBV infiziert, welches in B-Zellen latent persistiert. Kommt es nun zu einer gestörten T-Zell-Funktion, wie nach HSZT, proliferieren die mit EBV infizierten B-Zellen ungehindert, was man als PTL beschreibt (191, 192). Neben Rituximab als CD20-Antikörper und Polychemotherapie (193) kommt auch die DLI als Unterstützung der Immunrekonstitution als Therapie in Frage (159, 193).

Im Folgenden wird der Fokus auf die Indikationen rund um das Rezidiv gelegt, da die Gabe von DLI bei PTL sich auf nur drei Patienten im vorliegenden Studienkollektiv beschränkt. Dabei wird sich an den aktuellen Leitlinien vom Januar 2018 der DAG-KBT zur „Prophylaxe und Therapie von Rezidiven nach allogener Stammzelltransplantation“ orientiert (128).

#### *5.4.2.1 Indikation für DLI bei AML und MDS*

Anhand von Studien lässt sich leitlinienbasiert bei Hochrisiko-AML und -MDS ein Überlebensvorteil nach prophylaktischer DLI ableiten (194). Für Patienten mit intermediärem Krankheitsrisiko konnte kein sicherer Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

Auch für eine präemptive DLI – insbesondere bei MRD-Positivität – konnten ein Überlebensvorteil und die Vergrößerung des krankheitsfreien Intervalls gezeigt werden (188, 195). Bei Rezidiven von AML/MDS ist die DLI, besonders auch mit vorheriger Chemotherapie, neben der zweiten allogenen Stammzelltransplantation sogar die einzig kurative Therapie (196, 197).

#### *5.4.2.2 Indikation für DLI bei ALL*

Laut Alyea et al. von 2010 gibt es auch bei der ALL einen gesicherten GvL-Effekt, jedoch mit weniger Effektivität als bei anderen Entitäten (141). Prophylaktischer sowie präemptiver Einsatz der DLI zeigen laut Terwey et al. positive Ergebnisse, allerdings mit geringerem Ansprechen hinsichtlich des Gesamtüberlebens als die oben genannten Studien zur AML. Genaue Überlebensdaten blieben jedoch offen, da die untersuchte Gruppe von Patienten, die DLI bekamen, zu gering war (198).

Der therapeutische Einsatz von DLI bei ALL-Rezidiven zeigt nur ein Überleben von 5–13 % und spricht daher für die geringere Effektivität des GvL-Effekts bei ALL bzw. eine sehr aggressive Form der ALL (199).

#### *5.4.2.3 Indikationen für DLI bei CML*

Die erfolgreiche Anwendung von DLI konnte zuerst von Kolb et al. im Jahr 1995 für die CML gezeigt werden (200). Bei Rezidiven von bcr-abl-positiven CMLs zeigten sich bessere Ergebnisse bei alleiniger Anwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), wie Imatinib, als bei additionaler oder ausschließlicher DLI-Gabe in therapeutischer Intention (139). Daher bleibt die TKI-Therapie die erste Behandlungsoption im Rezidiv. Erst bei Erreichen eines anhaltenden MRD-Status kann zusätzlich zur TKI-Therapie eine präemptive DLI mit gutem Ansprechen angewendet werden. Zuckerman et al. konnten 2012 ein 5-Jahres-leukämiefreies Überleben von 78,9 % und ein OS von 84,2 % nach präemptiver DLI-Gabe zeigen (201).

#### *5.4.2.4 Indikationen für DLI bei MPN*

Kröger et al. konnten 2009 eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 35 % für Patienten mit MPN nach allogener Stammzelltransplantation nachweisen (202). Gerade in Kombination mit einer zweiten Transplantation konnte von Klyuchnikov et al. 2012 gute Ergebnisse bei der Anwendung von therapeutischen DLI-Gaben erzielt werden. An 26 Patienten mit MPN als Grunderkrankung und HSZT mit DLI wurden ein 2-Jahres-OS und -PFS von 70% gezeigt (203).

#### *5.4.2.5 Indikationen für DLI bei CLL*

CLL-Patienten mit positivem, aber stetigem MRD-Status ohne Progression oder Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation haben aufgrund des erst nach Monaten einsetzenden GvL-Effektes eine gute Prognose. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 30–40 % kommt es mittels schrittweiser Reduktion der Immunsuppressiva zu einem negativen MRD-Status. Auch langfristig ist in weniger als 15 % der Fälle mit einem Rezidiv zu rechnen (204). Sollte es jedoch nach Absetzen der Immunsuppression nicht zum Abfallen des MRD-Status kommen oder dieser sogar ansteigen, kommt es meist zum Rezidiv. Präemptive DLI zeigen hier wenig Wirkung. DLI in therapeutischer Intention hingegen zeigten besonders nach T-Zell-depletierter Transplantation ein gutes Ansprechen (205).

#### *5.4.2.6 Indikationen für DLI bei Lymphomen*

Hodgkin-Lymphome zählen zu den Erkrankungen mit einem GvL-Effekt und hoher Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv, insbesondere nach dosisreduzierter Konditionierung. Dank des GvL-Effektes konnte in Studien ein gutes Ansprechen auf therapeutische DLI gezeigt werden. Außerdem zeigten Tsirigotis et al., dass auch Chemotherapie oder Antikörper wie „Brentuximab vedotin“ eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom und DLI nach HSZT haben (206). Besonders die Kombination der Antikörpertherapie mit einer DLI erzielte positive Effekte (207).

Die Datenlage zu Indikationen bei Anwendungen von NHL ist etwas geringer, da die einzelnen Entitäten der NHL verschiedene Behandlungsstrategien verfolgen. Bei diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen, dem Follikulären Lymphom (208) und Peripheren T-Zell-Lymphomen (209) konnten positive Effekte hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit von DLI-Gaben gezeigt werden.

#### 5.4.2.7 Indikationen für DLI bei Myelomen

Für Myelome wurde ein Graft-versus-Myeloma-Effekt nachgewiesen. Es zeigte sich in einigen Studien der erfolgreiche Einsatz von DLI in der Therapie eines Rezidivs (210). Auch die Kombination von DLI mit Bortezomib (211) oder Talidomid (212) zeigte vielversprechende Ergebnisse, die für den Einsatz der DLI bei Patienten mit MM nach HSZT und DLI sprechen.

#### 5.4.3 Nebenwirkung von DLI und T-Zell-Subpopulationen

Zusätzlich zum positiven GvL-Effekt (Kapitel 5.3), den eine DLI-Gabe durch die Verabreichung von Spenderzellen erzielen kann, ist das Transfundieren von Spenderlymphozyten mit einer erhöhten Inzidenz von GvHD, besonders der akuten GvHD, und einer damit verbundenen erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (159). Entscheidend dafür zeigte sich auch die Dosis der DLI. Je mehr Zellen die DLI enthält, desto größer das Risiko der GvHD (213). Die genauen Pathomechanismen und Therapien gleichen den Mechanismen der GvHD nach alleiniger allogener Stammzelltransplantation ohne DLI und wurden bereits in Kapitel 5.2 dargestellt. Nahezu 1/3 aller Patienten entwickeln nach einer DLI eine akute oder chronische GvHD, obwohl durch einen vergrößerten zeitlichen Abstand zwischen allogener Stammzelltransplantation und DLI das Risiko bereits vermindert werden konnte (112). Nicht nur zeitlicher Abstand, auch die initial niedrigen und dann eskalierenden Zelldosen der DLI konnten die Inzidenz und Schwere der GvHD senken bei bestehendem GvL-Effekt (214-216).

Die wichtigsten immunologischen Effektorzellen bei der Pathogenese der GvHD sind CD8<sup>+</sup>-Spenderlymphozyten. Demzufolge konnten Studien die verminderte Inzidenz von akuter GvHD nach Verabreichung CD8-depletierter, prophylaktischer DLI zeigen (160). Der Vorteil einer CD8-Depletion bei DLI gegenüber der T-Zell-Depletion des ursprünglichen Transplantats liegt hierbei im Bestehenbleiben des GvL-Effektes der CD8-depletierten DLI, um Rezidive zu verhindern (183). Es konnte schon 1995 von Giralt der Nachweis gelingen, dass es bei CD8-Depletion zu weniger GvHD ohne Anstieg von Rezidiven kommen kann (217). Hier müssen weitere prospektive Studien folgen, um die Effektivität des Verfahrens zu validieren. Um spezifische für GvHD verantwortliche T-Zellen aus DLI sowie Stammzellprodukten zu eliminieren, wurde die Depletion von CD45RA<sup>+</sup>-T-Zellen durchgeführt. Durch die alleinige Depletion dieser T-Zell-Subpopulation war es möglich wichtige für die Immunabwehr zuständige T-Zellen,

im Zellprodukt zu erhalten. Dadurch konnten Infekte und auch GvHD reduziert werden (218).

#### 5.4.4 Adoptiver Transfer von NK-Zellen

Neben dem Transfer und der Manipulation von Spenderlymphozyten für die Maximierung des GvL-Effektes kommt auch der Transfer von NK-Zellen als Strategie für eine langanhaltende Remission in Betracht (Kapitel 5.3.2). Zudem geht der hohe GvL-Effekt der NK-Zellen nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von GvHD einher. Da aufgrund größerer HLA-Differenzen T-Zell-Depletion gerade bei haploidenten allogenen HSZT vermehrt eingesetzt wird, spielen hier NK-Zellen in der GvL-Aktivität eine immens große Rolle. Besonders bei Vorhandensein einer genetischen Differenz im auf die NK-Zellen hemmend wirkenden KIR-Liganden, konnte gezeigt werden, dass die Rückfallraten geringer waren. Daher werden bei haploidenten Transplantationen Spender mit einem KIR-Liganden-Mismatch bevorzugt (219). Obwohl die NK-Zellen nachweislich relativ schnell nach Transplantation rekonstituieren, sind diese noch unreif und daher weniger aktiv. Aus diesem Grund wird in Studien die Transfusion von NK-Zellen oder auch die in-vivo-Expansion von reifen NK-Zellen durch Interleukin-2 beobachtet. Bei rezidivierter AML konnten dadurch passagere Remissionen erreicht werden (220).

#### 5.4.5 Resümee DLI

Der Transfer von Immunzellen stellt eine neue, vielversprechende Methode zur langfristigen Sicherung der Remission nach allogener Stammzelltransplantation dar (175). Vor allem die Transfusion von Spenderlymphozyten scheint dabei durch den GvL-Effekt von großer Bedeutung für die Rezidivhäufigkeit zu sein (128, 184). Dieser vielversprechenden Möglichkeit steht jedoch die Gefahr der GvHD gegenüber (159). Durch neue Erkenntnisse über die Funktion der verschiedenen immunologischen Zellen zeigen sich zunehmend Möglichkeiten, die Balance zwischen maximalem GvL- und minimalem GvH-Effekt mit bestehender Immunreaktion gegen Pathogene zu finden (176). NK-Zell-Transfer, T-Zellrezeptortransfer und genetische Manipulation von T-Zellen sind nur einige der vielen Bereiche, in denen versucht wird neue Ansätze für den maximalen Nutzen bei möglichst wenigen Nebenwirkungen durch die Anwendung von DLI zu finden (176).

## **6. Material und Methoden**

---

### **6.1 Studienaufbau**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von 153 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2005 – 28.10.2016 nach erster allogener Stammzelltransplantation eine Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) in der Hämatologischen Onkologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz erhielten.

Die Patienten stammen aus einem Gesamtkollektiv von 647 Patienten die Stammzellprodukte an der Universitätsmedizin erhielten, bei denen folgende Kriterien zum Ausschluss aus der Studie führten: DLI nach zweiter Transplantation, Transplantation nicht an der Unimedizin Mainz durchgeführt oder SZT durch einen Zwilling. Für 22 Patienten wurde eine DLI im Stammzelllabor vorbereitet, jedoch aufgrund verschiedener Ursachen, wie aGvHD oder akuter Zustandsverschlechterung, nie verabreicht. Diese Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 153 Patienten in der vorliegenden Arbeit.

Um die Fragestellung dieser Arbeit möglichst genau beantworten zu können, wurden die Krankenakten dieser 153 Patienten auf die Merkmale Geschlecht, Alter bei Transplantation, Diagnose, betroffene Zellreihe, Risikokonstellation der Grunderkrankung vor Transplantation, FLT3-Status bei AML-Patienten, Remissionsstatus vor Transplantation und DLI-Gabe, HLA-Übereinstimmung von Spender und Empfänger der HSZ, Konditionierungsschema, T-Zell-Depletion des Stammzellproduktes, Indikation der DLI-Gabe, zeitlichem Abstand von Transplantation zu DLI, Dosis der ersten DLI, Anzahl der DLI-Gaben, CD8-Depletion des DLI-Produktes, Rezidiv vor und nach DLI-Gabe, Tagesabstand Transplantation und DLI zu Rezidiv, Todeseintritt, Todesursache, zeitlichem Abstand Transplantation zu Tod bzw. Beobachtungsende, zeitlicher Abstand DLI zu Tod sowie Auftreten von akuter und chronischer GvHD nach DLI-Gabe untersucht. Der Rohdatensatz kann in Anhang 2 eingesehen werden.

Der Beobachtungszeitraum beläuft sich auf den Zeitraum vom 13.06.1995 (erste eingeschlossene Transplantation) bis zum 28.10.2016 (festgelegtes Studienende).

### **6.2 Datenerwerb und Methoden**

Die Patientenauswahl wurde aus einem Vergleich laufend aktualisierter Transplantationslisten der Jahre 2005 – 2015 der Stammzelltransplantationsambulanz



mit einer Liste laufend aktualisierter Ausgabelisten von Stammzellprodukten des Stammzelllabors der Universitätsmedizin Mainz erstellt. Es wurden übereinstimmende Patientendaten der Listen gesucht und den Patientenakten die Krankheitsverläufe sowie die oben genannten Merkmale für die Studie entnommen. Die für die Studie interessanten Merkmale wurden in einer Excel-Tabelle (Version Excel 16) gesammelt. Eine deskriptive Übersichtstabelle der relevanten Hauptmerkmale ist Tabelle 2 zu entnehmen. Der vollständige Datensatz kann in Anhang 2 eingesehen werden.

Tabelle 2: Patiententabelle (N = 153)

<b>ID</b>	<b>Geschlecht</b> m = männlich w = weiblich	<b>Alter in Jahren bei Tx</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Art der Konditionierung</b>	<b>TCD</b>	<b>Indikation</b>
1	m	59	MPN	RIC	ja	präemptiv
2	m	65	AML	RIC	ja	prophylaktisch
3	m	20	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch
4	w	46	AML	RIC	nein	therapeutisch
5	m	17	AML	MAC	nein	therapeutisch
6	m	68	MPN	RIC	ja	präemptiv
7	w	55	MM	RIC	ja	therapeutisch
8	w	34	AML	MAC	nein	präemptiv
9	w	58	AML	FLAMSA	nein	präemptiv
10	m	62	AML	RIC	ja	präemptiv
11	m	62	MPN	RIC	ja	präemptiv
12	w	53	CMML	MAC	nein	therapeutisch
13	m	46	MM	RIC	ja	präemptiv
14	m	38	AML	MAC	nein	therapeutisch
15	w	61	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch
16	w	58	AML	RIC	nein	präemptiv
17	m	52	MPN	RIC	ja	prophylaktisch
18	w	45	AML	RIC	nein	präemptiv
19	m	28	ALL	MAC	nein	therapeutisch
20	w	27	AML	FLAMSA	nein	prophylaktisch
21	m	67	MDS	RIC	ja	präemptiv
22	w	49	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch

23	m	57	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
24	w	32	MM	RIC	ja	prophylaktisch
25	m	65	MM	RIC	ja	prophylaktisch
26	m	50	MDS	MAC	nein	therapeutisch
27	m	47	MDS	MAC	nein	präemptiv
28	m	49	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
29	w	58	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch
30	m	41	ALL	MAC	nein	MRD
31	m	68	AML	RIC	ja	prophylaktisch
32	w	52	MM	RIC	ja	präemptiv
33	w	72	AML	RIC	ja	prophylaktisch
34	w	28	ALL	MAC	nein	präemptiv
35	w	59	MDS	RIC	ja	prophylaktisch
36	m	50	ALL	MAC	nein	MRD
37	w	35	AML	MAC	nein	therapeutisch
38	m	58	MDS	RIC	ja	prophylaktisch
39	m	53	MPN	RIC	ja	präemptiv
40	m	58	AML	RIC	ja	prophylaktisch
41	m	50	CLL	RIC	nein	präemptiv
42	m	19	ALL	MAC	nein	präemptiv
43	m	49	Lymphom	RIC	ja	präemptiv
44	m	60	MM	RIC	ja	prophylaktisch
45	w	41	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch
46	m	51	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
47	w	55	MM	RIC	ja	präemptiv
48	w	43	AML	FLAMSA	nein	prophylaktisch
49	m	55	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
50	m	65	AML	RIC	ja	therapeutisch
51	w	52	ALL	RIC	ja	therapeutisch
52	m	56	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch
53	w	30	AML	MAC	nein	therapeutisch
54	m	47	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch
55	m	60	MPN	RIC	ja	MRD
56	w	64	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch

57	m	55	MPN	RIC	ja	präemptiv
58	w	61	ALL	RIC	nein	MRD
59	m	26	AML	FLAMSA	nein	prophylaktisch
60	m	55	Lymphom	RIC	ja	therapeutisch
61	m	63	AML	RIC	ja	MRD
62	m	42	MDS	MAC	nein	MRD
63	m	61	MDS	RIC	ja	präemptiv
64	m	50	AML	RIC	ja	prophylaktisch
65	m	56	MPN	RIC	ja	präemptiv
66	w	52	Lymphom	RIC	ja	präemptiv
67	w	47	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
68	m	67	AML	FLAMSA	nein	prophylaktisch
69	m	46	MM	RIC	ja	prophylaktisch
70	m	66	AML	FLAMSA	nein	prophylaktisch
71	m	55	Lymphom	RIC	ja	präemptiv
72	w	37	CLL	MAC	nein	PTLD
73	m	55	Lymphom	RIC	ja	MRD
74	m	52	MPN	MAC	nein	therapeutisch
75	m	64	ALL	RIC	ja	prophylaktisch
76	m	44	MDS	RIC	ja	therapeutisch
77	m	54	MPN	RIC	ja	prophylaktisch
78	m	49	MPN	RIC	ja	präemptiv
79	m	56	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
80	m	41	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
81	w	58	AML	FLAMSA	nein	prophylaktisch
82	m	71	MDS	RIC	ja	präemptiv
83	w	54	AML	RIC	ja	prophylaktisch
84	w	58	AML	FLAMSA	nein	prophylaktisch
85	w	39	MDS	RIC	ja	präemptiv
86	m	67	MPN	RIC	ja	prophylaktisch
87	m	56	MM	RIC	ja	prophylaktisch
88	w	27	SAA	MAC	nein	therapeutisch
89	w	34	MPN	MAC	nein	MRD
90	w	36	AML	FLAMSA	nein	präemptiv

91	m	25	AML	MAC	nein	therapeutisch
92	m	58	AML	RIC	ja	prophylaktisch
93	m	45	AML	MAC	nein	MRD
94	w	45	AML	MAC	nein	therapeutisch
95	m	53	Lymphom	RIC	nein	präemptiv
96	w	54	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
97	m	53	AML	RIC	ja	MRD
98	m	48	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
99	m	53	MM	RIC	ja	therapeutisch
100	m	49	ALL	FLAMSA	nein	prophylaktisch
101	m	25	AML	MAC	nein	präemptiv
102	w	65	AML	RIC	ja	präemptiv
103	w	19	ALL	MAC	nein	MRD
104	m	50	Lymphom	RIC	ja	therapeutisch
105	m	71	AML	RIC	ja	präemptiv
106	m	71	AML	RIC	ja	therapeutisch
107	m	32	Lymphom	RIC	ja	therapeutisch
108	w	57	AML	RIC	ja	präemptiv
109	m	49	AML	RIC	ja	präemptiv
110	w	30	MPN	MAC	nein	MRD
111	w	63	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
112	m	48	MM	RIC	ja	therapeutisch
113	m	60	AML	FLAMSA	nein	prophylaktisch
114	m	46	MM	RIC	ja	MRD
115	w	48	AML	MAC	nein	therapeutisch
116	m	57	MPN	RIC	nein	therapeutisch
117	m	59	MM	RIC	nein	therapeutisch
118	w	61	AML	RIC	ja	präemptiv
119	m	65	AML	RIC	ja	PTLD
120	m	44	ALL	FLAMSA	nein	therapeutisch
121	w	50	MM	RIC	ja	präemptiv
122	m	43	MM	RIC	ja	präemptiv
123	w	29	AML	MAC	nein	therapeutisch
124	m	53	MDS	RIC	ja	präemptiv

125	m	61	MDS	RIC	ja	PTLD
126	w	52	MM	RIC	nein	therapeutisch
127	w	48	ALL	RIC	nein	therapeutisch
128	w	41	AML	FLAMSA	nein	MRD
129	m	58	AML	RIC	ja	prophylaktisch
130	m	39	ALL	MAC	nein	therapeutisch
131	w	59	AML	RIC	ja	prophylaktisch
132	w	56	MDS	RIC	ja	prophylaktisch
133	w	27	Lymphom	RIC	ja	präemptiv
134	m	57	AML	RIC	ja	prophylaktisch
135	m	51	Lymphom	RIC	ja	therapeutisch
136	m	49	MM	RIC	nein	therapeutisch
137	m	52	MM	RIC	ja	präemptiv
138	m	55	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
139	m	28	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch
140	m	48	MPN	RIC	ja	prophylaktisch
141	m	75	AML	RIC	ja	präemptiv
142	m	55	MDS	RIC	ja	präemptiv
143	m	57	AML	RIC	ja	MRD
144	w	39	AML	FLAMSA	nein	therapeutisch
145	m	47	AML	MAC	nein	MRD
146	m	58	MM	RIC	ja	präemptiv
147	m	66	MDS	RIC	ja	präemptiv
148	w	52	MM	RIC	nein	therapeutisch
149	m	47	AML	RIC	nein	präemptiv
150	w	40	AML	MAC	nein	MRD
151	w	54	AML	FLAMSA	nein	präemptiv
152	m	47	Lymphom	RIC	ja	prophylaktisch
153	m	55	MPN	RIC	ja	prophylaktisch

### 6.2.1 Kategorisierung von Variablen

Zur statistischen Auswertung mit SPSS (Version 23) wurde die Excel-Liste übertragen, einige der obengenannten Merkmale in verschiedene Gruppen kategorisiert und nach einem festgelegten Kodierungsschema kodiert, welches nachfolgend erläutert wird.

Dabei orientieren sich die Gruppengrenzen an Kriterien, die in der Literatur bereits verwendet werden.

Die Patienten wurden nach **Alter** in drei Gruppen kategorisiert: Patienten < 50 Jahre, 50-60 Jahre und > 60 Jahre, um eine gleichmäßige Verteilung der Patienten auf die Gruppen zu erreichen. Neben der gleichmäßigen Verteilung in Altersgruppen, spielten auch bereits in der Literatur verwendete Altersgruppen bei der Einteilung der Altersgrenzen eine Rolle.

Die **Diagnosen** der Patienten wurden in sieben Kategorien aufgeteilt: ALL, AML, MDS, MPN, Lymphom, MM, Sonstige. In den Gruppen der Grunderkrankungen sind alle Unterformen nach WHO der jeweiligen Erkrankung zusammengefasst. Die Gruppen AML, MPN und MDS enthalten jeweils Patienten mit primärer und sekundärer Form der Grunderkrankung. Eine Patientin mit CMML wurde gemäß der FAB-Einteilung in die Gruppe MDS sortiert (221). Die Diagnosegruppe Lymphom enthält Patienten mit folgenden Grunderkrankungen: B-NHL, T-NHL, Hodgkin-Lymphom, CLL. In der Gruppe MM sind sowohl multiple Myelome als auch Patienten mit der Diagnose Plasmozytom. Die Gruppe Sonstige enthält eine Patientin mit einer aplastischen Anämie.

Das Merkmal **Zelllinie** kategorisiert die betroffene Zellreihe der Grunderkrankung in lymphatisch, myeloisch und Sonstige. Patienten mit ALL, Lymphomen und multiplen Myelomen sind Erkrankungen, bei denen die lymphatische Zellreihe betroffen ist und wurden dementsprechend kategorisiert. AML, MPN und MDS wurden aufgrund der betroffenen myeloischen Zellreihe in die Gruppe myeloisch eingeteilt. In der Untergruppe Sonstige befindet sich die Patientin mit der Diagnose aplastische Anämie. Die Einschätzung der **Risikokonstellation** der Grunderkrankung erfolgte in dieser Arbeit für die statistische Auswertung in SPSS in die zwei Untergruppen Standardrisiko und Hochrisiko. Dabei wurden die gängigen Risikoklassifikationen der jeweiligen Grunderkrankung genutzt. Bei AML-Patienten erfolgte die Zuteilung anhand der ELN-Klassifikation (53). Patienten, die laut ELN-Klassifikation eine günstige Prognose hatten, wurden in die Standardrisiko-Gruppe kategorisiert, alle anderen Untergruppen (Intermediär I/II und ungünstig) wurden der Hochrisiko-Gruppe zugewiesen. Bei Patienten mit MDS wurden die IPSS- beziehungsweise IPSS-R(Revised)-Risikoklassifikation (68, 222, 223) zugrunde gelegt. Dabei wurden Patienten mit nach IPSS-R ungünstigem und sehr ungünstigem Profil sowie nach IPSS mit intermediärem-II und ungünstigem Profil als Hochrisiko eingestuft. Alle anderen Profile wurden nach gängiger Risikoklassifikation in die Standardrisiko-Gruppe kategorisiert. Patienten mit MPN wurden nach dem DIPSS (dynamisches internationales prognostisches Scoring-

System) und DIPSS-puls-Score (77, 224) eingeteilt, wobei intermediär-II und ungünstiges Risiko in die Hochrisiko-Gruppe und alle restlichen Risikoprofile in die Gruppe mit Standardrisiko kategorisiert wurden. Patienten mit ALL und einem ungünstigen Prognosefaktor wurden analog der Kriterien der GMALL-Studie von 2003 (225-227) in die Hochrisiko-Gruppe kategorisiert. Patienten mit ALL ohne ungünstigen Prognosefaktor wurden als Standardrisiko angesehen. Bei Patienten mit multiplem Myelom wurden extramedullärer Befall und die genetischen Mutationen t(4;14), t(14;16) und t(14;20), Deletionen 17p und 1p, Zugewinn von 1q sowie Monosomie 13, Deletion 13q und die Deletion 17p als Hochrisikopatienten angesehen, alle übrigen Mutationen als Standardrisiko. Lymphompatienten in kompletter Remission vor Transplantation (Tx) oder einer Zeit von > 12 Monaten bis zum Rezidiv wurden als Standardrisiko angesehen, alle anderen Patienten wurden als Hochrisikopatienten betrachtet. Eine Übersicht über die Risikokategorisierung ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Risikokategorisierung

Diagnose	Standardrisiko-Gruppe	Hochrisiko-Gruppe
<b>AML (ELN-Klassifikation)</b>	günstig	intermediär I/II ungünstig
<b>MDS (IPSS)</b>	günstig intermediär I	intermediär II ungünstig
<b>(IPSS-R)</b>	sehr günstig, günstig intermediär	ungünstig sehr ungünstig
<b>MPN (DIPPS/-plus)</b>	günstig intermediär I	intermediär II ungünstig
<b>ALL (GMALL)</b>	ohne ungünstige Prognosefaktoren	> ein ungünstiger Prognosefaktor
<b>MM</b>		extramedullärer Befall Mutationen t(4;14), t(14;16) und t(14;20) Deletionen 17p und 1p Zugewinn von 1q Monosomie 13 Deletion 13q und 17p
<b>Lymphom</b>	CR vor Tx > 12 Monate bis Rezidiv/Progression	

Die Merkmale **Remissionsstatus** vor Transplantation bzw. vor DLI wurden jeweils in CR und nicht-CR kategorisiert. Angelehnt an die Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) wurde dabei ein Blastenanteil von < 5 % im Knochenmark als eine komplette Remission gewertet, bei Patienten mit MM waren fehlende Leichtketten im Urin und Serum das Kriterium für eine CR. War die Immunfixation noch positiv, die Leichtketten jedoch negativ, wurde dies als CR gewertet (228).

Der **FLT3-Status** wurde für alle Patienten kodiert und in drei Untergruppen aufgeteilt: Patienten ohne AML, sowie FLT3-positive und -negative Patienten mit der Grunderkrankung AML (61).

Die **Kompatibilität der Knochenmarksspender** mit den Patienten wurden ebenfalls in drei Untergruppen aufgeteilt: HLA-idente Geschwisterspender, HLA-idente Fremdspender und HLA-differente Fremdspender. Bei den HLA-identen Spendern stimmten die fünf Isotypen (HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1) des HLA-Merkmales überein, Differenzen in diesen HLA-Isotypen wurde in die Gruppe HLA-differente Fremdspender kategorisiert (96). Haploidente Spender wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Auch die **Konditionierungsschemata** vor Transplantation wurden, basierend auf bestehenden Konventionen nach Bacigalupo et al. von 2009 (102) und der DAG-KBT Leitlinie zu Konditionierungen (90), in drei Gruppen aufgeteilt: RIC, MAC, und FLAMSA (Tabelle 4). Dabei gilt zu beachten, dass dosisabhängig verschiedene Regime laut Literatur auch in andere Untergruppen kategorisiert werden könnten. Die von Bacigalupo et al. als dosisreduziert und nicht-myeloablativen Konditionierungen wurden in dieser Studie als RIC-Regime zusammengefasst. Die unten aufgeführte Einteilung (Tabelle 4) bezieht sich auf die am Patientenkollektiv dieser Studie verwendeten Regime.



Tabelle 4: Konditionierungsschemata (90, 102)

Konditionierungsschemata	Untergruppe
Campath, Fludarabin und Melphalan Fludarabin, BCNU, Melphalan (FBM) mit ATG Fludarabin, Melphalan, ATG Fludarabin, Busulfan [8mg/kg] +/- ATG	<b>RIC</b>
Cyclophoyphamid [120 mg/kg] und ATG TBI [≥ 5Gy single dose oder ≥ 8Gy fraktioniert], Cyclophosphamid [120 mg/kg] +/- ATG Fludarabin, Melphalan, ATG Busulfan [16 mg/kg], Cyclophospamid [120 mg/kg] +/- ATG RIT, Busulfan [16 mg/kg], Cyclophosphamid [120 mg/kg] +/- ATG TBI [≥ 5Gy single dose oder ≥ 8Gy fraktioniert], Etoposid (VP-16) +/- ATG	<b>MAC</b>
Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin mit <ul style="list-style-type: none"> <li>– Busulfan, Cyclophosphamid und ATG</li> <li>– Busulfan, Fludarabin, ATG</li> <li>– Cyclophosphamid und ATG</li> <li>– TBI und ATG</li> <li>– TBI, Cyclophosphamid und ATG</li> </ul>	<b>FLAMSA</b>

Die Patienten wurden auf die Anwendung von **T-Zell-Depletion** ihres Transplantats untersucht (146).

Die **Indikation der DLI** wurde angelehnt an die Leitlinie der DAG-KBT in die 5 Untergruppen prophylaktisch, präemptiv, PTLD, MRD und therapeutisch eingeteilt (128). Patienten mit einer prophylaktischen DLI erhielten ihre DLI im Rahmen eines festen Studienprotokolls. Bei Patienten mit FLAMSA-RIC-Protokoll war eine prophylaktische DLI an Tag +120 nach Transplantation vorgesehen. Zur Gruppe mit präemptiver DLI wurden Patienten mit gemischtem Chimärismus im Verlauf und ein Patient mit CMV-Infektion kategorisiert. Patienten mit PTLD und MRD wurden in jeweils eigene Kategorien eingeordnet. Als therapeutische DLI wurden DLI bezeichnet, die im Rahmen eines akuten Rezidivs nach der Transplantation gegeben wurden. Dabei wurde als Rezidiv eine mit Chemotherapie behandelte Erkrankung gewertet.

Die Patienten wurden anhand des **zeitlichen Abstands zwischen Transplantation und DLI-Gabe** in drei Gruppen eingeteilt mit < 100 Tagen (d), 100-200 d und > 200 d. Das Merkmal der **Dosis der ersten DLI** wurde ebenfalls in drei Untergruppen

kategorisiert:  $< 1 \times 10^6$  Zellen,  $1 \times 10^6$  Zellen und  $> 1 \times 10^6$  Zellen. Grundlage der Einteilung stellte hier ebenfalls die Leitlinie der DAG-KBT in Bezug auf DLI dar (128).

Zudem wurde auch die **Anzahl der DLI** erfasst und in die Gruppen „eine DLI“ und „mehr als eine DLI“ eingeteilt. Diese Variable wurde erfasst, um den Zusammenhang zwischen der Anzahl der verabreichten DLI und später auftretender GvHD zu untersuchen.

Die Aufarbeitung der DLI nach **CD8-Depletion** wurde in zwei Gruppen vorgenommen: Patienten, die eine DLI mit CD8-Depletion erhielten und Patienten, die eine DLI ohne CD8-Depletion erhielten (160).

Hinsichtlich des Auftretens eines **Rezidivs** wurden die Patienten nach dem Eintrittszeitpunkt des Rezidivs vor der DLI-Gabe oder nach der DLI-Gabe eingeteilt. Als Rezidiv wurde eine mit Chemotherapie oder Bestrahlung therapierte Erkrankung gewertet, wobei die DLI selbst nicht als Therapie galt. Ein positiver MRD-Befund, der durch weitere DLI-Gabe therapiert wurde, wurde nicht als Rezidiv gewertet. Es wurde untersucht, ob das Rezidiv durch die Therapie in eine CR gebracht werden konnte oder eine refraktäre Erkrankung vor bzw. nach der DLI vorlag (128, 131).

Im Merkmal **Tod** wurden die Patienten in folgende Kategorien eingeteilt: Todeseintritt innerhalb des Studienzeitraumes (Ja/Nein) und Patienten, die sich im Rahmen der Nachsorge nicht in dem im Arztbrief empfohlenen Zeitraum oder danach vorstellten, und die damit der Beobachtung verloren gingen, sogenannte „lost-to-follow-up“-Patienten (LTFU).

Zudem wurde der **zeitliche Abstand von Transplantation zu Tod bzw. Beobachtungsende sowie DLI zu Tod bzw. Beobachtungsende** stetig erfasst und kategorisiert. Dabei wurden zeitliche Abstände von  $< 100$  d,  $100-200$  d und  $> 200$  d gewählt. Das Beobachtungsende wurde definiert mit dem festgelegten Studienende (28.10.2016), dem Todestag oder dem letzten Datum der Nachsorge, bevor Patienten als LTFU eingestuft wurden.

Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben, wurden hinsichtlich ihrer **Todesursache** untersucht. Dabei wurden die Kategorien Tod durch Rezidiv, Infektion und Sonstige erstellt. In der Gruppe Infektion wurden auch alle Folgen einer Infektion wie Kreislaufversagen und Multiorganversagen kategorisiert. Infektionen, die im Rahmen eines akuten Rezidivs auftraten, wurden in die Gruppe Rezidiv eingeordnet. In die Gruppe Sonstige wurden Patienten mit aGvHD, intrakranieller Blutung, Tod durch internistische Grunderkrankung und zerebraler Ischämie gezählt (110).

Weiterhin wurden die Patienten hinsichtlich des **Auftretens einer GvHD** untersucht. Dabei wurde eine akute von einer chronischen GvHD unterschieden, was aus den Patientenakten zu entnehmen war (166).

### **6.3 Statistische Auswertung**

Es erfolgte eine statistische Beratung mit Hilfestellungen durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI).

Die statistische Analyse erfolgte mit der Version 23 des Statistik-Programms SPSS.

Es wurde eine Plausibilitätskontrolle der eingegebenen oben beschriebenen kategorialen Variablen und stetigen Merkmale mit Hilfe von SPSS vollzogen, um fehlerhafte und unplausible Werte zu identifizieren und gegebenenfalls wiederholt zu prüfen und zu korrigieren.

In der deskriptiven Analyse wurden für kategoriale Variablen Modalwert, Median und dazugehörige Balkendiagramme erstellt. Für stetige Daten wurden Minimum, Maximum, Median, Quartile, Mittelwert, Standardabweichung, das 95 %-Konfidenzintervall (KI) und Schiefe ermittelt, sowie Boxplot-Diagramme angefertigt. Dabei wurde sich an der gängigen Vorgehensweise des IMBEI der Universitätsmedizin Mainz orientiert.

Für kategorialen Variablen wurden mit Hilfe von SPSS Kreuztabellen erstellt und Chi-Quadrat-Tests nach Pearson durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen den Variablen herauszuarbeiten. Beim Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde als signifikanter Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen ein Ergebnis ab  $p \leq 0,05$  ( $\leq 5\%$ ) betrachtet. Stellte sich bei Merkmalskombinationen eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 heraus, wurde dies vermerkt und bei der Interpretation beachtet. Wurde noch bei 80 % der Felder von einer erwarteten Häufigkeit größer als 5 ausgegangen, dann wurde das Ergebnis noch als ausreichend zuverlässig betrachtet (229, 230).

Mittels der Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven (KMK) und der Durchführung des Log-Rank-Tests wurden Überlebenswahrscheinlichkeiten und Einflüsse verschiedener Faktoren auf diese herausgearbeitet. Mitbestimmt wurden bei der Analyse der Überlebenszeiten jeweils die 25 %, 50 %, 75 %-Perzentile, Mittelwerte und Mediane inklusive Konfidenzintervallen und Standardfehlern. Beim Log-Rank-Test wurde als signifikanter Unterschied im Überleben zwischen zwei Gruppen ein Ergebnis ab  $p \leq 0,05$

( $\leq 5\%$ ) betrachtet. Über die Größe des Unterschiedes konnte keine Aussage getroffen werden (231).

Aus den Überlebensstabellen wurden die prozentualen Überlebenszeiten für den Vergleich mit in der Literatur beschriebenen Werten zum Gesamtüberleben abgelesen. Das 95 %-Wald-Konfidenzintervall wurde aus  $\pm 1,96$  Standardfehlern um den Schätzer herum berechnet (231).

Es wird darauf hingewiesen, dass der vorliegende Datensatz rechtszensiert ist, also ein Ereignis nach dem Beobachtungszeitraum möglich ist, aber aufgrund des Studienendes nicht mehr erfasst werden konnte. Die zensierten Überlebenszeiten werden in den Grafiken nach Kaplan-Meier als senkrechter Strich eingetragen (231).

Als statistische Endpunkte wurden, angelehnt an die Definitionen der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), das Gesamtüberleben (OS), das Disease-Free-Survival (DFS) und die Non-Relapse-Mortality (NRM) betrachtet (232). Zumeist wurde das 2- oder 3-Jahres-Überleben analysiert, wozu die Überlebenswahrscheinlichkeit am 730. Tag beziehungsweise 1095. Tag nach Transplantation abgelesen wurden. Diese Zeitpunkte wurden zur Vergleichbarkeit mit bestehender Literatur gewählt.

Als Gesamtüberleben wurde die Zeit bis zum Tod betrachtet, ungeachtet der Todesursache (232). Zudem erfolgte die Bestimmung des krankheitsfreien Überlebens (Disease Free Survival, DFS). Als DFS wird die Zeit von der Transplantation bis zum Rezidiv oder Tod eines Patienten nach DLI-Gabe definiert, je nachdem, welcher Zustand zuerst eintrat (232, 233). Es wurden Patienten ausgewählt, die überlebt hatten und der zeitliche Abstand zwischen Transplantation und Beobachtungsende bestimmt. Das DFS ist ein Parameter, um zu beschreiben wie gut eine neue Therapie funktioniert, in diesem Falle die DLI. Als Event wurden Patienten gezählt, die ein Rezidiv nach der Transplantation und DLI hatten oder verstorben waren. Auch hier wurden die zeitlichen Abstände zwischen Transplantation und Auftreten des Rezidivs nach DLI, des Todes oder letzten Kontakts erfasst. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der DLI eine refraktäre Erkrankung aufwiesen, wurde das Datum gewählt, an dem das Rezidiv aufgetreten war. Damit lag das Datum dieser Patienten vor der DLI. Patienten, die als LTFU galten, wurden als lebend kategorisiert.

Auch die rezidivfreie Mortalität (Non-Relapse-Mortality, NRM) wurde berechnet. Diese wird definiert als Anteil der Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben ohne vorher ein Rezidiv zu bekommen (232). Zensiert wurden alle Patienten, die ein Rezidiv nach der DLI-Gabe hatten, als LTFU galten oder aufgrund eines Rezidivs verstarben. Es wurde der Zeitraum zwischen Transplantation und Endpunkt betrachtet.

Eine Berechnung des Effektes der verschiedenen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und die Rezidiv-Inzidenz wurde mittels Cox-Regression vorgenommen. Für die multivariaten Analysen wurde ein Signifikanz-Niveau von 0,05 gewählt. Ergab sich ein Hazard-Ratio (HR) von  $> 1$ , so wurde von einem erhöhten Ereignisrisiko von Gruppe 2 gegenüber Gruppe 1 ausgegangen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall die 1 nicht beinhaltet. Lag das HR  $< 1$ , wurde von einem geringeren Ereignisrisiko von Gruppe 2 gegenüber Gruppe 1 ausgegangen, wobei auch hier die 1 nicht im 95 %-Konfidenzintervall enthalten sein durfte (234).

Um valide Daten in der multivariaten Analyse zu erhalten, wurden die Untergruppen einiger untersuchter Einflussfaktoren verändert. Welche Änderungen genau vorgenommen wurden, findet sich in Unterkapitel 7.8 des Ergebnisteils.

Eine Adjustierung mittels der  $\alpha$ -Bonferroni-Korrektur wurde aufgrund des explorativen Charakters der Studie nicht vorgenommen.

## 7. Ergebnisse

---

Im Folgenden wird für bessere Lesbarkeit der Arbeit der Schwerpunkt auf die statistisch signifikanten Ergebnisse gelegt. Die deskriptiven Statistiken werden zu allen untersuchten Variablen dargestellt. Die vollständigen Berechnungen zu allen Variablen werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgedruckt.

Die untersuchten Variablen wurden thematisch in Gruppen zusammengefasst, um eine nachvollziehbare Struktur der Ergebnisse zu gewährleisten.

### 7.1 Patientencharakteristika und Allgemeines

#### 7.1.1 Patientencharakteristika

Von den insgesamt 153 Patienten dieser Studie waren 55 Frauen (35,9 %) und 98 Männer (64,1 %). Das Transplantationsalter der Patienten lag zwischen 17 und 71 Jahren mit einem medianen Transplantationsalter von 49 Jahren und einem Mittelwert von 47,36 Jahren (95 %-KI = 43,65-51,07). Die Standardabweichung des Transplantationsalters lag bei 12,627 Jahren. Das Alter bei Anwendung der DLI lag zwischen 18 und 71 Jahren mit einem medianen Alter von 50,00 Jahren und einem Mittelwert von 48,13 (95 %-KI = 44,42-51,84). Die Standardabweichung lag bei 12,642 Jahren.

#### 7.1.2 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum betrug zwischen minimal 135 und maximal 7808 Tagen ( $\pm$  21,93 Jahren). Im Mittel wurden die Patienten 1378,48 Tage ( $\pm$  3,87 Jahren) nachbeobachtet (95 %-KI = 1161,76-1595,15). Der Median lag bei 983 Tagen, die Standardabweichung bei 1356,677 Tagen. Untenstehend können in Tabelle 5 die extremen Ausreißer der Studie entnommen werden.

Tabelle 5: Extremwerte des Beobachtungszeitraumes

			Fallnummer	Wert
Beobachtungszeitraum [d]	Größte Werte	1	89	7808
		2	110	6632
		3	116	5649
		4	88	5140
		5	8	4329
	Kleinste Werte	1	52	135
		2	39	163
		3	107	169
		4	7	173
		5	75	174

### 7.1.3 Einflüsse auf das Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben oder das krankheitsfreie Überleben zeigte sich kein signifikanter Einfluss ( $p > 0,05$ ) in der Berechnung nach Log-Rank und der graphischen Darstellung nach Kaplan-Meier für die Patientencharakteristika **Alter** und **Geschlecht** ( $p = 0,681$  und  $p = 0,158$ ).

Bei der separaten Betrachtung der Grunderkrankungen zeigte sich bei ALL- und Lymphom-Patienten ein signifikanter Einfluss des Alters auf das OS mit jeweils  $p < 0,001$ . Es zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 50 % bei ALL und 75 % bei Lymphom-Patienten in der Gruppe der unter 50-Jährigen bei Transplantation. In der Gruppe der 50-60-Jährigen zeigte sich bei ALL-Patienten ein 3-Jahres-OS von 50 % und bei Lymphom-Patienten von 70,7 %. In der Gruppe der über 60-Jährigen zeigte sich nach drei Jahren bei den ALL- und Lymphom-Patienten kein Überlebender.

In der Betrachtung der 3-Jahres-NRM zeigte sich mit 14,6 % für die Altersgruppen zwischen dem 50-60. Lebensjahr ( $p = 0,032$ ) die geringste Mortalität im Vergleich zu den anderen Altersgruppen, was Abbildung 4 zu entnehmen ist. Die NRM liegt bei den unter 50-Jährigen bei 37,5% und bei 39,4 % bei den über 60-Jährigen. In der Gruppe der 50- bis 60-Jährigen zeigt sich an Tag 5671, dass der letzte Patient der Gruppe verstirbt, nachdem alle anderen der Gruppe bereits verstorben waren bzw. zensiert wurden. So lässt sich der plötzliche Sprung in der Graphik erklären.

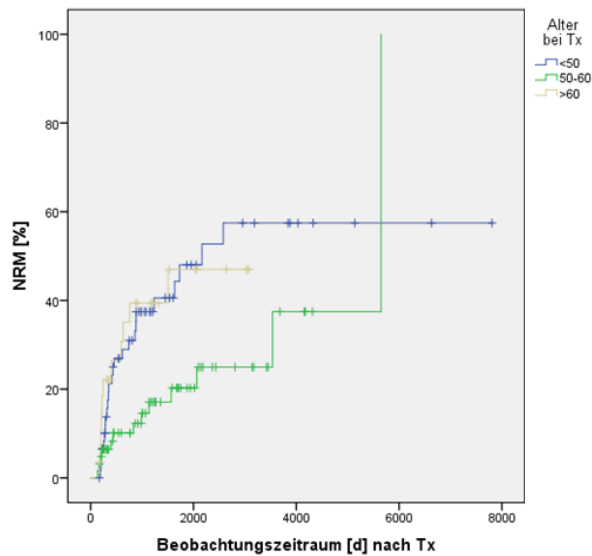


Abbildung 4: NRM des Patientenalters bei Transplantation (N = 153)

## 7.2 Krankheitscharakteristika

### 7.2.1 Diagnose

In Abbildung 5 ist die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Diagnosen im Patientenkollektiv (N = 153) dargestellt. 62 Patienten (40,52 %) wurden aufgrund einer AML transplantiert, was den größten Anteil an transplantationsbedürftigen Grunderkrankungen ausmacht. 24 Patienten (15,68 %) wurden aufgrund eines Lymphoms behandelt, 20 Patienten (13,07 %) aufgrund eines multiplen Myeloms. Zudem waren 17 Patienten (11,11 %) mit MPN, 16 Patienten (10,46 %) mit MDS und 13 Patienten (8,50 %) mit ALL im Patientenkollektiv. Eine Patientin (0,65 %) mit aplastischer Anämie wurde unter der Gruppe Sonstige mit in die Studie aufgenommen.

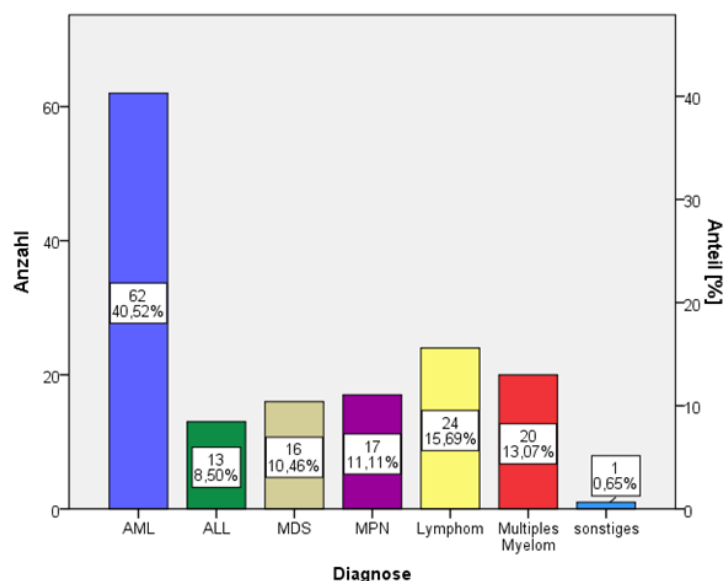


Abbildung 5: Verteilung der Grunderkrankungen im Patientenkollektiv



In der schließenden Statistik nach Kaplan-Meier und im Log-Rank-Test ( $p = 0,019$ ) zeigte sich die Grunderkrankung der Patienten als signifikanter Einflussfaktor auf das OS. Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS nach Grunderkrankungen sind in Abbildung 6 zu sehen. Diese Graphik wurde ab Tag 4000 nach Transplantation zensiert, um die Unterschiede in den untersuchten Gruppen vor diesem Zeitpunkt zu verdeutlichen. Die unzensierte Form der Graphik findet sich in Anhang 1.

Es zeigt sich graphisch ein Vorteil im Gesamtüberleben für Patienten mit den Grunderkrankungen MPN und Lymphome gegenüber den anderen Grunderkrankungen. Es zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 72,4 % bei MPN, 69,3 % bei MM, 69,1 % bei Lymphomen und 65,2 % bei MDS gegenüber 45,1 % bei AML und 39,5 % bei ALL. In der Gruppe Sonstiges befindet sich eine einzelne Patientin mit SAA, die ebenfalls nach 3 Jahren noch am Leben ist. Auffallend in Abbildung 6 ist der Kurvenverlauf der MDS-Gruppe. Ab Tag 3500 kommt es zu einem plötzlichen Abfall der Überlebenschance. Auch hier verstarb der letzte Patient der Gruppe, nachdem alle anderen Patienten mit MPN den Event gezeigt hatten oder zensiert wurden. Selbiges gilt auch für Abbildung 7.

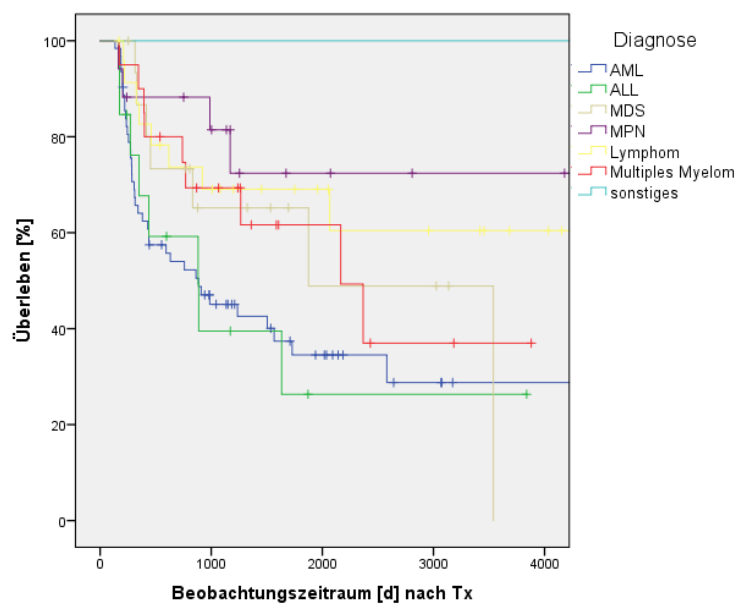


Abbildung 6: KMK des OS der Grunderkrankungen ab 4000 Tage nach Tx zensiert

Bei der Betrachtung des **DFS** zeigte sich die Variable **Diagnose** im Log-Rank-Test mit  $p = 0,009$  als statistisch signifikant. Wie graphisch in Abbildung 7 dargestellt ist, zeigten sich in der Kaplan-Meier-Kurve ebenfalls Überlebensvorteile für die Grunderkrankungen MPN, MDS und Lymphome gegenüber den restlichen Grunderkrankungen. Es ergab sich ein 3-Jahres-DFS von 68,6 % bei MPN, 61,1 % bei Lymphomen, 53,6 % bei MDS,

37,1 % bei AML, 25,0 % bei MM und 22,4 % bei ALL. Auch im DFS ist die Patienten mit SAA (Sonstiges) nach 3 Jahren noch am Leben.

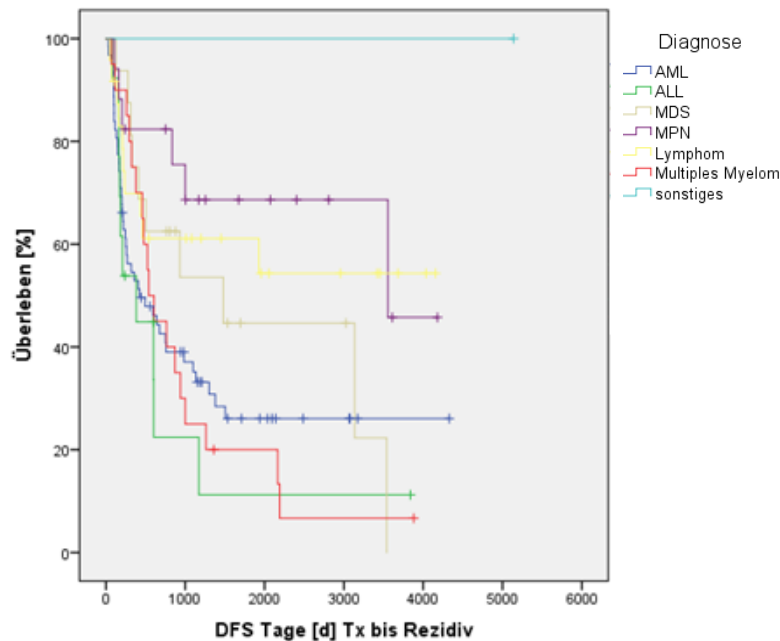


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS der Diagnosen

### 7.2.2 Zelllinie

Die betroffene Zelllinie war bei 95 Patienten (62,1 %) myeloisch und bei 57 Patienten (37,3 %) lymphatisch. Eine Patientin (0,7 %) war in der Gruppe Sonstige. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Zelllinie in der schließenden Statistik für das OS oder DFS ( $p = 0,317$  bzw.  $p = 0,476$ ).

### 7.2.3 Risikogruppe

Nach der in Kapitel 6.2.1 bereits erläuterten Klassifikation wurden 10 Patienten (6,5 %) mit Standardrisiko transplantiert. 143 Patienten (93,5 %) wurden aufgrund einer Hochrisikoerkrankung behandelt. Statistisch ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Risikogruppe und dem Gesamtüberleben oder des DFS nachweisen ( $p = 0,109$  bzw.  $p = 0,117$ ).

### 7.2.4 FLT3-Mutation

Von den 62 Patienten mit AML als Grunderkrankung konnte bei 18 Patienten (29,0 %) eine FLT3-Mutation beschrieben werden. Bei 44 Patienten (71,0 %) konnte keine FLT3-Mutation nachgewiesen werden.

Die FLT3-Mutation zeigte sich in der Darstellung nach Kaplan-Meier (Abbildung 8) und im Log-Rank-Test ( $p = 0,002$ ) als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Das 3-Jahres-OS lag bei negativem FLT3-Status bei 50,5 %, bei positivem FLT3-Status bei 31,7 %. Patienten ohne AML zeigten ein 3-Jahres-Überleben von 67,1 %.

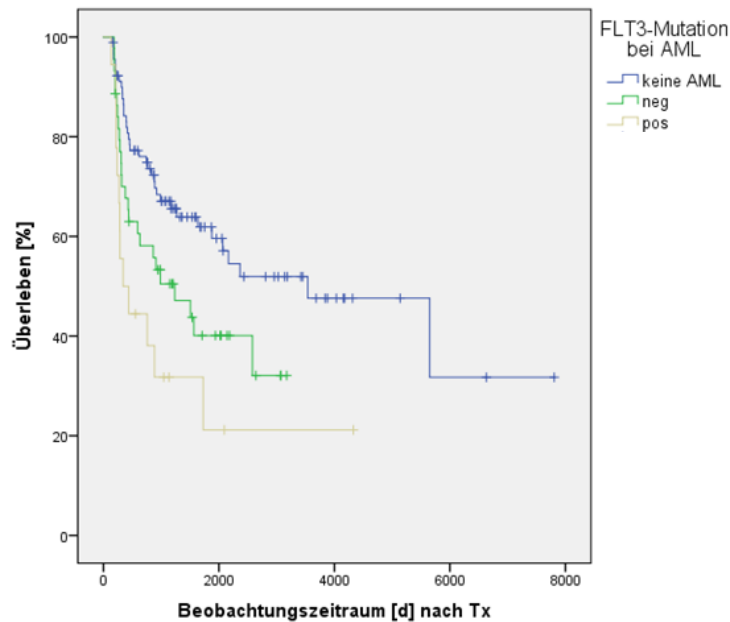


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum OS nach FLT3-Status

Der gleiche positive Einfluss des negativen FLT3-Status bei AML zeigte sich auch für das DFS ( $p = 0,017$ ), wie in Abbildung 9 dargestellt wird. Das 3-Jahres-DFS lag bei negativem FLT3-Status bei 41,4 %, bei positivem FLT3-Status bei 26,7 %. Lag keine AML vor, so zeigte sich ein 3-Jahres-DFS von 48,1 %.

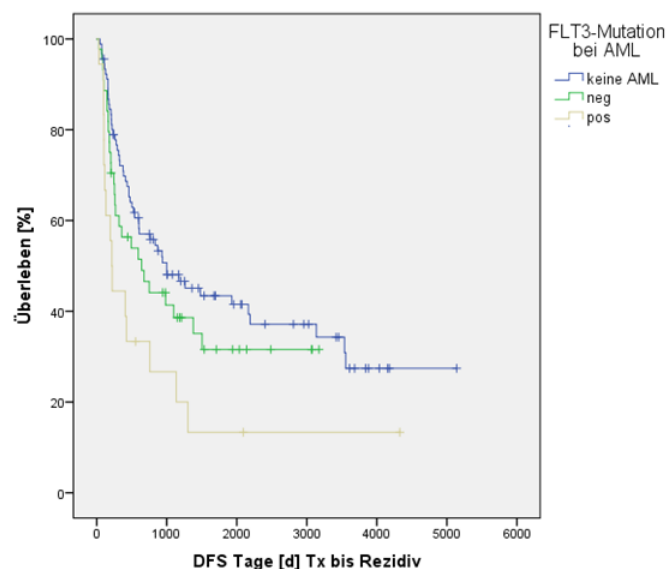


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS nach FLT3-Status

Auch bei der NRM ( $p = 0,002$ ) lag die Gruppe der Patienten ohne FLT3-Mutation mit 30,3 % deutlich unter der Gruppe mit FLT3-Mutation (55,6 %). Die geringste Mortalität nach 3 Jahren wiesen mit 20,6 % die Patienten ohne AML auf.

### 7.3 Transplantationscharakteristika

#### 7.3.1 Remission bei Transplantation

53 Patienten (34,6 %) waren zum Zeitpunkt der Transplantation in kompletter Remission (CR), 100 Patienten (65,4 %) konnten diesen Zustand nicht erreichen. In der Überlebensanalyse nach Log-Rank ließen sich keine signifikanten Einflüsse nachweisen ( $p > 0,05$ ).

#### 7.3.2 Spendereigenschaften

88 Patienten (57,5 %) und damit der überwiegende Teil des Studienkollektivs bekamen hämatopoetische Stammzellen von einem HLA-identen Fremdspender. 32 Patienten (20,9 %) wurden Stammzellen von einem HLA-differenten Fremdspender transplantiert. HLA-idente Geschwisterspender waren bei 33 Patienten (21,6 %) Ursprung der transplantierten Zellen. Die Verteilung ist Abbildung 10 zu entnehmen.

In der schließenden Statistik ließ sich kein Einfluss der Spendereigenschaft auf das Überleben nachweisen ( $p > 0,05$ ). Auch der Zusammenhang mit der GvHD zeigte im Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein signifikantes Ergebnis ( $p = 1,314$ ).

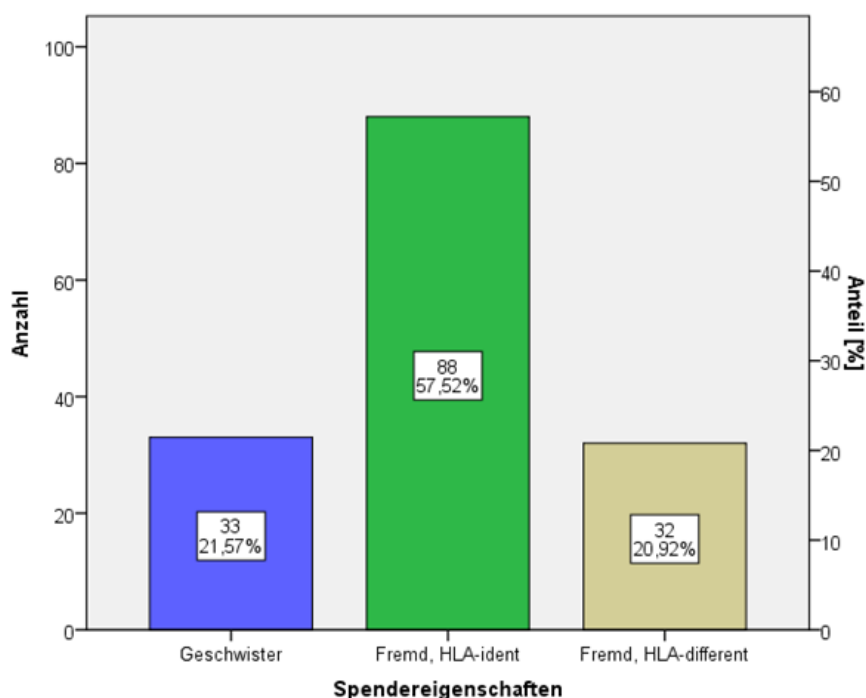


Abbildung 10: Verteilung der Spendereigenschaften

### 7.3.3 Konditionierung

100 Patienten (65,4 %), und damit die Mehrheit, erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung. In 29 Fällen (19,0 %) wurde eine myeloablative Konditionierung vor der Transplantation angewendet. 24 Patienten (15,7 %) erhielten eine Konditionierung nach dem FLASMA-Protokoll. Die Verteilung ist in Abbildung 11 zu sehen.

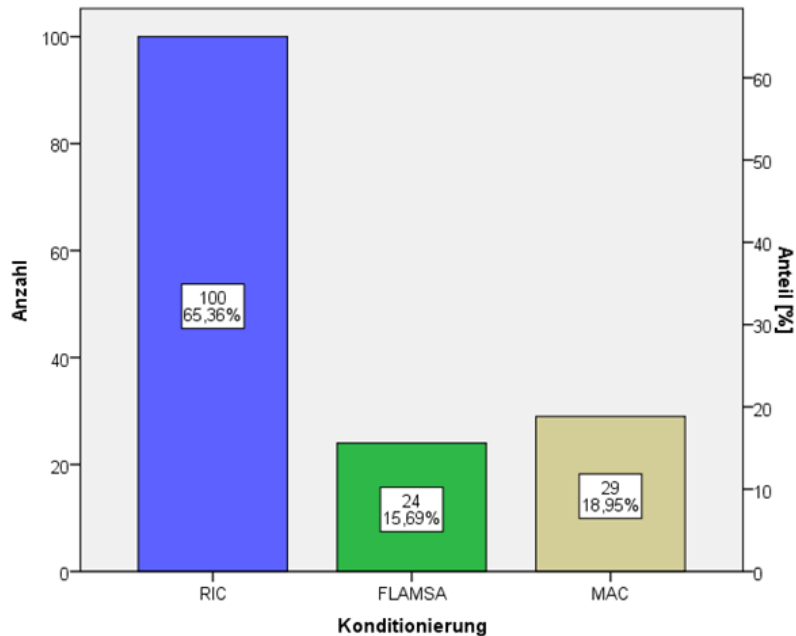


Abbildung 11: Verteilung der Konditionierungsregime

Die Art der Konditionierung zeigte sich als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das OS und das DFS mit einem jeweiligen p-Wert im Log-Rank-Test von  $p < 0,001$ .

In der graphischen Darstellung nach Kaplan-Meier zeigte sich bei Patienten, die eine RIC bekamen, ein Vorteil im OS und DFS gegenüber den anderen Konditionierungsregimen (Abbildung 12 und Abbildung 13). RIC hatte ein 3-Jahres-OS von 67,4 %, MAC von 53,9 % und nach FLASMA therapierte Patienten von 23,2 %. Nach drei Jahren ergab sich ein DFS von 50,2 % nach RIC, 36,3 % bei MAC und 13,9 % bei FLASMA. Bei der Kurve der RIC-Patienten in Abbildung 12 fällt der plötzliche Absturz der Kurve bei 5800 Tagen auf. Erklärbar ist dieser durch den Event des letzten Patienten dieser Gruppe, nachdem alle anderen Patienten mit RIC zensiert wurden oder verstorben waren.

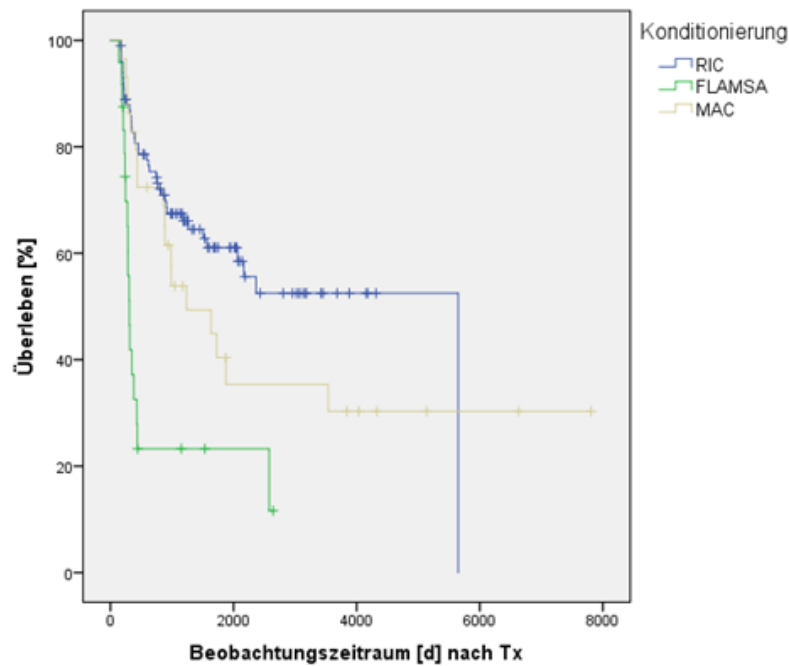


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum OS nach Konditionierungsregime

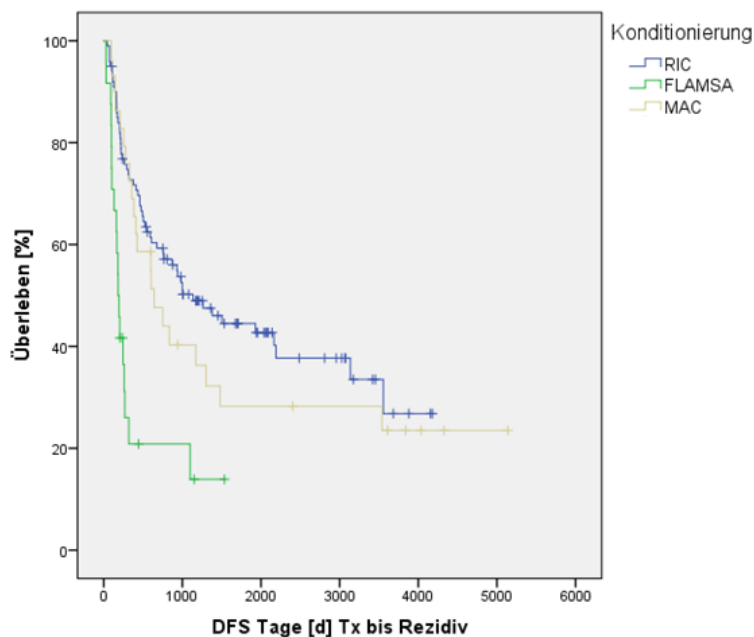


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS nach Konditionierungsregime

Betrachtet man die 3-Jahres-NRM, so weist die Gruppe der RIC mit 20 % die geringste Mortalität auf, gegenüber FLAMSA mit 52 % und MAC von 39,8 % ( $p = 0,002$ ).

In Tabelle 6 und Abbildung 14 können die Verteilungen der Konditionierungsschemata nach DLI-Indikation eingesehen werden. Es zeigt sich, dass keine der prophylaktisch verabreichten DLI eine MAC erhielt, und auch nur fünf der mit präemptiver DLI behandelten Patienten. Von den 29 mit MAC konditionierten Patienten erhielt die Hälfte

eine therapeutische DLI. Dieser Zusammenhang ließ sich auch statistisch im Chi-Quadrat-Test nachweisen ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 6: Kreuztabelle Konditionierung und DLI-Indikation

			Konditionierung			Gesamt
			RIC	FLAMSA	MAC	
DLI-Indikation	prophylaktisch	Anzahl	36	9	0	45
		% der Gesamtzahl	23,5 %	5,9 %	0,0 %	29,4 %
	präemptiv	Anzahl	37	3	5	45
		% der Gesamtzahl	24,2 %	2,0 %	3,3 %	29,4 %
	PTLD	Anzahl	2	0	1	3
		% der Gesamtzahl	1,3 %	0,0 %	0,7 %	2,0 %
	MRD	Anzahl	7	1	9	17
		% der Gesamtzahl	4,6 %	0,7 %	5,9 %	11,1 %
	therapeutisch	Anzahl	18	11	14	43
		% der Gesamtzahl	11,8 %	7,2 %	9,2 %	28,1 %
Gesamt		Anzahl	100	24	29	153
		% der Gesamtzahl	65,4 %	15,7 %	19,0 %	100,0 %

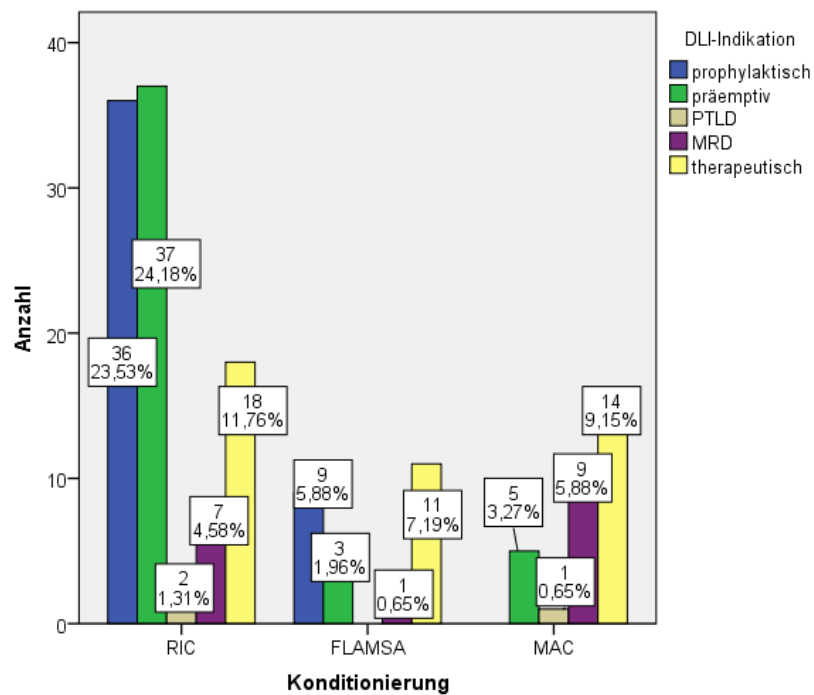


Abbildung 14: Balkendiagramm Konditionierung und DLI-Indikation

### 7.3.4 T-Zell-Depletion

Die Stammzellpräparate für die Transplantation waren in 87 Fällen (56,9 %) T-Zell-depletiert. 66 Patienten (43,1 %) erhielten T-Zell-haltige Stammzelltransplantate.

In der schließenden Statistik erwies sich die T-Zell-Depletion in der Darstellung nach Kaplan-Meier und im Log-Rank-Test als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,002$ ) und das krankheitsfreie Überleben ( $p = 0,005$ ), sowie die NRM ( $p = 0,034$ ).

Bei Patienten mit einer T-Zell-Depletion zeigte sich eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit sowie ein höheres DFS, wie in Abbildung 15 und Abbildung 16 sichtbar wird.

Das 3-Jahres-OS lag bei 67,7 % bei Patienten mit TCD und 45,1 % bei Patienten ohne TCD. Bei der Gruppe ohne TCD lag das 3-Jahres-DFS bei 31,9 % und bei Patienten mit TCD bei 52,4. Auch bei der NRM zeigte die Gruppe der Patienten mit TCD eine geringere Mortalität mit 21,7 % gegenüber Patienten ohne TCD mit 37,9 %.

Der Zusammenhang zwischen TCD und dem Auftreten von Rezidiven wird in Kapitel 7.5.2 genauer erläutert.

Mit  $p = 0,004$  zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der T-Zell-Depletion und der GvHD im Chi-Quadrat-Test. In Tabelle 7 ist die Kreuztabelle dargestellt.

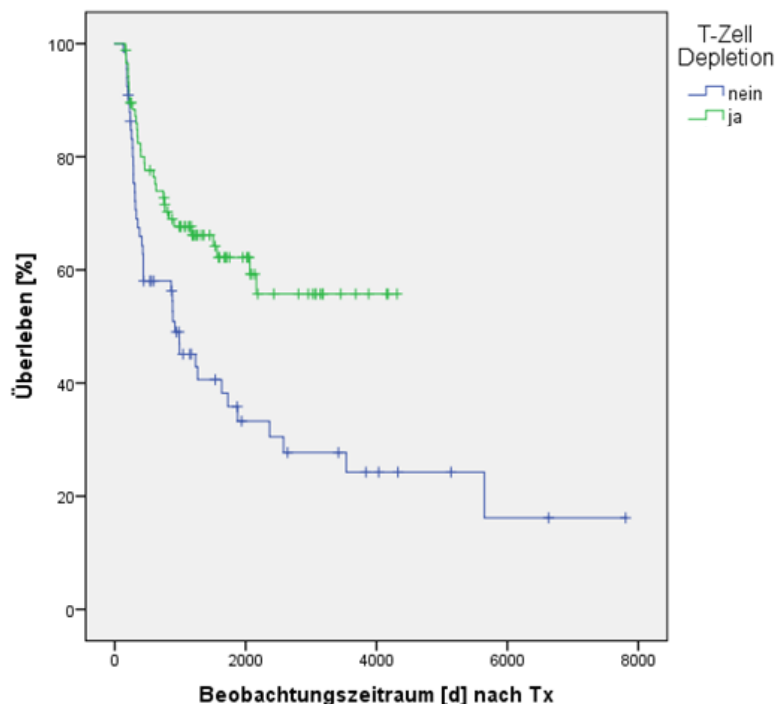


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der T-Zell-Depletion



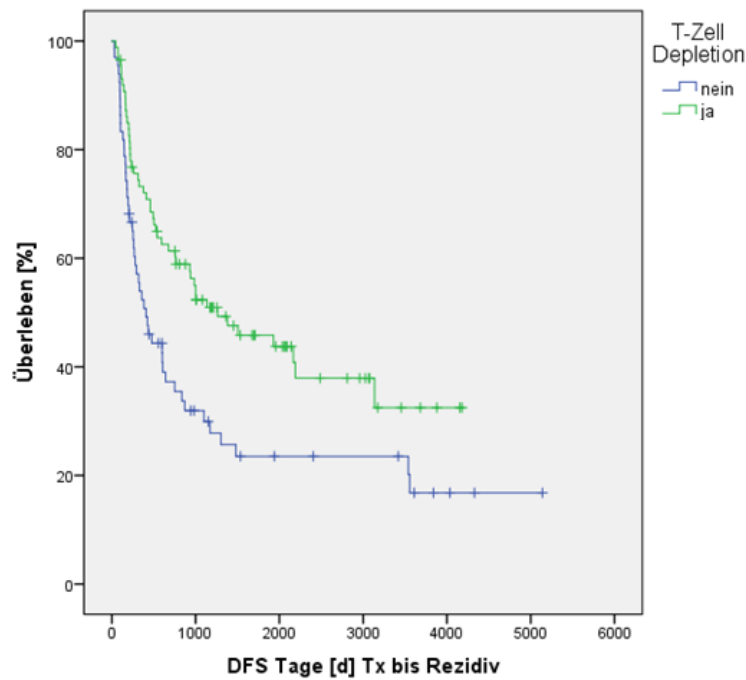


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS der T-Zell-Depletion

Tabelle 7: Kreuztabelle über den Zusammenhang zwischen TCD und GvHD

			T-Zell Depletion		Gesamt
			nein	ja	
GvHD	nein	Anzahl	47	42	89
		% der Gesamtzahl	30,7 %	27,5 %	58,2 %
	ja	Anzahl	19	45	64
		% der Gesamtzahl	12,4 %	29,4 %	41,8 %
Gesamt	Anzahl	66	87	153	
	% der Gesamtzahl	43,1 %	56,9 %	100,0 %	

### 7.3.5 Konditionierung und TCD nach Grunderkrankungen getrennt

Bei den 13 ALL-Patienten waren die Konditionierung und die TCD statistisch signifikant im Log-Rank-Test ( $p = 0,020$  und  $p = 0,002$ ). Die MAC zeigte sich mit einem 3-Jahres-OS von 85,7 % höher als 0 % bei RIC und FLAMSA. Das 3-Jahres-OS bei TCD war mit 0 % ( $n = 2$ ) geringer im Vergleich zur Gruppe ohne TCD (47,1 %;  $n = 11$ ).

Alle anderen Grunderkrankungen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das OS oder DFS von Konditionierung und TCD.

Betrachtet man die 62 AML-Patienten isoliert, zeigen sich signifikante Ergebnisse für den Einfluss der Konditionierung ( $p = 0,002$ ) und TCD ( $p = 0,007$ ) auf das Gesamtüberleben. Das 3-Jahres-OS lag bei Analyse der Konditionierungsschemata mit 66,0 % bei RIC höher als bei MAC (36,9 %) und FLASMA (24,0 %).

Bei der TCD zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 32,6 % bei Patienten ohne TCD und bei 65,2 % mit TCD. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss der TCD kann Abbildung 17 entnommen werden.

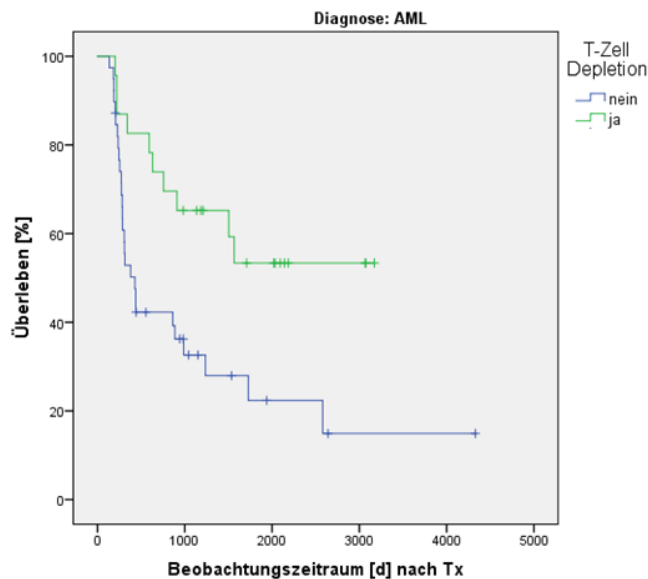


Abbildung 17: KMK der AML-Patienten zum OS der T-Zell-Depletion (n = 62)

## 7.4 DLI-Charakteristika

### 7.4.1 DLI-Indikation

Die Indikationen für die DLI wurde in 45 Fällen (29,4 %) in prophylaktischer, in 45 Fällen (29,4 %) in präemptiver und in 43 Fällen (28,1 %) in therapeutischer Intention gestellt. 17 Patienten (11,1 %) bekamen die DLI bei positivem MRD-Status. Bei 3 Patienten, also 2,0 % des Patientenkollektivs, wurde die DLI bei PTLD gegeben. Abbildung 18 zeigt die Verteilung der Indikationen im Gesamtkollektiv.

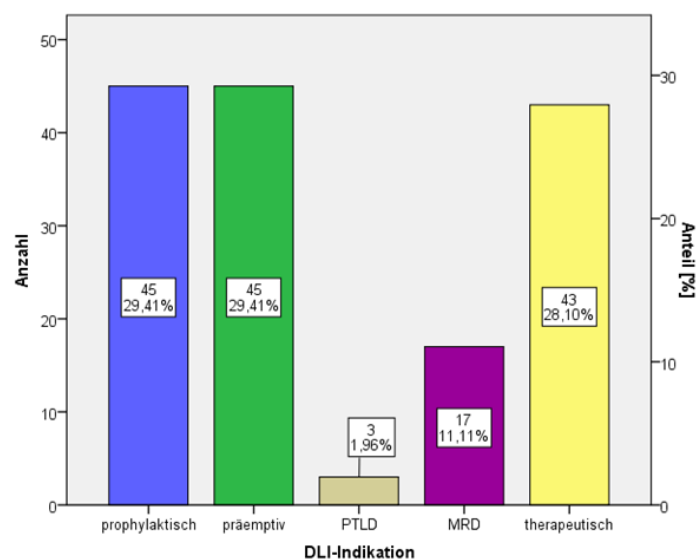


Abbildung 18: Verteilung der DLI-Indikationen

Die DLI-Indikation zeigte sich als statistisch relevanter Einfluss auf das OS ( $p < 0,001$ ), DFS ( $p < 0,001$ ) und die NRM ( $p = 0,037$ ) in der Darstellung nach Kaplan-Meier und im Log-Rank-Test. Das 3-Jahres-OS zeigte sich mit 63,6 % bei prophylaktischer DLI, 68,9 % bei präemptiver DLI, 69,5 % bei MRD und PTLD von 66,7 % gegenüber 35,2 % bei therapeutischer DLI.

Beim 3-Jahres-DFS präsentiert sich die Verteilung der Gruppen folgendermaßen: 57,2 % bei präemptiver DLI, 56,8 % bei prophylaktischer DLI, 44,1 % bei MRD-DLI, 66,7 % bei PTLD-DLI und 14,4 % bei therapeutischer DLI.

Auch bei der NRM lag die therapeutische DLI mit 43,9 % deutlich über den restlichen Gruppen mit 33,3 % bei PTLD, 30,8 % bei MRD, 26,6 % bei prophylaktischer und 19,7 % bei präemptiver DLI.

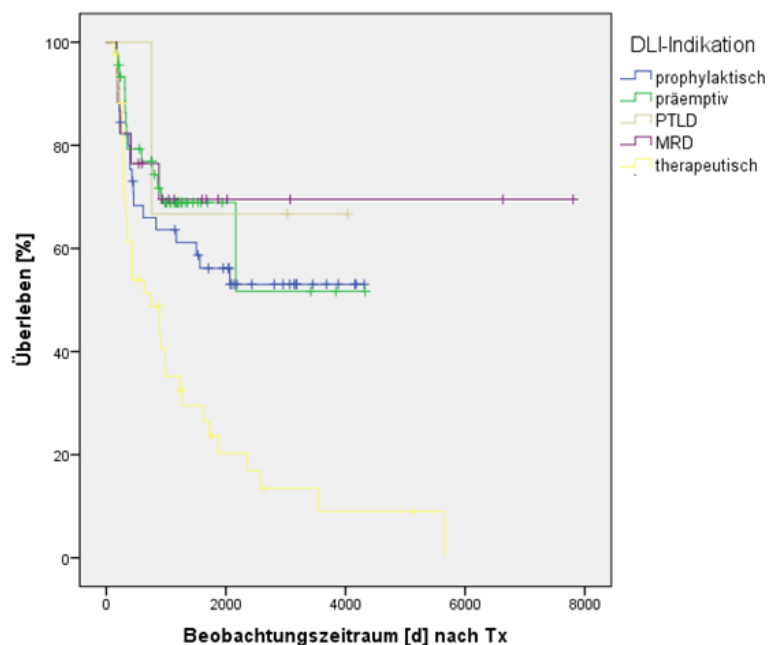


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der DLI-Indikationen

Wie in Tabelle 8 zu sehen ist, liegt das mittlere Überleben bei der Gruppe mit therapeutischer DLI bei 1363 Tagen, also mit fast 4 Jahren deutlich unter den restlichen Gruppen mit 2587, 2751 und 2942 Tagen, was jeweils mehr als 7 Jahren entspricht.

Tabelle 8: Mittelwerte für die Überlebenszeit für die DLI-Indikationen

DLI-Indikation	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
prophylaktisch	2587,796	287,164	2024,955	3150,637
präemptiv	2751,536	402,387	1962,857	3540,216
PTLD	2942,667	891,886	1194,569	4690,764
MRD	5548,572	847,756	3886,970	7210,175
therapeutisch	1363,249	272,566	829,019	1897,478
Gesamt	3376,279	383,916	2623,803	4128,755

#### 7.4.2 Zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und DLI-Gabe

In 78 Fällen (51,0 %) und damit am häufigsten fand die DLI-Gabe in einem zeitlichen Abstand von 100-200 Tagen nach der Transplantation statt. Nach unter 100 Tagen wurde die DLI in 28 Fällen (18,3 %) verabreicht. In 47 Fällen (30,7 %) wurde die DLI über 200 Tage nach der Transplantation gegeben. Im Mittel lagen 299,15 Tage (95 %-KI = 209,11-389,19) zwischen Transplantation und DLI-Gabe. Der minimale Abstand zwischen Transplantation und DLI-Gabe lag bei 69 Tagen, der maximale Abstand bei 1366 Tagen. Der Median lag bei 157,00 Tagen, die Standardabweichung betrug 306,668 Tage.

In der Überlebenszeitanalyse ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang auf das Gesamtüberleben, DFS oder NRM nachweisen.

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen zeitlichem Abstand zwischen Transplantation bis DLI und der DLI-Indikation, zeigte sich im Chi-Quadrat-Test  $p < 0,001$ . Die Verteilung wird in Tabelle 9 dargestellt. Man muss die DLI-Indikation in diesem Fall als Confounder beachten, da frühe DLI mit größtem Anteil prophylaktisch verabreicht werden und therapeutische DLI erwartungsgemäß länger nach Transplantation eingesetzt werden.

Tabelle 9: Verteilung der DLI-Indikation nach Zeit zwischen Tx und DLI

			Tage Tx-DLI			Gesamt
			< 100 d	100-200 d	> 200d	
DLI-Indikation	prophylaktisch	Anzahl	16	28	1	45
		% der Gesamtzahl	10,5 %	18,3 %	0,7 %	29,4 %
	präemptiv	Anzahl	7	26	12	45
		% der Gesamtzahl	4,6 %	17,0 %	7,8 %	29,4 %
PTLD		Anzahl	1	1	1	3
		% der Gesamtzahl	0,7 %	0,7 %	0,7 %	2,0 %
MRD		Anzahl	1	8	8	17
		% der Gesamtzahl	0,7 %	5,2 %	5,2 %	11,1 %
	therapeutisch	Anzahl	3	15	25	43
		% der Gesamtzahl	2,0 %	9,8 %	16,3 %	28,1 %
Gesamt		Anzahl	28	78	47	153
		% der Gesamtzahl	18,3 %	51,0 %	30,7 %	100,0 %

#### 7.4.3 Dosis der 1. DLI

Die Dosis der ersten DLI betrug bei 99 Patienten (64,7 %)  $1 \times 10^6$  Zellen/kg KG. In 38 Fällen (24,8 %) lag sie unter dieser Dosis, in 16 Fällen (10,5 %) oberhalb.

Im Log-Rank-Test zeigte sich mit  $p = 0,027$  ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, der sich auch in der untenstehenden Kaplan-Meier-Kurve darstellen ließ (Abbildung 20). Dabei zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 74,7 % bei Patienten, die eine Dosis  $< 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG erhielten, 56,6 % bei Patienten mit  $1 \times 10^6$  Zellen/kg KG und 31,3 % bei Patienten mit einer Dosis von  $> 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG. Bei der Gruppe der Patienten, die eine Dosis von  $< 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG erhielten, fällt der Absturz der Kurve nach 5800 Tagen auf. Dabei handelt es sich um den letzten Patienten dieser Gruppe, der verstirbt, nachdem alle anderen Patienten der Gruppe einen Event hatten oder zensiert wurden.

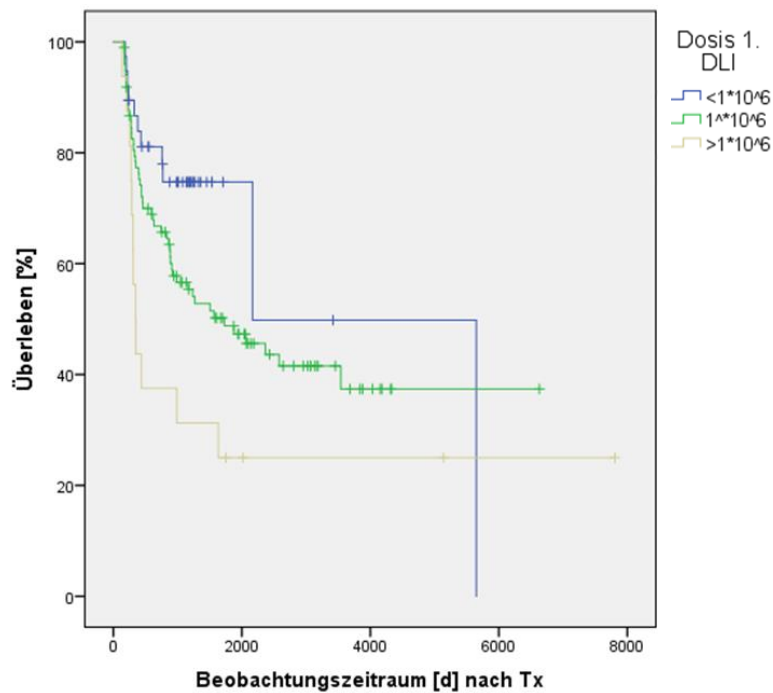


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der ersten DLI-Dosis

Auch das DFS zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) der verglichenen Gruppen nach Dosis der ersten DLI im Test nach Log-Rank. Nach 3 Jahren zeigten Patienten in der Gruppe mit niedriger Startdosis  $< 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG ein DFS von 65,3 %, die Gruppe mit einer Startdosis von  $1 \times 10^6$  Zellen/kg KG ein DFS von 40,4 % und die Gruppe mit einer Startdosis von  $> 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG ein DFS von 13,8 %. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wies mit  $p < 0,001$  auf einen Zusammenhang zwischen DLI-Indikation und Dosis der ersten DLI hin. Die Verteilung lässt sich Tabelle 10 entnehmen. Die DLI-Indikation ist hier als Confounder zu betrachten. Hohe DLI-Dosen finden sich zum überwiegenden Anteil bei therapeutischer DLI, geringere Dosen eher bei prophylaktischer und präemptiver DLI.

Tabelle 10: Kreuztabelle DLI-Indikation und Dosis 1. DLI

			Dosis 1.DLI [Zellen/kg KG]			Gesamt
			< 1 x 10 <sup>6</sup>	1 x 10 <sup>6</sup>	> 1 x 10 <sup>6</sup>	
DLI-Indikation	prophylaktisch	Anzahl	9	36	0	45
		% der Gesamtzahl	5,9 %	23,5 %	0,0 %	29,4 %
	präemptiv	Anzahl	24	19	2	45
		% der Gesamtzahl	15,7 %	12,4 %	1,3 %	29,4 %
	PTLD	Anzahl	1	2	0	3
		% der Gesamtzahl	0,7 %	1,3 %	0,0 %	2,0 %
	MRD	Anzahl	1	14	2	17
		% der Gesamtzahl	0,7 %	9,2 %	1,3 %	11,1 %
	therapeutisch	Anzahl	3	28	12	43
		% der Gesamtzahl	2,0 %	18,3 %	7,8 %	28,1 %
Gesamt		Anzahl	38	99	16	153
		% der Gesamtzahl	24,8 %	64,7 %	10,5 %	100,0 %

#### 7.4.4 Anzahl der DLI

83 Patienten (54,2 %) erhielten im Beobachtungszeitraum nur eine DLI-Gabe. 70 Patienten (45,8 %) erhielten mehr als eine DLI.

Statistisch zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein Einfluss der DLI-Gaben auf das OS ( $p = 0,013$ ). Das 3-Jahres-OS lag bei einer einzigen DLI-Gabe bei 49,0 %, bei mehrmaliger DLI-Gabe bei 68,5 % (Abbildung 21).

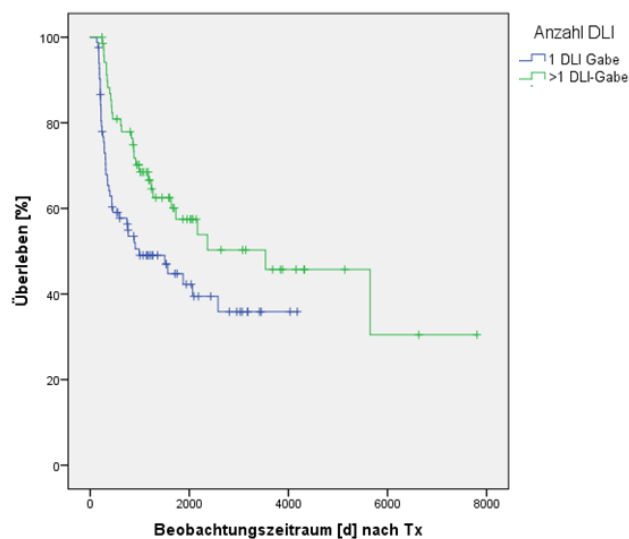


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum OS nach Anzahl der DLI-Gaben

Auch bei der 3-Jahres-NRM lag ein signifikanter statistischer Zusammenhang zur Anzahl der DLI vor ( $p = 0,024$ ). Die Gruppe mit mehr als einer DLI hatte eine geringere Mortalität (19,5 %) als die Gruppe mit ausschließlich einer DLI (36,2 %).

#### 7.4.5 CD8-Depletion der DLI

In 41 Fällen (26,8 %) wurde die DLI CD8-depletiert verabreicht. Die restlichen 112 Patienten (73,2 %) bekamen DLI ohne CD8-Depletion.

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen DLI-Indikation mit  $p < 0,001$ . Die Verteilung ist in Tabelle 11 dargestellt. Der Verteilung ist zu entnehmen, dass 85,4 % der CD8-depletierten DLI in der Gruppe der prophylaktischen DLI verabreicht wurden. Die DLI-Indikation ist als Confounder zu betrachten.

Tabelle 11: Kreuztabelle zu DLI-Indikation und CD8-Depletion

			CD8-Depletion		Gesamt
			nein	ja	
DLI-Indikation	prophylaktisch	Anzahl	10	35	45
		% innerhalb von CD8-Depletion	8,9 %	85,4 %	29,4 %
		% der Gesamtzahl	6,5 %	22,9 %	29,4 %
	präemptiv	Anzahl	42	3	45
		% innerhalb von CD8-Depletion	37,5 %	7,3 %	29,4 %
		% der Gesamtzahl	27,5 %	2,0 %	29,4 %
	PTLD	Anzahl	3	0	3
		% innerhalb von CD8-Depletion	2,7 %	0,0 %	2,0 %
		% der Gesamtzahl	2,0 %	0,0 %	2,0 %
MRD	Anzahl	15	2	17	
	% innerhalb von CD8-Depletion	13,4 %	4,9 %	11,1 %	
	% der Gesamtzahl	9,8 %	1,3 %	11,1 %	
therapeutisch	Anzahl	42	1	43	
	% innerhalb von CD8-Depletion	37,5 %	2,4 %	28,1 %	
	% der Gesamtzahl	27,5 %	0,7 %	28,1 %	
Gesamt	Anzahl	112	41	153	
	% innerhalb von CD8-Depletion	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
	% der Gesamtzahl	73,2 %	26,8 %	100,0 %	

In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier und Log-Rank-Test zeigte sich die CD8-Depletion mit  $p > 0,05$  nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das OS, DFS oder NRM.



In der isolierten Betrachtung der AML-Patienten zeigte sich die CD8-Depletion mit  $p = 0,007$  als signifikanter Einflussfaktor auf das OS. Das 3-Jahres-OS zeigte sich bei Patienten mit CD8-Depletion bei 70,7 %, ohne CD8-Depletion bei 34,7 %.

#### 7.4.6 Remission bei DLI

Zum Zeitpunkt der DLI befanden sich 82 Patienten (53,6 %) in CR, 71 Patienten (46,4 %) waren nicht in CR.

Der Log-Rank-Test zeigte mit  $p = 0,117$  keinen signifikanten Einfluss des Remissionsstatus bei DLI auf das Gesamtüberleben. Bei der Betrachtung des DFS, welche auch mittels Log-Rank-Test und Darstellung nach Kaplan-Meier analysiert wurde, zeigte sich der Remissionsstatus bei DLI ( $p = 0,021$ ) als statistisch signifikant. Das 3-Jahres-DFS ergab eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,2 % für Patienten in CR und 32,8 % für Patienten, die nicht in CR waren (Abbildung 22).

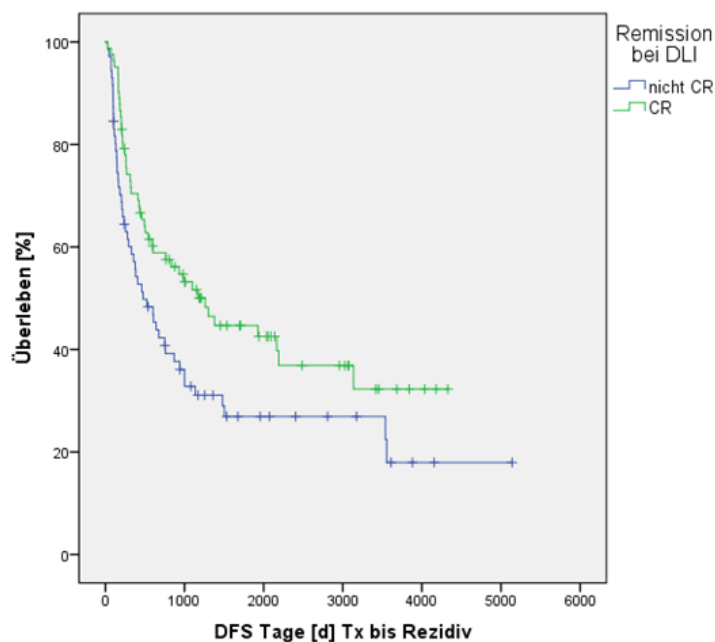


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum DFS des Remissionsstatus bei DLI-Gabe

Im Chi-Quadrat-Test stellte sich ein Zusammenhang zwischen Remissionsstatus bei DLI-Gabe und DLI-Indikation dar ( $p < 0,001$ ). Die Verteilung kann in Tabelle 12 abgelesen werden.

Tabelle 12: Kreuztabelle DLI-Indikation und Remissionsstatus bei DLI-Gabe

			Remission bei DLI		Gesamt
			nicht CR	CR	
DLI-Indikation	prophylaktisch	Anzahl	11	34	45
		% der Gesamtzahl	7,2 %	22,2 %	29,4 %
	präemptiv	Anzahl	12	33	45
		% der Gesamtzahl	7,8 %	21,6 %	29,4 %
PTLD		Anzahl	1	2	3
		% der Gesamtzahl	0,7 %	1,3 %	2,0 %
MRD		Anzahl	13	4	17
		% der Gesamtzahl	8,5 %	2,6 %	11,1 %
	therapeutisch	Anzahl	34	9	43
		% der Gesamtzahl	22,2 %	5,9 %	28,1 %
Gesamt		Anzahl	71	82	153
		% der Gesamtzahl	46,4 %	53,6 %	100,0 %

#### 7.4.7 Einflüsse auf die DLI-Charakteristika nach Grunderkrankungen getrennt

Betrachtet man nur die 62 Patienten mit AML, zeigen sich für das Gesamtüberleben im Log-Rank-Test und der Darstellung nach Kaplan-Meier als weitere signifikante Parameter die CD8-Depletion ( $p = 0,007$ ) und der Remissionsgrad bei DLI ( $p = 0,004$ ). Das 3-Jahres-OS lag bei 70,7 % bei CD8-Depletion und bei 34,7 ohne diese. Befanden sich die Patienten zum Zeitpunkt der DLI in CR, so lag das 3-Jahres-OS bei 58,9 %, waren sie nicht in CR bei 24,3 %.

Auch im DFS zeigte sich bei AML-Patienten die CD8-Depletion signifikant ( $p = 0,013$ ). Das 3-Jahres-DFS zeigte sich mit 29,0 % bei Patienten ohne CD8-Depletion und bei 64,3 % mit CD8-Depletion. Die Patienten mit CD8-Depletion wiesen bei AML ein höheres 3-Jahres-DFS auf als ohne.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven können in Abbildung 23 und Abbildung 24 eingesehen werden. Die Überlebenschancen der Gruppe mit CD8-Depletion ist höher. Zu beachten ist hier ebenfalls der in Tabelle 11 dargestellte Zusammenhang zwischen DLI-Indikation und CD8-Depletion.

Bei AML-Patienten zeigte sich zudem die DLI-Indikation als signifikanter Einflussfaktor ( $p = 0,013$ ). Das 3-Jahres-OS ergab 19,0 % bei therapeutischer DLI, 48,5 % bei präemptiver DLI, 66,7 % bei prophylaktischer, 71,4 % bei MRD-DLI und 0 % bei PTLD-DLI. Die eine Patientin mit AML und PTLD-DLI verstarb bereits vor Ablauf des zweiten Jahres.

Die gesonderte Betrachtung der 17 MPN-Patienten zeigte mit  $p = 0,027$  einen signifikanten Einfluss des Remissionsgrades bei DLI an.

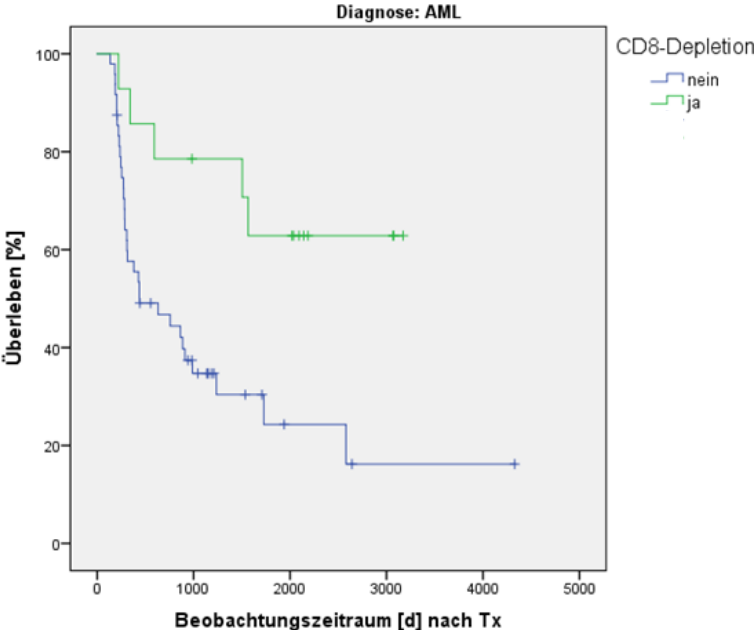


Abbildung 23: KMK der AML-Patienten zum OS der CD8-Depletion (n = 62)

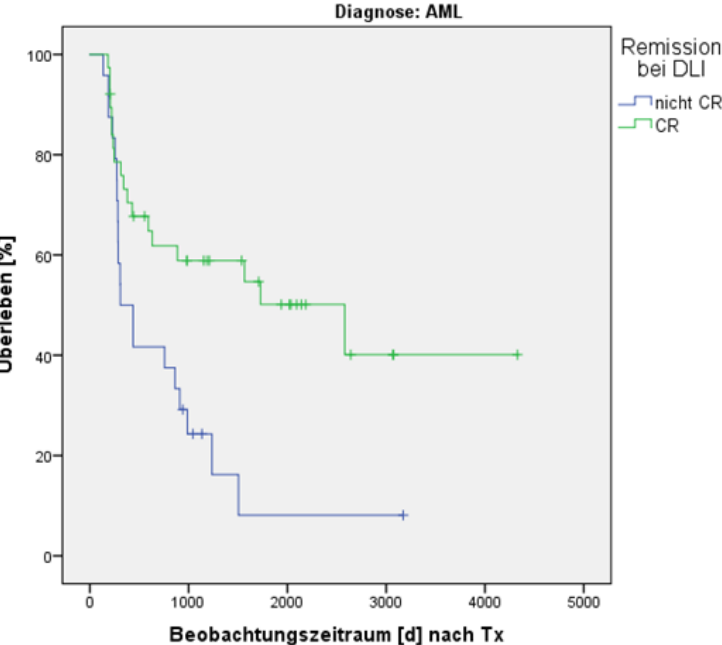


Abbildung 24: KMK der AML-Patienten zum OS nach Remission bei DLI (n = 62)

## 7.5 Rezidiv

### 7.5.1 Rezidiv vor DLI

109 Patienten (71,2 %) bekamen DLI ohne ein Rezidiv nach der Transplantation bis zur DLI-Gabe. 33 Patienten (21,6 %) hatten eine refraktäre Erkrankung vor der DLI-Gabe. 11 Patienten (7,2 %) hatten ein therapiertes Rezidiv vor der DLI-Gabe (Abbildung 25). Mit  $p < 0,001$  zeigte sich der Einfluss eines Rezidivs vor der DLI auf die Überlebenswahrscheinlichkeit im Log-Rank-Test. Das 3-Jahres-OS lag bei 66,5 % bei Patienten ohne Rezidiv vor DLI-Gabe, 54,5 % bei Patienten mit Rezidiv vor DLI und bei 30,4 % bei Patienten mit refraktärer Erkrankung.

### 7.5.2 Rezidiv nach DLI

79 Patienten (51,6 %) hatten nach der ersten DLI-Gabe kein Rezidiv. 62 Patienten (40,5 %) hatten nach der DLI ein Rezidiv. 12 Patienten (7,8 %) hatten über die DLI hinweg eine refraktäre Erkrankung. Die Verteilung der Rezidive nach DLI in Zusammenhang mit der DLI-Indikation kann Tabelle 13 entnommen werden.

Tabelle 13: Kreuztabelle DLI-Indikation und Rezidiv nach DLI

			Rezidiv nach DLI		
			nein	ja	refraktär
DLI-Indikation	prophylaktisch	Anzahl	30	15	0
		% der Gesamtzahl	19,6 %	9,8 %	0,0 %
	präemptiv	Anzahl	33	12	0
		% der Gesamtzahl	21,6 %	7,8 %	0,0 %
	PTLD	Anzahl	3	0	0
		% der Gesamtzahl	2,0 %	0,0 %	0,0 %
	MRD	Anzahl	8	9	0
		% der Gesamtzahl	5,2 %	5,2 %	0,0 %
	therapeutisch	Anzahl	5	27	11
		% der Gesamtzahl	3,3 %	17,6 %	7,2 %
Gesamt		Anzahl	79	63	11
		% der Gesamtzahl	51,6 %	41,2 %	7,2 %

Bei insgesamt 81 Patienten (52,9 %) kam es nach der Stammzelltransplantation zu einem Rezidiv, unabhängig vom Zeitpunkt in Bezug auf die DLI. In Abbildung 25 ist der Krankheitsverlauf der Patienten nach Transplantation in Bezug auf Rezidive dargestellt.

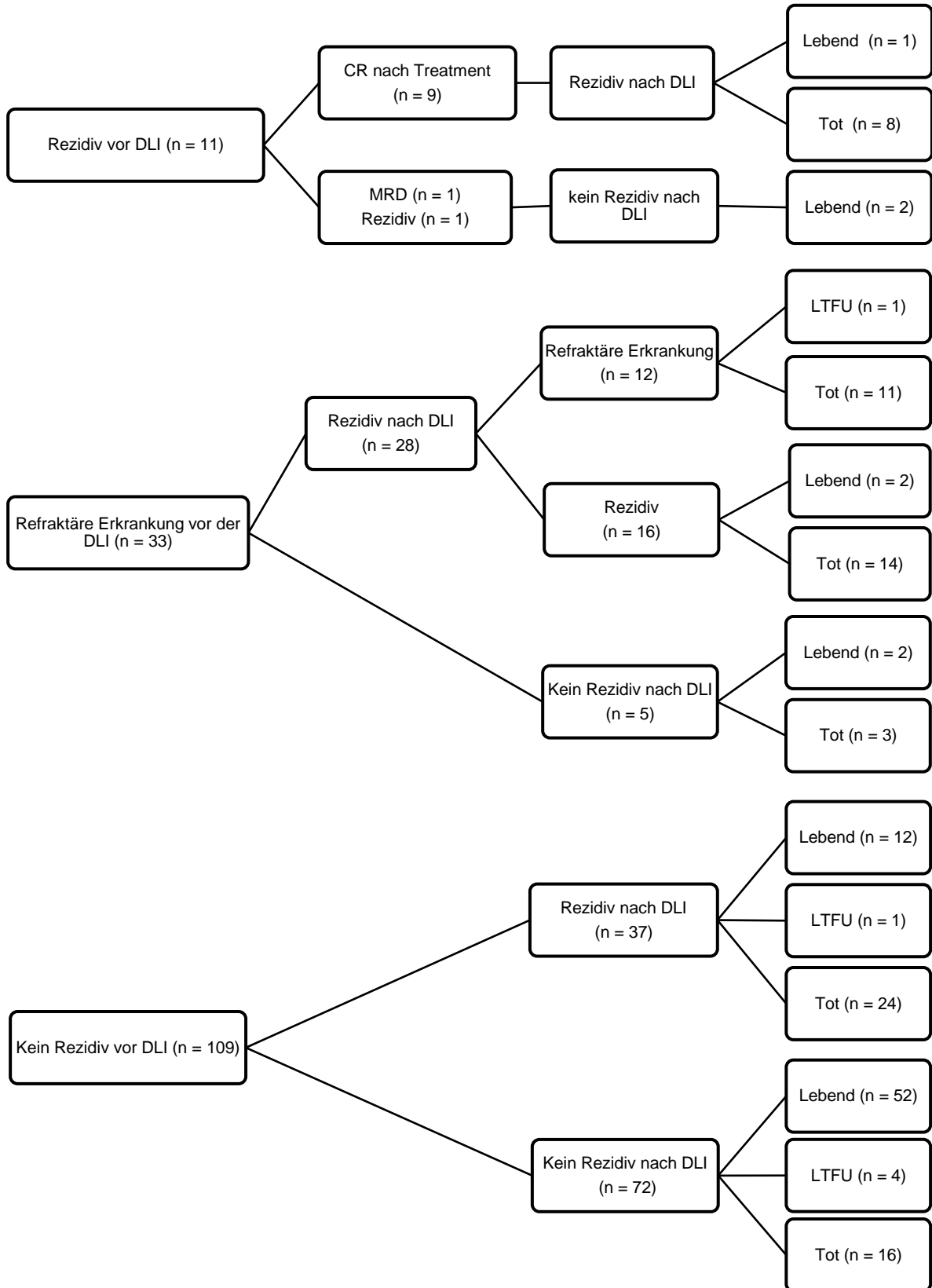


Abbildung 25: Flussdiagramm über den Krankheitsverlauf in Bezug auf Rezidive

Betrachtet man die Rezidive nach DLI, dann zeigt sich die in Abbildung 26 einzusehende Rezidivinzidenz. Drei Jahre nach der DLI zeigt sich eine Rezidivinzidenz von 45,3 %. Nach 4200 Tagen fällt der steile Anstieg der Kurve in Abbildung 26 auf. Dabei handelt es sich um den letzten verbliebenen Patienten, alle anderen Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits zensiert oder schon als Event gezählt.

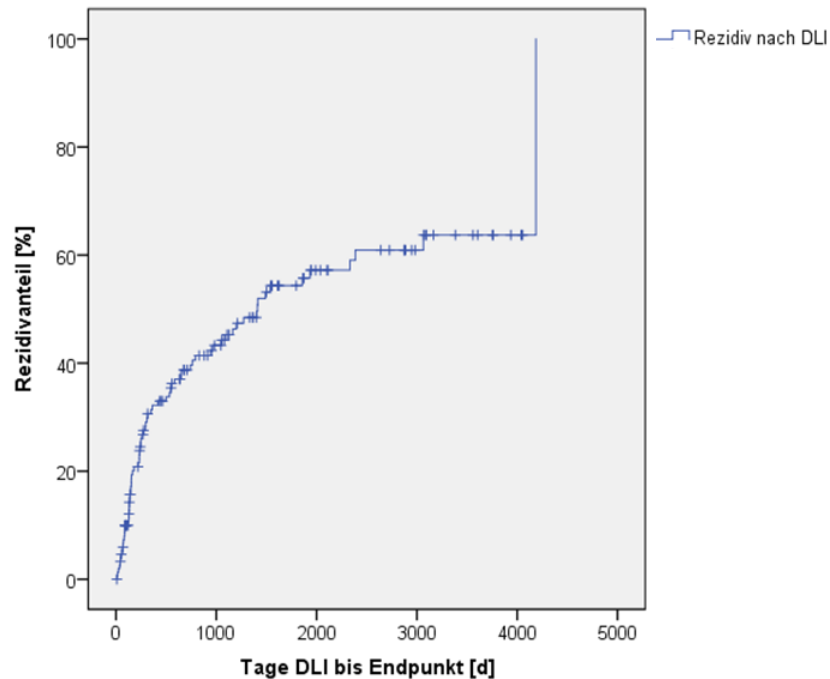


Abbildung 26: Rezidivinzidenz nach DLI

Betrachtet man die **Anteile der Rezidive** nach **DLI-Indikationen** getrennt, zeigt sich nach Kaplan-Meier die in Abbildung 27 dargestellte Kurve. Mittels Log-Rank-Test lässt sich ein signifikanter Unterschied der DLI-Indikationen auf die Rezidivrate nachweisen ( $p < 0,001$ ). Der 3-Jahres-Rezidivanteil liegt bei prophylaktischer DLI bei 26,8 %, bei präemptiver DLI bei 28,2 %, bei MRD bei 38,7 %, bei PTLD bei 0 % (kein Patient dieser Gruppe hatte ein Rezidiv) und bei therapeutischer DLI bei 83,1 %. Bei therapeutischer DLI treten Rezidive nach der DLI deutlich häufiger auf. In Abbildung 27 fällt der Kurvenanstieg der prophylaktischen Gruppe um Tag 4200 auf, welcher durch den Event des letzten Patienten in dieser Gruppe zu erklären ist, da bereits alle anderen Studienteilnehmer dieser Gruppe zensiert wurden.

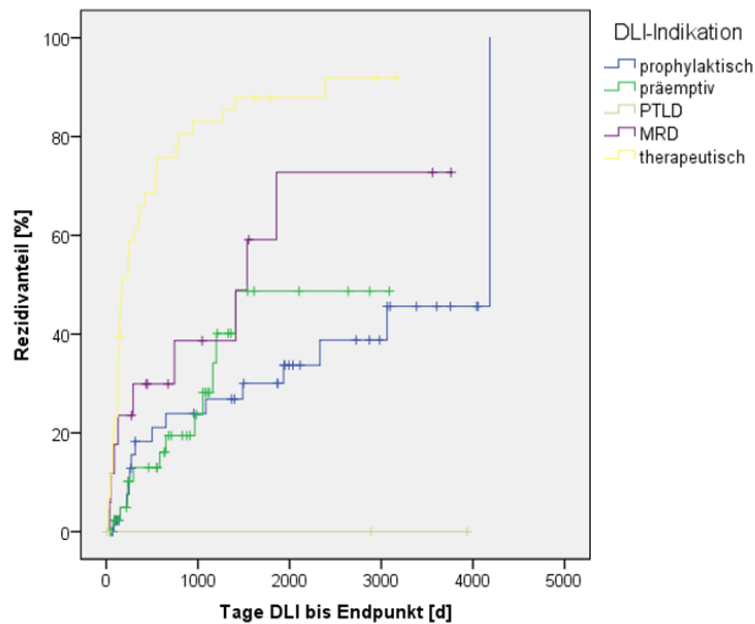


Abbildung 27: Anteil der Rezidive nach DLI-Indikationen getrennt

Betrachtet man den **Anteil der Rezidive** nach **Diagnose** getrennt, zeigt sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ( $p = 0,001$ ). Wie in Abbildung 28 abgelesen werden kann, zeigte sich ein 3-Jahres-Rezidivanteil von 23,3 % bei Lymphomen, 25,7 % bei MPN, 35,2 % bei MDS, 55 % bei MM, 55,1 % bei AML und 60,8 % bei ALL. Die Patientin mit SAA verstirbt nach ca. 3000 Tagen, jedoch nicht an einem Rezidiv. Im Langzeitverlauf lässt sich erkennen, dass Patienten mit akuten Leukämien ähnlich den MM schlechter verlaufen gegenüber MPN, MDS und Lymphomen. An Tag 4200 lässt sich wiederum der bereits erwähnte Event des letzten Patienten in der Gruppe Lymphome beobachten, weshalb es einen Sprung im Rezidiv-Anteil gibt.

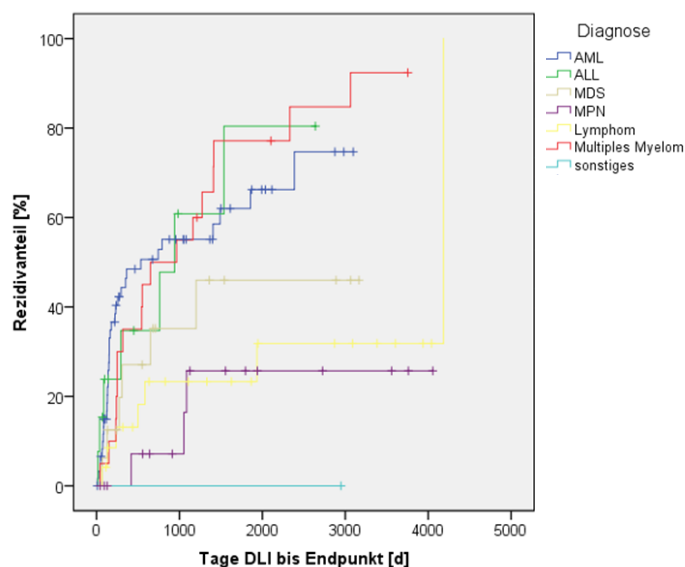


Abbildung 28: Rezidivanteil nach Diagnosen getrennt

Beim Chi-Quadrat-Test nach Pearson zwischen T-Zell-Depletion und Rezidiv nach DLI ließ sich ein Zusammenhang mit  $p = 0,002$  nachweisen. Von den 87 Patienten mit T-Zell-Depletion entwickelten 29 Patienten (33,3 %) ein Rezidiv nach DLI (Abbildung 29).

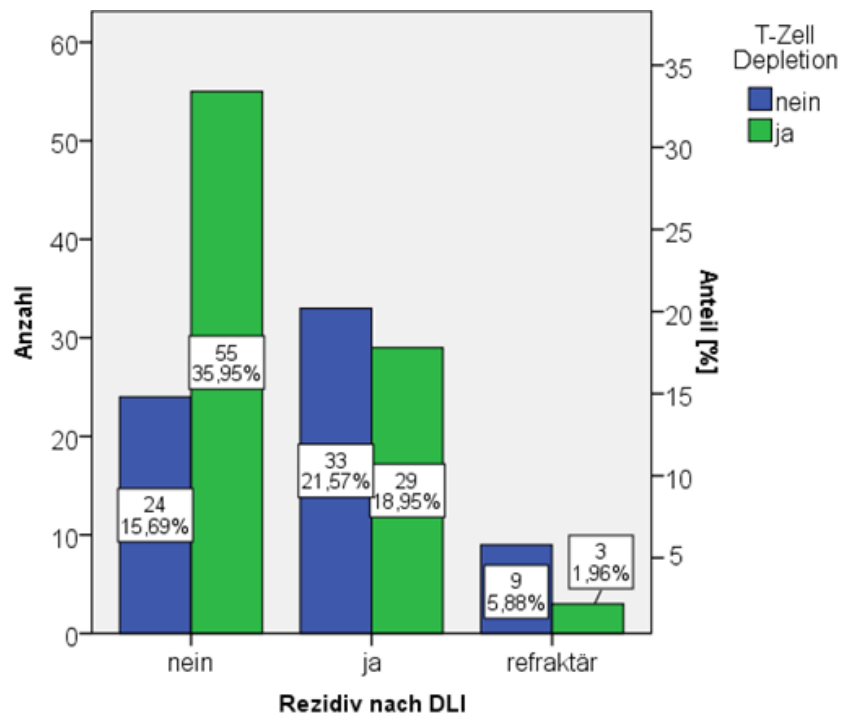


Abbildung 29: Balkendiagramm T-Zell-Depletion und Rezidiv nach DLI

In der untenstehenden Tabelle ist zu entnehmen, wie sich die DLI-Indikation mit TCD und Rezidiv nach DLI zusammensetzt (Tabelle 14). Von den Patienten, die nach der prophylaktischen DLI ein Rezidiv bekamen, zeigten sich 12 Patienten mit TCD und 3 ohne TCD. Der überwiegende Anteil von Patienten mit Rezidiv fand sich bei TCD-HSZT.



Tabelle 14: Kreuztabelle TCD, Rezidiv nach DLI und DLI-Indikation

DLI-Indikation				Rezidiv nach DLI			Gesamt
				nein	ja	refraktär	
prophylaktisch	TCD	nein	Anzahl	6	3		9
			% der Gesamtzahl	13,3 %	6,7 %		20,0 %
		ja	Anzahl	24	12		36
			% der Gesamtzahl	53,3 %	26,7 %		80,0 %
	Gesamt	Anzahl	30	15		45	
		% der Gesamtzahl	66,7 %	33,3 %		100,0 %	
präemptiv	TCD	nein	Anzahl	9	4		13
			% der Gesamtzahl	20,0 %	8,9 %		28,9 %
		ja	Anzahl	24	8		32
			% der Gesamtzahl	53,3 %	17,8 %		71,1 %
	Gesamt	Anzahl	33	12		45	
		% der Gesamtzahl	73,3 %	26,7 %		100,0 %	
PTLD	TCD	nein	Anzahl	1			1
			% der Gesamtzahl	33,3 %			33,3 %
		ja	Anzahl	2			2
			% der Gesamtzahl	66,7 %			66,7 %
	Gesamt	Anzahl	3			3	
		% der Gesamtzahl	100,0 %			100,0 %	
MRD	TCD	nein	Anzahl	4	6	1	11
			% der Gesamtzahl	23,5 %	35,3 %	5,9 %	64,7 %
		ja	Anzahl	4	2	0	6
			% der Gesamtzahl	23,5 %	11,8 %	0,0 %	35,3 %
	Gesamt	Anzahl	8	8	1	17	
		% der Gesamtzahl	47,1 %	47,1 %	5,9 %	100,0 %	
therapeutisch	TCD	nein	Anzahl	4	20	8	32
			% der Gesamtzahl	9,3 %	46,5 %	18,6 %	74,4 %
		ja	Anzahl	1	7	3	11
			% der Gesamtzahl	2,3 %	16,3 %	7,0 %	25,6 %
	Gesamt	Anzahl	5	27	11	43	
		% der Gesamtzahl	11,6 %	62,8 %	25,6 %	100,0 %	

Betrachtet man den Rezidivanteil, zeigt sich mit  $p = 0,001$  ein signifikanter Einfluss der T-Zell-Depletion auf den Anteil der Rezidive. Der 3-Jahres-Rezidivanteil zeigte sich mit 65,1 % bei Patienten ohne TCD und bei 30,1 % bei Patienten mit TCD (Abbildung 30). An Tag 4200 fällt bei der Gruppe mit TCD wiederum das Ansteigen des Graphen auf. Dieser ist durch den Event des letzten Patienten dieser Gruppe nach dem Event oder der Zensur aller übrigen Patienten der Gruppe zu erklären.

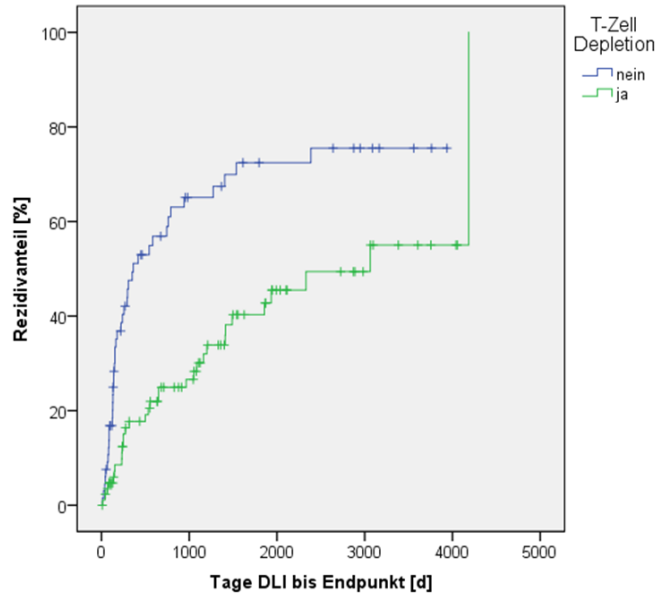


Abbildung 30: Rezidivanteil nach TCD

Zwischen dem **Remissionsstatus bei DLI** und der **Häufigkeit von Rezidiven nach DLI-Gabe** konnte ein Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test nach Pearson gezeigt werden ( $p < 0,001$ ). 51 Patienten (33,3 %) in kompletter Remission zeigten kein Rezidiv nach der DLI-Gabe (Abbildung 31).

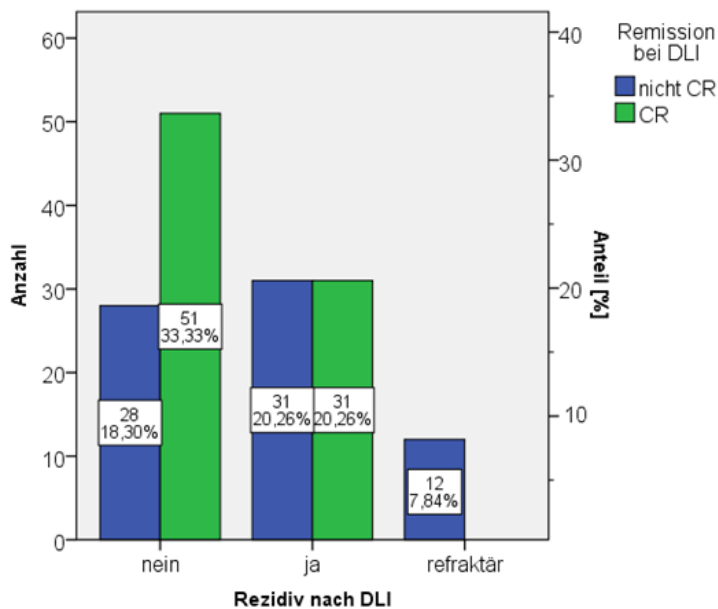


Abbildung 31: Balkendiagramm Remissionsstatus bei DLI und Rezidiv nach DLI

Im Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte ein Zusammenhang mit dem Auftreten eines **Rezidivs nach der DLI** ( $p < 0,001$ ) nachgewiesen werden. Das 3-Jahres-OS lag bei 80,4 %, wenn die Patienten kein Rezidiv hatten, bei 40,1 %, wenn es zu einem

Rezidiv kam und bei 9,3 % im Rahmen einer refraktären Erkrankung während DLI. Nach Kaplan-Meier lässt sich dies auch graphisch in Abbildung 32 ablesen.

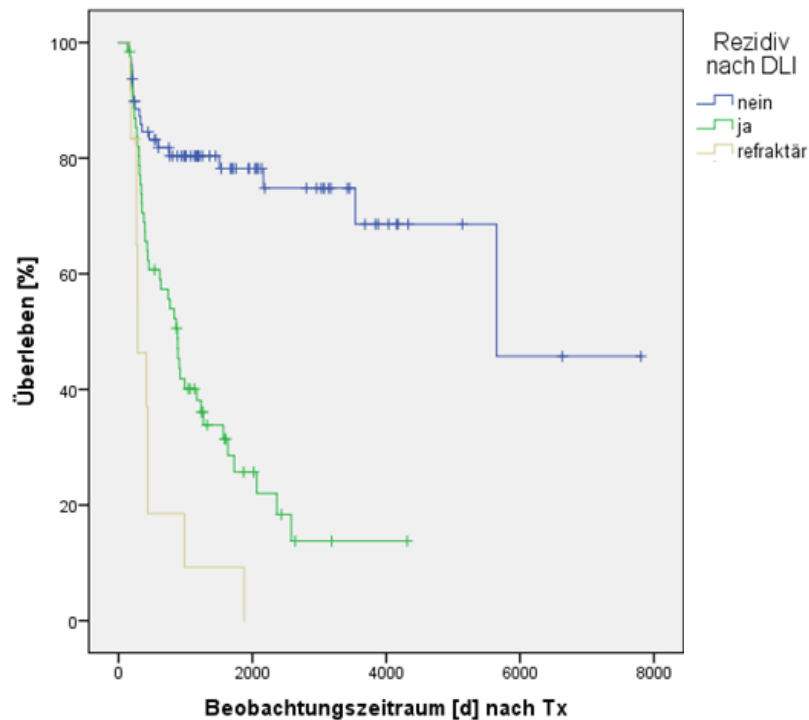


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der Rezidivpatienten nach DLI-Gabe

### 7.5.3 Zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und Rezidiv

74 Patienten (48,4 %) hatten weder vor noch nach der DLI-Gabe ein Rezidiv. 11 Patienten (7,2 %) bekamen bis zum 100. Tag post-transplant ein Rezidiv. Zwischen dem 100. und 199. Tag nach Transplantation konnte bei 20 Patienten (13,1 %) ein Rezidiv nachgewiesen werden. Bei 13 Patienten (8,5 %) trat das Rezidiv zwischen dem 200. und 365. Tag nach Transplantation auf. In 35 Fällen (22,9 %) kam es über ein Jahr nach Transplantation zu einem Rezidiv. Im Mittel vergingen 429,47 Tage (95 %-KI = 311,91-547,03), bis es zu einem Rezidiv kam. Der Median lag bei 293,00 Tagen, die Standardabweichung bei 400,402 Tagen. Der minimale zeitliche Abstand zwischen Transplantation und Auftreten eines Rezidivs betrug 29 Tage, der maximale Abstand 1929 Tage.

In der Überlebenszeitanalyse war der zeitliche Abstand zwischen Transplantation und Rezidiv mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant. Das 3-Jahres-OS lag bei der Gruppe ohne Rezidiv bei 80,4 %, bei der Gruppe mit Rezidiv über ein Jahr nach Transplantation bei

65,1 % und bei Patienten mit einem Rezidiv zwischen Tag 100 und 200 bei 28,4 %. Bei den restlichen Gruppen lebte nach 3 Jahren kein Patient mehr (0,0 %).

Dabei zeigte sich graphisch (Abbildung 33) ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben, je länger das Rezidiv nach der Transplantation auftrat.

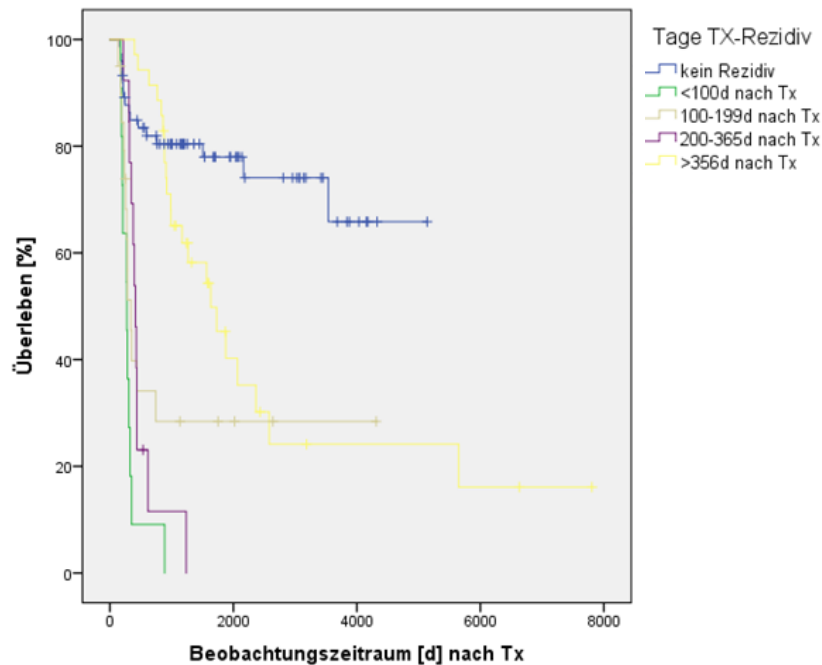


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum OS des Abstands zwischen Tx und Rezidiv

#### 7.5.4 Zeitlicher Abstand zwischen DLI-Gabe und Rezidiv nach DL

Nach der DLI-Gabe konnte bei 81 Patienten (52,9 %) kein Rezidiv ermittelt werden. Acht Patienten (5,2 %) erhielten die DLI während eines refraktären Rezidivs. Bis zum 100. Tag nach der DLI-Gabe entwickelten 31 Patienten (20,3 %) ein Rezidiv. Im Zeitraum zwischen dem 100. und 199. Tag nach DLI -Gabe konnte bei 13 Patienten (8,5 %) ein Rezidiv nachgewiesen werden. 6 Patienten (3,9 %) erlitten im Zeitraum zwischen dem 200. und 365. Tag nach der DLI-Gabe einen Rückfall ihrer Grunderkrankung. Über ein Jahr nach der DLI-Gabe kam es noch bei 14 Patienten (9,2 %) zu einem Rezidiv.

Auch im Log-Rank-Test zeigte sich mit  $p < 0,001$  der Einfluss der Zeit zwischen DLI-Gabe und Rezidivaufreten auf das OS signifikant. Das 3-Jahres-OS lag bei der Gruppe ohne Rezidiv bei 79,6 %, bei der Gruppe mit Rezidiv über ein Jahr nach Transplantation bei 71,4 %, bei Patienten mit einem Rezidiv zwischen Tag 200 und 365 nach Transplantation bei 33,3 %, bei Patienten mit einem Rezidiv zwischen Tag 100 und 200 bei 27,7 % und bei Patienten mit einem Rezidiv weniger als 100 Tage nach

Transplantation bei 26,5 %. Bei einer refraktären Erkrankung lebte nach 3 Jahren kein Patient mehr.

Bei der Betrachtung der unterschiedlichen **Grunderkrankungen** ergeben sich signifikante Ergebnisse für den Einfluss der Zeit zwischen DLI und Rezidiv nach DLI bei der Gruppe der AML ( $p < 0,001$ ), Lymphom ( $p = 0,035$ ) und MM ( $p < 0,001$ ). Für die ALL ( $p = 0,458$ ), MPN ( $p = 13,8$ ) und MDS ( $p = 0,135$ ) ergab sich kein signifikantes Ergebnis. Die Verteilung des 3-Jahres-OS der Grunderkrankungen mit signifikantem Ergebnis kann Tabelle 15 entnommen werden.

Tabelle 15: 3-Jahres-OS Zeit zwischen DLI und Rezidiv nach Grunderkrankungen

DLI-Indikation	Kein Rezidiv	Refraktäres Rezidiv nach DLI	Rezidiv < 100 d nach DLI	Rezidiv 100 - 199 d nach DLI	Rezidiv 200 - 365 d nach DLI	Rezidiv > 365 d nach DLI
AML	77,4 % (n = 29)	0 % (n = 4)	15,8 % (n = 19)	0 % (n = 5)	/	60 % (n = 5)
Lymphom	83,3 % (n = 18)	/	33,3 % (n = 4)	0 % (n = 2)	/	/
MM	100 % (n = 3)	0 % (n = 1)	100 % (n = 2)	50 % (n = 6)	66,7 % (n = 3)	80 % (n = 5)

Auch bei der getrennten Betrachtung der **DLI-Indikationen** zeigte sich der signifikante Einfluss der Zeit zwischen DLI-Gabe und Rezidiv nach DLI im Log-Rank-Test für die prophylaktische DLI ( $p = 0,002$ ), präemptive DLI ( $p = 0,013$ ) und MRD-DLI ( $p = 0,018$ ). Die therapeutische DLI zeigte einen nicht-signifikanten Einfluss mit  $p = 0,060$ . Für die Gruppe der PTLD-DLI mit nur 3 Patienten konnte der Log-Rank-Test nicht durchgeführt werden, es zeigte sich kein Rezidiv. Die Überlebensdaten der DLI-Indikationen mit signifikanten Ergebnissen können Tabelle 16 entnommen werden.

Es zeigt sich ein Überlebensvorteil für Patienten ohne Rezidiv. Kam es dennoch zu einem Rezidiv, zeigt sich ein höheres Überleben von Patienten mit einem Rezidiv unter dem 100. Tag nach der DLI oder über ein Jahr nach der DLI-Gabe und das für alle Indikationen.

Tabelle 16: 3-Jahres-OS für Zeit zwischen DLI und Rezidiv für die DLI-Indikationen getrennt (N=150)

DLI-Indikation	Kein Rezidiv	Refraktäres Rezidiv nach DLI	Rezidiv < 100 d nach DLI	Rezidiv 100 - 199 d nach DLI	Rezidiv 200 - 365 d nach DLI	Rezidiv > 365 d nach DLI
prophylaktisch	77,0 % (n = 31)	/	25 % (n = 4)	0 % (n = 3)	0 % (n = 3)	100 % (n = 4)
präemptiv	80,9 % (n = 33)	/	20 % (n = 5)	0 % (n = 2)	100 % (n = 2)	66,7 % (n = 3)
MRD	100 % (n = 8)	/	28,6 % (n = 7)	100 % (n = 1)	/	100 % (n = 1)
therapeutisch	66,7 % (n = 6)	12,5 % (n = 8)	28,4 % (n = 15)	38,1 % (n = 7)	0 % (n = 1)	50,0 % (n = 6)

## 7.6 GvHD

### 7.6.1 Auftreten von GvHD

Bei 89 Patienten (58,2 %) trat keine GvHD nach DLI-Gabe auf. 64 Patienten (41,8 %) entwickelten nach DLI-Gabe eine GvHD.

Von den 153 Patienten des Studienkollektivs trat bei 44 Patienten (28,8 %) eine akute GvHD und bei 35 Patienten (22,9 %) eine chronische GvHD nach DLI-Gabe auf. 15 Patienten (9,8 %) waren sowohl von einer aGvHD als auch von einer chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (cGvHD) betroffen.

Der Vergleich von Patienten mit (3-Jahres-OS: 20,9 %, n = 32) oder ohne GvHD (3-Jahres-OS: 25,5 %, n = 39) nach DLI-Gabe zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben im Log-Rank-Test ( $p = 0,177$ ). Auch die aGvHD zeigte sich im Log-Rank-Test nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das OS ( $p = 0,379$ ), ebenso verhielt es sich bei der NRM.

Einen signifikanten Einfluss im Log-Rank-Test ( $p = 0,007$ ) und auch in der graphischen Darstellung auf das OS zeigte sich beim Auftreten einer **chronischen GvHD** (Abbildung 34). Das 3-Jahres-OS lag bei 81,8 % bei Auftreten einer cGvHD und bei 50,7 % bei Patienten ohne cGvHD. Auffallend ist wieder der Absturz des Graphen an Tag 5671, da der letzte Patient dieser Gruppe einen Event hat, nachdem alle anderen Patienten dieser Gruppe aus der Betrachtung ausgeschieden sind.

Dieser positive Einfluss der cGvHD stellte sich auch in der Betrachtung des DFS mit einem p-Wert von  $p = 0,047$  dar. Das 3-Jahres-DFS betrug 60,3 % bei Patienten mit cGvHD und 38,8 % bei Patienten ohne cGvHD.

Auch in der NRM lässt sich ein Überlebensvorteil durch eine cGvHD mit  $p = 0,033$  nachweisen. Die 3-Jahres-NRM beträgt 9,6 % bei Auftreten einer cGvHD, und ist dreimal so hoch bei Patienten ohne cGvHD (34,6 %).

Bei gesonderter Betrachtung der 62 AML-Patienten fiel ein signifikanter Einfluss der cGvHD auf das OS mit  $p = 0,014$  auf. Das 3-Jahres-OS lag bei 85,7 % bei Patienten mit cGvHD und bei 37,0 % bei Patienten ohne cGvHD.

Betrachtet man die verschiedenen DLI-Indikationen getrennt, zeigte sich, dass im Hinblick auf das Gesamtüberleben besonders Patienten mit therapeutischer DLI von einer cGvHD zu profitieren schienen ( $p = 0,012$ ). Das 3-Jahres-OS betrug 58,3 % bei Patienten mit cGvHD und 29,6 %, wenn die Patienten keine cGvHD entwickelten.

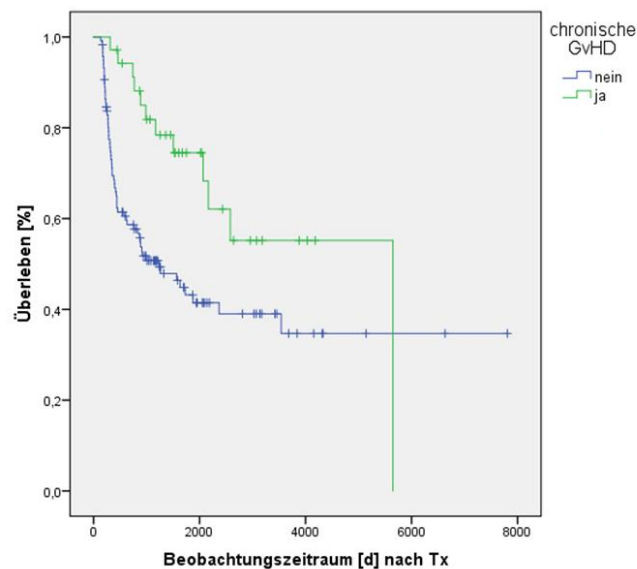


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum OS der chronischen GvHD

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ließ sich mit  $p = 0,004$  ein statistischer Zusammenhang zwischen GvHD und TCD nachweisen. Deskriptiv zeigten sich unter Patienten mit GvHD ( $n = 64$ ) 45 Patienten (70,3 %) mit TCD und 19 Patienten ohne TCD (29,7 %).

In der statistischen Analyse über den Zusammenhang zwischen GvHD und CD8-Depletion ergab sich ebenfalls mit  $p = 0,004$  ein signifikantes Ergebnis. Die Verteilung der Gruppen lässt sich in Abbildung 35 ablesen. Die Gruppe der Patienten ohne CD8-Depletion war mit fast der Hälfte der Patienten die Größte.

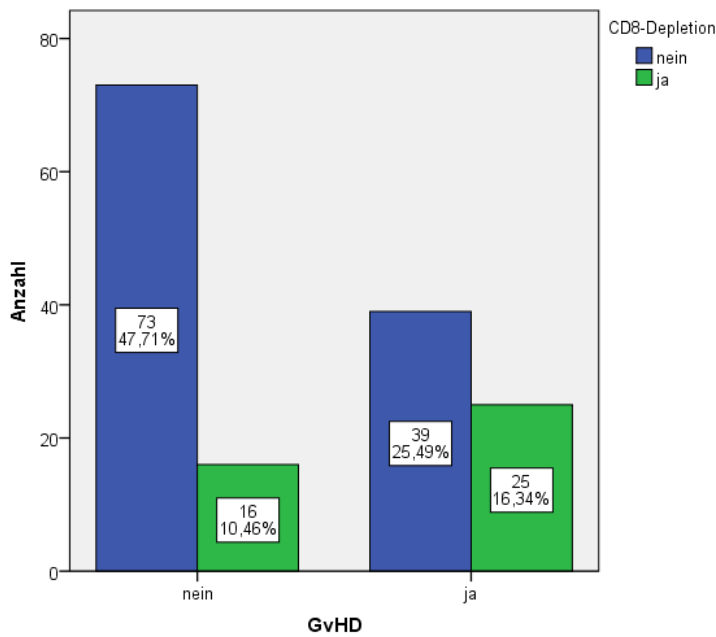


Abbildung 35: Balkendiagramm GvHD und CD8-Depletion

Auch in der deskriptiven Betrachtung des statistischen Zusammenhangs zwischen aGvHD und CD8-Depletion ließ sich mit  $p = 0,012$  ein signifikantes Ergebnis nachweisen. Dieses kann ebenfalls in der untenstehenden Abbildung abgelesen werden (Abbildung 36). Entgegen der Erwartung zeigte sich die Gruppe der Patienten ohne GvHD und ohne CD8-Depletion am größten. Bei Auftreten der aGvHD war die Gruppe der Patienten mit CD8-Depletion der Gruppe ohne CD8-Depletion dennoch überlegen.

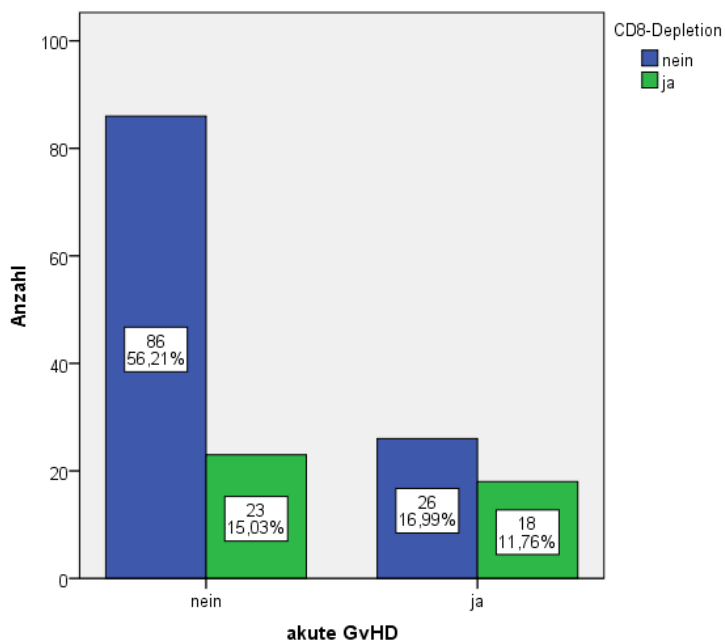


Abbildung 36: Balkendiagramm aGvHD und CD8-Depletion



Bei der separaten Betrachtung der 45 Patienten, die eine DLI aus prophylaktischer Indikation bekamen, stellt sich in der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 37) ein Unterschied im OS bei Patienten mit aGvHD dar. 17 Patienten (37,8 %) bekamen eine akute GvHD, 28 Patienten (62,2 %) nicht. Patienten mit prophylaktischer DLI ohne aGvHD haben demnach eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit aGvHD. Rechnerisch erwies sich dieser graphische Unterschied jedoch als knapp nicht signifikant ( $p = 0,059$ ).

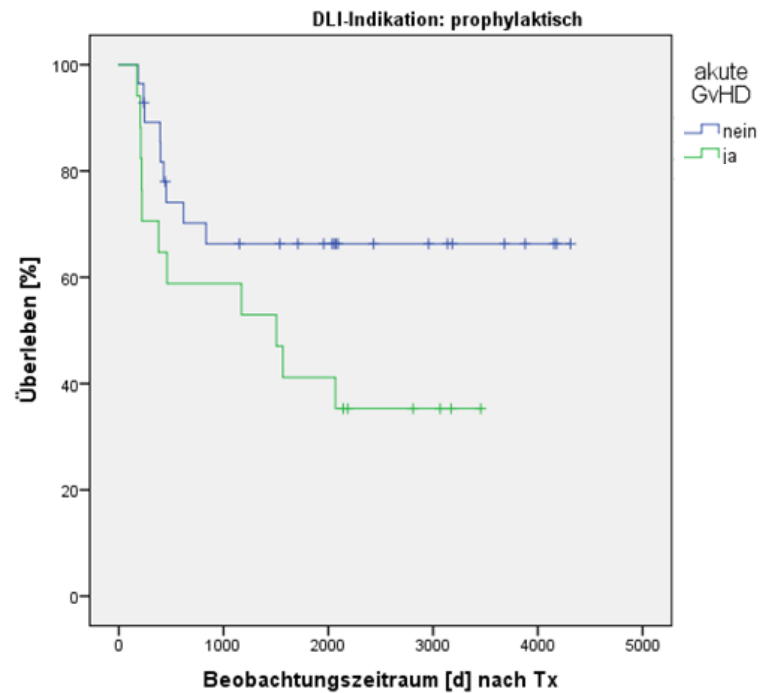


Abbildung 37: KMK zum OS bei prophylaktischer DLI und aGvHD ( $n = 45$ )

### 7.6.2 GvHD-Auftreten nach DLI-Indikation und Dosis der ersten DLI

Der Zeitpunkt des Auftretens der GvHD ließ sich aus den Rohdaten nicht genau erheben. Daher lässt sich auch keine graphische Darstellung der GvHD-Inzidenz realisieren. Trotzdem wird der Anteil der GvHD im Beobachtungszeitraum nach DLI-Indikationen als Balkendiagramm dargestellt. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied der verschiedenen Gruppen ( $p = 0,149$ ). Die Verteilungen sind Abbildung 38 zu entnehmen.

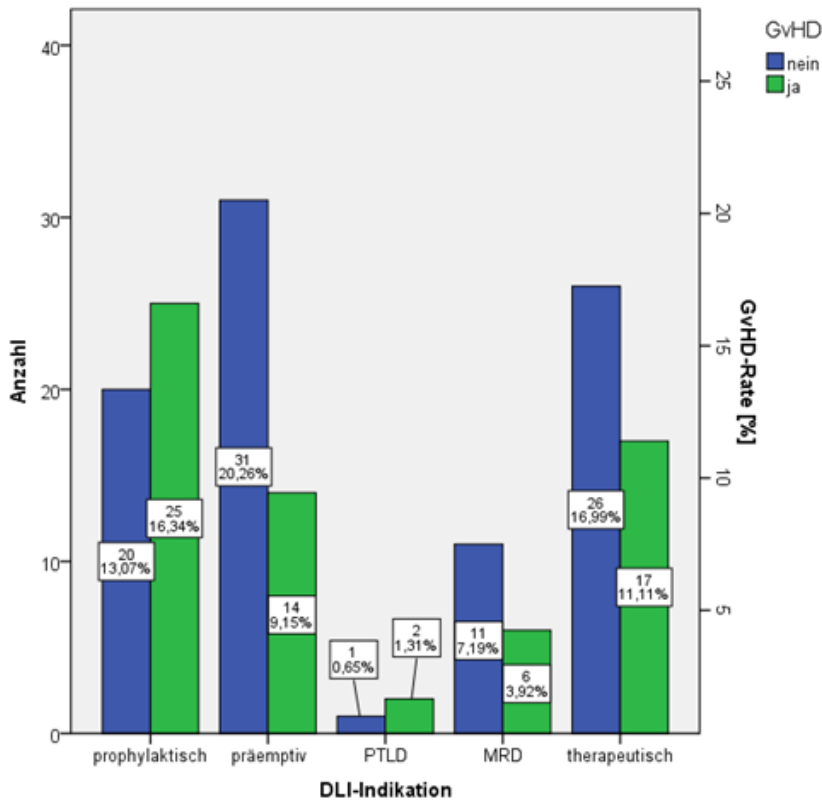


Abbildung 38: Balkendiagramm zur DLI-Indikation und GvHD-Anteil

Die Dosis der 1. DLI zeigte sich als nicht signifikant im Chi-Quadrat-Test ( $p = 0,854$ ). Auch hier lässt sich aufgrund des fehlenden Zeitpunktes des GvHD-Auftretens die Inzidenz nicht darstellen. Der jeweilige GvHD-Anteil in den einzelnen Subgruppen der Dosis der ersten DLI wurde bestimmt und ist Abbildung 39 zu entnehmen.

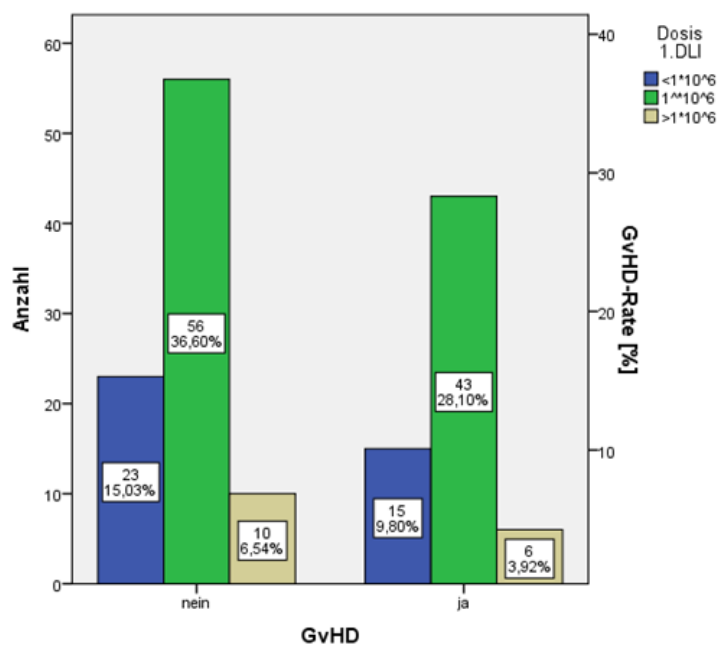


Abbildung 39: GvHD-Anteil nach Dosis 1. DLI

Vergleicht man die Rezidivanteile von Patienten mit und ohne GvHD, dann ergibt sich im Log-Rank-Test kein statistischer Einfluss ( $p = 0,064$ ). Betrachtet man die graphische Darstellung nach Kaplan-Meier, dann zeigen Patienten ohne GvHD einen 3-Jahres-Rezidivanteil von 54,7 % gegenüber 32,3 % mit GvHD. Im Langzeitüberleben gleichen sich die Kurven wieder an (Abbildung 40). Auch bei dieser Graphik ist das Ansteigen des Graphen der Gruppe ohne GvHD durch den Event des letzten Patienten in dieser Gruppe an Tag 4200 zu erklären.

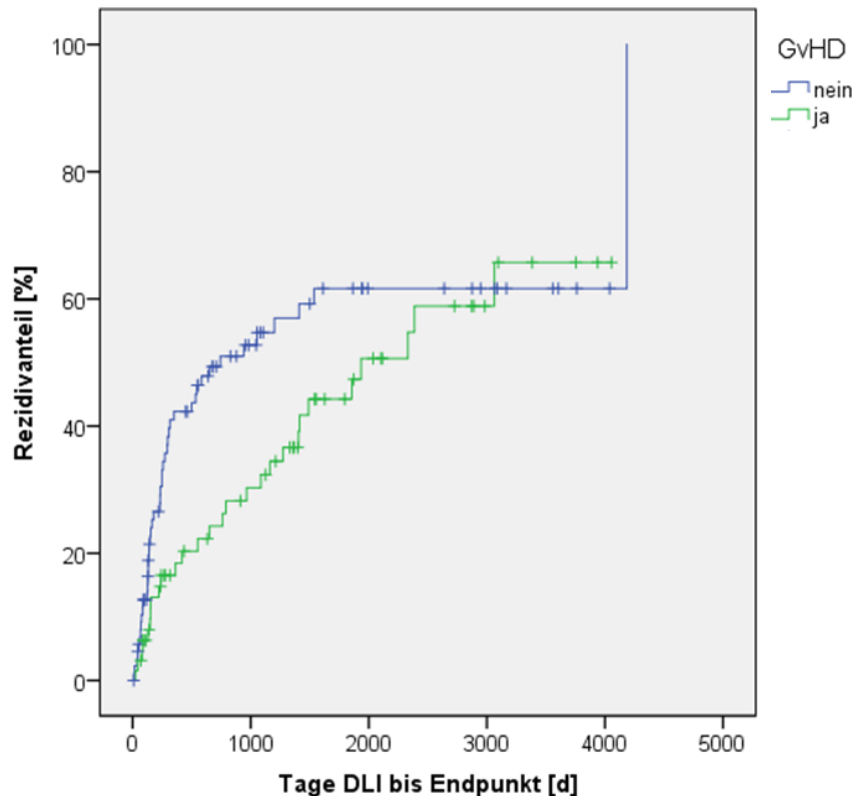


Abbildung 40: Rezidivanteil nach DLI von Patienten mit und ohne GvHD

## 7.7 Gesamtüberleben

### 7.7.1 Gesamtüberleben

75 Patienten (49,02 %) waren bis zum Studienende verstorben. 71 Patienten (46,41 %) waren bis zum definierten Studienende am Leben. Bei 7 Patienten (4,58 %) konnte am festgelegten Studienende der Krankheitsverlauf nicht verfolgt werden. Diese Patienten galten damit als „lost to follow up“ und wurden in der Überlebensanalyse als lebend gezählt. Die Verteilung ist Abbildung 41 zu entnehmen.

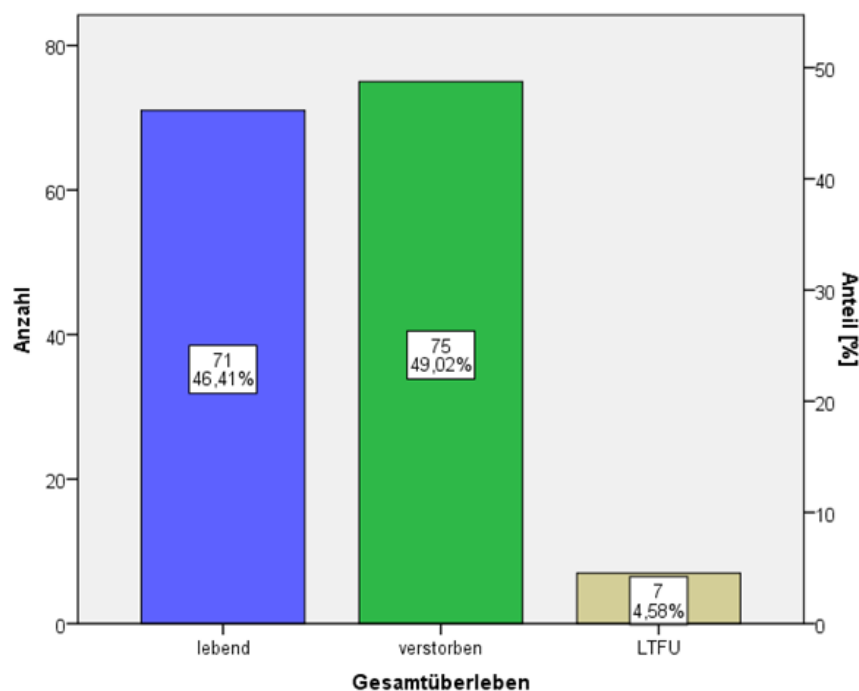


Abbildung 41: Verteilung des Gesamtüberlebens

### 7.7.2 Zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und Beobachtungszeitraum

49 Patienten (32 %) der Patienten verstarben innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation. Davon verstarben 36 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation (23,5 %). Bis zum zweiten Jahr nach Transplantation verstarben 13 weitere Patienten (8,5 %). 26 Patienten (17,0 %) verstarben nach dem zweiten Jahr nach Transplantation.

Im Mittel verstarben die Patienten 775,94 Tage – also mehr als zwei Jahre – nach der Transplantation (95 %-KI = 572,96-978,91). Der Median lag bei 454,00 Tagen, die Standardabweichung bei 691,304 Tagen.

### 7.7.3 Zeitlicher Abstand zwischen DLI und Versterben

20 Patienten (13,1 %) verstarben innerhalb der ersten 100 Tage nach der DLI-Gabe. Zwischen dem 100. und 200. Tag nach DLI-Gabe verstarben weitere 19 Patienten (12,4 %). Nach dem 200. Tag verstarben insgesamt 36 Patienten (23,5 %).

Im Mittel vergingen nach der DLI 476,79 Tage bis zum Tod des Patienten (95 %-KI = 307,92-645,66). Der Median lag bei 258,00 Tagen, die Standardabweichung bei 575,144 Tagen.

Zwischen der DLI und dem Beobachtungsende vergingen im Mittel 103,95 Tage (95 %-KI = 855,18-1208,73). Es vergingen mindestens 9 Tage, maximal 4186 Tage. Der Median lag bei 585,00 Tagen, die Standardabweichung bei 1106,734 Tagen.

#### 7.7.4 Todesursachen

Bei den 75 am Studienende verstorbenen Patienten war in 37 Fällen (49,33 %) und damit am häufigsten eine Infektion die Todesursache. 27 Patienten (36,00 %) verstarben an einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung. Sonstige Todesursachen wie Hirnblutungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen führten in 7 Fällen (9,33 %) zum Tode. Bei 4 Patienten (5,33 %) konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. Die Verteilung der Todesursachen ist Abbildung 42 zu entnehmen.

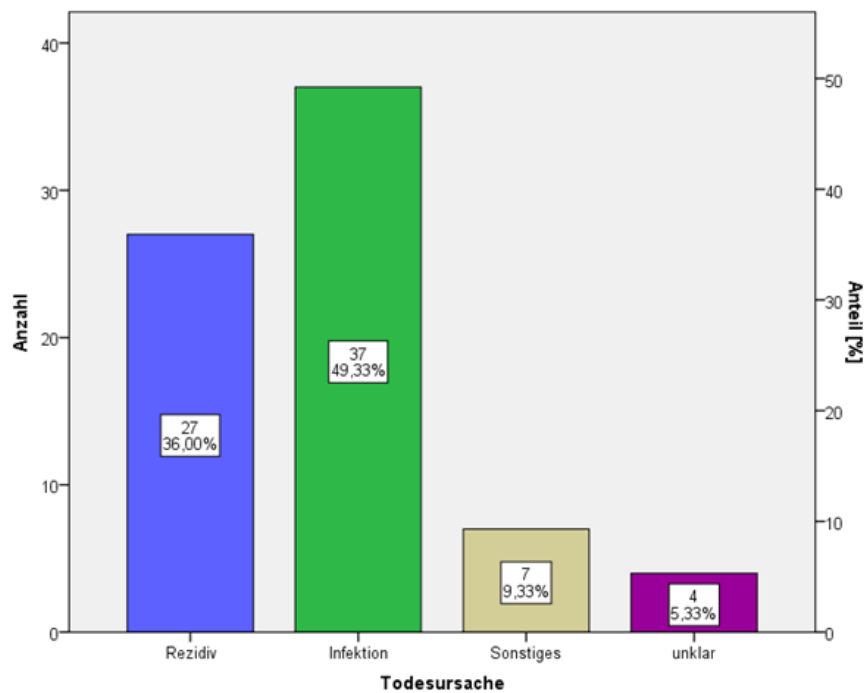


Abbildung 42: Verteilung der Todesursachen (n = 75)

Vergleicht man die Anzahl der Todesursachen mit der T-Zell-Depletion, zeigen sich folgende Verteilungen, die in Abbildung 43 als Balkendiagramm dargestellt sind. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt sich ein knapp signifikantes Ergebnis mit  $p = 0,051$ .

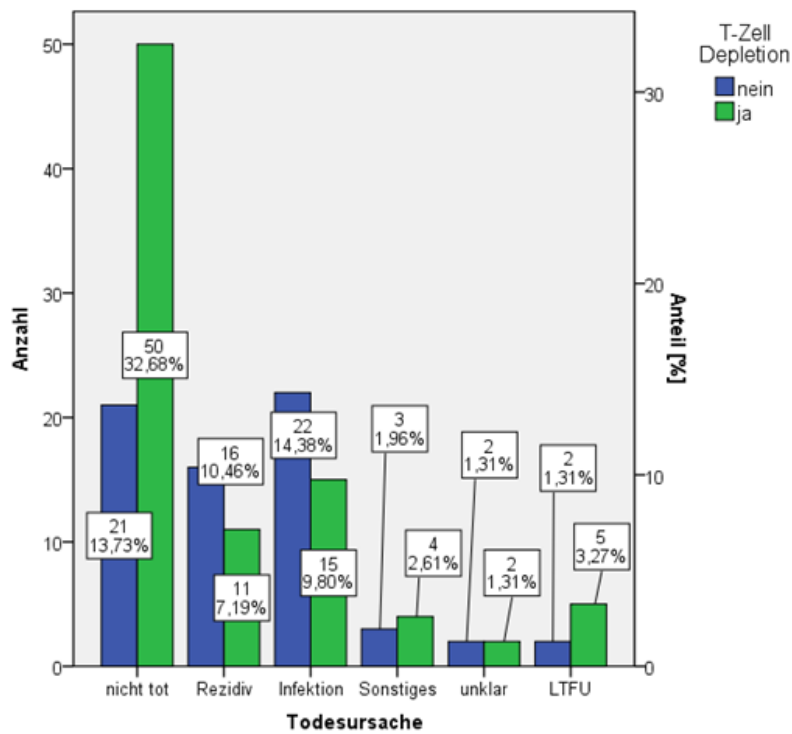


Abbildung 43: Balkendiagramm Todesursachen und T-Zell-Depletion

Auch der statistische Zusammenhang zwischen CD8-Depletion und Todesursache wurde anhand einer Kreuztabelle untersucht. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,434$ ) zwischen Todesursache und CD8-Depletion nachweisen (Abbildung 44).

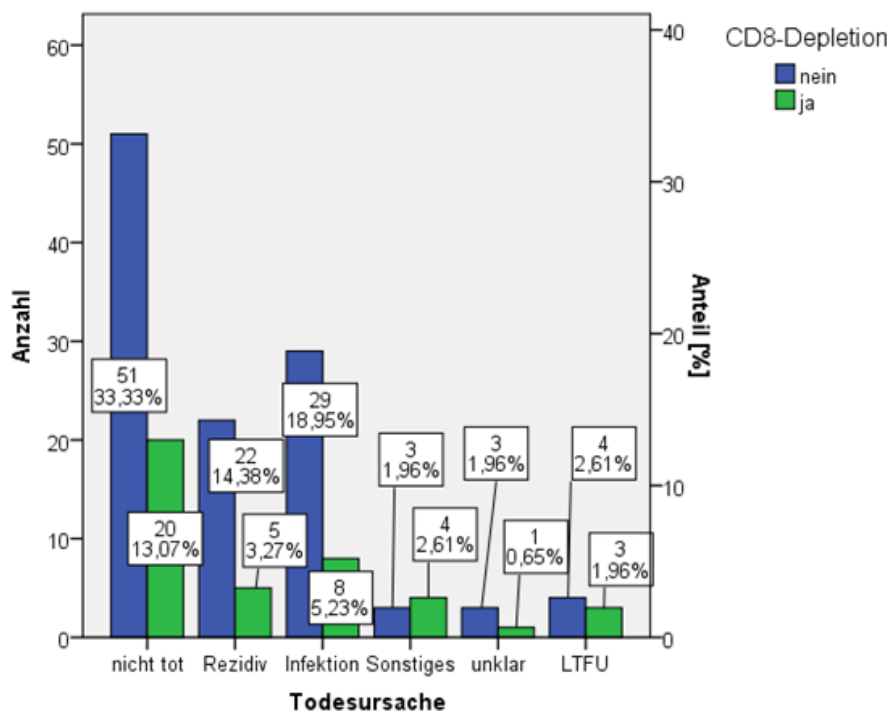


Abbildung 44: Balkendiagramm Todesursache und CD8-Depletion

Betrachtet man die Todesursachen mit der DLI-Indikation ergibt sich die in Tabelle 17 und Abbildung 45 einzusehende Verteilung. Aus Übersichtlichkeitsgründen wurden Kategorien, die mit einer Häufigkeit von < 5 % auftraten, in die Kategorie „Andere“ (Sonstige, LTFU, unklare Todesursache) zusammengefasst. In allen Indikationen fällt auf, dass die Infektion, die häufigste Todesursache darstellt. Die DLI-Indikation „PTLD“ wurde aufgrund ihrer geringen Anzahl in der Grafik ausgelassen (n = 3).

Mit  $p = 0,017$  zeigt sich ein statistischer Zusammenhang zwischen DLI-Indikation und Todesursache im Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 17: Kreuztabelle Todesursache und DLI-Indikation (n = 150)

			Todesursache				Gesamt
			nicht tot	Rezidiv	Infektion	Andere	
DLI-Indikation	prophylaktisch	Anzahl	23	6	10	6	45
		% der Gesamtzahl	15,33 %	4,0 %	6,57 %	4,00 %	29,9 %
	präemptiv	Anzahl	29	6	7	3	45
		% der Gesamtzahl	19,33 %	4,00 %	4,67 %	2,0 %	28,0 %
MRD		Anzahl	11	2	4	0	17
		% der Gesamtzahl	7,33 %	1,33 %	2,67 %	0,0 %	11,33 %
	therapeutisch	Anzahl	6	14	16	7	43
		% der Gesamtzahl	4,0 %	9,33 %	10,67 %	4,67 %	28,67 %
Gesamt		Anzahl	69	28	37	16	150
		% der Gesamtzahl	45,99 %	18,3 %	24,58 %	10,67 %	100,0 %

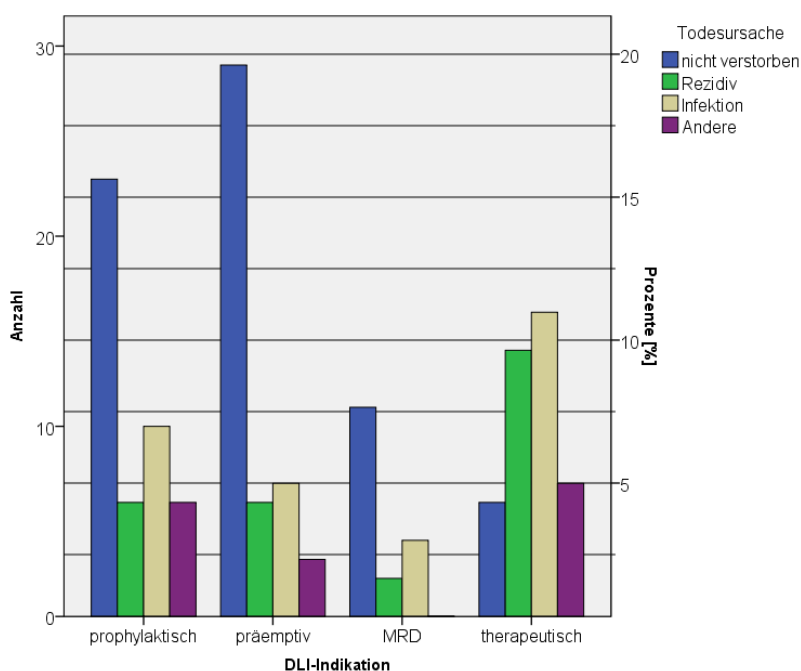


Abbildung 45: Balkendiagramm Todesursache und DLI-Indikation (n = 150)

## 7.8 Multivariate Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Cox-Regression, also der Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das Gesamtüberleben und das Auftreten eines Rezidivs im Sinne einer multivariaten Analyse, präsentiert.

Um diese Analyse durchzuführen wurden die Variablen Diagnose und DLI-Indikation angepasst, um kleine Subgruppen zu vermeiden. Bei der Variable Diagnose wurden die Untergruppen AML, ALL und MDS zusammengefasst (Gruppe 1), genauso wie MPN, Lymphome und MM (Gruppe 2). Somit ergaben sich für die Diagnose nur noch zwei Untergruppen. Grundlage für diese Zusammenlegung ist die ähnliche Krankheitsbiologie der jeweiligen Erkrankungen. Die Untergruppen der Variable DLI-Indikation präemptiv und MRD wurden zusammengefasst und die Gruppe PTLD aufgrund der geringen Anzahl ( $n = 3$ ) ausgeschlossen. Somit ergibt sich eine Gesamtanzahl von  $n = 150$  Patienten für die multivariate Analyse.

Die Einflüsse auf das **Gesamtüberleben** der folgenden Variablen wurden mittels Cox-Regression verglichen: T-Zell-Depletion (nein vs. ja), cGvHD (nein vs. ja), DLI-Indikation (prophylaktisch vs. präemptiv (1), prophylaktisch vs. therapeutisch (2)), Diagnose (Gruppe 1 vs. Gruppe 2). In der untenstehenden Tabelle 18 sind die Ergebnisse einzusehen.

Tabelle 18: Ergebnisse Cox-Regression für das OS ( $n = 150$ )

	p-Wert	HR	95,0 % Konfidenzinterv. für HR	
			Untere	Obere
T-Zell-Depletion	0,614	1,168	0,639	2,137
chronische GvHD	0,038	1,966	1,038	3,724
MVA DLI-Indikation (1)	0,051	0,500	0,249	1,004
MVA DLI-Indikation (2)	0,000	0,333	0,184	0,605
MVA Diagnose	0,021	1,798	1,047	3,088

Die Einflussfaktoren auf das **Auftreten eines Rezidivs** wurden ebenfalls mittels Cox-Regression verglichen: DLI-Indikation (prophylaktisch vs. präemptiv (1), prophylaktisch vs. therapeutisch (2)), Diagnose (Gruppe 1 vs. Gruppe 2), cGvHD (nein vs. ja), CD8-Depletion (nein vs. ja). Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 abzulesen.



Tabelle 19: Ergebnisse Cox-Regression für Einflüsse auf Rezidivinzidenz

	p-Wert	HR	95,0 % Konfidenzinterv. für HR	
			Untere	Obere
MVA Diagnose	0,081	1,636	0,941	2,845
MVA DLI-Indikation (1)	0,208	0,412	0,104	1,637
MVA DLI-Indikation (2)	0,251	0,719	0,410	1,262
chronische GvHD	0,147	1,644	0,840	3,218
CD8-Depletion	0,306	0,493	0,127	1,912

## 8. Diskussion

---

Die Transplantation von allogenen hämatopoetischen Stammzellen ist eine wichtige Therapieoption für viele hämatologische aber auch einige nicht-hämatologische Erkrankungen. Unter Umständen ist diese Therapie auch die einzig kurative Option für Patienten mit sehr aggressiven Grunderkrankungen, wie beispielsweise den akuten Leukämien (1, 2). Es werden verschiedene Konditionierungsschemata zur Vorbereitung des Patienten verwendet, die sich in ihrer Intensität in MAC und RIC, sowie in ihren Grunderkrankung unterscheiden lassen (4). Das Auftreten eines Rezidivs ist die häufigste Ursache des Versagens der Stammzelltransplantationstherapie (110). Um diesem Problem zu begegnen, entwickelte man die Idee, den GvL-Effekt des gespendeten Blutbildungssystems nach der eigentlichen Transplantation durch die zusätzliche Gabe von Spenderlymphozyten zu unterstützen (183). Als Nachteil dieser DLI-Gaben stellte sich ein höheres Risiko für GvHD heraus, welche in einigen Fällen eine sogar lebensbedrohliche Komplikation darstellt (7-9).

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten nach DLI-Gabe in unterschiedlicher Indikation an der Universitätsmedizin Mainz retrospektiv beobachtet und Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben, Rezidivhäufigkeit und Auftreten von GvHD statistisch untersucht. Im Folgenden sollen die in dieser Studie gewonnen Ergebnisse mit den bereits in der Literatur vorbeschriebenen Erkenntnissen verglichen und kritisch eingeordnet werden.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit fokussiert sich die Diskussion auf die signifikanten Ergebnisse der Untersuchung. Nicht signifikante Ergebnisse ( $p \geq 0,05$ ), die bereits bekannter Lehrmeinung entsprachen, wurden aufgrund der Vielzahl der Daten nicht weiter erläutert.

### 8.1 Gesamtüberleben

Von den insgesamt 153 untersuchten Patienten des vorliegenden Studienkollektivs verstarb die Hälfte der Patienten (49 %) bis zum Studienende, welches im Mittel nach knapp 4 Jahren Beobachtungszeitraum lag. 49 Patienten (32 %) verstarben innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation, somit lag das 2-Jahres-OS bei 68 %. Das OS 200 Tage nach der DLI lag bei 74 %, es lebten zu diesem Zeitpunkt noch 114 Studienteilnehmende. Die existierende Literatur präsentiert sehr divergente Daten zum OS nach allogener Stammzelltransplantation und insbesondere nach zusätzlicher DLI-Gabe.

Wingard et al. präsentieren 2011 ein 10-Jahres-OS von 83 % bei 10.632 untersuchten Patienten mit akuten Leukämien, MDS oder Lymphomen nach allogener HSZT (111). Die bemerkenswert hohe Überlebensrate bei Wingard et al. lässt sich vermutlich anhand der Auswahl von Patienten erklären. Wingard et al. schlossen ausschließlich Patienten in die Studie ein, die 2 Jahre nach der Transplantation noch am Leben waren und untersuchte diese anhand ihrer Überlebensdaten. Somit erfolgt hier eine Selektion, da bei längerem Überleben Komplikationen unwahrscheinlicher werden (129). In Kapitel 8.2 werden diese verschiedenen Faktoren der zeitlichen Zusammenhänge genauer diskutiert. Auch erhielten Patienten bei Wingard keine DLI, was den Vergleich mit der hier vorliegenden Arbeit, in der alle Patienten DLI erhielten, ebenfalls erschwert.

Gooley et al. zeigten ein 10-Jahres-OS von 61 % (Gesamtmortalität von 39 %) an 1148 Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankung nach allogener HSZT (112). Die Daten von Gooley zeigen ähnliche Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens: 61 % 10-Jahres-OS (92). Allerdings wurde ein deutlich größeres Patientenkollektiv untersucht und auch der Zeitpunkt der Überlebenserhebung unterscheidet sich deutlich vom Zeitpunkt der Überlebensanalyse in der hier vorgelegten Studie (10-Jahres-OS vs. 2-Jahres-OS). Auch unterscheidet sich das Therapieprotokoll, denn die Patienten in der Studie von Gooley et al. erhielten keine DLI.

Im Jahr 1999 untersuchten Porter et al. 73 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach allogener HSZT und DLI-Gabe und beobachteten ein 2-Jahres-OS von 71 % und ein 3-Jahres-OS von 61 % (187). Im Vergleich mit Porter et al. ergeben sich deutlich mehr Übereinstimmungen bezüglich des Therapieregimes und des Patientenkollektivs, was sich auch in den Ergebnissen widerspiegelt: 71 % 2-Jahres-OS gegenüber 68 % 2-Jahres-OS der hier vorliegenden Daten (187).

D'Souza et al. analysierten 2017 die 3-Jahres-Überlebensdaten nach allogener HSZT bei verschiedenen Grunderkrankungen und anhand der HLA-Übereinstimmung und Krankheitsaktivität im Auftrag des CIBMTR (110). Durchschnittlich konnte ein 3-Jahres-OS von 49 % ablesen werden. Bei alleiniger Betrachtung der AML-Patienten ergab sich ein durchschnittliches 3-Jahres-OS von 55,5 %, 48 % für MDS, 53 % für MPN, 41 % für ALL, 43 % für MM und 53 % bei Lymphomen (110).

Vergleicht man die Daten der hier vorgelegten Arbeit mit den Daten von D'Souza et al., zeigt sich in dieser Arbeit ein höheres OS nach 2 Jahren. Ursache dafür könnte die Anwendung der DLI sein, die alle Patienten dieser Studie erhielten. DLI wird bekanntermaßen als Rezidivprävention oder -therapie eingesetzt, da das Rezidiv die häufigste Todesursache nach allogener HSZT darstellt (110). Durch die Verabreichung

von Spenderlymphozyten könnte sich das Überleben verlängert haben. Als Unterschied zu den Daten von D'Souza et al. ist die untersuchte Kollektivgröße zu sehen. D'Souza et al. untersuchten mehrere Tausend Patienten, die hier vorgelegte Arbeit dagegen nur 153 Patienten. Auch der unterschiedliche Zeitpunkt der Überlebensanalyse ist ein möglicher Grund für die Unterschiede der Ergebnisse. D'Souza et al. präsentierten 3-Jahres-OS, die hier erhobenen Daten ein 2-Jahres-OS.

Insgesamt zeigt die hier vorliegende Studie ähnliche Ergebnisse in den Überlebensdaten wie die Literatur. Jedoch muss beim Vergleich immer beachtet werden, dass alle Patientin der hier vorliegenden Arbeit eine DLI erhielten und somit von einem generell höheren Überleben im Vergleich zu der Gesamtstichprobe nach HSZT ausgegangen werden muss. Alle Patienten der hier vorliegenden Arbeit entwickelten bis zum Zeitpunkt der DLI keine Komplikationen oder so geringe Komplikationen, dass die DLI-Gabe möglich war. Somit ist von einer positiven Selektion der Patienten auszugehen und dadurch auch von besseren Überlebenschancen insgesamt.

Die **Todesursachen** der hier vorgelegten Arbeit verteilen sich wie folgt: Bei 49 % der 75 am Studienende verstorbenen Patienten war eine Infektion die Todesursache. Zweithäufigste Todesursache war mit 36 % das Rezidiv der Grunderkrankung. Sonstige Todesursachen, wie beispielsweise Hirnblutungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, waren in 9 % der Fälle Ursache des Versterbens. In 5 % der Fälle konnte keine Todesursache ermittelt werden. GvHD zeigte sich in dieser Stichprobe nicht als häufige Ursache und wurde der Kategorie „Sonstiges“ zugeordnet.

Entgegen der Meinung der bisherigen Literatur präsentierte sich das Rezidiv nicht als häufigste Todesursache nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. D'Souza et al. präsentierten das Rezidiv als häufigste Todesursache mit 47 %. 20 % der Tode ließen sich auf andere Todesursachen zurückführen, mit 13 % werden die Infektionen als dritthäufigste Todesursache geführt, die GvHD steht mit 10 % an vierter Stelle (110).

Auch Barrett et al. publizierten 2010 eine Studie, in der das Rezidiv mit 40-45 % die häufigste Todesursache bei HLA-ident transplantierten Patienten und mit 35 % bei HLA-different transplantierten Patienten war (88).

Verschiedene Ursachen für die Unterschiede in den Ergebnissen im Vergleich zur Literatur kommen in Frage. Eine Ursache könnte die Verwendung von T-Zell-Depletion bei Teilen der Studienteilnehmer sein, die bekanntermaßen mit einer höheren Rate an

Infektionen einhergeht. Dadurch könnten Infektionen eine häufigere Todesursache werden (157). Als Grund hierfür wird die Abwehrfunktion der T-Zellen als Teil des erworbenen Immunsystems vermutet, die bei T-Zell-Depletion vermindert auftritt (20). 57 % der Patienten erhielten eine T-Zell-Depletion ihres Transplantates in der hier vorgelegten Arbeit. In der Gruppe der Infektionen befinden sich 14 % der Patienten ohne T-Zell-Depletion ( $n = 22$ ) und 10 % mit T-Zell-Depletion ( $n = 15$ ). Der statistisch ermittelte Zusammenhang zwischen T-Zell-Depletion und Todesursache zeigte sich mit  $p = 0,051$  als knapp nicht mehr signifikant. Ein Grund könnte hier die kleinen Untergruppen sein. In einer größeren Stichprobe könnte das Ergebnis signifikant werden. Die Hypothese, ob Infektionen bei Patienten mit DLI die häufigste Todesursache sind, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Demgegenüber steht, dass die Depletion von T-Zellen auch mit einem Anstieg an Rezidiven in Zusammenhang gebracht wird (31), was Infektionen als häufigster Todesursache widersprechen würde.

Auch die Manipulation der DLI durch CD8-Depletion sollte man in Zusammenhang mit dem Infektionsrisiko betrachten. Erwartungsgemäß würde man von einer verminderten immunologischen Abwehr bei Depletion CD8-positiver Zellen ausgehen. Meyer et al. untersuchen die Immunrekonstitution anhand der CD4-Zell-Anzahl von Patienten, die CD8-depletierte, prophylaktische DLI nach allogener HSZT erhielten, gegenüber Patienten, die keine DLI erhielten (160). Es zeigte sich eine Erhöhung der CD4-Zellen nach CD8-depletierter, prophylaktischer DLI gegenüber der Vergleichsgruppe. Daher ergab sich kein Zusammenhang zwischen CD8-Depletion und Infektanfälligkeit bzw. verlangsamter Immunrekonstruktion (160). Auch wenn sich kein statistischer Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test zwischen CD8-Depletion und der Todesursache in der hier vorliegenden Arbeit nachweisen ließ ( $p = 0,434$ ), so zeigte sich in der Verteilung dennoch, dass 19 % der Patienten mit einer Infektion als Todesursache keine CD8-Depletion erhielten. Dem entgegen stehen 5 % des Kollektivs mit CD8-Depletion und Infektion. Wie die hier vorgelegte Studie konnten auch Soiffer et al. 2002 keinen Zusammenhang zwischen immunologischer Rekonstitution und CD8-Depletion darstellen (235). Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen CD8-Depletion und Infektionsrisiko bleibt demnach weiterhin offen, erscheint jedoch bei Betrachtung der Literatur unwahrscheinlich.

Auch die DLI-Indikation sollte bei der Betrachtung der Todesursachen berücksichtigt werden, da sich im Chi-Quadrat-Test ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Todesursache und DLI-Indikation ( $p = 0,017$ ) zeigte. Somit waren

beispielsweise Rezidive in der hier vorliegenden Analyse als Todesursache erwartungsgemäß besonders häufig in der Gruppe der Patienten, die eine therapeutische DLI erhielten. Es wurde dabei nicht unterschieden, ob eine temporäre Remission durch die DLI erreicht werden konnte oder nicht. Castagna et al. präsentieren in ihrer Studie zum Vergleich von DLI-Indikationen höhere Rezidivraten bei therapeutischer DLI im Vergleich zu prophylaktischer und präemptiver DLI (199). Die Untersuchung, ob therapeutische DLI vermehrt auch Rezidive als Todesursachen aufwies, blieb bei Castagna et al. offen (199). Entsprechende Literatur, die die Todesursachen und Indikationen der DLI gegenüberstellt, fehlt derzeit. Dieser Aspekt sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Ein weiterer Grund, warum das Auftreten von Rezidiven nur die zweithäufigste Todesursache nach Stammzelltransplantation mit DLI war, könnte die Gabe der Spenderlymphozyten an sich sein. Alle Patienten dieser Studie erhielten eine DLI in unterschiedlicher Indikation. In über der Hälfte der Fälle jedoch, um einem Rezidiv vorzubeugen oder es zu therapieren, da dies eine hinreichend belegte Wirkung der DLI ist (9, 140, 142, 183, 199). Durch Verwendung der DLI könnte die Anzahl der Rezidive als Todesursache zurückgegangen sein und somit die Häufigkeit der Infektionen als Todesursache steigen, wenn man die Ergebnisse im Vergleich mit allen Überlebensstudien nach Stammzelltransplantation sieht. Da in dieser Studie keine Vergleichsgruppe ohne DLI bestand, kann diese Vermutung an dieser Stelle nicht vollends statistisch belegt werden.

Zieht man die Studie von Xuan et al. heran, welche Patienten mit und ohne DLI miteinander verglich, zeigte sich die Rezidiv-Inzidenz bei der Gruppe mit DLI gegenüber der ohne DLI verringert (22,7 % vs. 33,9 %) (140). Auch das OS war in der Gruppe mit DLI verbessert (58,1 % vs. 54,9 %). Jedoch präsentierte sich kein Unterschied in der NRM der von Xuan et al. untersuchten Gruppen. Somit zeigte diese Studie ebenfalls den Trend, dass Rezidive nach DLI-Anwendung weniger häufig sind und auch weniger häufig die Todesursache der Patienten waren. Es gibt jedoch deutliche Unterschiede zwischen der hier vorgelegten Studie und den Untersuchungen von Xuan et al., welche einen Datenvergleich durchaus erschweren. Beispiele dafür sind die unterschiedlichen Konditionierungsregime, aber auch die eingeschlossenen Grunderkrankungen, die sich bei Xuan et al. ausschließlich auf akute Leukämien beschränkten. Zudem wurden Todesfälle vor dem 60. Tag nach Transplantation nicht in die Auswertung von Xuan et al. einbezogen.

Auch Innes et al. präsentierten 2013 die antileukämische Wirkung von DLI und Wiedererlangung der kompletten Remission nach Rezidiv (183). Die Aussage, dass sich durch DLI-Gabe die Häufigkeit des Rezidivs als Todesursache verringern lässt, wird durch die Daten der hier vorgelegten Arbeit weiter bestätigt. Eine vergleichende Studie zu den Todesursachen bei unterschiedlicher DLI-Indikation fehlt an dieser Stelle und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein. In der hier vorliegenden Arbeit wird aufgrund inhomogener Subgruppen mit statistischen Rückschlüssen zurückhaltend umgegangen.

Eine detaillierte Diskussion verschiedener Aspekte des Themas Rezidiv findet sich zudem in Kapitel 8.2.

Folgend werden verschiedene Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben dargestellt, orientiert an der Einteilung der Variablen in Gruppen des Ergebnisteils.

#### 8.1.1 Patientencharakteristika mit Einfluss auf das Gesamtüberleben

Alter und Geschlecht präsentierten sich nicht als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Betrachtet man jedoch die Grunderkrankungen separat, zeigte sich das Alter bei Transplantation als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben bei ALL und Lymphom-Patienten ( $p < 0,001$ ). Da beide Diagnosegruppen mit 8,5 % (ALL) beziehungsweise 15,69 % (Lymphome) des Gesamtkollektivs verhältnismäßig klein sind, wird auf weitere Rückschlüsse verzichtet.

#### 8.1.2 Krankheitscharakteristika mit Einfluss auf das Gesamtüberleben

Die **Grunderkrankung** zeigte sich mit  $p = 0,019$  im Log-Rank-Test als signifikanter Einflussfaktor auf das OS nach DLI-Gabe. Dabei zeigte sich in der vorliegenden Studie ein 3-Jahres-OS (1095 Tage nach Transplantation) bei MPN von 72,4 %, bei multiplen Myelomen von 69,3 %, bei Lymphomen von 69,1 % und MDS von 65,2 %. Die akuten Leukämien hatten eine deutlich geringe 3-Jahres-Überlebenschance von 45,1 % bei AML- und 39,5 % bei ALL-Patienten. Somit zeigten die akuten Leukämien ein geringeres OS im Vergleich zu den anderen untersuchten Entitäten.

Die Grunderkrankung war in der vorliegenden Analyse ein signifikanter Einflussfaktor des DFS ( $p = 0,009$ ). Es zeigte sich ein 3-Jahres-DFS von 68,6 % bei MPN, 61,1 % bei Lymphomen, 53,6 % bei MDS, 37,1 % bei AML, 25,0 % bei MM und 22,4 % bei ALL. Auch bei der Betrachtung der krankheitsfreien Überlebenszeit schnitten die akuten

Leukämien und das multiple Myelom deutlich schlechter ab als die restlichen untersuchten Grunderkrankungen.

Die Grunderkrankung war bei der Untersuchung der Rezidivanteile ebenfalls ein signifikanter Einflussfaktor ( $p = 0,001$ ). Der 3-Jahres-Rezidivanteil lag bei 23,3 % bei Lymphomen, 25,7 % bei MPN, 35,2 % bei MDS, 55 % bei MM, 55,1 % bei AML und 60,8 % bei ALL. Auch hier zeigten die akuten Leukämien ein geringeres Ansprechen als die übrigen untersuchten Erkrankungen wie Lymphome, MDS, MM und MPN.

Es lässt sich in der hier vorliegenden Arbeit somit ein gutes Ansprechen auf DLI in der Betrachtung des OS, DFS und Rezidivanteils für MPN, MDS und Lymphome ableiten, ein eher schlechtes für MM und die akuten Leukämien. Ausnahme bildet das MM in der Untersuchung des OS, da hier ein hohes OS festgestellt wurde.

Wichtig für die weitere Betrachtung ist, dass es keine Vergleichsgruppe ohne DLI gab, sondern alle Patienten in der untersuchten Analyse eine DLI erhielten.

Vergleicht man die Ergebnisse der hier vorliegenden Analyse mit Ergebnissen der Literatur, finden sich ähnliche Daten für das Ansprechen der DLI je nach Grunderkrankung.

Das unterschiedliche Ansprechen von stammzelltransplantierten Patienten mit unterschiedlicher Grunderkrankung auf DLI im Rezidiv beschreibt auch der NCI Relapse Workshop (141). Demzufolge sei ein hohes Ansprechen von CML und Myelofibrose (MPN) und niedrig malignen NHL-Lymphomen auf DLI zu erwarten, intermediäres Ansprechen bei Hodgkin-Lymphomen, AML, MDS und MM, das schlechteste Ansprechen bei ALL und DLBCL. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie spiegeln die Ergebnisse der Literatur wider. Sowohl das Gesamtüberleben entspricht der vom NCI publizierten Einteilung als auch das höhere DFS bei diesen Erkrankungen in Zusammenhang mit DLI. Differenzen sind im Ansprechen der Lymphome zu sehen, welche dadurch begründet werden können, dass die unterschiedlich aggressiven Formen der Lymphome in der hier vorliegenden Studie als eine Gruppe betrachtet wurden. Der NCI Relapse Workshop betrachtete sie getrennt, daher ist ein Vergleich der Studienergebnisse mit der Literatur erschwert.

Levine et al. konnten in ihrer Studie 2002 keinen Unterschied der verschiedenen Grunderkrankungen im Ansprechen auf DLI finden (142). Bei der Untersuchung von 65 Patienten mit AML, CML und MDS zeigte sich kein Unterschied ( $p = 0,153$ ) im OS. Im Unterschied zu den herangezogenen Studien der NCI und Levine et al., wurden in der hier vorgelegten Arbeit nicht ausschließlich Patienten mit Rezidiv nach Stammzelltransplantation betrachtet. Auch ist die geringe Patientenzahl bei den



verschiedenen Grunderkrankungen (ALL mit  $n = 13$ , oder MDS mit  $n = 16$ ) in der hier vorliegenden Analyse zu beachten. Daher sollte mit Rückschlüssen zurückhaltend umgegangen werden. Die hier vorgelegten Daten weisen jedoch darauf hin, dass das Ansprechen der verschiedenen Grunderkrankungen auf DLI unterschiedlich ist und sich somit auch auf das Langzeitüberleben auswirkt. Akute Leukämien scheinen, wie es auch der NCI Relapse Workshop beschreibt (141), eine schlechtere Prognose im Langzeitüberleben zu haben, unabhängig ob es zu einem Rezidiv kam oder nicht.

Der **FLT3-Status** stellte sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben heraus ( $p = 0,002$ ). Patienten mit einem negativen FLT3-Status zeigten im 3-Jahres-Überleben eine Gesamtüberleben von 50,5 %. Bei positivem FLT3-Status lag das 3-Jahres-Überleben bei 31,7 %. Patienten ohne AML zeigten im Vergleich dazu ein 3-Jahres-Überleben von 67,1 %. Der signifikante Einfluss der FLT3-Mutation auf das DFS wird in Kapitel 8.2.1 genauer erläutert. Die 3-Jahres-NRM bei negativem FLT3-Status war mit 30,3 % niedriger gegenüber 55,6 % 3-Jahres NRM bei positivem FLT3-Status ( $p = 0,002$ ). Schlenk et al. konnten 2008 ein 4-Jahres-OS von 24 % und 4-Jahres-DFS von ebenfalls 24 % bei Patienten mit positivem FLT3-Status nachweisen (59).

Im Vergleich mit der vorgestellten Literatur konnte diese Studie sehr ähnliche Überlebensdaten präsentieren. Ein Grund für den Unterschied im Gesamtüberleben von weniger als 10 % ist vermutlich im unterschiedlichen Endpunkt der Studie zu sehen (3-Jahres-OS vs. 4-Jahres-OS).

Es konnte erwartungsgemäß der negative Einfluss der FLT3-Mutation auf das Gesamtüberleben, DFS und auch die NRM belegt werden. Die genauere Diskussion erfolgt in Kapitel 8.2.1 über die Einflüsse der verschiedenen Variablen auf das DFS.

### 8.1.3 Transplantationscharakteristika mit Einfluss auf das Gesamtüberleben

Die Art der **Konditionierung** zeigte sich in den Untersuchungen mit  $p < 0,001$  als statistisch signifikanter Einflussfaktor im Log-Rank-Test auf das OS. RIC zeigte ein 3-Jahres-OS von 67,4 %, MAC von 53,9 % und nach FLAMSA therapierte Patienten von 23,2 %. Weniger intensive Konditionierung erwies sich in dieser Analyse also als Überlebensvorteil.

Bornhäuser et al. beschrieben 2012 ein 3-Jahres-OS bei 99 AML-Patienten in einer randomisierten Studie von 61 % bei RIC (4 x 2 Gy und 150 mg/m<sup>2</sup> Fludarabin) und 58 % bei MAC (6 x 2 Gy TBI und 120 mg/kg Cyclophosphamid). Jedoch konnte kein

signifikanter Effekt im HR mit einem Wert von 0,77 dargestellt werden (6). Die Ergebnisse zeigten also große Ähnlichkeit zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie.

Martino et al. untersuchten 836 MDS- und AML-Patienten mit MAC oder RIC vor HLA-identer SZT und beschrieben 2006 ein 3-Jahres-OS von 41 % bei RIC und 45 % bei MAC. Daraus lässt sich auf einen Vorteil im Gesamtüberleben nach MAC schließen.

Das DFS zeigte sich in dieser Arbeit mit  $p < 0,001$  ebenfalls signifikant beeinflusst durch die Art der Konditionierung. Nach 3-Jahren war ein DFS von 50,2 % nach RIC, 36,3 % bei MAC und 13,9 % bei FLAMSA. In Bezug auf das DFS zeigten Martino et al. ähnliche Ergebnisse (108): Ein 3-Jahres-DFS von 33 % bei Patienten mit RIC und 41 % bei Patienten mit MAC. MAC schienen auch im DFS einen Überlebensvorteil gegenüber RIC zu haben, jedoch zeigte sich eine erhöhte Rezidivinzidenz bei RIC nach 3 Jahren ( $HR = 1,64$ ,  $95\%-KI = 1,2-2,2$ ;  $p = 0,001$ ). Betrachtet man zusätzlich die NRM, stellten Martino et al. eine verringerte 3-Jahres-NRM bei RIC (22 %) gegenüber MAC (32 %) fest. Diese Daten entsprechen den Analysen der hier vorliegenden Arbeit, welche eine 3-Jahres-NRM von 20 % bei RIC gegenüber 39 % bei MAC und 52 % bei FLAMSA-Konditionierung nachwies.

Bornhäuser et al. präsentieren 2012 nochmals andere Zahlen bezüglich des 3-Jahres-DFS: 58 % bei RIC gegenüber 56 % bei MAC (6). Verglichen mit der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich das DFS bei Bornhäuser et al. auch bei MAC im Vergleich zu RIC hoch. Es konnte kein eindeutiger Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen RIC und MAC präsentiert werden.

Als mögliche Ursachen für die Unterschiede der Ergebnisse im Vergleich mit der herangezogenen Literatur kommen eine Vielzahl von Aspekten in Frage.

Die FLAMSA-Konditionierung wurde in der hier vorgelegten Arbeit als eigene Kategorie geführt, obwohl sie sich definitionsgemäß nach Bacigalupo et al. von 2009 in die nicht-myeloablative Konditionierung eingliedert (102). Da im FLASMA-Regime mit einer intensiveren Chemotherapie als bei RIC begonnen wird, liegt das FLAMSA-Regime von Seiten der Dosis zwischen NMA und RIC. Die genaue Leukämiewirksamkeit der Regime würde eine genauere Einordnung ermöglichen. Da diese jedoch schwer einschätzbar ist, wurde entschieden FLAMSA in dieser Studie als eigene Kategorie zu führen. Die separate Auflistung der FLAMSA-Konditionierung könnte das bessere Abschneiden der RIC-Gruppe erklären, da FLAMSA-Patienten nicht in diese kategorisiert wurden. Dies ist als Unterschied im Vergleich zur herangezogenen Studie von Bornhäuser et al. zu werten, deren Patienten nach einem festgelegten Konditionierungsschema behandelt

wurden. Wie in der hier vorgelegten Studie zogen auch Martino et al. retrospektiv verschiedene Konditionierungsschemata heran und ordneten diese in die verschiedenen Intensitätsklassen ein. Die Anzahl der Patienten bei Martino et al. war bedeutend größer, denn es wurden 836 Patienten untersucht, wobei sich deutlich mehr Patienten in der Gruppe der MAC befanden (621 vs. 215 Patienten). Auch in den hier zugrunde liegenden Daten könnte der Größenunterschied der zu vergleichenden Gruppen Ursache für das gute Abschneiden der RIC-Gruppe sein. Es wurden 100 Patienten mit RIC und 29 Patienten mit MAC, sowie 24 Patienten mit FLAMSA konditioniert.

Ein weiterer Unterschied ist, dass Martino et al. ausschließlich AML- und MDS-Patienten behandelten, wohingegen bei akuten Leukämien mit einem durchschnittlich aggressiverem Verlauf und damit einhergehend mit einem vergleichsweise geringeren OS zu rechnen ist (88). In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch auch weniger aggressive Grunderkrankungen wie Lymphome in das Patientenkollektiv eingeschlossen, wodurch die geringeren Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zu Martino et al. begründet sein könnten. Zudem lassen sich AML und MDS weniger erfolgreich durch DLI behandeln, welche bei Martino et al. gar nicht zum Einsatz kamen (189).

Des Weiteren sollte die Selektion der Patienten der verschiedenen Konditionierungsregime in der Betrachtung des Gesamtüberlebens berücksichtigt werden. So sind Patienten, die MAC mit DLI bekamen, bereits mit einer hochdosierten Chemotherapie oder Radiatio behandelt, um einer vergleichsweise aggressiveren Grunderkrankung zu begegnen und haben zum Zeitpunkt der DLI schon mehr Therapie erhalten (175, 188). Im Vergleich zu Patienten, die mit einer RIC vortherapiert wurden, ist die Prävention oder sogar Therapie eines Rezidivs durch DLI bei MAC daher vermutlich deutlich erschwert, die untersuchten Gruppen also vorselektiert. Es ist bei weniger Vortherapie davon auszugehen, dass mit einem weiteren bzw. neuen Therapieschema, in dieser Analyse der DLI, mehr Erfolg erzielt werden kann. Diese Vermutung lässt sich gut durch die Verteilung der DLI-Indikationen auf die Konditionierungsschemata stützen und ließ sich auch im Chi-Quadrat-Test nachweisen ( $p < 0,001$ ). Der überwiegende Anteil der prophylaktischen DLI und präemptiven DLI wurde bei Patienten verabreicht, die eine RIC erhielten (vgl. Abbildung 14). Es gab keine prophylaktische DLI bei MAC und nur 5 präemptive DLI, die nach MAC verabreicht wurden. Die insgesamt 43 therapeutisch verabreichten DLI verteilten sich demgegenüber mit 7 % bei FLAMSA, 9 % bei MAC und 11 % bei RIC gleichmäßig auf

die Konditionierungsregime. Es wird deutlich, dass Erkrankungen mit weniger aggressiver Vortherapie auch die DLI eher in vorbeugender und weniger in therapeutischer Absicht erhielten. Man kann hier also von einem Bias ausgehen: In der Gruppe der RIC befinden sich vermutlich eine höhere Anzahl weniger aggressiver Erkrankungen, wodurch sich eher Erfolge mit der DLI in Hinblick auf das OS erzielen lassen (175, 188).

Insgesamt weisen die vorliegenden Daten, genau wie die Ergebnisse von Bornhäuser et al. (6), auf einen Überlebensvorteil der mit RIC und DLI behandelten Patienten gegenüber den Patienten hin, die mit MAC und DLI behandelt wurden. Auch das DFS zeigt sich in der hier vorliegenden Studie bei Patienten in der RIC-Gruppe höher als in der MAC-Gruppe. Somit stützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Annahme, dass DLI Rezidiven entgegenwirken kann, insbesondere bei verminderter Intensität der verabreichten Konditionierung (10-13).

Xuan et al. zeigten an 153 Personen mit akuten Leukämien und RIC, von denen 80 DLI erhielten, dass deren Rezidivanteil geringer und das OS höher war als in der Vergleichsgruppe (22,7 % vs. 33,9 % und 58,1 % vs. 54,9 %). Auch das 5-Jahres-OS und -DFS zeigte sich in der DLI-Gruppe höher (58,1 % vs. 54,9 % und 57,2 % vs. 47,3 %) (140). Die DLI bietet also eine gute Strategie, nach RIC dem Rezidivrisiko zu begegnen.

In der hier vorgelegten Arbeit zeigte sich die **T-Zell-Depletion** als ein signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,002$ ). Patienten, die eine TCD bekamen, hatten dabei ein 3-Jahres-OS von 67,7 %. Ohne TCD lebten 45,1 % der Patienten nach 3 Jahren noch. Es erscheint von Vorteil für das Gesamtüberleben von Patienten nach DLI zu sein, eine TCD bei Transplantation zu erhalten. Ähnliche Daten lassen sich auch in der Literatur finden. Von Engert et al. konnte 2010 ein Überlebensvorteil von CLL-Patienten mit TCD (Campath-Therapie) gegenüber Patienten ohne TCD nachgewiesen werden (151). Es konnte eine Risikoreduktion für den Tod von 56 % erzielt werden. Graphisch zeigte sich ein OS nach 36 Monaten von 32 % ohne TCD und 60 % für Patienten mit TCD. Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Daten zeigen ähnliche Ergebnisse, welche auf einen Überlebensvorteil für Patienten mit TCD bei Transplantation und nachfolgender DLI hinweisen.

Kanda et al. präsentierten 2005 einen weiteren Zusammenhang zwischen T-Zell-Depletion und GvHD. Es zeigte sich eine GvHD Inzidenz von 9 % nach TCD (Alemtuzumab) bei 12 Patienten mit akuten Leukämien (150). Wichtig ist, dass sowohl

Engert et al. als auch Kanda et al. keine Patienten nach DLI untersuchten, sondern sich die Ergebnisse auf Studien nach alleiniger Transplantation beziehen. Studien, die Patienten mit und ohne TCD und nachfolgender DLI betrachten, fehlen derzeit und sollten daher Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

In der Analyse des Chi-Quadrat-Tests zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen GvHD und TCD ( $p = 0,004$ ). Wider Erwarten zeigte sich die Gruppe der Patienten ohne TCD und mit GvHD mit 19 Patienten (12,4 %,  $N = 153$ ) als kleinste Gruppe, wäre man doch von vermehrter GvHD bei Patienten ohne GvHD-Prophylaxe mittels TCD ausgegangen. Die restlichen Gruppen der Untersuchung waren mit jeweils 30 % etwa gleichstark vertreten. Die genaue Verteilung kann im Ergebnisteil eingesehen werden (Kapitel 7.3.4). Von weiteren Interpretationen wird jedoch abgesehen, da es sich ausschließlich um eine deskriptive Beobachtung handelt. In der schließenden Statistik ließen sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Warum die GvHD nach DLI vor vorheriger TCD unbeeinflusst scheint, lässt sich nicht erklären. Es lässt sich eine Verzerrung durch unterschiedliche Grunderkrankungen und das inhomogene Patientenkollektiv annehmen, welche bei einer kleinen Stichprobe von 153 Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Der Einfluss der TCD auf das DFS wird in Kapitel 8.2.1 ausführlicher diskutiert.

#### 8.1.4 DLI-Charakteristika mit Einfluss auf das Gesamtüberleben

Die **Dosis der ersten DLI** präsentierte sich mit  $p = 0,027$  als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Dabei zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 74,7 % bei Patienten, die eine Dosis  $< 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG erhielten, von 56,6 % bei Patienten mit  $1 \times 10^6$  Zellen/kg KG und von 31,3 % bei Patienten mit einer Dosis von  $> 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG. Weniger DLI-Startdosis war demnach ein positiver Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Dabei ist zu beachten, dass geringe Startdosen eher bei Patienten mit prophylaktischer DLI eingesetzt werden, und damit ein hohes Rezidivrisiko der Grunderkrankung besteht, jedoch keine aktive Erkrankung vorliegt (175, 188). Bei präemptiver oder therapeutischer DLI, die in einem Zustand akuter Erkrankung oder im Rezidiv gegeben werden, wird mit höherer Startdosis begonnen (128, 175). Die DLI-Indikation ist hier als Confounder zu betrachten. Zudem muss man beachten, dass Patienten, die eine präemptive oder therapeutische DLI erhalten, aufgrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums eine erhöhte Mortalität und Morbidität haben. Dieser Zusammenhang sollte bei der Interpretation der Ergebnisse stets beachtet

werden. Auf den Einfluss der Dosis der ersten DLI auf das DFS wird in Kapitel 8.2.1 eingegangen.

Im Chi-Quadrat-Test ließ sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Dosis der ersten DLI und dem Auftreten einer GvHD nachweisen ( $p = 0,854$ ), dabei sollte man beachten, dass in insgesamt 64,7 % der Fälle die Dosis von  $1 \times 10^6$  Zellen/kg KG verabreicht wurde und somit aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten in den restlichen Gruppen das Erkennen statistischer Zusammenhänge erschwert ist.

Ähnlich wie mit der Dosis der ersten DLI hält es sich mit der **Anzahl der DLI** als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Hier zeigte sich mit  $p = 0,013$  die Anzahl der DLI als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Patienten mit nur einer DLI-Gabe zeigten ein 3-Jahres-OS von 49,0 %. Im Gegensatz dazu präsentierten Patienten, die mehr als eine DLI erhielten, ein 3-Jahres-OS von 68,5 %. Es ist anzunehmen, dass Patienten, die mehr als eine DLI bekamen, keine schwere GvHD entwickelten, die Therapie besser vertrugen und somit auch ein höheres Gesamtüberleben hatten. In der Gruppe von Patienten mit ausschließlich einer DLI konnte eine Dosissteigerung zum Beispiel aufgrund von GvHD nicht weitergeführt werden, oder Patienten erhielten eine therapeutische DLI und verstarben, bevor die nächste Gabe erfolgen konnte. Demnach sind auch hier beeinflussende Faktoren erkennbar, die den Zusammenhang mit dem OS und der Anzahl der DLI statistisch größer machen. Es ließ sich kein statistischer Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test zwischen Anzahl der DLI und GvHD zeigen. Rein deskriptiv erhielten erwartungsgemäß Patienten ohne GvHD auch mehr als eine DLI und es gab umgekehrt auch nur 18 Patienten, die mehr als eine DLI erhielten und eine GvHD bekamen. Die kumulative T-Zell-Dosis, also die Dosis an T-Zellen über alle DLI-Gaben hinweg wurde aufgrund von unzureichenden Rohdaten nicht erhoben. Es wurde nur die Dosis der ersten Gaben betrachtet. Interessant wäre in der Zukunft eine Betrachtung, ob es bei höherer Anzahl von DLI-Gaben und damit auch höherer Anzahl an kumulativer T-Zell-Dosis zu mehr GvHD kommt, oder, wie bei Peggs et al. 2004 beschrieben, eher geringe Dosen an DLI eine GvHD verursachen (236).

Die **CD8-Depletion** zeigte sich in der hier vorgelegten Studie nicht als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,107$ ).

Jedoch ergab sich in der isolierten Betrachtung der AML-Patienten ( $n = 62$ ) mit  $p = 0,007$  die CD8-Depletion als signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie das DFS ( $p = 0,013$ ). Patienten ( $n = 14$ ) mit CD8-depletierter DLI hatten ein 3-Jahres-

OS von 70,7 %. Im Vergleich dazu erreichten Patienten ohne CD8-Depletion (n = 48) nur ein 3-Jahres-OS von 34,7 %. Das 3-Jahres-DFS bei AML-Patienten zeigte sich mit 29 % bei Patienten ohne CD8-Depletion und bei 64,3 % mit CD8-Depletion. Ein Grund für ein höheres OS gegenüber dem DFS ist eventuell in der erfolgreichen Therapie von Rezidiven nach der DLI-Gabe zu sehen. Teilweise wurden Rezidive nach prophylaktischer DLI-Gabe mit einer Chemotherapie behandelt und es konnte eine erneute Remission erzielt werden. Somit ist hier ein weiterer Therapieschritt zusätzlich zur DLI erfolgt, der die Ergebnisse als Confounder beeinflussen kann.

Zudem ist, wie bereits erwähnt, anzumerken, dass in der hier vorliegenden Arbeit alle Patienten eine DLI erhielten, also bis zu diesem Punkt überlebten und damit in der Auswahl der Stichprobe vermutlich Patienten mit weniger aggressiven Erkrankungen überrepräsentiert sind. Dadurch könnte sich der Unterschied im OS und DFS begründen.

Meyer et al. untersuchten 23 Patienten mit unterschiedlicher Grunderkrankung nach prophylaktischer CD8-depletierter DLI und zeigten ein 1-Jahres-OS von 79,7 %, sowie ein 1-Jahres-DFS von 52,5 % (160). Meyer et al. zeigten also deutlich höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten als die hier vorliegende Studie. Differenzen zur herangezogenen Literatur sind in der isolierten Betrachtung der AML-Patienten und in der Beobachtungszeit nach DLI zu sehen (1 Jahr vs. 3 Jahre). Zudem betrachteten Meyer et al. ausschließlich die Gabe von prophylaktischer DLI. In der hier vorliegenden Arbeit wurden jedoch auch therapeutische DLI mit einbezogen, welche grundsätzlich bei offenbar aggressiveren Grunderkrankungen verabreicht werden.

Zusammenfassend lässt sich dennoch die Aussage ableiten, dass die CD8-Depletion bei AML-Patienten mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. Als wichtiger Confounder ist hier die Indikation der DLI zu sehen. 85 % der CD8-depletierten DLI wurden in der Gruppe der prophylaktischen DLI vergeben. Da sich die Gabe von DLI in prophylaktischer Indikation in der multivariaten Analyse als Einflussfaktor für ein geringeres Sterberisiko zeigte (Kapitel 8.4), kann hier von einem Zusammenhang über den Confounder DLI-Indikation ausgegangen werden. Eine genauere Analyse über den Einfluss der DLI-Indikation auf das Gesamtüberleben erfolgt im nächsten Absatz sowie in Kapitel 8.4.1. Denkbare Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich mit der bisherigen Literatur sind zudem die Kollektivgröße, der Beobachtungszeitraum, sowie die Vergabe von ausschließlich CD8-depletierter DLI in der für den Vergleich herangezogenen Literatur.

Bei den 13 ALL-Patienten hingegen ergibt sich in der separaten Betrachtung bezüglich der CD8-Depletion mit einer Signifikanz von  $p = 0,001$  ein Überlebensvorteil für Patienten ohne CD8-Depletion. Bei kleiner untersuchter Subpopulation von 13 Patienten wird auf eine weitere Diskussion verzichtet.

Die **DLI-Indikation** zeigte sich in der hier vorgelegten Studie ebenfalls als ein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben mit  $p < 0,001$ . Dabei zeigte sich ein 3-Jahres-Überleben von 63,6 % bei prophylaktischer DLI, 68,9 % bei präemptiver DLI, 69,5 % bei MRD und bei PTLD von 66,7 % gegenüber 35,2 % bei therapeutischer DLI in der hier vorliegenden Analyse. Die therapeutische DLI schneidet gegenüber den übrigen Gruppen deutlich schlechter ab.

Castagna et al. stellten 2016 einen Vergleich von 10 Studien über präemptive und prophylaktische DLI im 1- bis 5-Jahres-OS zusammen. Dabei zeigte sich das OS zwischen 40 und 93 %, mit durchschnittlich 65 %. Auch hier ähneln die vorgelegten Daten den Ergebnissen der Literatur. Castagna et al. verglichen auch die vorhandenen Daten zu therapeutischen DLI. Dabei zeigte sich ein 2- bzw. 3-Jahres-OS von 5-13 %, was im Vergleich zu dieser Arbeit ein deutlich schlechteres Abschneiden darstellt. Obwohl die verglichenen Daten sich durchaus in Konditionierungsschema, DLI-Dosen und Zeit zwischen Stammzelltransplantation und DLI-Gabe unterscheiden, zeigt sich insgesamt ein Überlebensvorteil bei Anwendung von DLI aus vorbeugender Sicht (prophylaktisch/präemptiv/MRD) (199). Ebenso wie in der existierenden Literatur scheint das Einleiten einer Therapie bei möglichst geringer Krankheitslast von Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben zu sein. Die Anwendung von DLI im akuten Rezidiv präsentiert sich als weniger effektiv. Dies bildet sich auch in den Ergebnissen über den Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen Transplantation und Rezidiv ab, welche im Verlauf diskutiert werden. Ein kurzes Intervall zwischen Transplantation und Rezidiv stellt sich als ein negativer Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben dar.

Auch im Vergleich der Überlebenszeiten zeigte sich der Unterschied zwischen vorbeugend verabreichten DLI und therapeutischen DLI. Patienten mit therapeutischen DLI überlebten im Mittel 4 Jahre nach der Transplantation, Patienten mit DLI aus vorbeugender Sicht im Mittel 7 Jahre. Die Einflüsse der DLI-Indikation auf das DFS werden in Kapitel 8.2.1 genauer erläutert.

Der **Remissionsstatus bei DLI** zeigte sich nicht als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,117$ ), aber auf das DFS. Die genauere Diskussion befindet sich



in unter Kapitel 8.2.1. Betrachtete man nur die 62 AML-Patienten, zeigte sich der Remissionsgrad bei DLI-Gabe mit  $p = 0,004$  als signifikant. Das 3-Jahres-OS betrug 58,9 % bei CR und nur 24,3 % bei Patienten, die sich nicht in CR befanden. Es konnte erwartungsgemäß eine verbesserte Wirkung der DLI bei Vorliegen einer Komplettremission belegt werden. Innes et al. untersuchten die Wirkung von DLI und erreichten bei 41 von 58 Leukämie-Patienten eine komplette Remission durch alleinige DLI nach MAC-HSCT. Auch nach 3 Jahren befanden sich noch über 60 % der Patienten in CR (183). Die Daten der Literatur zeigen ähnliche Ergebnisse im Vergleich mit der hier vorgelegten Arbeit. Zudem stützen die Ergebnisse die bereits erwähnte Aussage von Castagna et al., dass eine DLI-Gabe bei geringer Krankheitsaktivität im Sinne eines Rezidivs effektiver im Hinblick auf das Gesamtüberleben erscheint (199).

Die gesonderte Betrachtung der 17 MPN-Patienten zeigt mit  $p = 0,027$  einen signifikanten Einfluss des Remissionsgrades bei DLI. Bei kleiner Stichprobe von sechs Patienten in kompletter Remission wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse verzichtet.

#### *8.1.4.1 Einfluss der DLI-Charakteristika bei AML- und MDS-Patienten*

Im Folgenden werden die DLI-Charakteristika bei AML- und MDS-Patienten genauer erläutert.

In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich die **DLI-Indikation** bei AML-Patienten ( $n = 62$ ) als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,013$ ). Von den 62 AML-Patienten hatte die Gruppe der Patienten, die eine therapeutische DLI bekamen ( $n = 21$ ), ein 3-Jahres-OS von 19,0 %. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den restlichen Gruppen eine höhere 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: 71,4 % bei MRD ( $n = 7$ ), 48,5 % bei präemptiver DLI ( $n = 15$ ), 66,7 % bei Patienten mit prophylaktischer DLI-Gabe ( $n = 18$ ). Der AML-Patient mit PTLD-Indikation verstarb an Tag 758 nach Transplantation im Rahmen einer Infektion und hatte damit ein 3-Jahres-OS von 0 %. Auch bei separater Betrachtung der Grunderkrankung erweist sich die DLI in vorbeugender Indikation effektiver als die DLI-Anwendung im bereits bestehenden Rezidiv. Als vergleichende Literatur können hier ebenfalls die bereits erwähnten Studien gesehen werden, die Castagna et al. beschreiben (199).

Bei den 16 Patienten mit MDS zeigte sich die DLI-Indikation als nicht signifikant ( $p = 0,382$ ). Die Daten sind aufgrund der geringen Fallzahl nur begrenzt auswertbar. Die Gruppe mit präemptiver DLI war mit 8 Patienten die größte Subgruppe und zeigte ein 3-

Jahres-OS von 75 %. In den restlichen Untergruppen lebte nach 3 Jahren kein Patient mehr.

Jedlickova et al. zeigten 2016 ein OS von 67 % nach 4 Jahren bei 46 HR-AML-Patienten, die prophylaktische DLI nach FLAMSA-RIC erhielten (194). Schmid et al. konnten 2005 bei HR-AML- und MDS-Patienten mit prophylaktischer DLI ein 2-Jahres-OS von 42 % zeigen (72). Tsigotis et al. präsentierten 2016 diese Daten ebenfalls (188). Verglichen mit der Literatur weisen die vorliegenden Daten zu prophylaktisch verabreichter DLI bei AML-Patienten ebenfalls auf den positiven Effekt im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hin. Bei MDS-Patienten konnte der Zusammenhang von Diagnose und DLI-Indikation im Gegensatz zur Literatur nicht nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, ist die Ursache hierfür unter anderem in der geringen Gruppengröße der Subpopulationen zu sehen.

Krishnamurthy et al. zeigten 2013 an 113 AML- und MDS-Patienten nach TCD-RIC-HSZT ein 5-Jahres-OS von 80 % bei präemptiver und 40 % bei therapeutischer DLI-Gabe (237). Damit waren die Überlebenswahrscheinlichkeiten trotz längerer Beobachtungsdauer in beiden Gruppen deutlich besser als im Kollektiv der hier vorgelegten Arbeit. Relativ gesehen zeigte sich bei therapeutischer DLI etwa die Hälfte der Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu präemptiver DLI. Gründe für die Unterschiede der Daten sind im deutlich heterogeneren und kleineren Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit zu sehen. Besonders verschiedene Konditionierungen und Beobachtungszeiträume, aber auch die unterschiedliche Anwendung von TCD und CD8-Depletion in der hier vorgelegten Arbeit lassen sich als Ursache heranziehen.

Zusammenfassend lässt sich aus den hier vorliegenden Daten dennoch ableiten, dass DLI aus prophylaktischen/präemptiven/MRD-Indikationen einen positiven Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit vom AML- und MDS-Patienten zu haben scheinen. Patienten mit bereits rezidivierter Erkrankung profitieren von einer therapeutischen DLI, jedoch in deutlich geringerem Maße.

Für die anderen Grunderkrankungen ALL, MPN, CLL und Lymphome ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss der DLI-Indikation nachweisen ( $p \geq 0,05$ ). Ursachen könnten die geringe Patientenzahl und die daraus resultierenden geringen Subpopulationen, sowie die unterschiedlichen Konditionierungsregime des zugrundeliegenden Kollektivs sein.

## 8.2 Rezidivhäufigkeit

Rezidive stellen die häufigste Ursache für das Therapieversagen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation dar (110, 128). Es gibt verschiedene negative Einflussfaktoren, die das Auftreten eines Rezidivs wahrscheinlicher machen. Zu diesen gehören die Grunderkrankung, die akute Krankheitslast, die Umstände der Transplantation, sowie die Zeit zwischen Transplantation und Rezidiv (88).

62 Patienten (40,5 %) hatten nach der DLI ein Rezidiv. 12 Patienten (7,8 %) hatten über die DLI hinweg eine refraktäre Erkrankung. Insgesamt hatten 81 Patienten (52,9 %) ein Rezidiv nach der Stammzelltransplantation, unabhängig vom Zeitpunkt in Bezug auf die DLI.

Das **Auftreten eines Rezidivs** nach der Transplantation, unabhängig vom Zeitpunkt in Bezug auf die DLI, zeigte sich als negativer Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben im Log-Rank-Test ( $p < 0,001$ ). Dabei zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 66,5 % bei der Gruppe ohne Rezidiv vor DLI, von 54,5 % in der Gruppe mit Rezidiv vor DLI und von 30,4 % bei der Gruppe der refraktären Erkrankungen. Bei der Betrachtung von Rezidiven nach DLI zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 80,4 % bei der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv nach DLI-Gabe, von 40,1 % bei der Gruppe mit Rezidiv nach DLI-Gabe und von 9,3 % bei Patienten mit einer refraktären Erkrankung zum Zeitpunkt der DLI-Gabe. Der Anteil der Rezidive in der hier vorliegenden Arbeit präsentiert sich mit einem 3-Jahres-Wert von 45,3 %. Die DAG-KBT Leitlinie zur Prävention und Behandlung von Rezidiven nach allogener Stammzelltransplantation sowie Barrett et al. beschreiben je nach Grunderkrankung, Remissionsstatus, Konditionierung und GvHD-Prophylaxe eine Rezidivinzidenz nach allogener HSZT zwischen 10 und 50 % (88, 128). Damit ähneln die vorgelegten Daten den Angaben der Literatur. Unterschiede zur Literatur lassen sich unter anderem in der Anwendung der DLI nach HSZT sehen, die in der herangezogenen Literatur nicht immer vorlag.

Yan et al. untersuchten 2012 an AML-Patienten, ob eine DLI-Gabe gegenüber einer IL-2-Gabe die Rezidivinzidenz senkt (11). 2012 betrachtete Wang et al. 123 Patienten mit akuten Leukämien, von denen 50 Patienten prophylaktische DLI erhielten und 73 Patienten nicht. Die Gruppe mit DLI hatte geringere Rezidivanteile (46 % vs. 66 %) und ein höheres 3-Jahres-OS (36 % vs. 11 %) als die Vergleichsgruppe ohne DLI (12).

Die vorliegenden Daten belegen, dass ein Rezidiv nach DLI-Gabe mit einem schlechteren 3-Jahres-OS zusammenhängt (ohne Rezidiv: 80,4 % vs. 40,1 % mit Rezidiv) als das Rezidiv vor DLI-Gabe (ohne Rezidiv 66,5 % vs. 54,5 % mit Rezidiv). Es

zeigten sich ähnliche Rezidivanteile im Vergleich zu den Daten von Wang et al. (12). Einer der Hauptwirkungsmechanismen der HSZT ist der GvL-Effekt, bei dem das neue Immunsystem auf die unter Umständen nach Hochdosischemotherapie verbliebenen mutierten hämatopoetischen Stammzellen des Empfängers einwirkt. Um diesen Effekt zu stärken und einem Rezidiv vorzubeugen, wird DLI angewendet (128). Weniger Rezidivanteil und verlängertes Überleben von Patienten mit DLI konnten unter anderem Wang et al. belegen (12). In der hier vorgelegten Studie konnte dieser Vergleich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht durchgeführt werden. Tritt ein Rezidiv nach Gabe einer DLI auf, spricht dies für eine besonders aggressive Erkrankung, bei welcher der immunologische Effekt der Transplantation seine Wirkung nicht erzielen kann. Das Auftreten eines Rezidivs, und insbesondere das Auftreten eines Rezidivs nach DLI kann somit als prognostisch ungünstig für das Überleben gewertet werden (31). Diese bereits bekannte Annahme wird durch die hier vorliegende Arbeit gestützt.

Der **zeitliche Abstand zwischen Transplantation und Rezidiv** war mit  $p < 0,001$  im Log-Rank-Test statistisch signifikant. Dabei zeigte sich mit einem 3-Jahres-OS von 80,4 % die Gruppe ohne Rezidiv erwartungsgemäß als überlebensstärkste Gruppe. In der Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv über ein Jahr nach Transplantation zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 65,1 %. Patienten mit einem Rezidiv 100-199 Tage nach Transplantation ergab sich ein 3-Jahres-OS von 28,4 %. In den beiden übrigen Gruppen (Rezidiv nach unter 100 Tagen nach Transplantation und Rezidiv zwischen dem 200 und 365. Tag nach Transplantation) lebte kein Patient nach 3 Jahren. Im Vergleich zu der von Mielcarek et al. 2005 vorgelegten Studie zeigten sich ähnliche Ergebnistendenzen wie in der hier vorgelegten Studie. Mielcarek et al. präsentierten bei 307 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen und Rezidiv nach Stammzelltransplantation ein 2-Jahres-OS von 3 % bei Patienten mit einem Rezidiv nach unter 100 Tagen nach Transplantation, 9 % bei Patienten mit Rezidiv zwischen dem 100. und 199. Tag nach Transplantation und 19 % bei Patienten mit einem Rezidiv nach über 200 Tagen nach Transplantation (129). Unterschiede zwischen den Daten der Literatur und der hier vorgelegten Studie sind im kleineren und inhomogeneren Patientenkollektiv (307 vs. 81 Patienten, die nach der Transplantation ein Rezidiv hatten) zu sehen. Sowohl in der Literatur als auch in der hier vorgelegten Studie schneiden Patienten, die ein Rezidiv möglichst lange nach der Transplantation hatten, bei Betrachtung des Gesamtüberlebens am besten ab. Die These, dass ein großes

Intervall zwischen Transplantation und Rezidiv ein positiver Einflussfaktor für das Überleben ist, kann durch die hier vorgelegte Studie gestützt werden.

Der **zeitliche Abstand zwischen DLI-Gabe und Rezidiv** zeigte sich mit  $p < 0,001$  erwartungsgemäß als ein signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Patienten ohne Rezidiv hatten ein 3-Jahres-OS von 79,6 %. Im Kollektiv der Patienten mit einem Rezidiv vor dem 100. Tag nach DLI zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 26,5 %. Patienten mit einem Rezidiv zwischen dem 100. und 199. Tag nach DLI zeigten ein 3-Jahres-OS von 27,7 %, bei Patienten mit einem Rezidiv zwischen dem 200. und 365. Tag nach DLI lebten noch 33,3 % nach 3 Jahren. Patienten mit einem Rezidiv über einem Jahr nach der DLI-Gabe hatten ein 3-Jahres-OS von 71,4 %. Es lebte kein Patient mit einer refraktären Erkrankung nach DLI-Gabe länger als drei Jahre. Auch für die AML- ( $p < 0,001$ ), die Lymphom- ( $p = 0,035$ ) und die MM-Patienten ( $p < 0,001$ ) zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Zeit zwischen DLI und Rezidiv auf das OS. Bei den übrigen Diagnosen zeigten sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Werte. Dabei wurde bei den untersuchten Grunderkrankungen deutlich, dass ein Rezidiv über einem Jahr nach DLI (60 % bei AML vs. 80 % bei MM) oder unter 100 Tage nach DLI mit einem besseren Gesamtüberleben (15,8 % bei AML vs. 33,3 % bei Lymphom vs. 100 % bei MM) einher geht. Zudem überlebten bei AML insgesamt weniger Patienten ein Rezidiv als bei Lymphom- und MM-Patienten. Die geringste Überlebenschance nach 3 Jahren zeigte bei allen drei Grunderkrankungen mit 0% das refraktäre Rezidiv.

Der gleiche Verlauf in Bezug auf die Überlebenschancen in Zusammenhang mit der Zeit zwischen der DLI-Gabe und dem Auftreten eines Rezidivs stellt sich auch für die DLI-Indikation dar. Signifikant war der Unterschied für prophylaktische, präemptive, MRD- und therapeutische DLI in den Überlebenschancen. Für die 3 Patienten mit PTLD konnte kein Log-Rank-Test durchgeführt werden. Dabei zeigte sich das Rezidiv über ein Jahr nach DLI-Gabe mit höherer 3-Jahres-Überlebenschance (prophylaktisch 100 % vs. präemptiv 66,7 % vs. MRD 100 % vs. therapeutisch 50 %) als ein Rezidiv unter 100 Tage nach DLI-Gabe (25 % prophylaktisch vs. 20 % präemptiv vs. 28,6 % MRD vs. 28,4 % therapeutisch).

Damit lässt sich aus der Statistik ableiten, dass ein Rezidiv möglichst lange nach DLI mit einer höheren Überlebenschance einherzugehen scheint, auch unabhängig von der Indikation, in welcher die DLI verabreicht wurde. In der Literatur ließen sich keine vergleichbaren Daten finden. Diese These entspricht den allgemeinen

Vorstellungen der Krankheitsbiologie maligner hämatologischer Erkrankungen und wird theoretisch von der Studie von Yan et al. gestützt, die einen signifikant positiven Einfluss von DLI auf das OS nachweisen konnten (11). Rezidiert eine Erkrankung schnell nach der Gabe von Spenderlymphozyten, scheint dies mit einem schlechten Einfluss auf das Gesamtüberleben einherzugehen. Zusammenfassend wird deutlich, dass die zuvor erläuterten Daten zum Einfluss des Intervalls zwischen Transplantation und Rezidiv der hier vorliegenden Arbeit zu den Ergebnissen von Mielcarek et al. passen (129).

### 8.2.1 Disease Free Survival (DFS) und seine Einflussfaktoren

Im Folgenden werden verschiedene Einflussfaktoren auf das DFS, das Leben ohne Rezidiv, diskutiert. Um auf Wiederholungen zu verzichten, wird unter Umständen auf vorherige oder noch folgende Kapitel verwiesen.

Wie in Kapitel 8.1.2 bereits besprochen, ist die **Grunderkrankung** Einflussfaktor auf das DFS. Weniger aggressive Erkrankungen, wie MPN und Lymphome, zeigten dabei ein deutlich höheres DFS als die restlichen in dieser Studie untersuchten Erkrankungen.

In Kapitel 8.1.3 wurde bereits die Art der **Konditionierung** als Einflussfaktor auf das DFS diskutiert. Dabei zeigte sich ein höheres DFS bei RIC, entgegen der bisher vorherrschenden Meinung der Literatur (108).

Als weitere Einflussfaktoren zeigten sich der FLT3-Status, die TCD, die Dosis der ersten DLI-Gabe, die DLI-Indikation und der Remissionsstatus. Auch die chronische GvHD zeigte sich als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das DFS. Dieser Zusammenhang wird in Kapitel 8.3 genauer diskutiert.

War der **FLT3-Status** negativ, zeigte sich ein 3-Jahres-DFS von 41,1 %, gegenüber AML-Patienten mit positivem FLT3-Status mit einem 3-Jahres-DFS von 26,7 %. Patienten ohne AML und damit auch negativem FLT3-Status, zeigten ein 3-Jahres-DFS von 48,1 %. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Analyse nach Log-Rank mit  $p = 0,017$ . In der Literatur zeigten Schlenk et al. ein 4-Jahres-DFS von 24 % für Patienten mit positivem FLT3-Status, und 60 % für Patienten ohne FLT3-Mutation (59). Somit zeigen die Ergebnisse der hier vorliegenden Daten im Vergleich mit der herangezogenen Literatur den gleichen Trend in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben. Erwartungsgemäß erscheint die Rückkehr der Grunderkrankung bei negativem FLT3-Status unwahrscheinlicher als bei positivem FLT3-Status. Es gilt an dieser Stelle zu erwähnen, dass zu der Zeit der Untersuchung die Therapie mit FLT3-Inhibitoren, wie Midostaurin, kein Standard war. In Zukunft wird sich vermutlich das DFS

und auch das OS durch die gezielte Therapie mit FLT3-Inhibitoren deutlich verbessern können (61).

Wie bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens (Kapitel 8.1.3) erweist sich die **T-Zell-Depletion** als signifikanter Einflussfaktor auf das DFS nach 3 Jahren ( $p = 0,005$ ). Mit 31,9 % bei Nicht-Erhalt einer TCD war das DFS geringer im Vergleich zur Gruppe mit TCD, die ein 3-Jahres-DFS von 52,4 % zeigten. Auch der Rezidivanteil zeigte sich signifikant durch die TCD beeinflusst ( $p = 0,001$ ). Der 3-Jahres-Rezidivanteil lag bei 65,1 % bei Patienten ohne TCD und bei 30,1 % mit TCD. Dabei muss jedoch auch auf die Indikationen der DLI geachtet werden. Wie oben bereits diskutiert, zeigten sich die prophylaktischen und präemptiven DLI mit weniger Rezidivrisiko. Rezidierte ein Patient nach prophylaktischer DLI, war diese DLI häufiger T-Zell-depletiert. Nur bei den therapeutischen DLI traf dies nicht zu, hier rezidierten mehr Patienten ohne TCD. Dabei ist wiederum zu beachten, dass therapeutische DLI generell ein höheres Risiko für Rezidive zeigten, da die DLI im hämatologischen Rezidiv gegeben wurde. Engert et al. präsentierten ein verlängertes PFS bei fortgeschrittenen Stadien von CLL mit TCD im Vergleich zu Patienten ohne TCD von 24,1 Monaten vs. 15,4 Monaten (HR = 0,618; 95 %-KI = 0,46-0,83;  $p = 0,002$ ) (151). Im Vergleich zur bisherigen Literatur ergeben sich also grundsätzlich ähnliche Ergebnisse, die den Vorteil von TCD in Bezug auf Rezidive nachweisen. Gegensätzliche Ergebnisse zeigen Fernandez et al. (157), welche ein erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten mit GvHD-Prophylaxe, zu der die T-Zell-Depletion gehört, beschreiben. Fernandez et al. untersuchten 40 Patienten nach HSZT, von welchen 22 eine TCD erhielten, 18 Patienten nicht. Es zeigte sich in 72 % ein gemischter T-Zell-Chimärismus bei den Patienten mit T-Zell-Depletion, welcher mit schlechterem Engraftment und daraus resultierend auch mit einem höheren Rezidivrisiko zusammenhängt (43). In der Gruppe der Patienten ohne T-Zell-Depletion zeigten dies nur 5 % der Fälle ( $p = 0,001$ ). Auch Kolb et al. fassten die Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen T-Zell-Depletion und erhöhter Rezidivhäufigkeit 2008 zusammen (31). Besonders die Anzahl der untersuchten Patienten unterscheidet sich in der herangezogenen Literatur deutlich: Fernandez et al. untersuchten 40 Patienten, Engert et al. 335 Patienten, die hier vorliegende Arbeit hatte ein Patientenkollektiv von 153 Patienten. Auch die Durchführungen der Studien, also Konditionierungen, Patientenrekrutierung und eingeschlossene Grunderkrankungen unterscheiden sich. Auch die NRM sollte in der Betrachtung der TCD im Zusammenhang mit Überlebenswahrscheinlichkeiten Berücksichtigung finden. Diese zeigte sich nach 3

Jahren bei Patienten mit TCD geringer (21,7 %) als bei Patienten ohne TCD (37,9 %). Somit scheint zwar das DFS erwartungsgemäß anzusteigen, da wichtige immunologische Zellen selektiert werden, es zeigt sich aber weniger GvHD in der Gruppe mit TCD als ohne TCD und eine geringere NRM als ohne TCD. Somit können sich die verschiedenen Faktoren gegenseitig ausgleichen. Es wird daher zurückhaltend mit der weiteren Interpretation umgegangen. Die definitive Aussage ist aufgrund des inhomogenen Patientenkollektivs in der hier vorliegenden Analyse erschwert.

Mit Berücksichtigung des Confounders DLI-Indikation muss davon ausgegangen werden, dass TCD keinen positiven Einfluss auf das DFS hat und Rezidive häufiger auftreten, aber auch die NRM geringer wird. Eine prospektive Untersuchung auf die Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit der T-Zell-Depletion bei DLI-Indikation mit Vergleichsgruppe wäre für die Zukunft von Interesse.

Mit  $p < 0,001$  zeigte sich die **Dosis der ersten DLI-Gabe** als signifikanter Einflussfaktor auf das DFS. Nach 3 Jahren zeigten sich Patienten in der Gruppe mit niedriger Startdosis von  $< 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG mit einem DFS von 65,3 % gegenüber der Gruppe mit einer Startdosis von  $1 \times 10^6$  Zellen/kg KG (40,4 %) und einer hohen Startdosis von  $> 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG (13,8 %) überlegen. Dabei sollte, wie bereits in Kapitel 8.1.4 diskutiert, vorsichtig mit Rückschlüssen auf die genaue Dosis umgegangen werden, da diese Startdosen durch die Indikation der DLI-Gabe beeinflusst sind. Hohe Startdosen sind dabei mit einer höheren Krankheitsaktivität verbunden, sodass überwiegend Patienten mit therapeutischer DLI in diese Gruppe fallen. 38 DLI wurden mit einer Startdosis von  $< 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG vergeben, von welchen 24 (63,2 %) aus präemptiver Indikation verabreicht wurden. Von 16 Patienten, die als DLI-Startdosis  $> 1 \times 10^6$  Zellen/kg KG erhielten, war die DLI-Indikation in 12 Fällen therapeutisch (75 %). Daher ist die DLI-Indikation als Confounder bei diesem Ergebnis zu berücksichtigen.

Die **DLI-Indikation** präsentierte im Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied des DFS in den unterschiedlichen Gruppen ( $p < 0,001$ ). Dabei zeigte sich die therapeutisch verabreichte DLI erwartungsgemäß mit einem deutlich geringeren 3-Jahres-DFS von 14,4 %. Die weiteren Gruppen zeigten ein DFS nach 3 Jahren wie folgt: prophylaktische DLI 56,8 %, präemptive DLI 57,2 % und MRD 44,1 %. Eine PTLD- DLI erhielten nur drei Patienten, diese zeigten ein 3-Jahres-DFS von 66,7 %. Ein Patient der PTLD-Gruppe verstarb während der Beobachtungszeit im Rahmen einer Infektion.



Auch im Log-Rank-Test über den Einfluss der DLI-Indikation auf den Anteil an Rezidiven zeigt sich ein signifikanter Einfluss ( $p < 0,001$ ). Der 3-Jahres-Rezidivanteil zeigt sich mit 26,8 % bei prophylaktischer, 28,2 % bei präemptiver, 38,7 % bei MRD- und 83,1 % bei therapeutischer DLI. Die Patienten mit PTLD-DLI hatten keine Rezidive. Aufgrund der geringen Gruppengröße der bei PTLD verabreichten DLI wird von weiteren Rückschlüssen Abstand genommen. In der Studie von Castagna et al. wurden die verschiedenen DLI-Indikationen aus verschiedenen Studien verglichen (199). Studien mit therapeutisch verabreichter DLI wiesen ein 1- bis 5-Jahres-OS von 12-40 % auf (199). Stellt man die durchschnittlichen Überlebensdaten der prophylaktischen beziehungsweise präemptiven DLI von Castagna et al. gegenüber, liegen diese zwischen 1-5 Jahren bei 40-93 % und somit deutlich höher als bei therapeutischer DLI. Daher lässt sich unter Berücksichtigung, dass ein Rezidiv die häufigste Todesursache nach HSZT darstellt, das Ergebnis des erhöhten DFS durchaus als nachvollziehbar bewerten. Eine statistische Sicherheit für die eben aufgestellten Annahmen lässt sich jedoch nicht eindeutig ablesen. 2012 betrachteten Wang et al. 123 Patienten mit akuten Leukämien, von denen 50 prophylaktische DLI erhielten und 73 nicht (12). Die Gruppe mit DLI hatte geringere Rezidivraten (46 % vs. 66 %), ein höheres 3-Jahres-OS (36 % vs. 11 %) und ein höheres DFS (29 % vs. 9 %) als die Vergleichsgruppe ohne DLI. Damit weisen die vorliegenden Daten auch im Vergleich zur bisherigen Literatur nach, dass die Anwendung von DLI besonders in prophylaktischer Intention das krankheitsfreie Überleben positiv beeinflusst.

Ein wichtiger Unterschied zu anderen Studien ist, dass die Gruppe der präemptiv verabreichten DLI-Indikationen nur Patienten mit fallendem Chimärismus und/oder Virus-Infektionen enthält. Patienten mit positivem MRD-Status wurden in einer gesonderten Gruppe betrachtet. Dieser Unterschied kann als Ursache für die Divergenz der Überlebensdaten im Vergleich mit der Literatur gesehen werden. Auch, dass nicht alle Patienten in der herangezogenen Literatur eine DLI bekamen, zeigte sich als wichtiger Unterschied.

Betrachtet man den **Remissionsstatus bei DLI-Gabe**, zeigt sich mit  $p = 0,021$  ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden untersuchten Gruppen im DFS nach 3 Jahren. Bei Patienten, bei denen eine CR bei DLI-Gabe vorlag, zeigte sich ein DFS von 53,2 % nach 3 Jahren, bei Patienten ohne CR zum Zeitpunkt der DLI nur von 32,8 %. Innes et al. untersuchten die Wirkung von DLI und erreichten bei 41 von 58 Patienten eine komplette Remission durch DLI (183). Die untersuchte Stichprobe enthielt auch

Patienten im Rezidiv und somit Patienten mit therapeutischer DLI-Gabe. Nach 3 Jahren waren noch immer über 60 % der transplantierten Patienten in CR (183). Die vorliegenden Daten weisen in die gleiche Richtung. Die Gabe der DLI in Komplettremission und damit eher aus prophylaktischer oder präemptiver Intention, zum Beispiel bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko, sollte bevorzugt werden. Wie bereits zuvor unter dem Abschnitt der Dosis der ersten DLI diskutiert, ist die DLI-Indikation als Confounder zu beachten. In der hier vorliegenden Arbeit wurden von 82 in CR verabreichten DLI 67 (81,7 %) aus prophylaktischer und präemptiver Intention vergeben. Von 71 nicht in CR verabreichten DLI waren 34 (46,4 %) therapeutische DLI. Diese Verteilung zeigte sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ( $p < 0,001$ ) und damit nicht als statistisch zufällige Verteilung. Daraus wird deutlich, dass die Wirkung der DLI in präventiver Intention (prophylaktisch und präemptiv) einen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben zeigt.

Bei der Betrachtung der Verteilung zwischen DLI-Indikation und Remissionsstatus bei DLI-Gabe (Tabelle 12) fällt auf, dass die Verteilung nicht direkt den Erwartungen entspricht. Bei den 45 Patienten mit prophylaktischer DLI waren 11 Patienten nicht in CR, was nicht der eigentlichen Definition der DLI-Indikation entsprechen würde. Diese Abweichung kommt durch Patienten mit Grunderkrankungen wie dem Lymphom, MM oder PMF zustande. Bei diesen Patienten konnte der Remissionsstatus nicht sicher als CR beschrieben werden, sondern es handelte sich um einen stabilen Erkrankungsstatus oder eine partielle Remission. Diese Patienten wurden in die Gruppe *nicht CR* selektiert. Grundsätzlich wäre es sinnvoll, die Ergebnisse nach Indikation, Remissionsstatus und zusätzlich Grunderkrankung zu untersuchen. In dieser Studie wurde jedoch darauf verzichtet, um die Subgruppen nicht zu klein werden zu lassen. Gleiches gilt für die Gruppe der präemptiv verabreichten DLI. Auch fällt bei der Gruppe der therapeutischen DLI auf, dass 9 Patienten ihre DLI in CR bekamen. Bei 7 Patienten dieser Gruppe handelte es sich um Patienten mit einem Rezidiv der AML, einen Patienten mit CML (Tx im Jahr 2005) und einen Patienten mit ALL. Bei diesen Patienten konnte vor der DLI-Gabe eine CR durch Chemotherapie erreicht werden, trotzdem wurde die DLI als therapeutisch definiert. Demnach lässt sich die auch von Innes et al. beschriebene Tendenz der positiven Wirkung einer DLI für die CR erkennen, mit direkten Rückschlüssen sollte jedoch zurückhaltend umgegangen werden (183). Für die Zukunft wäre eine Betrachtung nach DLI-Indikation, Remissionsstatus und Grunderkrankung bei homogen verteilten Gruppen und mit ähnlicher Gruppengröße wünschenswert.

Betrachtet man den Zusammenhang von Rezidiv nach DLI und dem Remissionsstatus bei DLI, zeigt sich mit  $p < 0,001$  ein signifikanter Zusammenhang. Dabei befanden sich 51 Patienten (33,3 %) in CR und bekamen kein Rezidiv. 31 Patienten (20,3 %) waren in CR und bekamen trotzdem ein Rezidiv. Damit wird die These, eine prophylaktische oder präemptive DLI einer therapeutischen DLI vorzuziehen, bestärkt. Jedoch ist diese Annahme zurückhaltend zu interpretieren, da die Einordnung in die Subgruppen des Remissionsstatus aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie zum Teil erschwert war.

### 8.3 GvHD-Auftreten

Die GvHD stellt eine unter Umständen lebensbedrohliche Komplikation der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation dar. Dabei kommt es zu einer immunologischen Reaktion des Spenderimmunsystems gegen das Gewebe des Empfängers (33). Eine Prophylaxe der GvHD geht jedoch mit einer erhöhten Inzidenz für Rezidive einher, da die für den GvL-Effekt nötigen Zellen ebenfalls unterdrückt werden (157, 158).

Bei den 153 untersuchten Patienten zeigte sich ein GvHD-Auftreten von 41,8 % ( $n = 64$ ), 89 Patienten (58,2 %) entwickelten keine GvHD nach DLI-Gabe. 44 Patienten (28,8 %) präsentierten eine akute GvHD und bei 35 Patienten (22,9 %) trat eine chronische GvHD nach DLI-Gabe auf. 15 Patienten (9,8 %) waren sowohl von einer akuten GvHD als auch von einer chronischen GvHD betroffen. Im Vergleich von Patienten mit GvHD (OS: 20,9 %,  $n = 32$ ) und ohne GvHD (OS: 25,5 %,  $n = 39$ ) nach DLI-Gabe ergab sich kein signifikanter Einfluss auf das Überleben im Log-Rank-Test ( $p = 0,177$ ).

Bei der separaten Betrachtung der 20 MM-Patienten zeigte sich das Vorhandensein einer GvHD mit  $p = 0,012$  als signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das 3-Jahres-OS zeigte sich mit GvHD bei 83,3 %. Ohne GvHD zeigte sich das 3-Jahres-OS bei 50 %. Aufgrund der kleinen Subgruppe wird jedoch auf Rückschlüsse verzichtet.

Die NRM zeigte keinen signifikanten Einfluss der **akuten GvHD** im Log-Rank-Test. Die Aussage von Jacobsohn et al. aus dem Jahr 2007, dass sich eine akute GvHD nach Stammzelltransplantation negativ auf das Gesamtüberleben oder die Mortalität auswirke, kann nicht bestätigt werden. Jacobsohn et al berichteten besonders über den negativen Einfluss von schweren Stadien der akuten GvHD auf das Gesamtüberleben: 5 % Langzeitüberleben im Stadium IV nach Glucksberg gegenüber 30 %

Langzeitüberleben bei Stadium III (161). Diese These entspricht dem allgemeinen Verständnis der GvHD, kann durch die hier vorliegende Analyse allerdings nicht bestätigt werden.

Betrachtet man zudem die 13 ALL-Patienten gesondert, zeigte sich mit  $p = 0,001$  ein signifikanter Einfluss einer akuten GvHD auf das Gesamtüberleben. Da es sich hierbei jedoch nur um eine Person mit einer akuten GvHD handelt, wird auf Rückschlüsse verzichtet.

In der hier vorgelegten Arbeit zeigte sich mit  $p = 0,007$  die **chronische GvHD** als signifikanter Einflussfaktor für das Gesamtüberleben. Patienten ohne chronische GvHD zeigten ein 3-Jahres-OS von 50,7 %, Patienten mit chronischer GvHD von 81,8 %.

Mit  $p = 0,047$  war das 3-Jahres-DFS bei chronischer GvHD ebenfalls signifikant. Es lag nach 3 Jahren bei 60,3 % mit chronischer GvHD ( $n = 118$ ) und bei 38,8 % ohne chronische GvHD ( $n = 35$ ). Auch die NRM war nach 3 Jahren bei Anwesenheit einer chronischen GvHD deutlich niedriger (9,6 %) als ohne chronische GvHD (34,6 %).

Der von Mo et al. beschriebene Effekt, dass es bei chronischer GvHD auch einen höheren GvL-Effekt gäbe, wird durch die Überlebensdaten der hier vorliegenden Studie gestützt (171).

Auch bei der isolierten Betrachtung der AML-Patienten ( $n = 62$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss der chronischen GvHD auf das OS ( $p = 0,014$ ). Dabei zeigte sich ein 3-Jahres-OS von 85,7% bei AML-Patientin mit chronischer GvHD ( $n = 8$ ) und von 37,0 % bei Patienten ohne chronische GvHD ( $n = 54$ ). Auch hier wird der bereits erwähnte Lebensvorteil von Patienten betont, die eine chronische GvHD und so auch offensichtlich einen guten GvL-Effekt gegenüber Patienten ohne GvHD haben.

In der separaten Analyse nach DLI-Indikationen präsentierte sich die chronische GvHD signifikant bei der Gruppe der therapeutisch verabreichten DLI ( $p = 0,012$ ). Von den 43 Patienten, die die DLI in therapeutischer Intention bekamen, hatte die Gruppe der Patienten mit chronischer GvHD ( $n = 8$ ) ein doppelt so hohes 3-Jahres-OS gegenüber der Gruppe ohne chronische GvHD ( $n = 35$ ) (58,3 % vs. 29,6 %). Auch hier wird der positive Effekt einer chronischen GvHD auf das Überleben verdeutlicht.

Aufgrund der ungleichen Gruppengröße bei der Betrachtung von Subgruppen sollte mit Rückschlüssen vorsichtig umgegangen werden. Jedoch präsentierten die Daten erwartungsgemäß einen Vorteil im Überleben und im DFS bei Vorliegen einer chronischen GvHD.

Betrachtet man die Rezidivanteile von Patienten mit und ohne GvHD, zeigte sich im Log-Rank-Test ein nicht signifikanter Einfluss ( $p = 0,064$ ). Patienten mit GvHD zeigten einen 3-Jahres-Rezidivanteil von 32,3 % und von 54,7 % ohne GvHD. Dabei gleichen sich die beiden Gruppen besonders im Langzeitüberleben ab 2000 Tagen (= 5,5 Jahre) an.

In der Literatur präsentierten Mo et al. 2015 Daten zu 324 Patienten mit haplo-HSZT bei AML oder MDS und beobachteten das Auftreten von GvHD. Patienten mit DLI wurden hierbei ausgeschlossen. Mit einem 3-Jahres-DFS von 86,5 % gegenüber 71,5 % konnte ein besseres Ergebnis für Patienten mit chronischer GvHD gegenüber Patienten ohne chronischer GvHD belegt werden. Die Rezidivinzidenz nach 3 Jahren zeigte sich ebenfalls vermindert beim Auftreten einer chronischen GvHD (6 % vs. 16,3 %) (171). Auch Frey et al. betonten in ihrer Analyse von 2008, dass milde und moderate GvHD zur Krankheitskontrolle akzeptiert werden könnte und sich positiv auf das Überleben von Patienten ausübe (159). Im Vergleich der hier vorgelegten Daten mit der Literatur ergeben sich, obwohl sich die Studien in Punkten wie der Größe des eingeschlossenen Patientenkollektivs und der untersuchten Gruppengrößen unterscheiden, ähnliche Ergebnisse. Im Vergleich zu der Studie von Mo et al. ist das haploide Setting zu beachten, bei welchem mehr NK-Zellen anstelle von T-Zellen eine Rolle in der Krankheitskontrolle spielen. Hier wurde zurückhaltend mit Vergleichen umgegangen, da für die GvHD in dem hier vorliegenden nicht-haploiden Setting T-Zellen die entscheidende Rolle einnehmen. Zusätzlich wurde eine DLI verabreicht, also Spenderlymphozyten, bei welchen insbesondere T-Zellen im Fokus stehen.

Das Auftreten einer chronischen GvHD scheint das Überleben von Patienten nach HSZT und DLI-Gabe dennoch in der Zusammenschau der Ergebnisse positiv zu beeinflussen. Gleiches gilt auch für die Zeit ohne Erkrankung, was für die Patienten wertvolle Lebenszeitverlängerung bedeuten kann. Besonders AML-Patienten und Patienten, die ihre DLI in therapeutischer Intention erhielten, profitierten vom Auftreten einer cGvHD in dieser Analyse. Da allen Patienten eine DLI verabreicht wurde und somit keine Vergleichsgruppe bestand, sollte dieser Vergleich in künftigen Studien untersucht werden. Die These von Frey et al., dass eine chronische, milde Form der GvHD zur Krankheitskontrolle akzeptiert werden könne (159), kann durch die vorliegenden Analysen gestützt werden.

In der Literatur wird beschrieben, dass es durch eine **CD8-Depletion** der DLI zu einem Rückgang von GvHD ohne Anstieg der Rezidivrate kommen kann (160, 217). Es zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen CD8-Depletion und GvHD mit  $p = 0,004$

im Chi-Quadrat Test. Die Gruppe der Patienten ohne CD8-Depletion und ohne GvHD war mit 48 % des Kollektivs die größte Gruppe. Die in der Literatur vorbeschriebene Wirkung, dass CD8-Depletion, zu weniger GvHD zu führen, lässt sich deskriptiv nicht stützen. Auch bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen aGvHD und CD8-Depletion ließ sich die These nicht bestätigen. Als Ursache hierfür kommen zum Beispiel die kleinen, inhomogenen Subpopulationen in Betracht: Eine CD8-Depletion erhielten in der hier vorgelegten Arbeit beispielsweise nur 41 (26,8 %) von 153 Patienten. Auch muss im Vergleich mit der Literatur beachtet werden, dass alle Patienten dieser Analyse eine DLI in unterschiedlicher Indikation und bei unterschiedlicher Grunderkrankung erhielten, was den Vergleich zusätzlich erschwert. In zukünftigen Studien wäre die Untersuchung des Zusammenhangs von CD8-Depletion und GvHD-Inzidenz nach DLI-Gabe interessant. In der Untersuchung des Einflusses von CD8-Depletion auf das DFS oder OS zeigte sich im Log-Rank-Test mit  $p > 0,05$  kein signifikantes Ergebnis.

Betrachtet man das Auftreten von GvHD nach Stammzelltransplantation, sollte man auch die **HLA-Übereinstimmung** von Spender und Empfänger beachten. Die Wahrscheinlichkeit für eine GvHD steigt mit zunehmenden Unterschieden der HLA-Merkmale, was Anasetti et al. schon 1990 nachwies (143). In der hier vorgelegten Studie wurde mit 57,5 % der überwiegende Anteil der Patienten durch einen HLA-identen Fremdspender transplantiert. 20,9 % bekamen Stammzellen eines HLA-differenten Fremdspenders, 21,6 % bekamen Stammzellen eines Geschwisterspenders. Weder im Chi-Quadrat-Test nach Pearson noch in der Überlebenszeitanalyse mittels Log-Rank-Test ließen sich Zusammenhänge zwischen GvHD und Spendereigenschaften oder Einflüsse auf das Gesamtüberleben feststellen ( $p > 0,05$ ). Ursachen hierfür könnten die ungleiche Gruppenkonstellation sowie Unterschiede in der GvHD-Prophylaxe sein, welche an die jeweilige Grunderkrankung und Risikokonstellation angepasst wurde.

Ein weiterer Aspekt, der laut Literatur zu einer erhöhten Inzidenz von GvHD beiträgt, ist die Verwendung von PBSZ als **Stammzellquelle** aufgrund des höheren T-Zell-Gehaltes (40). Diese Untersuchung als Einflussfaktor auf das Auftreten von GvHD ließ sich in der hier vorliegenden Arbeit nicht durchführen, da alle Patienten eine periphere Blutstammzelltransplantation (PBSZT) erhielten und damit kein Vergleich möglich war.

Die **DLI-Indikationen** und das generelle Auftreten der GvHD wiesen im Chi-Quadrat-Test keinen statistischen Zusammenhang nach. Bei höherer **Dosis der ersten DLI** hätte man mehr GvHD erwartet, dies zeigte sich jedoch im Chi-Quadrat-Test als nicht signifikant (213). So lässt sich auch erklären, dass die DLI-Indikation keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von GvHD zeigte, denn höhere DLI-Dosen sind eher bei therapeutischer DLI zu erwarten, geringere eher bei prophylaktischer DLI (166). Zu beachten ist jedoch, dass in der hier vorliegenden Studie lediglich die Anfangsdosis der ersten Gabe an DLI betrachtet wurde. Bekanntermaßen wird die Zelldosis der DLI gesteigert, sofern es keine Anzeichen auf GvHD gibt, da geringe DLI-Dosen zu Beginn mit folgender Dosisescalation zu einer Reduktion der GvHD führen (214-216). Auch die kumulative T-Zell-Dosis über alle Gaben an DLI wäre für zukünftige Studien interessant.

## 8.4 Multivariate Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der multivariaten Analyse diskutiert. Das statistische Vorgehen wurde in Kapitel 6.3 beschrieben.

### 8.4.1 Einflüsse auf das Gesamtüberleben

Die Einflüsse auf das Gesamtüberleben der folgenden Variablen wurden mittels Cox-Regression verglichen: T-Zell-Depletion (nein vs. ja), cGvHD (nein vs. ja), DLI-Indikation (prophylaktisch vs. präemptiv (1), prophylaktisch vs. therapeutisch (2)), Diagnose (Gruppe 1 vs. Gruppe 2). Dabei zeigte sich nur die **T-Zell-Depletion** mit  $p = 0,614$  als nicht signifikant, die restlichen Ergebnisse wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Cox-Regression auf.

Für die **chronische GvHD** zeigte sich ein höheres Sterberisiko in der Gruppe derjenigen, die keine cGvHD präsentierten, gegenüber denjenigen, die eine cGvHD hatten (HR = 1,966; 95 %-KI = 1,038-3,724;  $p = 0,038$ ). Wie in Kapitel 7.6 bereits beschrieben, weisen sowohl die deskriptive Analyse als auch die univariate Analyse diesen Zusammenhang nach. Die vorliegenden Daten stützen die These von Frey et al. aus dem Jahr 2008, dass milde und moderate GvHD zur Krankheitskontrolle akzeptiert werden könne und sich positiv auf das Überleben auswirke (159). Auch Mo et al. beschrieben 2015 an 324 Patienten mit haplo-HSZT bei AML oder MDS das Auftreten von GvHD. Mit einem 3-Jahres-DFS von 86,5 % gegenüber 71,5 % konnte ein besseres Ergebnis für Patienten mit chronischer GvHD gegenüber Patienten ohne chronische GvHD belegt werden. Die Rezidivinzidenz nach 3 Jahren zeigte sich ebenfalls vermindert bei Auftreten von chronischer GvHD (6 % vs. 16,3 %) (171). Somit stellen

die vorliegenden Daten auch in Zusammenschau mit der bisherigen Literatur heraus, dass Patienten mit cGvHD nach allogener Stammzelltransplantation und DLI ein geringeres Sterberisiko haben als diejenigen Patienten ohne cGvHD.

Auch die **DLI-Indikation** zeigte sich als relevanter statistischer Einflussfaktor in der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression. Der Vergleich zwischen prophylaktischer und präemptiver (HR = 0,500; 95%-KI = 0,249-1,005;  $p = 0,05$ ) sowie zwischen prophylaktischer und therapeutischer DLI (HR = 0,333; 95 %-KI = 0,184-0,605;  $p < 0,001$ ) zeigte sich signifikant. Das Sterberisiko von Patienten mit prophylaktischer DLI zeigte sich gegenüber Patienten mit therapeutischer DLI deutlich geringer. Der Vergleich des Sterberisikos von präemptiver DLI gegenüber prophylaktischer DLI zeigte sich signifikant und weist damit auf einen Unterschied der beiden Gruppen im Einfluss auf das Gesamtüberleben hin. Wie auch in der deskriptiven und univariaten Analyse sind die prophylaktische und präemptive DLI der therapeutischen DLI im Hinblick auf das Sterberisiko überlegen. Ähnliche Daten legen auch Castagna et al. in einem Vergleich von mehreren Studien zum Überleben bei unterschiedlicher DLI-Indikation vor (199), welche bereits in Kapitel 8.1.4 und 8.2.1 beleuchtet wurden. Die multivariate Analyse dieser Aspekte blieb jedoch bisher aus. Die vorliegenden Daten belegen den Zusammenhang nun auch in der multivariaten Analyse. In einer prospektiven Studie mit einer Vergleichsgruppe ohne DLI-Gabe sollten diese Daten genauer untersucht werden. Auch die Annahme, dass akute Leukämien und MDS mit einem höheren Sterberisiko gegenüber MPN, Lymphomen und MM einhergehen, bestätigte sich in der Cox-Regression (HR = 1,798; 95 %-KI = 1,047-3,088;  $p = 0,021$ ). Wie bereits in Kapitel 8.1.2 diskutiert, wiesen schon die deskriptiven und univariaten Analysen auf diesen Zusammenhang der **Diagnose** mit dem Gesamtüberleben hin. Dieses unterschiedliche Ansprechen auf DLI bei verschiedenen Grunderkrankungen beschreibt auch der NCI Relapse Workshop (141). Demzufolge sei ein hohes Ansprechen von CML und Myelofibrose (MPN) und niedrig malignen NHL-Lymphomen zu erwarten, intermediäres Ansprechen bei Hodgkin-Lymphomen, AML, MDS und MM, das schlechteste Ansprechen finde man bei ALL und DLBCL. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie spiegeln die Ergebnisse der Literatur wider und lassen sich nun auch durch die multivariate Analyse miteinander vergleichen.

#### 8.4.2 Einflussfaktoren für das Auftreten eines Rezidivs

Die Einflussfaktoren auf das Auftreten eines Rezidivs wurden ebenfalls mittels Cox-Regression verglichen: DLI-Indikation (prophylaktisch vs. präemptiv (1), prophylaktisch



vs. therapeutisch (2)), Diagnose (Gruppe 1 vs. Gruppe 2), cGvHD (nein vs. ja), CD8-Depletion (nein vs. ja). Dabei konnten keine signifikanten Ergebnisse (Kapitel 7.8) nachgewiesen werden. Lediglich die Diagnose zeigte sich mit  $p = 0,081$  nicht signifikant. Im HR = 1,636 zeigte sich bei einem 95 %-KI = 0,941-2,845 ein Hinweis für ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv der akuten Leukämien und MDS gegenüber MPN, MM und Lymphomen. Von weiteren Interpretationen wird Abstand genommen und sich ausschließlich auf die Ergebnisse und Diskussion der deskriptiven und univariaten Analyse konzentriert (Kapitel 7.2.1, 8.1.2 und 8.2).

### **8.5 Limitationen der Studie**

Bei der Interpretation der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit sollten einige Limitationen berücksichtigt werden.

Die vorgelegte Arbeit betrachtet 153 Patienten retrospektiv anhand verschiedener Charakteristika rund um Transplantation und Gabe von Spenderlymphozyten. Alle erhobenen Daten wurden aus den Patientenakten, Transplantations- und Zellproduktausgabelisten der Stammzelltransplantation der Universitätsmedizin Mainz entnommen. Obwohl alle verwendeten Listen und Akten stetig aktualisiert wurden, könnte es zu unzureichender oder fehlerhafter Dokumentation von Daten gekommen sein, welche als Grundlage der Arbeit herangezogen wurden. Zudem mussten Patienten, deren Verlauf unzureichend dokumentiert wurde, aus der Studie ausgeschlossen werden. Patienten, bei denen eine DLI geplant war, diese aber aufgrund von verschlechtertem Allgemeinzustand oder anderen Ursachen nicht verabreicht werden konnte, wurden im Vorhinein von der Studie ausgeschlossen. Durch den Ausschluss dieser Patienten könnte es auch zum Ausschluss verschiedener Einflussfaktoren (Confounder) gekommen sein, die den weiteren Krankheitsverlauf und damit auch die Studienergebnisse hätten beeinflussen können. Zudem ist zu beachten, dass bereits die Auswahl der Patienten für diese Studie schon zu einer Verzerrung der Daten (Bias) geführt haben könnte. Denn es wurden nur Patienten mit einer DLI-Gabe nach HSZT ausgewählt. Somit wurden Patienten, die einen schweren Verlauf nach der Transplantation hatten, möglicherweise nicht in die Studie eingeschlossen, da ihr Zustand zu kritisch für eine DLI war. Demnach sollte man beachten, dass der Großteil der Patienten mit DLI eher einen positiveren Verlauf zeigten und die Überlebensdaten somit beeinflusst sind. Eine Selektion von Störfaktoren könnte zukünftig durch prospektive Betrachtung mit Vergleichsgruppen reduziert werden und die Zusammenhänge der verschiedensten Einflussfaktoren validieren.

In dieser Arbeit wurde keine Vergleichsgruppe herangezogen, was den Vergleich mit der herangezogenen Literatur erschwert, da in dieser oftmals mit einer Vergleichsgruppe ohne DLI gearbeitet wurde.

Bei der statistischen Analyse führte die retrospektive Betrachtungsweise zu sehr kleinen oder sehr unterschiedlich großen Subpopulationen, die im Extremfall einzelne Krankengeschichten betrachteten und so die Aussage für eine Grundgesamtheit unmöglich machte. Ein Beispiel wäre hier die Patientin mit aplastischer Anämie. Sie stand als einzige Patientin mit nicht-maligner Erkrankung des Knochenmarks 152 Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen gegenüber. Zudem machte mit 40 % die Gruppe der AML-Patienten den größten Anteil aus. Die anderen Grunderkrankungen mit 15 %, 13 % und 9 % waren deutlich kleiner. Durch diese ungleichen Gruppengrößen sind die Ergebnisse durch die Krankheitsverteilungen sicherlich mehr von AML-Patienten beeinflusst. Auch wäre die statistische Untersuchung von Subpopulationen anhand mehrerer Faktoren interessant gewesen. Auf diese wurde aufgrund der geringen Patientenzahl in den jeweiligen Sub-Gruppen verzichtet.

Weiterhin sollte beachtet werden, dass es bei dieser Studie ein festgesetztes Studienende gab, was zu unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen führte. Im Mittel wurden die Patienten 1378,48 Tage ( $\cong$  3,87 Jahren) nachbeobachtet, minimal 135 Tage, maximal jedoch 7808 Tage. So kommt es in der Lebenszeitanalyse zu einer erheblichen Rechtszensur. Ereignisse, wie beispielsweise Rezidive und Versterben, konnten ab Studienende nicht mehr erfasst werden und könnten so, gerade in der Gruppe mit kurzer Beobachtungszeit nach DLI, die Ergebnisse positiv verfälschen. Diese Zensur könnte ebenfalls durch ein prospektives Studiendesign mit vorab festgelegten Beobachtungszeiträumen vermieden werden.

## 9. Zusammenfassung

---

In der vorliegenden Studie wurde die Gabe von DLI, eine wichtige Maßnahme zur Rezidivprophylaxe beziehungsweise -therapie, an 153 Patienten untersucht, die nach allogener HSZT mindestens eine DLI an der Universitätsmedizin Mainz erhielten. Besonderes Augenmerk lag auf der Untersuchung des Auftretens von Rezidiven und GvHD. Aus der Literatur bereits bekannte Einflussfaktoren für den Erfolg oder Misserfolg der DLI wurden an der Stichprobe betrachtet und mit den Ergebnissen vorheriger Studien verglichen. Die Spenderlymphozyten wurden im vorliegenden Kollektiv aus unterschiedlichem Anlass verabreicht: prophylaktisch, präemptiv, bei positivem MRD-Status und in therapeutischer Intention.

Insgesamt lag das 2-Jahres-Überleben des untersuchten Patientenkollektivs bei 68 % und somit ähnlich im Vergleich zur Literatur (110-112, 187). Im Gegensatz zur Literatur zeigte sich das Rezidiv in der hier vorliegenden Arbeit nur als die zweithäufigste Todesursache nach der Infektion (88, 110). Als mögliche Ursache für diese Abweichung kommen die Anwendung der T-Zell-Depletion (157) oder die CD8-Depletion (160) in Betracht, bei deren Anwendung T-Zellen beseitigt werden. Ein Anteil von 57 % erhielt eine TCD, 27 % eine CD8-Depletion, was im Vergleich mit der Literatur einen höheren Anteil der Stichprobe ausmachte oder in der Literatur gar nicht differenziert wurde. Die depletierten Zellen sind als Teil des erworbenen Immunsystems an der Erregerabwehr beteiligt. Bei vermindertem Vorkommen dieser Zellen könnte dies vermehrte Infekte als Todesursache erklären. Des Weiteren ist die Gabe von DLI mit geringerer Rezidivinzidenz und damit auch mit weniger Rezidiven als Todesursache verknüpft (9, 140, 142, 183, 199). So könnten Infekte die Rezidive als häufigste aus der Literatur bekannte Todesursache in dieser Studie überholen.

Betrachtet man das Gesamtüberleben abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung, zeigte sich ein geringeres 3-Jahres-OS bei Patienten mit akuten Leukämien von 40 % gegenüber den restlichen untersuchten Erkrankungen (MPN, MM, Lymphome, MDS) mit jeweils 70 %, welches in dieser Form auch bereits in der Literatur beschrieben ist (141, 142). Auch in der multivariaten Analyse ließ sich dieser Zusammenhang nachweisen (HR = 1,798; 95 %-KI = 1,047-3,088; p = 0,021).

Wie bereits Bornhäuser et al. 2012 zeigten (6), profitieren sowohl im 3-Jahres-OS als auch im 3-Jahres-DFS Patienten mit RIC (67 % und 50%) gegenüber MAC (53 % und 36 %). Es zeigte sich ein deutlicher Hinweis dafür, dass DLI eine Reduktion der Konditionierung zulassen ohne Verschlechterung des DFS oder Erhöhung des Rezidivanteils, wie es auch bestehende Literatur beschreibt (10-13).

Die DLI-Indikation zeigte sich in der hier vorgelegten Arbeit als wichtiger Einflussfaktor auf das 3-Jahres-Überleben der Patienten. Entsprechend der Erwartungen zeigte sich die DLI-Gabe in prophylaktischer, präemptiver Indikation und bei positivem MRD-Status gegenüber der therapeutischen Anwendung deutlich überlegen (63 % / 69 % / 70 % vs. 35 %). Auch die Literatur fasst diese Tendenzen der hier vorgelegten Daten aus verschiedenen Studien zusammen (199), jedoch zeigen sich solche Daten erstmals in dieser Studie vereint. In der multivariaten Analyse ließ sich ein geringeres Sterberisiko für Patienten mit prophylaktischer gegenüber therapeutischer DLI nachweisen (HR = 0,333; 95 %-KI = 0,184-0,605;  $p < 0,001$ ). Prophylaktische und präemptive DLI zeigten sich mit ähnlichem Risiko (HR = 0,500; 95 %-KI = 0,249-1,005;  $p = 0,05$ ).

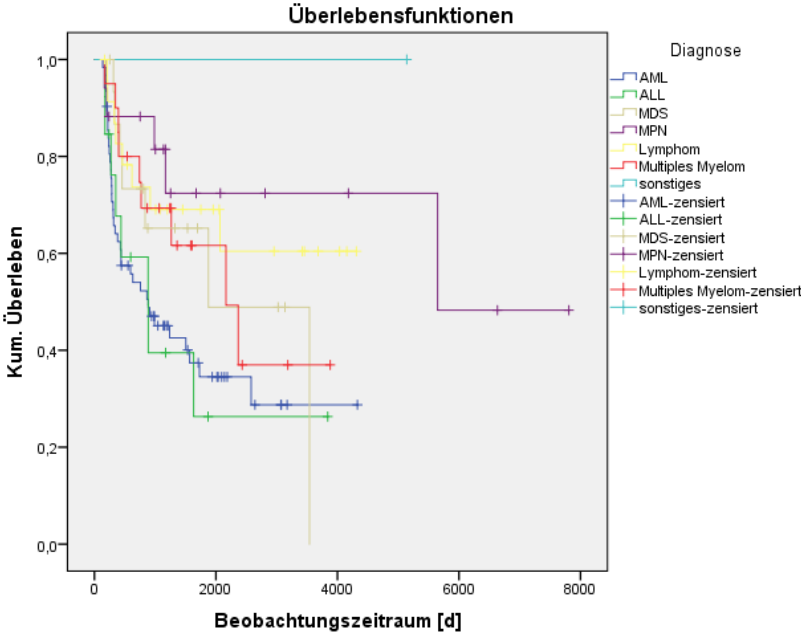
In der Literatur wird von Xuan et al. und auch Yan et al. eine geringere Rezidivhäufigkeit in der Gruppe mit DLI gegenüber Patienten ohne DLI beschrieben (11, 140). Da in dieser Studie keine Vergleichsgruppe vorlag, kann nur mit den Überlebensdaten der Literatur verglichen werden (88, 128). Mit 67 % zeigte sich das 3-Jahres-OS bei der Gruppe ohne Rezidiv höher als beim Patientenkollektiv mit Rezidiv (55 %). Als relevante und bereits bekannte positive Einflussfaktoren auf das 3-Jahres-DFS erwiesen sich das Vorhandensein einer T-Zell-Depletion (151) und die prophylaktische und präemptive DLI-Indikation (199). In der multivariaten Analyse ließen sich keine signifikanten Einflussfaktoren im Vergleich zur Rezidivinzidenz erheben.

Die GvHD zeigte sich mit einer Häufigkeit von 42 %. Einen Vorteil sowohl im 3-Jahres-OS als auch -DFS zeigten Patienten mit chronischer GvHD gegenüber Patienten ohne cGvHD (82 % und 60% vs. 51 % und 39 %), wodurch die vorliegenden Daten unabhängig von der Grunderkrankung die Annahme, eine leichte GvHD zur Krankheitskontrolle akzeptieren zu können, stützen (159, 171). Die multivariate Analyse unterstreicht diese Annahme ebenfalls. Patienten mit cGvHD zeigten ein geringeres Sterberisiko im Vergleich zu Patienten ohne cGvHD (HR = 1,966; 95 %-KI = 1,038-3,724;  $p = 0,038$ ).

Zusammenfassend lässt sich durch die vorliegende Arbeit verdeutlichen, dass die Anwendung der DLI in prophylaktisch, präemptiver Absicht, sowie der Anwendung bei positivem MRD-Status mit einer deutlich höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht als bei Anwendung im Rezidiv, unabhängig von Grunderkrankung, Konditionierung und GvHD-Prophylaxe. Die Ergebnisse dieser Studie legen den positiven Einfluss der DLI auf das Gesamtüberleben nah, daher sollte in prospektiven Studien mit Vergleichsgruppen bei größerer Fallzahl die herausgearbeiteten Ergebnisse weiter überprüft werden.

# 10.Anhang

## Anhang 1: zu Abbildung 6, S.55



## Anhang 2: Rohdatensatz

ID	Geb.	Sex	Alter bei Tx	Diagnose	Reihe	Risiko	bei AML FLT3-ITD pos	Remission vor Tx
1	09.05.1954	m	59	MPN	myeloisch	IM	keine	neg
2	25.01.1943	m	65	AML	myeloisch	GR	neg	CR
3	28.05.1991	m	20	AML	myeloisch	GR	neg	KM (CR), kutan Rezidiv
4	25.08.1969	w	46	AML	myeloisch	IM	neg	CR
5	20.06.1986	m	17	AML	myeloisch	HR	neg	MRD
6	07.01.1945	m	68	MPN	myeloisch	HR	keine	n.a.
7	11.06.1959	w	55	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
8	19.06.1970	w	34	AML	myeloisch	HR	pos	CR
9	22.03.1958	w	58	AML	myeloisch	IM	neg	neg
10	29.04.1951	m	62	AML	myeloisch	HR	neg	CR
11	01.08.1951	m	62	MPN	myeloisch	IM2	keine	n.a.
12	12.07.1955	w	53	CMML	myeloisch	HR	keine	n.a.
13	25.08.1966	m	46	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
14	23.12.1970	m	38	AML	myeloisch	HR	neg	CR
15	14.07.1948	w	61	AML	myeloisch	HR	neg	PR
16	12.12.1952	w	58	AML	myeloisch	HR	neg	CR
17	19.08.1956	m	52	MPN	myeloisch	IM	keine	n.a.
18	01.01.1970	w	45	AML	myeloisch	IM2	pos	CR
19	22.12.1983	m	28	ALL	lymphatisch	HR	keine	PR
20	12.11.1984	w	27	AML	myeloisch	HR	neg	CR
21	09.06.1945	m	67	MDS	myeloisch	HR	keine	CR
22	23.02.1966	w	49	AML	myeloisch	HR	pos	PR
23	16.03.1948	m	57	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	SD
24	14.06.1973	w	32	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
25	03.07.1944	m	65	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
26	03.04.1954	m	50	MDS	myeloisch	HR	keine	n.a.
27	06.07.1963	m	47	MDS	myeloisch	HR	keine	n.a.
28	26.07.1961	m	49	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	PR
29	31.07.1952	w	58	AML	myeloisch	HR	pos	refraktär
30	08.11.1968	m	41	ALL	lymphatisch	HR	keine	CR
31	21.11.1941	m	68	AML	myeloisch	HR	neg	CR
32	08.12.1960	w	52	MM	lymphatisch	IM	keine	PR
33	03.01.1939	w	72	AML	myeloisch	IM	neg	CR
34	31.01.1978	w	28	ALL	lymphatisch	HR	keine	CR
35	29.12.1949	w	59	MDS	myeloisch	HR	keine	n.a.
36	26.08.1964	m	50	ALL	lymphatisch	HR	keine	CR
37	10.10.1971	w	35	AML	myeloisch	IM	pos	CR
38	03.01.1948	m	58	MDS	myeloisch	HR	keine	n.a.
39	30.06.1959	m	53	MPN	myeloisch	IM2	keine	n.a.
40	06.02.1952	m	58	AML	myeloisch	HR	neg	CR
41	08.12.1956	m	50	CLL	lymphatisch	IM	keine	PR
42	15.07.1991	m	19	ALL	lymphatisch	IM	keine	CR
43	26.07.1964	m	49	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	SD
44	12.12.1946	m	60	MM	lymphatisch	HR	keine	CR
45	05.10.1973	w	41	AML	myeloisch	HR	neg	Refraktär
46	15.01.1958	m	51	Lymphom	lymphatisch	IM	keine	PR
47	23.03.1957	w	55	MM	lymphatisch	HR	keine	CR
48	21.12.1969	w	43	AML	myeloisch	HR	neg	Refraktär
49	05.07.1951	m	55	Lymphom	lymphatisch	GR	keine	CR
50	12.06.1941	m	65	AML	myeloisch	HR	neg	CR
51	25.10.1957	w	52	ALL	lymphatisch	IM	keine	CR
52	20.04.1954	m	56	AML	myeloisch	HR	pos	Refraktär
53	14.12.1973	w	30	AML	myeloisch	HR	neg	CR
54	01.11.1960	m	47	AML	myeloisch	HR	pos	Refraktär
55	15.03.1952	m	60	MPN	myeloisch	IM II	keine	SD
56	13.06.1951	w	64	AML	myeloisch	HR	neg	Refraktär
57	24.08.1960	m	55	MPN	myeloisch	IM2	keine	n.a.
58	08.10.1951	w	61	ALL	lymphatisch	HR	keine	CR
59	10.09.1985	m	26	AML	myeloisch	IM2	pos	Refraktär
60	16.11.1955	m	55	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	CR
61	27.07.1944	m	63	sek AML	myeloisch	HR	neg	PR
62	23.09.1967	m	42	MDS	myeloisch	HR	keine	PR
63	03.07.1950	m	61	MDS	myeloisch	HR	keine	CR
64	01.01.1961	m	50	AML	myeloisch	HR	pos	CR
65	06.06.1957	m	56	MPN	myeloisch	IM II	keine	SD
66	21.06.1961	w	52	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	PR

ID	Geb.	Sex	Alter bei Tx	Diagnose	Reihe	Risiko	bei AML FLT3-ITD pos	Remission vor Tx
67	28.08.1961	w	47	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	CR
68	26.11.1947	m	67	AML	myeloisch	HR	neg	Refraktär
69	29.06.1958	m	46	MM	lymphatisch	HR	keine	CR
70	18.01.1945	m	66	AML	myeloisch	IM2	neg	Refraktär
71	24.09.1958	m	55	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	refraktär
72	29.01.1968	w	37	CLL	lymphatisch	IM	keine	refraktär
73	15.02.1960	m	55	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	PR
74	02.10.1952	m	52	MPN	myeloisch	GR	keine	CR
75	06.04.1943	m	64	ALL	lymphatisch	HR	keine	CR
76	30.05.1969	m	44	MDS	myeloisch	HR	keine	n.a.
77	10.07.1952	m	54	MPN	myeloisch	HR	keine	n.a.
78	18.05.1965	m	49	MPN	myeloisch	HR	keine	n.a.
79	11.09.1948	m	56	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	PR
80	04.01.1964	m	41	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	PR
81	05.11.1955	w	58	AML	myeloisch	HR	neg	Refraktär
82	17.09.1942	m	71	MDS	myeloisch	HR	keine	n.a.
83	06.08.1956	w	54	AML	myeloisch	HR	neg	CR
84	09.11.1955	w	58	AML	myeloisch	IM2	neg	refraktär
85	13.01.1975	w	39	MDS	myeloisch	HR	keine	n.a.
86	09.07.1943	m	67	MPN	myeloisch	IM2	keine	n.a.
87	04.09.1953	m	56	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
88	08.09.1975	w	27	Anaplastische Anämie	sontiges	GR	keine	refraktär
89	05.06.1961	w	34	MPN	myeloisch	HR	keine	n.a.
90	03.07.1973	w	36	AML	myeloisch	HR	neg	refraktär
91	19.03.1982	m	25	AML	myeloisch	HR	pos	PR
92	26.04.1949	m	58	AML	myeloisch	HR	neg	PR
93	04.01.1969	m	45	AML	myeloisch	HR	neg	CR
94	11.03.1961	w	45	AML	myeloisch	HR	pos	PR
95	07.11.1958	m	53	CLL	lymphatisch	IM	keine	PR
96	20.07.1952	w	54	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	CR
97	05.07.1957	m	53	AML	myeloisch	GR	neg	CR
98	06.04.1962	m	48	Lymphom	lymphatisch	IM	keine	CR
99	19.12.1959	m	53	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
100	25.05.1966	m	49	ALL	lymphatisch	HR	keine	PR
101	06.11.1986	m	25	AML	myeloisch	HR	nein	PR
102	12.12.1949	w	65	AML	myeloisch	HR	neg	CR
103	28.12.1991	w	19	ALL	lymphatisch	HR	keine	CR
104	05.10.1963	m	50	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	refraktär
105	01.07.1938	m	71	AML	myeloisch	HR	neg	CR
106	13.02.1940	m	71	AML	myeloisch	HR	neg	CR
107	17.01.1984	m	32	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	PR
108	26.12.1952	w	57	AML	myeloisch	HR	neg	CR
109	08.06.1964	m	49	AML	myeloisch	HR	neg	CR
110	02.04.1968	w	30	MPN	myeloisch	GR	keine	refraktär
111	17.03.1947	w	63	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	PR
112	17.06.1966	m	48	MM	lymphatisch	HR	keine	nCR
113	14.02.1955	m	60	AML	myeloisch	IM1	neg	refraktär
114	14.06.1965	m	46	MM	lymphatisch	HR	keine	CR
115	29.06.1963	w	48	AML	myeloisch	HR	pos	CR
116	20.12.1942	m	57	MPN	myeloisch	GR	keine	n.a.
117	20.06.1954	m	59	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
118	02.11.1947	w	61	AML	myeloisch	IM1	pos	CR
119	05.05.1948	m	65	AML	myeloisch	HR	pos	CR
120	12.04.1969	m	44	ALL	lymphatisch	HR	keine	refraktär
121	03.01.1963	w	50	MM	lymphatisch	IM	keine	nCR
122	07.04.1964	m	43	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
123	28.04.1976	w	29	AML	myeloisch	IM	neg	CR
124	03.07.1961	m	53	MDS	myeloisch	HR	keine	PR
125	29.12.1946	m	61	MDS	myeloisch	HR	keine	n.a.
126	02.02.1955	w	52	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
127	03.09.1965	w	48	ALL	lymphatisch	HR	keine	CR
128	15.06.1974	w	41	AML	myeloisch	HR	neg	refraktär
129	22.06.1952	m	58	AML	myeloisch	HR	pos	CR
130	25.06.1963	m	39	ALL	lymphatisch	HR	keine	CR
131	15.04.1952	w	59	AML	myeloisch	HR	neg	refraktär
132	19.11.1948	w	56	MDS	myeloisch	HR	keine	n.a.
133	12.09.1985	w	27	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	refraktär
134	22.11.1953	m	57	AML	myeloisch	IM1	neg	CR
135	10.08.1960	m	51	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	PR
136	05.12.1964	m	49	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
137	25.10.1959	m	52	MM	lymphatisch	HR	keine	PR

ID	Geb.	Sex	Alter bei Tx	Diagnose	Reihe	Risiko	bei AML FLT3-ITD pos	Remission vor Tx
138	17.06.1952	m	55	Lymphom	lymphatisch	GR	keine	refraktär
139	13.09.1982	m	28	AML	myeloisch	HR	neg	refraktär
140	04.11.1960	m	48	MPN	myeloisch	IM2	keine	n.a.
141	12.04.1939	m	75	AML	myeloisch	HR	pos	refraktär
142	25.06.1956	m	55	MDS	myeloisch	IM	keine	n.a.
143	11.03.1954	m	57	AML	myeloisch	HR	pos	PR
144	29.12.1968	w	39	AML	myeloisch	IM2	neg	refraktär
145	20.03.1961	m	47	AML	myeloisch	HR	neg	CR
146	26.10.1955	m	58	MM	lymphatisch	IM	keine	PR
147	04.11.1945	m	66	MDS	myeloisch	HR	keine	PR
148	23.02.1957	w	52	MM	lymphatisch	HR	keine	PR
149	24.11.1966	m	47	AML	myeloisch	IM2	neg	CR
150	27.02.1973	w	40	AML	myeloisch	HR	pos	MRD
151	15.04.1960	w	54	AML	myeloisch	HR	neg	refraktär
152	09.04.1964	m	47	Lymphom	lymphatisch	HR	keine	PR
153	08.05.1950	m	55	MPN	myeloisch	GR	keine	PR

ID	HLA-Match	Art der Konditionierung MAC/RIC/Flamsa	TCD	Tx	Indikation (prophylaktisch/präemptiv/therapeutisch)	Remissionsstatus DLI	Datum erste DLI
1	ident	RIC	ja	18.09.2013	präemptiv	CR	10.12.2013
2	DQB1different	RIC	ja	04.06.2008	prophylaktisch	CR	28.08.2008
3	ident	FLAMSA	nein	03.08.2011	therapeutisch	Rezidiv	22.11.2011
4	ident	RIC	nein	11.09.2015	therapeutisch	CR	15.02.2016
5	C und DQB-1 diff	MAC	nein	23.04.2004	therapeutisch	Rezidiv	23.02.2005
6	ident	RIC	ja	22.05.2013	präemptiv	n.a.	27.09.2013
7	ident	RIC	ja	18.12.2014	therapeutisch	Rezidiv	28.04.2015
8	ident	MAC	nein	21.12.2004	präemptiv	CR	15.12.2008
9	ident	FLAMSA	nein	05.04.2016	präemptiv	CR	05.09.2016
10	ident	RIC	ja	31.07.2013	präemptiv	CR	12.11.2013
11	C-AG	RIC	ja	15.08.2013	präemptiv	n.a.	28.01.2015
12	ident	MAC	nein	10.02.2009	therapeutisch	Rezidiv	28.05.2013
13	ident	RIC	ja	17.04.2013	präemptiv	CR	07.08.2013
14	ident	MAC	nein	09.09.2009	therapeutisch	Rezidiv	30.11.2010
15	ident	FLAMSA	nein	04.08.2009	therapeutisch	CR	16.04.2010
16	ident	RIC	nein	08.07.2011	präemptiv	CR	30.05.2012
17	ident	RIC	ja	18.02.2009	prophylaktisch	n.a.	12.05.2009
18	A-AG diff	RIC	nein	23.04.2015	präemptiv	CR	22.07.2015
19	DRB-doppel-Allel	MAC	nein	07.03.2012	therapeutisch	Rezidiv	20.02.2013
20	B-AG	FLAMSA	nein	14.08.2012	prophylaktisch	CR	30.01.2013
21	ident	RIC	ja	14.03.2013	präemptiv	CR	16.07.2013
22	B-AG+Calllel	FLAMSA	nein	11.03.2015	therapeutisch	PR	18.08.2015
23	DQB1 diff	RIC	ja	13.06.2005	prophylaktisch	n.a.	06.10.2005
24	HLA-C different	RIC	ja	15.03.2006	prophylaktisch	n.a.	19.07.2006
25	ident	RIC	ja	19.11.2009	prophylaktisch	n.a.	10.02.2010
26	ident	MAC	nein	23.11.2004	Therapeutisch	Rezidiv	02.12.2005
27	ident	MAC	nein	19.04.2011	präemptiv	n.a.	02.11.2011
28	ident	RIC	ja	15.03.2011	prophylaktisch	CR	30.06.2011
29	ident	FLAMSA	nein	20.10.2010	therapeutisch	Rezidiv	07.07.2011
30	HLA-A diff	MAC	nein	07.09.2010	MRD	MRD	17.04.2012
31	ident	RIC	ja	18.08.2010	prophylaktisch	n.a.	02.12.2010
32	ident	RIC	ja	15.05.2013	präemptiv	CR	22.08.2013
33	ident	RIC	ja	01.04.2011	prophylaktisch	CR	12.09.2011
34	ident	MAC	nein	25.04.2006	präemptiv	CR	06.08.2009
35	ident	RIC	ja	15.12.2009	prophylaktisch	CR	15.06.2010
36	ident	MAC	nein	11.03.2015	MRD	CR	06.08.2015
37	ident	MAC	nein	20.06.2007	therapeutisch	PR	11.01.2008
38	ident	RIC	ja	04.05.2006	prophylaktisch	CR	14.07.2006
39	ident	RIC	ja	16.10.2012	präemptiv	CR	12.02.2013
40	ident	RIC	ja	17.12.2010	prophylaktisch	CR	01.04.2011
41	ident	RIC	nein	19.06.2007	präemptiv	CR	15.05.2008
42	ident	MAC	nein	22.03.2011	präemptiv	CR	28.09.2011
43	ident	RIC	ja	13.11.2013	präemptiv	PR	03.02.2015
44	ident	RIC	ja	12.09.2007	prophylaktisch	CR	06.02.2008
45	ident	FLAMSA	nein	19.11.2014	therapeutisch	Rezidiv	14.04.2015



ID	HLA-Match	Art der Konditionierung MAC/RIC/Flamsa	TCD	Tx	Indikation (prophylaktisch/ präemptiv/ therapeutisch)	Remissionsstatus DLI	Datum erste DLI
46	ident	RIC	ja	09.06.2009	prophylaktisch	PR	27.08.2009
47	ident	RIC	ja	06.09.2012	präemptiv	CR	03.01.2013
48	ident	FLAMSA	nein	04.09.2013	prophylaktisch	CR	19.03.2014
49	ident	RIC	ja	14.05.2007	prophylaktisch	CR	25.07.2007
50	ident	RIC	ja	28.03.2007	therapeutisch	Rezidiv	28.04.2009
51	C Diff.	RIC	ja	30.10.2009	therapeutisch	Rezidiv	12.07.2010
52	DRB diff.	FLAMSA	nein	05.05.2010	therapeutisch	MRD	24.08.2010
53	ident	MAC	nein	12.10.2004	therapeutisch	Rezidiv	24.01.2007
54	DRB/DQB diff	FLAMSA	nein	01.10.2008	therapeutisch	CR	17.12.2008
55	ident	RIC	ja	29.03.2012	MRD	MRD	26.07.2012
56	ident	FLAMSA	nein	13.10.2015	therapeutisch	PR	07.04.2016
57	HLA-C different	RIC	ja	02.03.2016	präemptiv	PR	21.06.2016
58	ident	RIC	neg	20.09.2013	MRD	CR	05.02.2014
59	ident	FLAMSA	neg	17.02.2012	prophylaktisch	CR	17.07.2012
60	ident	RIC	ja	20.07.2011	therapeutisch	Refraktär	24.02.2012
61	HLA-C different	RIC	ja	28.05.2008	MRD	CR	28.01.2016
62	B diff	MAC	neg	30.09.2009	MRD	MRD	14.07.2010
63	ident	RIC	ja	26.07.2011	präemptiv	CR	06.10.2011
64	ident	RIC	ja	18.05.2011	prophylaktisch	CR	26.07.2011
65	ident	RIC	ja	29.01.2014	präemptiv	CR	29.04.2014
66	ident	RIC	ja	17.07.2013	präemptiv	CR	18.10.2013
67	B-Allel Differenz	RIC	ja	23.09.2008	prophylaktisch	CR	17.12.2008
68	ident	FLAMSA	nein	17.04.2015	prophylaktisch	CR	22.09.2015
69	HLA-C diff	RIC	ja	28.10.2004	prophylaktisch	CR	25.02.2005
70	ident	FLAMSA	nein	22.09.2011	prophylaktisch	CR	26.01.2012
71	ident	RIC	ja	22.01.2014	präemptiv	CR	22.07.2014
72	ident	MAC	nein	11.10.2005	PTLD	CR	17.01.2006
73	A-Allel	RIC	ja	08.05.2015	MRD	PR	19.08.2015
74	ident	MAC	nein	06.09.2005	therapeutisch	CR	30.03.2007
75	ident	RIC	ja	06.06.2007	prophylaktisch	CR	18.09.2007
76	ident	RIC	ja	26.02.2014	therapeutisch	Rezidiv	27.08.2014
77	ident	RIC	ja	08.03.2007	prophylaktisch	n.a.	31.05.2007
78	ident	RIC	ja	07.10.2014	präemptiv	n.a.	21.04.2015
79	ident	RIC	ja	06.01.2005	prophylaktisch	CR	13.05.2005
80	ident	RIC	ja	24.02.2005	prophylaktisch	n.a.	23.06.2005
81	ident	FLAMSA	nein	08.11.2013	prophylaktisch	CR	05.02.2014
82	ident	RIC	ja	03.06.2014	präemptiv	CR	18.11.2014
83	ident	RIC	ja	03.11.2010	prophylaktisch	CR	13.01.2011
84	ident	FLAMSA	nein	06.06.2014	prophylaktisch	CR	24.11.2014
85	ident	RIC	ja	13.08.2014	präemptiv	CR	16.12.2014
86	ident	RIC	ja	24.02.2011	prophylaktisch	n.a.	07.07.2011
87	ident	RIC	ja	02.03.2010	prophylaktisch	CR	10.06.2010
88	ident	MAC	nein	02.10.2002	therapeutisch	refraktär	02.10.2008
89	ident	MAC	nein	13.06.1995	MRD	MRD	30.01.2007
90	A diff	FLAMSA	nein	14.10.2009	präemptiv	CR	11.06.2010
91	DRB1 diff	MAC	nein	03.04.2007	therapeutisch	CR	19.09.2008
92	ident	RIC	ja	20.02.2008	prophylaktisch	n.a.	07.05.2008
93	ident	MAC	nein	01.04.2014	MRD	MRD	23.12.2014
94	ident	MAC	nein	06.03.2007	therapeutisch	CR	01.12.2010
95	ident	RIC	nein	22.12.2011	präemptiv	CR	21.11.2012
96	ident	RIC	ja	28.09.2006	prophylaktisch	CR	14.12.2006
97	DRB diff	RIC	ja	19.04.2011	MRD	CR	28.09.2011
98	A-Diff	RIC	ja	17.02.2011	prophylaktisch	CR	11.07.2011
99	ident	RIC	ja	06.06.2013	therapeutisch	SD	23.02.2016
100	DRB-Splitt-AG	FLAMSA	nein	03.03.2016	prophylaktisch	CR	22.07.2016
101	C-AG	MAC	nein	29.02.2012	präemptiv	PR	17.09.2013
102	C-Allel	RIC	ja	22.04.2015	präemptiv	CR	14.08.2015
103	A-AG	MAC	nein	13.09.2011	MRD	MRD	14.08.2012
104	ident	RIC	ja	15.01.2014	therapeutisch	Rezidiv	16.04.2014
105	ident	RIC	ja	12.05.2010	präemptiv	CR	04.05.2011
106	ident	RIC	ja	25.05.2011	therapeutisch	CR	31.08.2011
107	C-AG-diff.	RIC	ja	12.05.2016	therapeutisch	PR	24.08.2016
108	ident	RIC	ja	12.05.2010	präemptiv	CR	24.08.2010
109	ident	RIC	ja	05.07.2013	präemptiv	CR	09.12.2013
110	ident	MAC	nein	01.09.1998	MRD	MRD	11.07.2006
111	ident	RIC	ja	15.12.2010	prophylaktisch	CR	22.03.2011
112	A-AG	RIC	ja	10.09.2014	therapeutisch	refraktär	18.03.2015
113	ident	FLAMSA	nein	12.08.2015	prophylaktisch	CR	02.02.2016
114	C-AG	RIC	ja	05.06.2012	MRD	MRD	14.12.2012
115	ident	MAC	nein	27.06.2012	therapeutisch	Rezidiv	19.11.2012

ID	HLA-Match	Art der Konditionierung MAC/RIC/Flamsa	TCD	Tx	Indikation (prophylaktisch/präemptiv/therapeutisch)	Remissionsstatus DLI	Datum erste DLI
116	C-Allel-diff	RIC	neg	07.03.2000	therapeutisch	Rezidiv	24.09.2010
117	ident	RIC	neg	12.06.2014	therapeutisch	Progress	02.03.2016
118	ident	RIC	ja	09.10.2009	präemptiv	CR	26.01.2010
119	ident	RIC	ja	23.10.2013	PTLD	n.a.	11.11.2015
120	ident	FLAMSA	nein	24.01.2014	therapeutisch	PR	21.08.2014
121	ident	RIC	ja	06.02.2013	präemptiv	PR	05.07.2013
122	ident	RIC	ja	04.07.2007	präemptiv	CR	05.09.2007
123	ident	MAC	nein	21.02.2006	therapeutisch	Rezidiv	29.08.2006
124	ident	RIC	ja	24.09.2014	präemptiv	CR	28.04.2015
125	ident	RIC	ja	17.07.2008	PTLD	CR	01.12.2008
126	ident	RIC	nein	05.04.2007	therapeutisch	Progress	26.03.2009
127	ident	RIC	neg	12.03.2014	therapeutisch	Progress	16.07.2014
128	ident	FLAMSA	neg	18.06.2015	MRD	MRD	06.11.2015
129	ident	RIC	ja	04.02.2011	prophylaktisch	CR	17.05.2011
130	ident	MAC	nein	12.03.2003	therapeutisch	CR	02.02.2005
131	ident	RIC	ja	23.02.2012	prophylaktisch	CR	19.09.2012
132	ident	RIC	ja	02.12.2004	prophylaktisch	CR	02.06.2005
133	ident	RIC	ja	06.11.2012	präemptiv	CR	07.03.2013
134	ident	RIC	ja	21.09.2011	prophylaktisch	CR	07.12.2011
135	ident	RIC	ja	11.01.2012	therapeutisch	Progress	15.05.2012
136	ident	RIC	nein	11.02.2014	therapeutisch	Progress	09.03.2015
137	ident	RIC	ja	26.06.2012	präemptiv	PR	18.12.2012
138	ident	RIC	ja	21.09.2007	prophylaktisch	CR	31.01.2008
139	ident	FLAMSA	nein	01.03.2011	therapeutisch	Rezidiv	16.08.2011
140	C+DRB1 diff.	RIC	ja	21.10.2009	prophylaktisch	CR	10.02.2010
141	ident	RIC	ja	19.09.2014	präemptiv	CR	23.01.2015
142	ident	RIC	ja	07.03.2012	präemptiv	CR	09.08.2012
143	ident	RIC	ja	26.05.2011	MRD	MRD	23.08.2011
144	ident	FLAMSA	nein	07.02.2008	therapeutisch	CR	27.04.2011
145	ident	MAC	nein	26.02.2009	MRD	MRD	15.07.2009
146	ident	RIC	ja	27.11.2013	präemptiv	PR	07.03.2014
147	ident	RIC	ja	17.08.2012	präemptiv	n.a.	06.02.2013
148	ident	RIC	nein	15.09.2009	therapeutisch	Rezidiv	13.09.2012
149	ident	RIC	nein	19.02.2014	präemptiv	CR	23.03.2016
150	ident	MAC	nein	19.12.2013	MRD	MRD	16.10.2014
151	ident	FLAMSA	nein	05.11.2014	präemptiv	PR	10.04.2015
152	ident	RIC	ja	21.06.2011	prophylaktisch	PR	20.09.2011
153	ident	RIC	ja	19.05.2005	prophylaktisch	CR	21.09.2005

ID	1. DLI Dosis [kg KG]	Anzahl DLI	CD8 depl?	Datum Rezidiv nach Tx	Rezidiv vor DLI	Remissionsstatus DLI	Rezidiv nach DLI?	Datum Rezidiv nach DLI
1	0,5 * 10^6	1	neg		nein	CR	ja	01.01.2014
2	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	
3	5*10^6	2	neg	01.09.2011	refraktär	Rezidiv	ja	01.12.2012
4	1*10^6	1	neg	23.11.2015	ja	CR	ja	09.03.2016
5	1*10^6	2	neg	01.01.2005	refraktär	Rezidiv	ja	06.06.2005
6	0,5*10^3	1	neg		nein	n.a.	neg	
7	1*10^6	1	neg	01.03.2015	refraktär	Rezidiv	ja	
8	1*10^6	4	neg		nein	CR	neg	
9	1*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
10	0,5*10^6	2	neg		nein	CR	neg	
11	0,5*10^6	2	neg		nein	Rezidiv	neg	
12	1*10^6	1	neg	01.03.2013	refraktär	Rezidiv	ja	
13	5*10^6	1	neg		nein	CR	ja	01.01.2014
14	1*10^6	5	neg	01.09.2010	refraktär	Rezidiv	ja	01.04.2012
15	1*10^6	4	neg	01.02.2010	ja	CR	ja	01.04.2016
16	1*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
17	1*10^6	1	pos		nein	n.a.	neg	
18	2,48*10^4	1	neg		nein	CR	neg	
19	1*10^6	1	neg	01.10.2012	refraktär	Rezidiv	ja	
20	2*10^5	1	neg		nein	CR	neg	
21	5*10^5	2	neg		nein	CR	MM-Rezidiv	01.10.2015
22	1*10^6	2	neg	18.06.2015	refraktär	PR	ja	

ID	1. DLI Dosis [kg KG]	Anzahl DLI	CD8 depl?	Datum Rezidiv nach Tx	Rezidiv vor DLI	Remissionsstatus DLI	Rezidiv nach DLI?	Datum Rezidiv nach DLI
23	1*10^6	2	pos		nein	n.a.	neg	
24	1*10^6	4	pos		nein	n.a.	nein	
25	1*10^6	1	pos		nein	n.a.	ja	01.12.2010
26	1*10^6	7	neg		refraktär	Rezidiv	nein	
27	1*10^6	2	neg		nein	n.a.	neg	
28	1*10^6	4	pos		nein	CR	neg	
29	5*10^6	1	neg	01.02.2011	refraktär	Rezidiv	ja	
30	1*10^6	3	neg		nein	MRD	ja	01.05.2012
31	1*10^6	1	pos		nein	n.a.	neg	
32	0,5*10^6	1	neg		nein	CR	ja	01.12.2015
33	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	
34	1*10^6	4	neg		nein	CR	neg	
35	1*10^6	4	pos		nein	CR	ja	01.05.2011
36	1*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
37	1*10^7	1	neg	01.10.2007	refraktär	PR	ja	
38	1*10^6	3	pos		nein	CR	neg	
39	1*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
40	1*10^6	2	pos		nein	CR	neg	
41	5*10^5	1	neg		nein	CR	neg	
42	1*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
43	2*10^5	2	neg		nein	PR	neg	
44	1*10^6	2	pos		nein	CR	ja	01.08.2008
45	1*10^6	1	neg	01.03.2015	refraktär	Rezidiv	ja	01.06.2015
46	1*10^6	1	pos		nein	PR	nein	
47	0,5*10^6	1	neg		nein	CR	ja	01.03.2014
48	2*10^5	1	neg		nein	CR	neg	
49	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	
50	1*10^6	1	neg	01.02.2009	refraktär	Rezidiv	ja	01.08.2009
51	1*10^6	1	neg	01.05.2010	refraktär	Rezidiv	ja	
52	5*10^6	1	neg		nein	MRD	ja	13.09.2010
53	1*10^6	2	neg	01.11.2006	refraktär	Rezidiv	ja	
54	1*10^7	1	neg	01.11.2008	ja	CR	ja	12.01.2009
55	1*10^6	2	neg		nein	MRD	neg	
56	1*10^6	1	neg	12.01.2016	refraktär	PR	pos	
57	0,5*10^6	1	neg		nein	MRD	neg	
58	1*10^6	1	neg		nein	CR	ja	03.03.2014
59	2*10^5	1	neg		nein	CR	ja	29.08.2012
60	3*10^6	1	pos	01.10.2011	refraktär	Refraktär	ja	30.04.2012
61	1*10^6	2	pos		nein/MRD	CR	neg	
62	1*10^6	2	neg	05.07.2010	refraktär	MRD	ja	
63	1*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
64	1*10^6	1	pos		nein	CR	ja	20.12.2011
65	0,5*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
66	0,5*10^6	2	neg		nein	CR	neg	
67	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	
68	0,2*10^6	1	neg		nein	CR	ja	01.03.2016
69	1*10^6	1	pos		nein	CR	ja	01.12.2006
70	1*10^6	2	neg		nein	CR	neg	
71	0,5*10^6	3	neg		nein	CR	neg	
72	1*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
73	5*10^5	1	neg		nein	PR	neg	
74	5*10^6	1	neg	20.12.2007	ja	CR	ja	20.12.2007
75	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	
76	1*10^6	2	neg	01.07.2014	refraktär	Rezidiv	ja	
77	1*10^6	3	pos		nein	n.a.	ja	01.12.2009
78	1*10^6	1	neg		nein	n.a.	neg	
79	1*10^6	4	pos		nein	CR	ja	15.06.2005
80	1*10^6	2	pos		nein	PR	ja	20.10.2005
81	2*10^5	1	neg		nein	CR	neg	
82	0,5*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
83	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	
84	2*10^5	2	neg		nein	CR	ja	01.03.2015
85	1*10^6	2	neg		nein	CR	neg	
86	1*10^6	4	pos		nein	n.a.	neg	
87	1*10^6	1	pos		nein	CR	ja	01.03.2016
88	5*10^6	3	neg		refraktär	refraktär	neg	
89	5*10^6	3	neg	01.05.2005	ja	MRD	neg	
90	1*10^6	1	neg		nein	CR	ja	01.07.2010
91	1*10^6	4	neg	01.06.2008	ja	CR	ja	01.03.2009
92	1*10^6	1	pos		nein	PR	neg	
93	1*10^6	2	neg		nein	MRD	neg	

ID	1. DLI Dosis [kg KG]	Anzahl DLI	CD8 depl?	Datum Rezidiv nach Tx	Rezidiv vor DLI	Remissionsstatus DLI	Rezidiv nach DLI?	Datum Rezidiv nach DLI
94	1*10^6	2	neg	29.09.2010	ja	CR	ja	01.03.2011
95	1*10^6	2	neg		nein	CR	ja	01.03.2013
96	1*10^6	3	pos		nein	CR	neg	
97	1*10^7	2	pos		nein	CR	ja	01.10.2011
98	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	
99	0,5*10^6	3	neg		nein	SD	ja	01.03.2016
100	2*10^5	2	neg		nein	CR	neg	
101	1*10^6	2	neg		nein	PR	ja	01.12.2013
102	0,5*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
103	1*10^6	2	neg		nein	MRD	ja	01.10.2012
104	0,5*10^6	2	neg	01.03.2014	refraktär	Rezidiv	ja	01.08.2014
105	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	
106	1*10^6	5	neg		nein	CR	ja	01.10.2012
107	1*10^6	1	neg		refraktär	PR	ja	01.10.2016
108	1*10^6	2	pos		nein	CR	neg	
109	0,5*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
110	1*10^6	3	neg	01.04.2005	ja	Rezidiv	neg	
111	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	
112	1*10^6	1	neg	01.01.2015	refraktär	refraktär	ja	01.07.2016
113	2*10^5	1	neg		nein	CR	neg	
114	1*10^6	2	neg		nein	Progress	ja	01.01.2015
115	1*10^6	2	neg	01.10.2012	refraktär	Rezidiv	ja	
116	5*10^5	3	neg	01.12.2009	refraktär	Rezidiv	nein	
117	1*10^6	3	neg	01.10.2015	refraktär	Progress	ja	01.07.2016
118	1*10^6	2	pos	01.02.2010	ja	CR	ja	01.06.2010
119	0,5*10^6	1	neg		nein	refraktär	nein	
120	1*10^6	2	neg	03.07.2014	refraktär	PR	nein	
121	0,5*10^6	1	neg		nein	PR	neg	
122	1,8*10^4	2	neg		nein	CR	nein	
123	5*10^7	1	neg	18.07.2006	refraktär	Rezidiv	ja	13.09.2006
124	0,5*10^6	1	neg		nein	CR	nein	
125	1*10^6	1	neg		nein	CR	nein	
126	1*10^6	3	neg	01.12.2008	refraktär	Progress	ja	01.08.2009
127	1*10^6	1	neg	01.06.2014	refraktär	Progress	ja	11.09.2015
128	1*10^6	1	neg		nein/MRD	MRD	ja	01.12.2015
129	1*10^6	1	pos		nein	CR	nein	
130	1*10^7	2	neg	01.11.2004	ja	CR	ja	01.12.2006
131	0,5*10^6	1	neg		nein	CR	nein	
132	1*10^6	3	pos		nein	CR	ja	18.01.2006
133	0,5*10^6	2	neg		nein	CR	nein	
134	1*10^6	1	pos		nein	CR	ja	01.07.2015
135	5*10^6	1	neg	23.04.2012	refraktär	Progress	nein	
136	1*10^6	3	neg	01.12.2014	refraktär	Progress	ja	01.05.2015
137	1*10^6	5	neg		nein	PR	ja	01.12.2013
138	1*10^6	1	pos		nein	CR	ja	01.01.2013
139	5*10^6	1	neg	03.06.2011	refraktär	Rezidiv	ja	29.08.2011
140	1*10^6	1	pos		nein	CR	nein	
141	0,5*10^6	1	neg		nein	CR	neg	
142	1*10^6	2	neg		nein	CR	neg	
143	1*10^6	3	neg		nein	MRD	nein	
144	1*10^6	1	neg	09.02.2011	ja	CR	ja	14.06.2011
145	1*10^6	1	neg		nein	MRD	ja	24.07.2009
146	1*10^6	1	neg		nein	MRD	ja	01.03.2015
147	0,5*10^6	1	neg		nein	MRD	nein	
148	1*10^6	5	neg	01.02.2012	refraktär	Rezidiv	ja	01.03.2013
149	0,5*10^6	4	neg		nein	CR	nein	
150	1*10^6	2	neg		nein	MRD	ja	01.02.2015
151	2*10^6	1	neg		nein	PR	ja	28.05.2015
152	1*10^6	2	pos		nein	PR	nein	
153	1*10^6	1	pos		nein	CR	neg	

ID	Tage DLI_ Rezidiv	Tag Tx_ Rezidiv	Tage Tx- REZ2	Tod	Tage Tx-Rez/Tx-Tod/leteter termin	Todesdatum/ letzter Termin LTFU	Tag nach Tx Tod
1	22	105	105	nein	105		
2				nein	3068		
3	375	29	486	ja	486	04.05.2012	275
4	23	73	180	ja	180	31.03.2016	202
5	103	253	409	ja	409	05.07.2005	438

ID	Tage DLI_ Rezidiv	Tag Tx_ Rezidiv	Tage Tx- REZ2	Tod	Tage Tx-Rez/Tx-Tod/leteter termin	Todesdatum/ letzter Termin LTFU	Tag nach Tx Tod
6				nein	1255		
7	refraktär	73		ja	73	09.06.2015	173
8				nein	4329		
9				nein	206		
10				nein	1185		
11				nein	1170		
12	refraktär	1480		ja	1480	01.04.2014	1876
13	147	259	259	ja	259	28.03.2014	345
14	488	357	935	ja	935	28.01.2013	1237
15	2177	181	2432	nein	2432		
16				nein	1939		
17				nein	2809		
18				nein	554		
19	refraktär	208		ja	208	19.05.2013	438
20				nein	1536		
21	807	931	931	nein	931		
22	refraktär	99		ja	99	19.12.2015	283
23				nein	4155		
24				nein	3880		
25	294	377	377	ja	377	23.12.2010	399
26				ja	3539	02.08.2014	3539
27				ja	330	14.03.2012	330
28				nein	2054		
29	refraktär	104		ja	104	01.01.2012	438
30	14	602	602	ja	602	05.02.2013	882
31				ja	1505	01.10.2014	1505
32	831	930	930	nein	930		
33				nein	2037		
34				nein	3839		
35	320	502	502	ja	502	27.03.2012	833
36				nein	597		
37	refraktär	103		ja	103	01.04.2008	286
38				LTFU	3137	05.12.2014	3137
39				ja	163	28.03.2013	163
40				nein	2142		
41				nein	3419		
42				LTFU	1172	06.06.2014	1172
43				nein	1080		
44	177	324	324	ja	324	11.10.2008	395
45	48	102	194	ja	194	31.08.2015	285
46				ja	218	13.01.2010	218
47	422	541	541	ja	541	16.10.2014	770
48				nein	1150		
49				nein	3455		
50	95	676	857	ja	857	23.09.2009	910
51	refraktär	183		ja	183	29.07.2010	272
52	20	131	131	ja	131	17.09.2010	135
53	refraktär	750		ja	750	26.06.2007	987
54	26	31	103	ja	103	27.04.2009	208
55				nein	1674		
56	refraktär	91		ja	91	18.04.2016	188
57				nein	240		
58	26	164	164	ja	164	14.03.2014	175
59	43	194	194	ja	194	11.10.2012	237
60	66	73	285	ja	285	05.07.2012	351
61				nein	3075		
62	refraktär	278		ja	278	20.11.2010	416
63				ja	314	04.06.2012	314
64	147	216	216	ja	216	25.12.2011	221
65				nein	1003		
66				nein	1199		
67				nein	2957		
68	161	319	319	ja	319	01.05.2016	380
69	644	764	764	LTFU	764	17.07.2013	3184
70				ja	245	24.05.2012	245
71				nein	1010		
72				nein	4035		
73				nein	539		
74	265	835	835	ja	835	21.05.2008	988
75				ja	174	27.11.2007	174

ID	Tage DLI_ Rezidiv	Tag Tx_Rezidiv	Tage Tx- REZ2	Tod	Tage Tx-Rez/Tx-Tod/leteter termin	Todesdatum/ letzter Termin LTFU	Tag nach Tx Tod
76	refraktär	125		LTFU	125	06.11.2014	253
77	915	999	999	ja	999	22.05.2010	1171
78				nein	752		
79	33	160	160	nein	160		
80	119	238	238	ja	238	04.11.2006	618
81				ja	184	11.05.2014	184
82				nein	878		
83				nein	2186		
84	97	268	268	ja	268	09.08.2015	429
85				nein	807		
86				nein	2073		
87	2091	2191	2191	nein	2191		
88				nein	5140		
89		3610		nein	7808		
90	20	260	260	ja	260	25.08.2010	315
91	163	425	698	ja	698	05.09.2009	886
92				nein	3173		
93				nein	941		
94	90	1303	1456	ja	1456	28.11.2011	1728
95	100	435	435	ja	435	29.06.2014	920
96				nein	3683		
97	3	165	165	nein	165		
98				ja	460	22.05.2012	460
99	7	999	999	nein	999		
100				nein	239		
101	75	641	641	ja	641	11.07.2014	863
102				ja	202	10.11.2015	202
103	48	384	384	nein	384		
104	107	45	198	ja	198	07.12.2014	326
105				ja	593	26.12.2011	593
106	397	495	495	ja	495	15.02.2013	632
107	38	142	142	nein	142		
108				LTFU	983	19.01.2013	983
109				nein	1211		
110		2404		nein	6632		
111				ja	210	13.07.2011	210
112	471	113	660	ja	660	20.09.2016	741
113				nein	443		
114	748	940	940	nein	940		
115	refraktär	96		ja	96	27.03.2013	273
116		3556		ja	5649	25.08.2015	5649
117	121	476	750	nein	750		
118	126	115	235	ja	235	15.09.2010	341
119				ja	758	20.11.2015	758
120		160		ja	351	10.01.2015	351
121				nein	1360		
122				ja	2166	08.06.2013	2166
123	15	147	204	ja	204	03.11.2006	255
124				nein	765		
125				nein	3025		
126	128	606	849	ja	849	22.09.2010	1266
127	422	81	548	ja	548	15.08.2016	887
128	25	166	166	ja	166	02.02.2016	229
129				nein	2093		
130	667	600	1360	ja	1360	01.09.2007	1634
131				nein	1709		
132	230	412	412	ja	412	01.03.2006	454
133				nein	1452		
134	1302	1379	1379	ja	1379	05.01.2016	1567
135		103		nein	1752		
136	53	293	444	LTFU	444	04.08.2015	539
137	348	523	523	nein	523		
138	504	1929	1929	ja	1929	19.05.2013	2067
139	13	94	181	ja	181	02.01.2012	307
140				ja	204	13.05.2010	204
141				ja	221	28.04.2015	221
142				nein	1696		
143				LTFU	1135	04.07.2014	1135
144	48	1098	1223	ja	1223	02.03.2015	2580
145	9	148	148	ja	148	01.09.2009	187

ID	Tage DLI_ Rezidiv	Tag Tx_Rezidiv	Tage Tx-REZ2	Tod	Tage Tx-Rez/Tx-Tod/leteter termin	Todesdatum/ letzter Termin LTFU	Tag nach Tx Tod
146	359	459	459	nein	459		
147				nein	1533		
148	169	869	1263	ja	1263	09.03.2016	2367
149				nein	982		
150	108	409	409	nein	409		
151	48	204	204	ja	204	11.09.2015	310
152				nein	1956		
153				nein	4180		

ID	Tag nach 1.DLI (Tod)	Todesursache	aGVHD	cGVHD	Lost to follow-up? (letzter Termin)	letzter Termin (Tod, Beobachtungsende, LTFU)
1			nein	nein	nein	28.10.2016
2			ja	nein	nein	28.10.2016
3	164	Rezidiv	nein	nein	nein	04.05.2012
4	45	Infektion	ja	nein	nein	31.03.2016
5	132	Progress	nein	nein	nein	05.07.2005
6			ja	ja	nein	28.10.2016
7	42	Rezidiv	nein	nein	nein	09.06.2015
8			nein	nein	nein	28.10.2016
9			nein	nein	nein	28.10.2016
10			nein	nein	nein	28.10.2016
11			nein	nein	nein	28.10.2016
12	308	Rezidiv	nein	nein	01.04.2014	01.04.2014
13	233	Infektion	nein	nein	nein	28.03.2014
14	790	Infektion	ja	nein	28.01.2013	28.01.2013
15			nein	ja	nein	28.10.2016
16			nein	nein	nein	28.10.2016
17			ja	nein	nein	28.10.2016
18			nein	nein	nein	28.10.2016
19	88	Infektion	nein	nein	nein	19.05.2013
20			nein	ja	nein	28.10.2016
21			nein	nein	nein	28.10.2016
22	123	Progress	nein	nein	nein	19.12.2015
23			nein	nein	nein	28.10.2016
24			nein	ja	nein	28.10.2016
25	316	Infektion	nein	nein	nein	23.12.2010
26	3165	Leberzirrhose	nein	nein	nein	02.08.2014
27	133	Infektion	nein	nein	nein	14.03.2012
28			nein	nein	nein	28.10.2016
29	178	Infektion	nein	nein	nein	01.01.2012
30	294	Infektion	nein	nein	nein	05.02.2013
31	1399	Internistisch	ja	ja	nein	01.10.2014
32			ja	nein	nein	28.10.2016
33			nein	ja	nein	28.10.2016
34			nein	nein	nein	28.10.2016
35	651	Infektion	nein	nein	nein	27.03.2012
36			nein	nein	nein	28.10.2016
37	81	Infektion	ja	nein	nein	01.04.2008
38	3066	LTFU	nein	nein	05.12.2014	05.12.2014
39	44	Infektion	nein	nein	nein	28.03.2013
40			ja	nein	nein	28.10.2016
41			nein	nein	nein	28.10.2016
42	982	LTFU	nein	nein	06.06.2014	06.06.2014
43			ja	nein	nein	28.10.2016
44	248	cerebrale Ischämie	nein	nein	nein	11.10.2008
45	139	Infektion	nein	nein	nein	31.08.2015
46	139	Infektion	ja	nein	nein	13.01.2010
47	651	Progress	nein	ja	nein	16.10.2014
48			nein	nein	nein	28.10.2016
49			ja	nein	nein	28.10.2016
50	148	Progress	ja	nein	nein	23.09.2009

ID	Tag nach 1.DLI (Tod)	Todesursache	aGVHD	cGVHD	Lost to follow-up? (letzter Termin)	letzter Termin (Tod, Beobachtungsende, LTFU)
51	17	Progress	nein	nein	nein	29.07.2010
52	24	Infektion	ja	nein	nein	17.09.2010
53	153	Progress	ja	nein	nein	26.06.2007
54	131	Infektion	ja	nein	nein	27.04.2009
55			ja	ja	nein	28.10.2016
56	11	cerebrale Ischämie	nein	nein	nein	18.04.2016
57			nein	nein	nein	28.10.2016
58	37	Progress	nein	nein	nein	14.03.2014
59	86	Progress	nein	nein	nein	11.10.2012
60	132	Progress	nein	nein	nein	05.07.2012
61			nein	ja	nein	28.10.2016
62	129	Infektion	nein	nein	nein	20.11.2010
63	242	Progress	ja	leicht	nein	04.06.2012
64	152	Progress	ja	nein	nein	25.12.2011
65			ja	ja	nein	28.10.2016
66			nein	nein	nein	28.10.2016
67			nein	ja	nein	28.10.2016
68	222	Progress	ja	nein	nein	01.05.2016
69	3064	LTFU	nein	ja	17.07.2013	17.07.2013
70	119	Infektion	nein	nein	nein	24.05.2012
71			nein	nein	nein	28.10.2016
72			ja	ja	nein	28.10.2016
73			nein	ja	nein	28.10.2016
74	418	Infektion	nein	ja	nein	21.05.2008
75	70	Infektion	ja	nein	nein	27.11.2007
76	71	LTFU	nein	nein	06.11.2014	06.11.2014
77	1087	Progress	ja	ja	nein	22.05.2010
78			nein	nein	nein	28.10.2016
79			nein	nein	nein	28.10.2016
80	499	Infektion	nein	nein	nein	04.11.2006
81	95	Infektion	nein	nein	nein	11.05.2014
82			nein	nein	nein	28.10.2016
83			ja	nein	nein	28.10.2016
84	258	Progress	nein	nein	nein	09.08.2015
85			nein	nein	nein	28.10.2016
86			nein	nein	nein	28.10.2016
87			nein	ja	nein	28.10.2016
88			nein	nein	nein	28.10.2016
89			nein	nein	nein	28.10.2016
90	75	Infektion	nein	nein	nein	25.08.2010
91	351	intrakranielle Blutung	nein	nein	nein	05.09.2009
92			ja	nein	nein	28.10.2016
93			nein	nein	nein	28.10.2016
94	362	unklar	ja	nein	nein	28.11.2011
95	585	Progress	nein	nein	nein	29.06.2014
96			nein	nein	nein	28.10.2016
97			ja	ja	nein	28.10.2016
98	316	Infektion	ja	ja	nein	22.05.2012
99			nein	nein	nein	28.10.2016
100			nein	nein	nein	28.10.2016
101	297	Infektion	nein	nein	nein	11.07.2014
102	88	Infektion	ja	nein	nein	10.11.2015
103			nein	nein	nein	28.10.2016
104	235	Progress	nein	nein	nein	07.12.2014
105	236	unklar	ja	nein	nein	26.12.2011
106	534	Infektion	nein	nein	nein	15.02.2013
107			nein	nein	nein	28.10.2016
108	879	Rezidiv	nein	nein	19.01.2013	19.01.2013
109			nein	nein	nein	28.10.2016
110			nein	nein	nein	28.10.2016
111	113	aGvHD Darm	ja	nein	nein	13.07.2011
112	552	Infektion	ja	ja	nein	20.09.2016
113			nein	ja	nein	28.10.2016
114			ja	ja	nein	28.10.2016
115	128	Infektion	nein	nein	nein	27.03.2013
116	1796	Infektion	nein	ja	nein	25.08.2015
117			nein	ja	nein	28.10.2016
118	232	Progress	nein	nein	nein	15.09.2010



ID	Tag nach 1.DLI (Tod)	Todesursache	aGVHD	cGVHD	Lost to follow-up? (letzter Termin)	letzter Termin (Tod, Beobachtungsende, LTFU)
119	9	Infektion	nein	nein	nein	20.11.2015
120	142	Infektion	nein	nein	nein	10.01.2015
121			ja	ja	nein	28.10.2016
122	2103	unklar	nein	ja	nein	08.06.2013
123	66	Infektion	nein	nein	nein	03.11.2006
124			nein	nein	nein	28.10.2016
125			ja	nein	nein	28.10.2016
126	545	Progress	nein	nein	nein	22.09.2010
127	761	Rezidiv	nein	ja	nein	15.08.2016
128	88	Progress	ja	nein	nein	02.02.2016
129			nein	nein	nein	28.10.2016
130	941	unklar	nein	nein	nein	01.09.2007
131			nein	nein	nein	28.10.2016
132	272	Progress	nein	nein	nein	01.03.2006
133			nein	ja	nein	28.10.2016
134	1490	Infektion	ja	nein	nein	05.01.2016
135			ja	ja	nein	28.10.2016
136	148	LTFU	nein	nein	04.08.2015	04.08.2015
137			nein	nein	nein	28.10.2016
138	1935	Infektion	ja	ja	nein	19.05.2013
139	139	Rezidiv	nein	nein	nein	02.01.2012
140	92	cerebraler Infarkt	leicht	nein	nein	13.05.2010
141	95	Infektion	nein	nein	nein	28.04.2015
142			ja	nein	nein	28.10.2016
143	1046	Infektion	nein	nein	04.07.2014	04.07.2014
144	1405	Infektion	nein	ja	nein	02.03.2015
145	48	Infektion	nein	nein	nein	01.09.2009
146			nein	ja	nein	28.10.2016
147			ja	ja	nein	28.10.2016
148	1273	Progress	leicht	nein	nein	09.03.2016
149			nein	nein	nein	28.10.2016
150			nein	nein	nein	28.10.2016
151	154	Progress	nein	nein	nein	11.09.2015
152			nein	nein	nein	28.10.2016
153			nein	ja	nein	28.10.2016

## 11.Literaturverzeichnis

---

- 1.Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007;109(9):3658-66.
- 2.Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhauser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(10):579-90.
- 3.M.Stelljes CS, H.-J.Kolb, D.Bunjes, R.G.Meyer, W.Bethge. Konditionierung. In: al. e, editor. 1. Aufl. ed. Köln: In: Herr, Wolfgang Hrsg. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. Deutscher Ärzte Verlag.; 2015. p. 75 - 87.
- 4.Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *The New England journal of medicine*. 2007;357(15):1472-5.
- 5.Thomas ED. Landmarks in the development of hematopoietic cell transplantation. *World journal of surgery*. 2000;24(7):815-8.
- 6.Bornhauser M, Kienast J, Trenschele R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):1035-44.
- 7.Porter DL, Antin JH. Donor leukocyte infusions in myeloid malignancies: new strategies. *Best practice & research Clinical haematology*. 2006;19(4):737-55.
- 8.Loren AW, Porter DL. Donor leukocyte infusions after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Current opinion in oncology*. 2006;18(2):107-14.
- 9.Collins RH, Jr., Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giral S, Champlin R, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic

bone marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(2):433-44.

10. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, Del Poeta G, Sconocchia G, Lo-Coco F, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;119(2):332-41.

11. Yan CH, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Liu YR, Chen H, et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;119(14):3256-62.

12. Wang Y, Liu DH, Fan ZP, Sun J, Wu XJ, Ma X, et al. Prevention of relapse using DLI can increase survival following HLA-identical transplantation in patients with advanced-stage acute leukemia: a multi-center study. *Clinical transplantation*. 2012;26(4):635-43.

13. Broen K, Greupink-Draaisma A, Fredrix H, Schaap N, Dolstra H. Induction of multiple myeloma-reactive T cells during post-transplantation immunotherapy with donor lymphocytes and recipient DCs. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(9):1229-34.

14. D. Schnerch RW, M. Engelhardt. Hämatologische Stammzellen und Stammzelltechnologie. In: Mertelsmann R, Berger DP, editors. *Das rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie*. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Landsberg am Lech 2017. p. 484 - 8.

15. Sawai CM, Babovic S, Upadhaya S, Knapp D, Lavin Y, Lau CM, et al. Hematopoietic Stem Cells Are the Major Source of Multilineage Hematopoiesis in Adult Animals. *Immunity*. 2016;45(3):597-609.

16. Till JE, McCulloch EA, Siminovitch L. A STOCHASTIC MODEL OF STEM CELL PROLIFERATION, BASED ON THE GROWTH OF SPLEEN COLONY-FORMING CELLS. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1964;51(1):29-36.

- 17.Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood cells*. 1978;4(1-2):7-25.
- 18.Ostendorf PC. Hämatologie, Onkologie : mit 434 Tabellen und 36 Therapieschemata. In: Ostendorf PC, editor. München u.a.1997.
- 19.Wuchter P. Molibisierung und Charakterisierung. In: Ho AD, editor. 1. Aufl. ed. Köln: In: Herr, Wolfgang Hrsg. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. Deutscher Ärzte Verlag.; 2015. p. 3 - 5.
- 20.J.Dengler PD. Bildung, Aufbau, Funktion und Kinetik hämatopoetischer Zellen. In: Kiefel V, editor. Transfusionsmedizin und Immunhämatologie : Grundlagen - Therapie - Methodik. 4th ed. 2011 ed. Berlin, Heidelberg2011. p. 17 - 34.
- 21.Fauser AA. Stammzellsystem. In: Ostendorf PC, editor. Hämatologie, Onkologie : mit 434 Tabellen und 36 Therapieschemata. München u.a.1997. p. 1-9.
- 22.Civin CI, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH. Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 1984;133(1):157-65.
- 23.Cottler-Fox MH, Lapidot T, Petit I, Kollet O, DiPersio JF, Link D, et al. Stem cell mobilization. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2003:419-37.
- 24.Ehninger G. Geschichte und Entwicklung. In: Herr W, editor. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 55 - 9.
- 25.P.C. Ostendorf UWS, A.R. Zander. Knochenmarktransplantation. In: Ostendorf PC, editor. Hämatologie, Onkologie : mit 434 Tabellen und 36 Therapieschemata. München u.a.1997. p. 222 - 37.
- 26.M.Kleber RW, C.Waller, M.Engelhardt. Autologe Stammzelltransplantation. In: Mertelsmann R, Berger DP, editors. Das rote Buch : Hämatologie und internistische

Onkologie. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Landsberg am Lech 2017. p. 489 - 94.

27. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(21):3918-27.

28. Magni M, Di Nicola M, Devizzi L, Matteucci P, Lombardi F, Gandola L, et al. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood*. 2000;96(3):864-9.

29. Schmitz N. Rationale, Überblick. In: Herr W, editor. *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln 2015. p. 35 - 7.

30. Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(5):371-80.

31. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*. 2008;112(12):4371-83.

32. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555-62.

33. R. Zeiser RM, H. Bertz, J. Finke. Allogene Stammzelltransplantation. In: Mertelsmann R, Berger DP, editors. *Das rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie*. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Landsberg am Lech 2017. p. 495-502.

34. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 1957;257(11):491-6.

35. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *The Journal of clinical investigation*. 1959;38:1709-16.
36. Billingham RE, Brent L. Acquired tolerance in newborn mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1957;69(4):678-80.
37. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *The New England journal of medicine*. 1979;301(11):597-9.
38. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides medical journal*. 2014;5(4):e0028.
39. Stammzelltransplantationen DDRf. DRST Jahresbericht 2016 2016 [cited 2018 27.06.2018]. Available from: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>.
40. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *The New England journal of medicine*. 2012;367(16):1487-96.
41. Holig K, Kramer M, Kroschinsky F, Bornhauser M, Mengling T, Schmidt AH, et al. 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*. 2009;114(18):3757-63.
42. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *The New England journal of medicine*. 2001;344(3):175-81.
43. Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, Nagler A, Gluckman E, Clark P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a

randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone marrow transplantation. 1998;21(10):995-1003.

44. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(3):537-46.

45. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, Piemontese S, Arcese W, Bacigalupo A, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. Leukemia. 2015;29(9):1891-900.

46. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. The New England journal of medicine. 2004;351(22):2276-85.

47. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. The New England journal of medicine. 2004;351(22):2265-75.

48. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone marrow transplantation. 2010;45(2):219-34.

49. T. Jöckel HB, K. Heining-Mikesch, M. Lübbert. Akute myeloische Leukämie (AML). In: Mertelsmann R, Berger DP, editors. Das rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Landsberg am Lech 2017. p. 636-45.

50. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-87.

51. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. Lancet (London, England). 2013;381(9865):484-95.
52. Leukämien K. AML Epidemiologie [Hehn Informationszentrum am 15.09.2014, letzte Änderung 10.03.2015] 2015 [Available from: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/epidemiologie/>].
53. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
54. DAG-KBT Prof. Dr. med. Dietrich W. Beelen EPDmMB, Dresden; Prof., Dr. med. Peter Dreger HPDmHE, Würzburg; Prof. Dr. med. Nicolaus, Kröger HPDmJRP, M.S., Basel; Prof. Dr. med. Robert Zeiser,, Freiburg. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation [Version 1, Stand Juni 2016] 2016 [07.07.2018]. Available from: [https://dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04\\_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf).
55. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Rocha V, Apperley J, Frauendorfer K, et al. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. Bone marrow transplantation. 2009;43:275.
56. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Greinix H, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(3):444-53.
57. Christoph Röllig DWB, Jan Braess, Richard Greil, Dietger Niederwieser, Jakob Passweg, Dirk Reinhardt, Richard F. Schlenk. Akute Myeloische Leukämie (AML) [ONKOPEDIA Leitlinie]. April 2018.
58. Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis.



Presented in part at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1-5, 2000, San Francisco, CA (abstract 2334). 2002;99(12):4326-35.

59. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1909-18.

60. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, Amler S, Sauerland MC, Görlich D, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128(5):686-98.

61. Wander SA, Levis MJ, Fathi AT. The evolving role of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: quizartinib and beyond. *Therapeutic advances in hematology*. 2014;5(3):65-77.

62. R. Wäsch ML. Akute lymphatische Leukämie (ALL). In: Mertelsmann R, Berger DP, editors. *Das rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie*. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Landsberg am Lech 2017. p. 621 - 35.

63. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in hematology*. 2009;46(1):64-75.

64. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;120(9):1868-76.

65. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(10):2032-41.

66. H. Becker BHR, M. Lübbert. Myelodysplastische Syndrome (MDS). In: Mertelsmann R, Berger DP, editors. *Das rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie*. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Landsberg am Lech 2017. p. 646-52.

67. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leukemia research*. 2011;35(12):1591-6.
68. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Fonatsch C, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia*. 2005;19:2223.
69. Wetzko K, Platzbecker U. Transplants in myelodysplastic syndromes. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2014;28(6):1011-22.
70. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Perez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579-85.
71. Kroger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hubel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(19):2157-64.
72. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischler J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5675-87.
73. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
74. C.F. Waller. Myeloproliferative Neoplasien (MPN). In: Mertelsmann R, Berger DP, editors. *Das rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie*. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Landsberg am Lech 2017. p. 653-5.

75. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-69.
76. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kroger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v85-99.
77. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(4):392-7.
78. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(3):358-67.
79. Kroger N, Mesa RA. Choosing between stem cell therapy and drugs in myelofibrosis. *Leukemia*. 2008;22(3):474-86.
80. Lymphome KM. Informationen zur Krankheit, WHO-Klassifikation 2018 [18.07.2018]. Available from: <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/PathologieUndKlassifikation/WHOKlassifikation/index.jsp>.
81. B.Glaß JB, M.Wilhelm, J.Finke, G.Illerhaus, K.Hübel, A.Engert. Lymphome. In: Herr W, editor. *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 271-87.
82. M.Engelhardt RW. Multiples Myelom. In: Mertelsmann R, Berger DP, editors. *Das rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie*. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Landsberg am Lech2017. p. 749-57.

83. Rosiñol L, Jiménez R, Rovira M, Martínez C, Fernández-Avilés F, Marín P, et al. Allogeneic hematopoietic SCT in multiple myeloma: long-term results from a single institution. *Bone marrow transplantation*. 2015;50:658.
84. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113(26):6522-7.
85. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2009;147(1):43-70.
86. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(8):1037-56.
87. Deutschland ZZK-R. Deutsche Standards für die nicht-verwandte Blutstammzellspende [Version 11, last update: 05.10.2017] 05.10.2017 [Available from: [https://www.zkrd.de/de/\\_pdf/ZKRD\\_Standards-V11\\_deutsch.pdf](https://www.zkrd.de/de/_pdf/ZKRD_Standards-V11_deutsch.pdf)].
88. Barrett AJ, Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert review of hematology*. 2010;3(4):429-41.
89. Ossenkopp GJ, Janssen JJWM, van de Loosdrecht AA. Risk factors for relapse after allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016;101(1):20-5.
90. Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger HPDmAB, Marburg; Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser, Leipzig; Prof. Dr. med. Christoph Schmid, Augsburg; Prof. Dr. med. Gerald Wulf, Göttingen. DAG-KBT Leitlinie zur Konditionierung nach allogener Stammzelltransplantation 2016 [updated Juni 2016/06.08.2018]. Version 1: [Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-07\\_Konditionierung.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-07_Konditionierung.pdf)].
91. Wandt H. Transfusionstherapie. In: Herr W, editor. *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln 2015. p. 173 - 5.

- 92.A. Schmeier-Jürchott RS, M. Schleuning. Medikamentöse Immunsuppression. In: Herr W, editor. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 86 - 91.
93. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(9):855-64.
94. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, Dueckers G, Handgretinger R, Lang P, et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1696-705.
95. Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1011-6.
96. DAG-KBT Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser DPDmWB, Tübingen; Prof. Dr. med. Hermann Einsele WPDmGK, Düsseldorf; Prof. Dr. med., Nicolaus Kröger HPDmSM, Würzburg; Dr. Dr. med. Carlheinz Müller, Ulm; PD Dr. med. Joannis Mytilineos UPDmHO, Essen; Dr. rer. nat., Constanze Schönemann B. Spenderauswahl zur Allogenen Stammzelltransplantation [Version 1, letztes update Juni 2016] 2016 [19.07.2018]. Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-05\\_Spenderauswahl%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-05_Spenderauswahl%20zur%20allogenen%20SZT.pdf).
97. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, Gooley T, Radich J, Malkki M, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2004;104(9):2976-80.
98. L.Houet JF. MHC und HLA-System. In: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R, editors. *Das Rote Buch : Hämatologie und internistische Onkologie*. 5., überarb. und erw. Aufl. ed. Heidelberg u.a.2014. p. 112 - 5.

99. R.Waßmuth HO. HLA. In: Herr W, editor. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 63 - 5.
- 100.Patriarca F, Luznik L, Medeot M, Zecca M, Bacigalupo A, Di Bartolomeo P, et al. Experts' considerations on HLA-haploidentical stem cell transplantation. *European Journal of Haematology*. 2014;93(3):187-97.
- 101.Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon J-D, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(4):366-74.
102. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(12):1628-33.
- 103.Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED. Long-term follow-Up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood*. 1998;92(4):1455-6.
- 104.Jamieson CH, Amylon MD, Wong RM, Blume KG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Experimental hematology*. 2003;31(10):981-6.
- 105.Ballen KK, Colvin G, Porter D, Quesenberry PJ. Low dose total body irradiation followed by allogeneic lymphocyte infusion for refractory hematologic malignancy--an updated review. *Leukemia & lymphoma*. 2004;45(5):905-10.
- 106.Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(12):945-56.

107. Hans-Jochem Kolb CS. Neue Ansätze in der Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2005 des Helmholtz-Zentrum München. 2005.
108. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, et al. 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*. 2006;108(3):836.
109. Kotzerke J, Bunjes D, Scheinberg DA. Radioimmunoconjugates in acute leukemia treatment: the future is radiant. *Bone marrow transplantation*. 2005;36(12):1021-6.
110. D'Souza A FC. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2017 2017 [04.08.2018]. Available from: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>.
111. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2230-9.
112. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(22):2091-101.
113. Prof. Dr. med. Dietrich W. Beelen EPDmWB, Tübingen; Dr. med., Arne Brecht WDrMHB, Hamburg; Dr. med. Irina Burlakova, Wiesbaden; Prof., Dr. med. Nicolaus Kröger HPDrMCL, Hamburg; Dr. med. Andrea, Petermann-Meyer ADpFS-K, Hamburg; PD Dr. med. Gernot, Stuhler WPDmDW, Bonn. DAG-KBT Leitlinie Akute Komplikationen und support. Maßnahmen (mit Ausnahme von Infektionen und GvHD) 2016 [updated Juni 2016 06.08.2018]. Version 1:[Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-08\\_Akute%20Komplikationen%20und%20supp.%20Massnahmen.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-08_Akute%20Komplikationen%20und%20supp.%20Massnahmen.pdf)].

114. H.G.Sayer. Organspezifische Komplikationen. In: Herr W, editor. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 162 - 5.
115. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet (London, England). 2009;373(9674):1550-61.
- 116.S.Leroux AJU. Infektiologie. In: Herr W, editor. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 166 - 71.
117. A.Gerbitz JW. Immunrekonstitution. In: Herr W, editor. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 152-6.
- 118.Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;1:Cd004386.
- 119.Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. Blood. 2006;107(5):1800-5.
- 120.van Esser JW, Niesters HG, van der Holt B, Meijer E, Osterhaus AD, Gratama JW, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;99(12):4364-9.
- 121.Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012;18 Suppl 7:1-8.



122. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(10):Cd005590.

123. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009;113(5):1175-83.

124. Kolb HJ, Schmid C, Barrett AJ, Schendel DJ. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. Blood. 2004;103(3):767-76.

125. U. Platzbecker H-JD. Transplantatversagen, Krankheitsrezidiv, Zweittransplantation. In: Herr W, editor. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln 2015. p. 196 - 9.

126. Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, Cella DF, Beaumont JL, Brady MJ, et al. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(3):599-608.

127. Humphreys CT, Tallman B, Altmaier EM, Barnette V. Sexual functioning in patients undergoing bone marrow transplantation: a longitudinal study. Bone marrow transplantation. 2007;39(8):491-6.

128. Prof. Dr. med. Robert Zeiser FPDmPB, Frankfurt; Prof. Dr. med. Dietrich Beelen, Essen; Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, Tübingen; Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser, Dresden; Prof. Dr. med. Andreas Burchert, Marburg; Dr. med. Maximilian Christopeit, Hamburg; Prof. Dr. med. Peter Dreger, Heidelberg; Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg; Prof. Dr. med. Jürgen Finke, Freiburg; Prof. Dr. med. Guido Kobbe, Düsseldorf; Prof. Dr. med. Roland Meisel, Düsseldorf; PD Dr. med. Antonia Müller, Zürich; Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker, Dresden; Prof. Dr. med. Martin Sauer, Hannover; Prof. Dr. med. Christoph Schmid, Augsburg; Prof. Dr. med. Matthias Stelljes, Münster; PD Dr. med. Brigitte Strahm, Freiburg; Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg; PD Dr. med. Lutz P. Müller, Halle. DAG-KBT Leitlinie zur Prävention und Behandlung von Rezidiven nach allogener Stammzelltransplantation [Version 1, last Update Januar 2018] Januar 2018 [04.08.2018]. Available from:

file:///C:/Users/Jula/Documents/Uni/Doktorarbeit/Literatur/DAG-KBT%20Leitlinien\_Kap-12\_Pra%CC%88vention%20und%20Behandlung%20von%20Rezidiven%20nach%20allogener%20Stammzelltransplantation.pdf.

129. Mielcarek M, Storer BE, Flowers ME, Storb R, Sandmaier BM, Martin PJ. Outcomes among patients with recurrent high-risk hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(10):1160-8.

130. C.Thiede RGM, P.Bader. Chimärismusanalysen. In: Herr W, editor. *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 157 - 61.

131. Prof. Dr. med. Peter Bader FaMPDmMB, Dresden; Dr. med. Ulrich Grigoleit, Würzburg; Prof Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg. . DAG-KBT Leitlinie zum Monitoring nach allogener Stammzelltransplantation – Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) Juni 2016 [05.08.2018]. Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-10\\_Monitoring%20nach%20allogener%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-10_Monitoring%20nach%20allogener%20SZT.pdf).

132.Roux E, Abdi K, Speiser D, Helg C, Chapuis B, Jeannet M, et al. Characterization of mixed chimerism in patients with chronic myeloid leukemia transplanted with T-cell-depleted bone marrow: involvement of different hematologic lineages before and after relapse. *Blood*. 1993;81(1):243-8.

133.Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone marrow transplantation*. 2004;35:107.

134.Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien M-L, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(23):2456-64.

135. Herrera AF, Armand P. Minimal Residual Disease Assessment in Lymphoma: Methods and Applications. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(34):3877-87.
136. Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al. Prognostic Value of Minimal Residual Disease Quantification Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(3):377-84.
137. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(11):1154-61.
138. Craddock C, Nagra S, Peniket A, Brookes C, Buckley L, Nikolousis E, et al. Factors predicting long-term survival after T-cell depleted reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(6):989.
139. Zeidner JF, Zahurak M, Rosner GL, Gocke CD, Jones RJ, Smith BD. The evolution of treatment strategies for patients with chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplant: can tyrosine kinase inhibitors replace donor lymphocyte infusions? *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(1):128-34.
140. Xuan L, Fan Z, Zhang Y, Zhou H, Huang F, Dai M, et al. Sequential intensified conditioning followed by prophylactic DLI could reduce relapse of refractory acute leukemia after allo-HSCT. *Oncotarget*. 2016;7(22):32579-91.
141. Alyea EP, DeAngelo DJ, Moldrem J, Pagel JM, Przepiorka D, Sadelin M, et al. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(8):1037-69.
142. Levine JE, Braun T, Penza SL, Beatty P, Cornetta K, Martino R, et al. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(2):405-12.

143. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, Martin PJ, Mori M, Sanders JE, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Human immunology*. 1990;29(2):79-91.
144. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(4):215-33.
145. Gordon PR, Leimig T, Mueller I, Babarin-Dorner A, Holladay MA, Houston J, et al. A large-scale method for T cell depletion: towards graft engineering of mobilized peripheral blood stem cells. *Bone marrow transplantation*. 2002;30(2):69-74.
146. Wagner JE, Thompson JS, Carter SL, Kernan NA. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multi-centre, randomised phase II-III trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9487):733-41.
147. Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Castellino F, Bonifacio E, et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. *Blood*. 2011;117(14):3921-8.
148. Edinger M, Hoffmann P. Regulatory T cells in stem cell transplantation: strategies and first clinical experiences. *Current Opinion in Immunology*. 2011;23(5):679-84.
149. Novitzky N, Thomas V, du Toit C. Prevention of graft vs. host disease with alemtuzumab 'in the bag' decreases early toxicity of stem cell transplantation and in multiple myeloma is associated with improved long-term outcome. *Cytherapy*. 2008;10(1):45-53.
150. Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, Kandabashi K, Nakagawa M, Sakata-Yanagimoto M, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation*. 2005;79(10):1351-7.

151. Engert A, Gercheva L, Pilipenko G, Robak T, Wu J, Sirard CA, et al. Overall Survival Advantage and Acceptable Safety Profile with Fludarabine In Combination with Alemtuzumab (FluCam) In Previously Treated Patients with Advanced Stage Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2010;116(21):919-.
152. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(6):641-50.
153. Robak T, Lech-Maranda E, Korycka A, Robak E. Purine nucleoside analogs as immunosuppressive and antineoplastic agents: mechanism of action and clinical activity. *Current medicinal chemistry*. 2006;13(26):3165-89.
154. Storb R, Pepe M, Deeg HJ, Anasetti C, Appelbaum FR, Bensinger W, et al. Long-term follow-up of a controlled trial comparing a combination of methotrexate plus cyclosporine with cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients administered HLA-identical marrow grafts for leukemia. *Blood*. 1992;80(2):560-1.
155. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, de Lima MJ, Wei W, Medeot M, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(31):3497-505.
156. Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland K, Morris LE, et al. Calcineurin inhibitor--free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(11):1828-34.
157. Fernandez-Aviles F, Urbano-Ispizua A, Aymerich M, Colomer D, Rovira M, Martinez C, et al. Serial quantification of lymphoid and myeloid mixed chimerism using

multiplex PCR amplification of short tandem repeat-markers predicts graft rejection and relapse, respectively, after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood. *Leukemia*. 2003;17(3):613-20.

158. Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, et al. Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(5):560-5.

159. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best practice & research Clinical haematology*. 2008;21(2):205-22.

160. Meyer RG, Britten CM, Wehler D, Bender K, Hess G, Konur A, et al. Prophylactic transfer of CD8-depleted donor lymphocytes after T-cell-depleted reduced-intensity transplantation. *Blood*. 2007;109(1):374-82.

161. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:35-.

162. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(1):296-307.

163. E. Holler DW. Akute GvHD. In: Herr W, editor. *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln 2015. p. 105 - 10.

164. D. Wolff HTG. Chronische GVHD. In: Herr W, editor. *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln 2015. p. 110 - 7.

165. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hovs J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone marrow transplantation*. 1995;15(6):825-8.

166. Prof. Dr. med. Robert Zeiser\* FPDmPD, Heidelberg; Prof. Dr. med., Jürgen Finke FPDmHG, Graz; Prof. Dr. med. Ernst Holler, Regensburg; Prof. Dr. Dr. med. Thomas Luft HPDmSM, Würzburg; Prof. Dr. med., Christof Scheid KPDmDW, Regensburg. DAG-KBT Leitlinien zur GVHD-Prophylaxe und Therapie [Version 2, last update November 2016] 2016 [02.08.2018]. Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-09\\_GvHD-Prophylaxe%20und%20Therapie.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-09_GvHD-Prophylaxe%20und%20Therapie.pdf).

167. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scime R, Locatelli F, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1998;92(7):2288-93.

168. Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, Bertz H, Lawitschka A, Schleuning M, et al. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(5):767-76.

169. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97(5):1219-26.

170. Detrait MY, Morisset S, Peffault de Latour R, Yakoub-Agha I, Crocchiolo R, Tabrizi R, et al. Pre-transplantation risk factors to develop sclerotic chronic GvHD after allogeneic HSCT: a multicenter retrospective study from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone marrow transplantation*. 2015;50(2):253-8.

171. Mo XD, Xu LP, Zhang XH, Liu DH, Wang Y, Chen H, et al. Chronic GVHD induced GVL effect after unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT for AML and myelodysplastic syndrome. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(1):127-33.

172. Carlens S, Ringden O, Remberger M, Lonnqvist B, Hagglund H, Klaesson S, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone marrow transplantation*. 1998;22(8):755-61.

173. Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ, Holler E, Socie G, Lawitschka A, et al. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(2):167-75.
174. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(12):1611-28.
175. H.-J.Kolb. Donor-Lymphozyten-Infusion. In: Herr W, editor. *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 128 - 34.
176. E.Distler WH. T-Zellen. In: Herr W, editor. *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 118 - 20.
177. Spaapen R, Mutis T. Targeting haematopoietic-specific minor histocompatibility antigens to distinguish graft-versus-tumour effects from graft-versus-host disease. *Best practice & research Clinical haematology*. 2008;21(3):543-57.
178. Ritz J, Schmidt RE, Michon J, Hercend T, Schlossman SF. Characterization of functional surface structures on human natural killer cells. *Advances in immunology*. 1988;42:181-211.
179. Orr MT, Lanier LL. Natural killer cell education and tolerance. *Cell*. 2010;142(6):847-56.
180. Palmer JM, Rajasekaran K, Thakar MS, Malarkannan S. Clinical relevance of natural killer cells following hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Cancer*. 2013;4(1):25-35.
181. Zeis M, Uharek L, Glass B, Gaska T, Steinmann J, Gassmann W, et al. Allogeneic NK cells as potent antileukemic effector cells after allogeneic bone marrow transplantation in mice. *Transplantation*. 1995;59(12):1734-6.



182. L.Uharek. NK-Zellen. In: Herr W, editor. Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 120 - 3.
- 183.Innes AJ, Beattie R, Sergeant R, Damaj G, Foroni L, Marin D, et al. Escalating-dose HLA-mismatched DLI is safe for the treatment of leukaemia relapse following alemtuzumab-based myeloablative allo-SCT. Bone marrow transplantation. 2013;48(10):1324-8.
- 184.Deol A, Lum LG. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. Cancer treatment reviews. 2010;36(7):528-38.
185. Hasskarl J, Zerweck A, Wasch R, Ihorst G, Bertz H, Finke J. Induction of graft versus malignancy effect after unrelated allogeneic PBSCT using donor lymphocyte infusions derived from frozen aliquots of the original graft. Bone marrow transplantation. 2012;47(2):277-82.
186. Abbi KK, Zhu J, Ehmann WC, Epner E, Carraher M, Mierski J, et al. G-CSF mobilized vs conventional donor lymphocytes for therapy of relapse or incomplete engraftment after allogeneic hematopoietic transplantation. Bone marrow transplantation. 2013;48(3):357-62.
- 187.Porter DL, Collins RH, Jr., Shpilberg O, Drobyski WR, Connors JM, Sproles A, et al. Long-term follow-up of patients who achieved complete remission after donor leukocyte infusions. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 1999;5(4):253-61.
188. Tsigotis P, Byrne M, Schmid C, Baron F, Ciceri F, Esteve J, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. Bone marrow transplantation. 2016;51(11):1431-8.
- 189.Miller JS, Warren EH, van den Brink MR, Ritz J, Shlomchik WD, Murphy WJ, et al. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on the Biology Underlying Recurrence of Malignant Disease following

Allogeneic HSCT: Graft-versus-Tumor/Leukemia Reaction. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(5):565-86.

190. Peggs KS, Verfuether S, Pizzey A, Khan N, Guiver M, Moss PA, et al. Adoptive cellular therapy for early cytomegalovirus infection after allogeneic stem-cell transplantation with virus-specific T-cell lines. *The Lancet*. 2003;362(9393):1375-7.

191. E.M.Wagner H-JD. Sekundärmalignome. In: Herr W, editor. *Hämatopoetische Stammzellen : Grundlagen und klinische Einsatzgebiete*. 1. Aufl. ed. Köln2015. p. 200 - 6.

192.Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socie G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(20):4992-5001.

193.Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(5):536-43.

194.Jedlickova Z, Schmid C, Koenecke C, Hertenstein B, Baurmann H, Schwerdtfeger R, et al. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(5):663-7.

195. Mo X-D, Zhang X-H, Xu L-P, Wang Y, Yan C-H, Chen H, et al. Salvage chemotherapy followed by granulocyte colony-stimulating factor-primed donor leukocyte infusion with graft-vs.-host disease control for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prognostic factors and clinical outcomes. *European Journal of Haematology*. 2015;96(3):297-308.

196.Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhauser M, Finke J, Fassas A, et al. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(31):4938-45.

197. Roux C, Tifratene K, Socie G, Galambrun C, Bertrand Y, Riolland F, et al. Outcome after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a study by the societe Francophone de greffe de moelle et de therapie cellulaire (SFGM-TC). *Bone marrow transplantation*. 2017;52(5):678-82.

198. Terwey TH, Hemmati PG, Nagy M, Pfeifer H, Gökbuget N, Brüggemann M, et al. Comparison of Chimerism and Minimal Residual Disease Monitoring for Relapse Prediction after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(10):1522-9.

199. Castagna L, Sarina B, Bramanti S, Perseghin P, Mariotti J, Morabito L. Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016;54(3):345-55.

200. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood*. 1995;86(5):2041-50.

201. Zuckerman T, Katz T, Haddad N, Fineman R, Dann EJ, Avivi I, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia: Risk stratified approach with a long-term follow-up. *American Journal of Hematology*. 2012;87(9):875-9.

202. Kröger N, Holler E, Kobbe G, Bornhäuser M, Schwerdtfeger R, Baurmann H, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114(26):5264.

203. Klyuchnikov E, Holler E, Bornhäuser M, Kobbe G, Nagler A, Shimoni A, et al. Donor lymphocyte infusions and second transplantation as salvage treatment for

relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting. *British journal of haematology*. 2012;159(2):172-81.

204. Krämer I, Stilgenbauer S, Dietrich S, Böttcher S, Zeis M, Stadler M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood*. 2017;130(12):1477.

205. Richardson SE, Khan I, Rawstron A, Sudak J, Edwards N, Verfuert S, et al. Risk-stratified adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2013;160(5):640-8.

206. Peggs KS, Kayani I, Edwards N, Kottaridis P, Goldstone AH, Linch DC, et al. Donor Lymphocyte Infusions Modulate Relapse Risk in Mixed Chimeras and Induce Durable Salvage in Relapsed Patients After T-Cell–Depleted Allogeneic Transplantation for Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(8):971-8.

207. Tsirigotis P, Danylesko I, Gkirkas K, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Stamouli M, et al. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016;51:1313.

208. Ram R, Gooley TA, Maloney DG, Press OW, Pagel JM, Petersdorf SH, et al. Histology and Time to Progression Predict Survival for Lymphoma Recurring after Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(10):1537-45.

209. Doderio A, Spina F, Narni F, Patriarca F, Cavattoni I, Benedetti F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia*. 2011;26:520.

210. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, Oers MHJv, Fibbe W, Russell I, et al. Donor Lymphocyte Infusions for Relapsed Multiple Myeloma After Allogeneic Stem-

Cell Transplantation: Predictive Factors for Response and Long-Term Outcome.  
Journal of Clinical Oncology. 2000;18(16):3031-7.

211. Montefusco V, Spina F, Patriarca F, Offidani M, Bruno B, Montanari M, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Followed by Escalating Donor Lymphocyte Infusions for Patients with Multiple Myeloma Relapsing or Progressing after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(3):424-8.

212. Kröger N, Badbaran A, Lioznov M, Schwarz S, Zeschke S, Hildebrand Y, et al. Post-transplant immunotherapy with donor-lymphocyte infusion and novel agents to upgrade partial into complete and molecular remission in allografted patients with multiple myeloma. *Experimental hematology*. 2009;37(7):791-8.

213. Lewalle P, Triffet A, Delforge A, Crombez P, Selleslag D, De Muynck H, et al. Donor lymphocyte infusions in adult haploidentical transplant: a dose finding study. *Bone marrow transplantation*. 2003;31(1):39-44.

214. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C, Cross NC, Kaeda J, Chase A, et al. Comparison of single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;95(1):67-71.

215. Guglielmi C, Arcese W, Dazzi F, Brand R, Bunjes D, Verdonck LF, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia: prognostic relevance of the initial cell dose. *Blood*. 2002;100(2):397-405.

216. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, Reich L, Collins NH, Boulad F, et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood*. 1995;86(4):1261-8.

217. Giralt S, Hester J, Huh Y, Hirsch-Ginsberg C, Rondon G, Seong D, et al. CD8-depleted donor lymphocyte infusion as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1995;86(11):4337-43.

218. Distler E, Bloetz A, Albrecht J, Asdufan S, Hohberger A, Frey M, et al. Alloreactive and leukemia-reactive T cells are preferentially derived from naive precursors in healthy donors: implications for immunotherapy with memory T cells. *Haematologica*. 2011;96(7):1024-32.
219. Velardi A, Ruggeri L, Mancusi A. Killer-cell immunoglobulin-like receptors reactivity and outcome of stem cell transplant. *Current opinion in hematology*. 2012;19(4):319-23.
220. Miller JS, Soignier Y, Panoskaltzis-Mortari A, McNearney SA, Yun GH, Fautsch SK, et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood*. 2005;105(8):3051-7.
221. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*. 2005;19(11):1912-8.
222. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
223. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
224. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. 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*. 2010;115(9):1703-8.
225. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;35(4):394-401.
226. Roberts KG. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2017;30(3):212-21.

227. Herold T, Schneider S, Metzeler KH, Neumann M, Hartmann L, Roberts KG, et al. Adults with Philadelphia chromosome–like acute lymphoblastic leukemia frequently have *IGH-CRLF2* and *JAK2* mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica*. 2017;102(1):130-8.
228. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
229. Brosius F. SPSS 24 für dummies. für Dummies. 1. Auflage ed. Weinheim 2017. p. 229.
230. Bortz J, Lienert GA, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung : Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben. Springer-Lehrbuch. 3., aktualisierte und bearb. Aufl. ed. Berlin, Heidelberg 2008.
231. Held L, Rufibach K, Seifert B. Analyse von Überlebenszeiten. Medizinische Statistik : Konzepte, Methoden, Anwendungen. München u.a. 2013. p. 225 - 67.
232. Labopin M, Latouche A, Suciú S, Santucci A, Canals C, Iacobelli S, et al. Definitions and evaluation of endpoints following stem cells transplantation- Recommendation from the European group for Blood and Marrow transplantation (EBMT). *CLINT, Work package*. 2009;5.
233. Chua YJ, Sargent D, Cunningham D. Definition of disease-free survival: this is my truth—show me yours. *Annals of Oncology*. 2005;16(11):1719-21.
234. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(10):163-9.
235. Soiffer RJ, Alyea EP, Hochberg E, Wu C, Canning C, Parikh B, et al. Randomized trial of CD8+ T-cell depletion in the prevention of graft-versus-host disease associated with donor lymphocyte infusion. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8(11):625-32.

236. Peggs KS, Thomson K, Hart DP, Geary J, Morris EC, Yong K, et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood*. 2004;103(4):1548-56.

237. Krishnamurthy P, Potter VT, Barber LD, Kulasekararaj AG, Lim ZY, Pearce RM, et al. Outcome of Donor Lymphocyte Infusion after T Cell-depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(4):562-8.



## 12. Danksagung

---

Ich bedanke mich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, meine Dissertation an der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz durchzuführen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meiner Betreuerin für ihre kompetente Unterstützung bei der Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Sie stand mir mit konstruktiver Kritik und gutem Rat zur Seite.

Zudem danke ich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die Beratung bei der statistischen Analyse.

Auch das Stammzelllabor sowie die Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stammzelltransplantations-Ambulanz der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz haben mich in der Datensammlung unterstützt und dafür bedanke ich mich aufrichtig.

Der größte Dank gilt meinen Eltern für ihre ewige Unterstützung, ohne die mein Studium und auch die Realisierung meiner Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt danke ich für die aufbauenden Worte und kritischen Anregungen während der gesamten Zeit der Arbeit.

**13.Lebenslauf**

---