

Aus der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeitergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation bei
Patienten mit *non-de novo* akuter myeloischer Leukämie und
myelodysplastischem Syndrom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Konrad Pfeifer

aus Görlitz

Datum der Promotion: 21.6.2020

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ZUSAMMENFASSUNG.....	6
ABSTRACT	7
1 EINLEITUNG	8
1.1 DIE ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION.....	8
1.1.1 <i>Geschichtlicher Rückblick</i>	8
1.1.2 <i>Grundlegender Ablauf der alloTx</i>	8
1.1.3 <i>Konditionierung</i>	9
1.1.4 <i>Quellen hämatopoetischer Stammzellen</i>	11
1.1.5 <i>Histokompatibilität</i>	12
1.1.6 <i>Die GvHD</i>	13
1.1.7 <i>Spenderlymphozyten-Infusionen (DLI)</i>	16
1.2 DIE <i>NON-DE NOVO</i> AML UND DAS MYELOYDYSPLASTISCHE SYNDROM (MDS)	18
1.2.1 <i>die non-de novo AML</i>	18
1.2.2 <i>Das MDS und die sAML</i>	18
1.2.3 <i>Die tAML</i>	23
2 PATIENTEN UND METHODEN	26
2.1 PATIENTEN	26
2.1.1 <i>Patientencharakteristika</i>	26
2.1.2 <i>Zytogenetisches Risikoprofil</i>	26
2.1.3 <i>Karnofsky-Performance-Scale und HCT-CI</i>	28
2.2 METHODEN	31
2.2.1 <i>Charakteristika und Durchführung der alloTx</i>	31
2.2.2 <i>DLI</i>	32
2.2.3 <i>Datenerhebung</i>	33
2.2.4 <i>Statistische Analyse</i>	33
3 ERGEBNISSE.....	35
3.1 GESAMTERGEBNISSE	35
3.2 ERGEBNISSE DER UNIVARIATANALYSE	38
3.2.1 <i>Einfluss vom Alter</i>	38
3.2.2 <i>Einfluss der Diagnose</i>	38
3.2.3 <i>Einfluss des Knochenmarkblastenanteils</i>	41
3.2.4 <i>Einfluss der Konditionierung</i>	41

3.2.5 Einfluss des zytogenetischen Risikoprofils	44
3.2.6 Einfluss von KPS und HCT-Cl.....	47
3.2.7 Einfluss des Spendertyps.....	50
3.2.8 Einfluss von aGvHD und cGvHD	52
3.2.9 Einfluss der Gabe von DLI.....	55
3.3 ERGEBNISSE DER COX-REGRESSION	57
3.4 ERGEBNISSE DER MULTIVARIATANALYSE	61
4 DISKUSSION.....	63
5 LITERATURVERZEICHNIS	72
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	83
ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	83
LEBENS LAUF	84
DANKSAGUNG.....	85

Abkürzungsverzeichnis

aGvHD	akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (<i>acute Graft-versus-host disease</i>)
alloTx	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
APZ	Antigen-präsentierende Zellen
CBF	<i>Core binding factor</i>
cGvHD	chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (<i>chronic Graft-versus-host disease</i>)
CI	Konfidenzintervall (<i>confidence intervall</i>)
CN	zytogenetisch normal (<i>cytogenetically normal</i>)
CR	komplette Remission (<i>complete remission</i>)
DFS	Rezidiv-freies-Überleben (<i>disease free survival</i>)
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
DRI	Disease risk index
EB	Blastenexzess (<i>excess of blasts</i>)
EPO	Erythropoetin
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (<i>granulocyte-colony-stimulating factor</i>)
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (<i>Graft-versus-host disease</i>)
GvL-Effekt	Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (<i>Graft-versus-leukemia effect</i>)
HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i>
HLA	<i>human-leukocyte-antigen</i>
RIL-2	Interleukin-2
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System - Revised</i>
i.v.	intravenös
KI	kumulative Inzidenz
KI-NRM	kumulative Inzidenz der Nicht-Rezidiv-Mortalität

KI-Rez	kumulative Inzidenz der Rezidive
KPS	<i>Karnofsky-Performance-Scale</i>
MAC	myeloablative Konditionierung (<i>myeloablative conditioning</i>)
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MHC-Komplex	<i>major-histo-compatibility-complex</i>
MK-	Monosomaler Karyotyp -
MK+	Monosomaler Karyotyp +
MLD	multilineare Dysplasie (<i>multi lineage dysplasia</i>)
MRD	<i>minimal residual disease</i>
MTX	Methotrexat
NRM	nicht-Rezidiv-Mortalität (<i>non-relapse-mortality</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
p.o.	per os (orale Gabe)
PSCT	peripheres Stammzelltransplantat (<i>peripheral stem cell transplant</i>)
RA	refraktäre Anämie
RAEB	refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten
RCMD	refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie
RIC	Dosis-reduzierte Konditionierung (<i>reduced intensity conditioning</i>)
RR	relatives Risiko
RR _{OS}	relatives Risiko für das Gesamtüberleben
sAML	sekundäre akute myeloische Leukämie
SLD	singuläre Dysplasie (<i>single lineage dysplasia</i>)
tAML	Therapie-assoziierte akute myeloische Leukämie
Treg	regulatorische T-Zellen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

Zusammenfassung

Einleitung: Die allogene Stammzelltransplantation (alloTx) gilt als kurativer Behandlungsansatz für Patienten mit *non-de novo* akuter myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom (MDS). Die Anzahl klinischer Studien mit Analysen zu den Langzeitergebnissen der alloTx in diesem Kontext ist jedoch weiterhin sehr begrenzt. Die vorliegende Arbeit untersucht daher die Langzeitergebnisse der alloTx bei Patienten mit *non-de novo* AML oder MDS und analysiert die prognostische bzw. prädiktive Relevanz verschiedener klinischer Parameter.

Patienten und Methoden: Es wurden die Daten von 268 Patienten mit *non-de novo* AML oder MDS, die an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin von 1995 bis 2015 allogene stammzelltransplantiert wurden, retrospektiv ausgewertet. Für die Ermittlung des Gesamtüberlebens (*overall survival* - OS) und des Rezidiv-freien Überlebens (*disease free survival* - DFS) diente das Kaplan-Meier-Verfahren. Die Ermittlung der kumulativen Inzidenz der Rezidive (KI-Rez) und der Nicht-Rezidiv-Mortalität (KI-NRM) erfolgte mittels *cumulative incidence*-Verfahren. Die Durchführung der Uni- und Multivariatanalysen erfolgte mit Hilfe von COX-Regressionsmodellen.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der Gesamtkohorte 5 Jahre nach alloTx sind: OS: 42,8%, DFS: 41,0%, KI-Rez: 33,2% und KI-NRM: 27,2%. Zehn Jahre nach alloTx beträgt das OS 35,3%, das DFS 33,2%, die KI-Rez 35,5% und die KI-NRM 32,6%. Mit einem statistisch signifikant reduzierten OS ($p < 0,05$) assoziiert sind höheres Patientenalter (hazard ratio (RR)_{OS} = 1,78), die Diagnose sAML bzw. tAML im Vergleich zu MDS (RR_{OS} = 2,12 bzw. 1,86), Dosis-reduzierte Konditionierung (*reduced intensity conditioning* - RIC) gegenüber myeloablativer Konditionierung (*myeloablative conditioning* - MAC) (RR_{OS} = 2,13), ein monosomaler Karyotyp (RR_{OS} = 2,24), ein hoher *disease-risk index* (DRI) (RR_{OS} = 2,51), ein Komorbiditätsindex > 3 (RR_{OS} = 2,08) und ein Blastenanteil von $> 20\%$ im Knochenmark zum Zeitpunkt der Transplantation (RR_{OS} = 2,20). Mit einem signifikant höheren OS ($p < 0,05$) verbunden sind das Auftreten einer akuten bzw. einer chronischen Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (*graft-versus-host disease* - GvHD) (RR_{OS} = 0,66 bzw. 0,33) sowie die präemptive/prophylaktische Gabe von Spenderlymphozyten (*donor lymphocyte infusion* - DLI) (RR_{OS} = 0,50).

Diskussion: Mit einem OS von 35% nach 10 Jahren zeigt die alloTx insgesamt gute Ergebnisse. Dabei ist ihr Erfolg abhängig von verschiedenen klinischen Faktoren wie Alter, Zytogenetik und Komorbiditäten, was eine sorgfältige Abwägung dieser Risiken notwendig macht. Durch dosisreduzierte Konditionierungsverfahren stellt die alloTx auch für ältere Patienten mit Begleiterkrankungen eine wichtige Therapieoption dar. Besonders das Auftreten einer cGvHD hat einen positiven Einfluss auf das OS. Als ursächlich hierfür wird der protektive *Graft-versus-Leukemia* (GvL) Effekt angesehen. Ein vielversprechender Ansatz zur Verbesserung des OS könnte daher die präemptive bzw. prophylaktische Gabe von DLI sein.

Abstract

Introduction: Today, allogeneic stem cell transplantation is still regarded as the only curative therapeutic option for hematologic malignancies like *non-de novo* acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. However, data regarding the long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in these diseases remain limited. The present study examines the long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in the above-mentioned conditions and reviews the prognostic and predictive influence of different clinical parameters.

Patients and methods: Data of 268 patients, transplanted at the Department of Hematology, Oncology and Tumorimmunology of Charité – Universitätsmedizin Berlin from 1995 to 2015, were retrospectively analyzed. The Kaplan-Meier-method was applied for the assessment of overall survival and disease free survival. Relapse and non-relapse mortality rates were examined using the cumulative incidence-method. Univariate and multivariate analyses were performed using COX regression models.

Results: Five years after transplantation, the outcome of the entire cohort is: OS: 42.8%, DFS: 41.0%, KI-Rez: 33.2%, and KI-NRM: 27.2%. Ten years after transplantation, the outcome is: OS: 35.3%, DFS: 33.2%, KI-Rez: 35.5%, and KI-NRM: 32.6%. The following clinical characteristics are associated with a significantly reduced OS ($p < 0.05$): older patient age ($RR_{OS} = 1.78$), patients diagnosed with sAML or tAML as compared to MDS ($RR_{OS} = 2.12$ and 1.86), RIC compared to MAC ($RR_{OS} = 2.13$), monosomal karyotype ($RR_{OS} = 2.24$), a high DRI ($RR_{OS} = 2.51$), a hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) > 3 ($RR_{OS} = 2.08$) and a bone marrow blast count of $> 20\%$ at the time of transplantation ($RR_{OS} = 2.20$). The occurrence of acute or chronic GvHD after transplantation ($RR_{OS} = 0.66$ and 0.33) and the preemptive/prophylactic administration of DLI ($RR_{OS} = 0.50$) were associated with a significantly higher OS ($p < 0.05$).

Discussion: With an OS of 35% at 10 years after transplantation, alloTx shows good overall results. However, successful therapy significantly depends on several factors like age, cytogenetics and comorbidities. Therefore, detailed risk assessment before treatment is required. By using dose reduced conditioning regimes, alloTx became an option for elderly patients with clinically relevant comorbidities. Especially cGvHD after alloTx is associated with an elevated OS, which is most likely due to the protective graft-versus-leukemia effect. Therefore, a promising approach for further improving survival might be the preemptive/prophylactic administration of DLI in appropriate patients.

1 Einleitung

1.1 Die allogene Stammzelltransplantation

1.1.1 Geschichtlicher Rückblick

Die allogene Stammzelltransplantation (alloTx), also die Übertragung hämatopoetischer Stammzellen eines Spenders auf einen Empfänger, ist ein etabliertes Verfahren mit kurativem Ansatz zur Therapie von vorwiegend malignen hämatologischen Erkrankungen. Sie geht auf Beobachtungen an Mäusen in den späten 1940er Jahre zurück, bei denen Forscher feststellten, dass Mäuse eine tödliche Strahlendosis überleben konnten, wenn sie eine Knochenmarktransplantation erhielten [1]. Auf dieses Phänomen wurden Hämatologen und Onkologen aufmerksam, die darin eine Möglichkeit sahen, bisher tödliche Dosen an Strahlen- und Chemotherapien für die Heilung maligner Erkrankungen einzusetzen. Allerdings stellte sich nach ersten Heilversuchen an Menschen in den sechziger Jahren zunächst Ernüchterung ein: Kaum ein Patient überlebte die Transplantation allogener hämatologischer Stammzellen. Grund dafür waren vor allem schwere, unkontrollierbare Transplantatabstoßungen und Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen (*Graft-versus-host disease* - GvHD). Es sollte noch einige Jahrzehnte dauern, bis die zugrundeliegenden Pathomechanismen und die nötigen supportiven Therapien soweit erforscht waren, dass sich die alloTx von einem experimentellen Ansatz zu einem etablierten Verfahren entwickeln konnte [1].

1.1.2 Grundlegender Ablauf der alloTx

Die alloTx kann in drei Phasen unterteilt werden: Erstens die Konditionierung, während der dem Patienten u.a. eine Chemo- bzw. Strahlentherapie verabreicht wird und die der Vorbereitung des Patienten auf die Transplantation dient. Darauf folgt zweitens die eigentliche alloTx mit der Transfusion der Spenderstammzellen und das anschließende Anwachsen des Transplantats (engl. *engraftment*). Dies dauert meist einige Wochen, während derer der Patient kein voll funktionsfähiges Immunsystem besitzt und daher anfällig für verschiedene Infektionen ist. Zuletzt schließt sich drittens die Rekonstitution des Immunsystems des Patienten an (einen Überblick bietet Abbildung 1 auf Seite 9). Insbesondere bei malignen hämatologischen Hochrisiko-Erkrankungen ist die alloTx

meist die einzige kurative Option. Ein langfristiges Überleben mit dauerhafter Kontrolle der Grunderkrankung gelingt jedoch nur bei einem Teil der Patienten. Ursachen dafür sind zum einen immer noch hohe Rezidivraten der Grunderkrankung insbesondere im ersten Jahr nach alloTx, und zum anderen Therapie-assoziierte Komplikationen wie toxische Schäden durch die Konditionierung, schwere Infektionen aufgrund der Immunsuppression und unkontrollierbare Verläufe der GvHD [2].

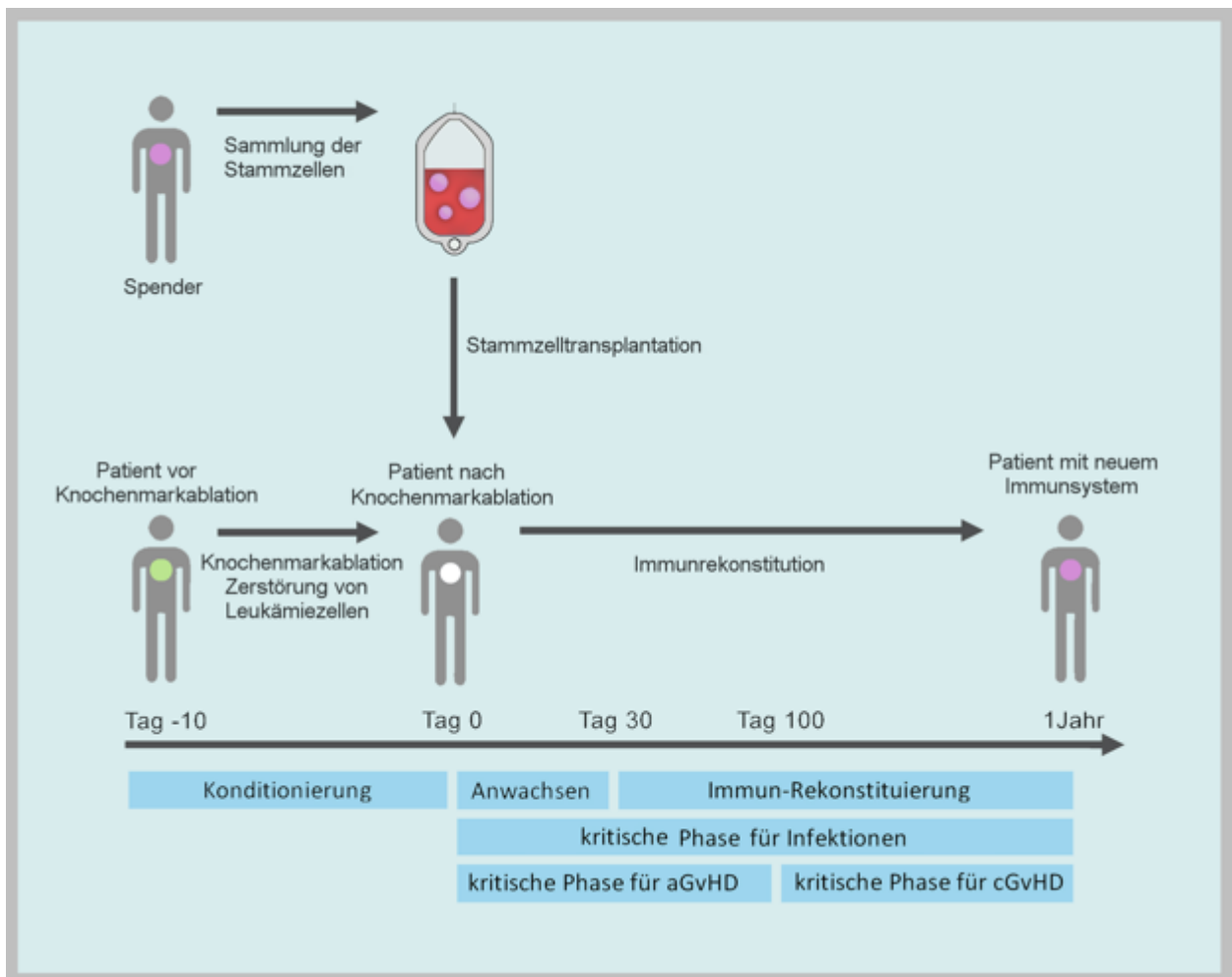


Abbildung 1: Schematischer Ablauf einer klassischen alloTx mit myeloablativer Konditionierung. Dargestellt sind die unterschiedlichen Phasen der alloTx (Konditionierung, Anwachsen und Immunrekonstituierung) und die jeweils typischen Komplikationen der einzelnen Phasen.

1.1.3 Konditionierung

Die Konditionierung ist ein elementarer Bestandteil der alloTx und dient der Vorbereitung des Patienten auf die eigentliche Transplantation der Spenderstammzellen. Dabei spielen drei Aspekte eine besondere Rolle:

1. Die Schaffung von Raum für die Spenderzellen. Durch Eliminierung eines Großteils der Zellen im Knochenmark soll den Spenderstammzellen genügend Raum zum Anwachsen gegeben werden.
2. Die Eliminierung maligner Zellen. Durch hohe Dosen an Strahlung und/oder Chemotherapeutika wird versucht, möglichst alle Zellen der malignen Erkrankung zu eliminieren.
3. Immunsuppression. Durch die Suppression des Immunsystems des Empfängers soll die Abstoßung des Transplantats verhindert werden [3].

Die derzeit gängigsten Konditionierungsverfahren lassen sich in drei Hauptgruppen einteilen [4]: Die myeloablative Konditionierung (*myeloablative conditioning* - MAC - siehe auch Abbildung 1 auf Seite 9), die Konditionierung mit reduzierter Intensität (*reduced intensity conditioning* - RIC) und die Konditionierung mit minimaler Intensität (*minimal intensity conditioning* - MIC). Das klassische Konditionierungsverfahren ist dabei die myeloablative Konditionierung. Hierbei werden meist mit Hilfe einer Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) und der Gabe von Cyclophosphamid nahezu sämtliche hämatologischen Stammzellen des Knochenmarks eliminiert. Das Verfahren geht mit einer irreversiblen Knochenmarksuppression einher, das blutbildende System des Empfängers wird zerstört und der Patient ist auf die Blutbildung der Spenderstammzellen angewiesen. Bis zum Anwachsen der Spenderstammzellen benötigt der Patient die supportive Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Die MAC-Konditionierung geht mit einem entsprechend hohen Risiko für Infektionen und toxische Organschäden einher und kommt deshalb nur für jüngere Patienten ohne relevante Komorbiditäten in Betracht [5].

Neuere Verfahren sind die Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) und minimaler Intensität (MIC). Aufgrund niedrigerer Zytostatikadosen kommt es nur zu einer reversiblen Myelosuppression. Daher haben Patienten nach RIC-Konditionierung im Anschluss an die alloTx in aller Regel einen sog. gemischten Chimärismus: Die Blutbildung erfolgt also anteilig aus verbliebenen eigenen Stammzellen und aus Spenderstammzellen. Außerdem sind die toxischen Schädigungen durch die Konditionierung aufgrund der deutlich niedrigeren Dosen von Chemotherapeutika bzw. Bestrahlung vergleichsweise niedrig [6]. Typische RIC-Konditionierungsregime beinhalten bspw. Fludarabin, Busulfan und Antithymozytenglobulin (ATG). Andere basieren auf der Gabe von Fludarabin, Cytarabin und Amsacrin gefolgt von einer Ganzkörperbestrahlung mit 4 Gy, Cyclophosphamid und ATG – letzteres auch als Flamsa-RIC-Schema bezeichnet [7]. RIC-Konditionierungen gehen im

Vergleich zu MAC-Konditionierungen mit einer geringeren Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) einher und sind daher auch für ältere Patienten geeignet. Sie bergen jedoch ein höheres Risiko für Rezidive [8]. Die Gabe von ATG im Rahmen der RIC-Konditionierung dient der T-Zell-Depletion und senkt so zum einen das Risiko einer GvHD, zum anderen das einer Transplantatabstoßung. Allerdings ist die Gabe von ATG in einigen Studien mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert [9].

Im Gegensatz zu MAC und RIC wird dem Patienten bei der MIC-Konditionierung vor der alloTx lediglich eine milde Immunsuppression verabreicht, um ein Anwachsen des Transplantates zu gewährleisten und eine Abstoßung zu verhindern [10].

Bei RIC und MIC spielt der *Graft-versus-leukemia*-Effekt (GvL-Effekt) eine entscheidende Rolle. Darunter versteht man die Eliminierung von verbliebenen, malignen Zellen des Empfängers durch alloreaktive T-Lymphozyten des Spenders [11]. Die Stimulierung des GvL-Effekts zur Vorbeugung oder Bekämpfung von möglichen Rezidiven ohne die gleichzeitige Auslösung oder Exazerbation einer GvHD ist Gegenstand aktueller Forschung. Auch die Gabe von Spender - Lymphozyteninfusionen (*Donor lymphocyte infusion* - DLI) nach alloTx bei einem Rezidiv oder einem Chimärismusabfall erfolgt auf Grundlage des GvL-Effekts und dient der Kontrolle eines eingetretenen Rezidiv oder der Prophylaxe eines möglichen Rezidivs.

1.1.4 Quellen hämatopoetischer Stammzellen

Die beiden relevanten Methoden zur Übertragung hämatopoetischer Stammzellen sind die Knochenmarktransplantation und die Transplantation peripher gewonnener Stammzellen (*peripheral stem cell transplant* - PSCT). Die Infusion von Stammzellen aus konserviertem Nabelschnurblut spielt zahlenmäßig nur eine untergeordnete Rolle. Die direkte Gewinnung von Knochenmarkstammzellen (meist aus dem Beckenkamm) ist invasiver und die Anzahl an gewonnenen Stammzellen und T-Zellen geringer im Vergleich zu peripher gewonnenen Stammzellen. Für die Gewinnung peripherer Stammzellen werden die hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks zunächst durch die Gabe von Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor (*Granulocyte-colony-stimulating factor* - G-CSF) aus dem Knochenmark mobilisiert. Anschließend können sie mittels Stammzellapharese aus dem peripheren Blut gewonnen werden. Aufgrund der höheren Stammzell- und T-Zell-Zahl führen PSCT im Vergleich zu Knochenmarkstransplantaten zu einer geringeren Rate an Transplantatversagen, einer geringeren Zahl an Rezidiven, aber jedoch auch zu einem höheren Risiko für eine GvHD [12] [13].

1.1.5 Histokompatibilität

Entscheidende Grundvoraussetzung für eine alloTx ist die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders. Das wichtigste Kriterium dafür ist die Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Diese beruht auf einer möglichst hohen Übereinstimmung der sogenannten HLA-Gene (*human-leukocyte-antigen-Gene*), die sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 befinden. Die HLA-Gene des Menschen entsprechen dabei dem MHC-Komplex (*major-histo-compatibility-complex*) der Maus. Eine Nicht-Übereinstimmung zwischen HLA-Genen des Spenders und des Empfängers kann zu schweren Verläufen einer GvHD führen [14].

Die HLA-Gene umfassen über 200 Gene, die für Oberflächenproteine von Zellen kodieren und eine wichtige Rolle für die Funktion des Immunsystems und die Unterscheidung zwischen eigenen und fremden Zellen spielen. Sie ist die Genregion mit der höchsten Rate an Polymorphismen und besitzt daher eine große Vielfalt an Genvarianten. Das HLA-System des Menschen unterteilt sich in drei Bereiche: Die HLA-Klasse 1 Region enthält die sog. *HLA-A*, *HLA-B* und *HLA-C* Gene und kodiert für HLA-1 (oder auch MHC-1) – Moleküle. Diese befinden sich auf kernhaltigen Zellen und dienen der Präsentation von intrazellulären Peptiden, die von T-Zellen entweder als eigen oder fremd erkannt werden können. Die HLA-Klasse 2 Region enthält die Gene *HLA-DRB*, *HLA-DP*, *HLA-DQA1*, *DQB1* und *HLA-DPA1* und *DPB1* Gene und kodiert für HLA-2-Moleküle (bzw. MHC-2-Moleküle). Diese befinden sich insbesondere auf professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (Makrophagen und dendritische Zellen) und dienen der Präsentation von Antigenen phagozytierter Erreger gegenüber T-Zellen. Der HLA-Klasse 3 Locus kodiert für Komplementfaktoren und den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) [14].

Wurde die HLA-Typisierung früher anhand von serologischen Verfahren vorgenommen, so stehen heute Verfahren zur DNA-Typisierung zur Verfügung, die sich weiter in gering-, mittel- und hochauflösend einteilen lassen. So lassen sich zunehmend feinere Unterschiede in den Polymorphismen der einzelnen HLA-Gene differenzieren. Für die Auswahl der Spender relevant sind die HLA-Genloci A, B, C aus der Klasse 1 und die Genloci DRB und DQ aus der Klasse 2. Steht kein HLA-identen Familienspender zur Verfügung, so wird die Suche auf Fremdspender ausgeweitet, um möglichst einen HLA-identen Fremdspender zu finden [14].

1.1.6 Die GvHD

Die GvHD ist eine der bedeutendsten Komplikationen der alloTx und beruht auf der Reaktion von Spender-T-Zellen gegen Zellen des Empfängers. Sie wird klassischerweise in eine akute (aGvHD) und eine chronische Form (cGvHD) unterteilt, die sich jeweils in ihren Symptomen und dem Zeitpunkt ihres Eintretens nach alloTx unterscheiden. Durch die Verwendung von RIC-Konditionierungsregimen und die Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) nach alloTx ist jedoch die klassische Einteilung zwischen aGvHD und cGvHD teilweise hinfällig, da mit der sog. *late onset* aGvHD und dem *overlap*-Syndrom Erscheinungsformen der GvHD beobachtet werden, die nicht in die klassischen Kategorien einzuordnen sind. War früher noch der Zeitpunkt des Auftretens einer GvHD nach alloTx entscheidend für die Diagnosestellung, nämlich mindestens 100 Tage nach alloTx bei der cGvHD, so ist heute die Art der Symptomatik ausschlaggebend [15]. Dies ist in Tabelle 1 dargestellt.

	Zeit	Symptome der aGvHD	Symptome der cGvHD
aGvHD			
klassisch	≤ 100 Tage	vorhanden	nicht vorhanden
late – onset	≥ 100 Tage	vorhanden	nicht vorhanden
cGvHD			
klassisch	keine Beschränkung	nicht vorhanden	vorhanden
overlap	keine Beschränkung	vorhanden	vorhanden

Tabelle 1: Darstellung der verschiedenen Untergruppen von aGvHD und cGvHD

Die aGvHD

Die aGvHD betrifft ca. 40% bis 60% der Patienten einer alloTx und ist immer noch eine der Hauptursachen für frühe Mortalität und Morbidität nach alloTx [16]. Kennzeichen einer klassischen aGvHD sind ein Beginn nach weniger als 100 Tagen nach alloTx und typische Manifestationen, die in Tabelle 2 auf Seite 14 dargestellt sind.

Stadium	Haut – makulopapulöses Exanthem	Leber - Serumbilirubin	Intestinaltrakt
I	< 25% der Körperoberfläche	2-3mg/dl	Diarrhö 500-1000ml
II	25-50% der Körperoberfläche	3,1-6mg/dl	Diarrhö 1000-1500ml
III	Generalisierte Erythrodermie	6,1-15mg/dl	Diarrhö > 1500 ml
IV	Generalisierte Erythrodermie mit Bläschenbildung und ggf. Schuppung	>15mg/dl	schwerste abdominelle Schmerzen mit oder ohne Ileus

Tabelle 2: Übersicht über die Symptome der aGvHD nach dem EBMT-Handbook 2012 und [17]

Zentraler Risikofaktor für das Auftreten einer aGvHD ist die Nichtübereinstimmung der HLA von Spender und Empfänger [18]. Weitere Risikofaktoren sind u.a. hohes Patientenalter, ein weiblicher Spender für einen männlichen Empfänger, die Gabe eines PSCT und ein hoher Grad an toxischen Schädigungen, insb. des Magen-Darm-Traktes, durch die Konditionierung [19].

Die Grundlage der Pathogenese der aGvHD bilden Spender-T-Lymphozyten, die sich gegen körpereigene Zellen des Empfängers richten. Ein wichtiger Pathomechanismus ist dabei u.a. die Aktivierung von Spender-T-Zellen durch Antigen-präsentierende Zellen (APZ) des Empfängers. Dabei verstärken insbesondere toxische Gewebeschäden durch die Konditionierung den Prozess, da sie die Antigen-Präsentation durch APZ des Empfängers zusätzlich stimulieren. Weiterhin werden die Spender-T-Zellen durch verschiedene Zytokine wie bspw. Interleukin-2 (IL-2) aktiviert. Dabei fungiert IL-2 zum einen als T-Zell-Wachstumsfaktor und wird von bereits aktivierten T-Zellen produziert, zum anderen steuert es die Toleranz regulatorischer T-Zellen (Treg) [20]. Nach hinreichender Aktivierung der T-Zellen, die in der Regel in sekundären lymphatischen Organen erfolgt, wandern diese zytokingesteuert in die Zielorgane und vermitteln hier die typischen Gewebeschäden und Symptome der aGvHD [21, 22].

Die Prävention der aGvHD spielt eine wichtige Rolle bei der alloTx und wird durch die Gabe von Immunsuppressiva angestrebt. Verwendet werden Folsäure-Antagonisten (Methotrexat - MTX), Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin) und Guanodin-Synthase-Hemmer (Mycophenolat Mofetil). Geläufige Schemata sind dabei u.a. die Gabe von MTX und Ciclosporin bei der MAC-Konditionierung bzw. Ciclosporin und Mycophenolat Mofetil bei der RIC-Konditionierung [19].

Ein weiterer Ansatz der GvHD Prophylaxe ist die direkte Depletion von T-Zellen. Dies kann zum einen in vitro durch eine T-Zell-Depletion im Transplantat noch vor alloTx erfolgen, was sich insbesondere für T-Zell-reiche PSCT eignet [23]. Zum anderen kann in vivo die medikamentöse Gabe von ATG erfolgen, welche die T-Zell-Population während und nach der alloTx verringert [24].

Die Grundlage der Therapie einer aGvHD bildet die Gabe von Glucocorticoiden und Calcineurininhibitoren. In lokal begrenzten Fällen (aGvHD der Haut Grad I) genügt eine topisch Anwendung von Glucokortikoiden, bei einer schwereren Ausprägung der aGvHD oder Beteiligung innerer Organe erfolgt die intravenöse Gabe von Methylprednisolon und zusätzlich einem Calcineurininhibitor (bspw. Ciclosporin) [25]. Bei einer steroidrefraktären aGvHD kommen verschiedene Zweitlinientherapien in Frage. Ansprechraten von bis zu 83% konnte bspw. der klonale CD-52 Antikörper Alemtuzumab zeigen [26]. Desweiteren können mit dem Verfahren der extrakorporalen Elektrophorese je nach Schweregrad und Organbeteiligung der aGvHD komplette Remissionen bei 60-80% der Patienten erreicht werden [27].

Die cGvHD

Die cGvHD beginnt klassischerweise erst 100 Tage nach alloTx und unterscheidet sich in ihren Symptomen von der aGvHD. Neben Spender-T-Zellen scheinen bei der Pathogenese der cGvHD auch eine Reihe anderer Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen, darunter u.a. die Produktion von Autoantikörpern durch B-Zellen sowie der Einfluss von Treg, die eine wichtige Funktion im Rahmen der Selbsttoleranz des Immunsystems übernehmen [28].

Die Symptome der cGvHD ähneln häufig Autoimmunerkrankungen wie dem Sicca-Syndrom oder der Systemischen Sklerose. Sie können dabei zahlreiche Organe umfassen, darunter u.a. Haut und Nägel, Augen, Mund, Genitalien, Lunge, Leber, Muskeln, Nervensystem und den Verdauungstrakt. Beispiele für mögliche Erscheinungsformen sind unter anderem Hautdepigmentierung, Augen- und Mundtrockenheit, Haarausfall, Bronchiolitis obliterans, Faszitis, Ösophagusstenose, periphere Neuropathien oder Myasthenia gravis [19].

Die Einteilung der cGvHD erfolgt in die drei Schweregrade *limited*, *moderate* und *extensive disease*. Sie richtet sich zum einen nach der Anzahl der betroffenen Organsysteme, zum anderen nach der Schwere des Befalls der jeweiligen Organe. Die Schwere des Befalls wird wiederum je

nach Ausprägung der Symptome in den einzelnen Organsystemen mit einem Wert von 1 – 3 versehen [19]. Einen Überblick über die Einteilung gibt Tabelle 3.

Anzahl befallene Organe	limited	moderate	extensive
ein Organsystem	Wert 1	Wert 2	Wert 3
zwei Organsysteme	Wert 1	Wert 2	Wert 3
drei oder mehr Organsysteme		Wert 1	Wert 3
Lungenbeteiligung		Wert 1	Wert 2

Tabelle 3: Überblick über die Einteilung der Schweregrade der cGvHD [19]

Da die cGvHD eine beträchtliche Einschränkung der Lebensqualität von Patienten nach alloTx darstellen kann und insbesondere schwere Verläufe mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, kommt ihrer Therapie eine wichtige Rolle zu. Sie erfolgt in erster Linie mit Glucokortikoiden und Ciclosporin, wobei langfristig eine Minimierung der Glucocorticoiddosis zur Kontrolle der cGvHD angestrebt werden sollte [15]. Fehlendes Therapieansprechen, Die Ausweitung der cGvHD auf weitere Organsysteme und fehlende Reduzierbarkeit der Glucocorticoiddosis sind Indikationen für eine Eskalation der Therapie, jedoch gibt es für die Zweitlinientherapie bisher keine einheitlichen Standards. In Betracht kommen die Gabe von Mycofenolat-Mofetil, monoklonaler Antikörper (Rituximab) oder die extrakorporale Photopherese [15] [29]. In Zukunft könnte die niedrig dosierte, subkutane Gabe von IL-2 bei therapierefraktärer cGvHD eine Rolle spielen, die in Studien über eine Erhöhung der Treg-Zahl in einer Verbesserung der cGvHD-Symptome führte [30].

Eine entscheidende Rolle für die langfristige Symptomkontrolle der cGvHD spielen supportative Therapien und Maßnahmen. Diese reichen von einem ausreichenden UV-Schutz, über die Gabe von Augentropfen bei Augenbefall, Hautpflegeprodukte wie harnstoffhaltige Cremes bei Hautbefall bis zur adäquaten Schmerztherapie bei muskuloskeletalen und neurologischen Manifestationen [31].

1.1.7 Spenderlymphozyten-Infusionen (DLI)

Eine Methode zur Verbesserung der Langzeitergebnisse der alloTx ist die Gabe von konservierten Lymphozyten des Spenders. Die T-Lymphozyten des Spenders richten sich dabei alloreaktiv gegen potentiell maligne blutbildende Stammzellen des Empfängers im Sinne einer Verstärkung

des GvL-Effekts. Da sich die infundierten Spenderlymphozyten auch gegen gesunde Zellen des Empfängers richten können, steigt jedoch auch das Risiko für die Auslösung einer GvHD oder die Exazerbation einer bereits bestehenden GvHD, weshalb Vor- und Nachteile dieser Methode stets abgewogen werden müssen [32].

Die Gabe von DLI wurde erstmals Anfang der 1990er Jahre bei Patienten angewendet, denen bei einer chronisch myeloischen Leukämie allogene Stammzellen transplantiert wurden und die ein Rezidiv erlitten. Alle Patienten, denen die Spenderlymphozyten verabreicht wurden, erreichten daraufhin erneut eine Remission, die im Schnitt 32 – 91 Wochen anhielt [33]. Die neue Methode wurde schließlich auch bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und einem Rezidiv nach alloTx getestet, hier waren die Erfolge jedoch nur auf eine Subgruppe der Patienten beschränkt, die sich bspw. durch günstige zytogenetische Merkmale oder eine Blastenzahl von unter 35% im Knochenmark bei Rezidiv auszeichnete. Patienten mit adverser Risikokonstellation sprachen nur gering auf die Gabe von DLI an. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Gabe von DLI bei einem Rezidiv i.d.R. nur im Anschluss an eine zytoreduktive Therapie Aussicht auf Erfolg hat, wohingegen eine DLI-Gabe bei aktivem Rezidiv weitaus weniger erfolgversprechend ist [34]. Daher wurden neue Strategien entwickelt, die darauf abzielten, die DLI bereits vor Ausbrechen eines Rezidives zu verabreichen, was entweder prophylaktisch oder präemptiv geschehen kann. Die prophylaktische Gabe von DLI erfolgt gänzlich ohne Anzeichen eines bevorstehenden Rezidives bspw. nach alloTx von Patienten mit Hochrisiko-AML. Hier gilt es jedoch, das Risiko einer GvHD abzuwägen, die durch die Gabe von DLI ausgelöst werden kann. Die präemptive Gabe von DLI erfolgt bei einem Abfall des Spenderchimärismus oder ansteigendem *minimal residual disease* (MRD), die typischerweise einem Rezidiv vorausgehen. Dabei zeigte sich ein besseres Ansprechen bei präemptiver DLI Gabe als bei DLI-Gabe erst nach Ausbruch des Rezidivs [35]. Die Behandlung mit modifizierten oder selektierten Spenderlymphozyten sowie die Gabe von Spenderlymphozyten in Kombination mit anderen Medikamenten zur weiteren Verbesserung des GvL-Effekts und gleichzeitiger Verringerung des Risikos einer GvHD ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung [36].

1.2 Die *non-de novo* AML und das myelodysplastische Syndrom (MDS)

1.2.1 die *non-de novo* AML

Der Begriff „*non-de novo* AML“ hat sich im klinischen Alltag als Überbegriff für nicht primäre AML-Erkrankungen etabliert, ist jedoch keine feste Krankheitsdefinition im strengen Sinne. Er umfasst im Grunde zwei Krankheitsätiologien nach der überarbeiteten Klassifikation hämatologischer Erkrankungen der WHO von 2016. Die erste Form der *non-de novo* AML entwickelt sich sekundär aus einem Myelodysplastischem Syndrom (MDS) und fällt in die Kategorie der AML mit myelodysplastischen Veränderungen. [37]. Im klinischen Alltag hat sich für sie der Begriff der sekundären AML (sAML) etabliert, weshalb sie auch im weiteren Verlauf dieser Arbeit so bezeichnet wird. Die zweite Form der *non-de novo* AML entwickelt sich als Folge einer vorherigen zytostatischen Therapie und fällt in die Kategorie der Therapie-assoziierten myeloiden Neoplasien nach der WHO-Klassifikation [37]. Sie wird im weiteren Verlauf der Arbeit als Therapie-assoziierte AML (tAML) bezeichnet.

1.2.2 Das MDS und die sAML

Das MDS umfasst eine heterogene Gruppe klonaler Erkrankungen myeloischer Stammzellen und ist zum einen gekennzeichnet durch Zytopenien einer oder mehrerer Zellreihen im peripheren Blut und zum anderen durch eine ineffiziente Hämatopoese. Dabei steht dem zytopenen Blut i.d.R. ein normo- oder hyperzelluläres, selten auch ein hypozelluläres Knochenmark mit dysplastischen Zelllinien gegenüber [38]. Beispiele für typische Dysplasien von hämatopoetischen Zelllinien im Knochenmark zeigt Abbildung 2 auf Seite 19. Im Verlauf des MDS besteht ein erhöhtes Risiko für eine Transformation in eine sekundäre AML. Die Inzidenz des MDS beträgt in Deutschland ca. 5/100.000 im Jahr [39] und entspricht der Inzidenz von MDS in vergleichbaren industrialisierten Ländern. Damit ist das MDS eine der häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt dabei 65-70 Jahre. In dieser Altersgruppe erreicht die Inzidenz sogar 20-50/100 000 Menschen im Jahr [39].

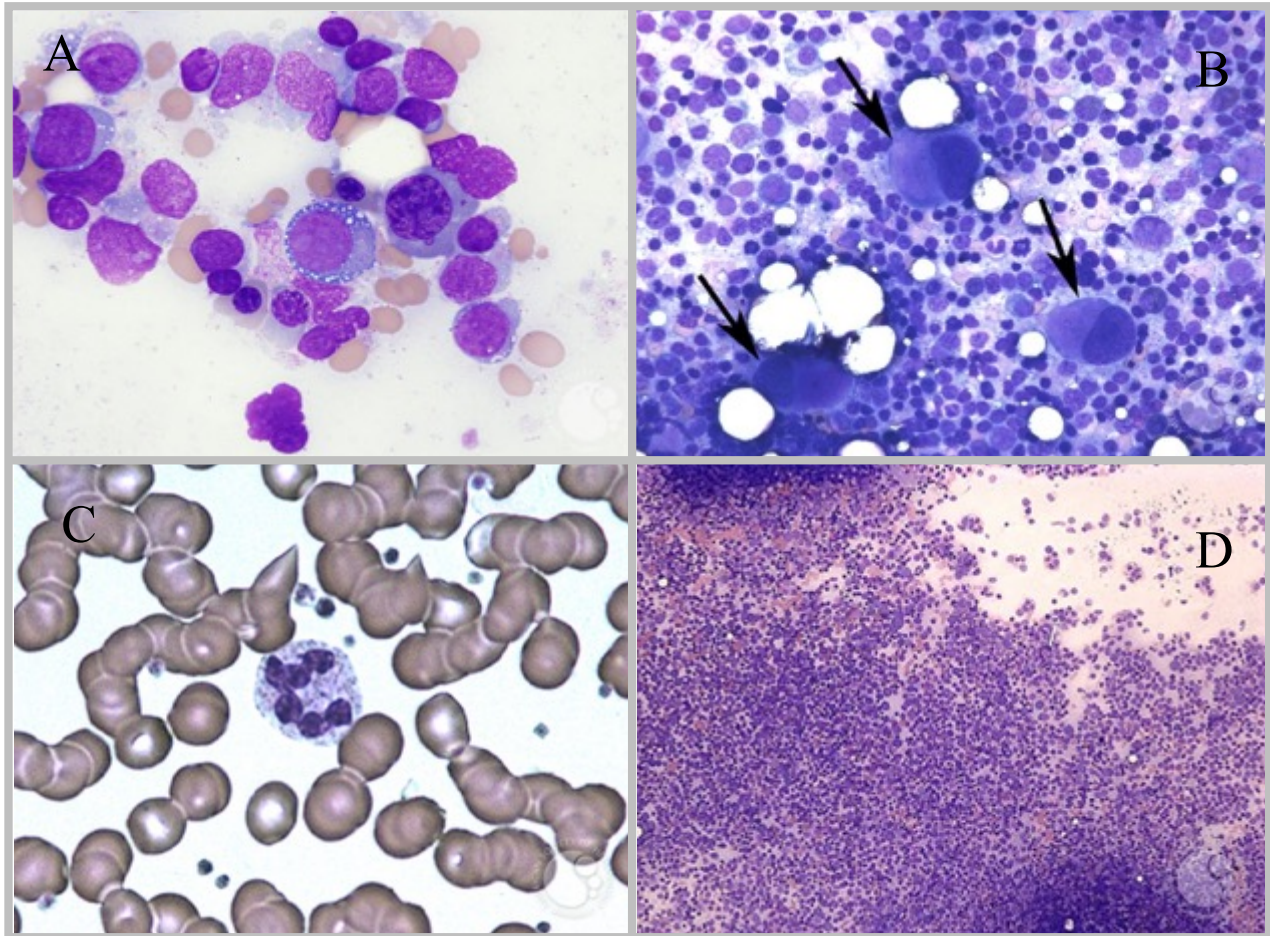


Abbildung 2: Beispiele pathologischer Befunde bei MDS. A: Dyserythropoese mit Vakuolierung und megaloblastoiden Veränderungen von Erythrozytenvorstufen; B: Dysplastischere Megakaryozyten mit unlobulierten Kernen; C: Dysplastischer, hypersegmentierter neutrophiler Granulozyt; D: Hyperzelluläres Knochenmarkspirat eines Patienten mit MDS
Quelle: imagebank.hematology.org

Die Pathogenese des MDS ist bis heute nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird insbesondere das Modell einer stufenweisen Entwicklung und Progression des MDS durch eine schrittweise Akkumulation genetischer Veränderungen in myeloischen Stammzellen. Diese führen zunächst zu einer Reifungsstörung der Hämatopoese mit verstärkter Apoptose von unreifen Erythrozyten-, Thrombozyten- und Granulozytenvorstufen. In einem nächsten Schritt führen weitere genetische Veränderung zu einer zunehmenden Differenzierungsblockade der Stammzellen und gleichzeitig zu einer Hemmung der Apoptose. Dadurch steigt die Blastenzahl im Knochenmark und es kommt zur Transformation des MDS in eine sekundäre AML [40] [41]. Etwa 10% der MDS Fälle gehen auf Vortherapien mit Zytostatika aufgrund von malignen Erkrankungen zurück und fallen somit wie die tAML unter die Kategorie der Therapie-assoziierten myeloiden Neoplasien nach WHO-Klassifikation [37].

Eine weitere diskutierte pathophysiologische Grundlage von MDS und sAML ist die Hypermethylierung bestimmter Gene. Methylierung der DNA an bestimmten CpG-Sequenzen (das sind Cytosin-Basen, auf die eine Guanin-Base folgt) dient der Inaktivierung der jeweiligen Gene. Eine Hypermethylierung kann daher zur Inaktivierung verschiedener Tumorsuppressorgene (z.B. *HICI*) führen und die Tumorentstehung begünstigen. Da MDS und sAML häufig schlecht auf konventionelle Chemotherapeutika, jedoch gut auf Methylierungsinhibitoren wie 5-Azacitidin ansprechen, wird in diesem Punkt ein Unterschied in der Pathogenese gegenüber der *de novo* AML angenommen [42].

Patienten mit MDS zeigen oft Symptome der jeweiligen Zytopenie (Erythrozytopenie bzw. Anämie und/oder Thrombozytopenie und/oder Neutropenie), also Abgeschlagenheit und geminderte Leistungsfähigkeit, Blutungs- und Infektneigung. Andere Erkrankungen, die mit Zelldysplasien einhergehen können, müssen im Rahmen der Diagnostik ausgeschlossen werden. Genannt seien hier bspw. ein Vitamin B12- oder Folsäuremangel, autoimmunhämolytische Anämien oder die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. [43].

Bezüglich der Nomenklatur einzelner MDS-Stadien hat es zwischen den WHO Klassifikationen von 2008 und 2016 einige Veränderungen ergeben. Lag 2008 der Fokus noch mehr auf den refraktären Anämien bzw. Zytopenien im peripheren Blut mit den Bezeichnungen Refraktäre Anämie (RA), refraktären Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) und refraktären Anämien mit Exzess von Blasten (RAEB) [44], so hat er sich in der revidierten Ausgabe von 2016 mehr auf die Dysplasien im Knochenmark verschoben. Bei normwertigen Blastenanteilen von < 5% im Knochenmark und <1% im peripheren Blut spricht man nun bei einer dysplastischen Zelllinie im Knochenmark bzw. 1-2 zytopener Zellreihen im peripheren Blut von einem MDS mit singulärer dysplastischer Zelllinie (*single lineage dysplasia* – SLD) und bei 2-3 dysplastischen Zelllinien im Knochenmark bzw. 1-3 Zytopenien im peripheren Blut von einer multiliniären Dysplasie (*multi-lineage-dysplasia* – MLD). Blastenanteile von 5-9% im Knochenmark und/oder 2-4% im peripheren Blut werden nun als MDS-EB-1 bezeichnet (EB = *excess of blasts*), Blastenanteile von 10-19% im Knochenmark und/oder 5-19% im peripheren Blut als MDS-EB-2 (siehe dazu Tabelle 4 auf Seite 21). Bei Blastenanteilen über 20% im Knochenmark oder peripheren Blut spricht man definitionsgemäß nicht mehr von einem MDS, sondern von einer AML [37].

WHO 2016	WHO 2008	Funde im Knochenmark	Funde im peripheren Blut
MDS - SLD	RA	Blasten < 5 % / 1 dysplastische Zelllinie	Blasten < 1 % / 1-2 Zytopenien
MDS - MLD	RCMD	Blasten < 5 % / 2-3 dysplastische Zelllinien	Blasten < 1 % / 1-3 Zytopenien
MDS - EB-1	RAEB-I	Blasten 5-9%	Blasten 2-4%
MDS - EB-2	RAEB-II	Blasten 10-19%	Blasten 5-19%

Tabelle 4: Übersicht über die Einteilung der MDS nach dem Blastenanteil im Knochenmark und im peripheren Blut laut der WHO-Klassifikation von 2016 [37] (und 2008 [44])

Eine wichtige Rolle bei der Diagnostik spielt auch die Untersuchung genetischer Veränderungen. Diese lassen sich ungefähr bei der Hälfte der MDS-Patienten feststellen. Dabei gibt es eine Reihe an MDS-typischen zytogenetischen Veränderungen, die bei Vorliegen einer Zytopenie einer oder mehrerer Zellreihen als beweisend für ein MDS gelten, auch wenn die notwendigen Dysplasiezeichen im Knochenmark nicht zweifelsfrei erbracht werden können. Zytogenetische Veränderungen spielen auch weiterhin eine zentrale Rolle für die Risikoermittlung des MDS, insbesondere für das Risiko der Transformation in eine sAML. Daher hängt auch die Entscheidung für eine adäquate Therapie maßgeblich davon ab [44].

Die Therapie des MDS richtet sich in erster Linie nach dem Risiko der Erkrankung. Ein geläufiger Score für dessen Klassifizierung ist das 1997 etablierte MDS - *international prognostic scoring system* (IPSS) [45] und seine revidierte Version (IPSS-R) aus dem Jahr 2012 [46]. Einen Überblick darüber gibt Tabelle 5.

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetik	sehr gut	-	gut	-	intermediär	schlecht	sehr schlecht
KM-Blasten, %	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Hämoglobin, g/dl	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Thrombozyten, 10 ⁹ /L	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrophile, 10 ⁹ /L	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-

Tabelle 5: Risikoermittlung nach dem IPSS-R. Aus der Summe der einzelnen Kategorien lassen sich folgende Risikogruppen ableiten: sehr niedrig: ≤ 1,5; niedrig: >1,5-3; intermediär: >3-4,5; hoch: >4,5-6; sehr hoch: >6

Patienten mit einem niedrig-Risiko MDS (IPSS-R sehr niedrig und niedrig) werden mit einer abwartenden Strategie, also in erster Linie symptomatisch und supportiv behandelt. Die supportive Therapie beinhaltet unter anderem Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen, die Stimulation

der Erythropoese mit Erythropoetin (EPO), ggf. in Kombination mit G-CSF, oder eine immunsuppressive Therapie mit ATG bei hypozellulären Formen des MDS. Eine Behandlung mit Eisenchelatoren kann bei polytransfundierte Patienten erfolgen [47]. Insbesondere bei Patienten mit einem 5q- Syndrom kann die Therapie mit Lenalidomid zu einer deutlichen Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit führen [48].

Die einzige derzeit verfügbare kurative Therapiemethode für das MDS ist die alloTx. Aufgrund des höheren Alters vieler Patienten mit MDS kommt diese jedoch nur für einen kleinen Teil der Patienten in Betracht und ist aufgrund des erheblichen Risikos des Verfahrens erst bei Patienten mit Hochrisiko-MDS (IPSS-R intermediär und höher) sinnvoll, ggf. mit einer zytoreduktiven Therapie (Azacitidin oder verschiedene Zytostatika) vor alloTx bei Patienten mit einem Knochenmarkblastenanteil von über 10% [49]. Aufgrund neuer, schonenderer Konditionierungsregime ließ sich das Höchstalter für alloTx und damit deren Anteil an der Behandlung von MDS-Patienten in den letzten 15 Jahren deutlich erhöhen. Auch konnten zunehmend Patienten mit relevanten Komorbiditäten für die alloTx zugelassen werden [50].

Für Patienten mit fortgeschrittenem MDS, bei denen eine alloTx aufgrund zu hohen Alters, Komorbiditäten oder dem Fehlen eines geeigneten Spenders nicht möglich ist, kommt die Therapie mit den hypomethylierenden Wirkstoffen 5-Azacitidin und Decitabin in Betracht, die den Krankheitsprogress und die Transformation in eine AML in Studien um bis zu 24 Monate verzögern konnten [51].

Ab einem medullären Blastenanteil von > 20% wird ein MDS im klinischen Alltag als sAML bezeichnet, für die wie beim MDS die gleichen Dysplasiezeichen der myeloischen Zellreihen typisch sind. Ungefähr 30% der Patienten mit MDS sind im Laufe der Erkrankung von einer Transformation in eine sAML betroffen. Die Mechanismen der Transformation eines MDS in eine sAML sind noch nicht vollständig geklärt. Ursächlich ist wahrscheinlich eine Akkumulation genetischer Veränderungen im Verlauf der Erkrankung, die zu einem zunehmenden Differenzierungsblock der myeloischen Stammzellen und zu einer steigenden Blastenzahl im Knochenmark führt [52].

1.2.3 Die tAML

Als tAML wird eine AML bezeichnet, die als Folge der Behandlung mit zytotoxischen Therapeutika auftritt. Darunter fallen in erster Linie bestimmte Chemotherapeutika oder Bestrahlung. Die Behandlung erfolgt dabei meist im Rahmen von malignen hämatologischen Erkrankungen wie Hodgkin- und non-Hodgkin-Lymphomen, soliden Tumoren wie Mamma-Karzinomen oder nicht malignen Erkrankungen wie dem Morbus Crohn. Das Risiko für das Auftreten einer tAML nach einer derartigen Behandlung beträgt im Schnitt 8-12% innerhalb von 20 Jahren nach Diagnose der zugrundeliegenden primären malignen Erkrankung. Da sich die Überlebensraten der genannten Grunderkrankungen in den letzten Jahrzehnten stetig verbessert haben, steigt auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer tAML im Verlauf, weshalb ihre Therapie eine immer wichtigere Rolle im klinischen Alltag spielt [53].

Die tAML lässt sich hinsichtlich ihrer Pathogenese in zwei Gruppen unterteilen. Zur ersten Gruppe gehören die tAML nach der Behandlung mit alkylierenden Substanzen (bspw. Melphalan, Busulfan) und/oder Bestrahlung. Alkylanzien übertragen Alkyl-Gruppen auf DNA-Basen, was zu erheblichen Fehlern bei der Replikation und Mutationen führt. Durch das Auftreten von Doppelstrangbrüchen während der DNA-Replikation kann es zudem zu chromosomalen Aberrationen (bspw. Deletionen) kommen [54]. Ionisierende Strahlung führt zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die mit der DNA interagieren und ebenfalls zu Doppelstrangbrüchen ähnlich den Alkylanzien führen [55]. Die Latenzzeit bis zur Entwicklung einer tAML nach der Therapie mit Alkylanzien oder ionisierenden Strahlen beträgt ungefähr 4-7 Jahre. Typische chromosomale Veränderungen sind dabei $-5/\text{del}(5q)$ und $-7/\text{del}(7q)$ [56].

Zur zweiten Gruppe der tAML gehören die nach Behandlung mit Hemmstoffen der Topoisomerase II. Die Topoisomerase II induziert DNA-Doppelstrangbrüche und sorgt so für eine Entspannung der DNA-Doppelhelix. Diese Entspannung ist grundlegend für Replikation, Transkription und eine umfassende Chromatinremodellierung [57]. Topoisomerase II-Hemmstoffe (bspw. Etoposid, Daunorubicin, Doxorubicin) unterbinden die Lösung der Topoisomerase II von der DNA und verhindern so die Wiederzusammenführung der Doppelstrangbrüche durch das Enzym. Dies führt häufig zu balancierten Translokationen, von denen oft die Gene *MLL* auf 11q23, *RUNX1* auf 21q22 und *RARA* auf 17q21 betroffen sind [56]. Die Latenzzeit bis zur Entwicklung einer tAML nach der Therapie mit Topoisomerase II-Hemmstoffen ist i.d.R. kürzer als die nach der Therapie mit Alkylanzien und beträgt ungefähr 1-3 Jahre [53].

Der Anteil der tAML an der Gesamtzahl der AML beträgt dabei ungefähr 10-20% [56]. Das Risiko für das Auftreten einer tAML ist stark abhängig von der Art und Dosis der benutzten zytostatischen Substanzen und hat in den letzten Jahrzehnten durch stetig wechselnde Therapieregime starken Schwankungen unterlegen. [58]. Besonders hoch ist es nach Hochdosis-Chemotherapien, insb. im Rahmen einer autologen Stammzelltransplantation. Hier zählt die tAML zu den häufigsten Ursachen für NRM [59] [60].

Die tAML hat wie auch die sAML mit konventioneller Therapie in den meisten Fällen eine schlechtere Prognose als die *de novo* AML. Ursachen dafür sind höheres Alter und schwerere Komorbiditäten der Patienten, toxische Schädigungen durch frühere Chemotherapien und ein ungünstigeres zytogenetisches Risikoprofil der tAML gegenüber der *de novo* AML [61]. So ist das Auftreten klonaler chromosomaler Veränderungen wesentlich höher (68% bei tAML vs. 50% bei *de novo* AML) und auch die Rate an komplexen Chromosomenaberrationen ist signifikant erhöht [62]. Deshalb ist die alloTx oft der einzige kurative Therapieansatz [61].

Fragestellung und Zielsetzung:

Die alloTx ist ein wichtiger kurativer Ansatz für Patienten mit *non-de novo* AML und MDS. Über die Langzeitergebnisse der alloTx bei den genannten Erkrankungen liegen bisher jedoch nur wenige Daten vor. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Langzeitergebnisse der alloTx bei Patienten mit MDS und *non-de novo* AML, die in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Charité vom 11.9.1995 bis zum 30.6.2015 allogenen stammzelltransplantiert wurden, zu untersuchen. Dabei sind folgende Fragestellungen von besonderem Interesse:

1. Wie verhalten sich OS, DFS, Rezidive und NRM nach alloTx bei den o.g. Erkrankungen nach 5 bzw. 10 Jahren?
2. Welche prädiktiven Faktoren gibt es und wie wirken sie sich auf OS, DFS, Rezidive und NRM aus?
3. Welchen Einfluss auf das Ergebnis haben das Auftreten einer aGvHD bzw. cGvHD und die Gabe von DLI nach alloTx?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientencharakteristika

In die Auswertung wurden 268 Patienten eingeschlossen, davon 141 (52,7%) männliche und 127 (47,3%) weibliche, die in einem Zeitraum vom 11.9.1995 bis zum 30.6.2015 allogent Stammzelltransplantiert wurden. Die alloTx erfolgte bis zum Jahr 2001 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie am Campus Charité Mitte, ab dem Jahr 2001 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie am Campus Virchow-Klinikum. Das mediane Alter der Patientenkohorte betrug 56 Jahre mit einer Streuung von 17-74 Jahren. Einschlusskriterium für die vorliegende Arbeit war die Diagnose einer *non-de novo* AML oder eines MDS. Die Gruppe der *non-de novo* AML umfasste insgesamt 163 (60,8%) Patienten. Davon entfielen 115 auf eine sAML und 48 auf eine tAML. Die zweite Gruppe umfasste das MDS mit insgesamt 105 (39,2%) Patienten. Sechzehn MDS-Patienten waren zum Zeitpunkt der alloTx im Stadium eines MDS-SLD, 24 im Stadium eines MDS-MLD, weitere 24 im Stadium MDS-EB-1 und 41 im Stadium MDS-EB-2. Zum Zeitpunkt der alloTx befanden sich 159 Patienten (59,3%) in kompletter Remission (*complete remission* – CR) mit einem Knochenmarkblastenanteil von < 5%. Vierundsechzig (23,9%) Patienten hatten zum Zeitpunkt der alloTx einen Blastenanteil im Knochenmark von 5-20% und 45 Patienten (16,8%) von über 20%. Das mediane Alter der einzelnen Subgruppen beträgt 55 Jahre für Patienten mit tAML, 57 Jahre für Patienten mit sAML und 55 Jahre für Patienten mit MDS. Einen Überblick über die Patientencharakteristika gibt Tabelle 9 auf Seite 30.

2.1.2 Zytogenetisches Risikoprofil

Die Diagnostik von zytogenetischen Abweichungen spielt eine entscheidende Rolle in der Risikoeinteilung maligner hämatologischer Erkrankungen und ist oft ausschlaggebend für die Wahl der Therapie. Hierzu stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Im Rahmen der konventionellen zytogenetischen Diagnostik werden Chromosomen von Blutstammzellen des Patienten untersucht, die in der Metaphase fixiert werden. So können numerische und strukturelle Veränderungen an Chromosomen diagnostiziert werden [63]. Ein weiteres zytogenetisches

Verfahren ist die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Mit ihr können zytogenetische Veränderungen diagnostiziert werden, die im Rahmen der konventionellen Diagnostik unentdeckt bleiben. Dabei wird mit fluoreszenzmarkierten DNA-Sonden gearbeitet, die sich an analoge DNA-Abschnitte von Chromosomen anlagern und diese so sichtbar machen [64].

Insgesamt hatten 47 Patienten (17,5%) einen komplex aberranten Karyotyp mit ≥ 3 strukturellen Chromosomenaberrationen und 51 Patienten (19%) hatten eine autosomale Monosomie. Diese Ergebnisse beruhen auf der Knochenmarkdiagnostik vor der alloTx.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Scores zur Evaluierung des zytogenetischen Risikos angewandt. Zum einen der Monosomale Karyotyp (MK) nach HOVON-SAKK, zum anderen der *disease-risk-index* (DRI), wobei bei letzterem neben der Zytogenetik auch klinische Informationen in die Ermittlung des Risikos einfließen.

Die Einteilung der zytogenetischen Risikogruppen nach dem MK [65] wurde 2008 etabliert und trägt der Tatsache Rechnung, dass neben dem (teilweise parallelen) Auftreten von Chromosomenaberrationen insbesondere das Auftreten von Monosomien autosomaler Chromosomen eine wichtige Rolle für die Prognose spielt und daher in einem Score besonderes gewichtet werden sollte. Dabei wird entweder das Auftreten von Monosomien mindestens zweier autosomaler Chromosomen oder das Auftreten einer Monosomie eines autosomalen Chromosoms zusammen mit mindestens einer weiteren strukturellen Chromosomenaberration als „Monosomaler Karyotyp“ (MK+) bezeichnet, der mit einer besonders ungünstigen Prognose bei Patienten mit AML einhergeht. Es werden vier verschiedene Risikogruppen unterschieden, die in Tabelle 6 dargestellt sind.

Gruppe	Charakteristika der Gruppe	Prognose
CBF	Core binding factor-Typ: t(8;21), abn(16q22), inv(16), t(16;16)	günstig
CN	Normaler Karyotyp oder Monosomien an den Chromosomen X oder Y	intermediär
MK-	Diverse zytogenetische Veränderungen, die nicht unter MK+ fallen	ungünstig
MK+	≥ 2 autosomale Monosomien oder eine autosomale Monosomie mit mind. einer strukturellen Chromosomenaberration	Sehr ungünstig

Tabelle 6: Einteilung des zytogenetischen Risikoprofils nach dem MK.

Insgesamt fielen 7 (2,6%) Patienten in die Kategorie des *Core-binding-factor*-Typs (CBF) mit günstiger Prognose, 108 (40,3%) Patienten besaßen einen normalen Karyotyp (*cytogenetically normal* - CN) mit intermediärer Prognose, 106 (39,6) Patienten den MK- Typ mit ungünstiger Prognose und 37 (13,8%) den MK+ Typ mit sehr ungünstiger Prognose. Von 10 (3,7%) Patienten

konnte der Score aufgrund fehlender oder unvollständiger zytogenetischer Daten nicht erhoben werden.

Ein weiterer Score, der speziell für Patienten entwickelt wurde, die einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen werden, ist der *disease-risk-index* (DRI), der 2012 etabliert wurde [66]. Dieser hat die Besonderheit, neben zytogenetischen Veränderungen auch Informationen über das Krankheitsstadium und das Ansprechen früherer Therapien zu berücksichtigen. Es werden Punktwerte für die verschiedenen Erkrankungstypen und das zytogenetischen Risiko vergeben und anschließend mit Punktwerten für das Erkrankungsstadium und dem Ansprechen auf Vortherapien addiert. Die jeweilige Summe wird anschließend einer Risikokategorie zugeordnet. Die zugrundeliegende zytogenetische Risikoeinteilung ist in Tabelle 7 dargestellt [67].

zytogenetisches Risiko	Charakteristika der Gruppe
günstig	Inv(16) ohne komplexen Karyotyp
intermediär	Normaler Karyotyp t(8;21) 11q23 Veränderungen Trisomie/Tetrasomie 8 Abnormales Chromosom 5 oder 7 Komplexer Karyotyp mit 3 Veränderungen Inv(16) mit Komplexem Karyotyp andere Abweichungen
ungünstig	komplexer Karyotyp mit ≥ 4 Veränderungen

Tabelle 7: Grundlage der zytogenetischen Risikoverteilung für den DRI

Nach dem DRI ist ein Patient dieser Studie (0,4%) der Niedrig-Risikogruppe zuzuordnen, 157 Patienten (58,6%) haben ein intermediäres Risiko, 77 (28,7%) ein hohes und 20 Patienten (7,5%) ein sehr hohes Risiko. Der DRI von 13 Patienten (4,8%) konnte nicht erhoben werden.

2.1.3 Karnofsky-Performance-Scale und HCT-CI

Weiterhin wurden bei Patienten der *Karnofsky-Performance-Scale* (KPS) und der *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* (HCT-CI) erhoben. Der KPS beschreibt die symptombedingten Einschränkungen von Patienten mit Tumorerkrankungen, er ist also ein Maß

dafür, inwieweit ein Patient durch seine Erkrankung beeinträchtigt wird. Er wurde bereits 1948 entwickelt und geht auf einen seiner Entwickler David A. Karnofsky zurück [68]. Seine Einteilung ist in Tabelle 8 dargestellt. Ein KPS von 100 oder 90 und trifft auf 212 Patienten (79,1%) zu. Einen KPS von 80 und weniger hatten 56 Patienten (20,9%).

KPS	Merkmale
100	normales Aktivitätsniveau, Keine Beschwerden, keinerlei Krankheitsanzeichen
90	normales Aktivitätsniveau, geringe Symptome
80	normales Aktivitätsniveau mit Anstrengung, mäßige Symptome
70	Eingeschränktes Aktivitätsniveau, sorgt für sich selbst, arbeitsunfähig
60	weitestgehend selbstversorgend, benötigt gelegentlich Unterstützung
50	benötigt beträchtliche Unterstützung und medizinische Betreuung
40	Behindert, benötigt spezielle Betreuung und Unterstützung
30	schwer behindert, Hospitalisierung angezeigt, Tod steht nicht unmittelbar bevor
20	schwer krank, Hospitalisierung erforderlich, aktive supportative Therapie notwendig
10	moribund
0	tot

Tabelle 8: Übersicht über die verschiedenen Gruppeneigenschaften des KPS

Der *Hematopoietic Cell Transplantation-specific-Comorbidity Index* (HCT-CI) misst die Anzahl und Schwere von Begleiterkrankungen von Patienten, die einer alloTx unterzogen werden. Dabei werden für verschiedene Erkrankungen wie z.B. Herzerkrankungen, rheumatische Erkrankungen oder Leber- und Nierenfunktionseinschränkungen je nach Schweregrad Punkte vergeben und anschließend addiert. Er wurde im Jahr 2005 von Sorrow et al. etabliert [69]. Dabei wurde die ursprüngliche Gruppeneinteilung des HCT-CI für die vorliegende Arbeit leicht modifiziert: Einen HCT-CI von 0 oder 1, was keinen oder sehr geringfügigen Begleiterkrankungen entspricht, erhielten 149 Patienten (55,6%). Einen mittleren Wert von 2-3 Punkten bekamen 67 Patienten (25,0%) und einen Wert von > 3 Punkten, was schwereren Begleiterkrankungen entspricht, wiesen 47 Patienten (17,5%) auf. Von 5 Patienten (1,9%) konnte der Wert nicht erhoben werden.

Parameter	Anzahl (%)
Alter bei alloTx (Jahre)	
≤56	142 (53,0)
>56	126 (47,0)
Geschlecht	
Männlich	141 (52,7)
weiblich	127 (47,3)
Diagnose	
AML	163 (60,8)
sAML	115 (42,9)
tAML	48 (17,9)
MDS	105 (39,2)
Blastenanteil im Knochenmark bei alloTx	
<5%	159 (59,3)
5-20%	64 (23,9)
> 20%	45 (16,8)
MDS – Status	
MDS-SLD (ehemals RA)	16 (15,2)
MDS-MLD (ehemals RCMD)	24 (22,9)
MDS-EB I (ehemals RAEB-I)	24 (22,9)
MDS-EB II (ehemals RAEB-II)	41 (39,0)
komplex aberranter Karyotyp	
ja	47 (17,5)
nein	211 (78,7)
unbekannt	10 (3,7)
Autosomale Monosomien	
ja	51 (19,0)
nein	207 (77,2)
unbekannt	10 (3,7)
Zytogenetische Risikogruppe nach dem MK	
CBF	7 (2,6)
CN	108 (40,3)
MK-	106 (39,6)
MK+	37 (13,8)
unbekannt	10 (3,7)
DRI	
niedrig	1 (0,4)
intermediär	157 (58,6)
hoch	77 (28,7)
sehr hoch	20 (7,5)
unbekannt	13 (4,8)
KPS	
≥90	212 (79,1)
≤80	56 (20,9)
HCT-CI	
0-1	149 (55,6)
2-3	67 (25,0)
>3	47 (17,5)
unbekannt	5 (1,9)

Tabelle 9: Übersicht über die Patientencharakteristika

2.2 Methoden

2.2.1 Charakteristika und Durchführung der alloTx

Ein PSCT erhielten 249 Patienten (92,9%), 19 Patienten (7,1%) erhielten ein Transplantat aus Knochenmark. Von den durchgeführten alloTx erfolgten 69 (25,7%) mit HLA-identen Familienspendern, 149 (55,6%) mit HLA-identen Fremdspendern. Weitere 50 alloTx (18,7%) wurden mit HLA-nicht-identen Fremdspendern durchgeführt. Der Remissionsstatus wurde innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Konditionierung durch eine Knochenmarkpunktion ermittelt. Bei 36 Patienten (13,4%) erfolgte die alloTx von einer weiblichen Spenderin auf einen männlichen Empfänger. In 36 Fällen (13,4%) wurde ein CMV - negativer Empfänger mit Stammzellen eines CMV-positiven Spenders transplantiert. Die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Durchführung der alloTx betrug sechs Monate (Spanne: 0-336). Eine MAC, bestehend aus der Gabe von 2 x 60mg/kg Cyclophosphamid und einer Ganzkörperbestrahlung von 6 x 2 Gy, erhielten 68 Patienten. Die Patienten mit einer HLA-Nichtübereinstimmung bekamen zusätzlich 3 x 10mg/kg ATG. Eine RIC bestehend aus 6 x 30mg/m² Fludarabin, 2 x 4mg/kg oralem Busulfan und 4 x 10mg/kg ATG bekamen 185 Patienten. Fünfzehn Patienten erhielten eine Konditionierung nach dem Flamsa-RIC-Schema. Dieses beinhaltet die Gabe von 30mg/m² Fludarabin, 2000mg/m² Cytarabin und 100 mg/m² Amsacrin von Tag -12 zu -9, auf die nach vier Tagen Pause eine Ganzkörperbestrahlung von 4Gy, die Gabe von 60mg/kg Cyclophosphamid an den Tagen -4 und -3 und 20mg/kg ATG an den Tagen -4 bis -2 folgt. Die Patienten mit MAC-Konditionierung hatten ein medianes Alter von 42 Jahren, die Patienten mit RIC und Flamsa-RIC Konditionierung von 68,5 Jahren. Für die Immunsuppression und GvHD-Prophylaxe erhielten die Patienten mit MAC Konditionierung eine Kombination aus Cyclosporin A (2,5mg/kg i.v. ab Tag -2) und Methotrexat (15mg/m² an Tag +1 und 10 mg/m² an den Tagen +3, +6 und +11). Die Patienten mit RIC-Konditionierung erhielten Cyclosporin A (2,5mg/kg i.v. ab Tag -2) und Mycophenolat-Mofetil (500mg p.o. 4 x tgl. ab Tag +0). Alle Patienten erhielten prophylaktisch Ciprofloxacin, orale Amphotericin B Suspension und Aciclovir i.v. bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von 1 x 10⁹/l. Ab einer Thrombozytenzahl von 50x 10⁹/l erfolgte die Gabe von Cotrimoxazol 3 x pro Woche. Patienten mit einem Gesamt IgG von unter 5g/l bis

Tag +90 erhielten zweiwöchentlich polyvalente Immunglobuline. Einen Überblick über die Transplantationscharakteristika gibt Tabelle 10.

Parameter	Anzahl (%)
Stammzellquelle	
Periphere Blutstammzellen	249 (92,9)
Knochenmark	19 (7,1)
Spendertyp	
HLA-idente Familienspender	69 (25,7)
HLA-idente Fremdspender	149 (55,6)
nicht HLA-idente Fremdspender	50 (18,7)
CMV-Status Empfänger/Spender	
+/+	80 (29,9)
+/-	87 (32,5)
-/+	36 (13,4)
-/-	63 (23,5)
unbekannt	2 (0,7)
Verhältnis Geschlecht Empfänger/Spender	
Männlich/männlich	96 (35,9)
Männlich/weiblich	36 (13,4)
Weiblich/männlich	62 (23,1)
Weiblich/weiblich	58 (21,6)
unbekannt	16 (6,0)
Art der Konditionierung	
MAC	68 (25,4)
RIC	185 (69,0)
Flamsa-RIC	15 (5,6)
ATG-Gabe	
ja	197 (73,5)
nein	71 (26,5)

Tabelle 10: Übersicht über die Transplantationscharakteristika

2.2.2 DLI

DLI wurden entweder direkt aus dem ursprünglichen, G-CSF-stimulierten PSCT oder separat aus dem peripheren Blut des Spenders ohne Stimulation mit G-CSF gewonnen. Anschließend wurden die Zellen nach steigender Dosierung aufgeteilt und kryokonserviert. Die einzelnen Dosierung der Zellen lagen bei $1 \times 10^6/\text{kg}$ (nur bei HLA-identen Fremdspendern), $5 \times 10^6/\text{kg}$, $10 \times 10^6/\text{kg}$, $50 \times 10^6/\text{kg}$ CD3+ Zellen. Die Startdosis für Patienten mit HLI-identen Fremdspendern betrug $1 \times 10^6/\text{kg}$ CD3+ Zellen. Für Patienten mit HLA-identen Familienspendern betrug die Startdosis $5 \times 10^6/\text{kg}$ CD3+ Zellen. Die Indikation für DLI war erstens prophylaktisch bei Patienten mit Flamsa-RIC Konditionierung, zweitens präemptiv bei Patienten mit persistierenden oder wieder auftretenden molekularen Markern bzw. einem gemischten Chimärismus von >5% Empfängerzellen im Knochenmark ohne hämatologisches Rezidiv und drittens beim Vorliegen eines hämatologischen

Rezidivs. Die Gabe von DLI wurde pausiert beim Auftreten einer GvHD, molekularer Remission oder dem Erreichen eines 100% Spender-Chimärismus im Knochenmark.

2.2.3 Datenerhebung

Als Grundlage für die Datenerhebung diente die Patientendatenbank der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie des Virchow-Klinikums der Charité. Diese wurde mit den Verlaufsdaten aus den digital archivierten Arztbriefen und Befundunterlagen ergänzt. Für die Datenerhebung der Nachbeobachtungszeit dienten die digital archivierten Ambulanzbriefe. Fehlende Daten wurden durch Recherche in archivierten Patientenakten und Rücksprache mit betreuenden Ärzten ermittelt. Das Ende des Nachbeobachtungszeitraums war der 31.12.2015. Alle Patienten haben bei ihrer Aufnahme zur alloTx der Verwendung ihrer Patientendaten zu wissenschaftlichen Zwecken in vollem Umfang zugestimmt (*informed consent*). Die Sammlung der Patientendaten und Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Charité genehmigt und steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

2.2.4 Statistische Analyse

Die Univariat-Analyse erfolgte mit NCSS (Kaysville, Utah, USA). Die zugrundeliegenden Daten enthalten sowohl kategorische Parameter (bspw. Geschlecht) und numerische Parameter (bspw. Gesamtüberleben). In die Datenanalyse wurden folgende Variablen einbezogen: Geschlecht, Diagnose, Alter bei alloTx, KPS, HCT-CI, MK nach HOVON-SAKK, DRI, Blastenanteil im Knochenmark, Art der Konditionierung, Rezidive, Spendertyp, aGvHD, cGvHD und die Gabe von DLI. Es wurden sowohl das Gesamtüberleben (*overall survival* - OS) als auch das erkrankungsfreie Überleben (*disease-free-survival* – DFS) ermittelt. Das OS beschreibt den Zeitraum von alloTx bis zum Tod des Patienten oder dem Ende des Beobachtungszeitraums. Das DFS beschreibt das Zeitintervall von alloTx bis zum Tod oder dem Eintreten eines Rezidivs. Beide Größen wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzverfahrens ermittelt. Dieses wertet ein eingetretenes Ereignis (also bspw. Tod oder Rezidiv eines Patienten) über einen definierten Beobachtungszeitraum hinweg. Patienten, bei denen am Ende des individuellen Nachbeobachtungszeitraumes das Ereignis nicht eingetreten ist, werden zum jeweiligen Zeitpunkt zensiert.

Weiterhin wurden die kumulativen Inzidenzen von Rezidiven (KI-Rez) und Nicht-Rezidiv-Mortalität (KI-NRM) mit Hilfe des *cumulative-incidence*-Verfahrens ermittelt. Hierbei werden Ereignisse wie ein Rezidiv oder die NRM (also ein Versterben des Patienten, das nicht in direktem Zusammenhang mit der malignen Grunderkrankung steht) als Ereignisse gewertet. Dabei wird berücksichtigt, dass es mitunter mehrere Ereignisse gibt, die um ihr jeweiliges Eintreten konkurrieren und sich gegenseitig ausschließen [70]. In der vorliegenden Arbeit sind diese Ereignisse das Eintreten eines Rezidivs oder NRM.

Die p-Werte von OS und DFS wurden mit Hilfe des Logrank-Verfahrens bestimmt. Die Bestimmung der p-Werte von KI-Rez und KI-NRM erfolgte mit Hilfe des Gray's-Test.

Außerdem wurden Cox-Regressionen zur Ermittlung des relativen Risikos (RR) einzelner Subpopulationen der Patientenkohorte durchgeführt. Das RR bezeichnet dabei das Risiko für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses in einer Patientengruppe im Verhältnis zu einer Referenzgruppe, die definitionsgemäß das Risiko 1 für das jeweilige Ereignis (bspw. Tod oder Rezidiv) hat. Die Ermittlung des RR erfolgte ebenfalls für die 4 Parameter OS, DFS, KI-Rez und KI-NRM und wurde mit 0,05-0,95 Konfidenzintervallen (*confidence intervalls* – CI) angegeben.

Die Multivariatanalyse wurde mit dem Cox-Regressionsverfahren von SPSS 22 (Armonk, NY, IBM) durchgeführt. Mit Hilfe von Multivariatanalysen können mehrere Variablen gleichzeitig auf ihre Signifikanz untersucht werden um festzustellen, ob sie auch unabhängig vom Einfluss anderer Variablen signifikant bleiben. Einschlusskriterium für die Multivariatanalyse war das Erreichen eines Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ in mindestens einem der Endpunkte OS, DFS, KI-Rez und KI-NRM in der univariaten Analyse. Daher wurden die folgenden Größen in die Untersuchung einbezogen: Alter, Diagnose, Blastenanteil im Knochenmark, Konditionierung, MK nach HOVON-SAKK, DRI, KPS, HCT-CI, aGvHD, cGvHD, Spendertyp und DLI-Gabe. Diese wurden jeweils auf ihren unabhängigen Einfluss auf das OS, das DFS, die KI-Rez und die KI-NRM hin untersucht. Die Analyse erfolgte nach dem Einschlussprinzip unter Angabe der 0,05-0,95 CI.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtergebnisse

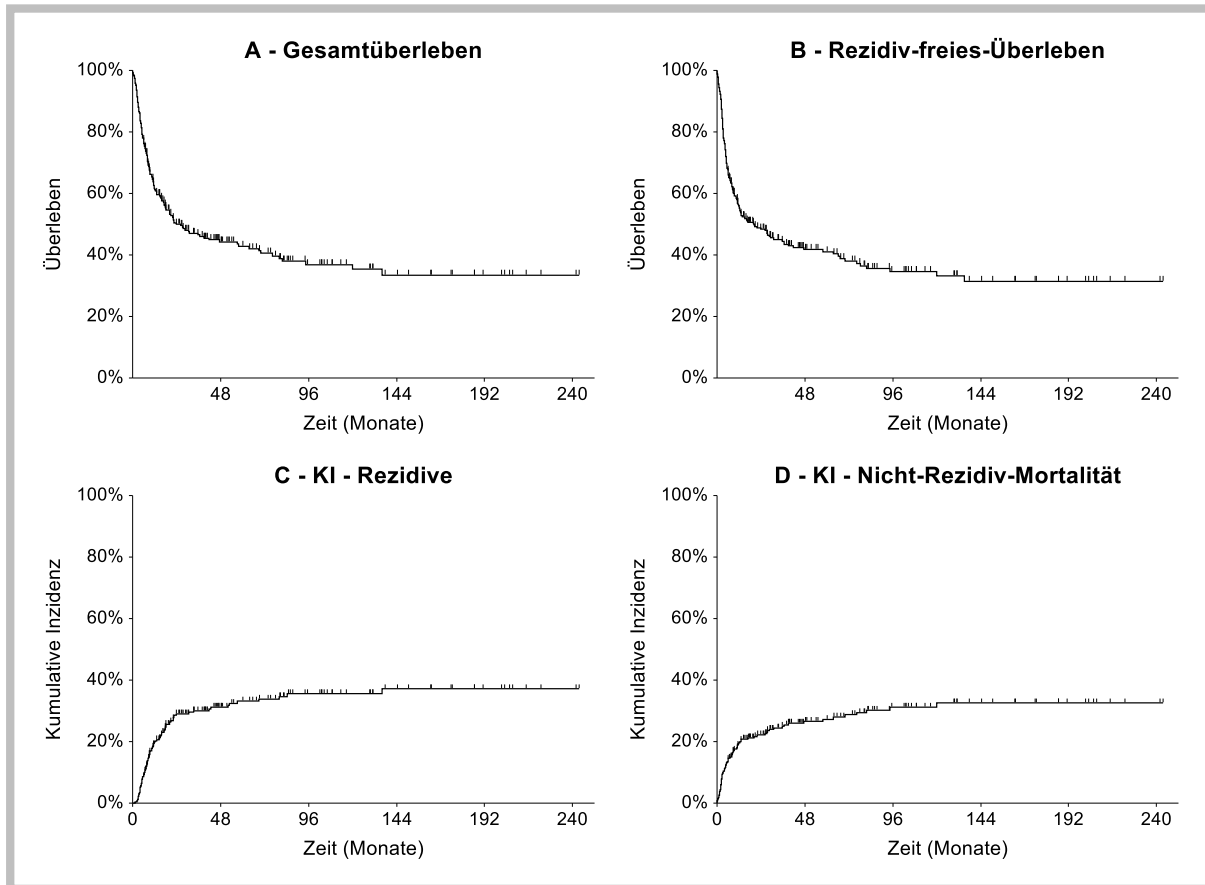
Wie in Tabelle 11 auf Seite 36 dargestellt, überlebten 118 (44,0%) der insgesamt 268 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums, 150 (56,0%) verstarben. Die Todesursache war bei 76 (28,4%) Patienten ein Rezidiv und bei 74 (27,6%) Patienten NRM. Insgesamt erlitten 84 (31,4%) Patienten ein Rezidiv. In 13 Fällen (4,9%) kam es zu Transplantatversagen, 6 (2,2%) Patienten verstarben im Zeitraum von ≤ 30 Tagen nach alloTx.

Das mediane OS aller Patienten betrug 17,0 Monate (0,1-243,7 Monate), das mediane OS der überlebenden Patienten lag bei 47,7 Monaten (6,0-243,7). Das mediane DFS betrug 12,8 Monate (0,1-243,7). Das mediane DFS der überlebenden Patienten lag bei 46,6 Monaten (6,0-243,7 Monate).

Nach alloTx erkrankten 117 (43,7%) Patienten an einer aGvHD. Davon hatten 36 Patienten eine aGvHD Grad I, 47 Patienten eine aGvHD Grad II und 34 Patienten eine aGvHD Grad III oder IV. Weiterhin erkrankten 77 Patienten (28,7%) an einer cGvHD. Davon hatten 32 Patienten eine cGvHD vom Typ „*limited disease*“, 18 Patienten eine cGvHD vom Typ „*moderate disease*“ und 26 Patienten eine cGvHD vom Typ „*extensive disease*“. Der Schweregrad der cGvHD eines Patienten konnte nicht erhoben werden. Das mediane Zeitintervall bis zum Ausbruch der cGvHD war dabei 16 Wochen (3-96 Wochen). Neun Patienten erhielten aufgrund eines Rezidivs oder eines Transplantatversagens eine zweite alloTx. Für diese Patienten galt jedoch wie bei allen Patienten als Berechnungsgrundlage der Zeitraum von der ersten alloTx bis zum erstmaligen Auftreten eines Rezidivs (DFS) oder dem Tod (OS). Die Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) im Post-Transplantationsverlauf erfolgte bei 50 Patienten, davon bei 33 Patienten präemptiv bzw. prophylaktisch, bei 17 Patienten aufgrund eines Rezidivs. Das OS nach 5 bzw. 10 Jahren ergab 42,8% (95%CI: 36,4%-49,3%) und 35,3% (95%CI: 28,1%-42,6%), Für das DFS lagen die Werte nach 5 und 10 Jahren bei 41,0% (95%CI: 34,7%-47,3) und 33,2% (95%CI: 26,1%-40,2%). Die KI-Rez betrug nach 5 bzw. 10 Jahren 31,5% (95%CI: 26,3%-37,8%) und 33,8% (95%CI: 28,2%-40,5%). Die KI-NRM lag nach 5 bzw. 10 Jahren bei 27,5% (95%CI: 22,4%-33,8%) und 33,1% (95%CI: 26,9%-40,6%). Einen Überblick darüber gibt Abbildung 3 auf Seite 37.

Parameter	Anzahl (%)
Überleben nach alloTx	
Lebendig	118 (44,0)
Tot	150 (56,0)
Todesursache	
Rezidiv	76 (28,4)
NRM	74 (27,6)
Rezidive gesamt	85 (31,7)
Tot oder Rezidiv	159 (59,4)
Lebt und kein Rezidiv	109 (40,6)
Transplantatversagen	13 (4,9)
Früher Tod (< 30 Tage nach Tx)	6 (2,2)
Medianes OS aller Patienten (Spanne), Monate	17,0 (0,1-243,7)
Nur überlebende Patienten, Monate	47,7 (6,0-243,7)
Medianes DFS aller Patienten (Spanne), Monate	12,8 (0,1-243,7)
Nur überlebende Patienten, Monate	46,6 (6,0-243,7)
aGvHD	117 (43,7)
Grad I	36 (13,4)
Grad II	47 (17,5)
Grad III und IV	34 (12,8)
cGvHD	77 (28,7)
<i>Limited disease</i>	32 (11,9)
<i>Moderate disease</i>	18 (6,7)
<i>Extensive disease</i>	26 (9,7)
unbekannt	1 (0,4)
DLI-Gabe	
Keine DLI-Gabe	218 (81,3)
präemptive/prophylaktische DLI-Gabe	33 (12,3)
DLI nach Rezidiv	17 (6,4)
Zweite alloTx im Verlauf	9 (3,4)

Tabelle 11: Übersicht über die Ergebnisse der alloTx



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	268	152	109	59	24
OS [%] (95% CI)		61,3 (55,4-67,2)	50,0 (43,8-56,2)	42,8 (36,4-49,3)	35,3 (28,1-42,6)
Patientenzahl	268	139	106	59	24
DFS [%] (95% CI)		55,5 (49,5-61,5)	48,4 (42,2-54,5)	41,0 (34,7-47,3)	33,2 (26,1-40,2)
KI-Rez [%] (95% CI)		24,8 (20,1-30,6)	29,4 (24,4-35,5)	31,5 (26,3-37,8)	33,8 (28,2-42,5)
KI-NRM [%] (95% CI)		19,7 (15,4-25,1)	22,2 (17,7-27,9)	27,5 (22,4-33,8)	33,0 (26,9-40,6)

Abbildung 3: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) der Gesamtkohorte. unten.: tabellarische Darstellung von OS, DFS, KI-Rez und KI-NRM der Gesamtkohorte zu verschiedenen Zeitpunkten nach alloTx

3.2 Ergebnisse der Univariatanalyse

3.2.1 Einfluss vom Alter

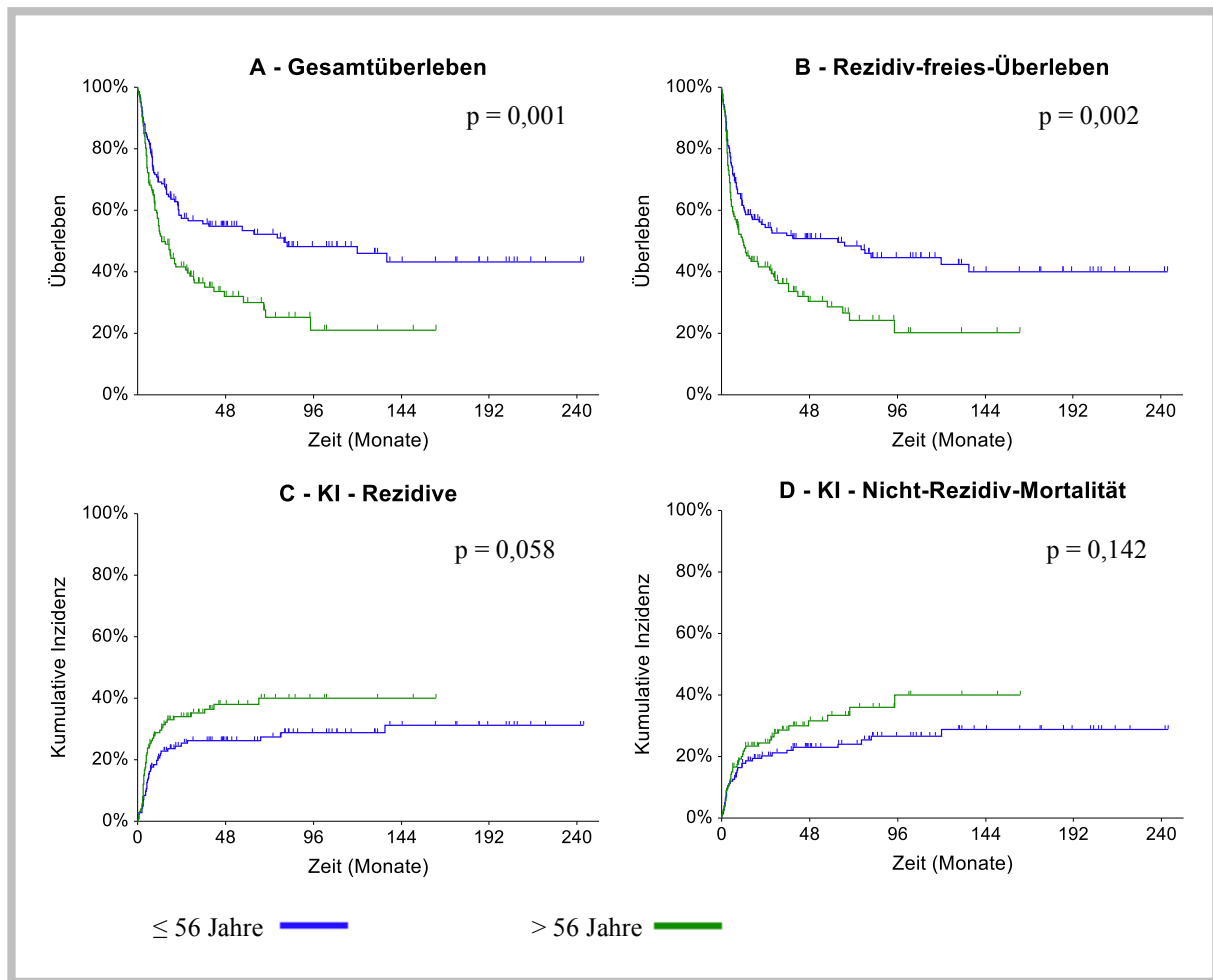
Für die Ermittlung des Einflusses der Variable „Alter“ wurde die Patientenkohorte in zwei Gruppen geteilt. Als Trennlinie diente das mediane Alter der Kohorte von 56 Jahren, 142 Patienten waren zum Zeitpunkt der alloTx jünger als oder genau 56 Jahre alt, 126 Patienten waren älter als 56 Jahre. Wie in Abbildung 4 auf Seite 39 dargestellt, hat die Gruppe der älteren Patienten gegenüber der jüngeren ein signifikant geringeres OS ($p = 0,001$) und DFS ($p = 0,002$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug das OS in der Gruppe der Patienten ≤ 56 Jahre 53,5 % und 45,9%, in der Gruppe der Patienten > 56 Jahre lag es bei 30,0% und 21,0%. Für das DFS ergab sich nach 5 bzw. 10 Jahren in der Gruppe der Patienten ≤ 56 Jahre 50,8% und 42,5%, in der Gruppe der Patienten > 56 Jahre 28,6% und 20,1%.

Bei den KI-Rez zeigten sich beinahe signifikante Unterschiede ($p = 0,058$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug sie für die Patienten ≤ 56 Jahre 26,2% bzw. 28,7% für Patienten > 56 Jahre 37,9% und 40,0%. Bei der KI-NRM war hingegen nur eine nicht-signifikante Tendenz sichtbar ($p = 0,142$). Sie betrug nach 5 und 10 Jahren für die Patienten ≤ 56 Jahre 22,9% und 28,8%, für die Patienten > 56 Jahre 33,5% und 39,9%.

3.2.2 Einfluss der Diagnose

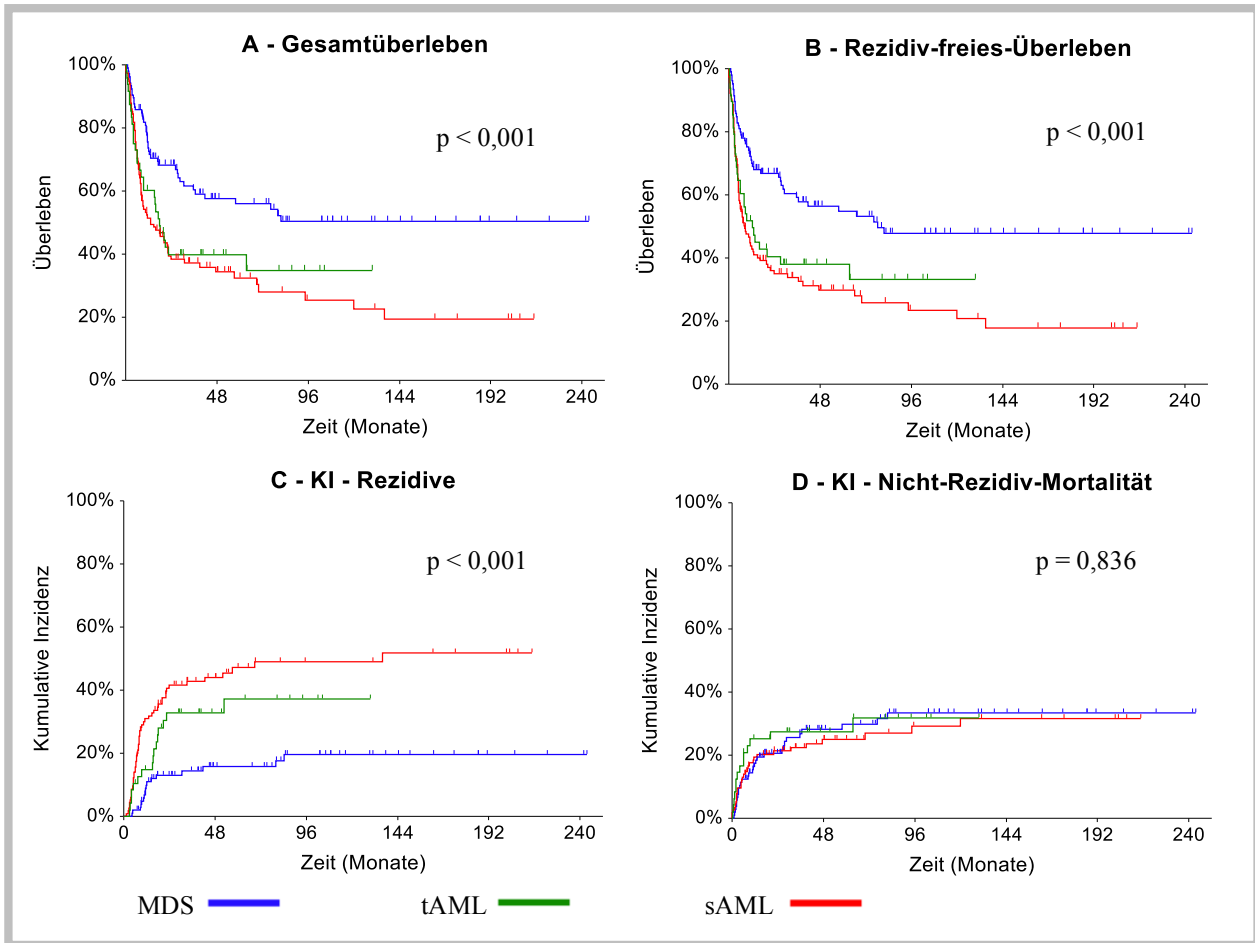
Wie in Abbildung 5 auf Seite 40 dargestellt, zeigten die drei unterschiedlichen in diese Studie einbezogenen Diagnosen (sAML, tAML und MDS) signifikante Unterschiede im OS ($p < 0,001$) und DFS ($p < 0,001$). Das OS nach 5 bzw. 10 Jahren betrug für die MDS-Patienten 56,0% und 50,3%, für tAML-Patienten 39,8% und 34,8%, für sAML-Patienten 32,5% und 22,6% und für die gesamt-AML-Kohorte 34,6% und 25,0%. Für das DFS lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei den MDS-Patienten bei 54,8% und 47,7%, bei den tAML-Patienten bei 38,0% und 33,3%, bei den sAML-Patienten bei 29,9% und 20,8% und bei der gesamt-AML-Kohorte bei 32,2% und 23,3%.

Auch die KI-Rez zeigten signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) und betrug nach 5 bzw. 10 Jahren 15,3% und 18,7% (MDS), 34,5% und 34,5% (tAML) und 44,9% und 46,9% (sAML). Die KI-NRM bezifferten sich nach 5 und 10 Jahren auf 29,9% und 33,6% (MDS), 27,5 und 32,3% (tAML) bzw. 25,2% und 32,3% (sAML). Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,836$).



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	142	91	66	45	21
≤56 Jahre	OS [%]	69,3	57,5	53,5	45,9
	(95% CI)	(61,6-76,9)	(43,8-56,2)	(44,7-62,3)	(36,0-55,8)
Patientenzahl	126	63	44	15	4
> 56 Jahre	OS [%]	52,4	41,6	30,0	21,0
	(95% CI)	43,6-61,2)	(32,7-50,5)	20,1-39,3)	(9,8-32,1)

Abbildung 4: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit vom Alter. unten: Exemplarischer Überblick über das OS der beiden Altersgruppen zu verschiedenen Zeitpunkten



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	105	71	56	35	15
MDS	OS [%] (95% CI)	72,6 (63,9-81,2)	68,2 (59,0-77,4)	56,0 (45,4-66,4)	50,3 (39,1-60,5)
Patientenzahl	48	28	18	8	1
tAML	OS [%] (95% CI)	60,2 (46,2-74,1)	39,8 (25,5-54,0)	39,8 (25,5-54,0)	34,8 (19,4-50,2)
Patientenzahl	115	55	37	17	8
sAML	OS [%] (95% CI)	51,4 (42,2-60,6)	38,3 (29,1-47,6)	32,5 (23,0-42,0)	22,6 (12,1-30,2)
Patientenzahl	163	82	54	25	9
AML-gesamt	OS [%] (95% CI)	54,0 (46,2-61,7)	38,7 (31,0-46,5)	34,6 (26,7-42,5)	25,0 (15,5-34,5)

Abbildung 5: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit von der Diagnose, unten: Tabellarischer Überblick über das OS zu verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit der Diagnose mit zusätzlicher Auswertung aller AML-Patienten zusammen (AML-gesamt)

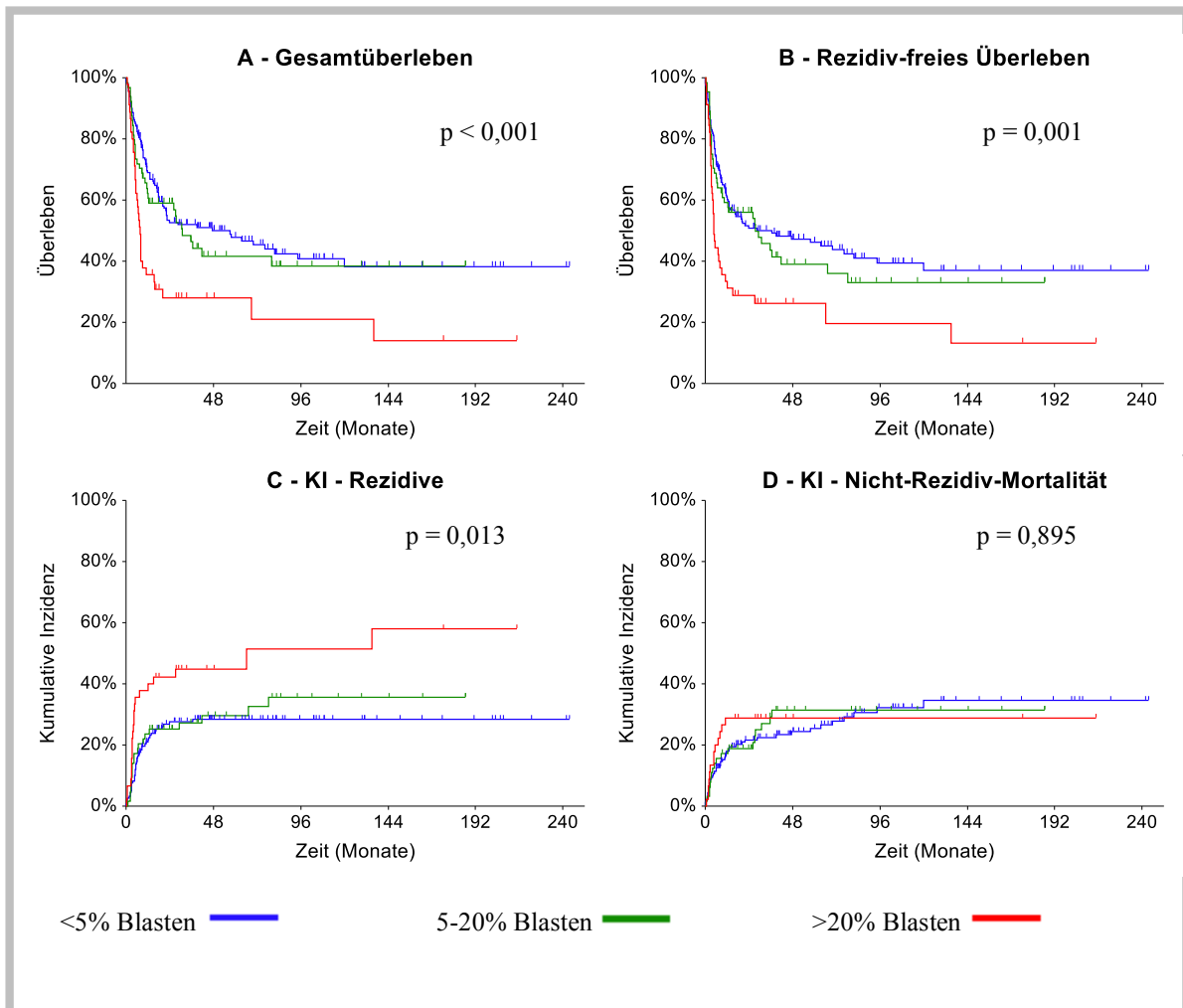
3.2.3 Einfluss des Knochenmarkblastenanteils

Für die Untersuchung des Einflusses des Knochenmarkblastenanteils zum Zeitpunkt der alloTx wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt: Patienten, die zum Zeitpunkt der alloTx einen Knochenmarkblastenanteil von $< 5\%$ aufwiesen, Patienten mit einem Blastenanteil von $5\text{-}20\%$ und Patienten mit einem Blastenanteil von $> 20\%$ zum Zeitpunkt der alloTx. Wie Abbildung 6 auf Seite 42 verdeutlicht, zeigten sich dabei signifikante Unterschiede sowohl für das OS ($p < 0,001$) als auch für DFS ($p = 0,001$). Das OS lag nach 5 bzw. 10 Jahren für die Patienten mit $< 5\%$ Blasten bei $47,8\%$ und $38,2\%$, für Patienten mit $5\text{-}20\%$ Blasten bei $41,7\%$ und $38,5\%$ und für Patienten mit $> 20\%$ Blasten bei $28,0\%$ und 21% . Für das DFS lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei Patienten mit $< 5\%$ Blasten bei $46,1\%$ bzw. $39,0\%$, bei Patienten mit $5\text{-}20\%$ Blasten bei $39,0\%$ und $31,0\%$ und bei Patienten mit $> 20\%$ Blasten bei $26,3\%$ und $19,7\%$. Auch die KI-Rez zeigte signifikante Unterschiede ($p = 0,013$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug sie für die Patienten mit $< 5\%$ Blasten jeweils $28,4\%$, für Patienten mit $5\text{-}20\%$ Blasten $29,6\%$ bzw. $35,6\%$ und für Patienten mit $> 20\%$ Blasten $44,9\%$ und $51,4\%$. Die KI-NRM zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,895$). Nach 5 bzw. 10 Jahren lag sie für die Patienten mit $< 5\%$ Blasten bei $25,4\%$ und $34,7\%$, für Patienten mit $5\text{-}20\%$ Blasten bei jeweils $31,4\%$ und für Patienten mit $> 20\%$ Blasten jeweils $28,9\%$.

3.2.4 Einfluss der Konditionierung

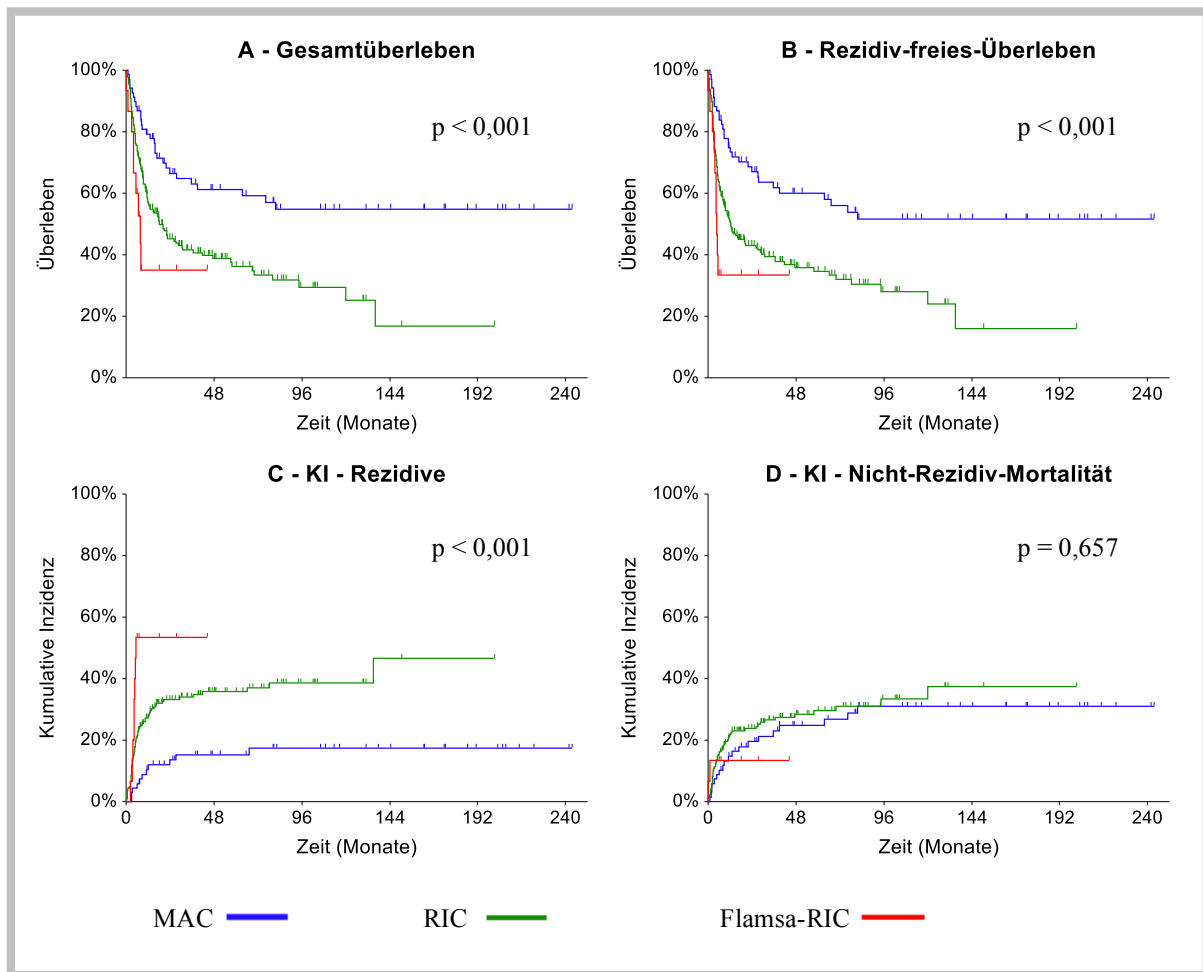
Für die Untersuchung des Einflusses der Konditionierung wurde die gesamte Patientenkohorte in drei Gruppen unterteilt: MAC, RIC und Flamsa-RIC. Wie in Abbildung 7 auf Seite 43 dargestellt, zeigten sich im Kaplan-Meier-Verfahren signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sowohl im OS ($p < 0,001$) als auch im DFS ($p < 0,001$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug das OS in der MAC-Gruppe $61,2\%$ bzw. $54,7\%$ und in der RIC-Gruppe $36,3\%$ und $25,1\%$. Für das DFS lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren für die MAC-Gruppe bei $60,0\%$ und $51,7\%$, für die RIC-Gruppe bei $34,6\%$ und $24,0\%$. Zu beiden Zeitpunkten waren keine Patienten der Flamsa-RIC-Gruppe ($n = 15$) mehr in der Studie.

Auch bei der KI-Rez zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0,001$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug die KI-Rez $24,7\%$ und $24,7\%$ (MAC) bzw. $31,3\%$ und $34,4\%$ (RIC). Bei der KI-NRM zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,657$). Hier bezifferten sich die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren auf $28,4\%$ und $37,4\%$ (MAC) bzw. $31,3$ und $32,2\%$ (RIC).



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	159	99	69	42	15
< 5% Blasten	OS [%] (95% CI)	69,0 (61,7-76,3)	52,7 (44,5-60,9)	47,8 (39,3-56,3)	38,2 (28,3-48,2)
Patientenzahl	64	38	31	13	5
5-20% Blasten	OS [%] (95% CI)	60,6 (48,6-72,7)	59,0 (46,8-71,1)	41,7 (28,4-55,0)	38,5 (24,8-52,1)
Patientenzahl	45	17	11	4	3
> 20% Blasten	OS [%] (95% CI)	35,6 (21,6-49,5)	28,0 (14,6-41,4)	28,0 (14,6-41,4)	21,0 (5,4-36,6)

Abbildung 6: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit vom Remissionsstatus zum Zeitpunkt der alloTx, unten: Exemplarischer Überblick über das OS zu verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit vom Remissionsstatus



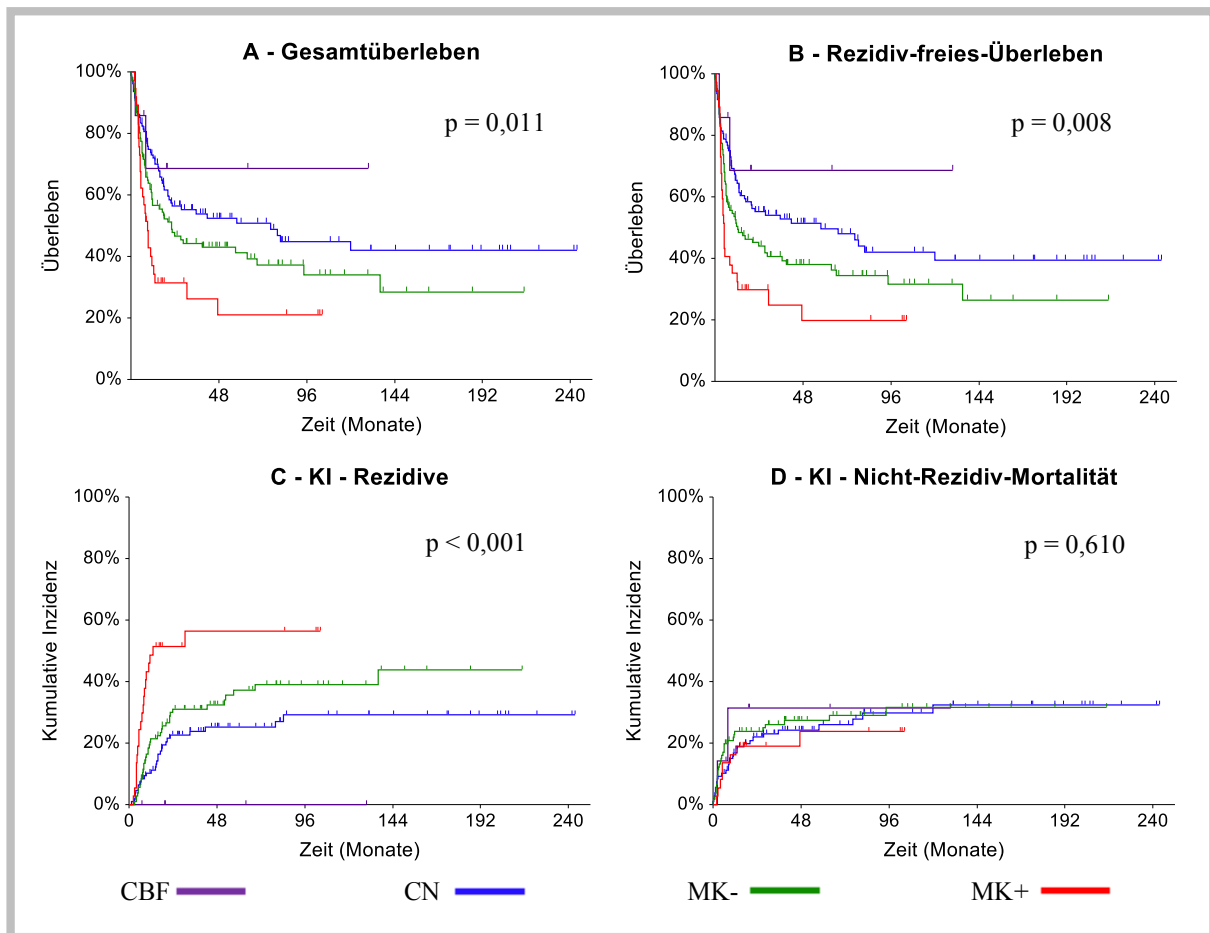
Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	68	53	41	30	17
MAC	OS [%] (95% CI)	79,3 (69,6-89,0)	66,5 (55,0-78,0)	61,2 (49,1-73,2)	54,7 (41,9-67,5)
Patientenzahl	185	97	67	29	6
RIC	OS [%] (95% CI)	56,6 (49,4-63,8)	45,1 (37,6-52,6)	36,3 (28,4-44,2)	25,1 (14,3-36,0)
Patientenzahl	15	5	4	0	0
Flamsa-RIC	OS [%] (95% CI)	35,0 (8,8-61,2)	35,0 (8,8-61,2)		

Abbildung 7: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit von der Konditionierung; unten: Exemplarischer Überblick über das OS in Abhängigkeit der Art der Konditionierung zu verschiedenen Zeitpunkten

3.2.5 Einfluss des zytogenetischen Risikoprofils

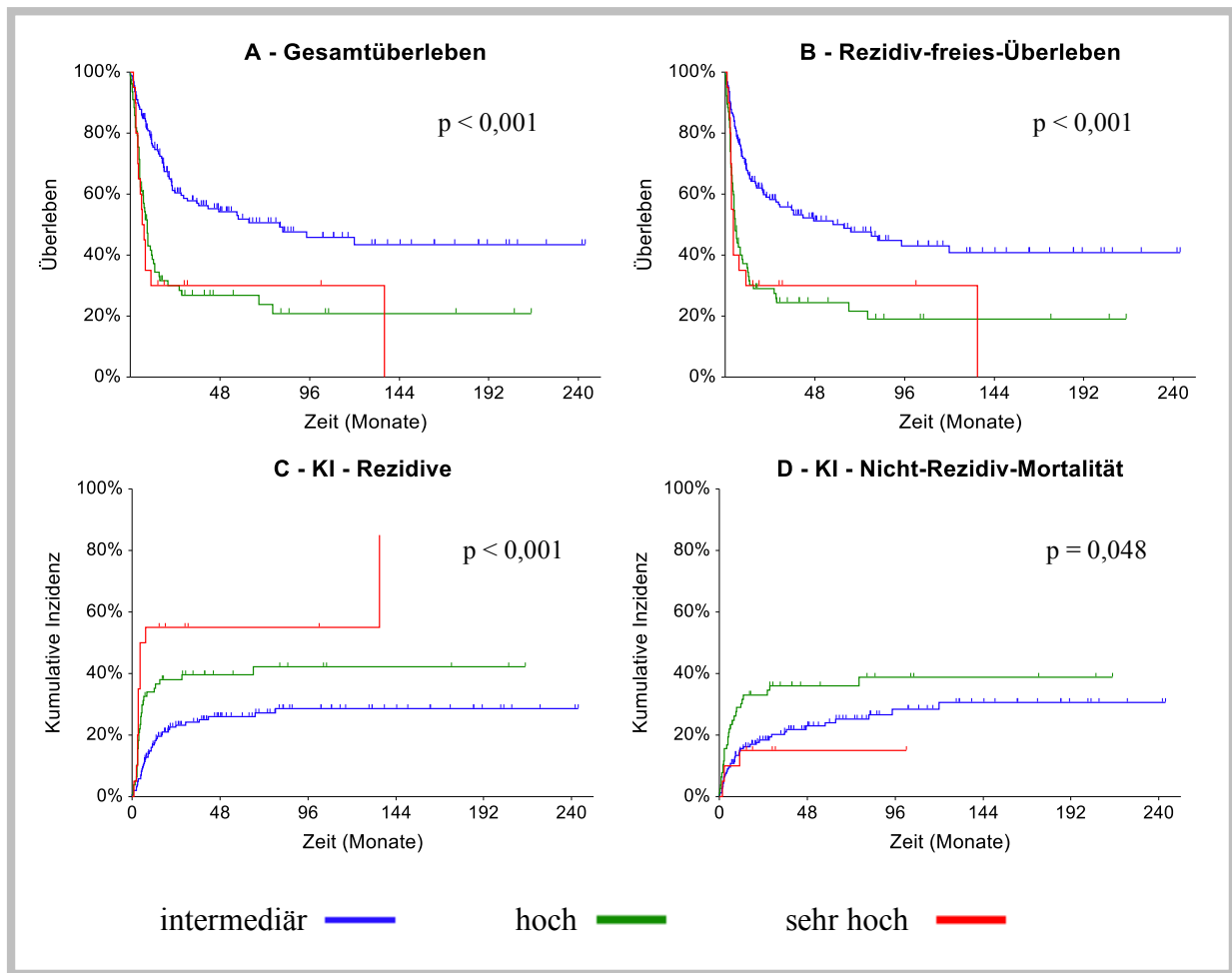
Für die Einteilung des Monosomalen Karyotyps nach HOVON-SAKK kommen die Gruppen CBF, CN, MK- und MK+ zur Darstellung. Auf die Darstellung der Patienten, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten ($n = 10$), wurde verzichtet. Wie Abbildung 8 auf Seite 45 zeigt, gab es im Kaplan-Meier-Verfahren signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sowohl bezüglich des OS ($p = 0,011$) als auch des DFS ($p = 0,008$). Nach 5 bzw. 10 Jahren lag das OS in der CBF-Gruppe bei jeweils 68,6%, in der CN-Gruppe bei 50,7% und 41,9%, in der (MK-)-Gruppe bei 41,1% und 34,1% und in der (MK+)-Gruppe bei 20,1% (nach 5 Jahren). Für das DFS lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei jeweils 68,6% (CBF), 49,7% und 39,4% (CN), 38,0% und 31,6% (MK-) bzw. 19,8% (MK+ nach 5 Jahren). Nach 10 Jahren waren alle (MK+)-Patienten bereits verstorben oder wurden zensiert. Die KI-Rez zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0,001$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug sie jeweils 0,0% (CBF), 24,1% und 28,0% (CN), 34,5% und 36,3% (MK-) und 56,3% (MK+ nach 5 Jahren). Die KI-NRM zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,610$). Nach 5 bzw. 10 Jahren lagen die Werte hier bei jeweils 31,4% (CBF), 26,1% und 32,7% (CN), 27,5 und 32,1% (MK-) und 23,9% (MK+ nach 5 Jahren).

Neben dem MK wurde in der vorliegenden Arbeit auch der DRI analysiert, der neben dem zytogenetischen Risikoprofil zusätzlich Vortherapie und Krankheitsstadium mit einbezieht. Für die Untersuchung des Einflusses des DRI waren drei Patientengruppen relevant (intermediäres Risiko, hohes Risiko, sehr hohes Risiko). Auf die graphische Darstellung der Niedrigrisikogruppe ($n = 1$) und der Gruppe mit nicht eindeutig bestimmbar DRI ($n = 13$) wurde verzichtet. Wie in Abbildung 9 auf Seite 46 dargestellt, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sowohl beim OS ($p < 0,001$) als auch beim DFS ($p < 0,001$). Das OS nach 5 bzw. 10 Jahren betrug für die intermediär-Risikogruppe 51,8% und 43,4%, für die Hochrisikogruppe 26,8 und 20,8 und für die Gruppe mit sehr hohem Risiko jeweils 30,0%. Für das DFS ergaben sich nach 5 bzw. 10 Jahren Werte von 50,0% und 40,8 % (intermediäres Risiko), 24,3% und 18,9% (hohes Risiko) und jeweils 30% (sehr hohes Risiko). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich auch für die KI-Rez ($p < 0,001$) und die KI-NRM ($p = 0,048$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug die KI-Rez 26,0% und 28,6% (intermediäres Risiko), 39,6% und 42,3% (hohes Risiko) bzw. jeweils 55% (sehr hohes Risiko). Für die KI-NRM bezifferten sich die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren auf 24% und 30,6% (intermediäres Risiko), 36,1% und 38,8% (hohes Risiko) und jeweils 15% (sehr hohes Risiko).



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	9	5	3	3	2
CBF	OS [%] (95% CI)	68,6 (32,1-100,0)	68,6 (32,1-100,0)	68,6 (32,1-100,0)	68,6 (32,1-100,0)
Patientenzahl	108	74	52	30	16
CN	OS [%] (95% CI)	71,9 (63,4-80,5)	56,3 (46,7-66,0)	50,7 (40,5-60,9)	41,9 (30,3-53,5)
Patientenzahl	106	55	42	23	8
MK-	OS [%] (95% CI)	56,6 (47,0-66,2)	46,7 (36,7-56,5)	41,1 (31,0-51,3)	34,1 (22,8-45,4)
Patientenzahl	37	14	8	5	0
MK+	OS [%] (95% CI)	37,1 (21,3-52,8)	31,4 (16,2-46,6)	20,1 (5,4-36,5)	

Abbildung 8: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit vom MK nach HOVON-SAKK; unten: Tabellarischer Überblick über das OS in Abhängigkeit vom MK nach HOVON-SAKK zu verschiedenen Zeitpunkten.



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	157	110	77	45	19
DRI - intermediär	OS [%] (95% CI)	75,3 (68,5-82,2)	60,4 (52,3-68,4)	51,8 (43,1-60,5)	43,4 (33,3-53,5)
Patientenzahl	77	28	20	10	2
DRI – hoch	OS [%] (95% CI)	38,7 (27,5-49,8)	29,9 (19,3-40,5)	26,8 (16,4-37,1)	20,8 (10,0-31,7)
Patientenzahl	20	7	5	3	2
DRI - sehr hoch	OS [%] (95% CI)	30,0 (9,9-50,1)	30,0 (9,9-50,1)	30,0 (9,9-50,1)	30,0 (9,9-50,1)

Abbildung 9: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit vom DRI; unten: Tabellarischer Überblick über das OS in Abhängigkeit vom DRI.

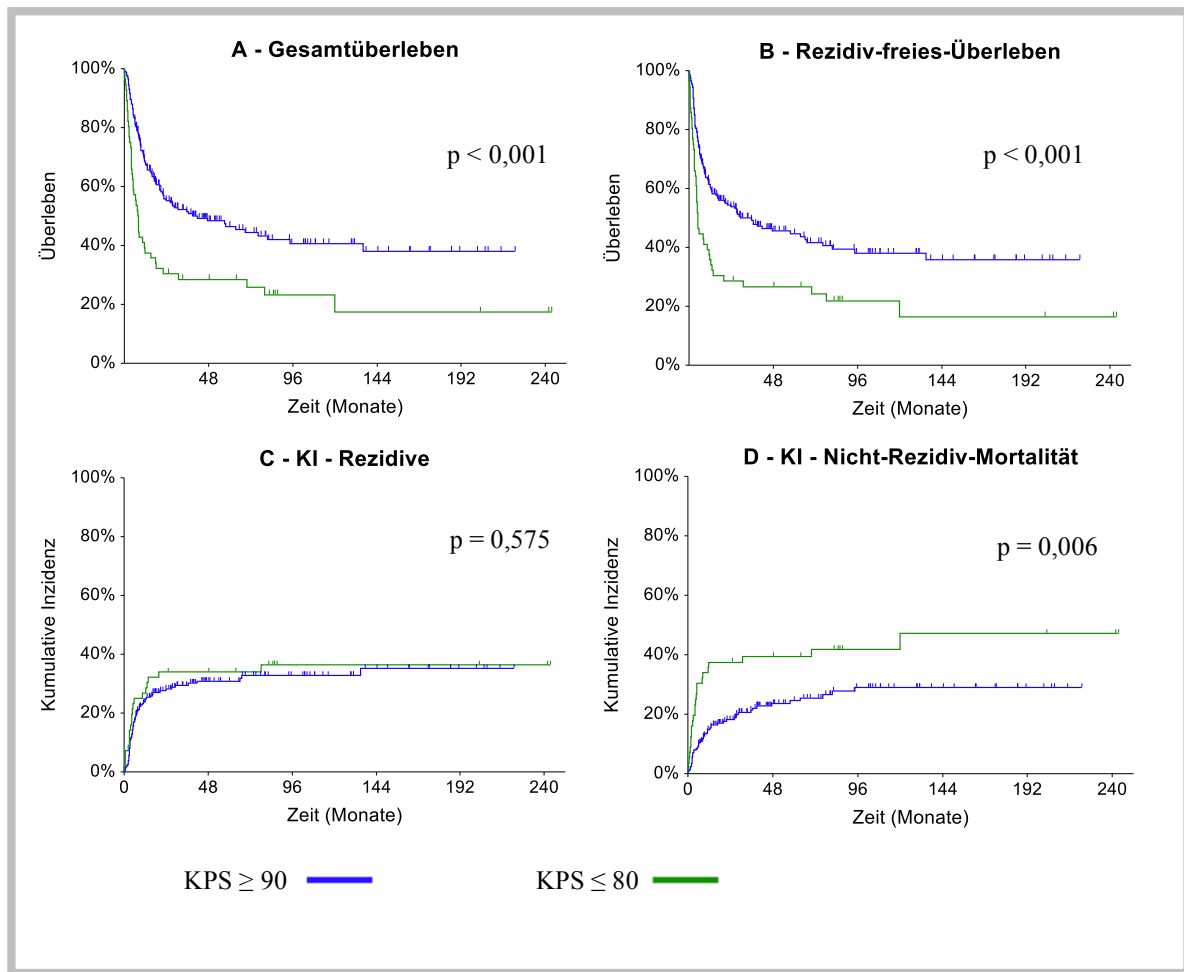
3.2.6 Einfluss von KPS und HCT-CI

Für die Untersuchung des Einflusses des KPS wurde die Patientenkohorte in zwei Gruppen geteilt: Eine Gruppe mit einem KPS von ≥ 90 , die andere Gruppe mit einem KPS ≤ 80 . Abbildung 10 auf Seite 48 verdeutlicht die signifikanten Unterschiede beim OS ($p < 0,001$) und beim DFS ($p < 0,001$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug das OS in der Gruppe mit einem KPS von ≥ 90 46,4% und 40,6%, in der Gruppe mit einem KPS ≤ 80 28,5% und 17,5%. Für das DFS lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei 44,6% und 81,1% (KPS ≥ 90) bzw. bei 26,7% und 16,4% (KPS ≤ 80).

Die KI-Rez wiesen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,575$) auf. Nach 5 bzw. 10 Jahren bezifferten sich die Werte hier auf 30,9% und 32,9% (KPS ≥ 90) bzw. auf 33,9% und 36,4% (KPS ≤ 80). Hingegen zeigten sich signifikante Unterschiede bei den KI-NRM ($p = 0,006$). Hier lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei 24,5% und 29,0% (KPS ≥ 90) bzw. 39,4% und 47,3% (KPS ≤ 80).

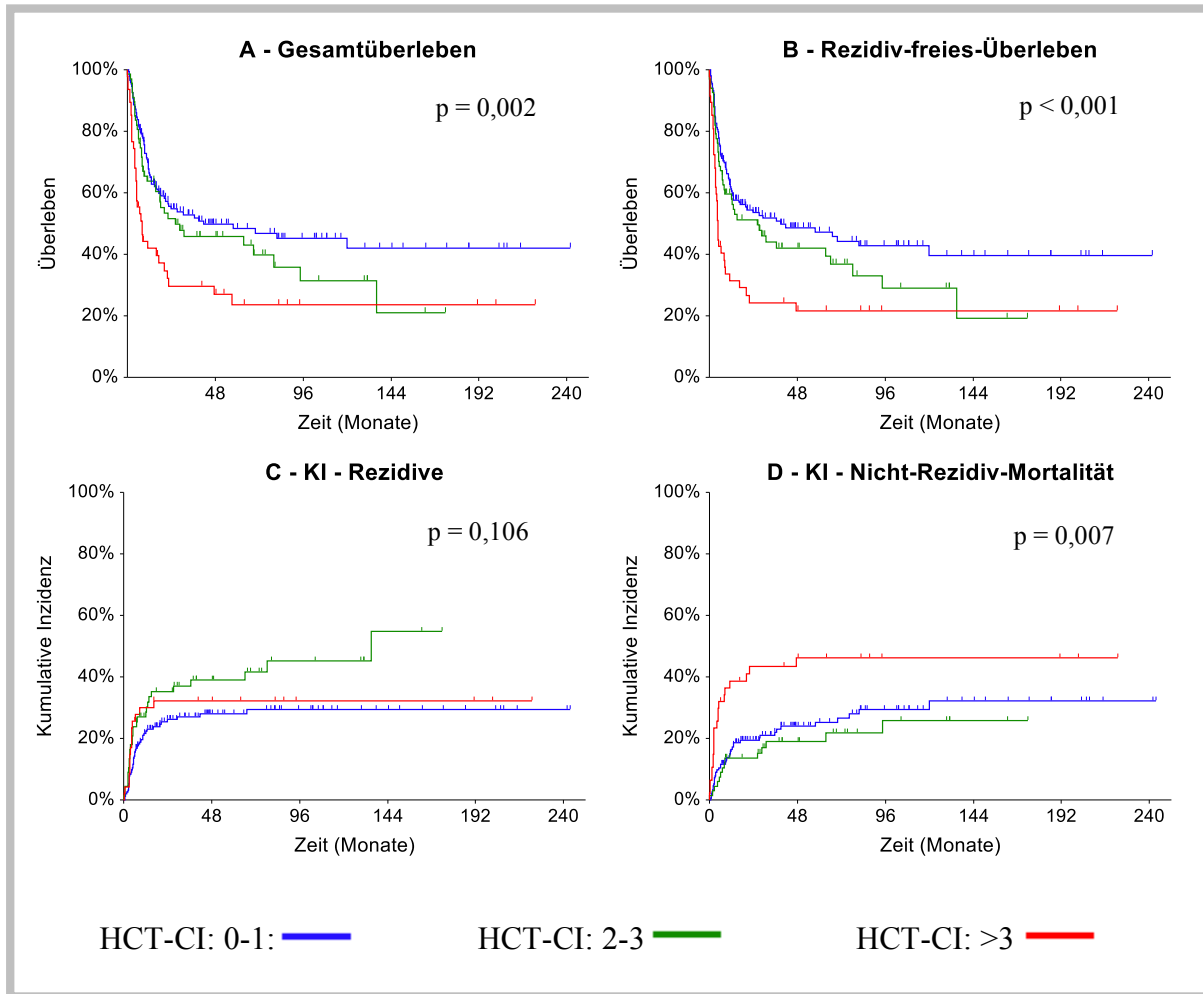
Für die Untersuchung des Einflusses von Komorbiditäten zum Zeitpunkt der alloTx auf das Behandlungsergebnis wurden die Patienten nach dem HCT-CI in drei Gruppen eingeteilt, die sich in der vorliegenden Arbeit in leicht abgewandelter Form darstellen: Die erste Gruppe bildeten Patienten mit einem HCT-CI von 0 oder 1, also keinen oder nur sehr geringen Komorbiditäten. Die zweite Gruppe bestand aus Patienten mit einem HCT-CI von 2 oder 3, also mittelschweren Komorbiditäten, die dritte Gruppe umfasste Patienten mit einem HCT-CI > 3 , also schweren Komorbiditäten. Wie in Abbildung 11 auf Seite 49 dargestellt, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen in Bezug auf OS ($p = 0,002$) und DFS ($p < 0,001$). Das OS nach 5 bzw. 10 Jahren betrug für die Gruppe mit (HCT-CI: 0-1) 48,4% und 42,0%, für die Gruppe mit (HCT-CI: 2-3) 45,8% und 31,4% und für die Gruppe mit (HCT-CI: > 3) jeweils 23,6%. Für das DFS lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei 47,3% und 39,7% (HCT-CI: 0-1), bei 42,0% und 28,9% (HCT-CI: 2-3) und bei jeweils 21,6% (HCT-CI: > 3).

Bei der KI-Rez zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,106$). Die Werte bezifferten sich hier nach 5 bzw. 10 Jahren auf 28,8% und 29,5% (HCT-CI: 0-1), 38,9% und 45,2% (HCT-CI: 2-3) und jeweils 32,3% (HCT-CI: > 3). Es zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede bei den KI-NRM ($p = 0,007$). Hier lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei 25,2% und 32,2% (HCT-CI: 0-1), bei 19,1% und 25,8% (HCT-CI: 2-3) und bei jeweils 46,2% (HCT-CI: > 3).



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	212	131	92	48	21
KPS ≥ 90	OS [%]	67,7	55,3	46,4	40,6
	(95% CI)	(61,3-74,1)	(48,2-62,3)	(38,9-54,0)	(32,5-48,8)
Patientenzahl	56	22	18	14	4
KPS ≤ 80	OS [%]	37,5	30,4	28,5	17,5
	(95% CI)	(24,8-50,2)	(18,3-42,4)	(16,6-40,4)	(4,3-30,7)

Abbildung 10: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit vom KPS; unten: Tabellarischer Überblick über das OS in Abhängigkeit vom KPS.



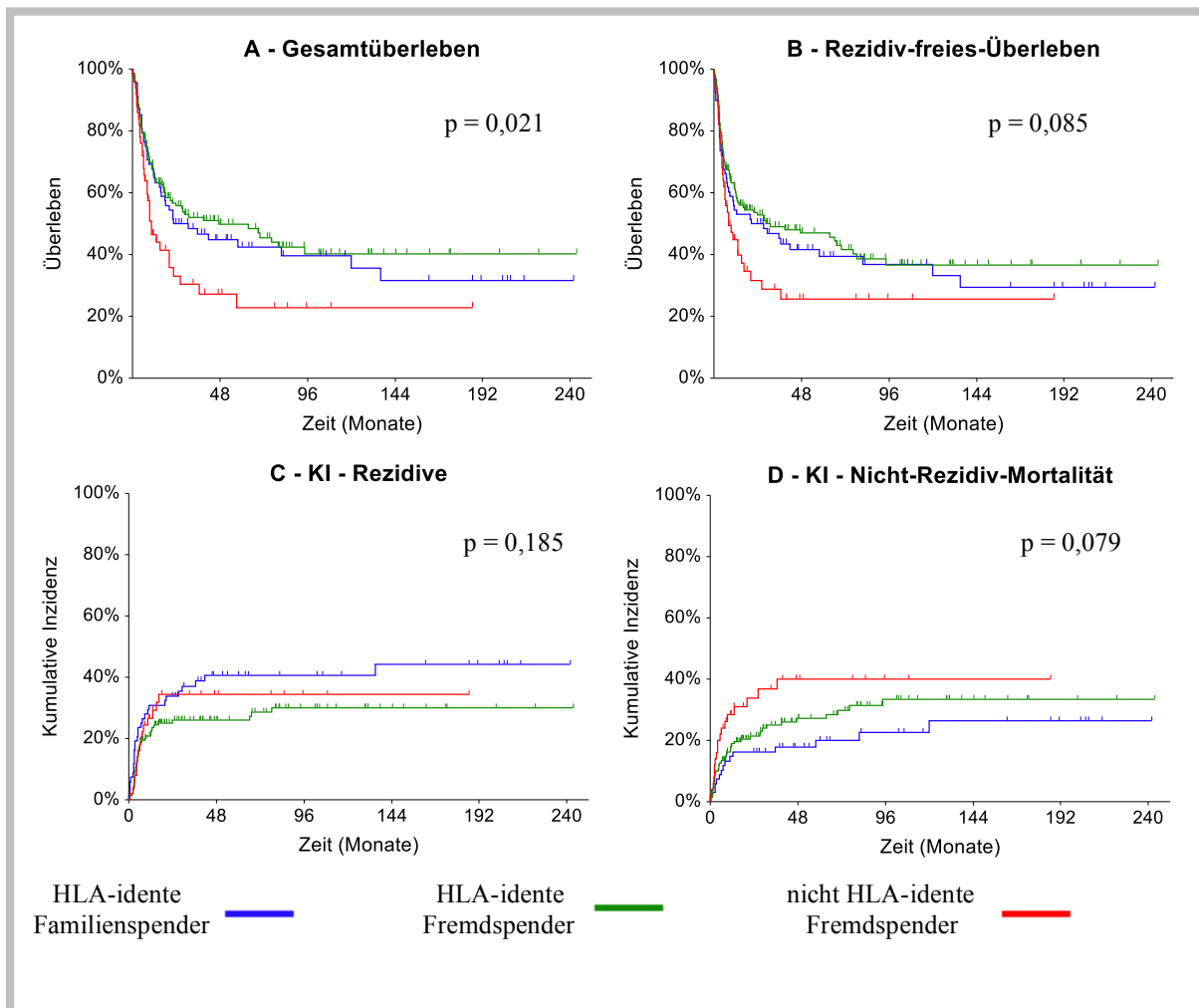
Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	149	92	64	35	14
HCT-CI: 0-1	OS [%] (95% CI)	65,7 (58,0-73,4)	54,7 (46,4-63,1)	48,4 (39,5-57,2)	42,0 (31,5-52,5)
Patientenzahl	67	40	30	17	8
HCT-CI: 2-3	OS [%] (95% CI)	63,8 (52,3-75,4)	51,6 (39,2-64,0)	45,8 (33,2-58,5)	31,4 (16,5-46,3)
Patientenzahl	47	19	13	8	4
HCT-CI: > 3	OS [%] (95% CI)	41,9 (27,7-56,2)	29,7 (16,2-43,3)	23,6 (10,4-36,8)	23,6 (10,4-36,8)

Abbildung 11: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit vom HCT-CI; unten: Tabellarischer Überblick über das OS in Abhängigkeit vom HCT-CI.

3.2.7 Einfluss des Spendertyps.

Für die Untersuchung des Einflusses des Spendertyps wurden die Stammzellspender in drei Gruppen eingeteilt: In HLA-idente Familienspender, HLA-idente Fremdspender und nicht HLA-idente Fremdspender. Wie Abbildung 12 auf Seite 51 verdeutlicht, zeigte sich im Kaplan-Meier-Verfahren zwar ein signifikanter Unterschied im OS zwischen den drei Gruppen ($p = 0,021$), nicht jedoch im DFS ($p = 0,085$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug das OS für Patienten mit HLA-identem Familienspender 42,4% und 35,6%, für Patienten mit HLA-identem Fremdspender 49,0% und 40,1% und für Patienten mit nicht HLA-identem Fremdspender jeweils 24,0%. Für das DFS lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei 39,4% und 33,1% (HLA-idente Familienspender), 46,9% und 36,6% (HLA-idente Fremdspender) und jeweils 24% (nicht HLA-idente Fremdspender).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei den KI-Rez ($p = 0,185$). Hier bezifferten sich die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren auf jeweils 40,5% (HLA-idente Familienspender), 26,0% und 30,1% (HLA-idente Fremdspender), und jeweils 34,5% (HLA-nicht-idente Fremdspender). Bei den KI-NRM zeigte sich lediglich eine nicht signifikante Tendenz ($p = 0,079$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug die Werte hier 20,0% und 26,4% (HLA-idente Familienspender), 31,1% und 33,4% (HLA-idente Fremdspender) und jeweils 39,9% (nicht HLA-idente Fremdspender).



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	68	45	34	19	10
HLA-idente Familienspender	OS [%]	64,7	50,0	42,4	35,6
	(95% CI)	(53,4-76,1)	(38,1-61,9)	(30,1-54,7)	(22,1-49,2)
Patientenzahl	150	89	64	37	14
HLA-idente Fremdspender	OS [%]	64,6	55,7	49,8	40,1
	(95% CI)	(56,9-72,4)	(47,4-64,0)	(41,1-58,5)	(30,1-50,1)
Patientenzahl	50	20	13	6	2
nicht HLA- idente Fremdspender	OS [%]	46,4	33,1	24,0	24,0
	(95% CI)	(32,2-60,5)	(18,9-47,2)	(8,7-36,8)	(8,7-36,8)

Abbildung 12: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit vom Spendertyp; unten: Tabellarischer Überblick über das OS in Abhängigkeit vom Spendertyp.

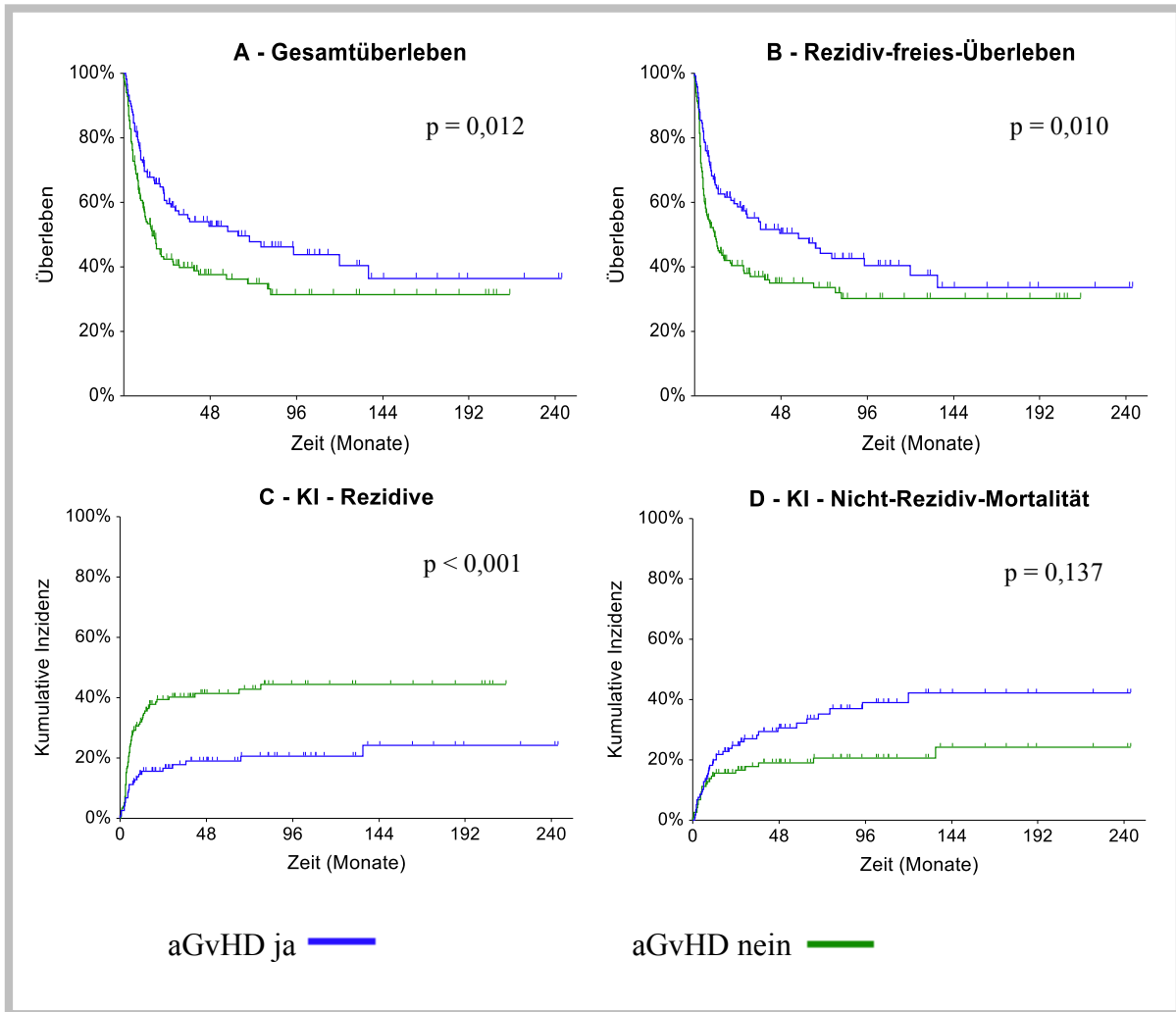
3.2.8 Einfluss von aGvHD und cGvHD

Die Auswertung von Patienten mit und ohne akuter GvHD zeigte ein signifikant höheres OS ($p = 0,012$) und DFS ($p = 0,010$) der Patienten, bei denen nach alloTx eine akute GvHD aufgetreten war. Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug das OS bei Patienten mit aGvHD 51,1% bzw. 40,3% und bei Patienten ohne aGvHD 36,3% und 31,3%. Für das DFS lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei 48,9% und 31,3% (mit aGvHD) bzw. 35,0% und 30,2% (ohne aGvHD).

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei der KI-Rez ($p < 0,001$). Hier bezifferten sich die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren auf 19,0% und 20,5% (mit aGvHD) bzw. 41,3% und 44,3% (ohne aGvHD). Für die KI-NRM waren die Unterschiede hingegen nicht signifikant ($p = 0,137$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug die Werte hier 32,2% und 42,1% (mit aGvHD) bzw. 23,7% und 25,5% (ohne aGvHD). Einen Überblick darüber gibt Abbildung 13 auf Seite 53.

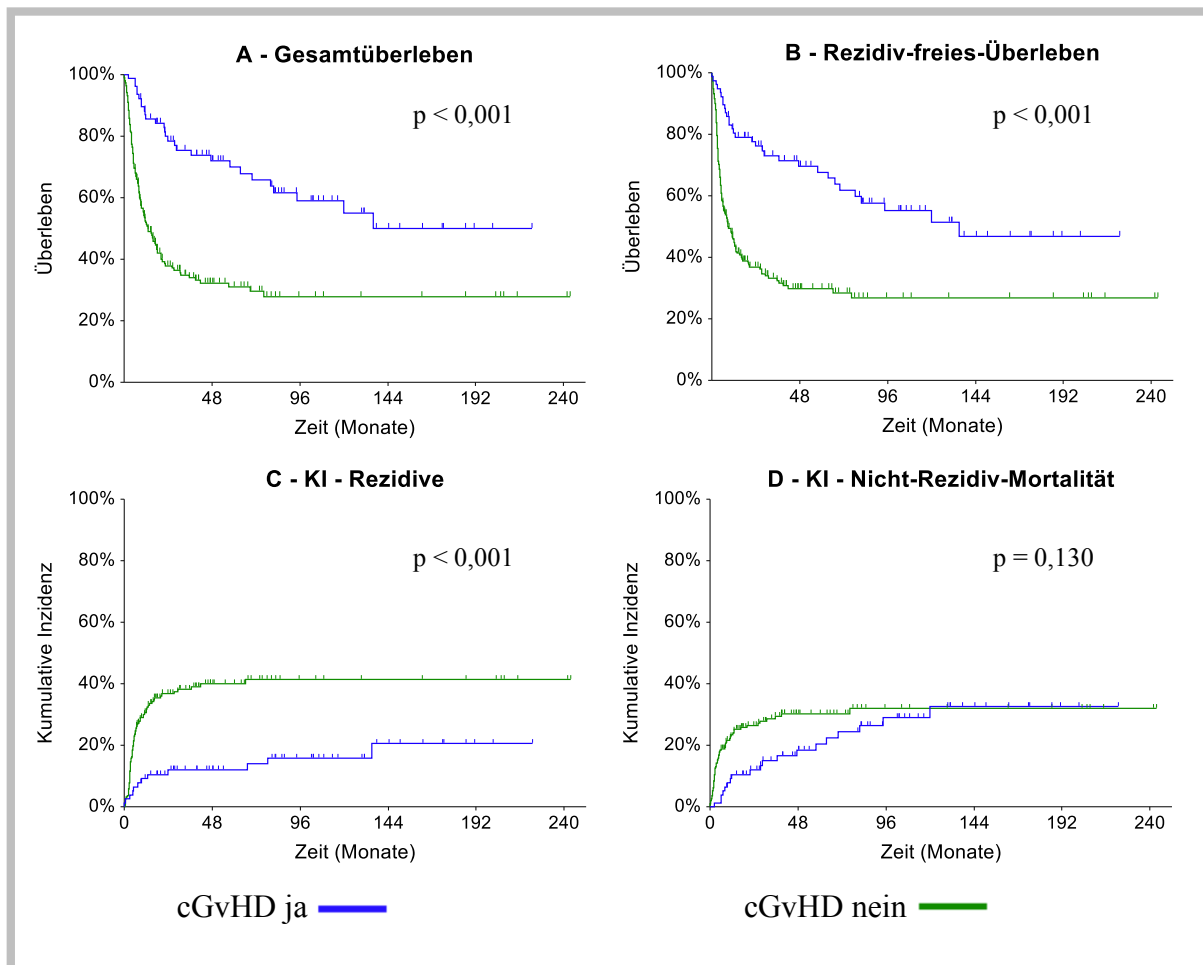
Im Vergleich zwischen Patienten, die nach alloTx eine cGvHD entwickelten, zu Patienten ohne cGvHD, zeigten sich ein signifikant höheres OS ($p < 0,001$) und DFS ($p < 0,001$) für Patienten mit cGvHD. Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug das OS für Patienten mit cGvHD 70% und 55% im Vergleich zu 31,0% und 27,8% bei Patienten ohne cGvHD. Für das DFS ergaben die Werte 67,7% und 51,5% (mit cGvHD) bzw. 29,8% und 26,6% (ohne cGvHD).

Die KI-Rez zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Hier bezifferten sich die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren auf 11,9% und 15,9% (mit cGvHD) im Vergleich zu 40,0% und 41,3% (ohne cGvHD). Bei den KI-NRM waren die Unterschiede hingegen nicht signifikant ($p = 0,130$). Die Werte lagen hier nach 5 bzw. 10 Jahren bei 20,4% und 32,6% (mit cGvHD) bzw. 30,2% und 31,9% (ohne cGvHD). Einen Überblick dazu bietet Abbildung 14 auf Seite 54.



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	117	78	58	34	13
aGvHD-ja	OS [%]	69,6	59,6	51,1	40,4
	(95% CI)	(61,2-78,0)	(50,4-68,8)	(41,2-61,0)	(28,6-52,3)
Patientenzahl	151	76	52	27	12
aGvHD-nein	OS [%]	54,8	42,4	36,3	31,3
	(95% CI)	(46,8-62,9)	(34,2-50,6)	(27,9-44,7)	(22,4-40,3)

Abbildung 13: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit vom Auftreten einer aGvHD; unten: Exemplarischer Überblick über das OS in Abhängigkeit vom Auftreten einer aGvHD.



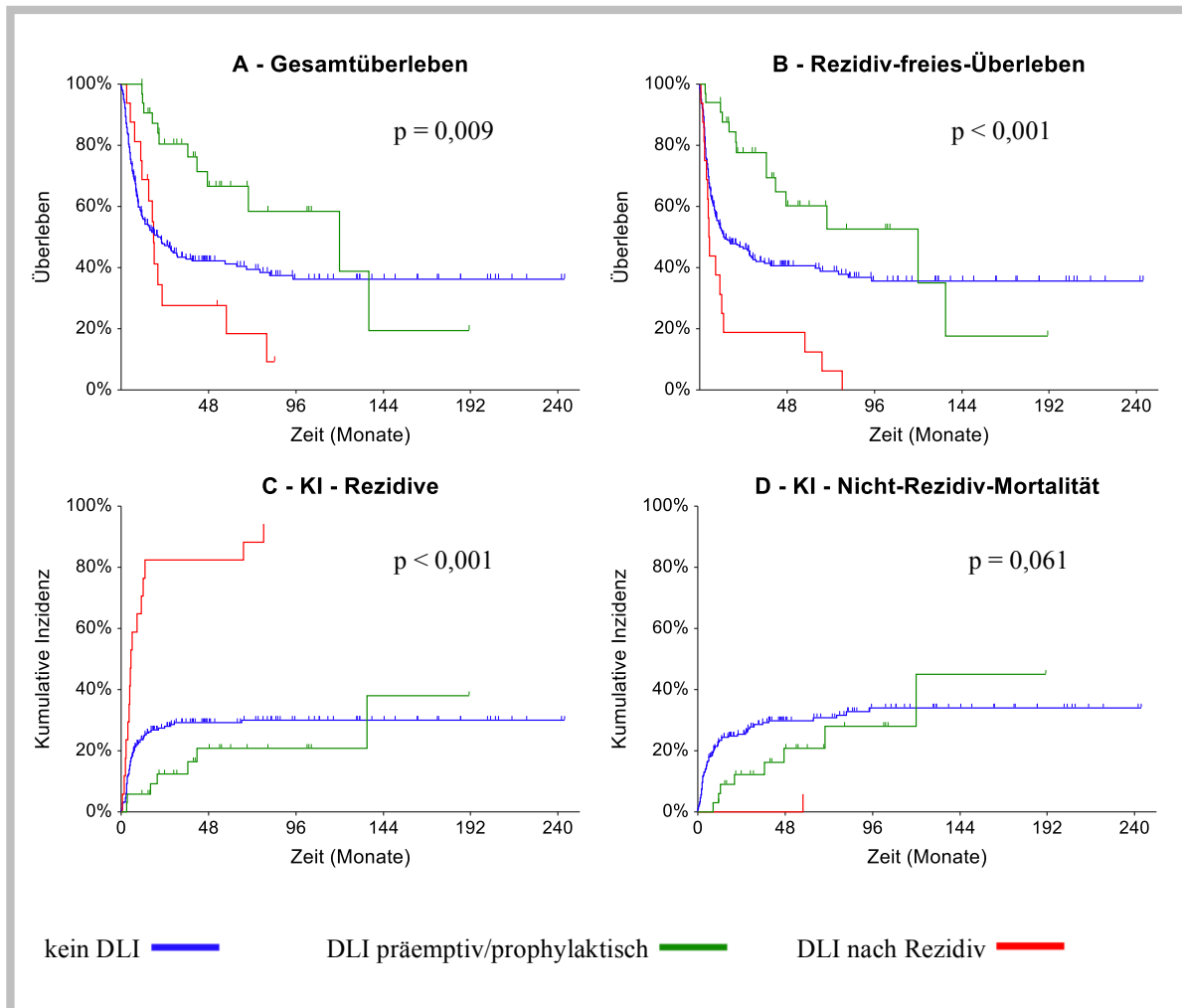
Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	77	65	55	35	15
cGvHD-ja	OS [%] (95% CI)	85,6 (77,7-93,5)	78,5 (69,1-87,9)	70,0 (59,0-80,9)	55,0 (40,9-69,2)
Patientenzahl	191	88	55	26	10
cGvHD-nein	OS [%] (95% CI)	51,3 (44,0-58,5)	37,9 (30,6-45,2)	31,0 (23,6-38,5)	27,8 (19,9-35,7)

Abbildung 14: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit vom Auftreten einer cGvHD; unten: Exemplarischer Überblick über das OS in Abhängigkeit vom Auftreten einer cGvHD.

3.2.9 Einfluss der Gabe von DLI

Für die Untersuchung des Einflusses der Gabe von DLI wurde die Patientenkohorte in drei Gruppen eingeteilt. Patienten, die keine DLI erhielten, Patienten, die DLI präemptiv bzw. prophylaktisch erhielten und Patienten, die DLI aufgrund eines Rezidives erhielten. Es zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl für das OS ($p = 0,009$) also auch das DFS ($p < 0,001$). Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug das OS für die Gruppe ohne DLI-Gabe 41,3% und 36,1%, für die Gruppe mit präemptiver/prophylaktischer DLI-Gabe 66,7% und 38,9% und für die Gruppe mit DLI-Gabe nach Rezidiv 18,3% (Wert nach 5 Jahren, nach 10 Jahren waren alle Patienten dieser Gruppe bereits verstorben oder zensiert). Für das DFS lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei 41,0% und 35,9% (ohne DLI), 58,4% und 41,1% (präemptive/prophylaktische DLI) bzw 11,8% (DLI nach Rezidiv, Wert nach 5 Jahren).

Die KI-Rez zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Nach 5 bzw. 10 Jahren bezifferten sie sich auf 29,1% und 30,4% (ohne DLI), jeweils 20,9% (präemptive/prophylaktische DLI) und 82,4% (DLI nach Rezidiv, Wert nach 5 Jahren). Bei den KI-NRM waren die Unterschiede nicht signifikant ($p = 0,061$). Hier lagen die Werte nach 5 bzw. 10 Jahren bei 29,8% und 34,0% (ohne DLI), 20,7% und 45,1% (präemptive/prophylaktische DLI) und 5,9% (DLI nach Rezidiv, Wert nach 5 Jahren). Einen Überblick bietet Abbildung 15 auf Seite 56.



Zeit [Monate]	0	12	24	60	120
Patientenzahl	218	111	83	48	22
kein DLI	OS [%]	55,8	47,1	41,3	36,1
	(95% CI)	(49,1-62,5)	(40,3-54,0)	(34,3-48,2)	(28,7-43,6)
Patientenzahl	33	30	22	9	1
DLI präemptiv/ prophylaktisch	OS [%]	93,8	80,4	66,7	38,9
	(95% CI)	(85,4-100,0)	(66,3-94,5)	(48,3-85,1)	(4,4-73,3)
Patientenzahl	17	12	5	2	0
DLI nach Rezidiv	OS [%]	68,7	27,5	18,3	
	(95% CI)	(46,0-91,5)	(4,7-50,3)	(0,0-39,4)	

Abbildung 15: oben: Graphische Darstellung von OS (A), DFS (B), KI-Rez (C) und KI-NRM (D) in Abhängigkeit von der DLI-Gabe; unten: Tabellarischer Überblick über das OS in Abhängigkeit von der DLI-Gabe.

3.3 Ergebnisse der COX-Regression

Bezüglich des Alters zeigte sich ein signifikant erhöhtes relatives Risiko (RR) der Altergruppe über 56 Jahre gegenüber unter 56 Jahre für das OS, DFS, die KI-Rez sowie die KI-NRM. Die genauen Werte für OS und DFS einschließlich der p-Werte können stets der Tabelle 12 auf Seite 59 entnommen werden, die Werte für KI-Rez und KI-NRM einschließlich der p-Werte befinden sich stets in der Tabelle 13 auf Seite 60.

Es zeigten sowohl die tAML- als auch die sAML-Gruppe für OS und DFS ein signifikant erhöhtes RR gegenüber der MDS-Gruppe. Auch für die KI-Rez zeigte sich ein signifikant erhöhtes RR für die tAML- und sAML Gruppe gegenüber der MDS-Gruppe. Für KI-NRM wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosegruppen ermittelt.

Bezüglich der Art der Konditionierung zeigten sich entsprechende signifikante Unterschiede des RR der Gruppen RIC und Flamsa-RIC gegenüber der MAC-Gruppe beim OS, DFS und der KI-Rez, nicht jedoch bei der KI-NRM.

Für den Blastenanteil im Knochenmark ergab sich ein signifikant erhöhtes RR der Gruppe mit über 20% Blasten gegenüber der Gruppe mit < 5% Blasten für das OS, das DFS und die KI-Rez, nicht jedoch für die KI-NRM. Für die Gruppe mit 5-20% Blasten in Knochenmark ergaben sich in keiner der vier Gruppen signifikante Unterschiede.

Hinsichtlich des MK nach HOVON-SAKK zeigten sich signifikant erhöhte RR von (MK-) und (MK+) gegenüber CN im DFS, für (MK+) auch im OS und der KI-Rez. Auf die Berechnung der RR von CBF wurde aufgrund der geringen Gruppengröße von CBF ($n = 7$) verzichtet. Für die KI-NRM ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Sowohl in Bezug auf das OS als auch auf das DFS wiesen die hoch-Risikogruppe und die sehr-hoch-Risikogruppe des DRI ein signifikant erhöhtes RR im Vergleich zur Gruppe mit intermediärem Risiko auf. Bei der KI-Rez war das RR der hoch- bzw. sehr-hoch-Risikogruppe ebenfalls signifikant höher gegenüber der Gruppe mit intermediärem Risiko. Bei der KI-NRM hingegen bestand ein signifikant erhöhtes RR nur für die hoch-Risikogruppe, nicht jedoch für die sehr-hoch-Risikogruppe.

Für den KPS zeigten sich signifikant erhöhte RR bei OS und DFS für die Gruppe $KPS \leq 80$ gegenüber der Gruppe $KPS \geq 90$. Das RR für die KI-NRM war in der Gruppe $KPS \leq 80$ signifikant erhöht. Für das RR der KI-Rez ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bezüglich des HCT-CI war nur das RR im OS und DFS der Gruppe mit (HCT-CI: > 3) signifikant gegenüber der Gruppe mit (HCT-CI: 0-1) erhöht. Für (HCT-CI: 2-3) ergab sich lediglich eine nicht signifikante Tendenz. Bei den KI-Rez und KI-NRM war allein das RR der KI-NRM der Gruppe mit (HCT-CI: > 3) im Vergleich zur Gruppe mit (HCT-CI: 0-1) erhöht. Alle anderen Unterschiede bewegten sich im nicht signifikanten Bereich.

Hinsichtlich des Spendertyps zeigte sich zwischen den Gruppen HLA-identer Familienspender, HLA-identer Fremdspender und nicht HLA-identer Fremdspender zwar eine stufenweise Erhöhung des RR, die jedoch knapp unterhalb der Signifikanzgrenze blieb. Bei den KI-Rez und KI-NRM zeigte sich lediglich für das RR der KI-NRM eine signifikante Erhöhung bei der Gruppe mit nicht HLA-identem Fremdspender.

Bezüglich des Auftretens einer aGvHD zeigten sich erhöhte RR für OS, DFS und KI-Rez der Patienten ohne aGvHD gegenüber den Patienten mit GvHD. Die KI-NRM wiesen hingegen keine signifikanten Unterschiede des RR auf.

Bei Patienten mit cGvHD gegenüber Patienten ohne cGvHD waren die RR für das OS und DFS signifikant erniedrigt. Auch beim RR der Rezidive und der NRM zeigten sich hier signifikant erniedrigte RR.

Für die DLI-Gabe ergab sich ein signifikant niedrigeres RR für das OS und KI-NRM bei Patienten mit präemptiver/prophylaktischer DLI-Gabe gegenüber Patienten ohne DLI-Gabe. Außerdem war das RR für KI-Rez und KI-NRM bei Patienten mit DLI-Gabe nach Rezdiv signifikant erhöht.

	Patienten- zahl (%)	OS RR (95% CI)	P	DFS RR (95% CI)	P
Alter					
≤56 Jahre	142 (53,0)	1		1	
>56 Jahre	126 (47,0)	1,78 (1,28-2,47)	<0,001	1,63 (1,19-2,23)	0,003
Diagnose					
MDS	105 (39,2)	1		1	
sAML	115 (42,9)	2,12 (1,46-3,08)	<0,001	2,21 (1,54-3,17)	<0,001
tAML	48 (17,9)	1,86 (1,16-2,98)	0,010	1,86 (1,18-2,96)	0,008
Knochenmarkblastenanteil					
< 5%	159 (59,3)	1		1	
5-20%	64 (23,9)	1,14 (0,77-1,69)	0,520	1,14 (0,78-1,67)	0,492
>20%	45 (16,8)	2,20 (1,47-3,30)	<0,001	2,07 (1,40-3,08)	<0,001
Monosomaler Karyotyp					
CBF	7 (2,6)	*		*	
CN	108 (40,3)	1		1	
MK-	106 (39,6)	1,38 (0,96-2,00)	0,084	1,43 (1,01-2,04)	0,048
MK+	37 (13,8)	2,24 (1,41-3,59)	<0,001	2,21 (1,40-3,49)	<0,001
unbekannt	10 (3,7)	1,22 (0,52-2,84)	0,646	1,14 (0,49-2,65)	0,759
DRI					
Low	1 (0,4)	*		*	
Intermediate	157 (58,6)	1		1	
High	77 (28,7)	2,51 (1,76-3,57)	<0,001	2,38 (1,70-3,35)	<0,001
Very high	20 (7,5)	2,78 (1,59-4,87)	<0,001	2,47 (1,42-4,31)	0,001
unbekannt	13 (4,8)	1,26 (0,58-2,75)	0,553	1,13 (0,52-2,45)	0,757
KPS					
≥90	212 (79,1)	1		1	
≤80	56 (20,9)	2,05 (1,44-2,92)	<0,001	1,93 (1,36-2,73)	<0,001
Komorbidität					
HCT-CI = 0 - 1	149 (55,6)	1		1	
HCT-CI 2 - 3	67 (25,0)	1,25 (0,85-1,85)	0,260	1,29 (0,88-1,88)	0,187
HCT-CI > 3	47 (17,5)	2,08 (1,39-3,13)	<0,001	2,20 (1,48-3,27)	<0,001
unbekannt	5 (1,9)	*		*	
Konditionierung					
MAC	68 (25,4)			1	
RIC	185 (69,0)	2,13 (1,40-3,24)	<0,001	2,16 (1,44-3,25)	<0,001
Flamsa-RIC	15 (5,6)	3,53 (1,64-7,58)	0,001	3,47 (1,67-7,18)	<0,001
Spender					
HLA-ident/Familiensp.	69 (25,7)	1		1	
HLA-ident/Fremdsp.	149 (55,6)	0,90 (0,61-1,31)	0,570	0,88 (0,61-1,27)	0,481
nicht HLA-ident/Fremdsp.	50 (18,7)	1,58 (0,99-2,50)	0,050	1,38 (0,87-2,16)	0,168
aGvHD					
nein	151 (56,3)	1		1	
ja	117 (43,7)	0,66 (0,47-0,91)	0,012	0,66 (0,48-0,91)	0,011
cGvHD					
nein	191 (71,3)	1		1	
ja	77 (28,7)	0,33 (0,21-0,49)	<0,001	0,36 (0,24-0,53)	<0,001
DLI-Gabe					
keine	218 (81,3)	1		1	
präemptiv/prophylaktisch	33 (12,3)	0,50 (0,38-0,88)	0,016	0,60 (0,29-1,25)	0,173
nach Rezidiv	17 (6,3)	1,37 (0,79-2,39)	0,264	0,26 (0,04-1,90)	0,186

Tabelle 12: Übersicht über die Ergebnisse der Cox-Regression zu OS und DFS. Signifikante Ergebnisse sind fett dargestellt (Familiensp. = Familienspender; Fremdsp. = Fremdspender). Angaben mit „*“ wurden aufgrund zu kleiner Gruppengrößen nicht berechnet.

	Patienten- zahl (%)	KI-Rez RR (95% CI)	P	KI-NRM RR (95% CI)	P
Alter					
≤56 Jahre	142 (53,0)	1		1	
>56 Jahre	126 (47,0)	1,63 (1,06-2,50)	0,027	1,63 (1,02-2,59)	0,039
Diagnose					
MDS	105 (39,2)	1		1	
sAML	115 (42,9)	3,82 (2,21-6,62)	<0,001	1,29 (0,77-2,14)	0,334
tAML	48 (17,9)	2,73 (1,38-5,41)	0,004	1,38 (0,73-2,60)	0,325
Knochenmarkblastenanteil					
< 5%	159 (59,3)	1		1	
5-20%	64 (23,9)	1,20 (0,70-2,05)	0,493	1,08 (0,62-1,88)	0,781
>20%	45 (16,8)	2,57 (1,53-4,31)	<0,001	1,56 (0,84-2,91)	0,163
Monosomaler Karyotyp					
CBF	7 (2,6)	*		*	
CN	108 (40,3)	1		1	
MK-	106 (39,6)	1,63 (0,99-2,68)	0,054	1,25 (0,75-2,08)	0,401
MK+	37 (13,8)	3,26 (1,82-5,85)	<0,001	1,22 (0,55-2,68)	0,621
unbekannt	10 (3,7)	0,39 (0,05-2,86)	0,353	1,87 (0,72-4,83)	0,198
DRI					
Low	1 (0,4)	*		*	
Intermediate	157 (58,6)	1		1	
High	77 (28,7)	2,70 (1,68-4,33)	<0,001	2,24 (1,37-3,67)	0,001
Very high	20 (7,5)	4,51 (2,36-8,63)	<0,001	0,96 (0,30-3,13)	0,961
unbekannt	13 (4,8)	0,67 (0,16-2,73)	0,566	1,68 (0,67-4,31)	0,268
KPS					
≥90	212 (79,1)	1		1	
≤80	56 (20,9)	1,64 (0,99-2,71)	0,053	2,34 (1,44-3,81)	0,001
Komorbidität					
HCT-CI = 0 - 1	149 (55,6)	1		1	
HCT-CI 2 - 3	67 (25,0)	1,58 (0,98-2,54)	0,062	0,94 (0,51-1,75)	0,853
HCT-CI > 3	47 (17,5)	1,69 (0,93-3,05)	0,083	2,80 (1,62-4,82)	<0,001
unbekannt	5 (1,9)	*		*	
Konditionierung					
MAC	68 (25,4)			1	
RIC	185 (69,0)	3,23 (1,69-6,18)	<0,001	1,54 (0,91-2,63)	0,110
Flamsa-RIC	15 (5,6)	7,21 (2,85-18,26)	<0,001	1,15 (0,26-5,01)	0,851
Spender					
HLA-ident/Familiensp.	69 (25,7)	1		1	
HLA-ident/Fremdsp.	149 (55,6)	0,66 (0,41-1,07)	0,094	1,28 (0,71-2,31)	0,419
nicht HLA-ident/Fremdsp.	50 (18,7)	0,96 (0,51-1,77)	0,884	2,19 (1,10-4,37)	0,026
aGvHD					
nein	151 (56,3)	1		1	
ja	117 (43,7)	0,39 (0,24-0,62)	<0,001	1,14 (0,72-1,81)	0,571
cGvHD					
nein	191 (71,3)	1		1	
ja	77 (28,7)	0,25 (0,13-0,46)	<0,001	0,49 (0,29-0,83)	0,009
DLI-Gabe					
keine	218 (81,3)	1		1	
präemptiv/prophylaktisch	33 (12,3)	0,54 (0,24-1,19)	0,130	0,57 (0,33-0,98)	0,041
nach Rezidiv	17 (6,3)	4,27 (0,45-7,42)	<0,001	2,26 (1,36-3,75)	0,002

Tabelle 13: Übersicht über die Ergebnisse der Cox-Regression zu KI-Rez und KI-NRM. Signifikante Ergebnisse sind fett dargestellt (Familiensp. = Familienspender; Fremdsp. = Fremdspender). Angaben mit „*“ wurden aufgrund zu kleiner Gruppengrößen nicht berechnet.

3.4 Ergebnisse der Multivariatanalyse

Die Multivariatanalyse wurde unter Einschluss der 12 Variablen Alter, Diagnose, Knochenmarkblastenanteil, Konditionierung, MK, DRI, KPS, HCT-CI, Spendertyp, aGvHD, cGvHD, und DLI-Gabe durchgeführt. Für das OS bleiben die Variablen Diagnose ($p = 0,005$), cGvHD ($p < 0,001$) und DLI ($p = 0,025$) signifikant, für das DFS die Variablen Diagnose ($p = 0,009$), HCT-CI ($p = 0,043$) und cGvHD ($p < 0,001$). Siehe dazu Tabelle 14.

Bei der KI-Rez verbleiben nach Durchführung der Multivariatanalyse die Variablen Diagnose ($p = 0,004$), Knochenmarkblastenanteil ($p = 0,013$), Konditionierung ($p = 0,005$), MK ($p = 0,050$), aGvHD ($p = 0,023$) und cGvHD ($p = 0,010$) als unabhängige Faktoren signifikant, bei der KI-NRM die Variablen HCT-CI ($p = 0,044$), aGvHD ($p = 0,038$) und cGvHD ($p = 0,003$). Siehe dazu Tabelle 15 auf Seite 63.

	OS			DFS		
	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p
Alter	1,462	0,999-2,140	0,050	1,281	0,892-1,840	0,18
Diagnose	1,453	1,121-1,883	0,005	1,386	1,085-1,771	0,009
Knochenmarkblastenanteil	1,213	0,963-1,527	0,100	1,228	0,983-1,534	0,071
Konditionierung	1,166	0,784-1,735	0,447	1,286	0,884-1,870	0,189
MK	1,109	0,947-1,299	0,199	1,130	0,970-1,316	0,117
DRI	0,992	0,785-1,254	0,947	0,947	0,754-1,190	0,643
KPS	1,226	0,827-1,817	0,310	1,214	0,830-1,777	0,318
HCT-CI	1,271	0,995-1,624	0,055	1,276	1,008-1,616	0,043
Spendertyp	1,025	0,778-1,332	0,856	0,973	0,753-1,257	0,834
aGvHD	1,055	0,707-1,572	0,794	0,964	0,657-1,415	0,852
cGvHD	0,327	0,198-0,540	<0,001	0,378	0,235-0,608	<0,001
DLI	0,740	0,569-0,963	0,025	0,832	0,655-1,058	0,133

Tabelle 14: Übersicht über die Ergebnisse der Multivariat-Analyse für das OS und das DFS. Signifikante Ergebnisse sind fett dargestellt.

	KI-Rez			KI-NRM		
	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p
Alter	1,067	0,659-1,729	0,792	1,676	0,949-2,959	0,075
Diagnose	1,632	1,168-2,281	0,004	1,154	0,800-1,664	0,443
Knochenmarkblastenanteil	1,449	1,081-1,943	0,013	0,993	0,700-1,409	0,970
Konditionierung	2,008	1,228-3,285	0,005	0,792	0,438-1,432	0,440
MK	1,239	1,000-1,535	0,050	1,041	0,839-1,296	0,718
DRI	0,805	0,583-1,110	0,185	1,115	0,804-1,548	0,514
KPS	1,269	0,764-2,107	0,358	1,209	0,677-2,160	0,521
HCT-CI	1,187	0,861-1,638	0,296	1,437	1,010-2,045	0,044
Spendertyp	0,758	0,529-1,086	0,131	1,256	0,860-1,833	0,238
aGvHD	0,512	0,288-0,911	0,023	1,777	1,033-3,057	0,038
cGvHD	0,388	0,189-0,797	0,010	0,377	0,198-0,717	0,003
DLI	0,916	0,670-1,252	0,581	0,734	0,499-1,078	0,115

Tabelle 15: Übersicht über die Ergebnisse der Multivariat-Analyse für die KI-Rez und KI-NRM. Signifikante Ergebnisse sind fett dargestellt.

4 Diskussion

Mit einem medianen OS von 17 Monaten und einem DFS von knapp 13 Monaten scheinen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf den ersten Blick eher ernüchternd. Jedoch zeigen sie, dass die alloTx ein langfristiges Überleben von über einem Drittel der Patienten (OS: 35,3%) nach 10 Jahren ermöglicht. Damit stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Einklang mit bisherigen Arbeiten, die die Ergebnisse der alloTx auf *non-de novo* AML und MDS untersuchten. So betrug das OS in einer Arbeit zum Thema tAML von Finke et al. nach 5 bzw. 10 Jahren auf 38% und 24%, das DFS auf 35% und 24% [71]. Die hohe Rate an Rezidiven ist immer noch der Hauptgrund für die Sterblichkeit nach alloTx. Insbesondere im ersten Jahr kommt es zu vielen Rezidiven, also noch vor der vollständigen Etablierung des GvL-Effekts. Hier könnten neue Ansätze wie bspw. die adjuvante Gabe von Azacitidin nach alloTx vielversprechend sein, da so die Zeit bis zur vollen Entfaltung des GvL-Effekts überbrückt werden kann [72] [73].

Einfluss des Alters

Die Gruppe der Patienten > 56 Jahre hat gegenüber den jüngeren Patienten in der univariaten Analyse ein signifikant niedrigeres OS und DFS und eine signifikant höhere KI-Rez. Die KI-NRM der älteren Patienten ist hier lediglich nicht signifikant erhöht. Dafür kommen verschiedene Erklärungen in Betracht. Zum einen haben ältere Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit, an Begleiterkrankungen zu leiden, zum anderen neigen maligne hämatologische Erkrankungen bei älteren Patienten zu ungünstigeren zytogenetischen Veränderungen, die wiederum zu einem schlechteren Überleben nach alloTx führen. So wurde bereits bei Patienten mit *de novo* AML gezeigt, dass der Anteil günstiger zytogenetischer Veränderungen im Laufe der Lebensspanne abnimmt, während der Anteil ungünstiger zytogenetischer Veränderungen und damit das Rezidivrisiko nach alloTx zunimmt [74]. Diese Zusammenhänge von Alter und den ebenfalls als erhobenen Kovariablen Begleiterkrankungen (HCT-CI) bzw. der Malignität der hämatologischen Erkrankung (MK) kommt als Erklärung dafür in Betracht, dass die Variable Alter in der Multivariatanalyse keinen unabhängigen, signifikanten Einfluss auf die Endpunkte OS, DFS und KI-Rez und KI-NRM hat.

Einfluss der Konditionierung

In der Univariatanalyse der vorliegenden Arbeit ist das OS und DFS der Patienten mit RIC-Konditionierung signifikant schlechter als das der Patienten mit MAC-Konditionierung. Auch

zeigen sich hier signifikant höhere Rezidiv-Raten von Patienten, die mit RIC konditioniert wurden, die NRM zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Diese Ergebnisse stehen auf den ersten Blick im Widerspruch zu anderen Arbeiten, die bei Patienten mit RIC im Vergleich zu MAC keine signifikanten Unterschiede zwischen OS und DFS feststellen konnten und RIC im Vergleich zur MAC daher als gleichwertig ansahen [75, 76]. So zum Beispiel bei Hemmati et al. [75], hier betrug das 5-Jahres-OS bzw. DFS nach alloTx bei Patienten mit AML in kompletter Remission für die RIC- Gruppe 61% bzw. 53%, für die MAC-Gruppe 56% bzw. 54%. In einer anderen Arbeit von Bornhäuser et al. [76] lagen die Werte für das 3-Jahres-OS nach alloTx bei Patienten mit AML für die RIC- Gruppe bei 61% und für die MAC-Gruppe bei 58%. Insbesondere Patienten, für die aufgrund ihres Alters oder ihrer Begleiterkrankungen eine alloTx mit MAC nicht in Frage kommt, können so von einer alloTx mit RIC und damit geringerem Risiko für NRM profitieren.

Betrachtet man mit Hinblick auf die hier deutlich abweichenden Ergebnisse die Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit eingehender, so fällt als mögliche Erklärung der deutliche Altersunterschied der Patienten in der MAC- und RIC- Gruppe (medianes Alter MAC: 42 Jahre vs. RIC: 68,5 Jahre) auf. Wie bereits oben beschrieben, ist ein höheres Patientenalter mit ungünstigeren zytogenetischen Veränderungen, schwereren Begleiterkrankungen und damit einem geringeren Überleben assoziiert. Daher ist der Vergleich des Überlebens der MAC- und RIC- Gruppe in der vorliegenden Arbeit nur bedingt möglich. Dem entsprechen auch die Ergebnisse der Multivariatanalyse, in der die Art der Konditionierung keinen unabhängigen signifikanten Einfluss auf OS und DFS hat, sondern lediglich auf die KI-Rez. Besonders schlechte Ergebnisse zeigten die Patienten der Flamsa-RIC-Konditionierung. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Flamsa-RIC nur bei Patienten angewandt wird, die mit einer aktiven AML transplantiert werden.

Einfluss der Diagnose

Die Art der Diagnose ist sowohl in der Univariat- als auch der Multivariatanalyse ein starker, unabhängiger Prädiktor für das OS und DFS. So zeigen Patienten mit MDS in der Univariatanalyse mit einem 5-Jahres-OS von 56% bzw. einem 10-Jahres-OS von 50% ein signifikant höheres Überleben als die beiden anderen Patientengruppen mit sAML bzw. tAML. Dies verdeutlichen auch die Ergebnisse der Multivariatanalyse, in denen die Diagnose als einer der signifikanten unabhängigen Prädiktoren für das Überleben nach alloTx (sowohl OS also auch DFS) und die KI-Rez ermittelt wurde. Es wurde bereits gezeigt, dass die alloTx insbesondere bei Patienten mit

Hochrisiko-MDS einen Vorteil gegenüber anderen Therapiemethoden hat [77]. Bei Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders und dem Vorliegen einer Hochrisikokonstellation sollte daher zeitnah transplantiert werden, um ein weiteres Ansteigen des Blastenanteils und eine Transformation des MDS in eine sAML zu vermeiden. Aufgrund des i.d.R. fortgeschrittenen Alters der betroffenen Patienten (75% über 60 Jahre) kommen für die alloTx v.a. dosisreduzierte Konditionierungsregime in Betracht.

Zu den wenigen Studien, die sich mit den Langzeitergebnissen der alloTx bei Patienten mit t- und sAML befassen, zählt die 2016 erschienene Studie von Finke et al. [71], die sich auf Langzeitergebnisse bei Patienten mit tAML konzentrierte. Das 5-Jahres-OS und –DFS betragen dabei 38% bzw. 35% und ist damit im Vergleich zur vorliegenden Arbeit geringer. Hier betragen OS bzw. DFS der Gesamtkohorte 42,8% bzw. 41%. Betrachtet man jedoch lediglich die Subgruppe der tAML-Patienten, so liegen die Werte mit 39,8% OS bzw. 38,0% DFS sehr nahe an denen der Vergleichsstudie. Das 10-Jahres-Überleben beträgt bei Finke et al. [71] für OS und DFS 24%, im Vergleich zu 34,8% OS bzw. 33,3% DFS in der vorliegenden Arbeit. Dieser Unterschied kann ggf. auf der geringen Gruppengröße der Patienten mit tAML in der vorliegenden Arbeit (n = 48) beruhen, von denen nach 10 Jahren nur noch ein Patient in die Studie eingeschlossen war. Bei der gemeinsamen Auswertung von tAML und sAML Patienten liegen die Werte nach 10 Jahren bei 25,0% (OS) bzw. 23,3% (DFS) und damit sehr nahe an den Ergebnissen von Finke et al.

Zytogenetik

Hemmati et al. konnten bereits zeigen, dass sich zytogenetische Risikoeinteilungen wie der MK nach HOVON-SAKK für die Risikoabschätzung von Patienten mit AML in CR eignen, die sich einer alloTx unterziehen [78]. In der vorliegenden Arbeit wurde nun der Frage nachgegangen, ob diese zytogenetischen Risikoeinteilungen auch auf Patienten mit dem Diagnosespektrum sAML, tAML und MDS anwendbar sind. Das Vorliegen eines monosomalen Karyotyps (MK+) ist auch in der Univariateanalyse der Arbeit ein signifikanter Prädiktor sowohl für ein schlechteres OS und DFS als auch für ein höheres Auftreten von Rezidiven nach alloTx. Dabei zeigt auch die Multivariateanalyse den monosomalen Karyotypen als unabhängigen Faktor für die KI-Rez, nicht jedoch für das Überleben (OS bzw. DFS). Die Ergebnisse (5-Jahres-OS: 20,1% in der MK+ Gruppe vs. 50,7% in der CN-Gruppe) bewegen sich in der gleichen Größenordnung wie die anderer Arbeiten. So haben Brands-Nijenhuis et al. [79] und Fang et al. [80] eine Abhängigkeit des Überlebens vom monosomalen Karyotyp bei AML-Patienten gefunden. Nijenhuis et al.

ermittelten ein 5-Jahres-OS von 26% bei MK+ und 57% bei nicht-MK+ Patienten, Fang et al. ein 4-Jahres-OS von 25% für MK+ und 50% für MK-. Ustun et al. [81] fanden bei MDS ein 3-Jahres-OS von 31% für MK+ und 43% für nicht-MK+. Abweichungen bei den Werten könnten u.a. aus unterschiedlichen Messzeitpunkten (3 vs. 4 vs. 5 Jahre) und der fehlenden Unterscheidung zwischen CN und MK- in den zitierten Studien resultieren. Außerdem könnte die allgemein ungünstigere Prognose der Patienten mit sAML und tAML für das niedrigere Überleben der MK+ in der vorliegenden Arbeit gegenüber den anderen Studien eine Rolle spielen.

Auch wenn die Ergebnisse für Patienten mit MK+ auf den ersten Blick enttäuschend sind, so zeigt sich die alloTx herkömmlichen Therapien gegenüber weit überlegen, deren OS mit unter 5% nur einen Bruchteil beträgt [82]. So kommen Guo et al. [83] in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass die alloTx den negativen Effekt von MK+ vermindern oder gar beseitigen könnte, da MK+ in ihrer Arbeit kein unabhängiger prädiktiver Faktor für das Überleben ist. Auch die vorliegende Arbeit liefert dafür einen Hinweis, da die MK+ auch hier kein unabhängiger Prädiktor für OS und DFS in der Multivariatanalyse ist, sondern lediglich für KI-Rez.

Auch der DRI zeigt in der Univariatanalyse signifikante Unterschiede bezüglich der einzelnen Prognosegruppen. Jedoch tritt er in der Multivariatanalyse im Gegensatz zum monosomalen Karyotypen nicht als unabhängiger Prädiktor für die KI-Rez in Erscheinung. Dies hängt u. U. mit den großen Überschneidungen der einzelnen Diagnosegruppen aus dem MK und dem DRI zusammen. In einigen Arbeiten wurde bereits die prognostische Signifikanz und die gute Anwendbarkeit des DRI gezeigt [66] [84, 85]. In der vorliegenden Arbeit gehört ein Großteil der Patienten zur Gruppe mit intermediärem und hohem Risiko. Die Gruppe mit sehr hohem Risiko ist klein und die Niedrigrisikogruppe nahezu vernachlässigbar. Bei einer größeren Patientenzahl der niedrig- und sehr-hoch-Risikogruppe hätte die prognostische Qualität des DRI sicher noch besser untersucht werden können. Hierfür wären weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen sinnvoll.

Einfluss des Blastenanteils bei alloTx

Bei der Untersuchung des Einflusses des Blastenanteils des Knochenmarks zum Zeitpunkt der alloTx auf das Überleben finden sich in der Univariatanalyse signifikante Unterschiede insbesondere in der Gruppe mit einer Blastenzahl von über 20% gegenüber der Gruppe mit einer Blastenzahl unter 5%. Dies steht im Einklang mit anderen Arbeiten, in denen ebenfalls gezeigt

wurde, dass die Ergebnisse einer alloTx für Patienten mit einer refraktären AML signifikant unter denen mit erreichter Remission liegen [86] [87]. Bei Hemmati et al. [86] lagen die Werte für das DFS nach 5 Jahren bei 26% (verglichen mit 26,3% in der vorliegenden Arbeit) und es wurde bereits auf einen Blastenanteil von > 20% im Knochenmark als unabhängiger Faktor für ein schlechteres DFS hingewiesen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können somit die Funde der vorangegangenen Arbeit bestätigen, auch wenn der Blastenanteil in der Multivariatanalyse kein unabhängiger Faktor für OS und DFS ist (hier zeigt sich lediglich eine nicht signifikante Tendenz), sondern nur für KI- Rez. Eine Erklärung dafür könnte u.a. eine Korrelation mit anderen Kovariablen (am ehesten der Diagnose) sein. Das ähnliche Abschneiden der Gruppen mit einer Blastenzahl von < 5% und der Gruppe mit 5-20% Blasten im Knochenmark deuten daraufhin, dass bereits eine Reduktion der Blastenzahl im Knochenmark unter 20% bei aktiver Leukämie die Ergebnisse der alloTx deutlich verbessern kann, auch wenn eine vollständige Remission dabei nicht erreicht wird. Daher sollte eine Reduktion der Blastenzahl bzw. das Erreichen einer CR vor alloTx angestrebt werden.

Einfluss des HCT-CI

Der HCT-CI wurde 2005 eingeführt, um das Risiko von Komorbiditäten für die Ergebnisse der alloTx besser evaluieren zu können [69], worauf er sich in vielen Arbeiten als guter prognostischer Faktor bewährt hat [88]. Die Einteilung der einzelnen HCT-CI Risikogruppen wurde in der vorliegenden Arbeit angepasst. So zählen Patienten mit einem HCT-CI 0 oder 1 zur Niedrigrisikogruppe, Patienten mit einem Score von 2 oder 3 zur intermediär-Risikogruppe und Patienten mit einem Score größer 3 zur Hochrisikogruppe.

Da Patienten mit sAML, tAML und MDS in der Regel älter sind und häufiger Komorbiditäten haben, insbesondere auch durch die Vortherapien und Toxizitäten bei der tAML, ist die Ermittlung von Komorbiditäten und deren Risiko für das Ergebnis der alloTx bei diesen Patienten besonders wichtig. So konnten in der Univariatanalyse signifikante Unterschiede im Überleben und der NRM zwischen den drei Risikogruppen gezeigt werden. Auch in der Multivariatanalyse bleibt der HCT-CI als unabhängiger prognostischer Faktor für DFS und KI-NRM bestehen. Eine wichtige Einschränkung der Methode der alloTx bei Patienten mit MDS und *non-de novo* AML ist weiterhin, dass nur ein eher geringer Teil der Patienten für diese Therapie in Frage kommt, da bei vielen Patienten aufgrund von Alter und Komorbiditäten eine alloTx nicht möglich ist. Hier könnte

in Zukunft die Weiterentwicklung schonender und minimaldosierter Konditionierungsverfahren den Anteil der transplantierbaren Patienten erhöhen [89].

Einfluss der GvHD

Die GvHD ist eine wichtige Komplikation nach der alloTx, die mit erhöhter Mortalität und Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann. In der vorliegenden Arbeit litten 24 Patienten im Verlauf an einer aGvHD Grad III und IV, also mit schweren bis hin zu lebensgefährlichen Verläufen. 26 Patienten litten nach alloTx an einer cGvHD vom Typ „*extensive disease*“, der mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer erhöhten Mortalität einhergeht. Andererseits ist das Auftreten einer aGvHD und vor allem einer cGvHD nach alloTx ein wichtiger Faktor für ein besseres Überleben. Dieser Effekt wurde erstmals in den Achtziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts beschrieben [90] und wurde seitdem vielfach diskutiert. Er wird u.a. auf den verstärkten GvL-Effekt bei Vorhandensein einer GvHD zurückgeführt [91], der das Risiko für Rezidive nach alloTx senkt. Auch in der vorliegenden Arbeit behält er seine Gültigkeit. So beträgt in der Univariateanalyse das 5-Jahres-OS hier bei Patienten mit cGvHD 70,0% im Vergleich zu 31,0% bei Patienten ohne cGvHD ($p < 0,001$).

Die cGvHD bleibt auch in der Multivariateanalyse als einer der unabhängigen Faktoren für das Überleben nach alloTx bestehen, was den Einfluss des mit ihr einhergehenden GvL-Effekts auf die Ergebnisse der AlloTx weiter unterstreicht. Da Patienten mit *non-de novo* AML und MDS aufgrund ihres oft hohen Alters meist mit dem RIC-Schema konditioniert wurden, spielt dieser GvL-Effekt hier eine besonders große Rolle [92]. In der Vergangenheit wurde bereits gezeigt, dass insbesondere für Patienten mit RIC-Konditionierung die Langzeitwirkung des GvL-Effekts im Vergleich zur MAC-Konditionierung einen größeren positiven Einfluss auf das Überleben hat [93]. Auch für andere Erkrankungen wie die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), die lange Zeit zum MDS-Spektrum gezählt wurde, mittlerweile jedoch als eigene Entität betrachtet wird, wurde dieser Effekt in der Vergangenheit bereits beschrieben [94].

Sowohl OS und DFS als auch die KI-Rez sind bei den Patienten mit cGvHD signifikant geringer. Bei der KI-NRM finden sich keine signifikanten Unterschiede. Hier liegt die Inzidenz der cGvHD-Patienten entgegen den Erwartungen anfangs sogar unter der Inzidenz der Patienten ohne cGvHD. Dies ist eventuell damit zu erklären, dass Patienten die klassische cGvHD definitionsgemäß erst 100 Tage nach alloTx diagnostiziert werden kann und das mediane

Zeitfenster von der alloTx bis zum Ausbruch bzw. der Diagnose einer cGvHD in dieser Arbeit 16 Wochen beträgt. Die Patienten mit diagnostizierter cGvHD können daher zwangsläufig im Zeitfenster vor der Diagnose der cGvHD nicht an einer anderen Ursache verstorben sein, was die geringeren Werte für KI-Rez und KI-NRM teilweise miterklären könnte. In Zukunft sollte daher immer mehr eine Rolle spielen, die Symptome einer cGvHD therapeutisch bestmöglich und nebenwirkungsarm zu kontrollieren, ohne dabei den GvL-Effekt zu verringern, der entscheidend für die Vorbeugung eines Rezidivs ist.

DLI-Gabe

In den letzten Jahren ist die Gabe von DLI zur Prophylaxe und Therapie von Rezidiven nach einer alloTx zunehmend in den Fokus gerückt [36]. Da die Rezidivraten insbesondere bei Patienten mit sAML und tAML verhältnismäßig hoch sind, ist dieser Ansatz bei den hier untersuchten Krankheiten von besonderem Interesse. In der Univariatanalyse zeigt die DLI-Gabe signifikant bessere Ergebnisse für die Gruppe mit präemptiv/prophylaktischer DLI-Gabe. Dies steht im Einklang mit anderen Arbeiten, die ein höheres Ansprechen einer präemptiven DLI-Gabe gegenüber einer therapeutischen Gabe nach Rezidiv feststellten. So zeigte sich bei Tan et al. [35] ein Ansprechen von 100% bei präemptiver Gabe mit 1-Jahres OS von 93% im Vergleich zu einem Ansprechen von 63% bei Gabe nach Rezidiv mit 1-Jahres-OS von 27,3% .

Die wichtige Rolle der DLI-Gabe verdeutlichen auch die Ergebnisse der Multivariatanalyse, in der sie als einer der unabhängigen Faktoren für das Gesamtüberleben bestehen bleibt. So kann auch die vorliegende Arbeit zeigen, dass insbesondere die präemptiv/prophylaktische Gabe von DLI durch Stimulation des GvL-Effekts ein Rezidiv verhindern und so das Überleben verbessern kann. Damit erscheint das erhöhte Risiko für den Ausbruch einer GvHD und damit einhergehender Komplikationen durch die Gabe von DLI vertretbar. In Zukunft könnte die modifizierte Gabe von DLI noch verbesserte Ergebnisse liefern und den Ausbruch einer GvHD nach DLI-Gabe verringern bzw. die Stimulation des GvL-Effekts von der Erhöhung des Risikos einer GvHD entkoppeln. In diesem Zusammenhang spielt u.a. die Depletion verschiedener T-Zell-Subtypen wie bspw. CD8 oder CD25 eine wichtige Rolle [95]. Auch gibt es Untersuchungen über die Kombination von DLI mit verschiedenen anderen Substanzen wie bspw. Azacitidin, um zunächst eine Zytoreduktion vor DLI-Gabe zu erreichen [96, 97]. Hier bleibt zunächst noch abzuwarten, welche Vorgehensweisen sich in der Praxis als effektiv erweisen.

Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Arbeit, die nur bedingt Schlüsse auf die Effekte verschiedener Interventionen zulässt (bspw. MAC vs. RIC und DLI vs. keine DLI), da stets selektionsbedingte Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestehen können. Inwieweit kausale Zusammenhänge zwischen den einzelnen Korrelationen bestehen, lässt sich anhand dieser retrospektiven Analyse daher nicht abschließend klären, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass es neben den gemessenen Parametern noch andere Einflussgrößen (Confounder) gibt, die die jeweils gemessenen Faktoren beeinflussen. Dies wird bspw. am großen Altersunterschied zwischen der MAC- und der RIC-Gruppe deutlich, der eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse dieser beiden Gruppen sein könnte. Hier wären randomisierte, kontrollierte Studien nötig, um in der Arbeit gefundene Effekte zu bestätigen.

Durch den langen Beobachtungszeitraum fußen die alloTx zum Teil auf unterschiedlichen Methoden. Hier sei exemplarisch die heutzutage angewandte hochauflösende HLA-Bestimmung gegenüber serologischen Verfahren in der Vergangenheit genannt. Diese gewisse Heterogenität in den angewandten Verfahren schränkt die gemeinsame Auswertbarkeit der Ergebnisse teilweise ein.

Zusammenfassung

Die nicht *de novo* AML und das MDS sind maligne hämatologische Erkrankungen, die auf einer klonalen Entartung hämatopoetischer Stammzellen beruhen und die unter konventioneller Therapie eine meist ungünstige Prognose haben. Ursachen dafür sind u.a. das oft fortgeschrittene Alter der Patienten und damit verbundene Begleiterkrankungen, ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil und etwaige toxische Schäden von Vorbehandlungen bei der tAML. Deshalb stellt die alloTx i.d.R. den einzigen kurativen Therapieansatz für diese Gruppe an Erkrankungen dar. Bisher gibt es jedoch nur wenige Studien, die die Langzeitergebnisse der alloTx bei diesen Erkrankungen untersuchen. In der vorliegenden Arbeit wurden daher 268 Patienten mit MDS und *non-de novo* AML untersucht, die von 1995-2015 im Transplantationszentrum der Medizinischen Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Charité einer alloTx unterzogen wurden.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass auch die Langzeitergebnisse der alloTx nach 5 bzw. 10 Jahren vielversprechend sind und die Ergebnisse konventioneller Therapien übertreffen. Sie sind jedoch abhängig von einer Reihe an prognostischen und klinischen Parametern. So wirken sich in der Univariateanalyse ein monosomaler Karyotyp und ein hoher DRI negativ auf das OS aus. Gleiches gilt für einen hohen Grad an Komorbiditäten im HCT-CI und hohes Patientenalter. Dies macht ein gründliches Abwägen der Risikofaktoren und den Ausschluss etwaiger Kontraindikationen vor alloTx notwendig. Patienten, die nach dem RIC-Schema konditioniert wurden, weisen ein signifikant schlechteres Ergebnis auf, sind allerdings auch mit einem deutlich höheren Patientenalter assoziiert. Im Verlauf nach alloTx ist insbesondere das Auftreten einer cGvHD und die präemptive DLI-Gabe mit besseren Ergebnissen des OS assoziiert, was auf den stärkeren GvL-Effekt zurückzuführen ist. Allerdings führt eine cGvHD auch zu teils deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität nach alloTx.

In der Multivariateanalyse zeigten sich insbesondere die Art der Diagnose, das Vorhandensein einer cGvHD und die DLI-Gabe als signifikante, unabhängige Prädiktoren für ein späteres Überleben. Hieraus kann man ableiten, dass die Transformation eines Hochrisiko-MDS in eine sAML wenn möglich durch rechtzeitige alloTx verhindert werden sollte. Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass der therapeutischen Nutzung des GvL im (Rahmen der cGvHD) und der präemptiven DLI-Gabe bei bestmöglicher Kontrolle der Nebenwirkungen auch in Zukunft eine große Rolle zukommen wird.

5 Literaturverzeichnis

1. Little, M.-T., Storb, Rainer History of haematopoietic stem-cell transplantation. Nature reviews, Cancer, 2002. 2: p. 231-238.
2. J. Apperley, E.C., E. Gluckman, T. Masszi, EBMT-ESH revised Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 2012.
3. Gratwohl A, Carreras E., Principles of Conditioning. The EBMT Handbook, 6th Edition. Haemopoietic Stem Cell Transplantation ESH. , 2012: p. 123-137.
4. Bacigalupo, A.B., K. Rizzo, D., S.L. Giralt, H. Ho, V. Apperley, J. Slavin, S. Pasquini, M., and B.M.B. Sandmaier, J. Blaise, D. Lowski, R. Horowitz, M., Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. 15(12): p. 1628-33.
5. Gupta, V., H.M. Lazarus, and A. Keating, Myeloablative conditioning regimens for AML allografts: 30 years later. Bone Marrow Transplant, 2003. 32(10): p. 969-78.
6. Giralt, S.B., K. Rizzo, D., A.H. Bacigalupo, M., and M.S. Pasquini, B., Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. 15(3): p. 367-9.
7. Gyurkocza, B. and B.M. Sandmaier, Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. Blood, 2014. 124(3): p. 344-53.
8. Abdul Wahid, S.F., N.-A. Ismail, M.-R. Mohd-Idris, F.W. Jamaluddin, N. Tumian, E.Y. Sze-Wei, N. Muhammad, and M.L. Nai, Comparison of Reduced-Intensity and Myeloablative Conditioning Regimens for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-Analysis. Stem Cells and Development, 2014. 23(21): p. 2535-2552.
9. Soiffer, R.J., J. Lerademacher, V. Ho, F. Kan, A. Artz, R.E. Champlin, S. Devine, L. Isola, H.M. Lazarus, D.I. Marks, D.L. Porter, E.K. Waller, M.M. Horowitz, and M. Eapen, Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Blood, 2011. 117(25): p. 6963-70.
10. Alessandro Busca, B.B., Mario Boccadoro, Franco Locatelli, Michele Falda, Allogenic stem cell transplantation following non-myeloablative conditioning regimens as adoptive

- immunotherapy in patients with hematological malignancies. *Med Sci Monit*, 2002. 8: p. 221-232.
11. Imamura, M. and J. Tanaka, Graft-versus-leukemia effect of nonmyeloablative stem cell transplantation. *Korean J Intern Med*, 2009. 24(4): p. 287-98.
 12. Savani, B.N., M. Labopin, D. Blaise, D. Niederwieser, F. Ciceri, A. Ganser, R. Arnold, B. Afanasyev, S. Vigouroux, N. Milpied, M. Hallek, J.J. Cornelissen, R. Schwerdtfeger, E. Polge, F. Baron, J. Esteve, N.C. Gorin, C. Schmid, S. Giebel, M. Mohty, and A. Nagler, Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia: a report from the ALWP of the EBMT. *Haematologica*, 2016. 101(2): p. 256-62.
 13. Holtick, U., M. Albrecht, J.M. Chemnitz, S. Theurich, N. Skoetz, C. Scheid, and M. von Bergwelt-Baildon, Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4): p. CD010189.
 14. Bronwen E. Shaw, A.M., Immunogenetics of allogeneic HSCT. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. *The EBMT Handbook, 6th Edition. Haemopoietic Stem Cell Transplantation ESH.*, 2009: p. 75-89.
 15. Socié, G. and J. Ritz, Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 2014. 124(3): p. 374-384.
 16. Sung, A.D. and N.J. Chao, Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem Cells Transl Med*, 2013. 2(1): p. 25-32.
 17. Jacobsohn, D.A. and G.B. Vogelsang, Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*, 2007. 2: p. 35.
 18. Kanda, J., Effect of HLA mismatch on acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol*, 2013. 98(3): p. 300-8.
 19. Apperley J, M.T., Graft-versus-Host-Disease. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. *The EBMT Handbook, 6th Edition. Haemopoietic Stem Cell Transplantation 2012.*, 2012: p. 217-233.
 20. Malek, T.R. and A.L. Bayer, Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2. *Nat Rev Immunol*, 2004. 4(9): p. 665-74.
 21. Zeiser, R., G. Socie, and B.R. Blazar, Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: from intestinal microbiota alterations to donor T cell activation. *Br J Haematol*, 2016. 175(2): p. 191-207.

22. Teshima, T., P. Reddy, and R. Zeiser, Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2016. 22(1): p. 11-16.
23. Hobbs, G.S. and M.A. Perales, Effects of T-Cell Depletion on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in AML Patients. *J Clin Med*, 2015. 4(3): p. 488-503.
24. Theurich, S., H. Fischmann, A. Shimabukuro-Vornhagen, J.M. Chemnitz, U. Holtick, C. Scheid, N. Skoetz, and M. von Bergwelt-Baildon, Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(9): p. CD009159.
25. Mistrik, M., E. Bojtarova, L. Sopko, L. Masakova, L. Roziakova, J. Martinka, and A. Batorova, Graft-versus-host disease management. *Bratislava Medical Journal*, 2016. 117(07): p. 388-396.
26. David Gomez-Almaguer, Guillermo J. Ruiz-Arguelles, Luz del Carmen Tarin-Arzaga, Oscar Gonzalez-Llano, Homero Gutierrez-Aguirre, Olga Cantu-Rodriguez, Jos Jaime-Perez, Antonio Carrasco-Yalan Sergio Giralt, Alemtuzumab for the Treatment of Steroid Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008. 14: p. 1083-8791.
27. Greinix, H., R. Knobler, N. Worel, B. Schneider, A. Schneeberger, P. Hoecker, M. Mitterbauer, W. Rabitsch, A. Schulenburg, and P. Kalhs, The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica*, 2006. 91(3): p. 405-408.
28. Nishimori, H., Maeda Y, Tanimoto M, Chronic Graft-versus-Host Disease: Disease Biology and Novel Therapeutic Strategies. *Acta Med. Okayama*, 2013. 67: p. 1-8.
29. Radojcic, V., M.A. Pletneva, and D.R. Couriel, The role of extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci*, 2015. 52(2): p. 157-61.
30. John Koreth, Ken-ichi Matsuoka, Haesook T. Kim, Sean M. McDonough, Bhavjot Bindra, Edwin P. Alyea, Philippe Armand, Corey Cutler, Vincent T. Ho, Nathaniel S. Treister, Don C. Bienfang, Sashank Prasad, Dmitrios Tzachanis, Robin M. Joyce, David E. Avigan, Joseph H. Antin, Jerome Ritz, Robert J. Soiffer, Interleukin-2 and Regulatory T Cells in Graft-versus-Host Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2011. 365: p. 2055-2066.
31. Carpenter, P.A., C.L. Kitko, S. Elad, M.E. Flowers, J.C. Gea-Banacloche, J.P. Halter, F. Hoodin, L. Johnston, A. Lawitschka, G.B. McDonald, A.W. Opipari, B.N. Savani, K.R. Schultz, S.R. Smith, K.L. Syrjala, N. Treister, G.B. Vogelsang, K.M. Williams, S.Z. Pavletic, P.J. Martin, S.J. Lee, and D.R. Couriel, National Institutes of Health Consensus Development

- Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(7): p. 1167-87.
32. Castagna, L., B. Sarina, S. Bramanti, P. Perseghin, J. Mariotti, and L. Morabito, Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*, 2016. 54(3): p. 345-55.
33. H.J. Kolb, J.M., Ch. Clemm, E. Holler, G. Ledderose, G. Brehm, M. Heim, and W. Wilmanns, Donor Leukocyte Transfusions for Treatment of Recurrent Chronic Myelogenous Leukemia in Marrow Transplant Patients. *Blood*, 1990. 76: p. 2462-2465.
34. Schmid, C., M. Labopin, A. Nagler, M. Bornhauser, J. Finke, A. Fassas, L. Volin, G. Gurman, J. Maertens, P. Bordignon, E. Holler, G. Ehninger, E. Polge, N.C. Gorin, H.J. Kolb, V. Rocha, and E.A.L.W. Party, Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol*, 2007. 25(31): p. 4938-45.
35. Tan, Y., K. Du, Y. Luo, J. Shi, L. Cao, Y. Zheng, G. Zheng, Y. Zhao, X. Ye, Z. Cai, and H. Huang, Superiority of preemptive donor lymphocyte infusion based on minimal residual disease in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion*, 2014. 54(6): p. 1493-500.
36. Chang, X., X. Zang, and C.Q. Xia, New strategies of DLI in the management of relapse of hematological malignancies after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2016. 51(3): p. 324-32.
37. Arber, D.A., A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M.J. Borowitz, M.M. Le Beau, C.D. Bloomfield, M. Cazzola, and J.W. Vardiman, The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2391-405.
38. Garcia-Manero, G., Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2014. 89(1): p. 97-108.
39. Gattermann, N., W.K. Hofmann, A. Meessen, S. Schmitz, A. Tsamaloukas, T. Vollmer, U. Wedding, C. Plesnila-Frank, W. Schramm, and K. Berger, Myelodysplastic syndromes: aspects of current medical care and economic considerations in Germany. *Onkologie*, 2008. 31(8-9): p. 477-84.
40. Nolte, F. and W.K. Hofmann, Myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and genomic changes. *Ann Hematol*, 2008. 87(10): p. 777-95.

41. Corey, S.J., M.D. Minden, D.L. Barber, H. Kantarjian, J.C. Wang, and A.D. Schimmer, Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer*, 2007. 7(2): p. 118-29.
42. Figueroa, M.E., L. Skrabanek, Y. Li, A. Jiemjit, T.E. Fandy, E. Paietta, H. Fernandez, M.S. Tallman, J.M. Greally, H. Carraway, J.D. Licht, S.D. Gore, and A. Melnick, MDS and secondary AML display unique patterns and abundance of aberrant DNA methylation. *Blood*, 2009. 114(16): p. 3448-58.
43. Aul, C., A. Giagounidis, U. Germing, and A. Ganser, Myelodysplastische Syndrome Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Med Klin (Munich)*, 2002. 97(11): p. 666-76.
44. Vardiman, J.W., J. Thiele, D.A. Arber, R.D. Brunning, M.J. Borowitz, A. Porwit, N.L. Harris, M.M. Le Beau, E. Hellstrom-Lindberg, A. Tefferi, and C.D. Bloomfield, The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009. 114(5): p. 937-51.
45. Greenberg P, C.C., LeBeau M.M., Fenaux, Morel P.P., Sanz G, Sanz M, Vallespi, T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J, International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*, 1997. 89: p. 2079-2088.
46. Greenberg P.L., T.H., Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, Bennett J.M., Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau M.M., Slovak M.L., Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Silvia M. M. Magalhaes, Miyazaki Y, Pfeilstocker M, Sekeres M, Sperr W.R., Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht A.A., Germing U, Haase D, Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*, 2012. 120: p. 2454-2465.
47. Fenaux, P., D. Haase, G.F. Sanz, V. Santini, C. Buske, and E.G.W. Group, Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014. 25 Suppl 3: p. iii57-69.
48. List A, D.G., Bennett J, and R.A. Giagounidis A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R, Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion. *The new england journal of medicine*, 2006. 355: p. 1456-65.
49. Della Porta MG, J.C., Alessandrino EP, Rossi M, Bacigalupo A, van Lint MT, Bernardi M, Allione B, Bosi A, Guidi S, Santini V, Malcovati L, Ubezio M, Milanesi C, Todisco E, Voso MT, Musto P, Onida F, Iori AP, Cerretti R, Grillo G, Molteni A, Pioltelli P, Borin L, Angelucci E, Oldani E, Sica S, Pascutto C, Ferretti V, Santoro A, Bonifazi F, M Cazzola M, Rambaldi A, Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with

- myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia*, 2017: p. 1-9.
50. Vaughn, J.E., B.L. Scott, and H.J. Deeg, Transplantation for myelodysplastic syndromes 2013. *Curr Opin Hematol*, 2013. 20(6): p. 494-500.
51. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E, Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncology*, 2009. 10(223-232).
52. Porwit, A. and L. Saft, The AML–MDS interface—leukemic transformation in myelodysplastic syndromes. *Journal of Hematopathology*, 2011. 4(2): p. 69-79.
53. Zeichner, S.B. and M.L. Arellano, Secondary Adult Acute Myeloid Leukemia: a Review of Our Evolving Understanding of a Complex Disease Process. *Curr Treat Options Oncol*, 2015. 16(8): p. 37.
54. Sill, H., W. Olipitz, A. Zebisch, E. Schulz, and A. Wolfler, Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol*, 2011. 162(4): p. 792-805.
55. Kai Rothkamm, M.K.h., Penny A. Jeggo, and Markus Löbrich, Radiation-induced Genomic Rearrangements Formed by Nonhomologous End-Joining of DNA Double-Strand Breaks. *CANCER RESEARCH*, 2001. 61: p. 3886–3893.
56. Zahid, M.F., A. Parnes, B.N. Savani, M.R. Litzow, and S.K. Hashmi, Therapy-related myeloid neoplasms - what have we learned so far? *World Journal of Stem Cells*, 2016. 8(8): p. 231-242.
57. M. J. Ratain, J.D.R., Therapy-related acute myeloid leukemia secondary to inhibitors of topoisomerase II: From the bedside to the target genes. *Annals of oncology*, 1992. 3: p. 107-111.
58. Morton LM, D.G., Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, and C.R. Fraumeni Jr JF, Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood*, 2013. 121: p. 2996-3004.
59. Jens Pedersen-Bjergaard, M.K.A., and Debes H. Christiansen, Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood*, 2000. 95: p. 3273-3279.
60. Bhatia, S., Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*, 2013. 40(6): p. 666-75.
61. Armand, P., H.T. Kim, D.J. DeAngelo, V.T. Ho, C.S. Cutler, R.M. Stone, J. Ritz, E.P. Alyea, J.H. Antin, and R.J. Soiffer, Impact of cytogenetics on outcome of de novo and therapy-related

- AML and MDS after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007. 13(6): p. 655-64.
62. Mauritzson, N., M. Albin, L. Rylander, R. Billstrom, T. Ahlgren, Z. Mikoczy, J. Bjork, U. Stromberg, P.G. Nilsson, F. Mitelman, L. Hagmar, and B. Johansson, Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia*, 2002. 16(12): p. 2366-78.
63. Carter N.P., Speicher M.R., The new Cytogenetics: Blurring the boundaries with molecular biology. *Nature reviews, genetics*, 2005. 6: p. 782-792.
64. Haferlach, U.B.C., FISH in der Diagnostik hämatologischer Neoplasien. *Medizinische Genetik*, 2008. 20: p. 367-373.
65. Breems, D.A., W.L. Van Putten, G.E. De Greef, S.L. Van Zelderren-Bhola, K.B. Gerssen-Schoorl, C.H. Mellink, A. Nieuwint, M. Jotterand, A. Hagemeyer, H.B. Beverloo, and B. Lowenberg, Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*, 2008. 26(29): p. 4791-7.
66. Armand, P., C.J. Gibson, C. Cutler, V.T. Ho, J. Koreth, E.P. Alyea, J. Ritz, M.L. Sorror, S.J. Lee, H.J. Deeg, B.E. Storer, F.R. Appelbaum, J.H. Antin, R.J. Soiffer, and H.T. Kim, A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2012. 120(4): p. 905-13.
67. Armand, P., H.T. Kim, M.J. Zhang, W.S. Perez, P.S. Dal Cin, T.R. Klumpp, E.K. Waller, M.R. Litzow, J.L. Liesveld, H.M. Lazarus, A.S. Artz, V. Gupta, B.N. Savani, P.L. McCarthy, J.Y. Cahn, H.C. Schouten, J. Finke, E.D. Ball, M.D. Aljurf, C.S. Cutler, J.M. Rowe, J.H. Antin, L.M. Isola, P. Di Bartolomeo, B.M. Camitta, A.M. Miller, M.S. Cairo, K. Stockerl-Goldstein, J. Sierra, M.L. Savoie, J. Halter, P.J. Stiff, C. Nabhan, A.A. Jakubowski, D.W. Bunjes, E.W. Petersdorf, S.M. Devine, R.T. Maziarz, M. Bornhauser, V.A. Lewis, D.I. Marks, C.N. Bredeson, R.J. Soiffer, and D.J. Weisdorf, Classifying cytogenetics in patients with acute myelogenous leukemia in complete remission undergoing allogeneic transplantation: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(2): p. 280-8.
68. Vincent Mor, L.Laliberte, John N. Morris, M. Wiemann, The Karnofsky Performance Status Scale. *Cancer*, 1984. 53: p. 2002-2007.

69. Sorror, M.L., M.B. Maris, R. Storb, F. Baron, B.M. Sandmaier, D.G. Maloney, and B. Storer, Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005. 106(8): p. 2912-9.
70. L. Scrucca, A.S.F.A., Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplantation*, 2007. 40: p. 381-387.
71. Finke, J., C. Schmoor, H. Bertz, R. Marks, R. Wasch, R. Zeiser, and B. Hackanson, Long-term follow-up of therapy-related myelodysplasia and AML patients treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2016. 51(6): p. 771-7.
72. de Lima, M., S. Giralt, P.F. Thall, L. de Padua Silva, R.B. Jones, K. Komanduri, T.M. Braun, H.Q. Nguyen, R. Champlin, and G. Garcia-Manero, Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer*, 2010. 116(23): p. 5420-31.
73. Platzbecker, U., M. Wermke, J. Radke, U. Oelschlaegel, F. Seltmann, A. Kiani, I.M. Klut, H. Knoth, C. Rollig, J. Schetelig, B. Mohr, X. Graehlert, G. Ehninger, M. Bornhauser, and C. Thiede, Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia*, 2012. 26(3): p. 381-9.
74. Creutzig, U., Zimmermann, M., Reinhardt, D., Rasche, M., von Neuhoff, C., Alpermann, T., Dworzak, M., Perglerová, K., Zemanova, Z., Tchinda, J., Bradtke, J., Thiede, C. and Haferlach, C., Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. 2016.
75. Hemmati, P.G., T.H. Terwey, G. Massenkeil, P. le Coutre, L.G. Vuong, S. Neuburger, B. Dorken, and R. Arnold, Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation in first complete remission is effective in patients with acute myeloid leukemia and an intermediate-risk karyotype. *Int J Hematol*, 2010. 91(3): p. 436-45.
76. Bornhäuser, M., J. Kienast, R. Trenschele, A. Burchert, U. Hegenbart, M. Stadler, H. Baurmann, K. Schäfer-Eckart, E. Holler, N. Kröger, C. Schmid, H. Einsele, M.G. Kiehl, W. Hiddemann, R. Schwerdtfeger, S. Buchholz, P. Dreger, A. Neubauer, W.E. Berdel, G. Ehninger, D.W. Beelen, J. Schetelig, and M. Stelljes, 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): p. 1035-1044.
77. Koreth, J., J. Pidala, W.S. Perez, H.J. Deeg, G. Garcia-Manero, L. Malcovati, M. Cazzola, S. Park, R. Itzykson, L. Ades, P. Fenaux, M. Jadersten, E. Hellstrom-Lindberg, R.P. Gale, C.L.

- Beach, S.J. Lee, M.M. Horowitz, P.L. Greenberg, M.S. Tallman, J.F. DiPersio, D. Bunjes, D.J. Weisdorf, and C. Cutler, Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol*, 2013. 31(21): p. 2662-70.
78. Hemmati, P.G., A. Schulze-Luckow, T.H. Terwey, P. le Coutre, L.G. Vuong, B. Dorken, and R. Arnold, Cytogenetic risk grouping by the monosomal karyotype classification is superior in predicting the outcome of acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in complete remission. *Eur J Haematol*, 2014. 92(2): p. 102-10.
79. Brands-Nijenhuis, A.V., M. Labopin, H.C. Schouten, L. Volin, G. Socie, J.J. Cornelissen, A. Huynh, P. Ljungman, F. Malard, J. Esteve, A. Nagler, and M. Mohty, Monosomal karyotype as an adverse prognostic factor in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in first complete remission: a retrospective survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Haematologica*, 2016. 101(2): p. 248-55.
80. Fang, M., B. Storer, E. Estey, M. Othus, L. Zhang, B.M. Sandmaier, and F.R. Appelbaum, Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2011. 118(6): p. 1490-4.
81. Ustun, C., B.J. Trottier, Z. Sachs, T.E. DeFor, L. Shune, E.L. Courville, S.G. Holtan, M. Dolan, D.J. Weisdorf, and E.D. Warlick, Monosomal karyotype at the time of diagnosis or transplantation predicts outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(5): p. 866-72.
82. Medeiros, B.C., M. Othus, M. Fang, D. Roulston, and F.R. Appelbaum, Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood*, 2010. 116(13): p. 2224-8.
83. Guo, R.J., E.G. Atenafu, K. Craddock, and H. Chang, Allogeneic hematopoietic cell transplantation may alleviate the negative prognostic impact of monosomal and complex karyotypes on patients with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. 20(5): p. 690-5.
84. Beauverd, Y., E. Roosnek, Y. Tirefort, M. Nagy-Hulliger, M. Bernimoulin, O. Tsopra, M. Ansari, C. Dantin, A. Casini, A.P. Grandjean, E. Chigrinova, S. Masouridi-Levrat, and Y. Chalandon, Validation of the disease risk index for outcome of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after T cell depletion. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. 20(9): p. 1322-8.
85. Armand, P., H.T. Kim, B.R. Logan, Z. Wang, E.P. Alyea, M.E. Kalaycio, R.T. Maziarz, J.H. Antin, R.J. Soiffer, D.J. Weisdorf, J.D. Rizzo, M.M. Horowitz, and W. Saber, Validation and

- refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2014. 123(23): p. 3664-71.
86. Hemmati, P.G., T.H. Terwey, I.K. Na, C.F. Jehn, P. le Coutre, L.G. Vuong, B. Dorken, and R. Arnold, Allogeneic stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukemia: a single center analysis of long-term outcome. *Eur J Haematol*, 2015. 95(6): p. 498-506.
87. Tian, H., G.H. Chen, Y. Xu, X. Ma, F. Chen, Z. Yang, Z.M. Jin, H.Y. Qiu, A.N. Sun, and D.P. Wu, Impact of pre-transplant disease burden on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplant in refractory and relapsed acute myeloid leukemia: a single-center study. *Leuk Lymphoma*, 2015. 56(5): p. 1353-61.
88. Sorror, M.L., S. Giralt, B.M. Sandmaier, M. De Lima, M. Shahjahan, D.G. Maloney, H.J. Deeg, F.R. Appelbaum, B. Storer, and R. Storb, Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood*, 2007. 110(13): p. 4606-13.
89. Sorror, M.L., B.M. Sandmaier, B.E. Storer, G.N. Franke, G.G. Laport, T.R. Chauncey, E. Agura, R.T. Maziarz, A. Langston, P. Hari, M.A. Pulsipher, W. Bethge, F. Sahebi, B. Bruno, M.B. Maris, A. Yeager, F.B. Petersen, L. Vindelov, P.A. McSweeney, K. Hubel, M. Mielcarek, G.E. Georges, D. Niederwieser, K.G. Blume, D.G. Maloney, and R. Storb, Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA*, 2011. 306(17): p. 1874-83.
90. Weiden , P.L., K.M. Sullivan , N. Flournoy , R. Storb , E.D. Thomas , and T.S.M.T. Team, Antileukemic Effect of Chronic Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*, 1981. 304(25): p. 1529-1533.
91. Hiramoto, N., S. Kurosawa, K. Tajima, K. Okinaka, K. Tada, Y. Kobayashi, A. Shinohara, Y. Inoue, R. Ueda, T. Tanaka, S.W. Kim, T. Yamashita, Y. Heike, and T. Fukuda, Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. *Eur J Haematol*, 2014. 92(2): p. 137-46.
92. Itonaga, H., M. Iwanaga, K. Aoki, J. Aoki, K. Ishiyama, T. Ishikawa, T. Sakura, T. Fukuda, Y. Najima, T. Yujiri, T. Mori, M. Kurokawa, Y. Nawa, N. Uchida, Y. Morishita, H. Hashimoto, T. Eto, M. Hirokawa, Y. Morishima, T. Nagamura-Inoue, Y. Atsuta, and Y. Miyazaki, Impacts of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: A nationwide retrospective study. *Leuk Res*, 2016. 41: p. 48-55.

93. Subramaniam, D.S., D.H. Fowler, and S.Z. Pavletic, Chronic graft-versus-host disease in the era of reduced-intensity conditioning. *Leukemia*, 2007. 21(5): p. 853-9.
94. Weisdorf, D., M.J. Zhang, M. Arora, M.M. Horowitz, J.D. Rizzo, and M. Eapen, Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(11): p. 1727-33.
95. Brenner M.K., Kennedy-Nasser A.A., T-cell therapy after hematopoietic stem cell transplantation. *Current Opinion in Hematology*, 2007. 14: p. 616–624.
96. Lubbert, M., H. Bertz, R. Wasch, R. Marks, B. Ruter, R. Claus, and J. Finke, Efficacy of a 3-day, low-dose treatment with 5-azacytidine followed by donor lymphocyte infusions in older patients with acute myeloid leukemia or chronic myelomonocytic leukemia relapsed after allografting. *Bone Marrow Transplant*, 2010. 45(4): p. 627-32.
97. Schroeder, T., A. Czibere, U. Platzbecker, G. Bug, L. Uharek, T. Luft, A. Giagounidis, F. Zohren, I. Bruns, C. Wolschke, K. Rieger, R. Fenk, U. Germing, R. Haas, N. Kroger, and G. Kobbe, Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, 2013. 27(6): p. 1229-35.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Konrad Pfeifer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit *non-de novo* akuter myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Konrad Pfeifer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Hemmati PG, Pfeifer K, Vuong LG, Jehn CF, Terwey TH, le Coutre P, Dörken B, Arnold R
Allogeneic stem cell transplantation for non-de novo AML or advanced myelodysplastic syndromes: influence of GvHD and donor lymphocyte infusions on long-term outcome.
Bone Marrow Transplant. 2017 Oct 9. doi: 10.1038/bmt.2017.215.

Aquirierung der Daten aus Datenbanken und Arztbriefen, statistische Analyse der Daten

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zuerst gilt mein ausgesprochener Dank meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Philipp Hemmati für die exzellente Betreuung meiner Doktorarbeit. Seine freundlichen und anschaulichen Hinweise und Erklärungen waren stets äußerst wertvolle Bereicherungen im Laufe des Arbeitsprozesses.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem gesamten Team der Station 50 des Virchow-Klinikums, das mich während meiner Famulatur im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation und während der Datenaquirierung optimal unterstützt hat.

Desweiteren danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf dem langen Weg von Themenwahl über Datenaquirierung bis zur Ausarbeitung der Arbeit unterstützt haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.