

Aus dem  
Centrum für Tumormedizin  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie,  
Onkologie und Tumormimmunologie  
Campus Virchow-Klinikum  
Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

### **Rezidiv akuter Leukämien nach allogener Stammzelltransplantation – Verlauf, Risikofaktoren und Therapieoptionen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Chemnitz  
aus Berlin

Datum der Promotion: 08.12.2017

# **Inhaltsverzeichnis**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ABSTRAKT (DEUTSCH)</b>                           | <b>7</b>  |
| <b>ABSTRAKT (ENGLISCH)</b>                          | <b>8</b>  |
| <b>1 EINLEITUNG</b>                                 | <b>9</b>  |
| <b>1.1 Akute Myeloische Leukämie</b>                | <b>9</b>  |
| 1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren              | 9         |
| 1.1.2 Klassifikation                                | 9         |
| 1.1.3 Risikoeinteilung                              | 11        |
| 1.1.4 Therapie und Prognose                         | 12        |
| <b>1.2 Akute Lymphatische Leukämie</b>              | <b>14</b> |
| 1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren              | 14        |
| 1.2.2 Risikoeinteilung                              | 15        |
| 1.2.3 Therapie und Prognose                         | 16        |
| <b>1.3 Allogene Stammzelltransplantation</b>        | <b>18</b> |
| 1.3.1 Indikationen                                  | 18        |
| 1.3.2 Konditionierung                               | 18        |
| 1.3.3 Stammzellquelle und Spenderauswahl            | 20        |
| 1.3.4 Komplikationen                                | 20        |
| 1.3.5 Infektionen                                   | 21        |
| 1.3.6 Transplantat-gegen-Wirt Reaktion              | 22        |
| <b>1.4 Therapie des Rezidivs nach allogener SZT</b> | <b>23</b> |
| 1.4.1 Donor-Lymphozyten-Infusionen                  | 23        |
| 1.4.2 Zweite allogene SZT                           | 24        |
| 1.4.3 Supportive und palliative Therapie            | 24        |
| <b>2 RATIONALE UND FRAGESTELLUNG</b>                | <b>26</b> |
| <b>3 PATIENTEN UND METHODEN</b>                     | <b>27</b> |
| <b>3.1 Studiendesign</b>                            | <b>27</b> |
| <b>3.2 Datenerhebung</b>                            | <b>27</b> |
| <b>3.3 Therapie vor allogener SZT</b>               | <b>28</b> |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>3.4</b> | <b>Vorbereitung und Durchführung der allogenen SZT</b>   | <b>28</b> |
| <b>3.5</b> | <b>Immunsuppressive Therapie als Prophylaxe einer GvHD</b>   | <b>30</b> |
| <b>3.6</b> | <b>Verlaufsbeobachtung nach allogener SZT</b>  | <b>30</b> |
| <b>3.7</b> | <b>Therapie eines Rezidivs nach allogener SZT</b>  | <b>31</b> |
| 3.7.1      | Intensive Chemotherapie mit anschließender Gabe von DLI  | 31        |
| 3.7.2      | Intensive Chemotherapie und zweite allogene SZT  | 31        |
| 3.7.3      | Supportive Therapie, palliative Chemotherapie  | 32        |
| <b>3.8</b> | <b>Statistische Auswertung</b>   | <b>32</b> |
| <b>4</b>   | <b>ERGEBNISSE</b>  | <b>34</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Charakterisierung des Patientenkollektivs</b>   | <b>34</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Gesamtergebnisse der Patienten mit Rezidiv nach allogener SZT</b>   | <b>35</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Erkrankungsfreies Überleben und Gesamtüberleben</b>   | <b>36</b> |
| <b>4.4</b> | <b>Kumulative Inzidenz der Rezidive und der Nicht-Rezidiv-Mortalität</b>   | <b>39</b> |
| <b>4.5</b> | <b>Univariate Analysen</b>   | <b>42</b> |
| <b>4.6</b> | <b>Multivariate Analysen</b>   | <b>46</b> |
| <b>4.7</b> | <b>Ergebnisse in Abhängigkeit von der Art der Rezidivtherapie</b>  | <b>47</b> |
| <b>5</b>   | <b>DISKUSSION</b>  | <b>51</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Wie ist das Überleben der Patienten mit einem hämatologischen Rezidiv einer AML oder einer ALL nach allogener SZT?</b>                    | <b>51</b> |
| <b>5.2</b> | <b>Welche prognostischen Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens, des Auftretens von Rezidiven und der Nicht-Rezidiv-Mortalität gibt es?</b> | <b>53</b> |
| <b>5.3</b> | <b>Unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen Patienten in Abhängigkeit von der gewählten Rezidivtherapie?</b>                               | <b>55</b> |
| <b>5.4</b> | <b>Ausblick und Perspektiven</b>   | <b>57</b> |
| <b>5.5</b> | <b>Limitationen und Resümee</b>  | <b>60</b> |

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>  | <b>62</b> |
| <b>6 ANLAGEN</b>             | <b>75</b> |
| Eidesstattliche Versicherung | 75        |
| Lebenslauf                   | 76        |
| Danksagung                   | 77        |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |  |
|---------|--|
| 95% CI: | 95% confidence interval, 95%-Konfidenzintervall                                      |
| aGvHD:  | akute GvHD (siehe GvHD)  |
| ALL:    | akute lymphatische Leukämie  |
| ALWP:   | Acute Leukemia Working Party   |
| AML:    | akute myeloische Leukämie  |
| APL:    | akute Promyelozytenleukämie  |
| ATG:    | Antithymozyten Globulin  |
| ATM:    | Ataxia teleangiectasia mutated (protein kinase)                                      |
| BM:     | bone marrow, Knochenmark   |
| BSC:    | best supportive care, beste supportive Therapie                                      |
| CAR-T:  | chimäre Antigenrezeptor modifizierte T-(Zellen)                                      |
| CB:     | cord blood, Nabelschnurblut  |
| CD:     | cluster of differentiation   |
| cGvHD : | chronische GvHD (siehe GvHD)   |
| CI:     | cumulative incidence, kumulative Inzidenz  |
| CML:    | chronisch myeloische Leukämie  |
| CMV:    | Cytomegalievirus   |
| CR:     | complete remission, komplette Remission  |
| CSA:    | Cyclosporin A  |
| DFS:    | disease-free survival, erkrankungsfreies Überleben                                   |
| DLI:    | donor lymphocyte infusion, Donor-/Spender-Lymphozyten Infusion                       |
| DRI:    | Disease Risk Index, Erkrankungsrisiko-Index  |
| EBMT:   | European Group for Blood and Marrow Transplantation                                  |
| ECOG:   | Eastern Cooperative Oncology Group   |
| ECP:    | extrakorporale Photophorese  |
| ED:     | Erstdiagnose   |
| ELN:    | European Leukemia Net  |
| FAB:    | French-American-British  |
| FDMR:   | female donor for a male recipient, weiblicher Spender für einen männlichen Empfänger |
| FISH:   | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung   |
| G-CSF:  | granulocyte colony stimulating factor, Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor     |
| GI:     | gastrointestinal   |
| GMALL:  | German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia                                      |
| GvHD:   | Graft-versus-Host Disease, Transplantat-gegen-Wirt Reaktion                          |
| GvL:    | Graft-versus-Leukämie  |
| HCT-CI: | Haematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index                       |
| HLA:    | human leukocyte antigen, humanes Leukozytenantigen                                   |
| HR:     | hazard ratio, Hazard Ratio   |
| KG:     | Körpergewicht  |
| KI-NRM: | kumulative Inzidenz der NRM (siehe NRM)  |
| KI-R:   | kumulative Inzidenz der Rezidive   |
| KPS:    | Karnofsky Performance Score, Karnofsky-Index   |
| LAIP:   | leukämieassoziiertes Immunphänotyp   |
| MAC:    | myeloablative conditioning, myeloablative Konditionierung                            |
| MDS:    | myelodysplastisches Syndrom  |
| MMF:    | Mycophenolat-Mofetil   |
| mMRD:   | (HLA)-mismatched related donor, (HLA)-inkompatibler Familienspender                  |
| mMUD:   | (HLA)-mismatched unrelated donor, (HLA)-inkompatibler Fremdspender                   |
| MPAL:   | mixed phenotype acute leukemia, akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp               |
| MPN:    | myeloproliferative Neoplasie   |
| MRD:    | (HLA)-matched related donor, (HLA)-kompatibler Familienspender                       |

|       |  |
|-------|--|
| MRD:  | minimal residual disease, minimale Resterkrankung                        |
| MUD:  | (HLA)-matched unrelated donor, (HLA)-kompatibler Fremdspender            |
| N:    | Anzahl   |
| NK:   | natural killer (cells), natürliche Killerzellen                          |
| NOS:  | not otherwise specified, nicht anderweitig klassifiziert                 |
| NRM:  | non-relapse mortality, Nicht-Rezidiv-Mortalität                          |
| OS:   | overall survival, Gesamtüberleben  |
| PBSC: | peripheral blood stem cells, periphere Blutstammzellen                   |
| PCR:  | polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion                      |
| RIC:  | reduced intensity conditioning, dosisreduzierte Konditionierung          |
| sAML: | sekundäre AML (siehe AML)  |
| SWOG: | Southwest Oncology Group   |
| SZT:  | Stammzelltransplantation   |
| TAM:  | transient abnormal myelopoiesis, transientes myeloproliferatives Syndrom |
| tAML: | therapiebedingte AML (siehe AML)   |
| TBI:  | total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung                            |
| TKI:  | Tyrosinkinaseinhibitor   |
| VOD:  | veno-occlusive disease, veno-okklusive Erkrankung                        |
| WHO:  | World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation                   |
| ZNS:  | Zentralnervensystem  |

## Abstrakt (deutsch)

**Einleitung:** Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) hat sich in der Therapie zahlreicher maligner und nicht-maligner hämatologischer Systemerkrankungen fest etabliert. Ein Rezidiv der Grunderkrankung zählt zu den häufigsten Ursachen eines Therapieversagens. Besonders bei den akuten Leukämien ist dies meist mit einem ungünstigen, rasch fortschreitenden Verlauf verbunden. Die Optionen zur Rezidivtherapie sind in der Regel erheblich eingeschränkt.

**Patienten und Methoden:** Es wurde der klinische Verlauf von insgesamt 163 Patienten, die aufgrund einer akuten myeloischen Leukämie (AML) oder einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) zwischen 01/1995 und 12/2011 an der Charité (Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum) allogene Stammzelltransplantatiert wurden, retrospektiv untersucht. Das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und das erkrankungsfreie Überleben (*disease-free survival*, DFS) wurden mittels Kaplan-Meier Analyse bestimmt. Die kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) und der Nicht-Rezidiv-Mortalität (KI-NRM) wurden in einem kompetitiven Risikomodell berechnet. Zur Ermittlung des prognostischen Wertes verschiedener Faktoren wurden Cox-Regressionsanalysen (uni- und multivariate Untersuchung) durchgeführt.

**Ergebnisse:** Das mediane OS der Gesamtkohorte lag bei 5 Monaten. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit AML (medianes OS: 4 Monate) und ALL (medianes OS: 5 Monate) fand sich nicht ( $p = 0,750$ ). Ebenso wurde kein signifikanter Unterschied im OS zwischen Patienten, die von 1995 bis 2004 bzw. von 2005 bis 2011 transplantiert wurden, ermittelt ( $p = 0,240$ ). Als Haupttodesursache wurde bei 138/149 Patienten (92,6 %) ein Erkrankungsprogress bestimmt. 11/149 Patienten (7,4 %) verstarben an einer Nicht-Rezidiv-bedingten Ursache. Als stärkste unabhängige Prädiktoren hinsichtlich des OS bzw. der KI-R wurden das Auftreten einer chronischen Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (jeweils  $p < 0,01$ ) sowie ein Intervall von mehr als 5 Monaten zwischen allogener SZT und dem Auftreten des Rezidivs ermittelt (jeweils  $p < 0,01$ ). Bezüglich der verschiedenen Rezidivtherapieoptionen zeigte sich, dass die Gabe von Spenderlymphozyten (*donor lymphocyte infusion*, DLI) bzw. eine zweite allogene SZT nach vorangehender Chemotherapie mit einer Verbesserung des OS, im Vergleich zu einer rein palliativen Therapie, verbunden war. Ein signifikanter Unterschied im OS zwischen DLI-Gabe und zweiter allogener SZT fand sich hingegen nicht.

**Schlussfolgerungen:** Die Prognose von Patienten mit Rezidiv einer AML oder ALL nach allogener SZT ist weiterhin sehr ungünstig. Die Identifikation prognoserelevanter Faktoren kann helfen, Patienten zu identifizieren, die von einer erneuten intensiven Therapie profitieren könnten. Mittels DLI oder zweiter allogener SZT kann bei wenigen Patienten eine länger anhaltende Remission erreicht werden.

## Abstrakt (englisch)

**Introduction:** Allogeneic stem cell transplantation (SCT) has become an important option for the therapy of various malignant and non-malignant disorders of the hematopoietic system. Relapse is still the main cause of treatment failure, in particular in patients with acute leukemias, such as acute myeloid leukemia (AML) or acute lymphoblastic leukemia (ALL). The overall prognosis of patients with relapse after allogeneic SCT is poor as disease usually rapidly progresses and the therapeutic options are rather limited.

**Patients and Methods:** The clinical course of a cohort of 163 patients with AML or ALL transplanted at the Charité Medical Center (Campus Mitte and Campus Virchow-Klinikum) between 01/1995 and 12/2011 was retrospectively analyzed. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were determined by the Kaplan-Meier method. The cumulative incidence of relapse (CI-R) and non-relapse mortality (CI-NRM) was calculated in a competitive risk setting. Prognostic factors were studied by the use of Cox-regression analysis in a univariate and a multivariate model, respectively.

**Results:** In the entire cohort the median OS was 5 months. There was no significant difference between patients with AML (median OS: 4 months) and ALL (median OS: 5 months) ( $p = 0.755$ ). Likewise, there was no significant difference between patients transplanted from 1995 to 2004 *versus* 2005 to 2011 ( $p = 0.240$ ). The main cause of death was disease progression in 138/149 patients (92,6 %), whereas 11/149 patients (7,4 %) died from non-relapse mortality. The strongest independent predictors of OS and relapse were chronic graft-*versus*-host disease (GvHD) (both  $p < 0,01$ ) and an interval between allogeneic SCT and relapse of more than 5 months (both  $p < 0.01$ ). The use of donor lymphocyte infusions (DLI) or a second allogeneic SCT was associated with a prolonged OS as compared to patients receiving palliative/supportive care only. However, no statistically significant differences were observed between patients treated with DLI *versus* second SCT.

**Conclusions:** The prognosis of patients with a relapse of an underlying AML or ALL after allogeneic SCT is still poor with no major advances being achieved over the past two decades. However, the identification of prognostic factors may allow the selection of patients who might benefit from intensified treatment, e.g. by the use of DLI or a second allogeneic SCT. These may result in prolonged survival in a small proportion of patients. Further studies, e.g. registry analysis or preferentially randomized clinical trials are urgently needed to clarify these and other questions.



# 1 Einleitung

Akute Leukämien sind durch klonale Proliferation und Akkumulation unreifer hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark und im peripheren Blut charakterisiert. Handelt es sich dabei um myeloische Vorläufer, spricht man von einer akuten myeloischen Leukämie (AML). Liegt hingegen eine Vermehrung lymphatischer Vorläuferzellen vor, spricht man von einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL).<sup>1,2</sup> Zudem gibt es Formen, bei denen die eindeutige Linienzugehörigkeit aufgrund eines undifferenzierten oder gemischten Phänotyps nicht möglich ist.<sup>3</sup> Charakteristisch für die akuten Leukämien ist, dass die physiologische Hämatopoese im Knochenmark durch die leukämischen Blasten zunehmend verdrängt wird. Dies führt zu einer progredienten peripheren Zytopenie, die entweder eine, mehrere oder alle drei Zellreihen betrifft und mit der klinischen Symptomatik einer Anämie, einer Thrombozytopenie und/oder einer Granulozytopenie einhergeht. Zudem kann es zu einer Infiltration extramedullärer Organe, z.B. des Zentralnervensystem (ZNS), der Gonaden, der Leber, der Milz, der Haut oder der Schleimhäute, kommen.<sup>4,5</sup>

## 1.1 Akute Myeloische Leukämie

### 1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Basierend auf internationale Registerdaten schätzt das Kompetenznetz Leukämie in Deutschland eine Inzidenz von 3,5/100.000 Einwohner pro Jahr.<sup>6</sup> Die Inzidenz der AML steigt mit zunehmendem Alter an und der Altersmedian bei Erstdiagnose liegt um 65 Jahre.<sup>6</sup>

Zu den wichtigsten Ursachen für die Entwicklung einer AML zählt eine vorangehende Behandlung mit Chemotherapeutika. Hier sind vor allem Alkylanzien und Topoisomerase-II Inhibitoren zu nennen, welche typischerweise mit Aberrationen der Chromosomen 5 und/oder 7 bzw. mit Alterationen an Chromosom 11 (Bande q23) verbunden sind.<sup>7,8</sup> Ferner wird die Exposition gegenüber verschiedenen Noxen, z.B. Benzol, Herbiziden, Mineralölprodukten und Äthylenoxid, oder ionisierender Strahlung als ursächlich diskutiert.<sup>9</sup> Für den überwiegenden Teil der Patienten mit einer AML kann jedoch keine definitive Erkrankungsursache ermittelt werden (primäre oder *de novo* AML).

### 1.1.2 Klassifikation

Die Einteilung der AML erfolgt anhand der erst kürzlich revidierten WHO-Klassifikation (**Tabelle 1**), welche das zunehmende Verständnis der molekularen Pathogenese der AML ausdrückt.<sup>2</sup> Demzufolge orientiert sich diese Einteilung, im Vergleich zu der im klinischen

Alltag noch gängigen *French-American-British* (FAB) Klassifikation, primär an zyto- und molekulargenetischen Veränderungen.<sup>2, 10</sup> Zudem werden vorangehende hämatologische Systemerkrankungen wie ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS) - auch als sekundäre AML (sAML) bezeichnet -, sowie eine Assoziation mit einer vorangegangenen Chemo- bzw. Strahlentherapie – auch als therapiebedingte AML (tAML) bezeichnet - oder einem Down-Syndrom berücksichtigt.<sup>2</sup>

**Tabelle 1:** WHO-Klassifikation der AML und verwandter myeloischer Neoplasien sowie Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit<sup>2</sup>

| <b>Kategorien</b>  |
|--|
| <b>AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien</b>   |
| AML mit t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1<br>AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11<br>APL (Akute Promyelozytenleukämie) mit PML-RARA<br>AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A<br>AML mit t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214<br>AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2, MECOM<br>AML (megakaryoblastär) mit t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1<br>vorläufige Entität: AML mit BCR-ABL1<br>AML mit mutiertem NPM1<br>AML mit biallelischen Mutationen von CEBPA<br>Vorläufige Entität: AML mit mutiertem RUNX1 |
| <b>AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen</b>   |
| <b>AML, therapiebedingt</b>  |
| <b>AML nicht anderweitig klassifiziert (<i>not otherwise specified, NOS</i>)</b>   |
| AML mit minimaler Differenzierung<br>AML ohne Ausreifung<br>AML mit Ausreifung<br>Akute myelomonozytäre Leukämie<br>Akute monoblastäre/monozytäre Leukämie<br>Reine Erythroleukämie<br>Akute Megakaryoblastenleukämie<br>Akute Basophilenleukämie<br>Akute Panmyelosis mit Myelofibrose (Syn.: akute Myelofibrose; akute Myelosklerose)  |
| <b>Myeloisches Sarkom</b>  |
| <b>Myeloische Proliferation bei Down-Syndrom</b>   |
| <i>Transient abnormal myelopoiesis</i> (TAM) (Syn.: transientes myeloproliferatives Syndrom)<br>Down Syndrom assoziierte myeloische Leukämie   |
| <b>Blastische plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasien</b>   |
| <b>Akute Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit</b>   |
| Akute undifferenzierte Leukämie<br>Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (MPAL – <i>mixed phenotype acute leukemia</i> ) mit t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1<br>Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(v;11q23.3);KMT2A-Rearrangement<br>Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B/myeloisch, (NOS)<br>Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T/myeloisch, (NOS)<br>Vorläufige Entität: Natürliche Killer(NK)-Zellen lymphoblastische Leukämie/Lymphom   |

### 1.1.3 Risikoeinteilung

Bei der AML sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt, die Einfluss auf das Therapieansprechen, die Rezidivwahrscheinlichkeit und damit auf das erkrankungsfreie Überleben (*disease-free survival*, DFS) sowie das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) haben. Hierbei lassen sich erkrankungs-, patienten- und therapiespezifische Risikofaktoren voneinander abgrenzen.

Zu den wichtigsten erkrankungsspezifischen Risikofaktoren gehört das genetische Risikoprofil. Dieses leitet sich vom Vorhandensein oder Fehlen spezifischer genetischer Aberrationen ab, welche mittels klassischer zytogenetischer Methoden bzw. moderner molekulargenetischer Techniken bei Diagnosestellung erfasst werden.<sup>11, 12</sup> In einer 2010 publizierten Arbeit zeigten Grimwade *et al.*, dass das 10-Jahres Gesamtüberleben für Patienten mit einer AML bei Vorliegen einer ungünstigen Veränderung wie der Translokation t(3;3) oder Inversion inv(3) lediglich 3 % beträgt. Demgegenüber liegt das Gesamtüberleben bei Patienten, bei denen eine günstige Translokation t(15;17) nachweisbar ist, nach 10 Jahren bei 81 %.<sup>13</sup> Eine in den USA gängige Einteilung wurde von der *Southwest Oncology Group (SWOG)* und der *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* erarbeitet und gruppiert das genetische Risikoprofil in günstig, intermediär und ungünstig.<sup>14</sup><sup>15</sup> Das *European Leukemia Net (ELN)* hat eine eigene Einteilung etabliert, welche die Subgruppen günstig, intermediär I und intermediär II sowie ungünstig voneinander abgrenzt (**Tabelle 2**).<sup>4</sup>

**Tabelle 2:** Risikostratifizierung anhand zytogenetischer und molekulargenetischer Veränderungen bei der AML (*European Leukemia Net, ELN*)<sup>4</sup>

| Risikogruppe          | Zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen  |
|-----------------------|---|
| <b>Günstig</b>        | t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1<br>inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22)/CBFβ-MYH11<br>AML mit normalen Karyotyp (CN-AML):<br>-AML mit NPM1 Mutation ohne FLT3-ITD<br>-AML mit CEBPA Mutation |
| <b>Intermediär I</b>  | CN-AML:<br>-NPM1 mutiert und FLT3-ITD<br>-Wildtyp NPM1 und FLT3-ITD<br>-Wildtyp NPM1 ohne FLT3-ITD  |
| <b>Intermediär II</b> | t(9;11)(p22;q23);MLL3-MLL<br>Veränderungen, die nicht als günstig oder ungünstig klassifiziert sind   |
| <b>Ungünstig</b>      | inv(3)(q21q26) oder t(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVI1<br>t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214<br>t(v;11)(v;q23);MLL-Rearrangement<br>-5 oder del(5q);-7;abnl(17p); komplex aberranter Karyotyp                    |

Ein Vorteil der ELN Klassifikation ist, dass auch molekulargenetische Befunde berücksichtigt werden und es somit gelingt, die heterogene Gruppe der AML ohne Nachweis spezifischer zytogenetischer Aberrationen weiter aufzuteilen.<sup>4</sup>

Bei den patientenspezifischen Risikofaktoren sind vor allem Komorbiditäten, Einschränkungen des Allgemeinzustandes sowie das Alter des Patienten bei Diagnosestellung zu nennen.<sup>16, 17</sup> Komorbiditäten lassen sich u.a. mit dem transplantationsspezifischen Komorbiditätenindex (*Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*, HCT-CI) erfassen.<sup>18</sup> Liegen entsprechend HCT-CI keine Komorbiditäten vor wird ein medianes OS von 45 Monaten vorhergesagt. Bei 1-2 Punkten liegt das OS bei 31 Monaten, bei einem Wert von > 3 Punkten nur noch bei 19 Monaten.<sup>18</sup> Eine Abnahme des medianen Gesamtüberlebens mit steigendem Alter zeigten beispielsweise Appelbaum *et al.* und führten dies u.a. auf das gehäufte Auftreten ungünstiger zytogenetischer Veränderungen zurück. So betrug das mittlere OS von Patienten mit einem Alter unter 56 Jahren, 56-65 Jahren, 66-75 Jahren sowie über 75 Jahren jeweils 18,8 Monate, 9 Monate, 6,9 Monate sowie 3,5 Monate.<sup>16</sup>

Zu den therapiespezifischen Risikofaktoren gehört neben Art und Umfang der durchgeführten Therapie auch das Ansprechen, z.B. das Erreichen einer frühen blastenfreien Aplasie bzw. einer frühen ersten kompletten Remission (*complete remission*, CR). Kern *et al.* ermittelten die Menge an leukämischen Blasten im Knochenmark eine Woche nach Abschluss des ersten Induktionszyklus und zeigten, dass ein Abfall auf < 5 % sowohl das nachfolgende Erreichen einer CR als auch das DFS und das OS prognostiziert.<sup>19</sup>

#### **1.1.4 Therapie und Prognose**

Eine Therapie sollte, insbesondere bei jüngeren Patienten, sobald wie möglich nach Diagnosestellung begonnen werden, da eine Therapieverzögerung von mehr als fünf Tagen zu einer signifikanten Verschlechterung der Prognose führt.<sup>20</sup> Die Behandlung erfolgt bevorzugt an einem hämatologischen Zentrum und im Rahmen eines etablierten Therapieprotokolls. Nach einer Vorphasetherapie erfolgt zunächst eine Induktionstherapie, die altersabhängig entweder aus ein oder zwei Zyklen einer intensiven Chemotherapie besteht, und die das Ziel hat, eine CR zu erreichen. Diese ist definiert als eine Reduktion der Knochenmarkblasten auf < 5 % und das Fehlen extramedullärer Erkrankungsmanifestationen. Zudem wird eine Normalisierung des Blutbildes (Neutrophile > 1,0/nl, Thrombozyten > 100/nl, keine Transfusionsbedürftigkeit) gefordert.<sup>4</sup> Eine Besonderheit bei

der AML stellt das Verschwinden der Auer-Stäbchen dar, falls vormals vorhanden. Als weitgehend akzeptierter Standard gilt die Kombination aus einem Anthrazyklin, z.B. Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, Idarubicin 10-12 mg/m<sup>2</sup> oder Mitoxantron 10-12 mg/m<sup>2</sup> über drei Tage, in Kombination mit Cytarabin (100-200 mg/m<sup>2</sup>) über sieben Tage („7+3“-Schema). Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf die Induktionstherapie ansprechen, gelten als primär refraktär und haben eine ungünstige Prognose.<sup>21, 22</sup>

Patienten, die eine Remission erreichen, sollten in jedem Fall eine Postremissionstherapie (Konsolidierungstherapie) erhalten, da das Risiko eines Rezidivs sonst sehr hoch ist. Diese besteht zumeist aus 2-4 repetitiven Zyklen einer intensiven Chemotherapie unter Einschluss von hoch dosiertem Cytarabin. Die alternativ in Frage kommende Hochdosischemotherapie mit autologer SZT findet nur noch sehr selten Anwendung. Für Patienten, die nicht der günstigen Risikogruppe angehören, wird eine allogene SZT angestrebt, vorausgesetzt es liegen keine Kontraindikationen vor und ein HLA (*human leukocyte antigen*, humanes Leukozytenantigen)-kompatibler Spender ist verfügbar.<sup>23-26</sup>

Der Stellenwert einer Erhaltungstherapie wird im Rahmen von klinischen Studien geprüft und sie gilt nicht als Standard. Eine Ausnahme stellt die Therapie der akuten Promyelozytenleukämie (APL) dar, welche im Rahmen eines genotypspezifischen Protokolls erfolgt und deren Verlauf als prognostisch besonders günstig ist. Im Gegensatz zur AML hat die Erhaltungstherapie bei der APL einen gesicherten Stellenwert.<sup>27</sup>

Das mediane Überleben eines Patienten mit AML liegt ohne spezifische Therapie bei fünf Monaten bzw. in einer Studie bei über 70-Jährigen bei 109 Tagen.<sup>28, 29</sup> Mit der Einführung der Anthrazykline und unter Hinzunahme von Cytarabin in die Induktionstherapie ab den 1970er Jahren kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieergebnisse.<sup>30</sup> Daten neuer randomisierter Therapiestudien zeigen Remissionsraten um 70-80 % bei Patienten bis 60 Jahren und um 50 % bei Patienten im Alter über 60 Jahren.<sup>31</sup> Dennoch kommt es bei der überwiegenden Anzahl der Patienten zu einem Rezidiv, so dass das Altersgruppenspezifische OS bei Patienten im Alter bis 60 Jahren bei etwa 50 % liegt und bei den über 60-Jährigen lediglich bei etwa 15 % liegt.<sup>31</sup>

## 1.2 Akute Lymphatische Leukämie

### 1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Genau wie bei der AML lassen sich zur Epidemiologie der ALL in Deutschland Schätzungen machen (vgl. 1.1.1). Dabei geht man von einer Gesamtinzidenz von 1,1/100.000 Einwohner pro Jahr aus.<sup>6</sup> Es gibt zwei Häufigkeitsgipfel, der erste liegt im Kindesalter mit einer Inzidenz von 5,3/100.000 Einwohner pro Jahr bei unter 5-Jährigen, der zweite mit einer Inzidenz von 2,3/100.000 Einwohner pro Jahr bei über 80-Jährigen.<sup>6</sup> Wie bei der AML bleiben die Ursachen für die Entwicklung einer ALL bei den meisten Patienten unbekannt. Zu den bekannten Risikofaktoren gehören kongenitale genetische Defekte, z.B. Aberrationen im ATM (*Ataxia teleangiectasia mutated*) Gen oder das Down-Syndrom (Trisomie 21), welches das Risiko an einer Leukämie zu erkranken um den Faktor 20 erhöht.<sup>5</sup> Darüber hinaus wird die Exposition gegenüber verschiedenen Noxen als ursächlich diskutiert (vgl. Kapitel 1.1.1).

Die zuletzt im Jahr 2016 revidierte WHO-Klassifikation ordnet die ALL gemeinsam mit den lymphoblastischen Lymphomen den *Precursor Lymphoid Neoplasms* vom B- oder T-Zell Typ zu (**Tabelle 3**).<sup>2</sup> Die weitere Einteilung erfolgt anhand zyto- und molekulargenetischer Kriterien, welche jedoch nicht unbedingt relevant für Risikostratifizierung und Therapieentscheidung sind.<sup>32</sup>

**Tabelle 3:** WHO-Klassifikation der ALL bei Erwachsenen<sup>2</sup>

| <b>B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom<sup>1</sup></b>  |
|---|
| B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> ohne weitere Kategorie (Not Other Specified – NOS) |
| B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> mit wiederkehrenden genetischen Anomalien          |
| B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> mit t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1                  |
| B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> mit t(v;11q23.3);KMT2Rearrangement                 |
| B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> mit t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1               |
| B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> mit Hyperdiploidie                                 |
| B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> mit Hypodiploidie (hypodiploide ALL)               |
| B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> mit t(5;14)(q31.1;q32.3);IL3-IGH                   |
| B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> mit t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1                   |
| Vorläufige Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> , <i>BCR-ABL1-like</i>         |
| Vorläufige Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom <sup>1</sup> mit iAMP21                     |
| <b>T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom</b>  |
| Vorläufige Entität: frühe T-Vorläuferzellen lymphoblastische Leukämie                               |

<sup>1</sup> – Liegt der Infiltrationsgrad des Knochenmarks mit Blasten bei unter 25 %, dann liegt ein lymphoblastisches Lymphom vor. Ab einem Infiltrationsgrad von über 25 % spricht man von einer Leukämie.

Von klinischer Bedeutung hingegen ist die an den immunologischen Subgruppen orientierte Einteilung, wie sie z.B. durch die Deutsche GMALL (*German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia*) Studiengruppe vorgenommen wird (**Tabelle 4**).<sup>33</sup>

**Tabelle 4:** Klassifikation der ALL in den GMALL-Studien<sup>33</sup>

| Subgruppe           | Immunphänotypisierung  | Inzidenz   | Zytogenetik | Molekulargenetik |
|---------------------|--|------------|-------------|------------------|
| <b>B-Linien ALL</b> | <b>HLA-DR+, TdT+, CD19+</b><br><b>u./o. CD79a+ u./o. CD22+</b> | <b>76%</b> |             |                  |
| -Pro-B              | CD10-  | 11%        | t(4;11)     | ALL1-AF4         |
| -Common             | CD10+  | 49%        | t(9;22)     | BCR-ABL          |
| -Prä-B              | CyIgM+   | 12%        | t(1;19)     | E2A-PBX1         |
| Reife B             | SIgM+  | 4%         | t(9;22)     | BCR-ABL          |
|                     |  |            | t(8;14)     | cMYC             |
| <b>T-Linien ALL</b> | <b>TdT+, cyCD3+, CD7+</b>                                      | <b>24%</b> |             |                  |
| -Early T            | CD2+, sCD3-, CD1a-   | 6%         |             |                  |
| -Thymische T        | sCD3±, CD1a+   | 12%        |             |                  |
| -Mature T           | sCD3+, CD1a-   | 6%         |             |                  |

## 1.2.2 Risikoeinteilung

Bei der ALL gibt es eine Reihe von Faktoren, die eine Risikoeinschätzung erlauben. Diese Faktoren unterscheiden sich hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen je nach internationaler Studiengruppen. Die mittels laborchemischer Parameter, immunologischer Charakteristika, Therapieansprechen und zyto-/molekulargenetischer Marker bestimmten Prognosefaktoren der GMALL Studiengruppe sind national wie international etabliert (**Tabelle 5**). Sie ermöglichen die Einteilung in eine Standardrisikogruppe (kein ungünstiger Prognosefaktor), eine Hochrisikogruppe (mindestens ein ungünstiger Prognosefaktor) und eine Höchstisikogruppe (Philadelphia-Chromosom- bzw. BCR/ABL-positive ALL) (**Tabelle 5**).<sup>32</sup>

**Tabelle 5:** Ungünstige Prognosefaktoren bei der ALL des Erwachsenen nach GMALL<sup>32</sup>

| Prognosefaktor  |  |
|---|--|
| Hohe Leukozytenzahl   | > 30.000/µl bei B-Vorläufer-ALL  |
| Subtyp  | Pro B, <i>early</i> T, reife T   |
| Späte CR  | > 3 Wochen (nach Induktion II)   |
| Genetische Aberrationen   | t(9;22) – BCR-ABL<br>t(4;11) – MLL-AF4                                 |
|   | Komplex aberranter Karyotyp  |
| Minimale Resterkrankung<br>( <i>minimal residual disease, MRD</i> ) | Hohes MRD-Niveau nach Frühkonsolidation<br>MRD-Anstieg unter Therapie* |

\* entsprechend des aktuell gültigen Therapieprotokolls

Ein besonderer Stellenwert kommt der Bestimmung und Quantifizierung der Minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) zu. Diese kann auf verschiedene Weise erfolgen, z.B. durchflusszytometrisch oder durch Nachweis patientenspezifischer, klonaler Immunglobulin- oder T-Zell-Rezeptor-Rearrangements bzw. durch Nachweis des BCR/ABL-Fusionsgens mittels (quantitativer) Polymerasekettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR).<sup>34-37</sup> Im Vergleich zur zytologischen Remissionsbeurteilung hat die MRD den Vorteil einer hohen Spezifität und Sensitivität, welche im Bereich von  $10^{-4}$  bis  $10^{-5}$  liegt.<sup>38-40</sup> Die MRD gilt als der Risikofaktor mit dem höchsten prädiktiven Wert.<sup>40</sup> Ein weiterer klinisch relevanter Prognosefaktor ist das Alter. Während bei den unter 30-Jährigen das Gesamtüberleben zwischen 34 % und 57 % beträgt, liegt es bei 50-60-Jährigen nur noch zwischen 15 % und 17 %.<sup>41-45</sup>

### 1.2.3 Therapie und Prognose

Die Überlebensprognose der ALL ohne spezifische Behandlung ist ebenfalls bei 5 Monaten (vergleiche Kapitel 1.1.4).<sup>28</sup> Das heutige Therapieschema bei ALL ist komplex und besteht aus der Vorphase-, der Induktions-, der Konsolidierungs- und der Erhaltungstherapie. Die Vorphasetherapie beinhaltet die Gabe von Dexamethason und Cyclophosphamid und dient vor allem der Vermeidung eines Tumorlysesyndroms. Die Induktionstherapie hat das Ziel, eine CR zu erreichen (vgl. Kapitel 1.1.4) und erfolgt standardmäßig mit einem Glukokortikoid, Vincristin und einem Anthrazyklin, welche durch die Gabe von Asparaginase ergänzt wird. Zudem erfolgt der Einsatz weiterer Chemotherapeutika, hierunter Cyclophosphamid, Cytarabin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat. Je nach Studienprotokoll werden u.a. zusätzlich Rituximab (bei der CD20 positiven ALL) oder Imatinib (bei der BCR/ABL positiven ALL) gegeben.<sup>46-48</sup>

Nach Erreichen einer CR folgt die Konsolidierungstherapie. Diese ist Standard für alle Patienten und unterscheidet sich je nach internationaler Studiengruppen. Neben einer Wiederholung der Induktionstherapie kommt die zyklische Therapie mit wechselnden Substanzen, u.a. hoch-dosiertes Methotrexat und hoch-dosiertes Cytarabin, zum Einsatz.<sup>41, 49,</sup><sup>50</sup> Für den Fall, dass keine allogene SZT erfolgt, schließt sich eine Erhaltungstherapie an. Dies gilt für alle ALL Subtypen mit Ausnahme der reifen B-ALL.

Gemäß GMALL erfolgt die Indikationsstellung zur allogenen SZT risikoadaptiert.<sup>39, 50, 51</sup> Sie wird für alle Patienten mit Hoch- oder Höchststrisiko ALL, die über einen HLA-kompatiblen Spender verfügen, in erster CR angestrebt und ist somit fester Bestandteil des



Behandlungskonzeptes dieser Patientengruppe. Bei Standardrisiko hängt die Indikation zur allogenen SZT primär vom MRD-Verlauf ab. Für Patienten jenseits der ersten CR sollte bei Fehlen von Kontraindikationen und Verfügbarkeit eines Spenders die Indikation zur allogenen SZT in jedem Fall geprüft werden, da sie die einzige Option zum Erreichen einer längerfristigen Remission bzw. Heilung ist. Im Gegensatz dazu wird die autologe SZT nur mehr selten durchgeführt, bei insgesamt positiven Ergebnissen für Patienten mit Standardrisiko und negativer MRD in retrospektiver Analyse.<sup>38-40, 50</sup>

Ein besonderer Stellenwert kommt der Prophylaxe eines ZNS-Befalls zu. Risikofaktoren hierfür sind das Vorliegen einer T-Linien-ALL oder einer reifen B-ALL sowie einer initialen Hyperleukozytose. Neben der intrathekalen Chemotherapie hat sich die prophylaktische Schädelbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 24 Gy bewährt. Bei initialer ZNS-Beteiligung erfolgt die intensivierete intrathekale Therapie.<sup>52</sup>

Bei Patienten mit einer Philadelphia Chromosom (Ph) bzw. BCR/ABL-positiven ALL, die bei Erwachsenen ca. 30-40 % innerhalb der Gruppe der B-Vorläufer ALL ausmacht, hat sich durch den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), z.B. Imatinib, die Prognose wesentlich verbessert. Bei jüngeren Patienten werden TKI und intensive Chemotherapie kombiniert, wodurch bei über 90 % der Patienten eine Remission erreicht wird.<sup>5</sup> Wegen einer möglicherweise einsetzenden Resistenzentwicklung sollten die Patienten einer allogenen SZT zugeführt werden, da diese weiterhin die einzige Möglichkeit zum Erreichen einer längerfristigen Erkrankungskontrolle darstellt. Bei älteren Patienten mit Ph- bzw. BCR/ABL-positiver ALL werden ebenfalls TKI eingesetzt.<sup>5</sup> Auch hier ist die Indikation zur allogenen SZT, für den Fall, dass eine CR erreicht wird, in Abhängigkeit von der Spenderverfügbarkeit und dem Fehlen von Kontraindikationen zu prüfen.<sup>50</sup>

Das Risiko des Auftretens eines Rezidivs ist vor allem in den ersten zwei Jahren nach Erreichen einer CR groß. Ziel der Rezidivtherapie ist es, durch eine erneute intensive Therapie eine zweite Remission zu erreichen. Da der Verlauf in der Regel sehr ungünstig ist - das 5-Jahresgesamtüberleben liegt unter 10 % - sollte bei allen Patienten die Option einer allogenen SZT in Betracht gezogen werden.<sup>53</sup> Insgesamt hat sich die Prognose der ALL in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Dies ist vor allem auf die risikoadaptierte Therapie, den Einsatz neuer Medikamente und die konsequente Umsetzung der allogenen SZT für Hoch- und Höchstisikopatienten zurückzuführen.<sup>32</sup>

### **1.3 Allogene Stammzelltransplantation**

Bei der allogenen SZT wird das hämatopoetische System des Empfängers durch das eines anderen Individuums (Spenders) ersetzt. Prinzipiell wird zwischen verwandten (*related*) und unverwandten (*unrelated*) Spendern unterschieden. Darüber hinaus werden HLA-identische und nicht HLA-identische Spender voneinander abgegrenzt. Eine Sonderform stellt die syngene Transplantation dar. Hier werden hämatopoetische Stammzellen eines eineiigen Zwillings eingesetzt. Gemäß der Auswertung der Europäischen Fachgesellschaft *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) für das Jahr 2013 wurden in Europa 14.950 allogene SZT durchgeführt.<sup>54</sup>

#### **1.3.1 Indikationen**

Die allogene SZT kommt zur Therapie zahlreicher maligner und nicht-maligner hämatologischer Systemerkrankungen in Betracht. Zu den häufigsten Indikationen zählen die AML und die ALL, die zusammen etwa 50 % aller allogenen Transplantationen ausmachen. Auf das MDS und die MPN inkl. der chronischen myeloischen Leukämie (CML) entfallen insgesamt 15-20 %. Darüber hinaus zählen Lymphome und das Multiple Myelom zu den Indikationen. Ferner kommt die allogene SZT auch bei nicht-malignen Erkrankungen der Hämatopoese in Frage. Hier sind vor allem die aplastische Anämie, die Hämoglobinopathien, sowie angeborene Immundefektsyndrome zu nennen. Schließlich können auch Stoffwechselerkrankungen, z.B. die Adrenoleukodystrophie, mittels allogener SZT erfolgreich behandelt werden.<sup>54</sup>

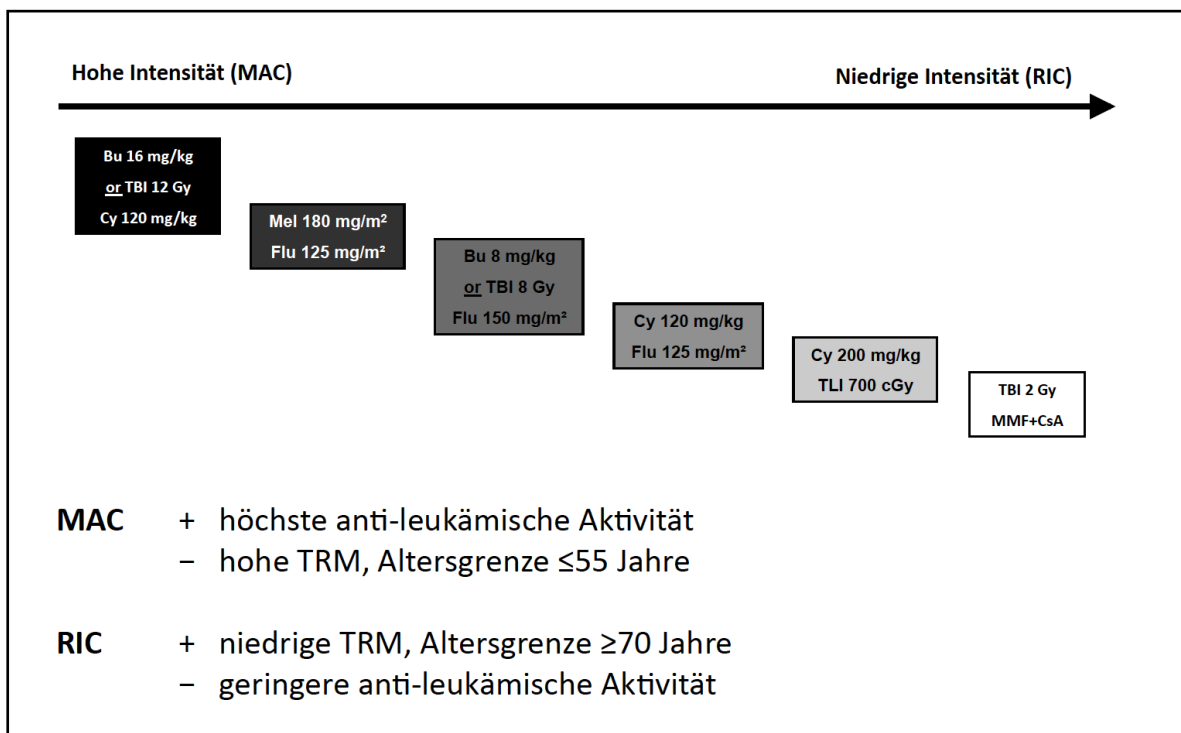
#### **1.3.2 Konditionierung**

Neben dem Schaffen von Platz (*creation of space*), welches als Voraussetzung für ein erfolgreiches Anwachsen des Transplantats diskutiert wird, dient die Konditionierungstherapie der Immunsuppression des Empfängers und damit der Verhinderung einer Transplantatabstoßung. Bei Vorliegen einer malignen hämatologischen Systemerkrankung verfolgt die Konditionierungstherapie zudem das Ziel, residuelle Tumorzellen zu eradizieren.

Als Standard gilt eine Konditionierungstherapie, die eine fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (*total body irradiation*, TBI) mit 12 Gy und eine hoch dosierte Gabe von Cyclophosphamid (2 x 60 mg/kg Körpergewicht (KG)) kombiniert. Dies stellt die myeloablative Form der Konditionierung (*myeloablative conditioning*, MAC) dar. Alternativ

zur TBI kann auch Busulfan (16 mg/kg KG) eingesetzt werden. Die MAC ist in o.g. Hinsicht sehr effektiv, hat jedoch den Nachteil einer verhältnismäßig hohen behandlungsassoziierten Morbidität und Mortalität.<sup>55</sup> Sie kommt daher in der Regel nur für Patienten bis zum 55. Lebensjahr in Betracht.

In den letzten Jahren haben sich zunehmend dosisreduzierte Konditionierungsregime (*reduced intensity conditioning*, RIC) etabliert.<sup>56</sup> Diese sind weniger toxisch und haben dazu beigetragen die Behandlungs-assoziierte Mortalität deutlich zu senken. Es existieren zahlreiche Protokolle, die neben klassischen Chemotherapeutika, z.B. eine Kombination aus Fludarabin und Busulfan in intermediärer Dosierung oder einer dosisreduzierten TBI (8 Gy), die Gabe von monoklonalen Antikörpern wie Antithymozyten Globulin (ATG) zur *in vivo* Depletion von T-Zellen vorsehen. Die verringerte Toxizität der RIC-Regime erlaubt den Einsatz der allogenen SZT auch bei Patienten jenseits des 55. Lebensjahres bzw. bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine MAC, wie z.B. bei Vorhandensein relevanter Komorbiditäten (**Abbildung 1**).<sup>56, 57</sup>



**Abbildung 1:** Gegenüberstellung von Konditionierungsregimen mit hoher Dosisintensität (MAC) und niedriger Intensität (RIC)

### 1.3.3 Stammzellquelle und Spenderauswahl

Als klassische Stammzellquelle wird Knochenmark (*bone marrow*, BM) benutzt, welches mittels Beckenkammaspirationen vom Spender gewonnen wird. Seit Mitte der 1990er Jahre werden zunehmend periphere Blutstammzellen (*peripheral blood stem cells*, PBSCs), die mittels Apherese aus dem peripheren Blut des Spenders isoliert werden, eingesetzt. Für eine effektive Sammlung wird beim Spender zuvor eine Stimulation mit Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) durchgeführt. Der Einsatz von Nabelschnurblut (*cord blood*, CB) liegt in Deutschland bei < 1 % und spielt somit nur eine sehr untergeordnete Rolle.<sup>58</sup>

Von besonderer Bedeutung für die Spenderauswahl ist die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Es werden 5 Loci (Klasse-I: HLA-A, -B, C und Klasse-II: DRB1 und DQB1) mit insgesamt 10 Allelen bestimmt. Ist die Übereinstimmung < 10/10, steigt nicht nur die Gefahr einer Transplantatabstoßung, sondern auch das Risiko des Auftretens einer Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (*Graft-versus-Host Disease*, GvHD).<sup>59, 60</sup> Als Präferenz bei der Spenderwahl gelten nach wie vor HLA-identische Geschwisterspender (*matched-related donor*, MRD). Steht ein solches nicht zur Verfügung, wird die Suche eines Fremdspenders in nationalen und ggf. auch internationalen Spenderregistern eingeleitet. Diese umfassen mittlerweile mehr als 20 Millionen Individuen, wobei die Wahrscheinlichkeit einen passenden Spender zu finden mit dem HLA-Muster und der ethnischen Zugehörigkeit des Patienten variiert. In Deutschland beträgt die Wahrscheinlichkeit etwa 80 %.<sup>61</sup> Gelingt es nicht einen HLA-kompatiblen Spender zu identifizieren, können der Einsatz hämatopoetischer Stammzellen aus Cord Blood oder eine haploidentische Transplantation erwogen werden.

### 1.3.4 Komplikationen

Im Rahmen der allogenen SZT können zahlreiche Komplikationen auftreten. Diese werden ihrem zeitlichen Auftreten nach in frühe und späte Komplikationen unterteilt. Die frühen Komplikationen ergeben sich vor allem aus der Wirkung der Konditionierungstherapie und der nachfolgenden Zytopenie. Hier sind neben einer direkten Toxizität der Bestrahlung und der Chemotherapeutika vor allem Schleimhautschäden im Sinne einer Mukositis zu nennen. Durch die gestörte Barrierefunktion kann es zu lokalen und generalisierten Infektionen kommen. In diesem Zusammenhang ist besonders auch die Immundefizienz zu erwähnen, die einerseits durch die Granulozytopenie, andererseits durch die immunsupprimierende GvHD-

Prophylaxe bedingt ist. Hinzu kommt das Risiko von Blutungen durch die sich entwickelnde Thrombozytopenie oder Störungen der plasmatischen Gerinnung. Weitere relevante Komplikationen in der frühen Phase der Transplantation sind die veno-okklusive Erkrankung (*veno-occlusive disease*, VOD) der Leber, die hämorrhagische Zystitis, das Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*), das ideopathische Pneumoniesyndrom sowie das *engraftment* Syndrom.<sup>62-65</sup> Hinzu kommt das Auftreten einer akuten GvHD (aGvHD) (vgl. Kapitel 1.3.6). Die späten Komplikationen nach allogener SZT sind sehr vielfältig. Sie umfassen durch eine anhaltende Immundefizienz begünstigte Infektionen aber auch das Auftreten einer spät auftretenden aGvHD oder einer chronischen GvHD (cGvHD) (vgl. Kapitel 1.3.6). Häufig kommt es auch zu endokrinen Störungen mit Beteiligung der Schilddrüse und der Gonaden. Eine andauernde immunsuppressive Therapie kann neben Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie auch zu einem arteriellen Hypertonus führen. Liegt zusätzlich eine chronische Entzündungsreaktion vor, z.B. im Rahmen einer cGvHD, wird das kardiovaskuläre Risiko durch die Entwicklung einer Atherosklerose erhöht. Calcineurin-Inhibitoren, wie Cyclosporin A oder Tacrolimus, welche standardmäßig zur Immunsuppression eingesetzt werden, führen bei länger anhaltender Gabe häufig zu einer Nephropathie. Nicht zuletzt sind Langzeitüberlebende der Gefahr ausgesetzt sekundäre Neoplasien zu entwickeln.<sup>66, 67</sup>

### **1.3.5 Infektionen**

Infektionen zählen zu den häufigsten Komplikationen der allogenen SZT. Diese können durch Bakterien, Pilze oder Viren hervorgerufen werden. Zudem sind auch seltene atypische Erreger zu berücksichtigen, was sich aus der Immunsuppression des transplantierten Patienten ergibt. Für die Entstehung von Infektionen besteht ein enger Zusammenhang zur Rekonstitution der unspezifischen sowie der zellulären und humoralen Immunantwort. Diese wiederum wird durch die Art des Konditionierungsregimes, durch die Herkunft der Spenderzellen, durch die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger sowie von der Entwicklung einer GvHD beeinflusst. Zudem spielen der Erkrankungsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation, die Dauer der Neutropeniephase sowie das Ausmaß der gestörten Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten eine essenzielle Rolle.<sup>68</sup>

Bakterielle Infektionen treten typischerweise in der frühen Phase nach Transplantation auf, während Pilzinfektionen und virale Infektionen zu jeder Zeit auftreten können. Die Erholung der T-Zellimmunität kann bis zu zwei Jahre in Anspruch nehmen. In dieser Zeit ist mit

gehäuften Infektionen durch kapselbildende Bakterien, *Pneumocystis jirovecii* sowie Virus- und Pilzinfektionen zu rechnen. Besonderen Stellenwert haben in der Prophylaxe von Infektionen neben den entsprechenden supportiven Maßnahmen im weiteren Verlauf auch Impfungen gegen relevante Erreger. <sup>68-70</sup>

### 1.3.6 Transplantat-gegen-Wirt Reaktion

Die GvHD zählt zu den bedeutsamsten Komplikationen nach allogener SZT und ist in erheblichem Maß für die Morbidität und Mortalität verantwortlich. Sie ist eine immunologische Reaktion, die primär durch die Aktivierung alloreaktiver T-Zellen des Spenders durch die Antigen-präsentierenden Zellen des Empfängers bedingt wird. Entsprechend des zeitlichen Verlaufs und des Auftretens klinischer Symptome werden eine klassische aGvHD, eine spät einsetzende (*late onset*) aGvHD, eine klassische cGvHD sowie ein *Overlap*-Syndrom voneinander unterschieden (**Tabelle 6**).

**Tabelle 6:** Einteilung der akuten und chronischen GvHD

|   | Zeitpunkt  | Charakteristika<br>Akute GvHD | Charakteristika<br>Chronische GvHD |
|---|------------|-------------------------------|------------------------------------|
| <b>Akute GvHD</b>   |            |                               |                                    |
| <b>Klassisch</b>  | ≤100 Tage  | Ja                            | Ja                                 |
| <b>Persistierend,<br/>rezidivierend oder<br/>späteinsetzend</b> | <100 Tage  | Ja                            | Nein                               |
| <b>Chronische GvHD</b>  |            |                               |                                    |
| <b>Klassisch</b>  | Kein Limit | Nein                          | Ja                                 |
| <b>Overlap-Syndrom</b>  | Kein Limit | Ja                            | Ja                                 |

Prinzipiell kann sich eine aGvHD an allen Organen manifestieren. Typisch und für die klinische Einteilung relevant sind eine Beteiligung der Haut (Exanthem), der Leber (Anstieg des Bilirubins), und des GI-Trakts (Diarrhoe, Nausea). Das Ausmaß der Organbeteiligung (Grad 1-4) wiederum bestimmt den klinischen Schweregrad (gering bis lebensbedrohlich), welcher prognostische Relevanz hinsichtlich des Überlebens hat. <sup>71</sup> Zur initialen Behandlung der aGvHD haben sich Kortikosteroide, z.B. Prednisolon in einer Dosierung von 1-2 mg/kg Körpergewicht, als Mittel der Wahl etabliert. Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen, kommen diverse Zweitlinientherapien in Frage, zu denen u.a. die Gabe monoklonaler Antikörper, die extrakorporale Photophorese (ECP) oder die zusätzliche Gabe systemischer Immunsuppressiva zählen. <sup>72, 73</sup>

Die cGvHD kann ebenfalls prinzipiell jedes Organ betreffen. Neben einer Beteiligung der Haut, der Schleimhäute (Genitale), der Leber und des Gastrointestinaltraktes sind jedoch vor allem Autoimmunphänomene wie das Sicca-Syndrom und sklerodermiformer Veränderungen an Muskeln und Bindegewebe typische Zeichen einer chronischen GvHD.<sup>71, 74</sup> Wie bei der aGvHD stellen Kortikosteroide die Therapie der Wahl dar. Diese werden in der Regel mit einem Calcineurininhibitor kombiniert. Bei einem Therapieversagen gibt es bisher keine gesicherte Zweitlinientherapie. Besonders wichtig sind zudem die Prophylaxe und die Therapie von Komplikationen.<sup>72, 74</sup>

#### **1.4 Therapie des Rezidivs nach allogener SZT**

Ein Rezidiv der zugrunde liegenden hämatologischen Neoplasie stellt eine der Hauptursachen für ein Therapieversagen nach allogener SZT dar. Bei Patienten mit einer AML oder ALL hängt das Rezidivrisiko vom Vorhandensein bzw. dem Fehlen verschiedener erkrankungs-, patienten- und therapiespezifischer Risikofaktoren ab (vgl. Kapitel 1.1 und 1.2). Sowohl bei der AML als auch bei der ALL sind dies vor allem das genetische Risikoprofil und der Remissionsstatus inklusive MRD vor allogener SZT. So liegt die kumulative Inzidenz (KI) eines Rezidivs bei Patienten mit AML im Alter zwischen 45 und 60 Jahren, die in erster hämatologischer CR allogenen stammzelltransplantiert werden, bei 10 % für Patienten mit einem günstigen, bei 29 % für Patienten mit einem intermediären und bei 51 % mit einem ungünstigen genetischen Risikoprofil.<sup>24</sup>

Tritt ein hämatologisches Rezidiv einer AML oder ALL nach allogener SZT auf, sind die therapeutischen Optionen, welche die Möglichkeit einer längerfristigen Remission bzw. Heilung ermöglichen, hingegen deutlich eingeschränkt. Kommt es nach erneuter Induktionstherapie zu einer kompletten Remission, dann kommen zur Konsolidierung, mit Aussicht auf längerfristige Krankheitskontrolle, neben einer adoptiven Immuntherapie, z.B. mittels Gabe von DLI, eine zweite allogene SZT in Betracht. Sollte keine erneute komplette Remission erreicht werden, bleibt nur eine palliative Therapie.

##### **1.4.1 Donor-Lymphozyten Infusionen**

Die Transfusion von Spenderlymphozyten wurde erstmals 1990 bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) zur Therapie eines Rezidivs nach allogener SZT beschrieben.<sup>75</sup> In der Folge wurde sie auch zur Therapie von Rezidiven anderer Neoplasien nach allogener SZT eingesetzt.<sup>76</sup> Dieses Verfahren ist auf die Aktivierung eines GvL-Effektes durch die

infundierten T-Zellen des Spenders ausgerichtet und hat das Ziel die Erkrankung auf immunologischem Wege zu kontrollieren. Indirekte Hinweise für dieses Wirkungsprinzip zeigen sich durch höhere Rezidivraten bei Patienten, die T-Zell-depletierte Knochenmarkstransplantate erhielten und bei Patienten, die keine GvHD nach allogener SZT entwickelten.<sup>77</sup> Im Vergleich zur CML und anderen indolent verlaufenden Erkrankungen, wie die MPN, das *low-grade* MDS oder maligne Lymphome, ist der Einsatz bei aggressiv verlaufenden Erkrankungen wie der AML oder ALL jedoch limitiert. Dies liegt vor allem an der Wachstumskinetik akuter Leukämien, welche aufgrund der schnellen Zellproliferation in der Regel eine hohe Dynamik aufweisen. Zudem kommen immunologische *Escape-Mechanismen* als Erklärung in Frage.<sup>78</sup> So liegt die Rate an kompletten Remissionen, die nach Gabe von DLI bei der AML erreicht werden, zwischen 15 % und 42 % und das Gesamtüberleben nach 2 Jahren bei etwa 15 % bis 21 %.<sup>79-83</sup> Bei der ALL werden nach Gabe von DLI bei 25 % bis 70 % der Patienten komplette Remissionen erreicht. Das Gesamtüberleben nach zwei Jahren wird hingegen mit lediglich 5 % bis 20 % angegeben.<sup>78</sup><sup>84</sup> Zu den möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen die Entwicklung einer GvHD und eine Knochenmarkaplasie.<sup>85, 86</sup>

#### **1.4.2 Zweite allogene SZT**

Trotz fehlender prospektiver Studien stellt die zweite allogene SZT eine häufig eingesetzte Therapieoption bei akuten Leukämien in der Rezidivsituation nach erster allogener SZT dar.<sup>87, 88</sup> In der Literatur sind Gesamtüberlebensraten von 20 % bis 30 % nach 5 Jahren beschrieben.<sup>78, 89</sup> Die Nicht-Rezidiv-Mortalität (*non-relapse mortality*, NRM) liegt jedoch bei über 40 %.<sup>78, 89</sup> Die bevorzugte Wahl, ob Fremd- oder Familienspender, sowie die Entscheidung, welches das optimale Konditionierungsregime vor Retransplantation ist, sind nicht abschließend geklärt. Bei fehlendem HLA-identen Familien- oder Fremdspender, kommen auch Stammzellquellen wie Nabelschnurblut oder haploidente Transplantate in Frage.

#### **1.4.3 Supportive und palliative Therapie**

Die rein supportiven Therapien (*best supportive care*, BSC) umfassen eine Vielzahl von Maßnahmen, welche primär den Erhalt der Lebensqualität für eine möglichst lange Zeit zum Ziel haben. Die Gabe von Blutprodukten, eine Infektionsprophylaxe und gegebenenfalls Infektionsbehandlung, die Prophylaxe einer Hyperurikämie sowie die Haut- und Schleimhautpflege stellen generelle supportive Maßnahmen dar. Die Durchführung einer



palliativen Chemotherapie mit dem Ziel einer moderaten Zytoreduktion, kann z.B. mittels Gabe von Hydroxyurea oder 5-Mercaptopurin *per os* oder Cytarabin *subcutan*, erfolgen.<sup>90</sup> Die rein supportive bzw. palliative Therapie nach Rezidiv einer AML oder ALL in Folge einer allogenen SZT kommt vor allem für Patienten in Frage, bei denen keine oder nur geringe Aussicht auf eine längerfristige Remission mittels adoptiver Immuntherapie oder Retransplantation besteht oder bei denen - aufgrund von Komorbiditäten oder eines reduzierten Allgemeinzustandes - ein erneuter intensiver Therapieversuch nicht durchgeführt werden kann.

## 2 Rationale und Fragestellung

Das Auftreten eines hämatologischen Rezidivs einer AML oder ALL nach allogener SZT ist mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert. Neben einer rein supportiven bzw. palliativen Behandlung besteht auch die Möglichkeit einer erneuten intensiven Therapie mit dem Ziel, einer längerfristige Erkrankungskontrolle und ggf. sogar eine Heilung zu erreichen.

Ein bis dato gängiger kurativer Therapieansatz besteht zunächst aus einer intensiven Chemotherapie mit dem Ziel einer erneuten Remission. Im Anschluss kann eine zweite allogene SZT erfolgen. Alternativ kann in kurativer Absicht die Gabe von Donor-Lymphozyten Infusionen (DLI) im Sinne eines adoptiven Immuntransfers durchgeführt werden. Zuletzt genannte Therapieoption steht sowohl nach intensiver Chemotherapie als auch ohne vorheriges Erreichen einer CR zur Verfügung, macht also im Gegensatz zu einer zweiten allogenen SZT eine erneute intensive Chemotherapie nicht obligat.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Daten von insgesamt 163 Patienten mit AML bzw. ALL, die sich zwischen 1995 und 2011 einer allogenen SZT an der Charité (Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum) unterzogen haben und im Anschluss ein Rezidiv entwickelten, retrospektiv ausgewertet.

Insbesondere wurde untersucht,

- wie der klinische Verlauf bei Patienten mit einem hämatologischen Rezidiv einer AML oder einer ALL nach allogener SZT ist.
- welche prognostischen Faktoren es bezüglich des Gesamtüberlebens, des Auftretens von Rezidiven und der Nicht-Rezidiv-Mortalität gibt.
- ob und wenn ja, wie sich die Ergebnisse zwischen Patienten, die mittels DLI oder einer zweiten allogenen SZT behandelt wurden, unterscheiden.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit entspricht einer retrospektiven, unizentrischen Kohortenstudie in Form einer klinischen Längsuntersuchung. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten mit einer AML oder einer ALL eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2011 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie (Charité Campus Mitte) sowie an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie (Campus Virchow Klinikum) allogent Stammzelltransplantiert wurden, und bei denen im Verlauf ein hämatologisches Rezidiv auftrat (N = 163). Der Beobachtungszeitraum endete mit dem 31.03.2012.

### 3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte sowohl anhand zentral archivierter Krankenakten als auch mittels elektronisch hinterlegter Patientendaten aus dem klinischen Dokumentationsprogramm SAP (SAP Deutschland SE & Co. KG). Jedoch wurden nicht alle im Primärdatensatz erhobenen Daten für die Erstellung der in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse benutzt.

Die erhobenen Daten umfassten einerseits Informationen zum Patienten und der zugrunde liegenden Erkrankung, u.a. Geschlecht und Alter, Art der zugrundeliegenden Leukämieerkrankung, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Dokumentation eines extramedullären Befalls und Einordnung des genetischen Risikoprofils. Zusätzlich wurden diverse Risikoscores, wie der Karnofsky-Index (*Karnofsky Performance Status*, KPS)<sup>17</sup>, der EBMT-Risikoscore<sup>91</sup> sowie der Erkrankungsrisiko-Index (*Disease Risk Index*, DRI)<sup>92</sup>, bestimmt, wie in der Literatur beschrieben.

Andererseits wurden Angaben zur allogenen SZT und zur Behandlung vor allogener SZT zusammengetragen, u.a. Art der Konditionierung (myeloablativ versus nicht-myeloablativ), der Stammzellquelle (KM versus PBSC), Anzahl der vorangegangenen Induktionstherapien mit oder ohne daraus resultierender CR, Zeitpunkt der SZT und Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation (CR versus refraktär), Spendertyp und HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger (HLA-kompatibler Familienspender - *matched related donor*, MRD; HLA-inkompatibler Familienspender – *mismatched related donor*, MMRD; HLA-kompatibler Fremdspender – *matched unrelated donor*, MUD; HLA-inkompatibler

Spender – *mismatched unrelated donor*, MMUD), sowie Geschlechterverhältnis zwischen Spender und Empfänger.

Die Protokollierung des Posttransplantationsverlaufs enthielt u.a. Art und Dauer der immunsuppressiven Therapie zur Prophylaxe einer GvHD sowie Auftreten, Klassifizierung und Behandlung einer akuten oder chronischen GvHD, Auftreten einer CMV-Infektion, Zeitpunkt des Rezidivs und die durchgeführte Rezidivtherapie.

### **3.3 Therapie vor allogener SZT**

Die initiale Behandlung der zugrunde liegenden Leukämieerkrankung erfolgte für alle Patienten im Rahmen eines in Deutschland etablierten klinischen Therapieprotokolls.<sup>32, 93</sup> Für Patienten mit AML wurde die Indikation zur allogenen SZT aufgrund eines ungünstigen Risikoprofils gestellt.<sup>94</sup> Dies waren u.a. ein nicht günstiges genetisches Risikoprofil entsprechend SWOG/ECOG bzw. ELN Klassifikation, ein verzögertes Ansprechen auf die Induktionstherapie bzw. die Persistenz einer MRD anhand der Bestimmung eines molekularen Markers, das Vorliegen einer AML aus MDS bzw. MPN (sekundäre AML) oder eine therapiebedingte AML. Darüber hinaus erfüllten alle Patienten mit AML jenseits der ersten CR die Indikation zur allogenen SZT.

Für Patienten mit ALL erfolgte die Indikationsstellung zur allogenen SZT entsprechend der Vorgaben des GMALL Therapieprotokolls und war erfüllt für alle Patienten mit Hoch- oder Höchststrisiko-ALL in erster CR sowie, unabhängig von der Risikogruppe, für alle Patienten jenseits der ersten CR. Zur Entscheidung für oder gegen die allogene SZT wurden zudem patientenspezifische Risikofaktoren, z.B. Alter und das Vorliegen bzw. Fehlen relevanter Komorbiditäten, sowie das Vorhandensein eines HLA-identischen Familien- oder Fremdspenders berücksichtigt.

### **3.4 Vorbereitung und Durchführung der allogenen SZT**

Die HLA-Typisierung des Patienten erfolgte standardmäßig durch serologische (bis 1998) bzw. molekulargenetische (ab 1999) Bestimmung der HLA-Klasse I Loci HLA-A, -B und -C sowie der Klasse-II Loci HLA-DRB1 und -DQB1.<sup>95, 96</sup> Bei der Spenderauswahl wurden HLA-identische Familienspender bevorzugt. Bei Fehlen eines solchen Spenders wurde ein Fremdspender (HLA-identisch oder nicht identisch) gewählt. Bei Vorliegen mehrerer HLA-identischer bzw. kompatibler Spender erfolgte die spezifische Auswahl anhand weiterer

Kriterien, z.B. Alter und Geschlecht des Spenders oder der Kompatibilität der Blutgruppen und des CMV-Serostatus zwischen Spender und Empfänger.

Für Patienten im Alter  $\leq 55$  Jahren mit AML in hämatologischer Remission wurde als Standard die MAC bestehend aus einer TBI mit 6 x 2 Gy (Tag -6 bis -4) und Cyclophosphamid 2 x 60 mg/kg Körpergewicht (KG) (Tag -3 bis -2) eingesetzt. Bei Verwendung von Stammzellen eines Fremdspenders bzw. Vorliegen eines HLA-*mismatch* zwischen Spender und Empfänger wurden zusätzlich 3 x 20 mg/kg KG ATG (Tag -3 bis -1) gegeben. Bei Patienten im Alter  $> 55$  Jahren bzw. bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine MAC erfolgte die Konditionierung mit RIC bestehend aus Fludarabin 6 x 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) (Tag -7 bis -2), Busulfan 2 x 4 mg/kg KG (Tag -5 bis -4) und ATG 4 x 10 mg/kg KG (Tag -4 bis -1). Bei Patienten mit refraktärer AML erfolgte die Konditionierung nach dem FlamsaRIC Protokoll bestehend aus 4 x 30 mg/kg KG Fludarabin (Tag -12 bis -9), 4 x 2000 mg/kg KG Cytarabin (Tag -12 bis -9), 4 x 100 mg/kg KG Amsacrin (Tag -12 bis -9), 2 x 2 Gy TBI (Tag -5), 2 x 40 mg/kg KG Cyclophosphamid (Tag -4 bis -3) und 3 x 10 mg/kg KG ATG (Tag -4 bis -1).<sup>97</sup>

Patienten mit ALL im Alter  $\leq 55$  Jahre ohne Kontraindikationen gegen eine MAC erhielten als Standardkonditionierung 6 x 2 Gy TBI (Tag -6 bis -4) und Etoposid 2 x 60 mg/kg KG (Tag -3 bis -2) (Familienspender) bzw. Cyclophosphamid 2 x 60 mg/kg KG (Tag -3 bis -2) (Fremdspender). Bei Wahl eines Fremdspenders bzw. Vorliegen eines HLA-*mismatch* wurde zusätzlich ATG in einer Dosis von 3 x 20 mg/kg KG (Tag -3 bis -1) verabreicht. Ab einem Alter  $> 55$  Jahren bzw. bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine MAC erfolgte die Konditionierung mittels RIC wie oben für Patienten mit AML aufgeführt.

Die allogene Transplantation wurde unter den Bedingungen der Einzelzimmerisolation mit steril gefilterter Luft durchgeführt. Mit Beginn der Konditionierungstherapie erhielten alle Patienten eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir 3 x 10 mg/kg KG pro Tag und eine antibakterielle Prophylaxe mit Ciprofloxacin 2 x 500 mg pro Tag bis zum Wiederanstieg der Leukozyten über 1,0/nl. Beginnend ab Tag +5 erfolgte die Stimulation der Hämatopoese mit Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) bis zum Wiederanstieg der Leukozyten über 1,0/nl.

### **3.5 Immunsuppressive Therapie als Prophylaxe einer GvHD**

Für Patienten, die vor allogener SZT mit einer MAC behandelt wurden, bestand die immunsuppressive Therapie aus Cyclosporin A (CSA) (spiegeladaptiert, Zielbereich:  $200 \pm 20 \mu\text{g/l}$ ) beginnend ab Tag -2 und Methotrexat  $15 \text{ mg/m}^2\text{KOF}$  (Tag +1) bzw.  $10 \text{ mg/m}^2 \text{KOF}$  an den Tagen +3, +5, und +11. Für Patienten, die mit RIC bzw. mit Flamsa-RIC konditioniert wurden, erfolgte die immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A (spiegeladaptiert, Zielbereich:  $200 \pm 20 \mu\text{g/l}$ ) und Mycophenolat-Mofetil (MMF)  $4 \times 500 \text{ mg}$  pro Tag ab Tag 0. MMF wurde für alle Patienten bis Tag +28 fortgesetzt, anschließend stufenweise dosisreduziert und dann bis Tag +42 ausgeschlichen. Bei Fehlen von Zeichen einer aGvHD wurde Cyclosporin A spiegeladaptiert bis Tag +90 gegeben, anschließend dosisreduziert und bis Tag +150 abgesetzt. Bei Patienten mit refraktärer AML oder ALL wurde MMF bis Tag +42 abgesetzt und CSA ab Tag +60 stufenweise dosisreduziert und am Tag +90 abgesetzt.

### **3.6 Verlaufsbeobachtung nach allogener SZT**

Für alle Patienten erfolgte die Nachbeobachtung primär in der Ambulanz des KMT-Zentrums am Campus Virchow-Klinikum der Charité in enger Kooperation mit der zuweisenden Klinik. Die Vorstellungintervalle nach allogener SZT wurden wie folgt gewählt: Monat 1-3 nach allogener SZT: 1- bis 2-wöchentlich. Monat 3-9: 2- bis 4-wöchentlich, Monat 9-12: 6- bis 8-wöchentlich. Monat 18-60 viertel- bis halbjährlich. Danach einmal im Jahr für Patienten, die keine immunsuppressive Therapie mehr erhielten. Patienten, die weiterhin immunsuppressiv behandelt wurden, stellten sich in 3- bis 6-monatigen Intervallen vor.

Neben der Erhebung der allgemeinen und der speziellen Anamnese, der körperlichen Untersuchung und eines Routinelabors inkl. Bestimmung des Blutbildes und des Differentialblutbildes erfolgten regelmäßige Knochenmarkpunktionen zur Erhebung des Remissionsstatus. Im ersten Jahr nach allogener SZT wurden diese im Abstand von drei Monaten, im zweiten und dritten Jahr im Abstand von sechs Monaten und im vierten bzw. fünften Jahr im Abstand von zwölf Monaten durchgeführt. Darüber hinaus erfolgten Knochenmarkpunktionen jeweils bei Bedarf, z.B. dem Vorliegen von klinischen oder laborchemischen Hinweisen auf ein mögliches Rezidiv der zugrunde liegenden Leukämie. Die Untersuchungen umfassten als Basis immer eine zytologische und eine durchflusszytometrische Analyse sowie eine Chimärismusanalyse des Knochenmarkspirats. Darüber hinaus wurden zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen inkl. Bestimmung der MRD durchgeführt, wenn entsprechende Parameter vor allogener SZT

bestimmt wurden und sich somit zur Beurteilung des Verlaufs eignen. Bei Bedarf, z.B. zur Beurteilung des Fasergehaltes, wurde eine Knochenmarkhistologie entnommen.

### **3.7 Therapie eines Rezidivs nach allogener SZT**

Als hämatologisches Rezidiv wurde das Vorliegen eines Knochenmarkblastenanteils von  $> 5\%$  gewertet. Auch das Wiederauftreten bzw. das erstmalige Auftreten einer extramedullären Manifestation der vorbekannten Leukämie wurde als Rezidiv beurteilt. In der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt hingegen wurden Patienten, bei denen ein alleiniger Anstieg des Eigenanteils in der Chimärismusanalyse beobachtet wurde. Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden Patienten, bei denen ein zytogenetisches oder molekulares Rezidiv auftrat. Nach Diagnose eines Rezidivs wurden verschiedene Therapieoptionen durchgeführt.

#### **3.7.1 Gabe von DLI mit oder ohne vorheriger intensiver Chemotherapie**

Bei einigen Patienten erfolgte nach Diagnose des Rezidivs die Gabe von Spenderlymphozyten zur Induktion eines potentiell kurativen Graft-*versus*-Leukämie Effektes. Ein Teil dieses Patientenkollektives erhielt vorab eine intensive Chemotherapie. Die intensive Chemotherapie für Patienten mit AML umfasste folgende Therapieregime: „7+3“-Schema (vgl. Kapitel 1.1.4), Ida-FLAG (Idarubicin  $3 \times 10 \text{ mg/m}^2$  (Tag 1-3), Fludarabin  $5 \times 30 \text{ mg/m}^2$  (Tag 1-5), Cytarabin  $5 \times 2000 \text{ mg/m}^2$  (Tag 1-5) und G-CSF ab Tag 0 bis zum Anstieg der Leukozyten  $> 1/\text{nl}$ ), Mito-FLAG (Mitoxantron  $3 \times 7 \text{ mg/m}^2$  (Tag 1, 3, 5), Fludarabin  $5 \times 30 \text{ mg/m}^2$  (Tag 1-5), Cytarabin  $5 \times 2000 \text{ mg/m}^2$  (Tag 1-5) und G-CSF ab Tag 0 bis zum Anstieg der Leukozyten  $> 1/\text{nl}$ ) oder FLAMSA (Amsacrin  $4 \times 100 \text{ mg/m}^2$  (Tag 1-4), Fludarabin  $4 \times 30 \text{ mg/m}^2$  (Tag 1-4), Cytarabin  $4 \times 2000 \text{ mg/m}^2$  (Tag 1-4)). Bei Patienten mit ALL erfolgte die Therapie mit Ida-FLAG. Die Applikation der DLI erfolgte in Intervallen von jeweils vier Wochen. Die DLI Gabe wurde pausiert oder beendet, wenn Zeichen einer GvHD auftraten oder bei der nachfolgend durchgeführten Knochenmarkpunktion ein voller (100 %) Spenderchimärismus gefunden wurde.

#### **3.7.2 Intensive Chemotherapie und zweite allogene SZT**

Bei anderen Patienten erfolgte nach intensiver Chemotherapie eine zweite allogene SZT. Die intensive Chemotherapie umfasste den Einsatz der in Kapitel 3.7.1 genannten intensiven Chemotherapieregime zur Remissionsinduktion. Die zweite allogene Transplantation erfolgte dann entweder vom gleichem Spender wie die erste allogene SZT (N = 17) oder von einem

alternativen Spender (N = 24) nach entsprechender Konditionierungstherapie (vgl. Kapitel 3.4). Bei Patienten, die zuvor mittels MAC konditioniert wurden, erfolgte vor zweiter allogener SZT eine Konditionierung mit RIC. Patienten, die vor erster allogener SZT eine Konditionierung mit RIC erhielten, wurden vor zweiter allogener SZT erneut mit einer RIC Konditionierung behandelt.

### **3.7.3 Supportive Therapie, palliative Chemotherapie**

Bei diesen Patienten wurden nach Diagnose des Rezidivs rein supportive Therapiemaßnahmen zur Aufrechterhaltung beziehungsweise Verbesserung der Lebensqualität eingeleitet. Hierzu zählten u.a. die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie eine antibakterielle, antivirale oder antimykotische Infektionsprophylaxe bzw. -therapie. Dieser Gruppe wurden ebenfalls Patienten zugeordnet, die eine rein palliative Chemotherapie erhielten: Folgende Substanzen wurden angewandt: Etoposid, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Hydroxurea, Ara-C, Thioguanin und/oder Amsacrin. Falls indiziert, erfolgte u.a. auch eine strahlentherapeutische Behandlung, z.B. bei lokalisiertem extramedullärem Rezidiv, bzw. es erfolgte eine intrathekale Chemotherapie für den Fall eines meningealen Rezidivs der zugrunde liegenden Leukämieerkrankung.

### **3.8 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS 22 (IBM, Ehningen, Deutschland) und NCSS 10 (NCSS, Kaysville, UT, USA).

Überlebensanalysen wurden mittels Schätzverfahren nach Kaplan-Meier für das OS und das DFS durchgeführt. Für das OS wurde als Ereignis das Eintreten des Todes - unabhängig von der Ursache - gewertet. Patienten, für welche dieses Ereignis am Ende des Beobachtungszeitraums nicht antraf, wurden zensiert. Für das DFS wurde als Ereignis das Eintreten eines Rezidivs oder das Versterben - unabhängig von der Ursache - gewertet. Patienten, für welche das jeweilige Ereignis am Ende des Beobachtungszeitraums nicht eintraf, wurden wiederum zensiert. Zur graphischen Darstellung dienen die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven. Die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (*confidence interval*, CI) wurden linear nach Greenwood ermittelt. Der Vergleich der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven untereinander erfolgte mit Hilfe des Logrank-Tests. Bei fehlender Proportionalität der Kurvenverläufe wurde zusätzlich der Breslow-Test durchgeführt.



Die Angabe der Rezidivhäufigkeit und der Nicht-Rezidiv-Mortalität (*non-relapse-mortality*, NRM) wurden unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse als kumulative Inzidenzen (KI) berechnet und mittels Gray-Test verglichen.<sup>98-100</sup> Als statistisch signifikant wurde wiederum ein p-Wert von  $< 0,05$  (beidseitig) gewählt.

Zur Identifizierung überlebensrelevanter Patientenmerkmale wurden zunächst univariate Analysen mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells durchgeführt. Folgende Merkmale wurden gewählt: Alter, Geschlecht, Transplantationszeitraum, extramedullärer Befall, Karnofsky-Index, EBMT-Risikoscore, *Disease Risk Index*, Art der Konditionierung, Remissionsstatus bei allogener SZT, Stammzellquelle, Spendertyp, Intervall zwischen Erstdiagnose der zugrunde liegenden Leukämieerkrankung und allogener SZT, Intervall zwischen allogener SZT und Rezidiv der zugrunde liegenden Leukämieerkrankung, Geschlechterverhältnis zwischen Spender und Empfänger, CMV-Serostatus zwischen Spender und Empfänger, Auftreten einer akuten GvHD und Auftreten einer chronischen GvHD. Es erfolgte die Berechnung der Hazard Ratios (*hazard ratio*, HR) über die Zeit unter Angabe des zugehörigen 95% CI und der p-Werte (statistisches Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ). Merkmale mit einer statistischen Signifikanz wurden nachfolgend in einer Multivariatanalyse durch Cox-Regression mittels Vorwärts- und Rückwärts Regression (schrittweise bzw. nach dem Einschluss-/Ausschluss-Prinzip) geprüft. Für den Einschluss wurde ein  $p < 0,05$ , für den Ausschluss ein  $p < 0,10$  gewählt. Es erfolgte zunächst die Berechnung des relativen Risikos über die Zeit unter Angabe des zugehörigen 95% CI und der p-Werte (statistisches Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ). Der Vergleichsgruppe wurde per Definition ein relatives Risiko von 1 zugewiesen. Die dazugehörigen p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich der entsprechenden Subgruppe mit dieser Referenzkategorie.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2011 wurden am Campus Mitte und am Campus Virchow-Klinikum der Charité insgesamt 507 Patienten mit AML oder ALL allogent Stammzelltransplantiert. Bei 163 dieser Patienten trat nach der allogenen Transplantation ein hämatologisches Rezidiv der zugrundeliegenden Leukämieerkrankung auf. Die Charakteristika dieser Patienten und die der zuvor durchgeführten allogenen SZT sind in den nachfolgenden **Tabellen 7 und 8** aufgeführt.

**Tabelle 7:** Patientencharakteristika

|   |                     | AML<br>(N = 107) | ALL<br>(N = 56) | Gesamt<br>(N = 163) |
|---|---------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| <b>Geschlecht</b>                             | Männlich            | 59               | 40              | 99                  |
|   | Weiblich            | 48               | 16              | 64                  |
| <b>Medianes Alter</b>                         | (Spanne)            | 49 (17-70)       | 31 (17-61)      | 43 (17-70)          |
| <b>AML-Subgruppen</b>                         | <i>de novo</i> AML  | 81               |                 |                     |
|   | sAML/tAML           | 26               |                 |                     |
| <b>ALL-Subgruppen<sup>1</sup></b>             | <b>B-Linie:</b>     |                  |                 |                     |
|   | -Pro-B-ALL          |                  | 7               |                     |
|   | -Common ALL         |                  | 28              |                     |
|   | -Prä-B-ALL          |                  | 7               |                     |
|   | -Reife B-ALL        |                  | 0               |                     |
|   | <b>T-Linie:</b>     |                  |                 |                     |
|   | -Prä-T-ALL          |                  | 6               |                     |
| -Thymische T-ALL                              |                     | 6                |                 |                     |
| -Reife T-ALL                                  |                     | 2                |                 |                     |
| <b>Extramedullärer Befall</b>                 |                     | 13/107           | 14/56           | 27/163              |
| <b>Genetische Risikogruppe nach SWOG/ECOG</b> | Niedrig             | 4                |                 |                     |
|   | Intermediär         | 42               |                 |                     |
|   | Hoch                | 42               |                 |                     |
|   | Unbekannt           | 15               |                 |                     |
|   | Nicht beurteilbar   | 4                |                 |                     |
| <b>Risikogruppe nach GMALL</b>                | Standardrisiko      |                  | 19              |                     |
|   | Hochrisiko          |                  | 17              |                     |
|   | Höchstrisiko        |                  | 20              |                     |
| <b>KPS</b>                                    | 100 %               | 25               | 17              | 42                  |
|   | 90 %                | 55               | 28              | 83                  |
|   | ≤ 80 %              | 27               | 11              | 38                  |
| <b>EBMT-Score</b>                             | 0-2                 | 22               | 16              | 38                  |
|   | 3                   | 26               | 19              | 45                  |
|   | 4                   | 26               | 13              | 39                  |
|   | 5-7                 | 33               | 8               | 41                  |
| <b>Disease Risk Index (DRI)</b>               | Niedrig/intermediär | 5                | 0               | 5                   |
|   | Hoch                | 57               | 37              | 94                  |
|   | Sehr hoch           | 41               | 19              | 60                  |
|   | Unbekannt           | 4                | 0               | 4                   |

1 – Entsprechend der Bezeichnung in den GMALL-Studien (vgl. Tab. 4)

**Tabelle 8:** Transplantationscharakteristika

|   |                       | <b>AML<br/>(N = 107)</b> | <b>ALL<br/>(N = 56)</b> | <b>Gesamt<br/>(N = 163)</b> |
|---|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| <b>Konditionierung</b>                          | Myeloablativ (MAC)    | 60                       | 48                      | 108                         |
|   | Dosis-reduziert (RIC) | 47                       | 8                       | 55                          |
| <b>Stammzellquelle</b>                          | KM                    | 13                       | 15                      | 28                          |
|   | PBSC                  | 94                       | 41                      | 135                         |
| <b>CR nach wie vielen Induktionstherapien</b>   | CR nach 1             | 47                       | 22                      | 69                          |
|   | CR > 1                | 15                       | 18                      | 33                          |
|   | Refraktär             | 45                       | 16                      | 61                          |
| <b>Medianes Intervall ED bis SZT in Monaten</b> | (Spanne)              | 6 (1-163)                | 6 (2-37)                | 6 (1-163)                   |
| <b>Remissionsstatus bei allogener SZT</b>       | CR                    | 62                       | 40                      | 102                         |
|   | Refraktär             | 45                       | 16                      | 61                          |
| <b>Spendertyp</b>                               | MRD                   | 44                       | 30                      | 74                          |
|   | MMRD                  | 0                        | 1                       | 1                           |
|   | MUD                   | 51                       | 21                      | 72                          |
|   | MMUD                  | 12                       | 4                       | 16                          |
| <b>Geschlechterverhältnis Spender/Empfänger</b> | Männlich/männlich     | 36                       | 27                      | 63                          |
|   | Männlich/weiblich     | 23                       | 13                      | 36                          |
|   | Weiblich/männlich     | 22                       | 7                       | 29                          |
|   | Weiblich/weiblich     | 26                       | 9                       | 35                          |

## 4.2 Gesamtergebnisse der Patienten mit Rezidiv nach allogener SZT

In der nachfolgenden **Tabelle 9** sind die Gesamtergebnisse der an AML oder ALL rezidierten Patienten nach allogener Transplantation bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes am 31.03.2012 wiedergegeben.

**Tabelle 9:** Gesamtergebnisse

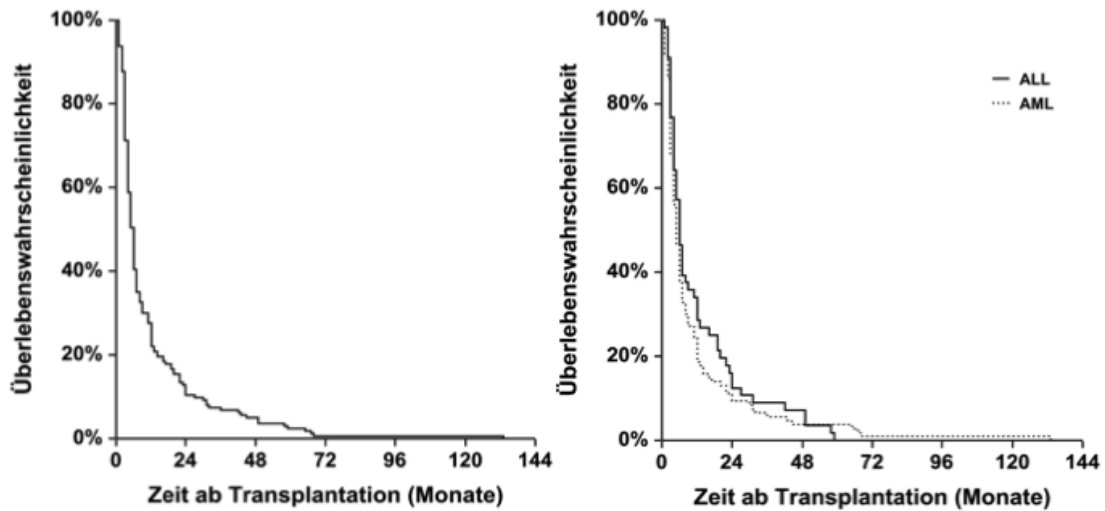
|   | <b>AML<br/>(N = 107)</b> | <b>ALL<br/>(N = 56)</b> | <b>Gesamt<br/>(N = 163)</b> |
|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| <b>Medianes <i>Follow-up</i>, Monate (Spanne) der Gesamtkohorte ab erster allogener SZT</b> | 9 (2-139)                | 3 (0-77)                | 5 (0-139)                   |
| <b>Gesamtkohorte ab Rezidiv</b>   | 3 (0-72)                 | 12 (0-75)               | 5 (0-75)                    |
| <b>Medianes Intervall in Monaten (Spanne) Erste allogene SZT bis Rezidiv</b>                | 5 (0-133)                | 6 (1-59)                | 5 (0-133)                   |
| <b>Leben</b>  | 13                       | 1                       | 14                          |
| <b>Verstorben</b>   | 94                       | 55                      | 149                         |
| <b>Transplantatversagen</b>   | 5                        | 0                       | 5                           |
| <b>Todesursache</b>   |                          |                         |                             |
| <b>Rezidiv/Progress</b>   | 88                       | 50                      | 138                         |
| <b>Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM)</b>   | 6                        | 5                       | 11                          |
| <b>Akute GvHD (aGvHD)</b>   |                          |                         |                             |
| <b>Grad 0 oder I</b>  | 83                       | 35                      | 118                         |
| <b>Grad II-IV</b>   | 24                       | 21                      | 45                          |
| <b>Chronische GvHD (cGVHD)</b>  |                          |                         |                             |
| <b>Keine</b>  | 80                       | 40                      | 120                         |
| <b>Limited disease</b>  | 19                       | 4                       | 23                          |
| <b>Extensive disease</b>  | 8                        | 12                      | 20                          |

In der Gesamtkohorte beträgt die mediane Nachbeobachtungszeit 5 Monate (Spanne: 0-139 Monate) vom Tag Null der ersten allogenen SZT bzw. 5 Monate (Spanne: 0-75 Monate) vom Tag des Auftretens eines Rezidivs nach allogener SZT an berechnet. Am Ende der Nachbeobachtungszeit lebten insgesamt noch 14/163 Patienten (8,6 %), während 149/163 Patienten (91,4 %) verstarben. Bei 138/149 Patienten (92,6 %) wurde ein Rezidiv bzw. ein erneuter Progress der zugrundeliegenden Leukämieerkrankung als Todesursache ermittelt. Hingegen kam es bei 11/149 Patienten (7,4 %) zu einer primär Nicht-Rezidiv-bedingten Todesursache (NRM). In der Gesamtkohorte trat bei 45/163 Patienten (27,7 %) eine GvHD Grad 3-4 auf, während bei 118/163 Patienten (72,3 %) keine oder eine GvHD Grad 1 beobachtet wurde. Bei 23/163 Patienten (14,1 %) bzw. bei 20/163 Patienten (12,3 %) wurde eine cGvHD in einem limitierten Stadium (*limited disease*) bzw. eine GvHD in einem ausgeprägten Stadium (*extensive disease*) diagnostiziert.

### 4.3 Erkrankungsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Wie nachfolgend dargestellt wurden zunächst das DFS (**Abbildung 2**) und das OS (**Abbildung 3**) nach dem Kaplan-Meier-Verfahren, gerechnet ab Tag Null der ersten allogenen SZT, bestimmt.

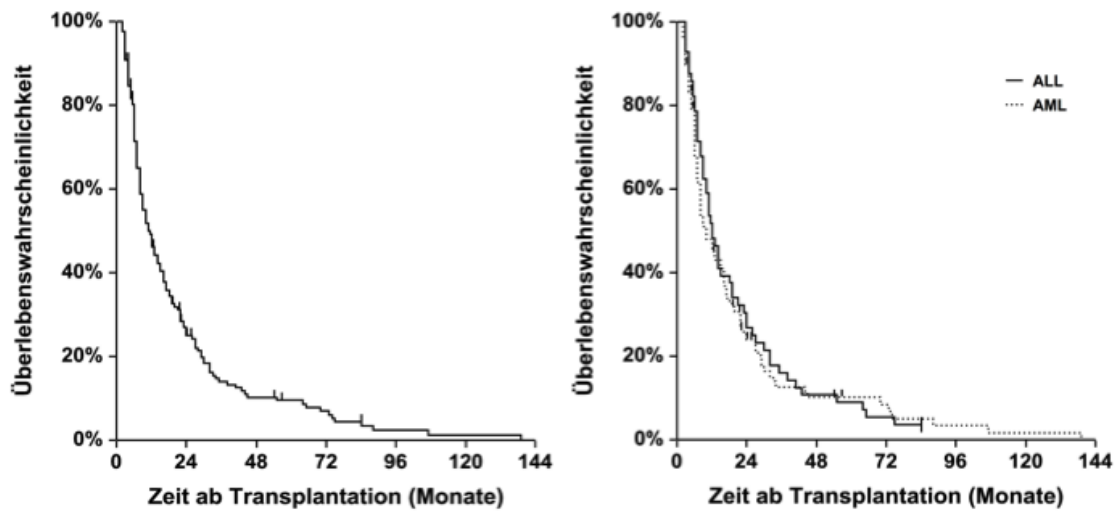
### Erkrankungsfreies Überleben (DFS)



**Abbildung 2:** Darstellung der Wahrscheinlichkeit des erkrankungsfreien Überlebens (DFS) nach Kaplan-Meier für Patienten mit ALL und AML zusammengefasst (links) bzw. getrennt (rechts), vom Zeitpunkt der ersten allogenen Transplantation an berechnet.

Vom Tag Null der ersten allogenen SZT an berechnet beträgt das DFS (95%-Konfidenzintervall) in der Gesamtkohorte nach einem Jahr 22 % (16-28 %), nach drei Jahren 7 % (3-11 %) und nach fünf Jahren 2 % (0-5 %). Zu den gleichen Zeitpunkten liegt das DFS (95%-Konfidenzintervall) in der Gruppe der AML Patienten bei 19 % (11-26 %), 6 % (1-10 %) und 4 % (0-7 %), während es in der Gruppe der ALL Patienten 29 % (17-40 %), 9 % (1-16 %) und 0 % (0-0 %) beträgt. Das mediane DFS (95%-Konfidenzintervall) der Gesamtkohorte liegt bei 6 Monaten (5-7 Monate). Für AML-Patienten beträgt das mediane DFS (95%-Konfidenzintervall) 5 Monate (4-5 Monate), für die ALL-Patienten liegt es bei 6 Monaten (5-8 Monate). Weder mittels Logrank-Test ( $p = 0,346$ ) noch mittels Breslow-Test (generalisierter Wilcoxon-Test nach Breslow und Gehan) ( $p = 0,146$ ) wurden signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der ALL- und der AML-Patienten ermittelt.

### Gesamtüberleben (OS)

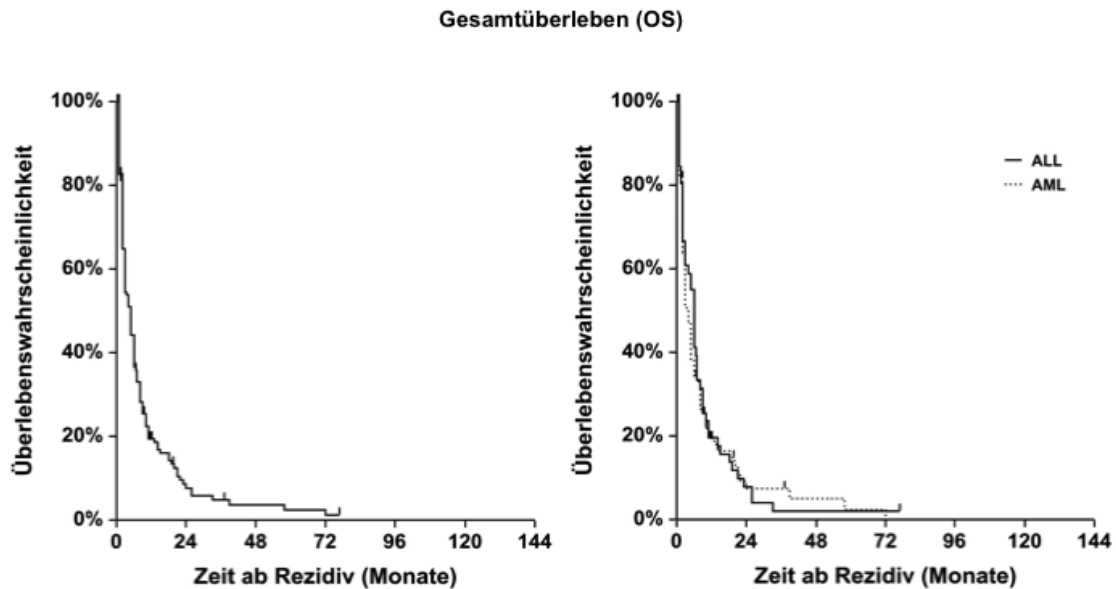


**Abbildung 3:** Darstellung der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens (OS) nach Kaplan-Meier für Patienten mit ALL und AML zusammengefasst (links) bzw. getrennt (rechts) vom Zeitpunkt der ersten allogenen Transplantation an berechnet.

Vom Zeitpunkt der ersten allogenen SZT an berechnet beträgt das OS (95%-Konfidenzintervall) nach einem, drei und fünf Jahren in der Gesamtkohorte 46 % (38-54 %), 14 % (8-20 %) und 10 % (5-14 %). Zu den gleichen Zeitpunkten liegt das OS (95%-Konfidenzintervall) in der Gruppe der AML Patienten bei 45 % (33-55 %), 13 % (6-20 %) und 10 % (4-17 %), während es in der Gruppe der ALL Patienten bei 48 % (35-61 %), 16 % (6-26 %), und 9 % (1-16 %) liegt. Das mediane OS (95%-Konfidenzintervall) der Gesamtkohorte liegt bei 11 Monaten (9-13 Monate). Für AML-Patienten liegt das mediane OS (95%-Konfidenzintervall) bei 9 Monaten (8-15 Monate). Für die ALL-Patienten hingegen liegt es bei 12 Monaten (9-18 Monate). Weder mittels Logrank-Test ( $p = 0,750$ ) noch mittels Breslow-Test ( $p = 0,329$ ) wurden signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen ermittelt.

Im nächsten Schritt wurde das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Rezidivs nach allogener Transplantation ab berechnet (**Abbildung 4**). In der Gesamtkohorte liegt das OS (95%-Konfidenzintervall) nach einem, drei und fünf Jahren bei 19 % (13-26 %), 5 % (0-9 %) und 2 % (0-5 %). Zu den gleichen Zeitpunkten beträgt das OS (95%-Konfidenzintervall) in der Gruppe der AML Patienten 19 % (11-28 %), 7 % (0-14 %) und 2 % (0-7 %), während es in der Gruppe der ALL Patienten bei 19 % (9-31 %), 2 % (0-6 %), und 2 % (0-5 %) liegt. Das mediane OS (95%-Konfidenzintervall) der Gesamtkohorte liegt bei 5 Monaten (4-6 Monate).

Für AML-Patienten liegt das mediane OS (95%-Konfidenzintervall) bei 4 Monaten (3-5 Monate), für die ALL-Patienten beträgt es 5 Monate (4-6 Monate). Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit ALL oder AML wurden weder mittels Logrank-Test ( $p = 0,755$ ) noch mittels Breslow-Test ( $p = 0,477$ ) gefunden.

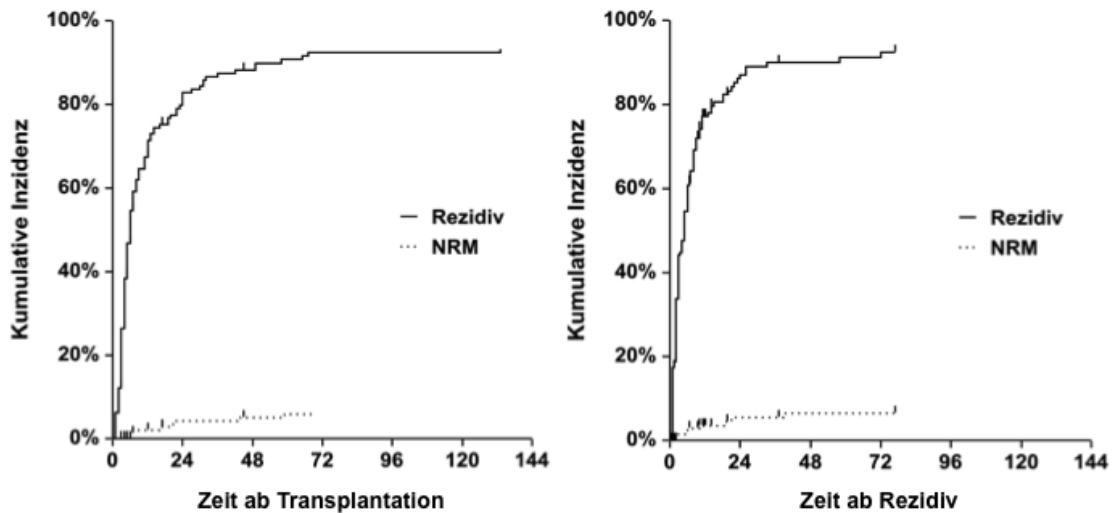


**Abbildung 4:** Darstellung der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens (OS) nach Kaplan-Meier für Patienten mit ALL und AML zusammengefasst (links) bzw. getrennt (rechts) vom Zeitpunkt des Rezidivs nach der ersten allogenen Transplantation an berechnet.

#### 4.4 Kumulative Inzidenz der Rezidive und der Nicht-Rezidiv-Mortalität

Nachfolgend wurden die kumulative Inzidenz der Rezidive und der Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) mit Hilfe des kompetitiven Risikomodells (*competing risks model*) bestimmt. Hierbei wird berücksichtigt, dass entweder ein Rezidiv der zugrunde liegenden Leukämie oder eine Nicht-Rezidiv-bedingte Ursache zum Tode führen kann und sich beide Ereignisse gegenseitig ausschließen.<sup>98, 99</sup> In der **Abbildung 5** dargestellt sind die Ergebnisse vom Tag Null der ersten allogenen Transplantation (links) bzw. vom Zeitpunkt des Rezidivs der zugrundeliegenden Erkrankung nach Transplantation (rechts) ausgehend berechnet.

Kumulative Inzidenz der Rezidive und der NRM



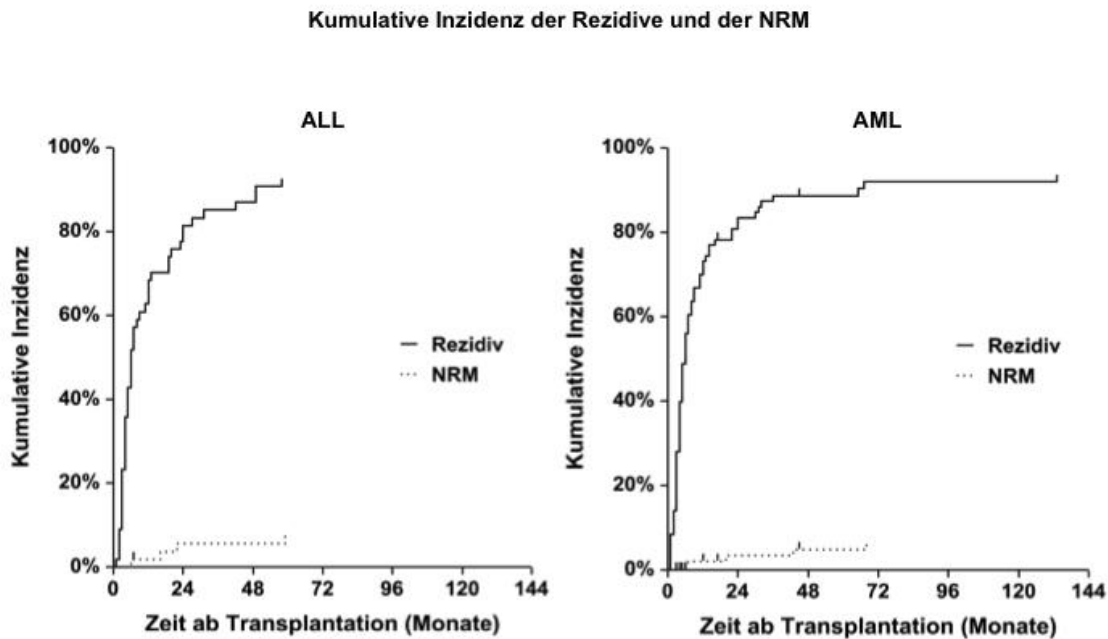
**Abbildung 5:** Kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) und Kumulative Inzidenz der Nicht-Rezidivmortalität (KI-NRM) für die Gesamtkohorte vom Tag Null der ersten allogenen Transplantation ausgehend (links) bzw. vom Zeitpunkt des Rezidivs nach Transplantation (rechts) berechnet.

Vom Tag Null der ersten allogenen Transplantation an gerechnet beträgt die kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) (95%-Konfidenzintervall) nach einem, drei und fünf Jahren 71 % (65-79 %), 87 % (82-93 %) und 91 % (86-96 %). Demgegenüber wurde die kumulative Inzidenz der NRM (KI-NRM) nach einem, drei und fünf Jahren mit 2 % (0-6%), 4 % (2-9%) und 6 % (3-11 %) berechnet. Vom Zeitpunkt des Rezidivs der zugrunde liegenden Leukämieerkrankung gesehen beträgt die KI-R (95%-Konfidenzintervall) nach einem, drei und fünf Jahren 77 % (71-84 %), 90 % (85-95 %) und 91 % (86-95 %). Zu den gleichen Zeitpunkten wurden für die KI-NRM (95%-Konfidenzintervall) 3 % (1-8 %), 5 % (3-11 %) und 7 % (3-13 %) berechnet.

Berechnet man die kumulativen Inzidenzen für beide Ereignisse vom Tag Null der ersten Transplantation an bei Patienten mit ALL oder AML getrennt voneinander (**Abbildung 6**), zeigt sich nach einem, drei und fünf Jahren eine KI-R (95%-Konfidenzintervall) von 68 % (57-82 %), 87 % (79-96 %) und 93 % (86 -100 %) für Patienten mit ALL, während die KI-NRM (95%-Konfidenzintervall) zu den gleichen Zeitpunkten bei 2 % (0-12 %), 5 % (2-17 %) und 7 % (3-19 %) liegt. Hingegen beträgt die KI-R (95%-Konfidenzintervall) in der Gruppe der AML-Patienten nach einem, drei und fünf Jahren 73 % (65-83 %), 89 % (82-96 %) und

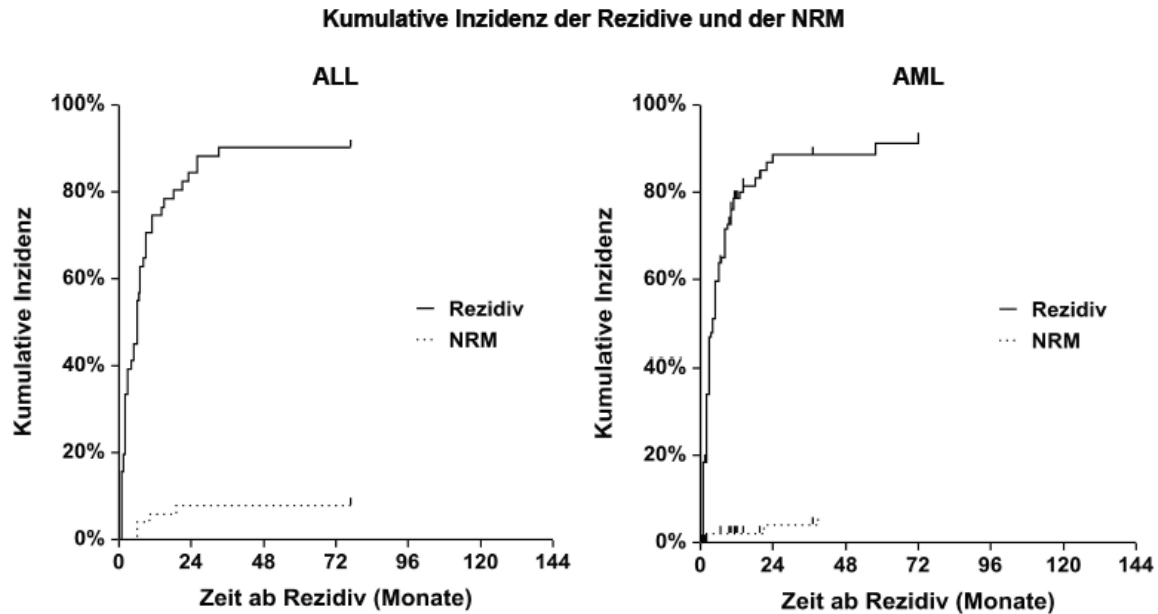


90 % (84-97 %). Die KI-NRM (95%-Konfidenzintervall) liegt zu den gleichen Zeitpunkten bei 2 % (0-8 %), 3 % (1-10 %) und 5 % (2-12 %).



**Abbildung 6:** Kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) und Kumulative Inzidenz der Nicht-Rezidivmortalität (KI-NRM) für Patienten mit ALL (links) bzw. AML (rechts) getrennt dargestellt. Die Berechnung erfolgte vom Tag Null der ersten allogenen Transplantation ausgehend.

Im Anschluss wurden die KI-R und die KI-NRM, gerechnet vom Tag des Rezidivs nach allogener Transplantation, für Patienten mit ALL oder AML getrennt voneinander (**Abbildung 7**) ermittelt. Für Patienten mit ALL zeigte sich ein, drei und fünf Jahre nach allogener Transplantation eine KI-R (95%-Konfidenzintervall) von 77 % (66-78 %), 90 % (82-99 %) und 90 % (82-99 %). Die KI-NRM (95%-Konfidenzintervall) beträgt zu den gleichen Zeitpunkten 6 % (2-18 %), 8 % (3-20 %) und 8 % (3-20 %). In der Gruppe der AML-Patienten wurden für die KI-R (95%-Konfidenzintervall) nach einem, drei und fünf Jahren Werte von 78 % (71-87 %), 89 % (82-90 %) und 92 % (88-100 %) ermittelt. Die KI-NRM (95%-Konfidenzintervall) lag in dieser Gruppe nach einem Jahr bei 2 % (1-8 %) und nach drei Jahren bei 5 % (1-12 %). Der dritte Wert für den Zeitpunkt nach fünf Jahren entfällt, da im untersuchten Beobachtungszeitraum bei den an AML erkrankten Patienten nach 36 Monaten kein Versterben durch NRM mehr auftrat.



**Abbildung 7:** Kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) und Kumulative Inzidenz der Nicht-Rezidivmortalität (KI-NRM) für Patienten mit ALL (links) bzw. AML (rechts) getrennt dargestellt. Die Berechnung erfolgte vom Tag des Rezidivs nach erster allogener Transplantation ausgehend.

#### 4.5 Univariate Analysen

Im nächsten Schritt wurde geprüft, welche Faktoren Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie das Auftreten von Rezidiven und die Nicht-Rezidiv-Mortalität haben. Hierzu erfolgten Univariateanalysen mittels Cox-Regression. Für das Gesamtüberleben, die rezidivbedingte Mortalität sowie die Nicht-Rezidiv-Mortalität wurden die in nachfolgenden **Tabellen 10-12** dargestellten Hazard Ratios (95%-Konfidenzintervall) mit zugehöriger Signifikanz (p-Werte) berechnet. Als statistisch signifikant wurde ein  $p < 0,05$  gewertet. Alle kontinuierlich dokumentierten Merkmale wurden durch Ermittlung des Medians zu binären Merkmalen kategorisiert.

**Tabelle 10:** Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CI) und p-Werten. Statistisch signifikante Faktoren sind im Fettdruck hervorgehoben.

| Merkmal   |                         | Anzahl Patienten | OS HR (95% CI)          | p-Wert           |
|---|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| <b>Alter</b>  | ≤ 42 Jahre <sup>1</sup> | 83               | 1,00                    |                  |
|   | > 42 Jahre <sup>1</sup> | 80               | 1,20 (0,86-1,67)        | 0,27             |
| <b>Geschlecht</b>                                   | Männlich                | 99               | 1,00                    |                  |
|   | Weiblich                | 64               | 1,12 (0,80-1,56)        | 0,52             |
| <b>Jahr der allogenen SZT</b>                       | < 2005                  | 85               | 1,00                    |                  |
|   | ≥ 2005                  | 78               | 1,22 (0,87-1,70)        | 0,24             |
| <b>Extramedullärer Befall</b>                       | Nein                    | 27               | 1,00                    |                  |
|   | Ja                      | 136              | 1,19 (0,78-1,81)        | 0,42             |
| <b>Karnofsky-Index</b>                              | 90-100                  | 125              | 1,00                    |                  |
|   | < 90                    | 38               | 1,40 (0,95-2,06)        | 0,09             |
| <b>EBMT-Score</b>                                   | 0-3                     | 84               | 1,00                    |                  |
|   | > 3                     | 79               | <b>2,03 (1,46-2,82)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |
| <b>Disease Risk Index</b>                           | Niedrig/intermediär     | 5                | 1,00                    |                  |
|   | Hoch                    | 94               | 1,20 (0,81-1,77)        | 0,37             |
|   | Sehr hoch               | 60               | <b>1,76 (1,12-2,77)</b> | <b>0,01</b>      |
|   | Nicht bestimmbar        | 4                | ---                     | ---              |
| <b>Konditionierung</b>                              | MAC                     | 108              | 1,00                    |                  |
|   | RIC                     | 55               | 0,78 (0,55-1,11)        | 0,17             |
| <b>Remission bei SZT</b>                            | Ja                      | 61               | 1,00                    |                  |
|   | Nein                    | 102              | <b>1,69 (1,20-2,38)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |
| <b>Stammzellquelle</b>                              | KM                      | 28               | 1,00                    |                  |
|   | PBSC                    | 135              | <b>1,58 (1,02-2,44)</b> | <b>0,04</b>      |
| <b>Spendertyp</b>                                   | MRD                     | 74               | 1,00                    |                  |
|   | MMRD                    | 1                | 2,91 (0,40-21,22)       | 0,29             |
|   | MUD                     | 72               | 1,20 (0,86-1,69)        | 0,29             |
|   | MMUD                    | 16               | 1,28 (0,72-2,27)        | 0,41             |
| <b>Intervall ED bis SZT</b>                         | ≤ 6 Monate <sup>1</sup> | 84               | 1,00                    |                  |
|   | > 6 Monate <sup>1</sup> | 79               | 1,29 (0,93-1,79)        | 0,12             |
| <b>Intervall SZT bis Rezidiv</b>                    | ≤ 5 Monate <sup>1</sup> | 84               | 1,00                    |                  |
|   | > 5 Monate <sup>1</sup> | 79               | <b>0,23 (0,16-0,33)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |
| <b>Geschlechterverhältnis Spender/Empfänger</b>     | Andere                  | 29               | 1,00                    |                  |
|   | FDMR <sup>2</sup>       | 134              | 0,79 (0,54-1,12)        | 0,26             |
| <b>CMV-Serostatus Spender/Empfänger<sup>3</sup></b> | Niedrigrisiko           | 100              | 1,00                    |                  |
|   | Hochrisiko              | 63               | 1,07 (0,77-1,50)        | 0,68             |
| <b>Akute GvHD</b>                                   | Nein                    | 78               | 1,00                    |                  |
|   | Ja                      | 85               | 1,02 (0,73-1,42)        | 0,90             |
| <b>Chronische GvHD</b>                              | Nein                    | 105              | 1,00                    |                  |
|   | Ja                      | 58               | <b>0,51 (0,31-0,65)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |

1 - Der jeweilige Wert entspricht dem Median der Gesamtkohorte.

2 – FDMR, *female donor for a male recipient* – weiblicher Spender für einen männlichen Empfänger

3 - Niedrigrisiko CMV-Serostatus: Spender/Empfänger positiv/positiv oder negativ/negativ; Hochrisiko CMV-Serostatus: Spender/Empfänger positiv/negativ oder negativ/positiv

**Tabelle 11:** Hazard Ratio (HR) für die kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CI) und p-Werten. Statistisch signifikante Faktoren sind im Fettdruck hervorgehoben.

| Merkmal   |                         | Anzahl Patienten | KI-R HR (95% CI)        | p-Wert           |
|---|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| <b>Alter</b>  | ≤ 42 Jahre <sup>1</sup> | 83               | 1,00                    | 0,41             |
|   | > 42 Jahre <sup>1</sup> | 80               | 1,15 (0,82-1,62)        |                  |
| <b>Geschlecht</b>                                   | Männlich                | 99               | 1,00                    | 0,60             |
|   | Weiblich                | 64               | 1,10 (0,78-1,54)        |                  |
| <b>Extramedullärer Befall</b>                       | Nein                    | 27               | 1,00                    | <b>0,03</b>      |
|   | Ja                      | 136              | <b>1,59 (1,04-2,43)</b> |                  |
| <b>Jahr der allogenen SZT</b>                       | < 2005                  | 85               | 1,00                    | 0,45             |
|   | ≥ 2005                  | 78               | 1,14 (0,81-1,61)        |                  |
| <b>Karnofsky-Index</b>                              | 90-100                  | 125              | 1,00                    | 0,13             |
|   | < 90                    | 38               | 1,36 (0,92-2,03)        |                  |
| <b>EBMT-Score</b>                                   | 0-3                     | 84               | 1,00                    | <b>&lt; 0,01</b> |
|   | > 3                     | 79               | <b>2,03 (1,45-2,86)</b> |                  |
| <b>Disease Risk Index</b>                           | Niedrig/intermediär     | 43               | 1,00                    | 0,43             |
|   | Hoch                    | 60               | 1,18 (0,78-1,78)        |                  |
|   | Sehr hoch               | 57               | <b>1,86 (1,16-2,98)</b> |                  |
|   | Nicht bestimmbar        | 3                | ---                     |                  |
| <b>Konditionierung</b>                              | MAC                     | 108              | 1,00                    | <b>0,01</b>      |
|   | RIC                     | 55               | <b>0,62 (0,43-0,90)</b> |                  |
| <b>Remission bei SZT</b>                            | Ja                      | 102              | 1,00                    | <b>&lt; 0,01</b> |
|   | Nein                    | 61               | <b>1,79 (1,25-2,50)</b> |                  |
| <b>Stammzellquelle</b>                              | KM                      | 28               | 1,00                    | 0,17             |
|   | PBSC                    | 135              | 1,37 (0,88-2,14)        |                  |
| <b>Spendertyp</b>                                   | MRD                     | 74               | 1,00                    | 0,28             |
|   | MMRD                    | 1                | 2,97 (0,41-21,68)       |                  |
|   | MUD                     | 72               | 1,20 (0,85-1,71)        |                  |
|   | MMUD                    | 16               | 1,25 (0,69-2,27)        |                  |
| <b>Intervall ED bis SZT</b>                         | ≤ 6 Monate <sup>1</sup> | 84               | 1,00                    | 0,26             |
|   | > 6 Monate <sup>1</sup> | 79               | 1,21 (0,87-1,70)        |                  |
| <b>Intervall SZT bis Rezidiv</b>                    | ≤ 5 Monate <sup>1</sup> | 84               | 1,00                    | <b>&lt; 0,01</b> |
|   | > 5 Monate <sup>1</sup> | 79               | <b>0,11 (0,04-0,33)</b> |                  |
| <b>Geschlechtsverhältnis Spender/Empfänger</b>      | Andere                  | 29               | 1,00                    | 0,17             |
|   | FDMR <sup>2</sup>       | 134              | 0,74 (0,49-1,13)        |                  |
| <b>CMV-Serostatus Spender/Empfänger<sup>3</sup></b> | Niedrigrisiko           | 100              | 1,00                    | 0,59             |
|   | Hochrisiko              | 63               | 0,91 (0,65-1,28)        |                  |
| <b>Akute GvHD</b>                                   | Nein                    | 78               | 1,00                    | 0,85             |
|   | Ja                      | 85               | 1,03 (0,74-1,45)        |                  |
| <b>Chronische GvHD</b>                              | Nein                    | 105              | 1,00                    | <b>&lt; 0,01</b> |
|   | Ja                      | 58               | <b>0,53 (0,36-0,78)</b> |                  |

1 - Der jeweilige Wert entspricht dem Median der Gesamtkohorte.

2 – FDMR, *female donor for a male recipient* – weiblicher Spender für einen männlichen Empfänger

3 - Niedrigrisiko CMV-Serostatus: Spender/Empfänger positiv/positiv oder negativ/negativ; Hochrisiko CMV-Serostatus: Spender/Empfänger positiv/negativ oder negativ/positiv

**Tabelle 12:** Hazard Ratio (HR) für die Nicht-Rezidiv-bedingte Mortalität (KI-NRM) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CI) und p-Werten. Statistisch signifikante Faktoren sind im Fettdruck hervorgehoben.

| Merkmal   |                         | Anzahl Patienten | KI-NRM HR (95% CI)      | p-Wert      |
|---|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------|
| <b>Alter</b>  | ≤ 42 Jahre <sup>1</sup> | 83               | 1,00                    |             |
|   | > 42 Jahre <sup>1</sup> | 80               | 2,50 (0,59-10,62)       | 0,21        |
| <b>Geschlecht</b>                                   | Männlich                | 99               | 1,00                    |             |
|   | Weiblich                | 64               | 1,48 (0,39-5,61)        | 0,56        |
| <b>Extramedullärer Befall</b>                       | Ja                      | 27               | 1,00                    |             |
|   | Nein                    | 136              | *                       | *           |
| <b>Jahr der allogenen SZT</b>                       | < 2005                  | 85               | 1,00                    |             |
|   | ≥ 2005                  | 78               | 3,79 (0,85-16,86)       | 0,08        |
| <b>Karnofsky-Index</b>                              | 90-100                  | 125              | 1,00                    |             |
|   | < 90                    | 38               | 2,10 (0,42-10,56)       | 0,37        |
| <b>EBMT-Score</b>                                   | 0-3                     | 84               | 1,00                    |             |
|   | > 3                     | 79               | 1,89 (0,49-7,23)        | 0,35        |
| <b>Disease Risk Index</b>                           | Niedrig/intermediär     | 43               | 1,00                    |             |
|   | Hoch                    | 60               | <b>0,09 (0,01-0,85)</b> | <b>0,03</b> |
|   | Sehr hoch               | 57               | 1,87 (0,32-11,06)       | 0,49        |
|   | Nicht bestimmbar        | 3                | ---                     | ---         |
| <b>Konditionierung</b>                              | MAC                     | 108              | 1,00                    |             |
|   | RIC                     | 55               | 4,24 (0,86-20,84)       | 0,07        |
| <b>Remission bei SZT</b>                            | Ja                      | 102              | 1,00                    |             |
|   | Nein                    | 61               | 1,50 (0,29-7,62)        | 0,63        |
| <b>Stammzellquelle</b>                              | KM                      | 28               | 1,00                    |             |
|   | PBSC                    | 135              | 3,14 (0,38-26,30)       | 0,29        |
| <b>Spendertyp</b>                                   | MRD                     | 74               | 1,00                    |             |
|   | MMRD                    | 1                | --                      | --          |
|   | MUD                     | 72               | 1,24 (0,31-4,99)        | 0,76        |
|   | MMUD                    | 16               | 1,82 (0,20-16,91)       | 0,60        |
| <b>Intervall ED bis SZT</b>                         | ≤ 6 Monate <sup>1</sup> | 84               | 1,00                    |             |
|   | > 6 Monate <sup>1</sup> | 79               | 2,04 (0,54-7,66)        | 0,29        |
| <b>Intervall SZT bis Rezidiv</b>                    | ≤ 5 Monate <sup>1</sup> | 84               | 1,00                    |             |
|   | > 5 Monate <sup>1</sup> | 79               | 1,22 (0,78-1,92)        | 0,86        |
| <b>Geschlechtsverhältnis Spender/Empfänger</b>      | FDMR <sup>2</sup>       | 29               | 1,00                    |             |
|   | Andere                  | 134              | 2,80 (0,72-10,89)       | 0,13        |
| <b>CMV-Serostatus Spender/Empfänger<sup>3</sup></b> | Niedrigrisiko           | 100              | 1,00                    |             |
|   | Hochrisiko              | 63               | 0,64 (0,16-2,57)        | 0,53        |
| <b>CMV-Reaktivierung</b>                            | Nein                    | 83               | 1,00                    |             |
|   | Ja                      | 80               | 1,66 (0,41-6,74)        | 0,48        |
| <b>Akute GvHD</b>                                   | Nein                    | 78               | 1,00                    |             |
|   | Ja                      | 85               | 0,84 (0,21-3,35)        | 0,80        |
| <b>Chronische GvHD</b>                              | Nein                    | 105              | 1,00                    |             |
|   | Ja                      | 58               | 0,33 (0,07-1,66)        | 0,18        |

1 - Der jeweilige Wert entspricht dem Median der Gesamtkohorte.

2 - FDMR, *female donor for a male recipient* – weiblicher Spender für einen männlichen Empfänger

3 - Niedrigrisiko CMV-Serostatus: Spender/Empfänger positiv/positiv oder negativ/negativ; Hochrisiko CMV-Serostatus: Spender/Empfänger positiv/negativ oder negativ/positiv

\* - Nicht berechenbar, da in der Gruppe der Patienten mit extramedullärem Befall kein Patient an behandlungsassoziierten Komplikationen (NRM) verstarb

Ein signifikanter Einfluss auf das OS wurde für einen EBMT-Score  $> 3$  (HR 2,03,  $p < 0,01$ ), für einen DRI von sehr hoch (HR 1,76,  $p = 0,01$ ), für das Fehlen einer kompletten Remission zum Zeitpunkt der allogenen SZT (HR 1,69,  $p < 0,01$ ), für die Verwendung peripherer Blutstammzellen (HR 1,58,  $p = 0,04$ ), für ein Intervall von mehr als fünf Monate zwischen allogener SZT und Rezidiv der zugrundeliegenden Leukämieerkrankung (HR 0,23,  $p < 0,01$ ) und für das Auftreten einer cGvHD (HR 0,51,  $p < 0,01$ ) ermittelt. Bezüglich der KI-R konnte für folgende Faktoren eine statistische Signifikanz identifiziert werden: Extramedullärer Befall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (HR 1,59,  $p = 0,03$ ), EBMT-Score  $> 3$  (HR 2,03,  $p < 0,01$ ), DRI von sehr hoch (HR 1,86,  $p = 0,01$ ), Konditionierung mittels RIC (HR 0,62,  $p = 0,01$ ), Fehlen einer kompletten Remission zum Zeitpunkt der allogenen SZT (HR 1,79,  $p < 0,01$ ), Intervall zwischen allogener SZT und Rezidiv der zugrunde liegenden Leukämieerkrankung von mehr als fünf Monaten (HR 0,11,  $p < 0,01$ ) und Entwicklung einer cGvHD (HR 0,53,  $p < 0,01$ ). Für die KI-NRM wurde ein DRI von hoch (HR 0,09,  $p = 0,03$ ) als statistisch signifikant ermittelt.

#### 4.6 Multivariate Analysen

Um das Zusammenwirken mehrerer Einflussgrößen zur gleichen Zeit zu analysieren und zu untersuchen, ob der entsprechende Faktor ein unabhängiger Prädiktor für das Endergebnis ist, wurde eine Multivariatanalyse durchgeführt. Hierbei berücksichtigt wurden alle Merkmale, die in den oben beschriebenen univariaten Analysen als signifikant ermittelt wurden. Die Ergebnisse der Multivariatanalysen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) und die kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) sowie der kumulative Inzidenz der NRM (KI-NRM) sind in den nachfolgenden **Tabellen 13 und 14** dargestellt.

Die multivariate Analyse ergab, dass die Entwicklung einer cGvHD (HR 0,40,  $p < 0,01$ ), ein EBMT Risikoscore  $> 3$  (HR 1,71,  $p < 0,01$ ), ein Karnofsky-Index  $< 90$  (HR 1,57,  $p = 0,04$ ), PBSC als Stammzellquelle (HR 2,05,  $p = 0,04$ ) sowie ein Intervall zwischen allogener SZT bis zum Rezidiv von mehr als fünf Monaten (HR 0,21,  $p < 0,01$ ) unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben sind.

**Tabelle 13:** Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben (OS) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CI) und p-Werten. Statistisch signifikante Faktoren sind im Fettdruck hervorgehoben.

| Merkmal                   |            | OS<br>HR (95% CI)       | p-Wert           |
|---------------------------|------------|-------------------------|------------------|
| cGVHD                     | Nein       | 1,00                    |                  |
|                           | ja         | <b>0,40 (0,25–0,63)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |
| EBMT-Score                | 0-3        | 1,00                    |                  |
|                           | > 3        | <b>1,71 (1,20-2,44)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |
| Karnofsky-Index           | 90-100     | 1,00                    |                  |
|                           | < 90       | <b>1,57 (1,03-2,41)</b> | <b>0,04</b>      |
| Stammzellquelle           | KM         | 1,00                    |                  |
|                           | PBSC       | <b>2,05 (1,04–4,05)</b> | <b>0,04</b>      |
| Intervall SZT bis Rezidiv | ≤ 5 Monate | 1,00                    |                  |
|                           | > 5 Monate | <b>0.21 (0,14-0,31)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |

**Tabelle 14:** Hazard Ratio (HR) für die kumulative Inzidenz der Rezidive (KI-R) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten. Statistisch signifikante Faktoren sind im Fettdruck hervorgehoben.

| Merkmal                   |            | KI-R<br>HR (95% CI)        | p-Wert           |
|---------------------------|------------|----------------------------|------------------|
| cGVHD                     | Nein       | 1,00                       |                  |
|                           | Ja         | <b>0,35 (0,22–0,56)</b>    | <b>&lt; 0,01</b> |
| Intervall SZT bis Rezidiv | ≤ 5 Monate | 1,00                       |                  |
|                           | > 5 Monate | <b>0,006 (0,001-0,068)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |

Bezüglich des Auftretens von Rezidiven zeigten sich die Entwicklung einer cGvHD (HR 0,35,  $p < 0,01$ ) und ein Intervall von mehr als fünf Monaten zwischen allogener SZT bis zum Rezidiv (HR 0,006,  $p < 0,01$ ) als unabhängige Variablen. Für die Für die Nicht-Rezidiv-Mortalität hingegen ließ sich für keines der untersuchten Merkmale eine statistische Signifikanz nachweisen.

#### 4.7 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Art der Rezidivtherapie

Abschließend erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse der unterschiedlichen Optionen zur Therapie eines Rezidivs einer akuten Leukämie nach allogener Transplantation. Entsprechend der Therapie wurden die Patienten zunächst in drei Gruppen eingeteilt (**Tabelle 15**).

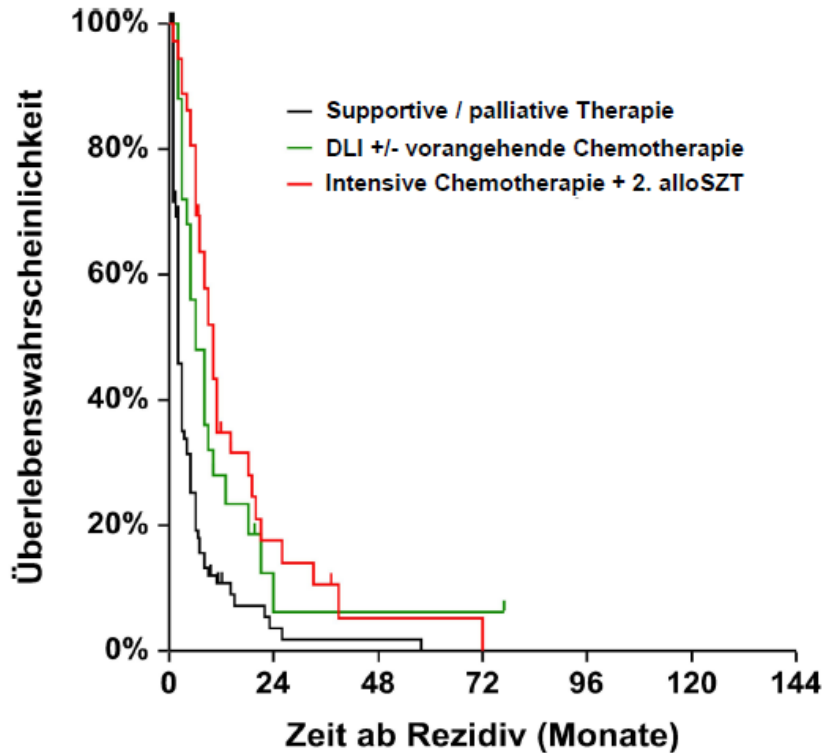
**Tabelle 15:** Einteilung der Patienten mit AML, ALL und der Gesamtkohorte entsprechend der durchgeführten Rezidivtherapie

| <b>Art der Rezidivtherapie</b>            | <b>AML<br/>(N = 107)</b> | <b>ALL<br/>(N = 56)</b> | <b>Gesamt<br/>(N = 163)</b> |
|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Supportive/palliative Therapie            | 67                       | 35                      | 102                         |
| DLI-Gabe ± intensive Chemotherapie        | 19                       | 6                       | 25                          |
| Intensive Chemotherapie + 2. allogene SZT | 21                       | 15                      | 36                          |

Bei der ersten Gruppe handelt es sich um die Patienten, die nach Diagnose des Rezidivs der zugrunde liegenden Leukämieerkrankung eine supportive bzw. palliative Therapie erhielten. Dieser Gruppe wurden auch solche Patienten zugeordnet, bei denen eine intensive Chemotherapie ohne Möglichkeit einer anschließenden zweiten allogenen SZT oder der Gabe von DLI erfolgte. Die zweite Gruppe besteht aus Patienten, welche DLI in kurativer Absicht erhielten. Die DLI-Gabe kann sowohl nach erneuter intensiver Chemotherapie als auch ohne intensive Chemotherapie erfolgen. Die dritte Gruppe wiederum umfasst Patienten, die nach dem Rezidiv eine intensive Chemotherapie erhielten und im Anschluss erneut allogent Stammzelltransplantiert wurden. Nach Zusammenführung beider Formen der akuten Leukämie, AML und ALL, ergibt sich für die erste Gruppe eine Gesamtzahl von 102 Patienten, für die zweite Gruppe von 25 Patienten und für dritte Gruppe von insgesamt 36 Patienten.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben, sortiert nach diesen drei Gruppen, ist in der nachfolgenden **Abbildung 8** dargestellt. Als Ausgangspunkt für die Berechnung wurde der Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs nach erster allogener SZT benutzt.





**Abbildung 8:** Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen das Gesamtüberleben (OS) entsprechend der durchgeführten Rezidivtherapie, ab dem Zeitpunkt des Rezidivs der zugrundeliegenden Leukämieerkrankung nach erster allogener SZT gerechnet.

Hier zeigte sich, dass das OS (95%-Konfidenzintervall), gerechnet vom Zeitpunkt des Rezidivs der zugrunde liegenden Leukämieerkrankung nach erster allogener SZT, für die Gruppen eins, zwei und drei nach zwölf Monaten bei 11 % (4-17 %), 28 % (10-46 %) und 34 % (19-54 %) liegt. Nach 24 bzw. 48 Monaten beträgt es in den drei Gruppen hingegen nur noch 4 % (0-8 %), 6 % (0-17 %) und 18 % (4-31 %) bzw. 2 % (0-5 %), 6 % (0-17 %) und 5 % (0-14 %). Mittels Logrank-Test ergab sich ein p-Wert von  $< 0,01$ . Mittels Cox-Regressionsmodell erfolgte dann die Berechnung der HRs zum Vergleich der drei Therapiegruppen untereinander (**Tabelle 16**).

**Tabelle 16:** Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben (OS) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CI) und p-Werten. Statistisch signifikante Faktoren sind im Fettdruck hervorgehoben.

| <b>Gruppe</b>                       | <b>Anzahl an Patienten</b> | <b>OS<br/>HR (95% CI)</b>       | <b>p-Wert</b>    |
|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------|
| <b>Gruppe 2 versus<br/>Gruppe 1</b> | 25<br>102                  | 1,00<br><b>0,52 (0,34-0,78)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |
| <b>Gruppe 3 versus<br/>Gruppe 1</b> | 36<br>102                  | 1,00<br><b>0,43 (0,29-0,61)</b> | <b>&lt; 0,01</b> |
| <b>Gruppe 2 versus<br/>Gruppe 3</b> | 25<br>36                   | 1,00<br>1,32 (0,75-2,32)        | 0,315            |

Hier zeigte sich, dass das Gesamtüberleben in den Gruppe zwei und drei im Vergleich zur Gruppe eins signifikant höher ist (HR 0,52,  $p < 0,01$  bzw. HR 0,43,  $p < 0,01$ ). Hingegen unterscheiden sich die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den Gruppe zwei und drei nicht statistisch signifikant voneinander (HR 1,32,  $p = 0,315$ ).

## 5 Diskussion

Die allogene SZT hat sich zur Therapie zahlreicher maligner und nicht-maligner hämatologischer Systemerkrankungen fest etabliert.<sup>101-103</sup> Neben der behandlungsassoziierten Mortalität gilt das Auftreten eines Rezidivs der Grunderkrankung als Hauptursache für ein Therapieversagen.<sup>101-103</sup> Dies ist besonders bei Patienten, die auf Grund einer akuten Leukämie allogene stammzelltransplantiert wurden, relevant, da Rezidive hier in der Regel mit hoher Dynamik verlaufen und die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt sind.<sup>101-103</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 163 Patienten mit ALL oder AML, die zwischen 1995 und 2011 an der Charité allogene stammzelltransplantiert wurden, retrospektiv untersucht. Neben der Analyse des klinischen Verlaufs wurde besonderes Augenmerk auf die Identifikation prognoserelevanter Faktoren und die vergleichende Darstellung der Ergebnisse der verschiedenen Optionen zur Rezidivtherapie gelegt.

### 5.1 Wie ist das Überleben der Patienten mit einem hämatologischen Rezidiv einer AML oder einer ALL nach allogener SZT?

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten zeigen, dass der klinische Verlauf von Patienten, bei denen nach allogener SZT ein hämatologisches Rezidiv der zugrunde liegenden AML oder ALL auftritt, mit einem medianen OS von fünf Monaten (gerechnet ab Diagnose des Rezidivs) sehr ungünstig ist. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass es bezüglich des Überlebens keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit AML (medianes OS: vier Monate) und ALL (medianes OS: fünf Monate) gibt. Bei 138/149 Patienten (92,6 %) wurde als Haupttodesursache ein Progress der Erkrankung bzw. sich daraus ergebende Komplikationen, z.B. fatal verlaufende Infektion oder Blutungen, festgestellt. Demgegenüber verstarben lediglich 11/149 Patienten (7,4 %) an einer primär Nicht-Rezidiv-bedingten Todesursache, z.B. einer akuten oder chronischen GvHD und deren Folgen. Hieraus lässt sich ableiten, dass die derzeit zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen, auch solche, die prinzipiell einen kurativen Behandlungsansatz haben, für den Großteil der Patienten nicht ausreichend effektiv sind. Hierzu zählt neben einer erneuten intensiven Behandlung mittels infusionaler Chemotherapie mit anschließender zweiter allogener Transplantation - mit oder ohne Spenderwechsel – auch die Gabe von DLI als immunmodulatorischer Ansatz zur Intensivierung des Graft-*versus*-Leukämie Effektes.

Die durchgeführten Uni- und Multivariatanalysen (vgl. Tabelle 10-12 und 13-14) zeigen zudem, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die in den beiden voneinander getrennt betrachteten Zeiträumen, d.h. 1995 bis 2004 versus 2005 und 2011, allogenen Stammzelltransplantiert wurden, vorliegt. Hieraus lässt sich folgern, dass auch in den letzten zehn Jahren keine wesentlichen Fortschritte bezüglich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden konnten. In diesem Zusammenhang zu bemerken ist jedoch, dass die Anzahl der in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen Patienten begrenzt ist. Es ist daher nicht auszuschließen, dass kleinere Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den beiden Subgruppen nicht identifiziert werden konnten.

Ein Vergleich der hier erhobenen Ergebnisse mit publizierten Daten zeigt, dass ähnliche Überlebensdaten auch von anderen Gruppen berichtet werden. In der vorliegenden Arbeit lag das 5-Jahresgesamtüberleben für Patienten mit rezidivierender AML nach erster allogener Stammzelltransplantation bei 10 %, für Patienten mit rezidivierender ALL bei 9 % (jeweils gemessen ab erster allogener SZT; vgl. Kapitel 4.3).

In einer 2012 publizierten Arbeit, welche die Ergebnisse von 263 Patienten im Rezidiv einer AML nach dosisreduzierter allogener SZT untersucht hat, zeigte sich ein vergleichbares 5-Jahresgesamtüberleben von 9,8 %.<sup>104</sup>

In einer weiteren Publikation über Patienten mit AML im Rezidiv nach allogener SZT (N=399) zeigt sich, dass das OS nach drei Jahren zwischen 9 % und 21 % lag, in Abhängigkeit von der Art der Rezidivtherapie.<sup>79</sup>

Für die ALL im Rezidiv nach allogener SZT liegen ähnliche Ergebnisse vor. In einer multizentrischen Untersuchung der EBMT an 465 Patienten mit ALL, wurde ein medianes OS nach fünf Jahren von 8 % ermittelt.<sup>53</sup> In einer älteren Arbeit von 2006 wurde in einer retrospektiven Analyse bei 81 Patienten mit ALL und 229 mit AML, welche nach allogener SZT ein Rezidiv erlitten, das 5-Jahresgesamtüberleben mit jeweils deutlich unter 10 % angegeben. Auch in dieser Arbeit besteht im direkten Vergleich beider Patientengruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensdaten.<sup>105</sup>

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass es weiterhin erheblichen Verbesserungsbedarf bei den Therapieergebnissen für diese Patienten gibt. Mögliche Ansätze durch die Identifizierung von prognoserelevanten Faktoren und der Etablierung neuer Therapieansätze sollen nachfolgend im Detail diskutiert werden.

## 5.2 Welche prognostischen Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens, des Auftretens von Rezidiven und der Nicht-Rezidiv-Mortalität gibt es?

Ein wesentlicher Ansatz der vorliegenden Arbeit war es, prognostisch relevante Faktoren zu bestimmen, die es erlauben Therapierisiko und -nutzen im Hinblick auf einen zu erwartenden Benefit für den Patienten abzuwägen. Desweiteren eröffnet sich durch Kenntnis therapeutisch beeinflussbarer Faktoren die Möglichkeit gezielte Maßnahmen zu ergreifen und hierüber eine Verbesserung des Verlaufs zu erreichen. So gelang es mittels Univariateanalysen für einige Faktoren, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, signifikante Unterschiede zu zeigen, die sich in den nachfolgenden Multivariateanalysen als unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben (Tabelle 13) bzw. die kumulative Inzidenz der Rezidive (Tabelle 14) bestätigten.

Besonders hervorzuheben ist hier der positive Einfluss des Auftretens einer cGvHD, welcher sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens, als auch hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven nach erfolgreicher Salvagetherapie mit mehr als einer Halbierung des Hazard Ratios verbunden ist (OS: HR 0,4,  $p < 0,01$ ; KI-R: HR 0,35,  $p < 0,01$ ). Insgesamt unterstreicht dies die Auffassung, dass das Auftreten einer cGvHD mit einem potenten Graft-*versus*-Leukämie Effekt (GvL) assoziiert ist.

Erste Erkenntnisse dazu erbrachte die Arbeit von Horowitz *et al.* bereits im Jahre 1990.<sup>77</sup> Hier zeigte sich in einer Kohorte von mehr als 2000 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungsidentitäten, dass die Entwicklung einer akuten und/oder chronischen GvHD mit einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate assoziiert war. Bemessen an einer signifikanten Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens, profitieren besonders Patienten mit einer milden chronischen GvHD.

In einer neueren Arbeit die diese Annahme eindrucksvoll unterstreicht, wurden 1859 Patienten mit AML nach dosisreduzierter SZT eingeschlossen und in einer zeitabhängigen multivariaten Cox-Analyse untersucht.<sup>106</sup> Dabei zeigte sich, dass eine limitierte chronische GvHD mit einem verminderten Rezidivrisiko und einem besseren Gesamtüberleben assoziiert war. Weitere Arbeiten, die dieses Phänomen bestätigen, umfassen kleinere Kohorten von 93 Patienten (59 AML und 34 MDS) nach dosisreduzierter SZT und 177 Patienten mit unterschiedlichen Entitäten hämatologischer Malignitäten ebenfalls nach dosisreduzierter SZT.<sup>107, 108</sup>

In einer anderen Untersuchungsgruppe erwies sich dieses Phänomen als besonders deutlich ausgeprägt für Patienten, die an einer CML erkrankt waren. Hingegen war für die ALL die klinische Relevanz als Rezidivprävention weniger deutlich ausgeprägt.<sup>109</sup> In diesem Zusammenhang bemerkenswert ist, dass die Daten einer kürzlich publizierten Arbeit vermuten lassen, dass der GvL-Effekt vor allem nach RIC-Konditionierung relevant ist, während er bei Patienten nach Standard myeloablativer Konditionierung nicht nachweisbar, oder allenfalls als negativer Prädiktor ausgeprägt ist.<sup>110</sup>

Ein weiteres Charakteristikum mit hohem prädiktivem Wert bezüglich des Gesamtüberlebens sowie des Auftretens von Rezidiven ist die Länge des Intervalls zwischen allogener SZT und Diagnose des Rezidivs. Ein Zeitraum von mehr als fünf Monaten ist mit einer sehr günstigen Voraussage des Verlaufs verbunden (OS: HR = 0,21,  $p < 0,01$ ; KI-R: HR = 0,006,  $p < 0,01$ ). Diese Korrelation wurde in diversen Publikationen bestätigt.

In einer Arbeit der *Acute Leukemia Working Party* (ALWP) der EBMT bei erwachsenen rezidivierten Patienten mit AML nach allogenen SZT wurden durch Multivariatanalyse als unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben, nach Ermittlung mit Hilfe univariater Analyse, als statistisch signifikant neben einer Blasteninfiltration des Knochenmarkes unterhalb des Medians von 27 % bei Feststellung des Rezidivs (HR = 0,53,  $p < 0,001$ ), dem Ausbleiben einer aGvHD nach allogener SZT (HR = 0,67,  $p = 0,017$ ) auch das Intervall von mehr als fünf Monaten zwischen der allogenen SZT und dem Auftreten des Rezidives (HR = 0,50,  $p < 0,001$ ) ermittelt.<sup>104</sup>

In einer anderen Studie der ALWP der EBMT wurden mittels Uni- und Multivariatanalyse ebenfalls Prädiktoren bei Patienten mit AML-Rezidiv nach allogener SZT untersucht.<sup>79</sup> Hier zeigte sich, dass eine Knochenmarkinfiltration durch weniger als 35 % myeloische Blasten im Rezidiv, Vorliegen des weiblichen Geschlechts, Nachweis günstiger zytogenetischer Aberrationen und das Vorliegen einer Remission bei Patienten, die nachfolgend DLI erhielten, mit einem statistisch signifikant besseren Gesamtüberleben assoziiert waren.

Für Patienten mit einem Rezidiv einer ALL nach allogener SZT wurden in einer weiteren Untersuchung der ALWP der EBMT ähnliche Faktoren für das Gesamtüberleben ermittelt. Unter anderem zeigte sich hier bei 465 untersuchten an ALL erkrankten Patienten im Rezidiv nach allogener SZT, dass ein Intervall zwischen Transplantation und Rezidiv unterhalb des

Medians von 6,9 Monaten mit einem höheren relativen Risiko zu versterben verbunden war.

53

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten bestätigen darüber hinaus, dass sowohl der EBMT Risikoscore als auch der Karnofsky-Index in der Lage sind das Gesamtüberleben vorherzusagen.<sup>17, 91, 111</sup> In einer aktuellen Arbeit von Elsayy *et al.* von 2016 über diese beiden und weitere derzeit zur Verfügung stehenden Modelle zur Risikostratifizierung vor allogener SZT wird noch einmal auf die Wichtigkeit einer möglichst verlässlichen Voraussage bezüglich Überleben, Rezidivrisiko und NRM hingewiesen, sodass dieses Feld auch in Zukunft im Fokus weiterer klinischer Studien stehen sollte.<sup>112</sup>

Als Scores zusammengefasste erkrankungs- und patientenspezifische Faktoren, ganz besonders solche, die vor, während oder nach therapeutischer SZT beeinflussbar sind, können dazu dienen, Nutzen und Risiko für den Patienten zu optimieren und die therapeutischen Möglichkeiten zu verbreitern. Durch die Optimierung des Gesundheitsstatus des Patienten zum Beispiel durch gezielte physiotherapeutische und patientenedukative Maßnahmen kann sowohl die alltägliche Belastbarkeit, wieder gespiegelt im KPS, als auch einzelne Komorbiditäten, die im HCT-CI enthalten sind, positiv beeinflusst werden. Zu den Komorbiditäten, die auf diese Weise gezielt angegangen werden können, zählen u.a. das Übergewicht und nikotinbedingte Lungenfunktionseinschränkungen. Insbesondere die Reduktion von Übergewicht und die damit einhergehende positive Beeinflussung aller im metabolischen Syndrom zusammengefassten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und zerebrovaskuläre Erkrankungen, sollte man bei entsprechender Patientencompliance in Erwägung ziehen.

### **5.3 Unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen Patienten in Abhängigkeit von der gewählten Rezidivtherapie?**

Wie zu erwarten unterschied sich in dieser Arbeit das Gesamtüberleben zwischen der Gruppe von Patienten, bei denen ein rein palliativer Therapieansatz verfolgt wurde (Gruppe eins – supportive bzw. palliative Therapie), im Vergleich zu den Gruppen von Patienten, bei denen ein prinzipiell kurativer Ansatz gewählt wurde (Gruppe zwei – DLI ± intensive Chemotherapie, und Gruppe drei – intensive Chemotherapie und zweite allogene SZT) in statistisch signifikanter Art und Weise. Hingegen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten die Spenderlymphozyten oder eine zweite allogene SZT erhielten. Somit bestätigt diese wie bereits andere Arbeiten zuvor, dass nach ausgiebiger

Nutzen-Risiko-Abwägung und das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt, wenn möglich ein weiterer intensiver Therapieansatz mit immunmodulatorischer DLI-Gabe oder erneuter allogener SZT diskutiert werden sollte.

In einer Arbeit der ALWP der EBMT wurden ebenfalls die Ergebnisse entsprechend der verschiedenen Behandlungsoptionen untersucht.<sup>104</sup> Die statistische Auswertung erfolgte retrospektiv an 263 erwachsenen Patienten, bei denen nach dosisreduzierter allogener SZT ein Rezidiv der zugrunde liegenden AML auftrat. Nach Einteilung der rezidierten Patienten entsprechend der durchgeführten Rezidivtherapie zeigte sich, dass nach erneutem Erreichen einer kompletten Remission ein deutlich besseres Gesamtüberleben erzielt wird, wenn eine konsolidierende Therapie in Form von Spenderlymphozytengaben oder einer zweiten allogenen SZT erfolgte. So lag das mediane Gesamtüberleben ohne konsolidierende adoptive Immuntherapie bei lediglich 6,8 Monaten, während es bei Patienten die zusätzlich DLI oder eine zweite allogene SZT erhielten mit 32,7 Monaten signifikant höher lag ( $p = 0,038$ ).

In einer weiteren Arbeit der ALWP der EBMT<sup>79</sup> wurde der Therapieerfolg der DLI-Gabe im Rezidiv einer AML an 399 Patienten ausgewertet. Das 2-Jahresüberleben lag bei 21 % für Patienten mit und bei 9 % bei Patienten ohne DLI-Gabe. Desweiteren wurden auch prognostische Faktoren für das Überleben der Patienten analysiert, um Patientengruppen zu identifizieren, die von einer DLI-Gabe profitieren. Dabei zeigte sich u.a. ein besseres Überleben für Patienten, die zum Zeitpunkt des Rezidivs eine niedrige Tumorlast aufwiesen, ein günstiges zytogenetisches Risikoprofil hatten und zum Zeitpunkt der DLI-Gabe in hämatologischer Remission waren. Schlussfolgernd kann die Empfehlung getroffen werden, dass Patienten, die eine komplette Remission erreichen, umgehend der DLI-Gabe unterzogen werden sollten, denn ihre 2-Jahresüberlebenschance liegt bei über 50 %.<sup>79</sup>

In einer Arbeit von der ALWP der EBMT zu erwachsenen ALL-Patienten, die nach allogener SZT in CR ein Rezidiv erlitten haben,<sup>53</sup> wurden folgende Rezidivtherapien durchgeführt: bestmögliche supportive Therapie (*best supportive care*, BSC) (13 %), Gabe einer zytoreduktiven Chemotherapie (43 %), Gabe von DLI mit oder ohne vorheriger Chemotherapie (23 %) und zweite allogene SZT (20 %). Das mediane Gesamtüberleben betrug 1,6 Monate bei BSC, 3,5 Monate bei alleiniger zytoreduktiver Therapie, 9,8 Monate bei DLI-Gabe mit oder ohne vorangehende Chemotherapie und 12,6 Monate bei Patienten, die im Verlauf eine zweite allogene SZT erhielten. Es zeigt sich somit die gleiche Tendenz wie in der vorliegenden Arbeit. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DLI Gabe



und zweiter allogener SZT nach erfolgreicher Remissionsinduktion konnte hingegen nicht erhoben werden.

Bezüglich der Überlegenheit einer zweiten allogenen SZT gegenüber der Gabe von DLI existieren derzeit keine ausreichend sicheren Erkenntnisse. Bei der Entscheidung gilt es zahlreiche erkrankungs-, transplantations- und patientenspezifische Faktoren für jede Situation individuell gegeneinander abzuwägen. Hierzu zählen unter anderem das genetische Risikoprofil und das Intervall zwischen allogener SZT und Rezidiv, Art der Konditionierung bei Ersttransplantation und Verfügbarkeit eines Spenders, sowie Alter und Komorbiditäten des Patienten. Weitere Registeranalysen und vor allem auch randomisierte klinische Studien sind erforderlich, um zukünftig die Entscheidungsfindung für den Patienten und den behandelnden Arzt zu erleichtern.

#### **5.4 Ausblick und Perspektiven**

Die erhobenen Daten zum klinischen Verlauf von Patienten mit einer akuten Leukämie, bei denen nach allogener SZT ein hämatologisches Rezidiv aufgetreten ist, zeigen, dass die Prognose in dieser Situation sehr ungünstig ist und sich trotz verschiedener Anstrengungen in den letzten Jahren keine wesentliche Verbesserung der Therapieergebnisse erreichen ließ.

In der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden Patienten, bei denen ein molekulares Rezidiv vorliegt, angezeigt z.B. durch ein Wiederanstiegen der minimalen Resterkrankung oder durch einen progressiven gemischten Chimärismus, also die kontinuierliche Zunahme der Spenderhämatopoese im Knochenmark und/oder Blut des Empfängers. Dabei liegt der Vorteil gegenüber Patienten mit einem hämatologischen Rezidiv in einem besseren Therapieansprechen mit Aussicht auf bessere Langzeitergebnisse.<sup>37, 40, 113-115</sup>

Sowohl bei der AML als auch bei der ALL werden hierzu zahlreiche Ansätze eingesetzt, die teils unterschiedliche Techniken benutzen.<sup>34-37, 116</sup> Hierzu zählen die Durchflusszytometrie, welche bei 90 % aller Patienten mit AML eingesetzt werden kann, da hier ein leukämieassoziierter Immunphänotyp (LAIP) identifiziert werden kann.<sup>36, 37, 116</sup> In gleicher Weise kann es mit PCR gelingen ein leukämiespezifisches Transkript, z. B. ein Transfusionsgen wie BCR-ABL, eine Mutation oder eine Genüberexpression zu identifizieren.<sup>34, 37, 116</sup> Wie bei der Durchflusszytometrie besteht neben dem qualitativen Nachweis auch die Möglichkeit der Quantifizierung, z.B. mittels *real-time* PCR, mit hoher Sensitivität und Spezifität.<sup>35, 37, 116</sup> Zum Standardverlaufsbeurteilung nach allogener SZT

gehört zudem die Chimärismusanalyse, die der Quantifizierung von Spender- und Empfängerhämatopoese im Empfängerblut oder -knochenmark dient.<sup>37, 116</sup> Gleiches gilt für konventionelle und molekularzytogenetische Untersuchungen, z.B. mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).<sup>37, 116</sup>

Aus dem frühzeitigen Erkennen eines molekularen Rezidivs durch eben beschriebene Methoden lassen sich präemptive Therapiestrategien ableiten. Dazu zählen frühes Absetzen oder Modulation der Immunsuppression sowie pharmakologische Intervention zur Aktivierung eines GvL-Effektes, der präemptive Einsatz von DLI und die Gabe von zielgerichteten Therapeutika oder Antikörpern, welche jedoch den Nachweis einer geeigneten Target Läsion voraussetzt. Auf einige dieser hoffnungsträchtigen Errungenschaften soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

Dominietto *et al.* zeigten in einer retrospektiven Untersuchung zur Effektivität der präemptiven DLI-Gabe in einer Gruppe von 80 Patienten mit akuter Leukämie nach allogener SZT, dass die DLI-Gabe bei MRD positiven Patienten das Risiko eines hämatologischen Rezidivs auf 6 % senken kann im Vergleich zu 63 % bei MRD-positiven Patienten ohne DLI-Gabe.<sup>117</sup>

In einer prospektiven Untersuchung erwies die präemptive Gabe von DLI nach allogener SZT bei akuten Leukämien eine 2,3-fache Reduktion des Rezidivrisikos bei MRD-positivem Verlauf im Vergleich zu einem MRD-negativem Verlauf.<sup>118</sup>

In einer Untersuchung zur AML mit der Transloaktion t(8;21) und der daraus resultierendes Nachweisbarkeit des RUNX1-RUNX1T1 Rearrangements führte dies neben der Senkung des Rezidivrisikos zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des erkrankungsfreien Intervalls.<sup>119</sup>

Besonders bei der ALL konnte gezeigt werden, dass das Erreichen von MRD-Negativität nach allogener SZT eine besondere Bedeutung hinsichtlich des Gesamtüberlebens hat, da auch ein sehr niedriges MRD-Niveau mit einer hohen Rezidivrate einhergeht.<sup>40, 120</sup>

Ein weiterer besonderer Aspekt hierbei ist zudem, dass es sich für MRD-Marker, welche pharmakologisch beeinflussbar sind anbietet, zielgerichtete Therapie gezielt einzusetzen. Hierzu zählen z.B. die FLT3-ITD Mutation bei der AML und die BCR/ABL Translokation bei der ALL. Erste klinische Daten haben gezeigt, dass sich durch Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren, z.B. Sorafenib bei der FLT3-ITD bzw. Imatinib bei der

BCR/ABL-positiven ALL, zu einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch Senkung der Rezidivrate erreichen lässt.<sup>121, 122</sup>

Ob die prophylaktische Gabe gegenüber der präemptiven Gabe vorteilhaft ist bzw. die Entwicklung einer cGvHD sich zusätzlich positiv im Sinne der Senkung der Rezidivrate auswirkt ist Gegenstand weitergehender Untersuchungen. Ein Problem bei langfristiger und auch prophylaktischer Anwendung eines TKI wie Imatinib, besonders bei rezidivierter Philadelphia-positiver ALL, besteht in der Entwicklung von Resistenz durch Mutation der Kinasedomäne.<sup>123, 124</sup> Patienten, bei denen Imatinib aufgrund dessen nicht mehr ausreichend wirksam ist, können dann TKIs der neueren Generation wie Nilotinib, Dasatinib oder Ponatinib erhalten, da diese zum Teil andere Domänen nutzen und damit weiterhin wirksam sein können.<sup>125-127</sup>

Ein weiterer therapeutischer Fortschritt für die Behandlung der rezidivierten ALL besteht in der Etablierung neuer zellulärer Therapieansätze. Diese sollen sich durch ihre im hohen Maße spezifische Wirkungsweise und ihre ausgeprägte antileukämische Potenz auszeichnen.<sup>128</sup>

Zum einen umfassen diese die chimären Antigenrezeptor modifizierten T-Zellen (CAR-T), also T-Zellen, die bestimmte Oberflächenantigene von entarteten Zellen, bei der ALL das CD19, erkennen und vernichten können. Erste klinische Daten aus Fallserien (Phase I/II-Studien) haben Remissionsraten weit über 50 % für Patienten mit Rezidiv lymphatischer Neoplasien inklusive ALL nach allogener SZT gezeigt.<sup>129-132</sup>

Zum anderen den bispezifischen Antikörper Blinatumomab, welcher über zwei Bindungsstellen verfügt: CD3 bindet an T-Zellen und CD19 an B-Zellen, um beide in unmittelbare Nähe zu bringen und die T-Zellen für die Zerstörung maligner B-Zellen zu aktivieren.<sup>133</sup> Eine sichere Anwendung dieser Substanz konnte u.a. für ALL-Patienten gezeigt werden.<sup>134, 135</sup>

Derartige Ansätze für die AML sind Mangels spezifischer Zielantigene noch nicht etabliert. Jedoch liegen erste Daten von 5-Azacytidin mit therapeutischer Relevanz vor, welches bereits zur primären Therapie von Patienten mit MDS und AML eingesetzt wird.<sup>136, 137</sup> Neben der direkten Wirkung auf den maligne Zellklon, scheinen sich auch die immunmodulatorischen Effekte dieser Substanz positiv auf das Gesamt- bzw. das erkrankungsfreie Überleben auswirken zu können.

So wurde gezeigt, dass die präemptive Gabe von 5-Azacytidin bei Hochrisikopatienten mit AML oder MDS nach allogener SZT und zur Abwehr eines drohenden Rezidives bei Patienten mit positiver MRD oder bei Vorliegen eines progressiven gemischten Chimärismus erfolgreich eingesetzt werden kann.<sup>138</sup> Dieser Effekt bestätigte sich auch bei kombinierter Gabe von 5-Azacytidin und DLI.<sup>139</sup> Ein weiterführender Aspekt hierbei könnte der Einsatz solcher zielgerichteter Therapeutika als prophylaktischer Therapieansatz für Patienten mit AML nach allogener SZT sein.<sup>140</sup>

## 5.5 Limitationen und Resümee

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit muss zunächst beachtet werden, dass es sich um eine retrospektive, nicht-randomisierte Untersuchung handelt. Zudem wurden die Daten unizentrisch erhoben, was zu einer Verzerrung (*Bias*) durch institutionell bevorzugte bzw. individuelle Präferenzen bei der Wahl der Behandlungsstrategien führen kann. Zudem ist zu bemerken, dass das für die Auswertung zur Verfügung stehende Patientenkollektiv mit 163 Probanden relativ klein ist. Dies führt insbesondere zu einer eingeschränkten Verallgemeinerbarkeit der erhobenen Daten. Aber auch schwache Tendenzen, die nur in großen Kohorten eine statistische Signifikanz erreichen, bleiben so unentdeckt (vgl. Kapitel 5.1). Zahlenmäßig größere Analysen, wie etwa Auswertungen von Registerdaten z.B. des DRST (Deutsches Register für Stammzelltransplantation) oder der EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), sollten hingegen dazu geeignet sein, hier konkretere Aussagen zu machen. Dadurch, wie auch durch *Matched pair*-Analysen, sollte es möglich sein, den prinzipiell allen retrospektiven Analysen anhaftenden *Bias* hinsichtlich Patientencharakteristika sowie zentrumsspezifische Effekte zu reduzieren. Nicht zuletzt macht das Erheben von Daten über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren - durch Weiterentwicklung von Therapieregimen und supportiven Behandlungsmethoden - die Daten einschränkend vergleichbar. Auch das Zusammenfassen von Patienten mit AML und ALL schränkt die Vergleichbarkeit der in dieser Arbeit erhobenen Daten mit denen anderer Gruppen ein. Die bisher verfügbaren Arbeiten zu der hier im Fokus stehenden Thematik umfassen zumeist Patienten, die entweder an einer AML oder einer ALL erkrankt sind.

Dennoch spiegelt diese Arbeit aufgrund der sehr weit gewählten Einschlusskriterien den klinischen Alltag realistisch wieder. Das schlechte Überleben nach Rezidiv einer akuten Leukämie findet auch in dieser Arbeit Bestätigung. Ebenso das Ausbleiben einer eindeutigen

Verbesserung der bis dato etablierten therapeutischen Möglichkeiten mit langfristiger Aussicht auf Heilung in einer solchen Situation. Weiterer Bedarf liegt in der Identifizierung von Risikofaktoren, um die Wahl der optimalen Therapie zu erleichtern und um sich ggf. beeinflussbare Faktoren zu Nutze zu machen. Dabei unterstützten die Ergebnisse dieser Arbeit die Wichtigkeit eines erneuten intensiven Therapieansatzes sowohl durch die Gabe von DLI als auch der Durchführung einer zweiten allogenen SZT, aufgrund statistisch signifikant besserer Überlebensdaten.

Für die Zukunft scheint die Entwicklung und Etablierung neuer Therapiemodalitäten für Patienten mit Rezidiv einer akuten Leukämie nach allogener SZT von besonderem Interesse. Neben der Optimierung von DLI-Gabe stehen alternative immunbasierte Therapieverfahren im Fokus. Diese umfassen sowohl die Gabe von spezifischen Antikörpern als auch T-Zell-basierte Therapieverfahren. Um eine solche Therapie möglichst frühzeitig greifen lassen zu können, darf auf die routinemäßige Ermittlung der MRD und des Chimärismus nicht verzichtet werden.

## Literaturverzeichnis

1. Vardiman, J. W.; Thiele, J.; Arber, D. A.; Brunning, R. D.; Borowitz, M. J.; Porwit, A.; Harris, N. L.; Le Beau, M. M.; Hellström-Lindberg, E.; Tefferi, A.; Bloomfield, C. D., The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **2009**, *114* (5), 937-51.
2. Arber, D. A.; Orazi, A.; Hasserjian, R.; Thiele, J.; Borowitz, M. J.; Le Beau, M. M.; Bloomfield, C. D.; Cazzola, M.; Vardiman, J. W., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* **2016**, *127* (20), 2391-405.
3. Béné, M. C.; Porwit, A., Acute leukemias of ambiguous lineage. *Semin Diagn Pathol* **2012**, *29* (1), 12-8.
4. Döhner, H.; Estey, E. H.; Amadori, S.; Appelbaum, F. R.; Büchner, T.; Burnett, A. K.; Dombret, H.; Fenaux, P.; Grimwade, D.; Larson, R. A.; Lo-Coco, F.; Naoe, T.; Niederwieser, D.; Ossenkoppele, G. J.; Sanz, M. A.; Sierra, J.; Tallman, M. S.; Löwenberg, B.; Bloomfield, C. D.; LeukemiaNet, E., Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **2010**, *115* (3), 453-74.
5. al, N. G. e. Akute Lymphatische Leukämie *Leitlinie der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.* [Online], 2012.
6. [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de).
7. Rowley, J. D.; Olney, H. J., International workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: overview report. *Genes Chromosomes Cancer* **2002**, *33* (4), 331-45.
8. Takeyama, K.; Seto, M.; Uike, N.; Hamajima, N.; Ino, T.; Mikuni, C.; Kobayashi, T.; Maruta, A.; Muto, Y.; Maseki, N.; Sakamaki, H.; Saitoh, H.; Shimoyama, M.; Ueda, R., Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. *Int J Hematol* **2000**, *71* (2), 144-52.
9. Weinberg, O. K.; Seetharam, M.; Ren, L.; Seo, K.; Ma, L.; Merker, J. D.; Gotlib, J.; Zehnder, J. L.; Arber, D. A., Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood* **2009**, *113* (9), 1906-8.
10. Bennett, J. M.; Catovsky, D.; Daniel, M. T.; Flandrin, G.; Galton, D. A.; Gralnick, H. R.; Sultan, C., Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* **1985**, *103* (4), 620-5.
11. Mrózek, K.; Heerema, N. A.; Bloomfield, C. D., Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* **2004**, *18* (2), 115-36.
12. Kühnl, A.; Grimwade, D., Molecular markers in acute myeloid leukaemia. *Int J Hematol* **2012**, *96* (2), 153-63.
13. Grimwade, D.; Hills, R. K.; Moorman, A. V.; Walker, H.; Chatters, S.; Goldstone, A. H.; Wheatley, K.; Harrison, C. J.; Burnett, A. K.; Group, N. C. R. I. A. L. W., Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult

patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* **2010**, *116* (3), 354-65.

14. Mrózek, K.; Heinonen, K.; de la Chapelle, A.; Bloomfield, C. D., Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* **1997**, *24* (1), 17-31.

15. Slovak, M. L.; Kopecky, K. J.; Cassileth, P. A.; Harrington, D. H.; Theil, K. S.; Mohamed, A.; Paietta, E.; Willman, C. L.; Head, D. R.; Rowe, J. M.; Forman, S. J.; Appelbaum, F. R., Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* **2000**, *96* (13), 4075-83.

16. Appelbaum, F. R.; Gundacker, H.; Head, D. R.; Slovak, M. L.; Willman, C. L.; Godwin, J. E.; Anderson, J. E.; Petersdorf, S. H., Age and acute myeloid leukemia. *Blood* **2006**, *107* (9), 3481-5.

17. Sorrow, M.; Storer, B.; Sandmaier, B. M.; Maloney, D. G.; Chauncey, T. R.; Langston, A.; Maziarz, R. T.; Pulsipher, M.; McSweeney, P. A.; Storb, R., Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* **2008**, *112* (9), 1992-2001.

18. Giles, F. J.; Borthakur, G.; Ravandi, F.; Faderl, S.; Verstovsek, S.; Thomas, D.; Wierda, W.; Ferrajoli, A.; Kornblau, S.; Pierce, S.; Albitar, M.; Cortes, J.; Kantarjian, H., The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* **2007**, *136* (4), 624-7.

19. Kern, W.; Haferlach, T.; Schoch, C.; Löffler, H.; Gassmann, W.; Heinecke, A.; Sauerland, M. C.; Berdel, W.; Büchner, T.; Hiddemann, W., Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood* **2003**, *101* (1), 64-70.

20. Sekeres, M. A.; Elson, P.; Kalaycio, M. E.; Advani, A. S.; Copelan, E. A.; Faderl, S.; Kantarjian, H. M.; Estey, E., Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* **2009**, *113* (1), 28-36.

21. Singhal, S.; Powles, R.; Henslee-Downey, P. J.; Chiang, K. Y.; Treleaven, J.; Godder, K.; Kulkarni, S.; van Rhee, F.; Sirohi, B.; Pinkerton, C. R.; Meller, S.; Mehta, J., Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* **2002**, *29* (4), 291-5.

22. Fung, H. C.; Stein, A.; Slovak, M.; O'donnell, M. R.; Snyder, D. S.; Cohen, S.; Smith, D.; Krishnan, A.; Spielberger, R.; Bhatia, R.; Bhatia, S.; Falk, P.; Molina, A.; Nademanee, A.; Parker, P.; Rodriguez, R.; Rosenthal, J.; Sweetman, R.; Kogut, N.; Sahebi, F.; Popplewell, L.; Vora, N.; Somlo, G.; Margolin, K.; Chow, W.; Smith, E.; Forman, S. J., A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* **2003**, *9* (12), 766-71.

23. Cornelissen, J. J.; van Putten, W. L.; Verdonck, L. F.; Theobald, M.; Jacky, E.; Daenen, S. M.; van Marwijk Kooy, M.; Wijermans, P.; Schouten, H.; Huijgens, P. C.; van der Lelie, H.; Fey, M.; Ferrant, A.; Maertens, J.; Gratwohl, A.; Lowenberg, B., Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* **2007**, *109* (9), 3658-66.

24. Cornelissen, J. J.; Versluis, J.; Passweg, J. R.; van Putten, W. L.; Manz, M. G.; Maertens, J.; Beverloo, H. B.; Valk, P. J.; van Marwijk Kooy, M.; Wijermans, P. W.; Schaafsma, M. R.; Biemond, B. J.; Vekemans, M. C.; Breems, D. A.; Verdonck, L. F.; Fey, M. F.; Jongen-Lavrencic, M.; Janssen, J. J.; Huls, G.; Kuball, J.; Pabst, T.; Graux, C.; Schouten, H. C.; Gratwohl, A.; Vellenga, E.; Ossenkoppele, G.; Löwenberg, B., Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years. *Leukemia* **2015**, *29* (5), 1041-50.
25. Yanada, M.; Matsuo, K.; Emi, N.; Naoe, T., Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* **2005**, *103* (8), 1652-8.
26. Koreth, J.; Schlenk, R.; Kopecky, K. J.; Honda, S.; Sierra, J.; Djulbegovic, B. J.; Wadleigh, M.; DeAngelo, D. J.; Stone, R. M.; Sakamaki, H.; Appelbaum, F. R.; Döhner, H.; Antin, J. H.; Soiffer, R. J.; Cutler, C., Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* **2009**, *301* (22), 2349-61.
27. Sanz, M. A.; Grimwade, D.; Tallman, M. S.; Lowenberg, B.; Fenaux, P.; Estey, E. H.; Naoe, T.; Lengfelder, E.; Büchner, T.; Döhner, H.; Burnett, A. K.; Lo-Coco, F., Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **2009**, *113* (9), 1875-91.
28. SOUTHAM, C. M.; CRAVER, L. F.; DARGEON, H. W.; BURCHENAL, J. H., A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer* **1951**, *4* (1), 39-59.
29. Harousseau, J. L.; Martinelli, G.; Jedrzejczak, W. W.; Brandwein, J. M.; Bordessoule, D.; Masszi, T.; Ossenkoppele, G. J.; Alexeeva, J. A.; Beutel, G.; Maertens, J.; Vidriales, M. B.; Dombret, H.; Thomas, X.; Burnett, A. K.; Robak, T.; Khuageva, N. K.; Golenkov, A. K.; Tothova, E.; Mollgard, L.; Park, Y. C.; Bessems, A.; De Porre, P.; Howes, A. J.; Investigators, F.-A.-. A randomized phase 3 study of tipifarnib compared with best supportive care, including hydroxyurea, in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients 70 years or older. *Blood* **2009**, *114* (6), 1166-73.
30. Crowther, D.; Bateman, C. J.; Vartan, C. P.; Whitehouse, J. M.; Malpas, J. S.; Fairley, G. H.; Scott, R. B., Combination chemotherapy using L-asparaginase, daunorubicin, and cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukaemia. *Br Med J* **1970**, *4* (5734), 513-7.
31. Burnett, A.; Wetzler, M.; Löwenberg, B., Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **2011**, *29* (5), 487-94.
32. Gökbuget, N.; Hoelzer, D., Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* **2009**, *46* (1), 64-75.
33. Bene, M. C.; Castoldi, G.; Knapp, W.; Ludwig, W. D.; Matutes, E.; Orfao, A.; van't Veer, M. B., Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* **1995**, *9* (10), 1783-6.
34. Brüggemann, M.; Schrauder, A.; Raff, T.; Pfeifer, H.; Dworzak, M.; Ottmann, O. G.; Asnafi, V.; Baruchel, A.; Bassan, R.; Benoit, Y.; Biondi, A.; Cavé, H.; Dombret, H.; Fielding, A. K.; Foà, R.; Gökbuget, N.; Goldstone, A. H.; Goulden, N.; Henze, G.; Hoelzer, D.; Janka-Schaub, G. E.; Macintyre, E. A.; Pieters, R.; Rambaldi, A.; Ribera, J. M.; Schmiegelow, K.; Spinelli, O.; Stary, J.; von Stackelberg, A.; Kneba, M.; Schrappe, M.; van Dongen, J. J.; (EWALL), E. W. G. f. A. A. L. L.; (I-BFM-SG), I. B.-F.-M. S. G., Standardized MRD quantification



in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* **2010**, *24* (3), 521-35.

35. van der Velden, V. H.; Cazzaniga, G.; Schrauder, A.; Hancock, J.; Bader, P.; Panzer-Grumayer, E. R.; Flohr, T.; Sutton, R.; Cave, H.; Madsen, H. O.; Cayuela, J. M.; Trka, J.; Eckert, C.; Foroni, L.; Zur Stadt, U.; Beldjord, K.; Raff, T.; van der Schoot, C. E.; van Dongen, J. J.; (ESG-MRD-ALL), E. S. G. o. M. d. i. A., Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* **2007**, *21* (4), 604-11.

36. Lee, D.; Grigoriadis, G.; Westerman, D., The role of multiparametric flow cytometry in the detection of minimal residual disease in acute leukaemia. *Pathology* **2015**, *47* (7), 609-21.

37. Kröger, N.; Miyamura, K.; Bishop, M. R., Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **2011**, *17* (1 Suppl), S94-100.

38. Campana, D., Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2010**, *2010*, 7-12.

39. Bassan, R.; Spinelli, O.; Oldani, E.; Intermesoli, T.; Tosi, M.; Peruta, B.; Rossi, G.; Borlenghi, E.; Pogliani, E. M.; Terruzzi, E.; Fabris, P.; Cassibba, V.; Lambertenghi-Deliliers, G.; Cortelezzi, A.; Bosi, A.; Gianfaldoni, G.; Ciceri, F.; Bernardi, M.; Gallamini, A.; Mattei, D.; Di Bona, E.; Romani, C.; Scattolin, A. M.; Barbui, T.; Rambaldi, A., Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* **2009**, *113* (18), 4153-62.

40. Brüggemann, M.; Raff, T.; Flohr, T.; Gökbüget, N.; Nakao, M.; Droese, J.; Lüschen, S.; Pott, C.; Ritgen, M.; Scheuring, U.; Horst, H. A.; Thiel, E.; Hoelzer, D.; Bartram, C. R.; Kneba, M.; Leukemia, G. M. S. G. f. A. A. L., Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **2006**, *107* (3), 1116-23.

41. Takeuchi, J.; Kyo, T.; Naito, K.; Sao, H.; Takahashi, M.; Miyawaki, S.; Kuriyama, K.; Ohtake, S.; Yagasaki, F.; Murakami, H.; Asou, N.; Ino, T.; Okamoto, T.; Usui, N.; Nishimura, M.; Shinagawa, K.; Fukushima, T.; Taguchi, H.; Morii, T.; Mizuta, S.; Akiyama, H.; Nakamura, Y.; Ohshima, T.; Ohno, R., Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* **2002**, *16* (7), 1259-66.

42. Kantarjian, H.; Thomas, D.; O'Brien, S.; Cortes, J.; Giles, F.; Jeha, S.; Bueso-Ramos, C. E.; Pierce, S.; Shan, J.; Koller, C.; Beran, M.; Keating, M.; Freireich, E. J., Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* **2004**, *101* (12), 2788-801.

43. Annino, L.; Vegna, M. L.; Camera, A.; Specchia, G.; Visani, G.; Fioritoni, G.; Ferrara, F.; Peta, A.; Ciolli, S.; Deplano, W.; Fabbiano, F.; Sica, S.; Di Raimondo, F.; Cascavilla, N.; Tabilio, A.; Leoni, P.; Invernizzi, R.; Baccarani, M.; Rotoli, B.; Amadori, S.; Mandelli, F.; Group, G., Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* **2002**, *99* (3), 863-71.

44. Rowe, J. M.; Buck, G.; Burnett, A. K.; Chopra, R.; Wiernik, P. H.; Richards, S. M.; Lazarus, H. M.; Franklin, I. M.; Litzow, M. R.; Ciobanu, N.; Prentice, H. G.; Durrant, J.; Tallman, M. S.; Goldstone, A. H.; ECOG; Party, M. N. A. L. W., Induction therapy for adults

with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* **2005**, *106* (12), 3760-7.

45. Larson, R. A.; Dodge, R. K.; Linker, C. A.; Stone, R. M.; Powell, B. L.; Lee, E. J.; Schulman, P.; Davey, F. R.; Frankel, S. R.; Bloomfield, C. D.; George, S. L.; Schiffer, C. A., A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* **1998**, *92* (5), 1556-64.

46. Gökbüget, N.; Hoelzer, D., Novel antibody-based therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* **2006**, *19* (4), 701-13.

47. Thomas, D. A.; O'Brien, S.; Jorgensen, J. L.; Cortes, J.; Faderl, S.; Garcia-Manero, G.; Verstovsek, S.; Koller, C.; Pierce, S.; Huh, Y.; Wierda, W.; Keating, M. J.; Kantarjian, H. M., Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **2009**, *113* (25), 6330-7.

48. Bassan, R.; Rossi, G.; Pogliani, E. M.; Di Bona, E.; Angelucci, E.; Cavattoni, I.; Lambertenghi-Delilieri, G.; Mannelli, F.; Levis, A.; Ciceri, F.; Mattei, D.; Borlenghi, E.; Terruzzi, E.; Borghero, C.; Romani, C.; Spinelli, O.; Tosi, M.; Oldani, E.; Intermesoli, T.; Rambaldi, A., Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* **2010**, *28* (22), 3644-52.

49. Pui, C. H.; Robison, L. L.; Look, A. T., Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **2008**, *371* (9617), 1030-43.

50. Bassan, R.; Pogliani, E.; Casula, P.; Rossi, G.; Fabris, P.; Morandi, S.; Lambertenghi-Delilieri, G.; Vespignani, M.; Lerede, T.; Rambaldi, A.; Borleri, G.; Spedini, P.; Cortelezzi, A.; Izzi, T.; Coser, P.; Broccia, G.; Corneo, G.; Barbui, T., Risk-oriented postremission strategies in adult acute lymphoblastic leukemia: prospective confirmation of anthracycline activity in standard-risk class and role of hematopoietic stem cell transplants in high-risk groups. *Hematol J* **2001**, *2* (2), 117-26.

51. Ribera, J. M.; Oriol, A.; Bethencourt, C.; Parody, R.; Hernández-Rivas, J. M.; Moreno, M. J.; del Potro, E.; Torm, M.; Rivas, C.; Besalduch, J.; Sanz, M. A.; Ortega, J. J.; PETHEMA Group, S. a., Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* **2005**, *90* (10), 1346-56.

52. Lazarus, H. M.; Richards, S. M.; Chopra, R.; Litzow, M. R.; Burnett, A. K.; Wiernik, P. H.; Franklin, I. M.; Tallman, M. S.; Cook, L.; Buck, G.; Durrant, I. J.; Rowe, J. M.; Goldstone, A. H.; Group, M. R. C. M. N. C. R. I. N. A. L. W. P. o. t. U. K. a. t. E. C. O., Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* **2006**, *108* (2), 465-72.

53. Spyridonidis, A.; Labopin, M.; Schmid, C.; Volin, L.; Yakoub-Agha, I.; Stadler, M.; Milpied, N.; Socie, G.; Browne, P.; Lenhoff, S.; Sanz, M. A.; Aljurf, M.; Mohty, M.; Rocha, V.; Party, I. S. o. A. L. W., Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia* **2012**, *26* (6), 1211-7.

54. Passweg, J. R.; Baldomero, H.; Bader, P.; Bonini, C.; Cesaro, S.; Dreger, P.; Duarte, R. F.; Dufour, C.; Falkenburg, J. H.; Farge-Bancel, D.; Gennery, A.; Kröger, N.; Lanza, F.; Nagler, A.; Sureda, A.; Mohty, M., Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of

alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant* **2015**, *50* (4), 476-82.

55. Bornhäuser, M.; Kienast, J.; Trenschele, R.; Burchert, A.; Hegenbart, U.; Stadler, M.; Baurmann, H.; Schäfer-Eckart, K.; Holler, E.; Kröger, N.; Schmid, C.; Einsele, H.; Kiehl, M. G.; Hiddemann, W.; Schwerdtfeger, R.; Buchholz, S.; Dreger, P.; Neubauer, A.; Berdel, W. E.; Ehninger, G.; Beelen, D. W.; Schetelig, J.; Stelljes, M., 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. *Lancet Oncol* **2012**, *13* (10), 1035-44.

56. Horwitz, M. E., Reduced intensity versus myeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome and acute lymphoid leukemia. *Curr Opin Oncol* **2011**, *23* (2), 197-202.

57. Gyurkocza, B.; Sandmaier, B. M., Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* **2014**, *124* (3), 344-53.

58. Prof. Dr. Dietrich W. Beelen, P. D. J. M., et. al *Jahresbericht 2013 der DRST - Deutsches Register für Stammzelltransplantationen*; 2013.

59. Anasetti, C.; Hansen, J. A., Effect of HLA incompatibility in marrow transplantation from unrelated and HLA-mismatched related donors. *Transfus Sci* **1994**, *15* (3), 221-30.

60. Hasegawa, W.; Lipton, J. H.; Messner, H. A.; Jamal, H.; Yi, Q. L.; Daly, A. S.; Kotchetkova, N.; Kiss, T. L., Influence of one human leukocyte antigen mismatch on outcome of allogeneic bone marrow transplantation from related donors. *Hematology* **2003**, *8* (1), 27-33.

61. Lee, S. J.; Klein, J.; Haagenson, M.; Baxter-Lowe, L. A.; Confer, D. L.; Eapen, M.; Fernandez-Vina, M.; Flomenberg, N.; Horowitz, M.; Hurley, C. K.; Noreen, H.; Oudshoorn, M.; Petersdorf, E.; Setterholm, M.; Spellman, S.; Weisdorf, D.; Williams, T. M.; Anasetti, C., High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* **2007**, *110* (13), 4576-83.

62. Carreras, E.; Diaz-Ricart, M., The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* **2011**, *46* (12), 1495-502.

63. Carreras, E.; Fernández-Avilés, F.; Silva, L.; Guerrero, M.; Fernández de Larrea, C.; Martínez, C.; Rosiñol, L.; Lozano, M.; Marín, P.; Rovira, M., Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplant* **2010**, *45* (9), 1417-22.

64. Coppell, J. A.; Richardson, P. G.; Soiffer, R.; Martin, P. L.; Kernan, N. A.; Chen, A.; Guinan, E.; Vogelsang, G.; Krishnan, A.; Giralt, S.; Revta, C.; Carreau, N. A.; Iacobelli, M.; Carreras, E.; Ruutu, T.; Barbui, T.; Antin, J. H.; Niederwieser, D., Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* **2010**, *16* (2), 157-68.

65. Panoskaltis-Mortari, A.; Griese, M.; Madtes, D. K.; Belperio, J. A.; Haddad, I. Y.; Folz, R. J.; Cooke, K. R.; Syndrome, A. T. S. C. o. I. P., An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **2011**, *183* (9), 1262-79.

66. Rizzo, J. D.; Wingard, J. R.; Tichelli, A.; Lee, S. J.; Van Lint, M. T.; Burns, L. J.; Davies, S. M.; Ferrara, J. L.; Socié, G., Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow

Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant* **2006**, *37* (3), 249-61.

67. Savani, B. N.; Griffith, M. L.; Jagasia, S.; Lee, S. J., How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **2011**, *117* (11), 3002-9.

68. Gratwohl, A.; Brand, R.; Frassoni, F.; Rocha, V.; Niederwieser, D.; Reusser, P.; Einsele, H.; Cordonnier, C.; Parties, A. a. C. L. W.; Transplantation, I. D. W. P. o. t. E. G. f. B. a. M., Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* **2005**, *36* (9), 757-69.

69. Cordonnier, C.; Rovira, M.; Maertens, J.; Olavarria, E.; Faucher, C.; Bilger, K.; Pigneux, A.; Cornely, O. A.; Ullmann, A. J.; Bofarull, R. M.; de la Cámara, R.; Weisser, M.; Liakopoulou, E.; Abecasis, M.; Heussel, C. P.; Pineau, M.; Ljungman, P.; Einsele, H.; group, V. f. S. P. o. I. F. I. i. P. W. A. S. C. T. V. s.; Infectious Diseases Working Party, E. r. G. f. B. a. M. T., Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* **2010**, *95* (10), 1762-8.

70. Gergis, U.; Markey, K.; Greene, J.; Kharfan-Dabaja, M.; Field, T.; Wetzstein, G.; Schell, M. J.; Huang, Y.; Anasetti, C.; Perkins, J., Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GVHD. *Bone Marrow Transplant* **2010**, *45* (4), 662-7.

71. Filipovich, A. H.; Weisdorf, D.; Pavletic, S.; Socie, G.; Wingard, J. R.; Lee, S. J.; Martin, P.; Chien, J.; Przepiorka, D.; Couriel, D.; Cowen, E. W.; Dinndorf, P.; Farrell, A.; Hartzman, R.; Henslee-Downey, J.; Jacobsohn, D.; McDonald, G.; Mittleman, B.; Rizzo, J. D.; Robinson, M.; Schubert, M.; Schultz, K.; Shulman, H.; Turner, M.; Vogelsang, G.; Flowers, M. E., National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **2005**, *11* (12), 945-56.

72. J. Apperley, T. M., Kapitel 13. In *ESH-EBMT Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation*, 2012.

73. Socié, G.; Ritz, J., Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* **2014**, *124* (3), 374-84.

74. Flowers, M. E.; Inamoto, Y.; Carpenter, P. A.; Lee, S. J.; Kiem, H. P.; Petersdorf, E. W.; Pereira, S. E.; Nash, R. A.; Mielcarek, M.; Fero, M. L.; Warren, E. H.; Sanders, J. E.; Storb, R. F.; Appelbaum, F. R.; Storer, B. E.; Martin, P. J., Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* **2011**, *117* (11), 3214-9.

75. Kolb, H. J.; Mittermüller, J.; Clemm, C.; Holler, E.; Ledderose, G.; Brehm, G.; Heim, M.; Wilmanns, W., Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* **1990**, *76* (12), 2462-5.

76. Deol, A.; Lum, L. G., Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev* **2010**, *36* (7), 528-38.

77. Horowitz, M. M.; Gale, R. P.; Sondel, P. M.; Goldman, J. M.; Kersey, J.; Kolb, H. J.; Rimm, A. A.; Ringdén, O.; Rozman, C.; Speck, B., Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* **1990**, *75* (3), 555-62.

78. Bosi, A.; Laszlo, D.; Labopin, M.; Reffeirs, J.; Michallet, M.; Gluckman, E.; Alessandrino, P. E.; Locatelli, F.; Vernant, J. P.; Sierra, J.; Jouet, J. P.; Frassoni, F.; Group, A. L. W. P. o. t. E. B. a. M. T., Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia:

results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* **2001**, *19* (16), 3675-84.

79. Schmid, C.; Labopin, M.; Nagler, A.; Bornhäuser, M.; Finke, J.; Fassas, A.; Volin, L.; Gürman, G.; Maertens, J.; Bordignon, P.; Holler, E.; Ehninger, G.; Polge, E.; Gorin, N. C.; Kolb, H. J.; Rocha, V.; Party, E. A. L. W., 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), 4938-45.

80. Choi, S. J.; Lee, J. H.; Kim, S.; Seol, M.; Lee, Y. S.; Lee, J. S.; Kim, W. K.; Chi, H. S.; Lee, K. H., Treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a high incidence of isolated extramedullary relapse. *Leukemia* **2004**, *18* (11), 1789-97.

81. Porter, D. L.; Collins, R. H.; Hardy, C.; Kernan, N. A.; Drobyski, W. R.; Giralt, S.; Flowers, M. E.; Casper, J.; Leahey, A.; Parker, P.; Mick, R.; Bate-Boyle, B.; King, R.; Antin, J. H., Treatment of relapsed leukemia after unrelated donor marrow transplantation with unrelated donor leukocyte infusions. *Blood* **2000**, *95* (4), 1214-21.

82. Collins, R. H.; Shpilberg, O.; Drobyski, W. R.; Porter, D. L.; Giralt, S.; Champlin, R.; Goodman, S. A.; Wolff, S. N.; Hu, W.; Verfaillie, C.; List, A.; Dalton, W.; Ognoskie, N.; Chetrit, A.; Antin, J. H.; Nemunaitis, J., Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* **1997**, *15* (2), 433-44.

83. Kolb, H. J.; Schattenberg, A.; Goldman, J. M.; Hertenstein, B.; Jacobsen, N.; Arcese, W.; Ljungman, P.; Ferrant, A.; Verdonck, L.; Niederwieser, D.; van Rhee, F.; Mittermueller, J.; de Witte, T.; Holler, E.; Ansari, H.; Leukemia, E. G. f. B. a. M. T. W. P. C., Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* **1995**, *86* (5), 2041-50.

84. Shiobara, S.; Nakao, S.; Ueda, M.; Yamazaki, H.; Takahashi, S.; Asano, S.; Yabe, H.; Kato, S.; Imoto, S.; Maruta, A.; Yoshida, T.; Gondo, H.; Morishima, Y.; Kodera, Y., Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: lower incidence of acute graft-versus-host disease and improved outcome. *Bone Marrow Transplant* **2000**, *26* (7), 769-74.

85. Marks, D. I.; Lush, R.; Cavenagh, J.; Milligan, D. W.; Schey, S.; Parker, A.; Clark, F. J.; Hunt, L.; Yin, J.; Fuller, S.; Vandenberghe, E.; Marsh, J.; Littlewood, T.; Smith, G. M.; Culligan, D.; Hunter, A.; Chopra, R.; Davies, A.; Towlson, K.; Williams, C. D., The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **2002**, *100* (9), 3108-14.

86. Keil, F.; Haas, O. A.; Fritsch, G.; Kalhs, P.; Lechner, K.; Mannhalter, C.; Reiter, E.; Niederwieser, D.; Hoecker, P.; Greinix, H. T., Donor leukocyte infusion for leukemic relapse after allogeneic marrow transplantation: lack of residual donor hematopoiesis predicts aplasia. *Blood* **1997**, *89* (9), 3113-7.

87. Breems, D. A.; Van Putten, W. L.; Huijgens, P. C.; Ossenkoppele, G. J.; Verhoef, G. E.; Verdonck, L. F.; Vellenga, E.; De Greef, G. E.; Jacky, E.; Van der Lelie, J.; Boogaerts, M. A.; Löwenberg, B., Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* **2005**, *23* (9), 1969-78.

88. Fielding, A. K.; Richards, S. M.; Chopra, R.; Lazarus, H. M.; Litzow, M. R.; Buck, G.; Durrant, I. J.; Luger, S. M.; Marks, D. I.; Franklin, I. M.; McMillan, A. K.; Tallman, M. S.; Rowe, J. M.; Goldstone, A. H.; Party, M. R. C. o. t. U. K. A. A. W.; Group, E. C. O., Outcome of 609

adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* **2007**, *109* (3), 944-50.

89. Shaw, B. E.; Mufti, G. J.; Mackinnon, S.; Cavenagh, J. D.; Pearce, R. M.; Towilson, K. E.; Apperley, J. F.; Chakraverty, R.; Craddock, C. F.; Kazmi, M. A.; Littlewood, T. J.; Milligan, D. W.; Pagliuca, A.; Thomson, K. J.; Marks, D. I.; Russell, N. H., Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant* **2008**, *42* (12), 783-9.

90. Burnett, A. K.; Milligan, D.; Prentice, A. G.; Goldstone, A. H.; McMullin, M. F.; Hills, R. K.; Wheatley, K., A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* **2007**, *109* (6), 1114-24.

91. Gratwohl, A., The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* **2012**, *47* (6), 749-56.

92. Armand, P.; Gibson, C. J.; Cutler, C.; Ho, V. T.; Koreth, J.; Alyea, E. P.; Ritz, J.; Sorror, M. L.; Lee, S. J.; Deeg, H. J.; Storer, B. E.; Appelbaum, F. R.; Antin, J. H.; Soiffer, R. J.; Kim, H. T., A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **2012**, *120* (4), 905-13.

93. Büchner, T.; Schlenk, R. F.; Schaich, M.; Döhner, K.; Krahl, R.; Krauter, J.; Heil, G.; Krug, U.; Sauerland, M. C.; Heinecke, A.; Späth, D.; Kramer, M.; Scholl, S.; Berdel, W. E.; Hiddemann, W.; Hoelzer, D.; Hehlmann, R.; Hasford, J.; Hoffmann, V. S.; Döhner, H.; Ehninger, G.; Ganser, A.; Niederwieser, D. W.; Pffirmann, M., Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J Clin Oncol* **2012**, *30* (29), 3604-10.

94. Cornelissen, J. J.; Gratwohl, A.; Schlenk, R. F.; Sierra, J.; Bornhäuser, M.; Juliusson, G.; Ráčil, Z.; Rowe, J. M.; Russell, N.; Mohty, M.; Löwenberg, B.; Socié, G.; Niederwieser, D.; Ossenkoppele, G. J., The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* **2012**, *9* (10), 579-90.

95. Cao, K.; Chopek, M.; Fernández-Viña, M. A., High and intermediate resolution DNA typing systems for class I HLA-A, B, C genes by hybridization with sequence-specific oligonucleotide probes (SSOP). *Rev Immunogenet* **1999**, *1* (2), 177-208.

96. Erlich, H.; Bugawan, T.; Begovich, A. B.; Scharf, S.; Griffith, R.; Saiki, R.; Higuchi, R.; Walsh, P. S., HLA-DR, DQ and DP typing using PCR amplification and immobilized probes. *Eur J Immunogenet* **1991**, *18* (1-2), 33-55.

97. Schmid, C.; Schleuning, M.; Ledderose, G.; Tischer, J.; Kolb, H. J., Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* **2005**, *23* (24), 5675-87.

98. Scrucca, L.; Santucci, A.; Aversa, F., Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* **2007**, *40* (4), 381-7.

99. Scrucca, L.; Santucci, A.; Aversa, F., Regression modeling of competing risk using R: an in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* **2010**, *45* (9), 1388-95.

100. Gray, R. J., A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. In *The Annals of Statistics*, 1988; Vol. 16, pp 1141-1154.

101. Passweg, J. R.; Baldomero, H.; Bader, P.; Bonini, C.; Cesaro, S.; Dreger, P.; Duarte, R. F.; Dufour, C.; Kuball, J.; Farge-Bancel, D.; Gennery, A.; Kröger, N.; Lanza, F.; Nagler, A.;

- Sureda, A.; Mohty, M., Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* **2016**, *51* (6), 786-92.
102. Copelan, E. A., Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* **2006**, *354* (17), 1813-26.
103. Gooley, T. A.; Chien, J. W.; Pergam, S. A.; Hingorani, S.; Sorrow, M. L.; Boeckh, M.; Martin, P. J.; Sandmaier, B. M.; Marr, K. A.; Appelbaum, F. R.; Storb, R.; McDonald, G. B., Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* **2010**, *363* (22), 2091-101.
104. Schmid, C.; Labopin, M.; Nagler, A.; Niederwieser, D.; Castagna, L.; Tabrizi, R.; Stadler, M.; Kuball, J.; Cornelissen, J.; Vorlicek, J.; Socié, G.; Falda, M.; Vindeløv, L.; Ljungman, P.; Jackson, G.; Kröger, N.; Rank, A.; Polge, E.; Rocha, V.; Mohty, M.; (EBMT), A. L. W. P. o. t. E. G. f. B. a. M. T., Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **2012**, *119* (6), 1599-606.
105. Arellano, M. L.; Langston, A.; Winton, E.; Flowers, C. R.; Waller, E. K., Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* **2007**, *13* (1), 116-23.
106. Baron, F.; Labopin, M.; Niederwieser, D.; Vigouroux, S.; Cornelissen, J. J.; Malm, C.; Vindelov, L. L.; Blaise, D.; Janssen, J. J.; Petersen, E.; Socié, G.; Nagler, A.; Rocha, V.; Mohty, M., Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia* **2012**, *26* (12), 2462-8.
107. Valcárcel, D.; Martino, R.; Caballero, D.; Martin, J.; Ferra, C.; Nieto, J. B.; Sampol, A.; Bernal, M. T.; Piñana, J. L.; Vazquez, L.; Ribera, J. M.; Besalduch, J.; Moraleda, J. M.; Carrera, D.; Brunet, M. S.; Perez-Simón, J. A.; Sierra, J., Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol* **2008**, *26* (4), 577-84.
108. Thepot, S.; Zhou, J.; Perrot, A.; Robin, M.; Xhaard, A.; de Latour, R. P.; Ades, L.; Ribaud, P.; Petropoulou, A. D.; Porcher, R.; Socié, G., The graft-versus-leukemia effect is mainly restricted to NIH-defined chronic graft-versus-host disease after reduced intensity conditioning before allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* **2010**, *24* (11), 1852-8.
109. Boyiadzis, M.; Arora, M.; Klein, J. P.; Hassebroek, A.; Hemmer, M.; Urbano-Ispizua, A.; Antin, J. H.; Bolwell, B. J.; Cahn, J. Y.; Cairo, M. S.; Cutler, C. S.; Flowers, M. E.; Gale, R. P.; Herzig, R.; Isola, L. M.; Jacobsohn, D. A.; Jagasia, M. H.; Klumpp, T. R.; Lee, S. J.; Petersdorf, E. W.; Santarone, S.; Spellman, S. R.; Schouten, H. C.; Verdonck, L. F.; Wingard, J. R.; Weisdorf, D. J.; Horowitz, M. M.; Pavletic, S. Z., Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin Cancer Res* **2015**, *21* (9), 2020-8.
110. Weisdorf, D.; Zhang, M. J.; Arora, M.; Horowitz, M. M.; Rizzo, J. D.; Eapen, M., 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), 1727-33.
111. Guilfoyle, R.; Demers, A.; Bredeson, C.; Richardson, E.; Rubinger, M.; Szwajcer, D.; Seftel, M. D., Performance status, but not the hematopoietic cell transplantation

- comorbidity index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplant* **2009**, *43* (2), 133-9.
112. Elsayy, M.; Sorror, M. L., Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **2016**.
113. Bacher, U.; Talano, J. A.; Bishop, M. R., Monitoring and prevention of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* **2012**, *18* (1 Suppl), S62-73.
114. Dominiotto, A., Minimal residual disease markers before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* **2011**, *18* (6), 381-7.
115. Terwey, T. H.; Hemmati, P. G.; Nagy, M.; Pfeifer, H.; Gökbuget, N.; Brüggemann, M.; Le Duc, T. M.; le Coutre, P.; Dörken, B.; Arnold, R., Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* **2014**, *20* (10), 1522-9.
116. Tsigotis, P.; Byrne, M.; Schmid, C.; Baron, F.; Ciceri, F.; Esteve, J.; Gorin, N. C.; Giebel, S.; Mohty, M.; Savani, B. N.; Nagler, A., Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* **2016**.
117. Dominiotto, A.; Pozzi, S.; Miglino, M.; Albarracin, F.; Piaggio, G.; Bertolotti, F.; Grasso, R.; Zupo, S.; Raiola, A. M.; Gobbi, M.; Frassoni, F.; Bacigalupo, A., Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood* **2007**, *109* (11), 5063-4.
118. Yan, C. H.; Liu, D. H.; Liu, K. Y.; Xu, L. P.; Liu, Y. R.; Chen, H.; Han, W.; Wang, Y.; Qin, Y. Z.; Huang, X. J., Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **2012**, *119* (14), 3256-62.
119. Wang, Y.; Wu, D. P.; Liu, Q. F.; Qin, Y. Z.; Wang, J. B.; Xu, L. P.; Liu, Y. R.; Zhu, H. H.; Chen, J.; Dai, M.; Huang, X. J., In adults with t(8;21)AML, posttransplant RUNX1/RUNX1T1-based MRD monitoring, rather than c-KIT mutations, allows further risk stratification. *Blood* **2014**, *124* (12), 1880-6.
120. Raff, T.; Gökbuget, N.; Lüschen, S.; Reutzel, R.; Ritgen, M.; Irmer, S.; Böttcher, S.; Horst, H. A.; Kneba, M.; Hoelzer, D.; Brüggemann, M.; Group, G. S., Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* **2007**, *109* (3), 910-5.
121. Pfeifer, H.; Wassmann, B.; Bethge, W.; Dengler, J.; Bornhäuser, M.; Stadler, M.; Beelen, D.; Vucinic, V.; Burmeister, T.; Stelljes, M.; Faul, C.; Dreger, P.; Kiani, A.; Schäfer-Eckart, K.; Schwerdtfeger, R.; Lange, E.; Kubuschok, B.; Horst, H. A.; Gramatzki, M.; Brück, P.; Serve, H.; Hoelzer, D.; Gökbuget, N.; Ottmann, O. G.; Group, G. S., Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **2013**, *27* (6), 1254-62.
122. Tschan-Plessl, A.; Halter, J. P.; Heim, D.; Medinger, M.; Passweg, J. R.; Gerull, S., Synergistic effect of sorafenib and cGvHD in patients with high-risk FLT3-ITD+AML allows long-term disease control after allogeneic transplantation. *Ann Hematol* **2015**, *94* (11), 1899-905.



123. Pfeifer, H.; Wassmann, B.; Pavlova, A.; Wunderle, L.; Oldenburg, J.; Binckebanck, A.; Lange, T.; Hochhaus, A.; Wystub, S.; Brück, P.; Hoelzer, D.; Ottmann, O. G., Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* **2007**, *110* (2), 727-34.
124. Pfeifer, H.; Lange, T.; Wystub, S.; Wassmann, B.; Maier, J.; Binckebanck, A.; Giagounidis, A.; Stelljes, M.; Schmalzing, M.; Dührsen, U.; Wunderle, L.; Serve, H.; Brück, P.; Schmidt, A.; Hoelzer, D.; Ottmann, O. G., Prevalence and dynamics of bcr-abl kinase domain mutations during imatinib treatment differ in patients with newly diagnosed and recurrent bcr-abl positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **2012**, *26* (7), 1475-81.
125. Ottmann, O.; Dombret, H.; Martinelli, G.; Simonsson, B.; Guilhot, F.; Larson, R. A.; Rege-Cambrin, G.; Radich, J.; Hochhaus, A.; Apanovitch, A. M.; Gollerkeri, A.; Coutre, S., Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* **2007**, *110* (7), 2309-15.
126. Ottmann, O. G.; Larson, R. A.; Kantarjian, H. M.; le Coutre, P. D.; Baccarani, M.; Hochhaus, A.; Kim, D. W.; Fan, X.; Novick, S.; Giles, F. J., Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome--positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **2013**, *27* (6), 1411-3.
127. Cortes, J. E.; Kim, D. W.; Pinilla-Ibarz, J.; le Coutre, P.; Paquette, R.; Chuah, C.; Nicolini, F. E.; Apperley, J. F.; Khoury, H. J.; Talpaz, M.; DiPersio, J.; DeAngelo, D. J.; Abruzzese, E.; Rea, D.; Baccarani, M.; Müller, M. C.; Gambacorti-Passerini, C.; Wong, S.; Lustgarten, S.; Rivera, V. M.; Clackson, T.; Turner, C. D.; Haluska, F. G.; Guilhot, F.; Deininger, M. W.; Hochhaus, A.; Hughes, T.; Goldman, J. M.; Shah, N. P.; Kantarjian, H.; Investigators, P., A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* **2013**, *369* (19), 1783-96.
128. de Lima, M.; Porter, D. L.; Battiwalla, M.; Bishop, M. R.; Giralt, S. A.; Hardy, N. M.; Kröger, N.; Wayne, A. S.; Schmid, C., Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **2014**, *20* (1), 4-13.
129. Kochenderfer, J. N.; Dudley, M. E.; Carpenter, R. O.; Kassim, S. H.; Rose, J. J.; Telford, W. G.; Hakim, F. T.; Halverson, D. C.; Fowler, D. H.; Hardy, N. M.; Mato, A. R.; Hickstein, D. D.; Gea-Banacloche, J. C.; Pavletic, S. Z.; Sportes, C.; Maric, I.; Feldman, S. A.; Hansen, B. G.; Wilder, J. S.; Blacklock-Schuver, B.; Jena, B.; Bishop, M. R.; Gress, R. E.; Rosenberg, S. A., Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **2013**, *122* (25), 4129-39.
130. Brudno, J. N.; Somerville, R. P.; Shi, V.; Rose, J. J.; Halverson, D. C.; Fowler, D. H.; Gea-Banacloche, J. C.; Pavletic, S. Z.; Hickstein, D. D.; Lu, T. L.; Feldman, S. A.; Iwamoto, A. T.; Kurlander, R.; Maric, I.; Goy, A.; Hansen, B. G.; Wilder, J. S.; Blacklock-Schuver, B.; Hakim, F. T.; Rosenberg, S. A.; Gress, R. E.; Kochenderfer, J. N., Allogeneic T Cells That Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol* **2016**, *34* (10), 1112-21.
131. June, C. H., Remote Controlled CARs: Towards a Safer Therapy for Leukemia. *Cancer Immunol Res* **2016**, *4* (8), 643.

132. Maude, S. L.; Teachey, D. T.; Porter, D. L.; Grupp, S. A., CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **2015**, *125* (26), 4017-23.
133. Bargou, R.; Leo, E.; Zugmaier, G.; Klinger, M.; Goebeler, M.; Knop, S.; Noppeney, R.; Viardot, A.; Hess, G.; Schuler, M.; Einsele, H.; Brandl, C.; Wolf, A.; Kirchinger, P.; Klappers, P.; Schmidt, M.; Riethmüller, G.; Reinhardt, C.; Baeuerle, P. A.; Kufer, P., Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science* **2008**, *321* (5891), 974-7.
134. Topp, M. S.; Gökbüget, N.; Stein, A. S.; Zugmaier, G.; O'Brien, S.; Bargou, R. C.; Dombret, H.; Fielding, A. K.; Heffner, L.; Larson, R. A.; Neumann, S.; Foà, R.; Litzow, M.; Ribera, J. M.; Rambaldi, A.; Schiller, G.; Brüggemann, M.; Horst, H. A.; Holland, C.; Jia, C.; Maniar, T.; Huber, B.; Nagorsen, D.; Forman, S. J.; Kantarjian, H. M., Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* **2015**, *16* (1), 57-66.
135. Zugmaier, G.; Gökbüget, N.; Klinger, M.; Viardot, A.; Stelljes, M.; Neumann, S.; Horst, H. A.; Marks, R.; Faul, C.; Diedrich, H.; Reichle, A.; Brüggemann, M.; Holland, C.; Schmidt, M.; Einsele, H.; Bargou, R. C.; Topp, M. S., Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood* **2015**, *126* (24), 2578-84.
136. Schroeder, T.; Fröbel, J.; Cadeddu, R. P.; Czibere, A.; Dienst, A.; Platzbecker, U.; Bug, G.; Uharek, L.; Fenk, R.; Germing, U.; Kröger, N.; Haas, R.; Kobbe, G., Salvage therapy with azacitidine increases regulatory T cells in peripheral blood of patients with AML or MDS and early relapse after allogeneic blood stem cell transplantation. *Leukemia* **2013**, *27* (9), 1910-3.
137. Goodyear, O. C.; Dennis, M.; Jilani, N. Y.; Loke, J.; Siddique, S.; Ryan, G.; Nunnick, J.; Khanum, R.; Raghavan, M.; Cook, M.; Snowden, J. A.; Griffiths, M.; Russell, N.; Yin, J.; Crawley, C.; Cook, G.; Vyas, P.; Moss, P.; Malladi, R.; Craddock, C. F., Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* **2012**, *119* (14), 3361-9.
138. Platzbecker, U.; Wermke, M.; Radke, J.; Oelschlaegel, U.; Seltmann, F.; Kiani, A.; Klut, I. M.; Knoth, H.; Röllig, C.; Schetelig, J.; Mohr, B.; Graehlert, X.; Ehninger, G.; Bornhäuser, M.; Thiede, C., Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* **2012**, *26* (3), 381-9.
139. Schroeder, T.; Rachlis, E.; Bug, G.; Stelljes, M.; Klein, S.; Steckel, N. K.; Wolf, D.; Ringhoffer, M.; Czibere, A.; Nachtkamp, K.; Dienst, A.; Kondakci, M.; Stadler, M.; Platzbecker, U.; Uharek, L.; Luft, T.; Fenk, R.; Germing, U.; Bornhäuser, M.; Kröger, N.; Beelen, D. W.; Haas, R.; Kobbe, G., Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* **2015**, *21* (4), 653-60.
140. de Lima, M.; Giral, S.; Thall, P. F.; de Padua Silva, L.; Jones, R. B.; Komanduri, K.; Braun, T. M.; Nguyen, H. Q.; Champlin, R.; Garcia-Manero, G., 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), 5420-31.

## 6 Anlagen

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefanie Chemnitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Rezidiv akuter Leukämien nach allogener Stammzelltransplantation – Verlauf, Risikofaktoren und Therapieoptionen

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](http://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

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person. Nach vielen Jahren der Arbeit ist es nun an der Zeit, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben. Allen voran Danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Philipp Hemmati, welcher mir in enger Absprache mit der Leiterin der Knochenmarktransplantation Charité - Universitätsmedizin Berlin, Frau Univ.-Prof. Dr. med. Renate Arnold, das Thema zur Verfügung gestellt hat. Dank seines überragenden Fachwissens stand er mir stets mit thematischen und wissenschaftlichen Hinweisen sowie konstruktiven Gesprächen zur Seite. Ich danke ihm als Betreuer, Statistiker, Lektor, Motivator und als Menschen. Ein weiterer Dank geht an die beiden Transplantationskoordinatorinnen Frau Diehl und Frau Uhlenbroch, den Schwestern der Ambulanz und den Angestellten im Archiv für die Möglichkeit der Erhebung der zur Erstellung dieser Promotion notwendigen Daten. Aufreibend waren die letzten Jahre auch für meine Familie und Freunde, die mich in allen Phasen dieser Arbeit in meinem Promotionsvorhaben unterstützt haben. Ihnen gilt mein besonderer Dank.