

**Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie
Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit
Akuter Myeloischer Leukämie oder Myelodysplastischem Syndrom -
Prognostischer Stellenwert zytogenetischer Veränderungen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anthea Elisabeth Schulze-Luckow
aus Lüneburg

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abstrakt (deutsch)	7
Abstract (englisch)	8
1 Einleitung	9
1.1 Allogene Stammzelltransplantation	9
1.2 Konditionierung	9
1.3 Stammzellquellen	10
1.4 Komplikationen der allogenen SZT	11
1.5 Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (GvHD).....	11
1.6 Infektionen.....	13
2 Die Akute Myeloische Leukämie	15
2.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie.....	15
2.2 Pathogenese	15
2.3 Diagnose.....	15
2.4 WHO Klassifikation.....	16
2.5 Genetische Risikoeinteilung	16
2.6 Therapie.....	18
3 Das Myelodysplastische Syndrom	19
3.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie.....	19
3.2 Pathogenese	19
3.3 Diagnose.....	20
3.4 Klassifikation der WHO.....	20
3.5 Prognose	21
3.6 Therapie.....	22
4 Prognostische Bedeutung zytogenetischer Veränderungen und Relevanz	24
des Monosomalen Karyotyps	24
5 Fragestellung und Zielsetzung	27
6 Patienten und Methoden	28
6.1 Patientenkohorte	28
6.2 Dokumentation und Patienten bezogene Daten.....	28

6.3 Patienten	28
6.4 Spezielle Diagnoseverfahren - Zytogenetische und molekulargenetische Methoden	28
6.5 <i>De novo</i> und sekundäre AML.....	29
6.6 Extramedulläre Manifestation der AML.....	30
6.7 Monosomaler Karyotyp (MK).....	30
6.8 Das humane Leukozytenantigen (HLA) System	31
6.9 Akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD).....	31
6.10 Mukositis	33
6.11 Cytomegalie-Virus (CMV).....	33
6.12 Induktionstherapie	34
6.13 Dosis-intensive (myeloablative) und Dosis-reduzierte Konditionierung.....	34
6.14 Therapie-bedingte (-assoziierte) Mortalität (TRM).....	35
6.15 Statistische Analyse	35
6.15.1 Beschreibung der Patientenkohorte	35
6.15.2 Univariate Analyse.....	35
6.15.3 Multivariate Analyse.....	36
7 Ergebnisse	37
7.1 Die Gesamtkohorte	37
7.1.1 AML-Kohorte.....	37
7.1.1.1 Patientencharakteristika.....	37
7.1.1.2 Genetisches Risikoprofil	38
7.1.1.3 Transplantationscharakteristika	39
7.1.2 MDS-Kohorte	42
7.1.2.1 Patientencharakteristika.....	42
7.1.2.2 Risikoeinteilung nach IPSS bzw. WPSS	44
7.1.2.3 Transplantationscharakteristika	45
7.2 Ergebnisse der Stammzelltransplantation	47
7.3 Gesamtüberleben, erkrankungsfreies Überleben und kumulative Inzidenz von Rezidiven und TRM.....	49
7.4 Gesamtkohorte und der Einfluss des Transplantationszeitpunktes	54
7.5 Univariate Untersuchung – Einfluss von Karyotypveränderungen.....	56
7.5.1 Einfluss von Karyotypveränderungen auf das Gesamtüberleben.....	56
7.5.2 Einfluss von Karyotypveränderungen auf das erkrankungsfreie Überleben.....	58

7.5.3 Einfluss von Karyotypveränderungen auf die Rezidivhäufigkeit.....	59
7.5.4 Einfluss von Karyotypveränderungen auf die Therapie-assoziierte Mortalität.....	59
7.6 Uni- und multivariate Untersuchung des MK und SWOG/ECOG mittels Cox Regressionsmodel	61
7.7 Der prognostische Stellenwert des genetischen Risikoprofils im Kontext der Konditionierungstherapie	67
8 Diskussion	73
9 Zusammenfassung	80
Literaturverzeichnis	81
I Lebenslauf.....	92
II Eidesstattliche Versicherung	94
III Publikationsliste.....	95
IV Danksagung.....	96

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute Myeloische Leukämie
APL	Akute Promyelozyten Leukämie
Ara-C	Arabinosid-Cytosin
CB	Cord Blood (Nabeschnurblut)
CBF	Core Binding Factor
CD	Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen)
cDNA	Complementary DNA (komplementäre DNA)
CFU	Colony Forming Unit (Kolonie-formende Einheit)
CFU-GM	Colony Forming Unit - Granulocyte Monocyte (Kolonie-formende Einheit-Granulozyt Monozyt)
CI	Cumulative Incidence (kumulative Inzidenz)
CI-REZ	Cumulative Incidence der Rezidive
CI-TRM	Cumulative Incidence der Therapie-assoziierten Mortalität
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMV	Cytomegalievirus
CN	Cytogenetically Normal (Normaler Karyotyp)
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
DLI	Donor Lymphocyte Infusion (Infusion von Spenderlymphozyten)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBMT	European Bone Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
FAB	French American British (Französisch Amerikanisch Britisch)
FDMR	Female Donor Male Recipient (weiblicher Spender männlicher Empfänger)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor (Granulozyten Kolonie stimulierender Faktor)
GIT	Gastrointestinaltrakt
HLA	Human Leukocyte Antigen (humane Leukozytenantigen)
HSV	Herpes Simplex Virus
IPSS	International Prognostic Scoring System (Internationales Prognosesystem)
IPSS-R	International Prognostic Scoring System Revised (revidiertes Internationales Prognosesystem)
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
KI	Karnofsky Index
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	Myeloablative Conditioning (myeloablative Konditionierung)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS-U	Unklassifiziertes Myelodysplastisches Syndrom
MHC	Major Histocompatibility Complex (Histokompatibilitätskomplex)
MIC	Minimal Intensive Conditioning (Minimal intensive Konditionierung)
MK+	Monosomaler Karyotyp +
MK-	Monosomaler Karyotyp -
MM	Mismatch
MMRD	Mismatched Related Donor (HLA-nicht identer Familienspender)

MMUD	Mismatched Unrelated Donor (HLA-nicht identer Fremdspender)
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MUD	Matched Unrelated Donor (HLA-identer Fremdspender)
MRD	Matched Related Donor (HLA-identer Familienspender)
MRD	Minimal Residual Disease
NCI	National Cancer Institute
PBSC	Peripheral Blood Stem Cell (periphere Blutstammzelle)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Ketten-Reaktion)
RA	Refractory Anemia (refraktäre Anämie)
RAS	Rat Sarcoma (Proto-Onkogen)
RAEB	Refractory Anemia with Excess Blasts (refraktäre Anämie mit Blastenexzess)
RARS	Refractory Anemia with Ring Sideroblasts (refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten)
RCMD	Refractory Anemia with Multilineage Dysplasia (refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie)
RCMD-RS	Refractory Anemia with multilineage Dysplasia - Ring Sideroblasts (refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie - Ringsideroblasten)
RIC	Reduced Intensity Conditioning (Dosis-reduzierte Konditionierung)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
sAML	sekundäre Akute Myeloische Leukämie
sMDS	sekundäres Myelodysplastisches Syndrom
SWOG	South-Western Oncology Group
SZT	Stammzelltransplantation
tAML	Therapie-assoziierte Akute Myeloische Leukämie
tMDS	Therapie-assoziiertes Myelodysplastisches Syndrom
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRAIL	TNF-related Apoptosis Inducing Ligand (TNF-abhängiger Apoptose induzierender Ligand)
VZV	Varizella-Zoster Virus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WPSS	WHO-adapted Scoring System (WHO-adaptiertes Prognosesystem)

Abstrakt (deutsch)

Allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie oder Myelodysplastischem Syndrom – prognostischer Stellenwert zytogenetischer Veränderungen

Einleitung: Genetische Veränderungen gehören zu den wichtigsten Erkrankungs-spezifischen Risikofaktoren bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) oder Myelodysplastischem Syndrom (MDS). In der vorliegenden Arbeit wurde der prognostische Stellenwert der Einteilung des genetischen Risikoprofils anhand der Monosomalen Karyotyp (MK) Klassifikation auf das Ergebnis der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) untersucht und mit der Klassifikation der *South-Western Oncology Group/Eastern-Cooperative Oncology Group* (SWOG/ECOG) verglichen.

Patienten und Methoden: Retrospektiv ausgewertet wurden die Daten von 366 Patienten mit AML oder MDS, die mittels allogener SZT behandelt wurden. Die Analyse des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) und des Erkrankungs-freien Überlebens (*disease-free survival*, DFS) erfolgte nach dem Kaplan-Meier Verfahren. Die Angabe der Häufigkeit von Rezidiven und der Therapie-assoziierten Mortalität (*therapy-related mortality*, TRM) erfolgte als kumulative Inzidenzen. Die uni- und multivariaten Analysen wurden mittels des Cox-Regressions-Modells berechnet.

Ergebnisse: Für die Gesamtkohorte (AML/MDS) ist nach 5 Jahren ein OS von 47% (95% CI: 41-52%) und ein DFS von 46% (95% CI: 41-52%) ermittelt worden. In der AML-Subgruppe lag das 5-Jahres OS bei 45% (95% CI: 37-51%) und das DFS bei 42% (95% CI: 36-48%). Für die MDS-Subgruppe ist ein 5 Jahres-OS von 63% (95% CI: 49-77%) und ein 5 Jahres-DFS von 61% (95% CI: 48-76%) ermittelt worden. In der Gruppe MK– lag nach 5 Jahren das OS bei 37% (95% CI: 27-50%). In der Gruppe MK+ lag das OS 3 und 5 Jahren nach SZT bei 36% (95% CI: 13-46%). In der Gruppe Ungünstig (SWOG/ECOG) lag das OS nach 1 Jahr bei 47% (95% CI: 40-59%) und nach 3 und 5 Jahren bei 34% (95% CI: 26-46%) bzw. 31% (95% CI: 23-43%).

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass das genetische Risikoprofil der Monosomalen Karyotyp Klassifikation geeignet ist, das OS bzw. DFS einzuschätzen. Aber auch die SWOG/ECOG Einteilung stellt ein geeignetes Instrument zur Voraussage des OS und DFS dar. Das Gesamtergebnis in den Untersuchungen der genetischen Risikoprofile (MK und SWOG/ECOG) in den beiden Subgruppen MAC vs. RIC untermauert die prognostische Bedeutung beider genetischer Risikoeinteilungen. Insgesamt zeigt sich jedoch, dass für die Gruppe an Patienten mit AML in CR die MK Klassifikation überlegen sein könnte.

Abstract (englisch)

Allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome - prognostic impact of cytogenetic aberrations

Introduction: The genetic profile is among the strongest disease-specific factors predicting overall outcome. In 2008, the monosomal karyotype classification was established and helped to further sub-divide the heterogeneous group of patients with an unfavorable genetic risk profile. In the present thesis, the prognostic impact of the monosomal karyotype classification was assessed in patients with AML or MDS undergoing allogeneic stem cell transplantation at the Charité University Medical Center and compared to the genetic risk classification of the South-Western Oncology Group/Eastern-Cooperative Oncology Group (SWOG/ECOG).

Patients and Methods: Data from 366 patients with AML or MDS were retrospectively analyzed. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were calculated using the Kaplan-Meier method. Relapse and treatment-related mortality (TRM) are given as cumulative incidences calculated in a competing-risks setting. For multivariate analysis the Cox Proportional Hazard Regression Model was used.

Results: After 5 years OS and DFS were 47% (95% CI: 41-52%) and 46% (95% CI: 41-52%) for the entire AML/MDS-cohort. In the AML-subgroup OS and DFS after 5 years were 45% (95% CI: 37-51%) and 42% (95% CI: 36-48%). For the MDS-subgroup a 5 Year-OS of 63% (95% CI: 49-77%) was found (DFS: 61% (95% CI: 48-76%)). The analysis of the prognostic risk factor monosomal karyotype showed in the group MK— a 5 year-OS of 37% (95% CI: 27-50%). For the group MK+ OS at 3 and 5 years after SCT was 36% (95% CI: 13-46%). In the SWOG/ECOG-group unfavorable OS after 1 year was 47% (95% CI: 40-59%) and after 3 and 5 years it was 34% (95% CI: 26-46%) and 31% (95% CI: 23-43%).

Conclusions: The present results underline the ability of the genetic risk grouping of MK as a suitable instrument to assess OS and DFS. Furthermore, the cytogenetic risk grouping by the SWOG/ECOG system remains a good classification to subdivide AML patients in subgroups with different OS and DFS. The overall results of the analysis of both cytogenetic risk classifications (SWOG/ECOG vs. MK) in the subgroups MAC and RIC support the prognostic impact of both classifications. Overall, for patients with AML in CR the MK classification might be superior to the SWOG/ECOG classification and a better predictor of OS and DFS.

1 Einleitung

1.1 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung zahlreicher benigner und maligner hämatologischer Systemerkrankungen (Copelan, 2006; Passweg 2013). Die häufigsten Indikationen zur allogenen SZT sind die hämatologischen Neoplasien. Hierzu zählen vor allem die akuten und chronischen Leukämien, das Myelodysplastische Syndrom (MDS), die Myeloproliferativen Neoplasien (MPN), die malignen Lymphome und das Multiple Myelom (Baldomero, 2011; Passweg 2012). Aber auch bei primär nicht-malignen Erkrankungen der Hämatopoese, wie der Aplastischen Anämie, den Hämoglobinopathien, den hereditären Immundefektsyndromen sowie angeborenen Stoffwechselerkrankungen, kommt die allogene SZT als eine mögliche Therapieoption in Betracht (Walters, 1996; Lucarelli, 2012).

1.2 Konditionierung

Die Konditionierungstherapie dient der Vorbereitung des Patienten für die angestrebte SZT. Ein Kerngedanke beschreibt die Immunsuppression des Patienten. Diese ist von zentraler Bedeutung, um eine Abstoßung der Spenderzellen durch das Immunsystem des Empfängers zu verhindern. Ein weiterer Aspekt der Konditionierung besteht in der Eradikation residueller maligner Zellen der Grunderkrankung. Ein drittes Kernelement beinhaltet das „Schaffen von Platz“ (*creation of space*) im Knochenmark des Patienten, welches als Voraussetzung für das erfolgreiche Anwachsen des Transplantats diskutiert wird (Santos, 1983; Gratwohl, 2012).

Es existiert eine Vielzahl verschiedener Konditionierungstherapien (Bacigalupo, 2009). Grundsätzlich beinhalten diese die kombinierte Gabe von Chemotherapeutika, z.B. Cyclophosphamid, Busulfan, Etoposid oder Fludarabin, welche, je nach Regime und zu Grunde liegender Erkrankung, mit einer Ganzkörperbestrahlung und/oder der Gabe von T-Zell-depletierenden Antikörpern, z.B. Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), kombiniert werden. Prinzipiell wird zwischen einer Dosis-intensiven (*myeloablative conditioning*, MAC), einer Dosis-reduzierten (*reduced intensity conditioning*, RIC) und einer minimal-intensiven (*minimal intensive conditioning*, MIC) Konditionierungstherapie unterschieden (Abbildung 1).

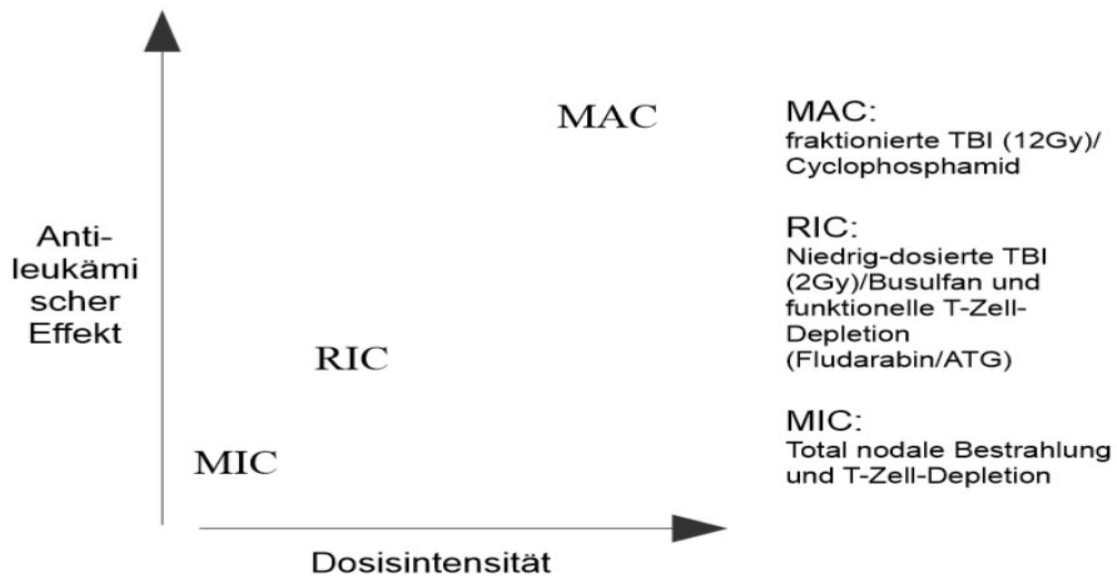


Abbildung 1: Übersicht der Konditionierungsregime.

Diese differieren vor allem in der anti-leukämischen Wirkung und, aufgrund der Dosisintensität, in der zu erwartenden Toxizität. Letzteres spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung älterer Patienten oder bei Vorliegen relevanter Komorbiditäten, welche Kontraindikationen für eine myeloablative Standardkonditionierung darstellen.

1.3 Stammzellquellen

Hämatopoetische Stammzellen lassen sich aus Knochenmark (KM), peripherem Blut (*peripheral blood*, PB) oder Nabelschnurblut (*cord blood*, CB) gewinnen. Der Vorteil von peripheren Blutstammzellen (*peripheral blood stem cells*, PBSC) gegenüber KM besteht darin, dass deren Gewinnung durch Leukapherese technisch einfach zu realisieren ist. Ein zweiter Vorteil der PBSC liegt in der schnelleren Regeneration der Blutbildung und des Immunsystems beim Empfänger. Der hohe Gehalt an T-Lymphozyten ist mit einem gesteigerten Risiko einer Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (*Graft-versus-host disease*, GvHD) verbunden. Bei der Transplantation von KM ist die insgesamt niedrigere Zahl der darin enthaltenden hämatopoetischen Stammzellen zu berücksichtigen. Eine andere Möglichkeit besteht in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen aus CB. Ein Vorteil hier ist, dass das Risiko der Übertragung von Infektionserkrankungen niedrig ist und das Transplantat in der Regel schnell zur Verfügung gestellt werden kann. Nachteilig hingegen ist die in der Regel nur geringe verfügbare Zellzahl (Eapen, 2011).

1.4 Komplikationen der allogenen SZT

Die allogene SZT birgt das Risiko zahlreicher früher und später Komplikationen, die sich aus der Toxizität der Konditionierungstherapie und der immunologischen Sonderkonstellation der allogenen SZT ergeben. Ihrem zeitlichen Auftreten nach, werden diese in frühe und späte Komplikationen unterteilt. Toxisch bedingte Nebenwirkungen der Konditionierungstherapie können prinzipiell jedes Organ betreffen, manifestieren sich aber vor allem am Gastrointestinaltrakt (GIT), der Leber, den Nieren, der Lunge, am Herz sowie am zentralen und peripheren Nervensystem. Zu den immunologisch bedingten Komplikationen zählt in erster Linie die GvHD.

Zu den häufigsten frühen toxisch bedingten Komplikationen der allogenen SZT werden u.a. Nausea, Vomitus, Alopezie und die Mukositis gerechnet. Aber auch Blutungen, Infektionen, die hämorrhagische Zystitis, die Veno-okklusive Erkrankung (*veno-occlusive disease*, VOD), das Kapillarlecksyndrom, das idiopathische Pneumonie-Syndrom und das *engraftment syndrome* werden hierzu gerechnet und wirken sich in teils erheblichen Umfang auf die Morbidität und Mortalität des Patienten aus (Carreras, 2011; Coppell, 2010; Nürnberger, 1997; Carreras, 2010; Panoskaltis-Mortari, 2011).

Späte toxische Komplikationen treten definitionsgemäß ab drei Monaten nach Transplantation auf und werden in maligne und nicht-maligne Komplikationen unterteilt. Hierzu gehören u.a. Katarakt und Infertilität. Aber auch Spätkomplikationen an Haut, Schilddrüse, Mundschleimhäuten, Zähnen, Herz, Lunge, Leber, Nieren und Skelettsystem gehören zum Spektrum der möglichen Spätkomplikationen nach allogener SZT. Zudem werden Eisenüberladung oder metabolische Störungen (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hyperurikämie) gehäuft beobachtet. Insbesondere zu erwähnen ist jedoch auch das erhöhte Risiko des Auftretens sekundärer Malignome, z.B. der Haut, der Lunge und des GIT (Rizzo, 2006; Savani, 2011).

1.5 Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (GvHD)

Die GvHD ist eine immunologische Reaktion, bei der vor allem die im Transplantat enthaltenen T-Zellen des Spenders eine zentrale Rolle spielen (Filipovich, 2005). Sie zählt zu den wichtigsten Komplikationen der allogenen SZT (Pidala, 2010). Klassischerweise unterschieden wird die akute GvHD (aGvHD) von der chronischen GvHD (cGvHD). Ursprünglich beruht diese Abgrenzung auf dem Auftreten typischer klinischer Symptomen vor oder nach 100 Tagen nach allogener SZT. Apperley *et al.* berichteten jedoch, dass bei RIC-

Regimen Zeichen einer aGvHD mitunter zeitlich deutlich verzögert auftreten bzw. eine cGvHD auch bereits innerhalb 100 Tage nach allogener SZT beobachtet wird (Apperley, 2012). Zudem zeigt ein kleinerer Anteil der Patienten sowohl Zeichen der aGvHD, wie auch der cGvHD. Dies führte zur Revision der ursprünglichen Einteilung der GvHD (Tabelle 1).

	Zeit nach SZT	Symptome der aGvHD	Symptome der cGvHD
aGvHD			
Klassisch	≤ 100 Tage	vorhanden	fehlend
<i>Late-onset</i>	> 100 Tage	vorhanden	fehlend
cGvHD			
Klassisch	Ohne zeitliche Beschränkung	fehlend	vorhanden
<i>Overlap</i>	Ohne zeitliche Beschränkung	vorhanden	vorhanden

Tabelle 1: Übersicht zur akuten und chronischen GvHD.

Die aGvHD ist eine der häufigsten Ursachen der frühen Morbidität und Mortalität nach allogener SZT. In der Pathogenese der aGvHD nimmt man einen Drei-Phasen-Prozess an. In der frühen Phase kommt es zu einer Freisetzung inflammatorischer Zytokine. Dies geht mit der Liberation von Adhäsionsmolekülen, kostimulatorischen Molekülen und MHC-Antigenen einher. Diese aktivieren in der folgenden Phase die Antigen-präsentierenden Zellen im Empfängergewebe. Es schließt sich die Aktivierung von T-Zellrezeptoren an und es erfolgt eine T-Zell-Expansion und -Differenzierung, wobei die aktivierten T-Zellen in die GvHD-Zielgewebe, vor allem Haut, Leber und Darm, einwandern und dann weitere Effektorzellen wie Makrophagen, NK-Zellen und zytotoxische T-Zellen rekrutieren. Daraus resultiert die funktionelle Beeinträchtigung bis hin zur Zerstörung der Zielgewebe (Apperley, 2012).

Ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung der aGvHD ist die Inkompatibilität der Humanen Leukoyten Antigene (*human leukocyte antigen*, HLA) zwischen Spender und Empfänger. Als weitere Risikofaktoren werden Patientenalter, die Transplantation von Zellen eines weiblichen Spenders auf einen männlichen Empfänger und vorangehende Alloimmunisierung des Spenders, z.B. bei Frauen im Rahmen von Schwangerschaften, diskutiert. Zudem spielen die Intensität der Konditionierungstherapie und die dadurch ausgelösten Gewebeschäden sowie zeitgleich abgelaufene Infekte eine wichtige Rolle (Flowers, 2011).

Der Prophylaxe der aGvHD kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Als Standard gilt eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Calcineurininhibitor, z.B. Ciclosporin A (CSA) oder Tacrolimus (TAC), und Methotrexat (MTX). Die Kombination aus CSA und Mycophenolat

Mofetil (MMF) ist fester Bestandteil der Immunsuppression bei zahlreichen RIC-Regimen (Niederwieser, 2003). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Elimination von T-Lymphozyten, entweder *ex vivo*, z.B. mittels CD34-Selektion und/oder T-Zell-Depletion, oder *in vivo* durch die Gabe T-Zell-depletierender Antikörper, z. B. ATG. Die T-Zell-Depletion begünstigt zwar das Nicht-Auftreten einer aGvHD, geht jedoch ggf. mit dem erhöhten Risiko von Infektionen bzw. eines Erkrankungsrezidivs einher (Lowsky, 2005; Apperley, 2012).

In der Therapie der höhergradigen aGvHD sind Kortikosteroide das Mittel der Wahl und stellen die zentrale Säule der Erstlinientherapie dar (Martin, 2009). Für Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf diese Therapie ansprechen, kommen verschiedene Zweitlinientherapien in Frage. Hierzu zählen die extrakorporale Photophorese (ECP), die Gabe monoklonaler Antikörper oder die zusätzliche Gabe systemischer Immunsuppressiva (Apperley, 2012).

Die chronische GvHD tritt meist innerhalb der ersten 3 Jahre nach allogener SZT auf und kann im Prinzip jedes Organ betreffen. Typisch ist das Auftreten von Autoimmunphänomenen wie das Sicca-Syndrom, sklerodermiformer Veränderungen an Muskeln und Bindegewebe, einer biliären Zirrhose oder einer Immunzytopenie (Filipovich, 2005). Die Risikofaktoren für das Auftreten einer cGvHD sind eine vorangehende aGvHD, HLA-Inkompatibilitäten zwischen Empfänger und Spender, höheres Alter des Patienten und des Spenders, Cytomegalievirus (CMV) Seropositivität und weiblicher Spender/männlicher Empfänger (Flowers, 2011). Auch bei der cGvHD besteht die Erstlinientherapie in der Applikation von Kortikosteroiden, in der Regel in Kombination mit einem Calcineurininhibitor (Filipovich, 2005; Koc, 2002). Bei Therapieversagern existiert keine etablierte Zweitlinientherapie. Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen u.a. die Gabe von MMF, Rapamycin, Rituximab, Thalidomid oder ECP (Wolff, 2011). Ein entscheidender Bestandteil in der Therapie der cGVHD sind die Prophylaxe und das frühe Erkennen und Behandeln der Komplikationen und möglichen Folgeerkrankungen.

1.6 Infektionen

Eine weitere zentrale Komplikation der allogenen SZT stellen die bakteriellen, mykotischen und viralen Infektionen dar. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion sind u.a. der Erkrankungsstatus zum Zeitpunkt der allogenen SZT, Ausprägung und Dauer der Neutropenie, das Ausmaß der gestörten Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten, eine verminderte T- und B-Zellfunktion sowie das Bestehen einer GvHD (Gergis, 2010). Die

Entstehung einer Infektion ist zudem eng mit der Rekonstitution des Immunsystems verbunden. Diese wiederum ist abhängig vom Konditionierungsregime, der Herkunft der Spenderzellen, der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger sowie von der Entwicklung einer GvHD (Gratwohl, 2005).

Die Rekonstitution des Immunsystems verläuft in mehreren Phasen. Während zu Beginn der hämatopoetischen Rekonstitution die Neutropenie und eine gestörte Barrierefunktion ursächlich für Infektionen mit gram-negativen und -positiven Bakterien oder viralen Erregern, wie z.B. Herpes simplex Virus (HSV) sind, begünstigen eine Immunschwäche und funktionelle Asplenie die Entwicklung einer Infektion mit *Pneumocystis jirovecii*, CMV oder *Aspergillus spp.*. Im späteren Verlauf, bei Bestehen einer chronischen GvHD mit verzögerter Ausbildung der humoralen und zellulären Immunität, können Infektionen mit Kapsel-bildenden Bakterien, wie Streptokokken, *Hämophilus influenzae*, oder dem Varizella zoster Virus (VZV) auftreten (Tomblyn, 2009). Neben der kalkulierten Antibiotikatherapie spielt die medikamentöse Prophylaxe der genannten Infektionen eine wichtige Rolle (Cordonnier, 2010; Gergis, 2010).

2 Die Akute Myeloische Leukämie

2.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine klonale Erkrankung, die auf dem Boden der malignen Transformation einer hämatopoetischen Stammzelle bzw. frühen myeloischen Progenitorzelle entsteht. Die Inzidenz der AML beträgt 3-4/100.000/Jahr und steigt mit dem Alter kontinuierlich an. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Rodriguez-Abreu, 2007). Bei der AML werden eine *de novo* AML von einer sekundären, z.B. aus einem MDS oder einem MPN, bzw. einer Therapie-assoziierten AML (tAML) unterschieden.

2.2 Pathogenese

In den letzten Jahren konnte durch das Sequenzieren des Genoms primärer AML Zellen wichtige Einblicke in die Biologie der Erkrankung und ihre Entstehung gewonnen werden. Einerseits wurde gezeigt, dass das AML Genom grundsätzlich eine Vielzahl von Mutationen aufweist, wie dies auch in dem Genom von gesunden Zellen der Fall ist. Die Anzahl vorhandener Mutationen steht dabei in direktem Zusammenhang mit dem Alter des Patienten (Ley, 2008; Mardis, 2009; Link, 2011; Welch, 2012; Ding, 2012). Insgesamt scheinen diese Mutationen für die Entstehung einer AML jedoch nicht ursächlich zu sein. Hingegen wird davon ausgegangen, dass vor dem Hintergrund dieser multiplen genetischen Aberrationen mindestens eine weitere genetische Veränderung auftritt, aus der sich dann der Ursprungsklon der Leukämie entwickelt. Diese Schlüsselmutation wird jedoch nicht nur für die Entstehung des AML Urklons postuliert, sondern auch für die Entwicklung von Subklonen angenommen, die ursächlich für eine Krankheitsprogression oder die Entwicklung von Rezidiven ist (Walter, 2012).

2.3 Diagnose

Neben der Anfertigung eines Routinelabors inklusive eines Blutbildes und eines Differentialblutbildes umfasst die Diagnostik vor allem die Untersuchung des Knochenmarks. Hierzu gehören die Anfertigung einer Zytologie inklusive Zytochemie, die Durchführung einer Immunphänotypisierung, zyto- und molekulargenetische Analysen sowie eine ergänzende Knochenmarkshistologie. Mit dem Nachweis von $\geq 20\%$ Blasten im Knochenmark darf die Diagnose einer AML nach WHO gestellt werden. Eine Ausnahme stellen die AML-Subtypen mit Nachweis spezifischer genetischer Aberrationen dar, wie beispielsweise eine AML mit t(15;17), t(8;21) oder inv(16). Hier darf die Diagnose AML auch bei einem

Knochenmarkblastenanteil von <20% gestellt werden. Die Ergebnisse der zyto- und molekulargenetischen Untersuchungen dienen der Prognosebeurteilung und haben damit wichtigen Einfluss auf die nachfolgende Therapieplanung. Zudem können Sie in der Therapienachsorge als Verlaufsparemeter zur Bestimmung der minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) und damit auch zum Erkennen einer Erkrankungspersistenz bzw. eines frühen Rezidivs herangezogen werden.

2.4 WHO Klassifikation

Im Jahr 2008 trat die WHO-Klassifikation der AML (Tabelle 2) in Kraft und löste die im klinischen Alltag immer noch gängige FAB Einteilung ab (Swerdlow, 2008). Diese bezieht vor allem das Vorliegen zyto-/molekulargenetischer Veränderungen stärker ein, während bei der FAB Einteilung vor allem morphologische Kriterien ausschlaggebend waren.

AML mit spezifischen genetischen Aberrationen	AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 t(15;17)(q22;q12); PML-RARA t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 vorläufig: AML mit mutierten NPM1 oder CEBPA
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	AML mit vorausgegangenem MDS oder MPN AML mit Mehrliniendysplasie AML mit MDS spezifischen zytogenetischen Aberrationen
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien	AML nach Therapie mit Alkylanzien, Epipodophyllotoxinen oder Radiatio
AML, nicht spezifiziert	Weitere Einteilung analog der FAB
AML ohne sichere Linienzugehörigkeit	Undifferenzierte akute, biliniäre/biphänotypische Leukämie

Tabelle 2 : Auszug der WHO Klassifikation der AML.

2.5 Genetische Risikoeinteilung

Eine der etablierten Einteilungen des genetischen Risikoprofils der AML wurde von der *South-Western Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group* (SWOG/ECOG) erarbeitet (Slovak, 2000). Diese basiert auf dem Nachweis bzw. dem Fehlen spezifischer zytogenetischer Aberrationen (Tabelle 3).

RISIKOGRUPPE	KARYOTYP
GÜNSTIG	t(8;21), inv(16), del(16), t(16;16), t(15;17)
INTERMEDIÄR	Normaler Karyotyp, -Y, +6, +8, del(12p)
UNGÜNSTIG	-5/5q-, -7/7q-, +13, abn(17q), abn(20q), t(9;22), t(6;9), abn(11q), abn(3q), abn(9q), komplexe Aberrationen
UNBEKANNT	Alle anderen Aberrationen, die nicht in o.g. Gruppen fallen

Tabelle 3 : Einteilung des Karyotypen nach SWOG/ECOG.

Die o.g. Arbeit von Slovak *et al.* untersuchte den Einfluss des genetischen Profils auf das Therapieansprechen und das Gesamtüberleben an 609 unbehandelten AML-Patienten. Hierzu wurden die Patienten drei zytogenetischen Risikogruppen zugeteilt (Tabelle 3). Es zeigte sich, dass das zytogenetische Risikoprofil einen entscheidenden Einfluss auf das Therapieansprechen und das Gesamtüberleben hat. Insbesondere wurde herausgefunden, dass Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil von einer allogenen SZT im Vergleich zur konventionellen Konsolidierungstherapie profitieren.

Eine neuere Einteilung zytogenetischer Veränderungen findet Ausdruck in der Risikoeinteilung nach dem Monosomalen Karyotyp (MK) (Breems, 2008). Dieser ist definiert als Vorhandensein von entweder

- 1) ≥ 2 autosomalen Monosomien oder
- 2) mindestens 1 autosomalen Monosomie **und** 1 strukturellen Chromosomenaberration.

Die AML mit komplex aberrantem Karyotyp erfordert das Vorliegen von mindestens 3 genetischen Veränderungen und gilt als prognostisch ungünstig. Um die heterogene Gruppe der Patienten mit einem komplex aberrantem Karyotyp weiter zu differenzieren, führten Breems *et al.* eine Untersuchung an 1975 Patienten mit AML durch. Ziel war es besser zwischen einer AML mit einem intermediären, ungünstigen oder sehr ungünstigen genetischen Risikoprofil unterscheiden zu können. Es zeigte sich, dass ein komplex aberranter Karyotyp sowie singuläre autosomale Monosomien mit einer schlechten Prognose einhergehen. Einen noch ungünstigeren Verlauf hatten jedoch Patienten, deren Karyotyp zwei oder mehr autosomale Monosomien bzw. eine autosomale Monosomie und eine strukturelle

Chromosomenaberration aufwiesen und damit die Definition eines MK (=MK+) erfüllen (Breems, 2008).

2.6 Therapie

Die Therapie der AML erfolgt bevorzugt im Rahmen klinischer Therapiestudien. In der ersten Phase steht die Induktionstherapie, deren Ziel das Erreichen einer kompletten hämatologischen Remission ist. Als internationaler Standard gilt eine Kombination aus Cytosin-Arabinosid (Ara-C) und einem Anthrazyklin, z.B. Daunorubicin, Mitoxantron oder Idarubicin. Es soll eine Reduktion der Tumormasse um mindestens 2-3 Zehnerpotenzen und eine Normalisierung der Blastenzahl im KM erreicht werden. Der Beginn der Induktionstherapie sollte dabei möglichst früh nach Diagnosestellung erfolgen (Sekeres, 2009). Die zweite Phase umfasst die Konsolidierungstherapie.

Die Wahl der Postremissionstherapie richtet sich hierbei u.a. nach den Komorbiditäten des Patienten, dem Risikoprofil der Erkrankung und dem Vorhandensein eines HLA-kompatiblen Stammzellspenders (Gratwohl, 2009). Das Therapieziel ist hier die langfristige Erhaltung der Remission. Erhält ein Patient eine Chemotherapie-basierte Konsolidierung besteht diese in der Regel aus 2-4 repetitiven Therapiezyklen, die hochdosiertes (Ara-C) enthält (Döhner, 2010). Eine weitere Therapieoption besteht in der Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer SZT. Als dritte Therapieoption kommt die allogene SZT in Betracht. Der Stellenwert einer Erhaltungstherapie wird unterschiedlich beurteilt und gilt international nicht als Standard. Ausgenommen von o.g. Vorgehen ist die Akute Promyelozyten Leukämie (APL), die als gesonderte Subentität einer Genotyp-spezifischen Therapie zugeführt wird (Büchner, 2003). In neueren klinischen Therapiestudien wird zudem der Einsatz zielgerichteter Therapeutika, z.B. Tyrosinkinaseinhibitoren oder Epigenetika, in Kombination mit einer Standardtherapie getestet.

3 Das Myelodysplastische Syndrom

3.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) beschreibt eine heterogene Gruppe an erworbenen klonalen Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle mit dem Risiko in eine AML überzugehen. Das MDS zählt mit einer Inzidenz von 4-5/100.000/Jahr mit zu den häufigsten hämatologischen Systemerkrankungen. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu und liegt bei über 70-jährigen bei >30/100.000/Jahr. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Germing, 2013). Ätiologisch lässt sich ein therapie-assoziiertes MDS (tMDS) abgrenzen, welches etwa 10% aller Erkrankungen ausmacht. Dieses tritt per Definition als Folge einer vorangehenden Chemo- und/oder Strahlentherapie auf, während das *de novo* MDS idiopathischen Ursprungs ist, d.h. eine ursächliche Noxe nicht nachgewiesen werden kann (Schanz, 2012).

3.2 Pathogenese

Über die ursächlichen Pathomechanismen, die zur Entstehung eines MDS führen, ist nach wie vor wenig bekannt. Es wird angenommen, dass die Erkrankung ein Kontinuum mit verschiedenen Formen darstellt. Als frühe Form wird dabei die Refraktäre Anämie (RA), die Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) und das 5q-Syndrom angesehen. Die intermediäre Form stellt die Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplsie (RCMD) dar. Zu den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien gehört die Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten (REAB), entweder als RAEB-1 oder RAEB-2. Insgesamt wird die Entwicklung des MDS mit der *multistep* Leukämogenese beschrieben, d.h. eine somatische Mutation auf der Ebene einer frühen Vorläuferzelle führt im Verlauf zur einer genomischen Instabilität, die zusammen mit weiteren anderen Faktoren krankheitsauslösend wirkt.

Darüber hinaus zeigte sich, dass in frühen Stadien des MDS eine gesteigerte Apoptose zu sehen ist. Diese ist mit der vermehrten Expression von spezifischen Oberflächenrezeptoren wie FAS (CD95) oder TRAIL (*TNF-related apoptosis inducing ligand*) assoziiert. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass Monozyten und Makrophagen vermehrt TNF- α produzieren, welches die Expression von FAS auf CD34+ Zellen induziert und somit zur gesteigerten Apoptosesensitivität beiträgt. In späteren Erkrankungsstadien hingegen scheint die Deregulation von Proliferationssignalen sowie das Abschalten von Apoptosesignalkaskaden eine wichtige Rolle zu spielen. So konnte gezeigt werden, dass Mutationen von p53 und RAS

an der Progression hin zu einer akuten Leukämie beteiligt sind (Nilsson, 2000; Pedersen-Bjergaard, 2005; Sloand, 2002; Benesch, 2003).

3.3 Diagnose

In der Mehrheit der Fälle präsentieren sich die Patienten mit Symptomen der Zytopenie. So zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose ca. 80-85% der Patienten eine Anämie, ca. 40% weisen eine Neutropenie auf und bis zu 45% haben ein erhöhtes Blutungsrisiko basierend auf einer Thrombozytopenie (Steensma, 2006). Neben dem Ausschluss reaktiv-toxischer Knochenmarkveränderungen ist das Vorliegen von Dysplasiezeichen in einer oder mehreren hämatopoetischen Zellreihen mittels Knochenmarkszytologie bzw. -histologie entscheidend für die Diagnosestellung (Tabelle 4). Diese Veränderungen können allerdings auch im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten, so dass die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der Aplastischen Anämie, der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie und den Myeloproliferativen Neoplasien mitunter schwierig ist. Nicht selten wird das MDS als Zufallsdiagnose gestellt.

Bei der zytomorphologischen Diagnostik des Knochenmarks müssen die o.g. Dysplasiezeichen in mindestens 10% der Zellen nachweisbar sein. Die Zytogenetik hilft neben dem zytomorphologischen Befund das Vorliegen einer klonalen Erkrankung zu bestätigen und hat darüber hinaus auch prognostische Relevanz (Hofmann, 2013).

Erythropoese	Granulopoese	Megakaryopoese
Kernanomalien	Hypogranulationen	Mikromegakaryozyten
Megaloblastäre Formen	Hyposegmentierte Formen	Kleine Einzelkerne
Mehrkernigkeit	Bizarr segmentierte Kerne	Hypolobulierte Formen
Vakuolenbildung im Zytoplasma		

Tabelle 4: Dysplasiezeichen beim MDS.

3.4 Klassifikation der WHO

1999 wurde die heutige WHO-Klassifikation entwickelt, die vor allem eine Einteilung nach zytomorphologischen Kriterien vornimmt und acht Subtypen unterscheidet (Tabelle 5) (Harris, 1999; Vardiman, 2002). Der Vorteil dieses Klassifikationssystems ist seine Anwendbarkeit auf alle MDS Subtypen, sie bezieht also auch das hypozelluläre MDS und MDS mit Knochenmarkfibrose ein (Vardiman, 2002; Vardiman, 2006). Nach der WHO-Klassifikation wird die Kategorie REAB-T mit $\geq 20\%$ Blasten im Knochenmark der AML zugeordnet.

Darüber hinaus ist der Subtyp RCMD und das MDS-U eingeführt worden. Das 5q-Syndrom gilt als eigenständiger Subtyp, welcher sich nicht nur genetisch, sondern auch vom klinischen Verlauf her unterscheidet und mit einer günstigen Prognose einhergeht (Hofmann, 2013).

SUBTYP		BLASTEN	
		Blut	KM
RCUD	Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie		
RA	Refraktäre Anämie	< 1 %	< 5 %
RN	Refraktäre Neutropenie	< 1 %	< 5 %
RT	Refraktäre Thrombozytopenie	< 1 %	< 5 %
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten	-	< 5 %
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie	< 1 %	< 5 %
RAEB-1	Refraktäre Zytopenie mit Blastenüberschuss 1	< 5 %	5-9 %
RAEB-2	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss 2	5-19 %	10-19%
MDS-U	unklassifizierbar	< 1 %	< 5 %
5q-Syndrom		< 1 %	< 5 %

Tabelle 5: WHO-Klassifikation des MDS.

3.5 Prognose

Unter Berücksichtigung verschiedener Risikomerkmale wie Blastenzahl, Karyotyp und Ausmaß der Zytopenie werden die Patienten Risikogruppen zugeteilt. Das Internationale Prognosesystem (*International Prognostic Scoring System, IPSS*) gehört hierbei zu den meist genutzten Systemen zur individuellen Risikoeinschätzung (Greenberg, 1997). Hierbei gehen 3 Risikomerkmale in die Bewertung ein, was zu einer Verteilung auf die vier Risikogruppen, niedrig, intermediär I, intermediär II und hoch, führt.

VARIABLE	SCORE WERT				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
KM-Blasten (%)	<5	5-10	—	11-20	21-30
Karyotyp	Gut	Intermediär	Schlecht		
Zytopenien	0/1	2/3			
Risikogruppe	Punktwert				
Niedrig	0				
Intermediär I	0.5-1				
Intermediär II	1.5-2.0				
Hoch	>= 2.5				

Tabelle 6: Das Internationale Prognose Score System (IPSS).

Karyotyp: Günstig: normaler Karyotyp; -Y; del 5q; del 20q
 Intermediär: alle anderen Anomalien
 Ungünstig: komplex (≥ 3 Aberrationen), Chromosom 7
 Zytopenie: Hb <10 g/dl; Granulozyten <1.500/μl; Thrombozyten <100.000/μl

Aus therapeutischer Sicht werden dabei die Gruppen niedrig und intermediär I als Niedrigrisiko-MDS zusammengefasst, während die Gruppen intermediär II und hoch als

Hochrisiko-MDS bezeichnet werden (Tabelle 6). Der IPSS wurde überarbeitet und als IPSS-R eingeführt. Neben einer Änderung der prozentualen Anzahl der Knochenmarkblasten und der Berücksichtigung chromosomaler Veränderungen, wird hier das Ausmaß der Zytopenien stärker berücksichtigt (Greenberg, 2012).

3.6 Therapie

Je nach Risikogruppe, Patientenalter und klinischem Zustand werden verschiedene Therapiekonzepte gewählt. Beim Niedrigrisiko-MDS konzentriert sich die Therapie zunächst vor allem auf Beobachtung und supportive Maßnahmen sowie die Behandlung von Begleiterkrankungen. Die supportive Therapie beinhaltet u.a. die Transfusion von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten sowie, falls erforderlich, die Gabe von Antibiotika. Die häufigste Therapieindikation ist die Anämie. Das Ziel der Behandlung bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS ist die Aufrechterhaltung der Lebensqualität und der Autonomie. Neben o.g. supportiven Maßnahmen kommen ergänzende Behandlungen, z.B. die Gabe von mit Eisenchelatoren, hinzu. Sie dienen der Prophylaxe einer Hämosiderose bei polytransfunden Patienten. Der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren kommt bei wiederholten, schweren Infektionen in Frage. Andere therapeutische Möglichkeiten, z.B. der Einsatz immunmodulatorischer Substanzen wie Lenalidomid, sind für die Erstlinientherapie des 5q-Syndroms zugelassen.

In der Behandlung des Hochrisiko-MDS gibt es mehrere Ansatzmöglichkeiten. Da Patienten dieser Hochrisikogruppe unbehandelt eine schlechte Prognose aufweisen, ist in Abhängigkeit vom Alter und von Begleiterkrankungen die Indikation zur allogenen SZT zu prüfen, da diese derzeit das einzig kurative Therapieverfahren darstellt und aufgrund neuerer Entwicklungen hinsichtlich der Konditionierungs- und Supportivtherapie auch für Patienten im Alter bis 75 Jahren zugänglich geworden ist (Hofmann, 2013). Aber auch bei Niedrigrisiko MDS-Patienten kommt eine allogene SZT in Betracht, allerdings erst wenn ein Progress der Erkrankung festgestellt wird (McClune, 2010).

Bei Patienten, die für eine allogene SZT nicht in Frage kommen, existieren verschiedene Therapieoptionen (Hofmann, 2013). Diese umfassen einerseits eine Chemotherapie nach AML-Induktionsprotokollen für Patienten unter 70 Jahre und mit gutem Allgemeinzustand, andererseits eine Therapie mit demethylierenden Substanzen wie 5-Azacytidin, ein DNA-Methyltransferase-Inhibitor, der seine zytostatische Wirkung auch in nicht-zytotoxischer Dosierung entfaltet. In einer Phase-III-Studie von Silverman *et al.* 2002 zeigte sich, dass die

Patientengruppe mit 5-Azacytidin gegenüber der Vergleichsgruppe mit supportiver Therapie eine Ansprechrate von 60% aufwies (Silverman, 2002). Die Studie von Fenaux *et al.* zeigte in diesem Zusammenhang, dass sich für Patienten mit 5-Azacytidin ein Überlebensvorteil von 24 Monaten gegenüber den Patienten der Kontrollgruppe (niedrig-dosiertes Ara-C, Induktionschemotherapie, supportive Therapie) ergab (Fenaux, 2007).

4 Prognostische Bedeutung zytogenetischer Veränderungen und Relevanz des Monosomalen Karyotyps

Bei Patienten mit AML zählt der Karyotyp zu den wichtigsten Prognosefaktoren hinsichtlich des Therapieansprechens und des Gesamtüberlebens. Die bisherige Risikoeinteilung, z.B. mittels der Einteilung nach SWOG/ECOG, erfolgte in die Gruppen günstig, intermediär und ungünstig. Basierend hierauf werden verschiedene Therapieempfehlungen gemacht (Slovak, 2000; Cornelissen, 2012). Ähnliches gilt für das MDS. Auch hier nimmt das Vorliegen bestimmter Chromosomenveränderungen deutlichen Einfluss auf die Prognoseeinschätzung. Eine Gegenüberstellung der Häufigkeiten chromosomaler Aberrationen ist in Tabelle 7 aufgeführt.

Chromosomenveränderung	Häufigkeit MDS	Häufigkeit AML
Del(5) allein	5-20%	2%
Del(7) allein	3-10%	2%
+8	5-10%	5%
-17, del(17)	5%	3%
del(20)	3-5%	0.5%
-X, -Y	2%	0.5%
t(3;3), inv(3)	<1%	1-2%
komplex	10-15%	10-15%

Tabelle 7: Chromosomenveränderungen bei MDS und AML (Haferlach, 2012).

Die neuere WHO-Klassifikation berücksichtigt die Ergebnisse zur Bedeutung zytogenetischer Aberrationen bei AML und definiert eigene Kategorien, die auf den zytogenetischen Veränderungen basieren. Die Kategorie AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen, wie beispielsweise t(8;21), inv(16) oder t(15;17), ist eine solche Gruppe und unterstreicht die Relevanz der Zytogenetik bei der Diagnose der AML und der Einschätzung der Prognose für einzelne Patientengruppen (Döhner, 2010). Auch die ursprünglich als AML mit multilineärer Dysplasie bezeichnete Kategorie und jetzige AML mit Myelodysplastischen Veränderungen bestätigt die Bedeutung zytogenetischer Aberrationen und deren Stellung in der Evolution klonaler Erkrankungen wie AML und MDS. Verschiedene Gruppen versuchen mittels Genom-Sequenzierung-Analysen und zytogenetischen Untersuchungen den Pathomechanismus der AML zu identifizieren, um anhand dieser Erkenntnisse zielgerichtete Therapiestrategien entwickeln zu können.

Zytogenetische Aberrationen helfen in der Identifikation spezifischer AML-Entitäten für die unter Umständen besondere Therapiestrategien erforderlich sind. Daneben ist unter den zytogenetischen Aberrationen der Typ komplex aberrant definiert, der mit einer schlechten Prognose assoziiert wird. Komplex aberrant bezeichnet dabei in der Regel das Vorliegen von mehr als 3 klonalen zytogenetischen Veränderungen, wobei die Art der Chromosomenveränderung je nach Autor nicht immer eindeutig bezeichnet ist (Breems, 2008). Breems *et al.* haben 2008 untersucht, welche strukturellen und/oder numerischen Aberrationen mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Hier zeigte sich, dass jede autosomale Monosomie bei der AML mit einem schlechten Überleben verbunden war und dass das Vorhandensein von 2 oder mehr autosomalen Monosomien bzw. einer autosomalen Monosomie und einer strukturellen Aberration, definiert als Monosomaler Karyotyp (MK+), mit einem sehr schlechten Überleben einherging. Statistisch zeigte sich, dass der Monosomale Karyotyp bei 4% der Patienten <30 Jahre vertreten ist. Hingegen liegen die Häufigkeiten für Patienten im Alter von 30-60 bzw. >60 Jahren bei 6-10% bzw. 13-20% (Perdigao, 2011). Andere Gruppen bestätigen den MK und seine Fähigkeit AML-Patienten mit besonders schlechter Prognose zu identifizieren (Fang, 2011; Cornelissen, 2012; Kayser, 2012). Fang *et al.* zeigten, dass das Vorliegen eines MK die Gruppe an Patienten mit schlechtem Risiko nach Transplantation weiter in zwei Subgruppen teilen konnte. In ihrer Studie zeigten Patienten mit MK- 4 Jahre nach Transplantation ein Gesamtüberleben von 52%. MK+ Patienten hingegen hatten ein Gesamtüberleben von 25% im gleichen Zeitraum (Fang, 2011). Cornelissen *et al.* untersuchten die quantitative Rezidivreduktion bei AML-Patienten mit Monosomalem Karyotypen nach allogener SZT und verglichen diese mit anderen zytogenetischen Risikogruppen und weiteren Optionen der Postremissionstherapie. Sie konnten zeigen, dass die allogene SZT das Überleben von Patienten mit einem Monosomalen Karyotyp durch Verminderung des Rezidivrisikos signifikant verbesserte (Cornelissen, 2012).

Beim MDS können chromosomale Aberrationen in bis zu 85% der Fälle nachgewiesen werden (Flandrin, 2002). Im Gegensatz zur AML finden sich beim MDS häufiger unbalancierte chromosomale Veränderungen, die mit einem Zugewinn oder Verlust von genetischem Material einhergehen. Die Häufigkeit von Aberrationen ist dabei unter den einzelnen WHO-Typen des MDS unterschiedlich.

Haase *et al.* berichten beispielsweise, dass die Deletion am langen Arm des Chromosom 5 (del5q, 5q-) mit oder ohne weitere Karyotypveränderungen, die häufigste Aberration beim MDS ist. In der Studie an 2124 MDS-Patienten zeigte sich, dass unter 1080 Patienten mit

klonalen zytogenetischen Aberrationen 30% eine 5q-Deletion aufwiesen. Die weiteren vier häufigsten nachgewiesenen Karyotypveränderungen waren del(7), +8, del(20q) und -18/del(18). Die Autoren untersuchten darüber hinaus den Zusammenhang zwischen Karyotypveränderungen und medianem Überleben. Es zeigte sich, dass das isolierte Vorliegen der 5q-Deletion mit einem medianen Überleben von 80 Monaten einherging. Hingegen verminderte das Vorliegen einer weiteren Aberration das mediane Überleben auf 47 Monate. Ist die 5q-Deletion ein Bestandteil des komplex aberranten Karyotyps, lag das mediane Überleben bei ca. 7 Monaten. Bei der Trisomie 8 und 20q-Deletion zeigte sich, dass als isolierte Aberration das mediane Überleben bei 22 und 71 Monaten lag. Im Rahmen des komplexen Karyotyps betrug das mediane Überleben für die Trisomie 8 17 Monate sowie für die 20q-Deletion 15 Monate. Die Autoren gelangten zu dem Schluss, dass die Prognose mit dem Ausmaß der zytogenetischen Komplexität korreliert und schlagen eine Einteilung zwischen nicht-komplex (ein bzw. zwei Aberrationen) und komplex vor (Haase, 2007).

Auch die Überarbeitung des IPSS von Greenberg *et al.* zum revidierten IPSS (IPSS-R) unterstreicht die Bedeutung zytogenetischer Aberrationen in der Einschätzung der Prognose beim MDS. Beim IPSS-R wird eine sehr günstige Prognose mit der isolierten Deletion 11q und der Deletion des Y-Chromosoms assoziiert. Gleiches gilt für einen normalen Karyotyp sowie die Deletion 5q und die Deletion 20q. Der Gruppe mit intermediärem Risiko sind zytogenetische Veränderungen wie die isolierte Deletion 7q, die Trisomie 8 und die Trisomie 19 zugeordnet worden. Neben Aberrationen der Chromosomen 7 und 3 ist das Vorliegen von 3 Aberrationen mit einer ungünstigen und das Vorhandensein von mehr als 3 Aberrationen mit einer sehr ungünstigen Prognose verbunden (Greenberg, 2012; Schanz, 2012).

5 Fragestellung und Zielsetzung

Neben dem Remissionsstatus zählen genetische Veränderungen zu den wichtigen Erkrankungsspezifischen Prognosefaktoren bei Patienten mit AML oder MDS. Es zeigte sich, dass unterschiedliche Klassifikationen dieser zytogenetischen Veränderungen die Überlebenszeit, die Rezidivrate und auch die Therapie-assoziierte Mortalität unterschiedlich gut vorhersagen können. Im Jahr 2008 wurde die Einteilung nach dem Monosomalem Karyotyp etabliert, mit deren Hilfe es u.a. gelang Patienten mit besonders ungünstiger Prognose zu identifizieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es,

- 1) die prognostische Relevanz des Monosomalen Karyotyps bei 366 Patienten mit AML und MDS, die mittels allogener Stammzelltransplantation behandelt wurden, zu untersuchen.
- 2) eine vergleichende Analyse mit der etablierten Einteilung des zytogenetischen Risikoprofils nach der SWOG/ECOG Gruppierung durchzuführen.
- 3) die prognostische Relevanz des Monosomalen Karyotyps im Kontext unterschiedlicher Konditionierungsregime zu analysieren.

6 Patienten und Methoden

6.1 Patientenkohorte

In dieser Arbeit wurden die Daten von insgesamt 366 konsekutiven Patienten mit AML (N=312; 85,3%) und MDS (N=54; 14,7%) retrospektiv ausgewertet. Diese Kohorte umfasst alle zwischen Dezember 1994 und November 2011 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Campus Charité Mitte und an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Campus Virchow Klinikum allogot Stammzelltransplantierten Patienten.

6.2 Dokumentation und Patienten bezogene Daten

Als Ausgangsbasis für die Auswertung diente die Transplantationsdatenbank, in der die klinischen und laborchemischen Daten aller Transplantationspatienten prospektiv gesammelt werden. Die Erhebung zusätzlicher Parameter basierte auf der Auswertung der ambulanten oder stationären Patientenakten. Unvollständige oder bei Ersterfassung fehlende Daten wurden entweder durch die Kontaktaufnahme zu den mitbehandelnden Ärzten oder aus vorhandenen Arztberichten ergänzt.

6.3 Patienten

Ausgewertet wurden Daten von 312 AML- und 54 MDS-Patienten. Diese haben bei initialer Aufnahme im Zentrum der Auswertung ihrer klinischen und labordiagnostischen Daten zu Studienzwecken inkl. retrospektiver Analysen in vollem Umfang eingewilligt (*informed consent*).

6.4 Spezielle Diagnoseverfahren - Zytogenetische und molekulargenetische Methoden

Der Einsatz spezieller Diagnoseverfahren ist wichtig für eine differenzierte Diagnose, eine prognostische Einschätzung und das Einleiten einer individuellen Therapie der zu Grunde liegenden Erkrankung. Nachfolgend werden die angewandten zytogenetischen und molekulargenetischen Verfahren beschrieben.

Die konventionelle Zytogenetik ist ein Nachweisverfahren numerischer oder struktureller Chromosomenveränderungen eines (malignen) Zellklons. Hierzu werden teilungsfähige Zellen verwendet, die durch Kultivierung vermehrt und anschließend in der Metaphase des Zellzyklus fixiert werden. In der folgenden lichtmikroskopischen Untersuchung der Chromosomen

wurden die mittels Giemsa-Färbung markierten Querbänderungen (G-Bänderung) an mindestens 25 Metaphasen ausgewertet.

Die FISH-Diagnostik ist ein molekular-zytogenetisches Verfahren, das ebenfalls strukturelle oder numerische Veränderungen nachweist, insbesondere diejenigen, die mit der konventionellen Zytogenetik nicht erfasst oder nicht eindeutig zugeordnet werden können. Bei der Methode werden DNA-Sonden mit fluoreszierendem Farbstoff markiert und an die DNA-Zielstruktur hybridisiert. Hierbei wird die DNA-Doppelstrangstruktur durch Hitzedenaturierung in Einzelstränge aufgebrochen. Nach anschließender Temperaturerniedrigung kann sich die DNA-Sonde an die komplementären Basen der DNA-Zielstruktur anlagern. Diese Hybridisierungsregion wird mittels Fluoreszenz-Mikroskop sichtbar gemacht. Die FISH dient u.a. dem Nachweis spezifischer Translokationen (Speicher, 2005; Bacher, 2008).

Die molekulargenetische Diagnostik umfasst sowohl qualitative als auch quantitative Parameter und dient dem Nachweis und der Charakterisierung von somatischen, Malignom-assoziierten genetischen und epigenetischen Alterationen. Dabei konzentriert sich die molekulargenetische Untersuchung auf spezifische Nukleinsäureveränderungen als molekulare Marker für maligne Zellklone. Bei dem Verfahren werden DNA oder RNA isoliert, wobei RNA-basierte Assays zuvor eine reverse Transkription der RNA in cDNA erfordern. Danach erfolgt eine Amplifikation der DNA durch die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) mittels Lokus-spezifischer Oligonucleotide.

6.5 *De novo* und sekundäre AML

Die *de novo* AML ist idiopathischen Ursprungs und entsteht ohne bekannte Ursache. Die sekundäre AML (sAML) entsteht auf dem Boden eines MDS oder einer MPN. Sie stehen in der WHO-Klassifikation in der Gruppe AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (Swerdlow, 2008). Die Therapie-assoziierte Form der AML (tAML) wird als eine eigene Subentität geführt und ist in der WHO-Klassifikation als Therapie-induzierte myeloische Neoplasie bezeichnet. Sie tritt nach vorangehender zytotoxischer Chemo- und/oder Strahlentherapie auf. Milligan *et al.* unterscheiden hier zwei Gruppen: Leukämien, die 5-7 Jahre nach Therapie mit alkylierenden Substanzen oder Bestrahlung auftreten und mit Chromosomenveränderungen wie 5q- und/oder 7q-Deletion assoziiert sind oder Leukämien, die nach 2-3 Jahren auftreten beobachtet und als Folge einer Behandlung mit Topoisomerase-

Inhibitoren II angesehen werden. Letztere sind gehäuft mit Aberrationen wie 11q23 (MLL Gen) oder 21q22 (RUNX1 Gen) assoziiert (Milligan, 2006).

6.6 Extramedulläre Manifestation der AML

Die extramedulläre Manifestation der AML drückt sich in Form der leukämischen Infiltration extramedullärer Organe bzw. Gewebe wie Lymphknoten, Leber oder Milz aus. Aber auch die Gingiva, das Zentralnervensystem (ZNS), die Haut und die Gonaden können betroffen sein. In etwa 2% der Fälle treten primäre Myelosarkome auf, die z.B. in der Orbita, den Nasennebenhöhlen, dem ZNS, an Knochen, in der Brustdrüse oder an der Haut lokalisiert sein können. In der aktuellen WHO-Klassifikation wird das myeloische Sarkom als eigene Gruppe aufgeführt. Das Auftreten einer extramedullären Manifestation der AML ist vor allem mit den FAB Subtypen M2, M4 und M5 assoziiert. Bei den FAB-Subtypen M4 und M5 ist eine Hepato- und Splenomegalie sowie eine Gingivahypertrophie und Hautinfiltration charakteristisch. Studien zeigen, dass eine Assoziation zwischen dem Myelosarkom und verschiedenen chromosomalen Aberrationen besteht. AML-Patienten mit der Translokation t(8;21) entwickeln in 18-24% ein Myelosarkom (Byrd, 1995). Andere chromosomale Veränderungen, die in Assoziation mit der extramedullären Manifestation stehen, waren t(9;11), t(12;22), inv(16) sowie die 11q23-Aberration bei Kindern (Paydas, 2006).

6.7 Monosomaler Karyotyp (MK)

Nach der Studie von Breems *et al.* erfolgt die Einteilung des zytogenetischen Risikoprofils bei der AML nach der Monosomalen Karyotyp Klassifikation anhand nachfolgend definierter Kriterien:

- 1) CBF: Leukämie mit Nachweis des *core binding factors*
- 2) CN: *cytogenetically normal*, Leukämie mit normalem Karyotyp
- 3) MK–: Non-CBF Leukämie, die nicht die Kriterien eines MK erfüllt
- 4) MK+: Non-CBF Leukämie, welche die Kriterien eines MK erfüllt

Der Monosomale Karyotyp (MK+) wiederum liegt vor, wenn in der konventionellen zytogenetischen Untersuchung

- 1) ≥ 2 autosomale Monosomien oder
- 2) mindestens 1 autosomale Monosomie **und** 1 strukturelle Chromosomenaberration

gefunden werden.

Daraus ergibt sich folgende Einteilung des genetischen Risikoprofils mit entsprechender Abschätzung der Prognose (Tabelle 8):

GRUPPE	KARYOTYP	PROGNOSE
CBF	t(8;21), abn(16q22), inv(16), t(16;16)	Günstig
CN	46 XX / XY, -Y, -X	Intermediär
MK-	Alle nicht in die anderen Gruppen fallenden zytogenetischen Aberrationen	Ungünstig
MK+	≥ 2 autosomale Monosomien oder 1 autosomale Monosomie und 1 strukturelle Aberration	Sehr ungünstig

Tabelle 8: Übersicht zur zytogenetischen Einteilung des Monosomalen Karyotypen (Breems, 2008).

6.8 Das humane Leukozytenantigen (HLA) System

Das HLA-System stellt den Histokompatibilitätskomplex (MHC) des Menschen dar und besteht aus einer Gruppe an Genen, die entscheidend in der immunologischen Differenzierung zwischen Selbst und Fremd sind. Die Moleküle des HLA-Systems präsentieren extra- und intrazelluläre Peptide und haben somit eine bedeutende Funktion in der Induktion der T-Zell-Reaktion und damit in der Regulation einer spezifischen Immunantwort. Insgesamt ist ein hoher Polymorphismus charakteristisch für die HLA-A, HLA-B und HLA-C Genloci der Klasse I und der Mehrzahl der Genloci der HLA-Klasse II.

Für die allogene SZT relevant sind die Übereinstimmungen der HLA-Klasse I Loci HLA-A, -B, und -C, sowie der HLA-Klasse II Loci DRB1 und DQ zwischen Spender und Empfängergewebe. In der vorliegenden Arbeit wurden diese mittels serologischer Testung (bis 1998) oder durch molekulare Typisierung (ab 1999) bestimmt. Als HLA-identisch gewertet wurde eine Übereinstimmung in 10/10 Antigenen.

6.9 Akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD)

Die Diagnosekriterien der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion beziehen sich auf die Organe Haut, Leber und GIT. Die klinischen Symptome sind dabei vielfältig. Mit der Diagnose einer aGvHD erfolgte die Einteilung der betroffenen Organe nach Graden (Tabelle 9) (Glucksberg, 1974). In Abhängigkeit des betroffenen Organs und des klinischen Ausmaßes wird der klinische Schweregrad der aGvHD ermittelt (Tabelle 10) (Przepiora, 1995).

Grad	Haut (Exanthem)	Leber (Bilirubinwert)	GIT (Diarrhö)
1	<25% KOF	34-50 mmol/l	>500 und <1000 ml
2	25-50% KOF	51-102 mmol/l	>1000 und <1500 ml
3	Generalisiert	103-255 mmol/l	>1500 ml
4	Generalisiert mit <i>Bullae</i>	>255 mmol/l	Abdominalschmerz, Ileus, blutige Diarrhoe

Tabelle 9: Übersicht der Stadien der aGvHD nach Glucksberg.

	Haut	Leber	GIT
I	1/2		
II	1/2	(1)	(1)
III	2/3	(2/3)	(2/3)
IV	2/4	(2/4)	(2/4)

Tabelle 10: Einteilung des Schweregrads in Abhängigkeit des Organs und Stadium nach der Consensus Konferenz 1994.

Die chronische GvHD ist eine Erkrankung, die sowohl Symptome eines autoimmunologischen Geschehens wie auch Zeichen der Immundefizienz bietet. Obwohl bei der Pathophysiologie der cGvHD den T-Zellen eine wichtige Rolle zugeschrieben wird, deuten neuere Studien auch auf eine Beteiligung von B-Zellen hin (Shimabukuro-Vornhagen; 2009). Die cGvHD ist eine zentrale Ursache der Morbidität und der Therapie-assoziierten Mortalität (TRM) nach allogener SZT. Das Auftreten der cGvHD ist nicht auf spezifische Organe begrenzt, tritt aber häufig an Haut, Hautanhangsgebilden, Mund, Augen, Leber, dem GIT und der Lunge auf. Bei der cGvHD gibt es diagnostische Symptome, die bei ihrem Vorliegen die Diagnose einer cGvHD zulassen. Daneben existieren charakteristische Symptome, die durch eine entsprechende Histopathologie ebenfalls zur Diagnose einer cGvHD führen können. Eine Auswahl der diagnostischen Symptome und charakteristischen Zeichen bietet Tabelle 11 (Filipovich, 2005).

Auch bei der cGvHD wird der Schweregrad der Erkrankung für die Prognose beurteilt. Die CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) haben 10 Variablen definiert anhand derer Patienten in 6 unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt werden können, die mit verschiedenen Mortalitäts- und Überlebensraten einhergehen (Arora, 2011).

Organ	Diagnostisches Symptom	Charakteristisches Zeichen
Haut	Poikilodermie, Lichen planus Sklerotische Zeichen	Depigmentierungen
Nägel		Dystrophie
Haare		Alopezie
Mund	Lichen planus	
GIT	Ösophagusstenose, ösophageale Stricturen	
Lungen	Bronchiolitis obliterans	
Muskulatur, Gelenke	Fasziitis, Gelenksteifheit sekundär wg. Sklerose	Myositis, Polymyositis

Tabelle 11: Auswahl verschiedener diagnostischer Symptome bei der cGvHD.

6.10 Mukositis

Die Mukositis beschreibt eine Schleimhautentzündung, welche die Mukosa des gesamten GIT einschließlich Mund- und Nasenschleimhaut betreffen kann und als Folge einer intensiven Chemotherapie, nach Strahlentherapie bzw. im Rahmen einer GvHD auftreten kann. In Zusammenhang mit einer allogenen SZT geht eine orale Mukositis mit einem erhöhten systemischen Infektionsrisiko einher. Aufgrund einer gestörten Barrierefunktion der Mukosa kann es in der Folge zu bakteriellen Infektionen kommen (s. Tabelle 12) (Markiewicz, 2012).

	Befund	Nahrungsaufnahme
Grad 0	Keine	
Grad 1	Soor +/- Erythem	Orale Ernährung möglich
Grad 2	Erythem, Ulzeration	Orale Ernährung möglich
Grad 3	Ulzeration, ausgeprägtes Erythem	Flüssigernährung möglich
Grad 4	Schwere Ulzerationen	Orale Ernährung nicht mehr möglich

Tabelle 12: Einteilung der oralen Mukositis nach WHO.

6.11 Cytomegalie-Virus (CMV)

Das Cytomegalievirus gehört zur Gruppe der Herpesviren, die eine Doppelstrang-DNA aufweisen. Neben der serologischen Bestimmung der IgM- und IgG-Antikörpertiter ist der Direktnachweis entweder immunzytologisch (durch Nachweis des pp65 Antigens mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern) oder viraler DNA mittels PCR möglich. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Bestimmung des CMV-Immunstatus primär serologisch und im Verlauf durch immunzytologischen Direktnachweis des pp65 Antigens bzw. mittels PCR.

6.12 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie hat das Ziel eine komplette Remission zu erreichen, d.h. eine Reduktion der Leukämiezellen um 2-3 Zehnerpotenzen, eine Normalisierung der Blastenzahl im KM sowie normale Thrombozyten- und Granulozytenzahlen im peripheren Blut. So umfasst diese Phase altersabhängig 1-2 Zyklen einer intensiven Chemotherapie. Als Standard gilt eine Kombination aus Cytosin-Arabinosid (ARA-C) (100 mg/m²) und einem Anthrazyklin, z.B. Daunorubicin (60 mg/m²), Mitoxantron (10-12 mg/m²) oder Idarubicin (10-12 mg/m²), welche als 7+3-Schema bezeichnet wird (Sekeres, 2009; Döhner, 2010). Patienten gelten als primär refraktär, wenn sie auf zwei der Therapiezyklen nicht mit Erreichen einer Remission ansprechen. Das Vorliegen einer kompletten Remission wurde definiert als: Knochenmarkzellularität mind. 20% mit <5% Blasten bzw. <5% Promonozyten oder Monoblasten (bei AML FAB M5), das Fehlen von Auerstäbchen und das Fehlen von Blasten im peripheren Blut. Darüber hinaus muss die Granulozytenzahl >1.500/μl und die Thrombozytenzahl >100.000/μl liegen (Schaich, 2008).

6.13 Dosis-intensive (myeloablative) und Dosis-reduzierte Konditionierung

Die angewandten Konditionierungstherapien vor Transplantation unterscheiden zwischen myeloablativer Konditionierung (MAC) und Dosis-reduzierter Konditionierung (RIC). Unter Konditionierung wird eine Kombination aus Ganzkörperbestrahlung (*total body irradiation*, TBI) und einer Chemotherapie oder die alleinige Gabe einer Chemotherapie verstanden. Je nach Regime und Ausmaß der HLA-Inkompatibilität werden zusätzlich monoklonale Antikörper zur T-Zell Depletion eingesetzt. Der Begriff myeloablativ beschreibt eine Konditionierung, die zu einer irreversiblen Panzytopenie führt (Bacigalupo, 2009). Die von Slavin 1998 eingeführte RIC erfüllt nicht die definierenden Kriterien der MAC und ist durch eine prinzipiell reversible Panzytopenie gekennzeichnet (Gratwohl, 2012).

Bei der myeloablativen Konditionierung bestand das Konditionierungsregime aus 12 Gy TBI oder Busulfan 16 mg/kg Körpergewicht und Cyclophosphamid 2 x 60 mg/kg Körpergewicht. Das Dosis-reduzierte Regime bestand entweder aus Busulfan 8 mg/kg Körpergewicht oder TBI 8 Gy in Kombination mit Fludarabin 150 mg/kg Körpergewicht und ATG-Fresenius® 40 mg/kg Körpergewicht (Bacigalupo, 2009).

6.14 Therapie-bedingte (-assoziierte) Mortalität (TRM)

Die Therapie-assoziierte Mortalität definiert das Eintreten des Todes bei all denjenigen Patienten, die nach allogener SZT fortlaufend in kompletter Remission sind und deren Todesursache nicht durch die zu Grunde liegende maligne Erkrankung bedingt ist.

6.15 Statistische Analyse

6.15.1 Beschreibung der Patientenkohorte

In der statistischen Analyse der Patientendaten sind sowohl quantitative (Alter) wie auch qualitative (wie Geschlecht, Quelle, Spender, Geschlechtsverhältnis) Variablen analysiert und mittels der dazugehörigen statistischen Lageparameter (Median, Quantile, absolute Häufigkeit) ausgedrückt worden. Die Variablen zur Überlebensanalyse, d.h. Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und erkrankungsfreies Überleben (*disease-free survival*, DFS) wurden anhand des Kaplan-Meier Verfahrens der Überlebenszeitanalyse untersucht. Dieses nicht-parametrische Schätzverfahren der Überlebenswahrscheinlichkeit wertet dabei das Versterben eines Patienten als Beobachtungsereignis. Die am Ende des Beobachtungszeitraumes lebenden Patienten oder aber als *lost-to-follow-up* klassifizierte Patienten werden dabei zum entsprechenden Beobachtungszeitpunkt zensiert. Die kumulative Inzidenz ist ein statistisches Maß, dass die Anzahl der beobachteten Ereignisse, wie das Auftreten einer Krankheit, über eine bestimmte Anzahl an Patienten angibt, bezogen auf einen definierten Beobachtungszeitraum. Dabei stehen die betrachteten Patienten zu Beginn der Beobachtung unter Risiko. Die kumulative Inzidenz kann als Risiko eines Patienten interpretiert werden, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes an einer spezifischen Erkrankung zu erkranken.

6.15.2 Univariate Analyse

In der statistischen Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Überleben (Gesamtüberleben, erkrankungsfreies Überleben) und prognostischem Faktor (wie Monosomaler Karyotyp, SWOG/ECOG u.a.) ist ebenfalls das Schätzverfahren nach Kaplan-Meier eingesetzt worden. Die Überlebenszeitkurven und deren Wahrscheinlichkeitswerte zu den entsprechenden Zeitpunkten wurden in dieser Untersuchung für die einzelnen Subgruppen berechnet. Für den Vergleich der Überlebenszeitkurven zwischen den einzelnen Subgruppen wurde der Log-Rank-Test benutzt. Darüber hinaus sind die kumulativen Inzidenzen der Rezidive und die Nicht-Rezidiv-Mortalitäten errechnet worden. Für alle Variablen wurde eine Hazard Ratio (HR) mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall (CI) berechnet. Dabei wurde die Vergleichsgruppe

per Definition mit einer HR von 1 als Referenzkategorie angegeben. Die dazugehörigen p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der entsprechenden Subgruppe mit der Referenzgruppe.

6.15.3 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse, d.h. die statistische Untersuchung über den Einfluss einer Serie von 2 und mehr simultan betrachteten Variablen (unabhängige Variable) auf das Überleben (abhängige Variable, z.B. Gesamtüberleben, erkrankungsfreies Überleben) oder die kumulative Inzidenz der Rezidive und die kumulative Inzidenz der TRM wurde mittels des Cox-Regressions-Modell vorgenommen. Dieses semi-parametrische Modell ermöglicht denjenigen Schätzer zu beziffern, der die Wirkung der unabhängigen Variable auf die Ergebnisvariable beschreibt, angegeben als proportionale HR. Die Serie an unabhängigen Variablen umfasste dabei diejenigen, die sich in der univariaten Analyse als signifikant ($p < 0,05$) oder grenzwertig signifikant ($p < 0,1$) erwiesen bzw. von gesondertem Interesse waren. Untersucht wurden: Karyotyp (nach MK und SWOG/ECOG), Karnofsky Index, Remissionsstatus, Art der Konditionierung, Spendentyp. Zunächst wurde ein Univariatmodell berechnet. Anschließend wurden eine Vorwärts-/Rückwärtsselektion (Einschluss $p = 0,05$; Ausschluss $p = 0,1$) durchgeführt.

Die P-Werte aller o.g. Tests sind mit einem 95%-Konfidenzintervall berechnet und die statistische Signifikanz ist bei $P < 0,05$ (beidseitig) beurteilt worden. Alle deskriptiven und statistischen Analysen wurden sowohl mit Microsoft Excel wie auch mit NCSS 2007 (Kaysville, Utah, USA) bzw. der R *Statistical Software* (Wien, Österreich) durchgeführt.

7 Ergebnisse

7.1 Die Gesamtkohorte

7.1.1 AML-Kohorte

7.1.1.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 312 Patienten mit AML ausgewertet. Darunter waren 233 (74,7%) Patienten mit einer *de novo* AML, 56 (17,9%) Patienten mit einer sAML und 23 (7,4%) Patienten mit einer tAML. Es waren 152 Patienten männlich und 160 Patienten weiblich. Das mediane Alter lag bei 48 (Spanne 17-70) Jahren. Das mediane Intervall von Erstdiagnose bis zur allogenen SZT lag bei 6 (Spanne 2-126) Monaten.

Insgesamt konnte bei 41 (13,2%) Patienten im Krankheitsverlauf eine extramedulläre Manifestation der AML nachgewiesen werden. 271 (86,8%) Patienten wiesen keinen extramedullären Befall auf. Bis zur Transplantation erhielten alle Patienten eine Induktionstherapie im Rahmen oder analog eines Deutschen AML-Therapieprotokolls. Dabei zeigten 166 (53,2%) Patienten eine Remission nach der ersten Induktionstherapie während 100 (32,2%) Patienten eine Remission erst nach zwei oder mehr intensiven Therapiezyklen erreichten. Zu 4 (1,2%) Patienten liegen keine Daten bzgl. des Ansprechens auf die Induktionstherapie vor. Insgesamt wurden 42 (13,4%) Patienten als refraktär eingestuft.

Vor Transplantation ist der Remissionsstatus bei 174 (55,8%) Patienten mit 1. CR beurteilt worden, 52 (16,6%) Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation in einer zweiten oder höhergradigen CR. Insgesamt lag bei 86 (27,6%) Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation eine aktive Leukämieerkrankung vor. Diese wurden entweder als primär refraktär oder rezidiert und refraktär auf die nachfolgende Salvagetherapie eingeordnet. Nach Auswertung des Karnofsky-Index (KI) erhielten 104 (33,3%) Patienten einen Wert von 100%, 149 (47,8%) einen Wert von 90% und 59 (18,9%) Patienten einen Wert von 80% oder kleiner (Tabelle 13).

	Anzahl	%
GESCHLECHT		
Männlich	152	48,7
Weiblich	160	51,3
ALTER (Jahre)		
Median, (Spanne)	48 (17-70)	-
AML-SUBTYP		
De Novo	233	74,7
Sekundär	56	17,9
Therapie-assoziiert	23	7,4
ZEITRAUM		
ED – Tx (Monate)		
Median, (Spanne)	6 (2-126)	-
EXTRAMEDULLÄRER BEFALL		
Ja*	41	13,2
Nein	271	86,8
ANSPRECHEN auf INDUKTIONSTHERAPIE		
Remission nach 1. Induktion	166	53,2
Remission nach >1 Induktion	100	32,2
Refraktär	42	13,4
Unbekannt	4	1,2
REMISSIONSSTATUS vor Tx		
CR 1	174	55,8
CR >1	52	16,6
Keine CR	83	26,6
Unbekannt	3	1,0
KARNOFSKY-INDEX		
100 %	104	33,3
90%	149	47,8
≤ 80%	59	18,9

Tabelle 13: Patientencharakteristika der AML-Kohorte.

*inkl.: Haut, ZNS, Pleura, Leber, Lunge, Brustwirbelkörper, Epipharynx, Lymphknoten, Gingiva, Uterus, Bindegewebe, Kopf, Perikard, Hepatosplenomegalie, Milz, Sinus maxillaris, Hoden

7.1.1.2 Genetisches Risikoprofil

Die Einschätzung des genetischen Risikoprofils erfolgte sowohl nach der SWOG/ECOG Einteilung sowie nach der Monosomalen Karyotyp Klassifikation. Nach SWOG/ECOG ergab sich folgende Verteilung: 22 (7%) Patienten sind als günstig klassifiziert worden. 178 (57,2%) Patienten wurden der intermediären Risikogruppe zugeordnet und 89 (28,5%) Patienten

entfielen auf die Gruppe ungünstig. Die Risikoeinteilung nach dem Monosomalen Karyotyp erbrachte folgende Verteilung: 13 (4,2%) Patienten entfielen auf die Gruppe CBF, 126 (40,2%) auf die Gruppe CN, 112 (35,8%) auf die Gruppe MK– und 28 (8,9%) Patienten auf die Gruppe MK+. Bei 33 (11%) Patienten war keine eindeutige Zuordnung möglich, da entweder keine Angaben zur Zytogenetik vorlagen oder die Klassifikation zu einer der o.g. Gruppen nicht eindeutig erfolgen konnte (Tabelle 14).

	Anzahl	%
EINTEILUNG NACH SWOG/ECOG		
Günstig	22	7,0
Intermediär	178	57,2
Ungünstig	89	28,5
Nicht bekannt	23	7,3
EINTEILUNG NACH MONOSOMALEM KARYOTYP (MK)		
CBF	13	4,1
CN	126	40,2
MK–	112	35,8
MK+	28	8,9
Nicht bekannt bzw. nicht eindeutig zuzuordnen	33	11,0

Tabelle 14: Die Risikoeinteilung der AML-Kohorte.

7.1.1.3 Transplantationscharakteristika

Innerhalb der AML-Kohorte sind 33 (10,5%) Patienten knochenmarkstransplantiert worden, bei 279 (89,5%) Patienten wurde eine Transplantation mit PBSCs durchgeführt. Bei 124 (39,8%) Patienten erfolgte die Transplantation von einem HLA-identischen, verwandten Spender. Für 146 (46,8%) ist ein HLA-identischer Fremdspender gefunden worden. Bei 2 (0,6%) bzw. 40 (12,8%) Patienten wurden Stammzellen von einem nicht HLA-identischen Verwandten oder Fremdspendern benutzt. Zudem zeigen die Daten, dass 72 (23,6%) männliche Patienten Stammzellen von weiblichen Spendern erhielten. In den anderen Spender/Empfänger-Gruppen (Mann/Mann, Frau/Frau, Mann/Frau) finden sich zusammen 233 (76,3%) Patienten. Bei 7 (2,2%) Patienten konnte das Spender-/Empfänger Geschlechterverhältnis nicht zugeordnet werden. Hinsichtlich der Gruppen des CMV-Serostatus zwischen Empfänger und Spender ergibt sich: 38 (12%) CMV seronegative Patienten erhielten ein Transplant von einem CMV seropositiven Spender. Bei den anderen 274 (88%) Patienten verteilte sich der Empfänger/Spender-CMV-Serostatus wie folgt:

negativ/negativ: 66 (21,5%) Patienten, positiv/positiv: 111 (35,5%) Patienten und positiv/negativ: 97 (31%) Patienten. Nachdem 160 (51,4%) Patienten eine Dosis-reduzierte Konditionierung und 152 (48,6%) Patienten eine myeloablative Konditionierungstherapie erhielten, betrug die Zahl der transplantierten CD34+-Zellen im Median $4,8 \times 10^6/\text{kg}$ Körpergewicht (Spanne $0,9\text{-}24,4 \times 10^6/\text{kg}$). Der Median an CD3+ Spenderzellen im Transplantat betrug $2,1 \times 10^8/\text{kg}$ Körpergewicht (Spanne $0,1\text{-}58,7 \times 10^8/\text{kg}$). Nach allogener SZT erhielten 160 (51,6%) Patienten eine GvHD-Prophylaxe bestehend aus CSA und MMF während bei 152 (48,4%) Patienten mit einer Kombination aus CSA und MTX behandelt wurde (Tabelle 15).

Insgesamt entwickelten 131 (41,9%) Patienten eine Mukositis WHO Grad 1-3. Eine Mukositis WHO Grad 4 wiesen 133 (42,6%) Patienten nach myeloablativer und 35 (11,3%) Patienten nach Dosis-reduzierter Konditionierung auf. Die Zeitspanne bis zur Rekonstitution der Leukozyten- ($>1/\text{nl}$) bzw. der Thrombozyten ($>20/\text{nl}$ ohne Transfusion) betrug im Median 15 (Spanne 0-72) Tage bzw. 16 (Spanne 0-52) Tage. Der mediane Transfusionsbedarf für Thrombozyten- bzw. Erythrozytenkonzentrate bis zum Tag der Entlassung lag jeweils bei 8 (Tabelle 16).

	Anzahl	%
STAMMZELLQUELLE		
Knochenmark	33	10,5
Periphere Stammzellen	279	89,5
SPENDER		
MRD	124	39,8
MMRD	2	0,6
MUD	146	46,8
MMUD	40	12,8
GESCHLECHTERVERHÄLTNIS		
FDMR	72	22,5
Andere	233	75,3
Nicht bekannt	7	2,2
CMV-STATUS (Empfänger/Spender)		
- /+	38	12,0
- / -	66	21,5
+ / -	97	31,0
+ / +	111	35,5
BLUTGRUPPENINKOMPATIBILITÄT		
Minor	55	17,6
Major	95	30,4
Ident	156	50,0
Unbekannt	6	2,0
KONDITIONIERUNG		
RIC	160	51,4
MAC	152	48,6
IMMUNSUPPRESSION		
Ciclosporin A + Mycophenolat Mofetil	160	51,6
Ciclosporin A + Methotrexat	152	48,4
TRANSPLANTIERTE ZELLEN		
CD 34+ Zellen (x10 ⁶ /kg)		
Median, (Spanne)	4.8 (0,9-24,4)	-
CD 3+ Zellen (x10 ⁸ /kg)		
Median, (Spanne)	2.1 (0,1-58,7)	-

Tabelle 15: Transplantationscharakteristika der AML-Kohorte.

	Anzahl	%
MUKOSITIS		
Keine	8	2,5
Grad 1-3 bei MAC	16	5,1
Grad 4 bei MAC	133	42,6
Grad 1-3 bei RIC	115	36,8
Grad 4 bei RIC	35	11,3
Nicht bezeichnet	5	1,7
REKONSTITUTION (Tage)		
Leukozyten Median (Spanne)	15 (0-72)	-
Thrombozyten Median (Spanne)	16 (0-52)	-
TRANSFUSIONSBEDARF		
Thrombozytenkonzentrate	8 (0-50)	-
Erythrozytenkonzentrate	8 (0-120)	-

Tabelle 16: Daten zur Toxizität in der AML-Kohorte

7.1.2 MDS-Kohorte

7.1.2.1 Patientencharakteristika

Die MDS-Kohorte besteht aus 54 (14,7%) Patienten. Das mediane Intervall von Erstdiagnose bis zur allogenen SZT betrug 7,5 (Spanne 0-144) Monate. 39 (72%) Patienten wurden als *de novo* MDS klassifiziert, 8 (15%) Patienten wurden als sekundäres und 7 (13%) Patienten wurden als therapie-assoziiertes MDS eingeteilt. Das mediane Alter lag bei 46 (Spanne 17-72) Jahren.

Die Einteilung des Erkrankungsstadiums nach der WHO-Klassifikation ergab: 12 (22%) Patienten hatten ein RARS bzw. ein RUCD, 9 (17%) Patienten wiesen ein RCMD auf. Insgesamt 33 Patienten sind als RAEB klassifiziert worden, davon 12 (22%) als RAEB-1 und 21 (39%) als RAEB-2. In der Zeit bis zur Transplantation erfuhren 43 (80%) Patienten eine rein supportive Therapie. Bei den übrigen 11 Patienten sind keine Daten zu Vortherapien bekannt.

Bei der Transfusionsbedürftigkeit der Patienten in dieser Zeit zeigte sich, dass 8 (15%) Patienten weniger als 20 Erythrozytenkonzentrate (EK) erhielten, 3 (5%) Patienten mehr als 20 EK und 14 (26%) mehr als 40 EK. Insgesamt 16 (30%) waren vor Transplantation nicht transfusionsbedürftig. Bei 13 (24%) Patienten konnten keine Daten zum Transfusionsbedarf vor allogener SZT erhoben werden. Die Ermittlung des Karnofsky-Index (KI) ergab, dass 18 (33%) Patienten einen Wert von 100% erzielten, bei 24 (44%) Patienten lag dieser bei 90%, 12

(23%) Patienten erreichten einen Wert kleiner gleich 80%. Einen Gesamtüberblick bietet Tabelle 17.

	Anzahl	%
GESCHLECHT		
Männlich	32	59
Weiblich	22	41
ALTER (Jahre)		
Median, (Spanne)	46 (17-72)	-
MDS-SUBTYP		
<i>De Novo</i>	39	72
Sekundär	8	15
Therapie-assoziiert	7	13
WHO-KLASSIFIKATION (bei ED)		
RCUD/RARS	12	22
RCMD	9	17
RAEB-1	12	22
RAEB-2	21	39
BEOBACHTUNGSZEITRAUM		
ED - Tx (Monate)		
Median, (Spanne)	7,5 (0-144)	-
TRANSFUSIONSBEDÜRFTIGKEIT (nur EK)		
Keine	16	30
<20	8	15
>20	3	5
>40	14	26
Nicht bezeichnet	13	24
KARNOFSKY-INDEX		
100 %	18	33
90%	24	44
≤ 80%	12	23
VORTHERAPIEN		
supportiv	43	80
Keine bekannt	11	20

Tabelle 17: Die Patientencharakteristika der MDS-Kohorte.

7.1.2.2 Risikoeinteilung nach IPSS bzw. WPSS

Nach dem IPSS wurden 10 Patienten der Niedrigrisikogruppe und 12 Patienten in die Hochrisikogruppe eingeordnet. Von den übrigen 32 Patienten liegen keine Daten zur Risikogruppe nach IPSS vor. Nach dem WPSS sind 14 Patienten in die Risikogruppe sehr niedrig/niedrig eingestuft worden, 12 Patienten als intermediär und 27 Patienten sind in ihrem Risiko als hoch/sehr hoch klassifiziert worden (Tabelle 18).

Zudem sind die Patienten anhand der Ergebnisse der zytogenetischen Untersuchung des Knochenmarks sowohl nach der SWOG/ECOG Einteilung wie auch nach der MK Klassifikation gruppiert worden. Nach SWOG/ECOG hatten 38 (71%) Patienten ein intermediäres genetisches Risikoprofil, 15 (28%) Patienten wurden der Risikogruppe ungünstig zugeordnet. Die Zuordnung nach der Einteilung des MK ergab, dass 34 (63%) Patienten der Gruppe CN zufielen, 7 (15%) Patienten der Gruppe MK+ zugeordnet wurden und 12 (20%) auf die Gruppe MK- entfielen. Bei 1 Patienten war die Zuordnung nicht möglich.

	Anzahl	%
IPSS RISIKOGRUPPE		
Gut	2	3,7
Intermediär 1	8	14,8
Intermediär 2	8	14,8
Schlecht	4	7,4
Unbekannt	32	59,3
WPSS RISIKOGRUPPE		
Sehr Niedrig	3	6
Niedrig	11	20
Intermediär	12	22
Hoch	20	37
Sehr Hoch	7	14
Unbekannt	1	1
EINTEILUNG NACH SWOG/ECOG		
Günstig	0	-
Intermediär	38	71
Ungünstig	15	28
Unbekannt	1	1

EINTEILUNG MONOSOMALER KARYOTYP (MK)		
CBF	0	-
CN	34	63
MK-	12	20
MK+	7	15
Nicht möglich	1	2

Tabelle 18: Die Risikoeinteilung in der MDS-Kohorte.

7.1.2.3 Transplantationscharakteristika

Innerhalb der MDS-Kohorte erhielten 47 (89%) Patienten periphere Stammzellen und 7 (11%) Patienten sind knochenmarkstransplantiert worden. Dabei konnte für 17 (31%) Patienten ein HLA-identischer, verwandter Spender und für 28 (52%) Patienten ein HLA-identischer Fremdspender gefunden werden (Tabelle 19). Bei 9 (17%) Patienten sind Stammzellen eines nicht-identen, unverwandten Spenders transplantiert worden.

	Anzahl	%
STAMMZELLQUELLE		
Knochenmark	7	11
Periphere Blutstammzellen	47	89
SPENDER		
MRD	17	31
MUD	28	52
MMUD	9	17
GESCHLECHTERVERHÄLTNIS		
FDMR	12	22
Andere	41	76
Nicht bezeichnet	1	2
CMV-STATUS (Empfänger/Spender)		
- /+	11	20
- / -	16	30
+ /+	10	18
+ / -	16	30
Nicht bekannt	1	2
BLUTGRUPPENINKOMPATIBILITÄT		
Ident	26	48
Major	19	35
Minor	8	16
Unbekannt	1	1

KONDITIONIERUNG		
RIC	27	50
MAC	27	50
IMMUNSUPPRESSION		
CSA + MMF	27	50
CSA + MTX	27	50
TRANSPLANTIERTE ZELLEN		
CD34+ Zellen/kg (x10 ⁶), Median (Spanne)	4,4 (0,8-15)	-
CD3+ Zellen/kg (x10 ⁸), Median (Spanne)	2,2 (0,3-17,4)	-

Tabelle 19: Transplantationscharakteristika der MDS-Kohorte.

Die Untersuchung des Geschlechterverhältnisses zwischen Spender und Empfänger zeigt, dass 12 (22%) männliche Patienten Stammzellen eines weiblichen Spenders erhielten. Die Auswertung des CMV-Serostatus zwischen Empfänger und Spender ergab, dass 11 (20%) CMV seronegative Patienten Stammzellen eines CMV seropositiven Spenders erhielten. Die anderen 42 Patienten erhielten entweder Stammzellen von CMV seronegativen oder -positiven Spendern. Bei je 27 Patienten wurde eine Dosis-reduzierte bzw. myeloablative Konditionierung durchgeführt. Im Median wurden $4,5 \times 10^6$ (Spanne $1,5-15,0 \times 10^6$) CD34+ Zellen/kg Körpergewicht und $2,2 \times 10^8$ (Spanne $0-9,8 \times 10^8$) CD3+ Zellen/kg Körpergewicht transplantiert. Die GvHD-Prophylaxe erfolgte mit CSA und MTX für Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhielten und CSA und MMF für Patienten nach Dosis-reduzierter Konditionierung.

	Anzahl	%
MUKOSITIS		
Keine	1	2
Grad 1-3 bei MAC	15	28
Grad 4 bei MAC	12	22
Grad 1-3 bei RIC	25	46
Grad 4 bei RIC	1	2
REKONSTITUTION (Tage)		
Leukozyten Median (Spanne)	16 (0-30)	-
Thrombozyten Median (Spanne)	19 (0-49)	-
TRANSFUSIONSBEDARF		
Thrombozytenkonzentrate, Median (Spanne)	12 (2-43)	-
Erythrozytenkonzentrate, Median (Spanne)	10 (3-82)	-

CMV-REAKTIVIERUNG		
Ja	11	20
Nein	41	76
Nicht bekannt	2	4
GRAFT vs. HOST – REAKTION		
AKUT		
Nein	31	57
Grad I	7	13
Grad II	9	17
Grad III/IV	7	13
CHRONISCH		
Nein	20	37
Limited	12	22
Extensive	13	24
Unbekannt	9	17

Tabelle 20: Daten zur Toxizität in der MDS-Kohorte.

Bei 15 (28%) bzw. 25 (46%) Patienten entwickelte sich nach myeloablativer bzw. Dosis-reduzierter Konditionierung eine Mukositis WHO Grad 1-3, während bei 12 (22%) Patienten bzw. bei 1 (2%) Patienten eine Mukositis WHO Grad 4 auftrat. Insgesamt betrug die Rekonstitutionsdauer der Leukozyten und Thrombozyten im Median 16 (Spanne 0-30) bzw. 19 (Spanne 0-49) Tage. In dieser Zeit bestand ein medianer Transfusionsbedarf von 12 (Spanne 2-43) Thrombozytenkonzentraten und 10 (Spanne 3-82) Erythrozytenkonzentraten. Darüber hinaus trat nach Transplantation bei 23 Patienten eine aGvHD auf, 7 (13%) der 23 Patienten entwickelten hierbei eine GvHD Grad I, bei 9 (17%) Patienten trat eine GvHD Grad II und bei 7 (13%) Patienten eine GvHD Grad III/IV auf (Tabelle 20).

7.2 Ergebnisse der Stammzelltransplantation

Die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Gesamtkohorte lag bei 19 (Spanne 3-197) Monaten. In der AML-Kohorte lag der Median der Nachbeobachtung bei 14,2 (Spanne 0-107) Monaten und in der MDS-Kohorte bei 35 (Spanne 1-191) Monaten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer der überlebenden Patienten lag in der Gruppe der AML-Patienten bei 47,8 (Spanne 3-197) Monaten, in der Gruppe der MDS-Patienten bei 58 (Spanne 12-191) Monaten (Tabelle 21).

	Anzahl	%
BEOBACHTUNGSZEITRAUM		
<i>Follow-up</i> (Monate)		
Gesamt, Median (Spanne)	14,2 (0-197)	-
Überlebende, Median (Spanne)	47,8 (3-197)	-
OUTCOME		
Lebend, in Remission	134	42,6
Verstorben	165	53,2
Transplantatversagen	13	4,2
Rezidiv	108	34,6
Mediane Zeit bis Rezidiv, Monate (Spanne)	4 (1-133)	-
TRM	73	23,4
TODESURSACHE		
Rezidiv	92	29,5
Infektion/GvHD	51/22	16,6/6,8

Tabelle 21: Ergebnisse nach der Stammzelltransplantation in der AML-Kohorte.

Insgesamt leben von der Gesamtkohorte 167 Patienten und befinden sich in einer anhaltenden hämatologischen Remission. Davon gehören 134 (42,6%) Patienten in die AML und 33 (61%) Patienten in die MDS-Kohorte. Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 185 Patienten der Gesamtkohorte verstorben, von denen 165 (53,2%) AML-Patienten und 20 (39%) MDS-Patienten waren. Unter den 165 AML-Patienten verstarben 92 (29,5%) an einem Rezidiv ihrer Erkrankung und 73 (23,5%) Patienten entweder an einer Infektion oder an den Folgen der GvHD. In der MDS-Kohorte haben 5 Patienten ein Rezidiv der Primärerkrankung erlitten und 4 sind daran verstorben. Die Todesursache der übrigen 16 Patienten waren Infektionen bzw. GvHD.

Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs lag in der AML-Kohorte bei 4 (Spanne 1-133) Monaten und in der MDS-Kohorte bei 6 (Spanne 3-24) Monaten. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes ist bei 23 MDS-Patienten eine akute GvHD sowie bei 25 Patienten im Verlauf eine chronische GvHD aufgetreten (Tabelle 22).

	Anzahl	%
BEOBACHTUNGSZEITRAUM		
Tx – <i>Follow-up</i> (Monate)		
Gesamt, Median (Spanne)	35 (1-191)	-
Überlebende, Median (Spanne)	58 (12-191)	-
OUTCOME		
Lebend, in Remission	33	61
Verstorben	20	39
Transplantatversagen	1	2
Rezidiv	5	9
Mediane Zeit bis Rezidiv, Monate (Spanne)	6 (3-24)	-
TRM	16	30
TODESURSACHE		
Rezidiv	4	7
Infektion/GvHD	13/3	24/6
aGvHD		
Keine aGvHD	7	12,9
aGvHD I	6	11,1
aGvHD II	9	16,6
aGvHD III-IV	8	14,8
cGvHD		
cGvHD <i>limited</i>	12	22,2
cGvHD <i>extensive</i>	13	11,1
Nicht bekannt	29	53,8

Tabelle 22: Ergebnisse nach der Stammzelltransplantation in der MDS-Kohorte

7.3 Gesamtüberleben, erkrankungsfreies Überleben und kumulative Inzidenz von Rezidiven und TRM

Für die Gesamtkohorte ergibt sich ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 39 (Spanne 22-74) Monaten. Zu den Erhebungszeitpunkten 12, 36 und 60 Monaten zeigte sich eine Wahrscheinlichkeit von 62% (95% CI: 57-67%), 50% (95% CI: 44-55%) und 47% (95% CI: 41-52%) im Gesamtüberleben (Abbildung 2). Die Untersuchung zum erkrankungsfreien Überleben (DFS) in der Gesamtkohorte verhält sich entsprechend. Es ist zu sehen, dass innerhalb der gleichen Beobachtungszeiträume (12, 36 und 60 Monate) das Überleben ohne Erkrankung bei 56% (95% CI: 50-61%), 48% (95% CI: 43-54%) und 46% (95% CI: 41-52%) lag. Die mediane erkrankungsfreie Zeit betrug hierbei 31 (Spanne 14-65) Monate (Abbildung 2).

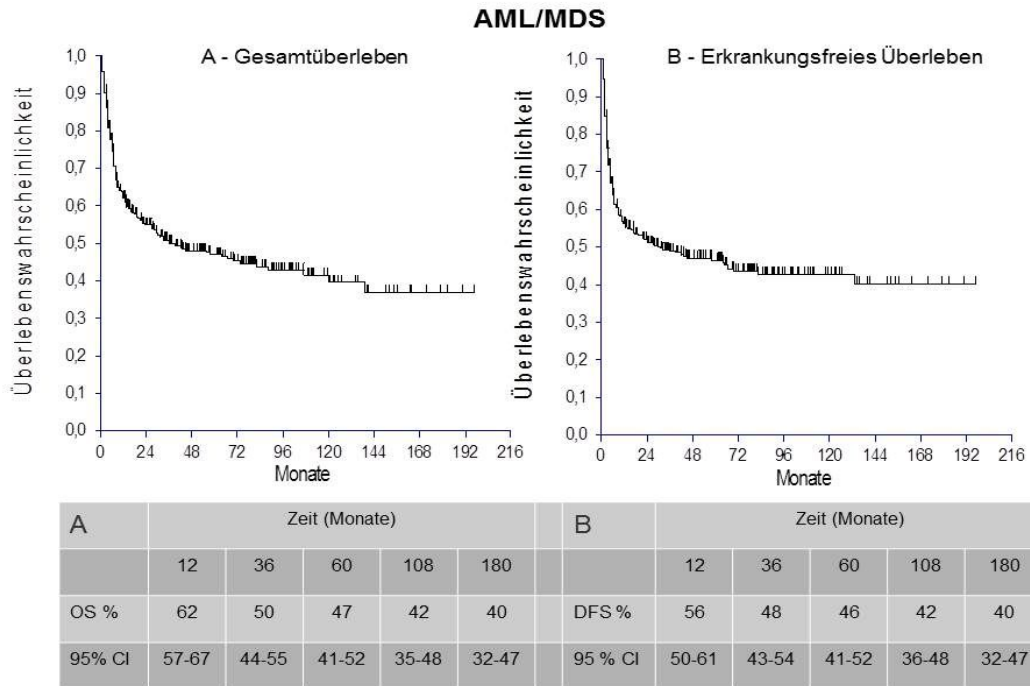


Abbildung 2: Gesamtüberlebenschancen und erkrankungsfreies Überleben in der Gesamtkohorte (N=366).

Nach Trennung der Gesamtkohorte in die AML- und MDS-Kohorte, zeigte die Untersuchung zur Überlebenszeit eine mediane Gesamtüberlebensdauer von 29 (Spanne 18-56) Monaten in der AML-Kohorte (N=312) und 82 (Spanne 36-82) Monaten in der MDS-Kohorte. Zu den Untersuchungszeitpunkten 12, 36 und 60 Monaten lag die Gesamtüberlebenschance der AML-Patienten bei 59% (95% CI: 54-65%), 47% (95% CI: 41-53%) und 45% (95% CI: 37-51%). Bei den MDS-Patienten zeigte sich zu den Beobachtungszeitpunkten eine Gesamtüberlebenschance von 75% (95% CI: 64-87%), 67% (95% CI: 53-80%) und 63% (95% CI: 49-77%). Die Analyse zum erkrankungsfreien Überleben veranschaulicht, dass in der AML-Kohorte nach 12 Monaten eine Wahrscheinlichkeit von 52% (95% CI: 46-58%) bestand, nach 36 Monaten lag diese bei 45% (95% CI: 39-51%) und nach 60 Monaten bei 42% (95% CI: 36-48%). Die mediane Dauer des erkrankungsfreien Überlebens betrug 20 Monate. In der MDS-Kohorte ergab die Untersuchung zum erkrankungsfreien Überleben eine mediane Überlebensdauer von 82 Monaten. Die erkrankungsfreie Überlebenschance zu den Zeitpunkten 12, 36 und 60 Monaten lag bei 73% (95% CI: 63-87%), 65% (95% CI: 52-79%) und 61% (95% CI: 48-76%) (Abbildung 2-4).

AML

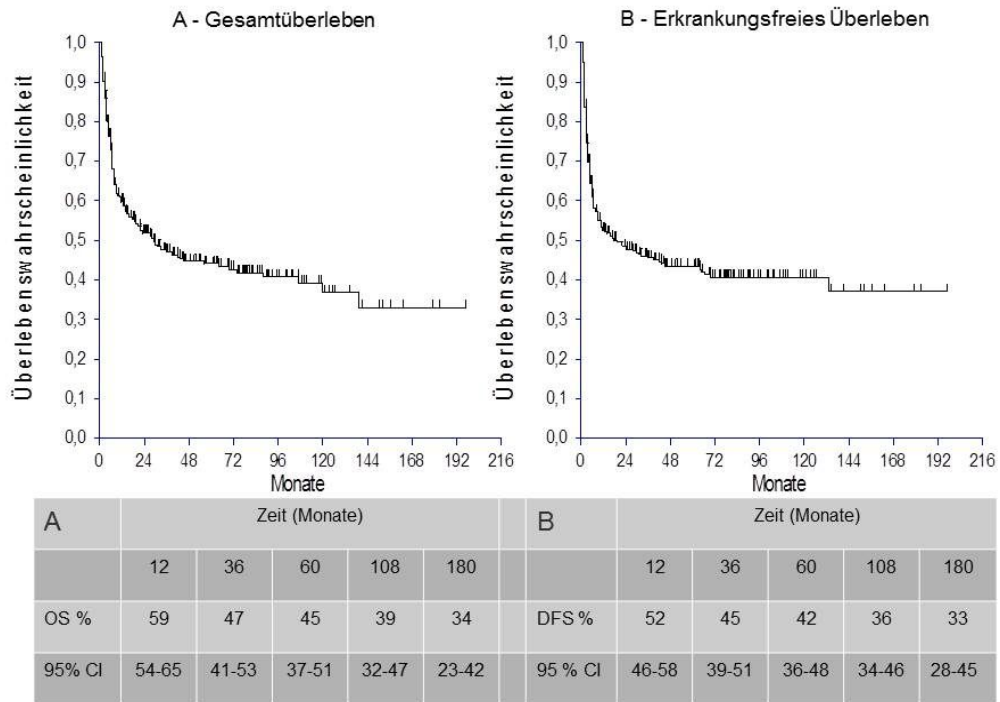


Abbildung 3: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und erkrankungsfreies Überleben in der AML-Kohorte (N=312).

MDS

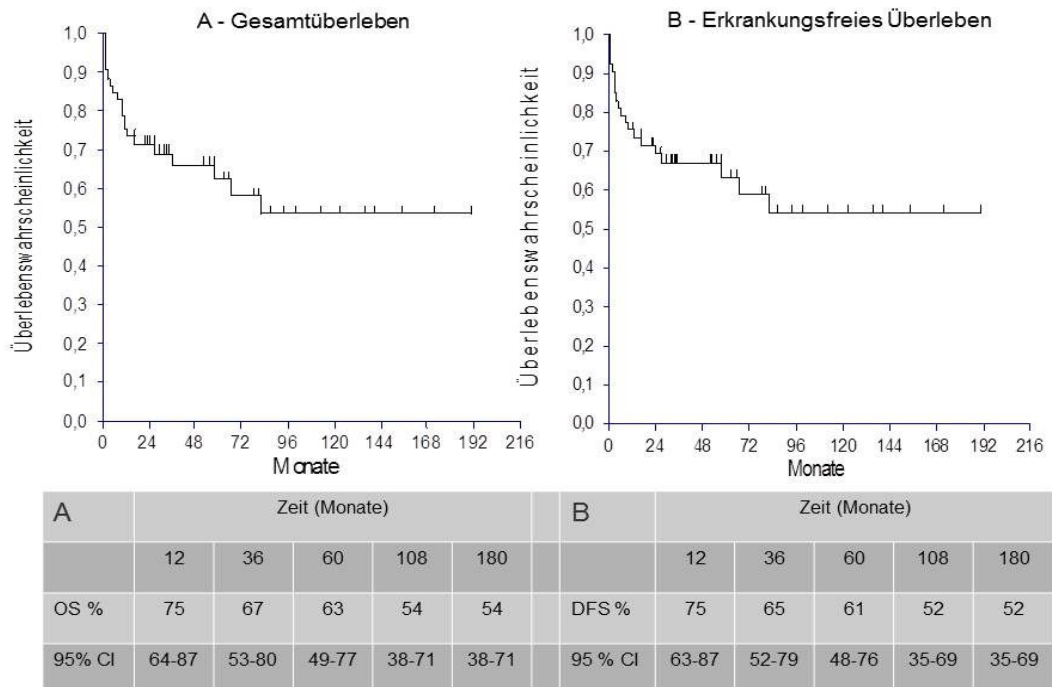


Abbildung 4: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und erkrankungsfreies Überleben in der MDS-Kohorte (N=54).

Die Untersuchungen der Kumulativen Inzidenz der Rezidive (CI-REZ) sowie die Kumulative Inzidenz der Therapie-assoziierten Mortalität (CI-TRM) zeigen in der Gesamtkohorte folgende Ergebnisse. So lag die CI-REZ 12 Monate nach Transplantation bei 22% (95% CI: 18-27%) und die CI-TRM bei 21% (95% CI: 17-26%). Eine Betrachtung im zeitlichen Verlauf veranschaulicht, dass nach 36 und 60 Monaten 27% (95% CI: 23-33%) und 28% (95% CI: 24-34%) der Patienten ein Rezidiv erlitten bzw. 25% (95% CI: 19-28%) und 26% (95% CI: 20-29%) an einer TRM verstarben. Die Untersuchung der CI-REZ der AML und MDS-Patienten zeigt, dass zu den Beobachtungszeitpunkten 12, 36 und 60 Monaten bei 24% (95% CI: 20-30%), 30% (95% CI: 26-37%) und 32% (95% CI: 27-38%) der AML-Patienten ein Rezidiv nachgewiesen werden konnte und 24% (95% CI: 18-27%), 26% (95% CI: 21-32%) sowie 27% (95% CI: 22-34%) dieser Patienten an einer TRM verstarben. Für die MDS-Kohorte ergab die Auswertung, dass nach 12 Monaten 8% (95% CI: 2,9-9%), nach 36 bzw. 60 Monaten 11% (95% CI: 4-26%) der MDS-Patienten ein Rezidiv entwickelten. Zu den gleichen Beobachtungszeitpunkten verstarben auf Grund einer TRM 17% (95% CI: 9-30%), 24% (95% CI: 15-40%) bzw. 29% (95% CI: 18-46%) der Patienten (Abbildung 5-7).

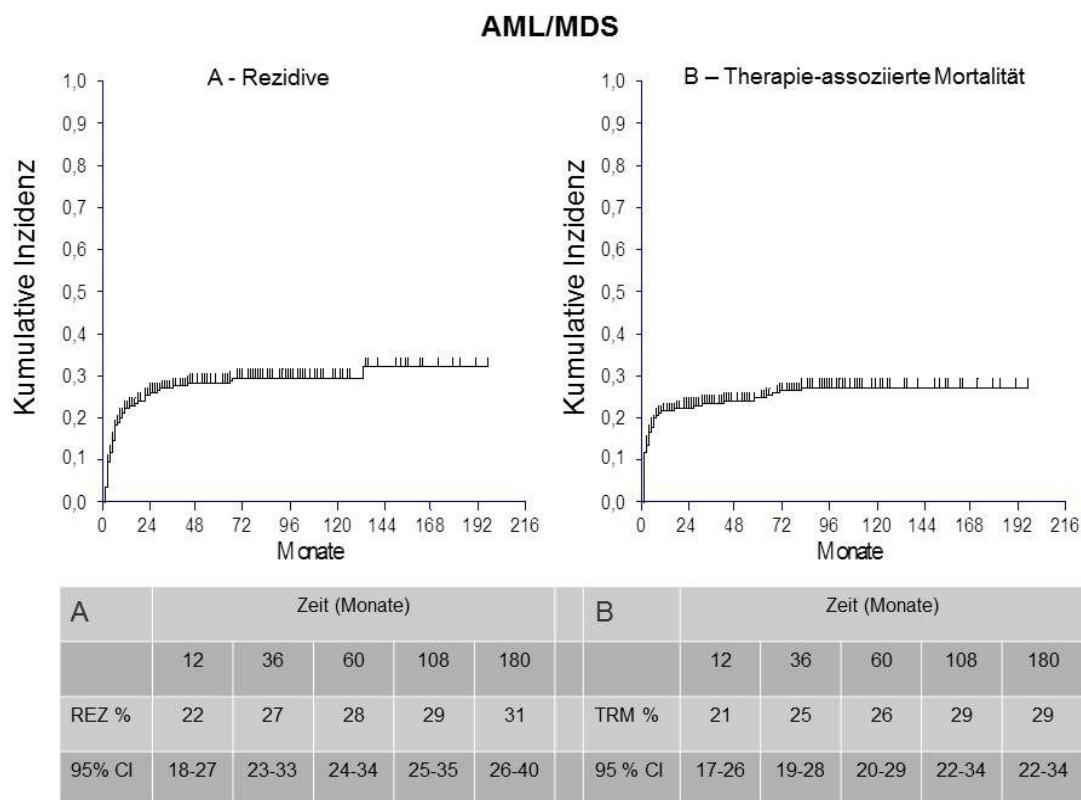


Abbildung 5: Kumulative Inzidenz der Rezidive und der Therapie-assoziierten Mortalität in der Gesamtkohorte (N=366).

AML

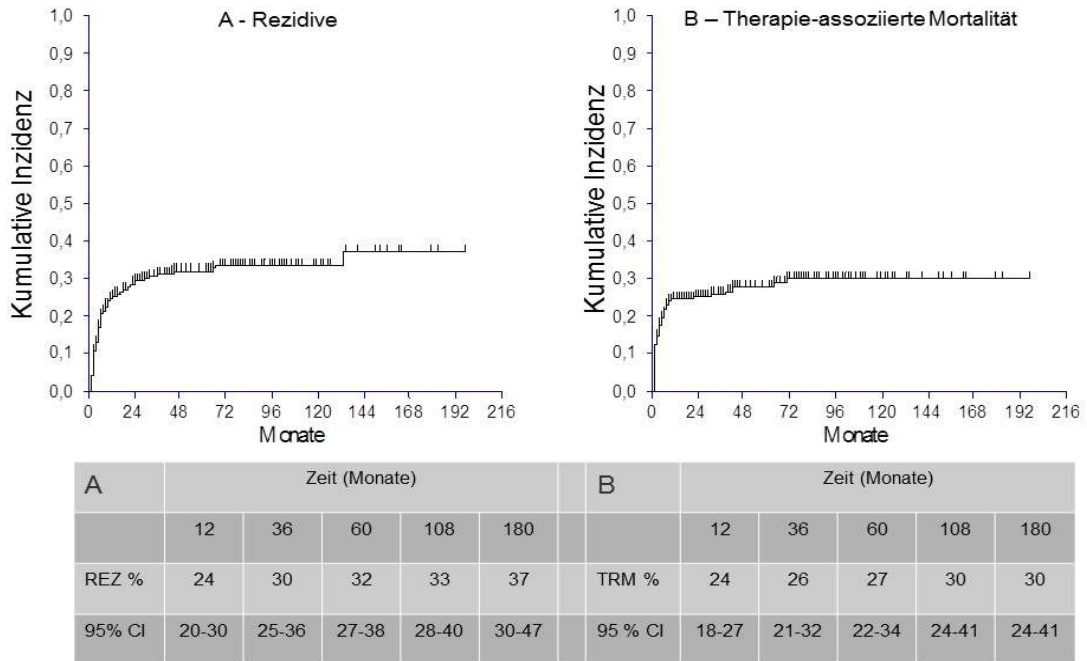


Abbildung 6: Kumulative Inzidenz der Rezidive und Therapie-assoziierten Mortalität in der AML-Kohorte (N=312).

MDS

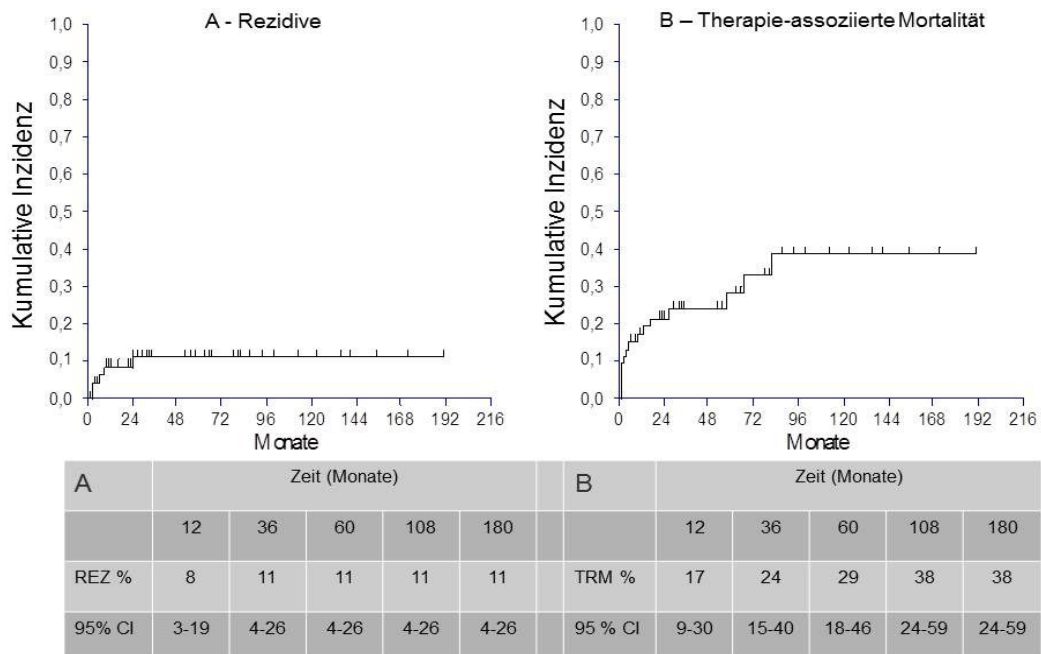


Abbildung 7: Kumulative Inzidenz der Rezidive und Therapie-assoziierten Mortalität in der MDS-Kohorte (N=54).

7.4 Gesamtkohorte und der Einfluss des Transplantationszeitpunktes

Die Therapie-assoziierte Sterblichkeit hat sich in den letzten 10 Jahren von 40% auf 20% reduziert, was u.a. auf eine Verbesserung der supportiven Therapie zurückzuführen ist (Gooley, 2010). Zudem muss berücksichtigt werden, dass Verbesserungen in der HLA-Typisierung, z.B. durch Verwendung hochauflösender Verfahren und Berücksichtigung von 5 statt 4 Loci, eingeführt wurden. Nachfolgend sind die Untersuchungen zum Einfluss des Transplantationszeitpunktes (1994-2003 *versus* 2004-2011) auf das Gesamtüberleben, das erkrankungsfreie Überleben, die CI-REZ und die CI-TRM beschrieben (Abbildung 8+9).

In der Gruppe der Patienten, die zwischen 1994 und 2003 transplantiert wurden, befanden sich 91 AML und 17 MDS Patienten, im Zeitraum von 2004-2011 wurden insgesamt 221 AML und 37 MDS Patienten transplantiert. Das Gesamt- und erkrankungsfreie Überleben der Patientengruppe, die zwischen 1994 und 2003 transplantiert wurden, beträgt zu den Zeitpunkten 12, 36 und 60 Monaten 63% (95% CI: 54-72%), 45% (95% CI: 36-55%) und 42% (95% CI: 32-51%) bzw. 56% (95% CI: 46-65%), 43% (95% CI: 34-53%) und 40% (95% CI: 31-50%). Patienten, die in den Jahren 2004 bis 2011 transplantiert wurden, haben zu den gleichen Zeitpunkten ein Gesamt- bzw. erkrankungsfreies Überleben von 61% (95% CI: 55-67%), 53% (95% CI: 47-60%) und 50% (95% CI: 43-57%) bzw. 55% (95% CI: 49-62%), 51% (95% CI: 45-58%) und 49% (95% CI: 42-55%) (OS $p=0,38$; DFS $p=0,29$).

Bei der Analyse der Kumulativen Inzidenzen zeigt sich, dass in der Patientengruppe, die zwischen 1994-2003 transplantiert wurde, die CI-REZ nach 12, 36 und 60 Monaten bei 19% (95% CI: 13-28%), 29% (95% CI: 21-39%) und 29% (95% CI: 21-39%) lag. In der Patientengruppe, die zwischen 2004-2011 transplantiert wurde, lag die CI-REZ bei 23% (95% CI: 18-29%), 26% (95% CI: 21-32%) und 28% (95% CI: 22-34%). Zu den gleichen Beobachtungszeitpunkten verstarben Therapie-assoziiert 24% (95% CI: 17-34%), 27% (95% CI: 19-37%) und 30% (95% CI: 22-40%) der Patienten, die zwischen 1994-2003 transplantiert wurden. Von den Patienten, die zwischen 2004 und 2011 transplantiert wurden, starben zu den gleichen Zeitpunkten 20% (95% CI: 16-26%), 21% (95% CI: 16-27%) und 22% (95% CI: 17-29%) (CI-REZ $p= 0,88$; CI-TRM $p= 0,15$).

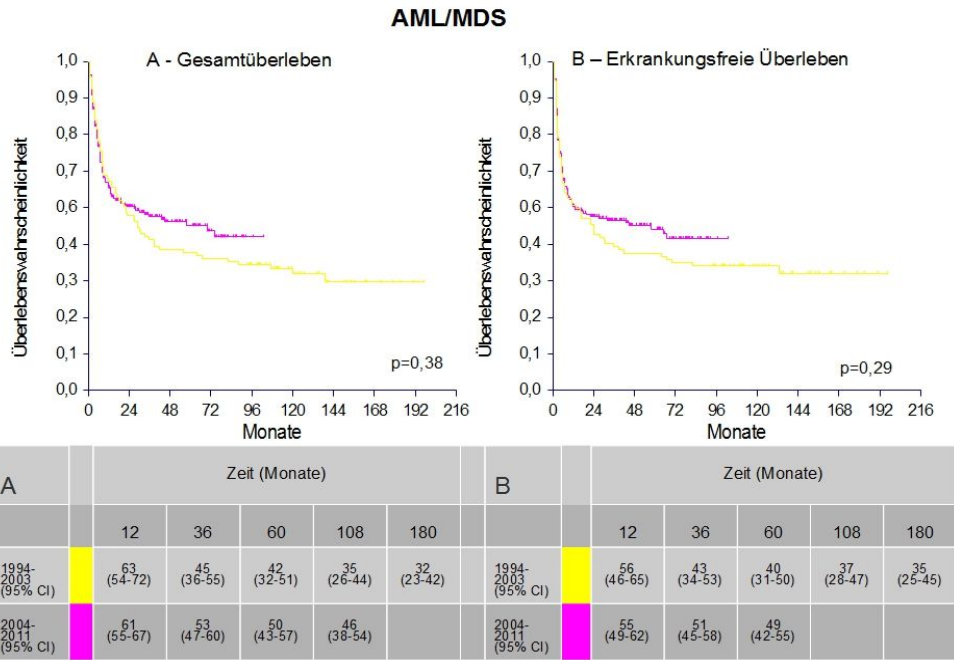


Abbildung 8: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und erkrankungsfreies Überleben in der Gesamtkohorte (N=366).

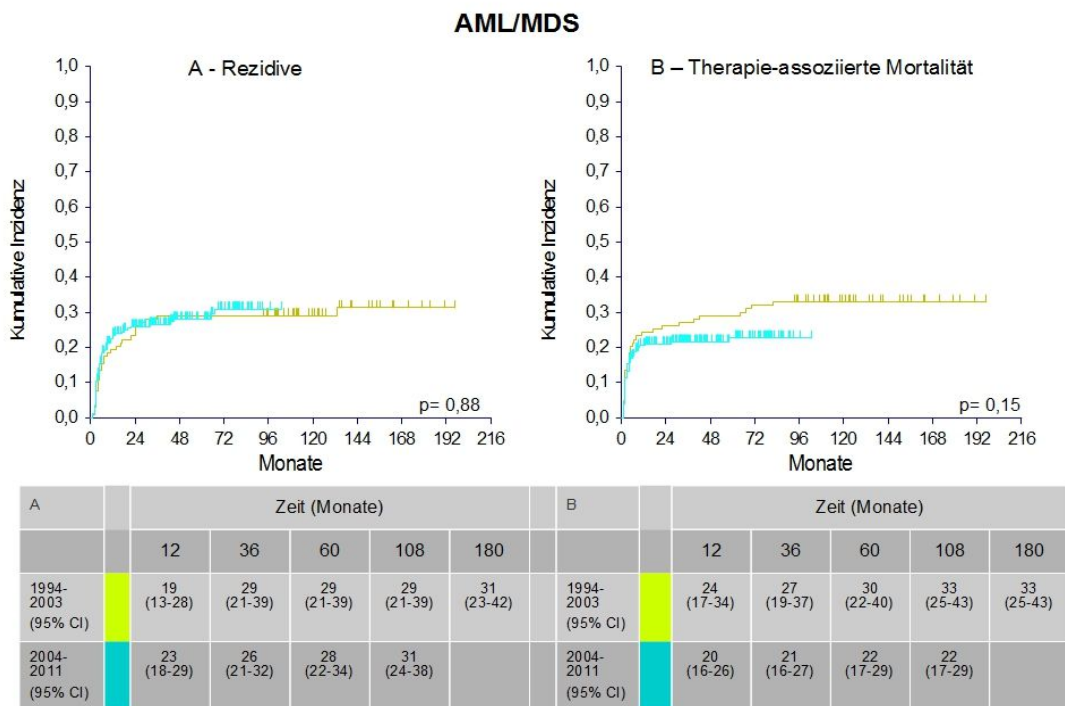


Abbildung 9: Kumulative Inzidenz der Rezidive und Therapie-assoziierten Mortalität in der Gesamtkohorte (N=366).

7.5 Univariate Untersuchung – Einfluss von Karyotypveränderungen

7.5.1 Einfluss von Karyotypveränderungen auf das Gesamtüberleben

In der Auswertung der Gesamtkohorte nach den Gruppen des Monosomalen Karyotyps hat sich folgende Aufteilung ergeben: CBF (N=13), CN (N=160), MK⁻ (N=124), MK⁺ (N=35) und Andere (N=34). Bei den nachfolgenden Abbildungen sind jeweils nur die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Gruppen CN, MK⁻ und MK⁺ dargestellt. Auf die graphische Darstellung der anderen Gruppen wurde wegen der nur geringen Patientenzahl und aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Abbildung 10A zeigt die Gesamtüberlebenskurven für die drei Gruppen CN, MK⁻ und MK⁺ der Gesamtkohorte. Insgesamt ist festzustellen, dass in den Gruppen CBF und CN initiale Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten von 76% (95 CI: 52-99%) und 71% (95 CI: 65-80%) 12 Monate nach Stammzelltransplantation bestehen. 5 Jahre nach Stammzelltransplantation liegen diese Werte bei 57% (95% CI: 28-86%) bzw. 55% (95% CI: 46-64%). Für Patienten der Gruppen MK⁻ und MK⁺ besteht 12 Monate nach Stammzelltransplantation eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 50% (95% CI: 41-62%) bzw. 56% (95% CI: 40-73%). Während in der Gruppe MK⁻ nach 5 Jahren das Gesamtüberleben auf 37% (95% CI: 27-50%) sinkt, beträgt in der Gruppe MK⁺ 3 und 5 Jahre nach Stammzelltransplantation die Überlebenswahrscheinlichkeit 36% (95% CI: 19-52%). Das mediane Überleben der Patienten schwankt zwischen diesen Gruppen von 120 (Spanne 43-139) Monaten in der CBF bis 12 (Spanne 5-16) Monate in der Gruppe MK⁺. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten unterschieden sich statistisch signifikant voneinander (p=0,002).

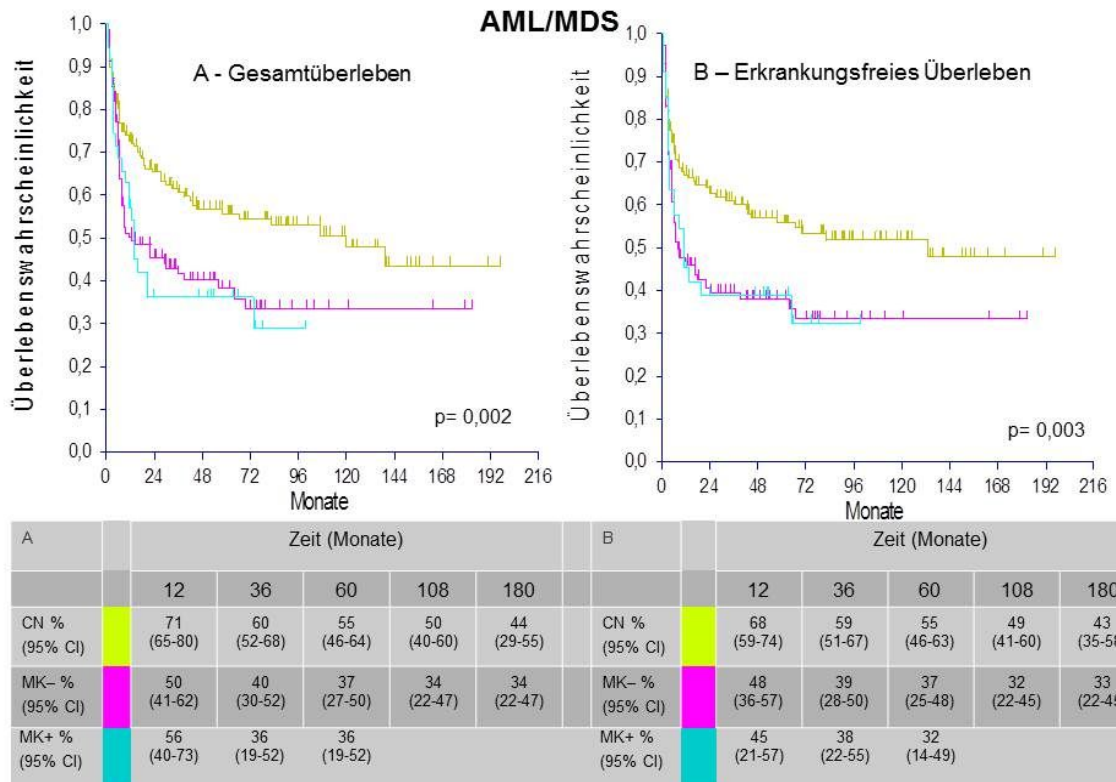


Abbildung 10: Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben beim Monosomalen Karyotyp (N=366).

Die zweite Untersuchung der Gesamtkohorte erfolgte aufgetrennt nach den SWOG/ECOG-Risikogruppen (Abbildung 11A). Aus dieser Risikoeinteilung resultieren die drei Subgruppen Günstig (N=22), Intermediär (N=216) und Ungünstig (N=104). „Nicht klassifizierbar“ waren N=23 Patienten. In der Gruppe Ungünstig sinkt das Gesamtüberleben innerhalb eines Jahres nach Stammzelltransplantation auf 47% (95% CI: 40-59%). Zu den Beobachtungszeitpunkten 3 und 5 Jahre beträgt das Gesamtüberleben 34% (95% CI: 26-46%) bzw. 31% (95% CI: 23-43%). Demgegenüber liegen in den Gruppen Günstig und Intermediär die Überlebenswahrscheinlichkeiten ein Jahr nach Stammzelltransplantation bei 66% (95% CI: 48-87%) bzw. 65% (95% CI: 61-73%) bei einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 55% (95% CI: 33-78%) bzw. 52% (95% CI: 44-59%). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten unterscheiden sich statistisch signifikant voneinander (p=0,004).

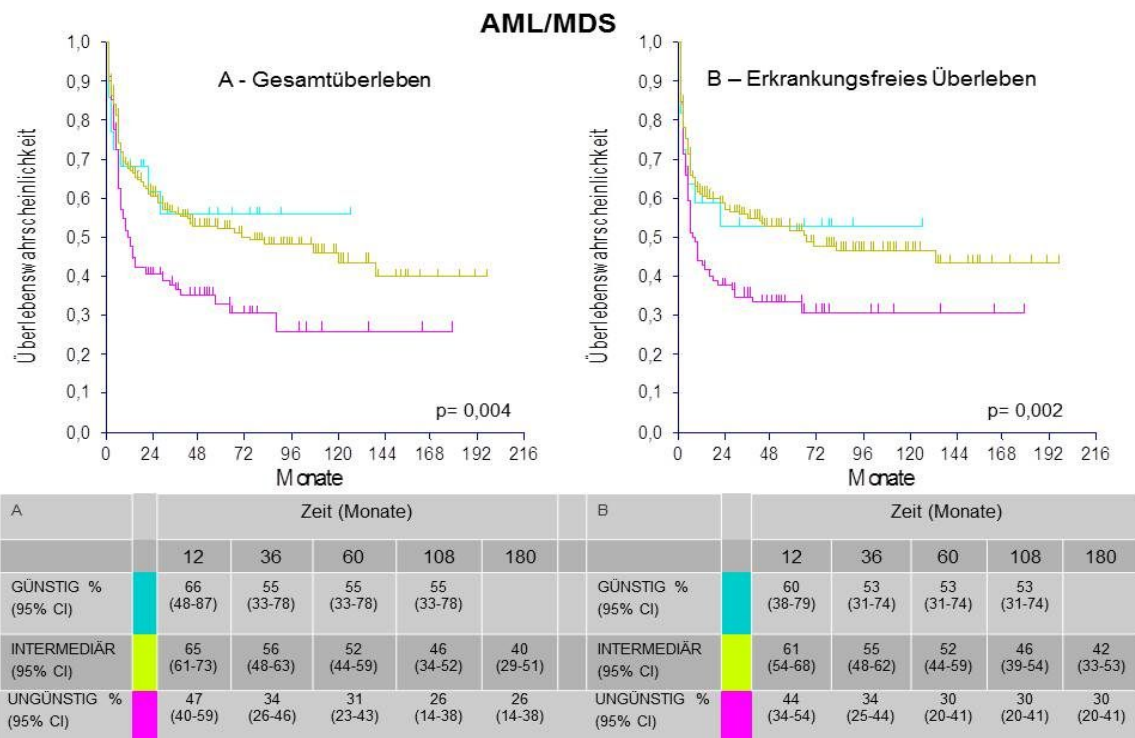


Abbildung 11: Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben nach SWOG/ECOG (N=366).

7.5.2 Einfluss von Karyotypveränderungen auf das erkrankungsfreie Überleben

Analog zu den oben beschriebenen Ergebnissen zum Gesamtüberleben wurde der Einfluss des genetischen Risikoprofils, eingeteilt nach Monosomalem Karyotyp bzw. der SWOG/ECOG Klassifikation, auf das erkrankungsfreie Überleben untersucht (Abbildung 10B und 11B). Die gleiche Einteilung der Gesamtkohorte in die o.g. 5 Gruppen (CBF, CN, MK-, MK+, Andere) verdeutlicht, dass die Gruppe CN die höchste Wahrscheinlichkeit für das erkrankungsfreie Überleben aufweist. Es zeigen sich hier Werte von 68% (95% CI: 59-74%) 1 Jahr nach Stammzelltransplantation bis 55% (95% CI: 46-63%) 5 Jahre danach. In den Gruppen MK- und MK+ sind für das erkrankungsfreie Überleben kommensurable Tendenzen zum Gesamtüberleben zu beschreiben. Das DFS für Patienten der Gruppe MK+ oder MK- beträgt hier 45% (95% CI: 21-57%) bzw. 48% (95% CI: 36-57%).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Analyse zum erkrankungsfreien Überleben nach der SWOG/ECOG-Risikoeinteilung. So liegt das DFS in der Gruppe Günstig über einen 1-, 3- und 5-Jahres Zeitraum bei 60% (95% CI: 38-79%), 53% (95% CI: 31-74%) und 53% (95% CI: 31-74%) bzw. in der Gruppe Intermediär bei 61% (95% CI: 54-68%), 55% (95% CI: 48-62%) und 52% (95% CI: 44-59%). Im Vergleich dazu beträgt die erkrankungsfreie

Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe Ungünstig 44% (95% CI: 34-54%) nach 1 Jahr und nach 5 Jahren 30% (95% CI: 20-41%) ($p=0,002$).

7.5.3 Einfluss von Karyotypveränderungen auf die Rezidivhäufigkeit

In der Gruppe MK+ kam es nach 12 Monaten bei 31% (95 CI: 19-50%) der Patienten und nach 60 Monaten bei 46% (95% CI: 29-72%) der Patienten zu einem Rezidiv (Abbildung 12+13). Zu den gleichen Zeitpunkten entwickelten 27% (95% CI: 18-37%) bzw. 32% (95% CI: 22-43%) der MK- Patienten ein Rezidiv. Demgegenüber erlitten 15% (95% CI: 11-24%) bzw. 24% (95% CI: 17-32%) der CN Patienten ein Rezidiv. Von den Patienten der Gruppe „Andere“ Karyotypveränderungen entwickeln 23% (95% CI: 13-40%) bzw. 28% (95% CI: 17-46%) ein Rezidiv (Abbildung 12+13) nach 12 bzw. 60 Monaten. Eine insgesamt geringe Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu erkranken, besteht in der Gruppe der CBF Leukämien. Hier wieder erkranken lediglich 8% (95% CI: 1-55%) bzw. 16% (95% CI: 4-59%) der Patienten nach 12 bzw. 60 Monaten. Die Ergebnisse unterschieden sich statistisch signifikant voneinander ($p=0,03$).

Die Untersuchung der CI-REZ nach Aufteilung der Gesamtkohorte anhand der SWOG/ECOG-Einteilung legt dar, dass 31% (95% CI: 24-43%) der Patienten der Gruppe Ungünstig nach 12 Monaten an einem Rezidiv erkranken. Nach 3 Jahren ist bei 40% (95% CI: 31-51%) dieser Patienten ein Rezidiv festzustellen. Parallel hierzu zeigt sich, dass aus der Gruppe Intermediär nach 12 Monaten 18% (95% CI: 15-26%) der Patienten und nach 60 Monaten 26% (95% CI: 20-33%) dieser Patienten wieder erkrankten. Dagegen entwickeln 4% (95% CI: 0,6-30%) der Patienten der Gruppe Günstig ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Auch hier wurde das Signifikanzniveau erreicht ($p<0,01$).

7.5.4 Einfluss von Karyotypveränderungen auf die Therapie-assoziierte Mortalität

Die zweite Analyse zur Kumulativen Inzidenz betrachtet die TRM, mit insgesamt nicht signifikanten Unterschieden ($p=0,17$ für die Einteilung nach MK, $p=0,12$ für die Gruppierung nach SWOG/ECOG) (Abbildung 12+13). Die TRM der als MK- und MK+ klassifizierten Patienten gegenüber der Gruppe CN ist höher. Die TRM der MK+ und MK- Patienten liegt hier bei 23% (95% CI: 13-41%) und 24% (95% CI: 17-36%) ein Jahr nach der Transplantation. 3 bzw. 5 Jahre nach Transplantation liegt die Mortalität bei 26% (95% CI: 15-45%) bzw. 28% (95% CI: 21-37%).

In der Gruppe CN lässt sich erkennen, dass trotz niedriger Sterblichkeit nach einem Jahr (16% (95% CI: 11-23%)), diese nach 3 bzw. 5 Jahren einen Wert von 19% (95% CI: 13-26%) bzw. 22% (95% CI: 14-29%) annimmt.

Die Betrachtung der CI-TRM nach der SWOG/ECOG Gruppierung des genetischen Risikoprofils veranschaulicht, dass 35% (95% CI: 20-63%) der Patienten der Gruppe Günstig 12 Monate nach Stammzelltransplantation an einer TRM versterben und diese nach 3 Jahren auf 43% (95% CI: 25-69%) ansteigt. In den Gruppen Ungünstig und Intermediär liegt die CI-TRM nach 1 Jahr bei 25% (95% CI: 15-38%) bzw. 20% (95% CI: 13-26%) und erreicht 3 bzw. 5 Jahre nach Transplantation Werte von 27% (95% CI: 16-40%) und 31% (95% CI: 21-45%) bzw. 21% (95% CI: 15-28%) und 23% (95% CI: 16-31%).

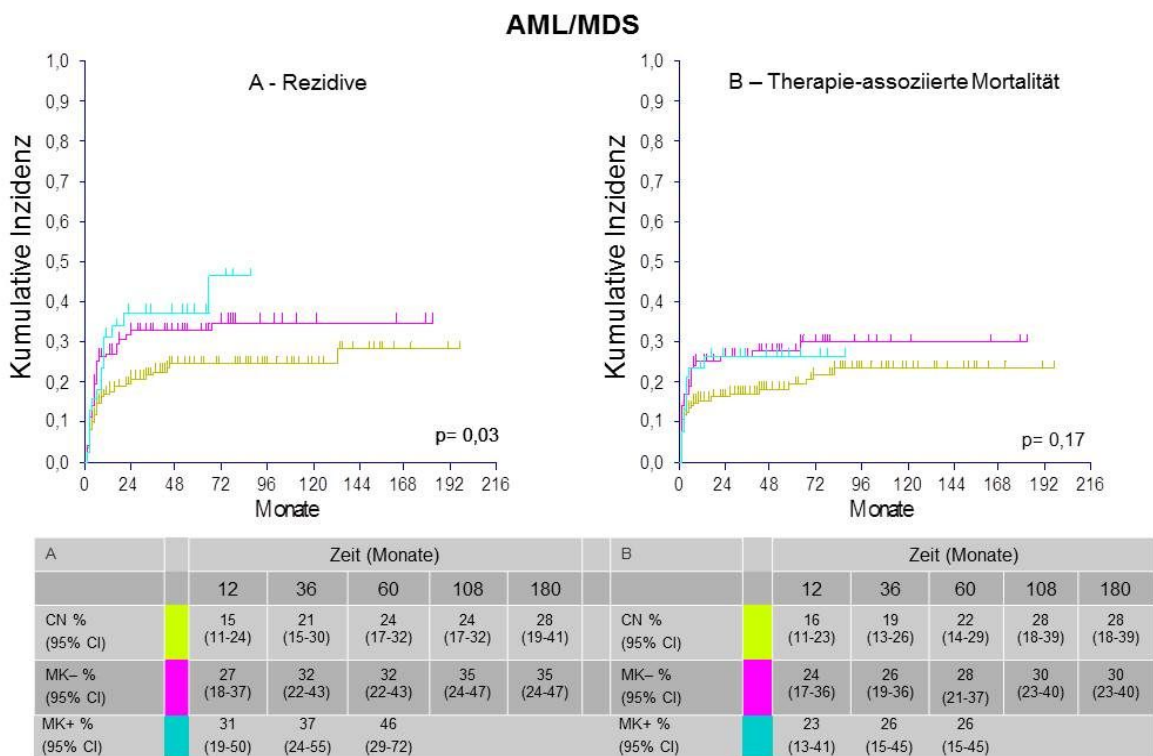


Abbildung 12: Kumulative Inzidenz der Rezidive und Therapie-assoziierten nach Monosomalem Karotyp (N=366).

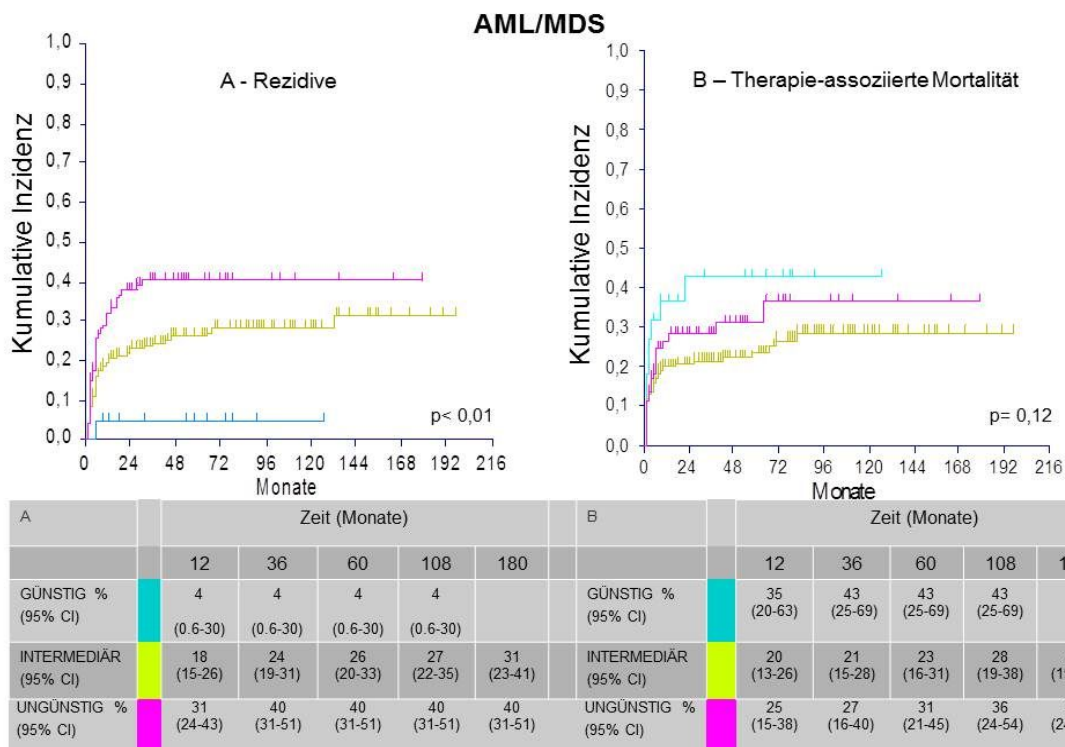


Abbildung 13: Kumulative Inzidenz der Rezidive und Therapie-assoziierten nach SWOG/ECOG (N=366).

7.6 Uni- und multivariate Untersuchung des MK und SWOG/ECOG mittels Cox Regressionsmodell

Durch weiterführende Analyse mittels Cox-Regression wurde zunächst der singuläre Einfluss verschiedener etablierter Variablen auf das Gesamtüberleben, wie auch auf das erkrankungsfreie Überleben, die Rezidivhäufigkeit und die kumulative Inzidenz der Therapie-assoziierten Mortalität untersucht. In dieser univariaten Analyse von 15 Variablen ergaben sich in der Gesamtkohorte statistisch signifikante Unterschiede für folgende Faktoren: Monosomaler Karyotyp, SWOG/ECOG, Remissionsstatus, Konditionierungstherapie, Karnofsky-Index und Spendertyp.

Die Ergebnisse der univariaten Untersuchung legen dar, dass das Sterberisiko von Patienten mit MK– bzw. MK+ 1,61-mal ($p=0,003$) bzw. 1,83-mal ($p=0,01$) signifikant höher ist gegenüber der Vergleichsgruppe CN. Vergleichbare Ergebnisse ergeben sich für das erkrankungsfreie Überleben. Gleichzeitig zeigt die univariate Analyse, dass Patienten mit MK ein höheres Rezidivrisiko (MK–: 1,70-mal ; MK+: 2,10-mal) als die Patienten der Vergleichsgruppe CN aufweisen. Analog hierzu zeigte sich bei der Untersuchung der TRM nach der SWOG/ECOG Risikoeinteilung, dass Patienten der Gruppe Ungünstig ein 1,77-mal ($p<0,01$) signifikant höheres Sterberisiko als die Patienten der Referenzgruppe Intermediär

haben. Die Sterberate der Gruppe Günstig ist gegenüber der Referenzgruppe Intermediär um 15% ($p=0,61$) kleiner. Es zeigt sich, dass das Rezidivrisiko für Patienten der Gruppe Ungünstig um 1,91-mal ($p<0,01$) signifikant höher ist als das der Vergleichsgruppe, wohingegen die Gruppe Günstig eine um 59% geringere Rezidivwahrscheinlichkeit aufweist ($p=0,13$). Im Vergleich zur Referenzgruppe CN lag die Mortalitätsrate der Gruppe Günstig um den Faktor 1,62 ($p=0,16$) und die der Gruppe Ungünstig um den Faktor von 1,33 ($p=0,23$) höher.

Von den anderen untersuchten Variablen ist der Remissionsstatus vor Transplantation als ein prädiktiver Faktor anzusehen. Sowohl im Gesamtüberleben wie auch im erkrankungsfreien Überleben weisen Patienten in Remission (HR: 1) signifikant höhere Überlebensraten als in der Referenzgruppe (keine CR) (OS HR: 2,43; $p<0,01$, DFS HR: 2,5; $p<0,01$) auf. Auch das Rezidivrisiko der Patienten, die nicht in Remission sind, liegt 3,1-mal ($p<0,01$) signifikant über der Vergleichsgruppe. Die Analyse zum Einfluss der Konditionierungstherapie ergab, dass das Gesamtüberleben und das erkrankungsfreie Überleben von RIC-Patienten 32% ($p=0,05$) bzw. 30% ($p=0,07$) unter der Vergleichsgruppe (MAC-Gruppe) liegt. Gleichzeitig besteht für RIC Patienten ein 1,58-mal signifikant höheres Risiko einer TRM gegenüber der MAC-Gruppe ($p=0,03$). Weiterhin verdeutlichen die Ergebnisse zum Spendertyp, dass mit der Transplantation von HLA-identischer Familienspendern längere Gesamt- und erkrankungsfreie Überlebensraten einhergehen als bei Transplantation von identischen bzw. nicht HLA-identischen Fremdspendern. Deren Sterberisiko ist 1,39-mal ($p=0,03$) bzw. 1,43-mal signifikant höher ($p=0,02$).

Variable	OS			DFS		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
MK						
CN	1			1		
MK-	1,61	1,18-2,34	0,003	1,69	1,21-2,37	<0,01
MK+	1,83	1,12-3,87	0,01	1,71	1,04-2,80	0,03
Andere	2,1	0,29-15,26	0,45	1,90	0,24-13,70	0,52
unbekannt	1,5	0,90-2,56	0,11	1,52	0,90-2,50	0,11
SWOG/ECOG						
intermediär	1			1		
günstig	0,85	0,45-1,59	0,61	0,90	0,49-1,65	0,74
ungünstig	1,77	1,01-3,60	<0,01	1,64	1,20-2,23	<0,01
unbekannt	1,12	0,59-2,10	0,71	1,13	0,61-2,07	0,68
REMISSION						
CR	1			1		
Keine CR	2,43	1,81-3,03	<0,01	2,5	1,81-3,44	<0,01
KONDITIONIERUNG						
MAC	1			1		
RIC	1,32	0,99-1,76	0,05	1,30	0,97-1,74	0,07
KARNOFSKY						
100%	1			1		
90%	1,27	0,91-1,77	0,16	1,41	1,00-1,99	0,04
80%	1,93	1,21-2,85	<0,01	2,03	1,34-3,06	0,05
ALTERSGRUPPE						
<40 Jahre	1			1		
40-60 Jahre	1,28	0,92-1,79	0,13	1,25	0,89-1,74	0,18
>60 Jahre	1,58	0,98-2,41	0,06	1,59	1,02-2,49	0,03
GESCHLECHT						
M	1			1		
W	0,85	0,64-1,14	0,29	0,86	0,64-1,15	0,33
SPENDERTYP						
MRD	1			1		
andere	1,39	1,03-1,88	0,03	1,43	1,05-1,95	0,02
SZ-QUELLE						
KM	1			1		
PBSC	1,03	0,65-1,62	0,88	0,96	0,61-1,51	0,89

	OS			DFS		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
CMV-STATUS						
Neg. Empfänger/pos. Spender	1			1		
andere	0,95	0,62-1,46	0,83	0,90	0,59-1,36	0,61
BLUTGRUPPE						
ident	1			1		
inkompatibel	0,94	0,70-1,26	0,68	0,97	0,72-1,31	0,87
SPENDER/EMPFÄNGER						
FDMR	1			1		
andere	1,18	0,83-1,69	0,34	1,08	0,75-1,55	0,65
ZEIT BIS TX						
<12 Monate	1			1		
>12 Monate	0,94	0,66-1,34	0,74	0,89	0,62-1,28	0,56

Tabelle 23: Univariate Analyse prognostischer Faktoren (Cox Regression) zum Gesamtüberleben und erkrankungsfreiem Überleben (N=366).

Variable	REZ			TRM		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
MK						
CN	1			1		
MK-	1,70	1,08-2,69	0,02	1,66	1,02-2,71	0,04
MK+	2,10	1,14-3,90	0,01	1,19	0,52-2,72	0,66
Andere	n.b			n.b		
unbekannt	1,20	0,58-2,72	0,54	1,75	0,85-3,57	0,12
SWOG/ECOG						
intermediär	1			1		
günstig	0,41	0,12-1,31	0,13	1,62	0,81-3,26	0,16
ungünstig	1,91	1,27-2,88	<0,01	1,33	0,82-2,14	0,23
unbekannt	0,70	0,25-1,94	0,49	1,59	0,74-3,41	0,22
REMISSION						
CR	1			1		
Keine CR	3,10	2,0-4,7	<0,01	1,90	1,25-3,03	<0,01
KONDITIONIERUNG						
MAC	1			1		
RIC	1,17	0,79-1,74	0,41	1,58	1,03-2,43	0,03

	REZ			TRM		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
KARNOFSKY						
100%	1			1		
90%	2,10	1,28-3,45	<0,01	0,91	0,56-1,48	0,71
80%	2,71	1,49-4,91	<0,01	1,56	0,88-2,75	0,12
ALTERSGRUPPE						
<40 Jahre	1			1		
40-60 Jahre	1,13	0,72-1,77	0,57	1,33	0,82-2,16	0,24
>60 Jahre	1,67	0,93-3,00	0,08	1,40	0,71-2,76	0,31
GESCHLECHT						
M	1			1		
W	0,77	0,52-1,14	0,20	0,96	0,63-1,46	0,85
SPENDERTYP						
MRD	1			1		
andere	1,05	0,70-1,57	0,78	2,00	1,24-3,23	<0,01
SPENDER/EMPFÄNGER						
FDMR	1			1		
andere	1,19	1,03-1,37	0,01	1,03	0,84-1,26	0,77
ZEIT BIS TX						
<12 Monate	1			1		
>12 Monate	0,70	0,41-1,18	0,18	1,17	0,72-1,91	0,50

Tabelle 24: Univariate Analyse prognostischer Faktoren (Cox Regression) zum Rezidivrisiko und der Therapie-assoziierten Mortalität (N=366).

In der nachfolgenden multivariaten Analyse wurde untersucht, ob dieser Zusammenhang zwischen Einfluss- und Zielvariable unabhängig von anderen und die Einflussvariable damit Risikofaktor für die Zielvariable ist. Es wurden alle in der vorangehenden Univariateanalyse signifikanten (oder grenzwertig signifikanten) Variablen eingeschlossen. Dies waren genetisches Risikoprofil nach MK und SWOG/ECOG, Konditionierung, Remissionsstatus, Spendertyp sowie der Karnofsky-Index.

Variable	OS			DFS			REZ		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
MK									
CN	1			1			1		
MK–	1,42	0,99-2,03	0,05	1,32	0,93-1,88	0,11	1,18	0,73-1,91	0,48
MK+	1,40	0,85-2,30	0,18	1,28	0,77-2,14	0,33	1,36	1,36-2,60	0,34
SWOG/ECOG									
Intermediär	1			1			1		
Günstig	0,85	0,43-1,52	0,51	0,84	0,45-1,54	0,58	0,34	0,10-1,10	0,07
Ungünstig	1,41	1,02-1,96	0,03	1,25	0,89-1,74	0,18	1,28	0,82-1,99	0,27
KARNOFSKY									
100%	1			1			1		
90%	1,24	0,85-1,71	0,21	1,41	0,99-2,00	0,05	2,07	1,24-3,47	<0,01
80%	1,86	1,17-2,71	<0,01	1,94	1,26-2,96	<0,01	2,68	1,44-4,97	<0,01
REMISSION									
KEINE CR	1			1			1		
In CR	0,45	0,32-0,61	<0,01	0,42	0,31-0,58	<0,01	0,33	0,22-0,51	<0,01
KONDITIONIERUNG									
MAC	1			1			1		
RIC	1,08	0,79-1,45	0,60	1,03	0,76-1,40	0,80	0,92	0,61-1,39	0,71
SPENDERTYP									
MRD	1			1			nicht bestimmt		
andere	1,34	0,98-1,83	0,05	1,36	1,00-1,86	0,04			

Tabelle 25: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren (COX-Regression) zum Gesamtüberleben, erkrankungsfreiem Überleben und der Rezidive.

Es zeigt sich, dass die Patientengruppen mit dem MK insgesamt ein höheres Sterberisiko aufweisen als diejenigen mit normaler Zytogenetik (CN). Patienten der Gruppen MK– und MK+ weisen ein 1,42-mal ($p=0,05$) bzw. 1,40-mal ($p=0,18$) so hohes Sterberisiko gegenüber einem Patienten mit normaler Zytogenetik auf. In diesen beiden Gruppen besteht ebenfalls ein 1,18-mal ($p=0,48$) bzw. 1,36-mal so hohes Rezidivrisiko im Vergleich zur CN Gruppe. Die Ergebnisse der Einteilung nach SWOG/ECOG legen dar, dass in der Gruppe Günstig das Sterberisiko um 15% ($p=0,51$) und das Rezidivrisiko um 66% ($p=0,07$) niedriger ist als in der Referenzgruppe der Patienten mit intermediärem Risikoprofil. Demgegenüber steht die Gruppe Ungünstig. Hier ist das Sterberisiko 1,41-mal ($p=0,03$) signifikant und das Rezidivrisiko 1,28-

mal ($p=0,27$) so hoch wie in der Vergleichsgruppe. Bei der Untersuchung des Remissionsstatus auf das Gesamt- und erkrankungsfreie Überleben zeigte sich, dass das Gesamt- und erkrankungsfreie Überleben der Patienten in Remission um 55% ($p<0,01$) bzw. um 58% ($p<0,01$) signifikant über demjenigen der Referenzgruppe liegt. Bei dieser war das Rezidivrisiko 67% geringer als in der Gruppe der Patienten, die nicht in Remission transplantiert wurden ($p<0,01$). Der Zusammenhang zwischen der Konditionierungstherapie und der Zielvariablen ist hier nicht unabhängig, da keine statistisch signifikanten Werte vorliegen.

7.7 Der prognostische Stellenwert des genetischen Risikoprofils im Kontext der Konditionierungstherapie

Ergänzend zu den bisherigen Untersuchungen wird die Überlebenszeit in Abhängigkeit der initialen Konditionierungstherapie betrachtet. Dazu ist die Gesamtkohorte entsprechend den Konditionierungsregimen (MAC *versus* RIC) aufgeteilt und anschließend das Gesamtüberleben in den einzelnen MK und SWOG/ECOG Gruppen mit Hilfe des Kaplan Meier-Verfahrens analysiert worden. Aufgrund der teils geringen Anzahl an Patienten in jeder Gruppe, ist die Interpretationsmöglichkeit der Analysen zum Rezidivrisiko mit Ausnahme der MAC Gruppe eingeschränkt.

In der Betrachtung des Gesamtüberlebens fällt auf, dass bei den beiden MK Gruppen die RIC mit niedrigeren Überlebensraten einhergeht als die MAC. So zeigt beispielsweise Abbildung 14 eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 66% (95% CI: 54-77%), 54% (95% CI: 42-67%) bzw. 43% (95% CI: 28-58%) nach 12, 36 und 60 Monaten für Patienten mit einem normalen Karyotypen der RIC-Gruppe gegenüber der MAC-Gruppe mit Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten von 77% (95% CI: 69-86%), 65% (95% CI: 54-75%) bzw. 60% (95% CI: 49-71%). Gleiches findet sich für Patienten mit einem intermediären Risikotyp nach SWOG/ECOG, bei denen das Gesamtüberleben in der RIC-Gruppe 64% (95% CI: 54-73%), 53% (95% CI: 42-63%) bzw. 45% (95% CI: 32-57%) nach 12, 36 und 60 Monaten beträgt. In der MAC-Gruppe liegt dieses nach 12, 36 und 60 Monaten hingegen bei 70% (95% CI: 61-78%), 58% (95% CI: 49-67%) bzw. 55% (95% CI: 45-64%).

Weiterhin verdeutlichen die Überlebenskurven, dass die Risikoeinteilungen nach dem MK und der SWOG/ECOG in beiden Konditionierungsgruppen schlechte Überlebenswahrscheinlichkeiten vorhersagen. In den ersten 12 bzw. 36 Monaten nach Transplantation sinkt die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit beim MK stärker und auf niedrigere Werte als dies bei SWOG/ECOG zu beobachten ist. Die

Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten nach MAC in der Gruppe MK+ liegen nach 12 und 36 Monaten bei 58% (95% CI: 30-86%) und 33% (95% CI: 6-60%) bzw. nach RIC bei 56% (95% CI: 36-76%) und 37% (95% CI: 17-57%). In der Gruppe Ungünstig nach MAC liegt die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeiten bei 54% (95% CI: 38-69%) und 40% (95% CI: 24-55%) bzw. nach RIC bei 43% (95% CI: 31-56%) und 34% (95% CI: 22-46%) (Abbildung 15).

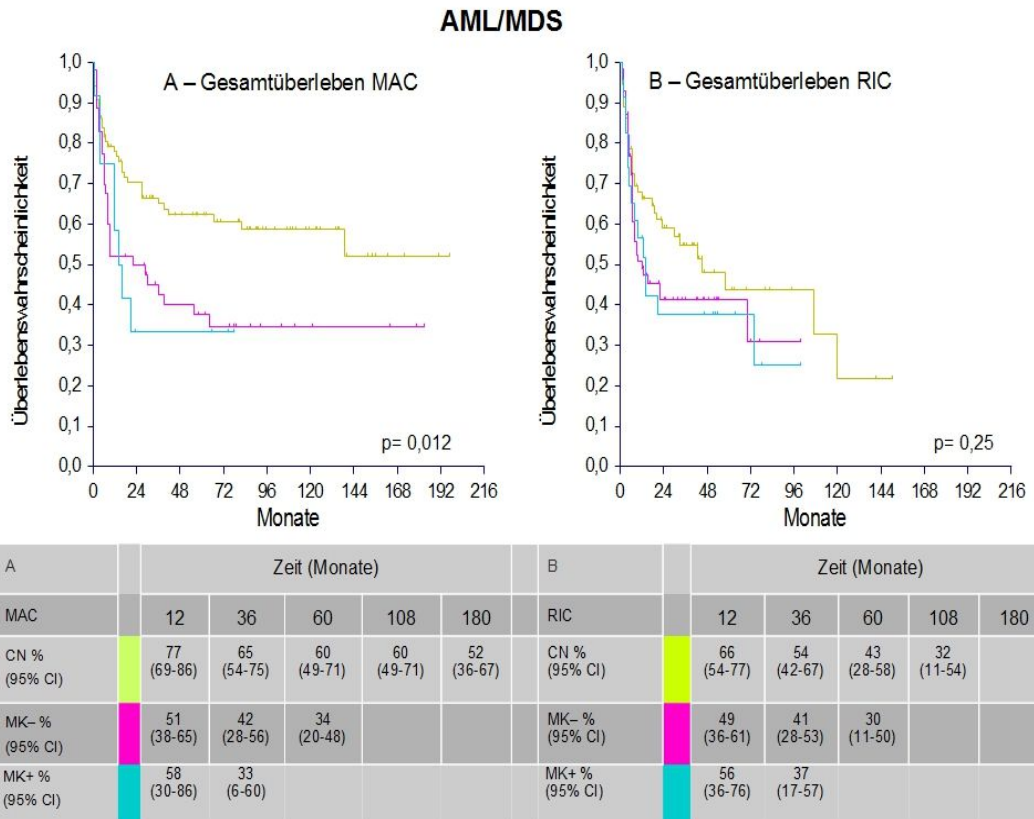
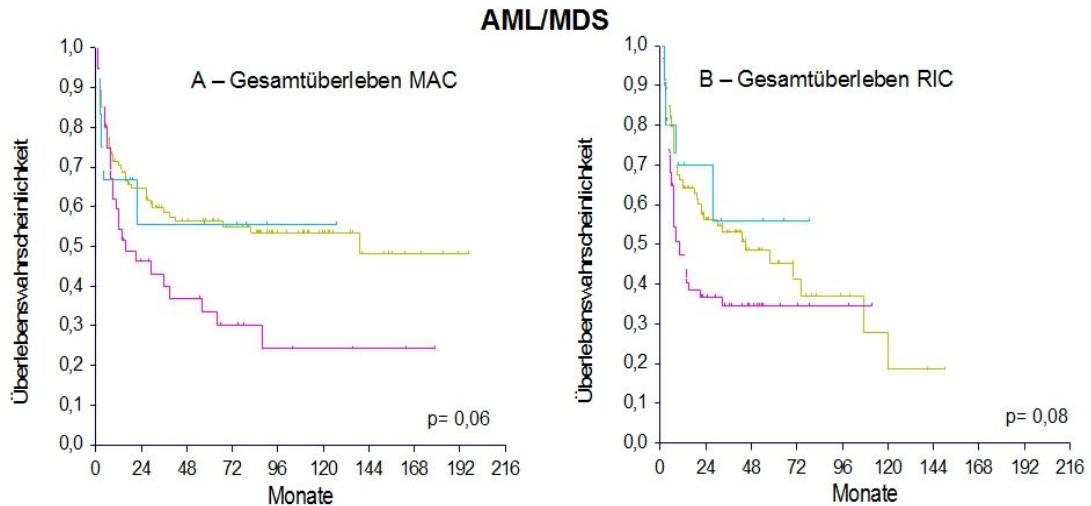


Abbildung 14: Das Gesamtüberleben nach Einteilung des genetischen Risikoprofil mittels MK Klassifikation in Abhängigkeit von der Konditionierung.

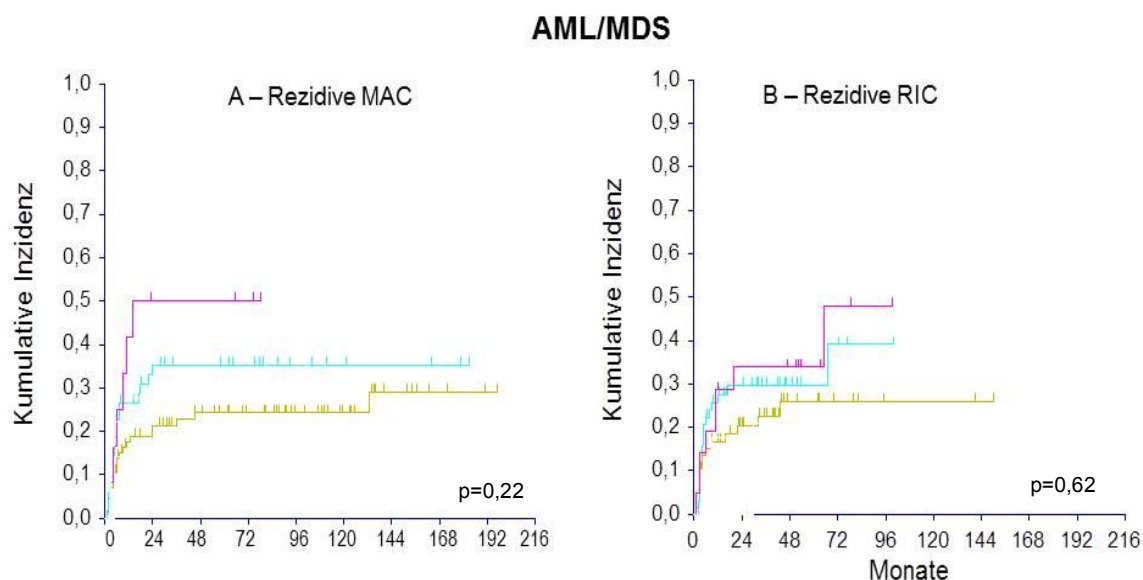


A	Zeit (Monate)					B	Zeit (Monate)				
	12	36	60	108	180		12	36	60	108	180
MAC						RIC					
Günstig % (95% CI)	66 (39-93)	55 (25-85)	-	-	-	Günstig % (95% CI)	70 (41-98)	56 (22-89)	-	-	-
Intermediär % (95% CI)	70 (61-78)	58 (49-67)	55 (45-64)	53 (43-63)	48 (34-61)	Intermediär % (95% CI)	64 (54-73)	53 (42-63)	45 (32-57)	27 (8-46)	-
Ungünstig % (95% CI)	54 (38-69)	40 (24-55)	30 (14-45)	24 (7-40)	-	Ungünstig % (95% CI)	43 (31-56)	34 (22-46)	34 (22-46)	34 (22-46)	-

Abbildung 15: Das Gesamtüberleben nach Einteilung des genetischen Risikoprofils mittels SWOG/ECOG in Abhängigkeit von der Konditionierung.

Die Ergebnisse zum erkrankungsfreien Überleben stellen sich ähnlich dar. So zeigen sich niedrigere erkrankungsfreie Überlebenschancen in der RIC-Gruppe gegenüber der MAC-Gruppe. Nach 12, 36 und 60 Monaten liegt die Wahrscheinlichkeit eines erkrankungsfreien Überlebens in der RIC-Gruppe bei 60% (95% CI: 48-72%), 54% (95% CI: 42-67%) bzw. 46% (95% CI: 30-61%) bei normaler Zytogenetik, hingegen in der MAC-Gruppe bei 72% (95% CI: 62-81%), 64% (95% CI: 56-77%) bzw. 61% (95% CI: 50-71%). Zu den gleichen Beobachtungszeiträumen betrug nach der SWOG/ECOG-Einteilung das erkrankungsfreie Überleben der Patienten mit intermediärem Risiko in der RIC-Gruppe 58% (95% CI: 47-69%), 53% (95% CI: 42-64%) und 46% (95% CI: 33-60%) und in der MAC-Gruppe 67% (95% CI: 58-77%), 59% (95% CI: 49-69%) und 55% (95% CI: 44-65%). Ferner wurden Untersuchungen zur Kumulativen Inzidenz der Rezidive und Therapie-assoziierten Mortalität in Abhängigkeit vom Konditionierungsregime durchgeführt. Die Daten zum Rezidivrisiko nach der Einteilung des Monosomalen Karyotyps zeigen, dass nach 12 und 36 Monaten 26% (95% CI: 17-41%) und 35% (95% CI: 24-51%) der MK- bzw. 41% (95% CI:

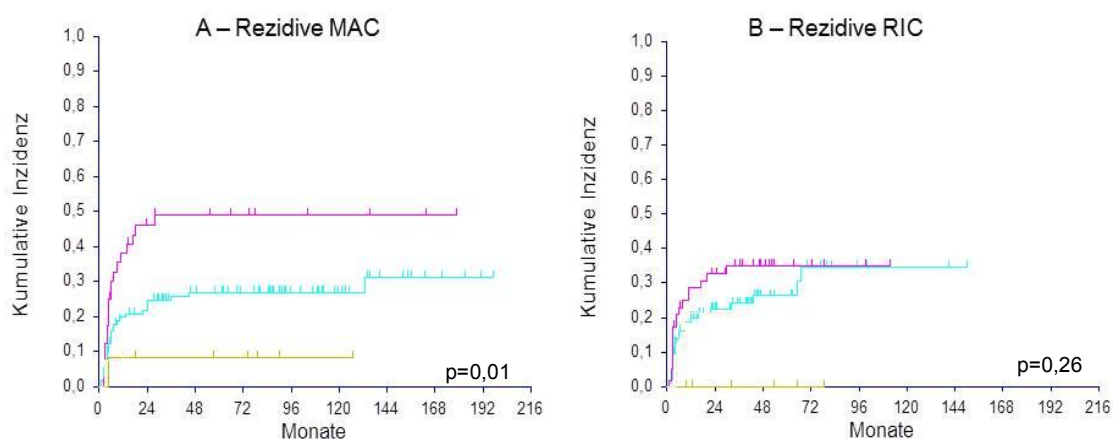
21-81%) und 50% (95% CI: 28-88%) der MK+ Patienten, die mittels MAC konditioniert wurden an einem Rezidiv versterben. Nach der SWOG/ECOG-Einteilung weisen 1 und 3 Jahre nach Transplantation 40% (95% CI: 27-59%) bzw. 49% (95% CI: 35-67%) der Patienten der Gruppe Ungünstig ein Rezidiv auf (Abbildung 16+17).



A	Zeit (Monate)					B	Zeit (Monate)				
MAC	12	36	60	108	180	RIC	12	36	60	108	180
CN % (95% CI)	17 (11-27)	22 (15-33)	24 (16-35)	24 (16-35)	29 (18-44)	CN % (95% CI)	16 (9-16)	22 (14-35)	25 (16-41)	25 (16-41)	
MK- % (95% CI)	26 (17-41)	35 (24-51)	35 (24-51)	35 (24-51)		MK- % (95% CI)	27 (18-41)	29 (20-43)	39 (23-63)		
MK+ % (95% CI)	41 (21-81)	50 (28-88)	50 (28-88)			MK+ % (95% CI)	28 (14-56)	33 (18-61)	47 (26-86)		

Abbildung 16: Kumulative Inzidenz der Rezidive nach Einteilung des genetischen Risikoprofils mittels MK-Klassifikation in Abhängigkeit von der Konditionierung.

AML/MDS

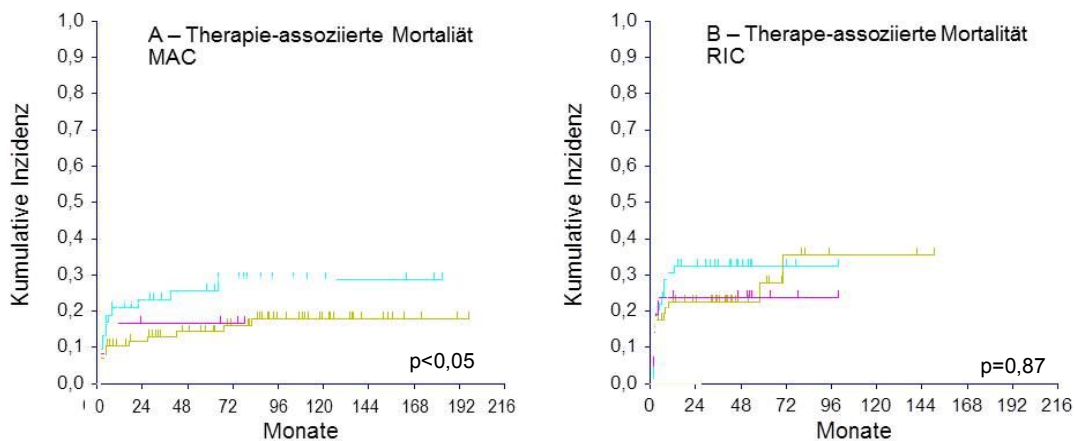


A	Zeit (Monate)					B	Zeit (Monate)				
	12	36	60	108	180		12	36	60	108	180
MAC						RIC					
Günstig % (95% CI)	8 (1-54)	8 (1-54)	8 (1-54)	8 (1-54)	8 (1-54)	Günstig % (95% CI)	0	0	0		
Intermediär % (95% CI)	19 (13-28)	25 (18-35)	26 (19-36)	26 (19-36)	26 (19-36)	Intermediär % (95% CI)	19 (13-30)	24 (16-35)	26 (18-38)	34 (23-51)	
Ungünstig % (95% CI)	40 (27-59)	49 (35-67)	49 (35-67)	49 (35-67)	49 (35-67)	Ungünstig % (95% CI)	28 (18-43)	34 (24-50)	34 (24-50)		

Abbildung 17: Kumulative Inzidenz der Rezidive nach Einteilung des genetischen Risikoprofils mittels SWOG/ECOG in Abhängigkeit von der Konditionierung.

Die Therapie-assoziierte Mortalität beträgt nach der Risikoeinteilung des Monosomalen Karyotyps für MK- Patienten nach MAC zu den gleichen Zeitpunkten 20% (95% CI: 12-35%) und 23% (95% CI: 14-37%) bzw. 16% (95% CI: 4-59%) und 16% (95% CI: 4-59%) bei den MK+ Patienten. Nach RIC liegt die TRM nach 1 und 3 Jahren bei 30% (95% CI: 21-44%) und 32% (95% CI: 22-46%) bei den MK- bzw. 23% (95% CI: 11-51%) und 23% (95% CI: 11-51%) bei den MK+ Patienten. Nach der SWOG/ECOG-Einteilung ergibt sich in der Gruppe Ungünstig bei myeloablativer Konditionierungstherapie eine TRM von 15% (95% CI: 7-31%) nach 1 und 3 Jahren. Bei einem RIC-Regime ergibt sich für die gleiche Gruppe eine Therapie-assoziierte Mortalität von 30% (95% CI: 20-45%) nach 12 und 36 Monaten. Patienten der Gruppe Günstig und einem MAC-Regime oder RIC-Regime weisen zu den gleichen Zeiträumen eine TRM von 33% (95% CI: 14-74%) bzw. 43% (95% CI: 22-84%) oder 40% (95% CI: 18-80%) auf (Abbildung 18+19).

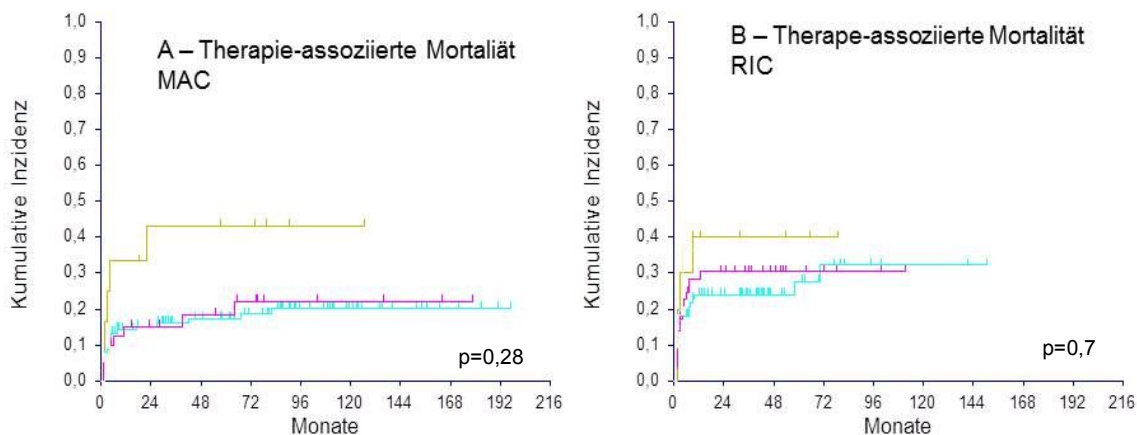
AML/MDS



A		Zeit (Monate)					B		Zeit (Monate)				
MAC		12	36	60	108	180	RIC		12	36	60	108	180
CN % (95% CI)		10 (5-19)	12 (7-22)	14 (8-24)	17 (11-29)		CN % (95% CI)		22 (14-35)	22 (14-35)	27 (17-45)	35 (21-59)	
MK- % (95% CI)		20 (12-35)	23 (14-37)	25 (15-41)	28 (18-45)		MK- % (95% CI)		30 (21-44)	32 (22-46)	32 (22-46)		
MK+ % (95% CI)		16 (4-59)	16 (4-59)	16 (4-59)			MK+ % (95% CI)		23 (11-51)	23 (11-51)	23 (11-51)		

Abbildung 18: Kumulative Inzidenz der TRM beim MK in Abhängigkeit der Konditionierung.

AML/MDS



A		Zeit (Monate)					B		Zeit (Monate)				
MAC		12	36	60	108	180	RIC		12	36	60	108	180
Günstig % (95% CI)		33 (14-74)	43 (22-84)	43 (22-84)			Günstig % (95% CI)		40 (18-80)	40 (18-80)	40 (18-80)	40 (18-80)	
Intermediär % (95% CI)		14 (9-22)	16 (10-24)	17 (11-26)	20 (13-29)		Intermediär % (95% CI)		23 (16-34)	23 (16-34)	27 (18-40)	23 (16-34)	
Ungünstig % (95% CI)		15 (7-31)	15 (7-31)	22 (11-41)			Ungünstig % (95% CI)		30 (20-45)	30 (20-45)	30 (20-45)	30 (20-45)	

Abbildung 19: Kumulative Inzidenz der TRM nach Einteilung des genetischen Risikoprofils mittels SWOG/ECOG in Abhängigkeit von der Konditionierung.

8 Diskussion

Für jüngere Patienten mit AML, die ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil aufweisen, sowie für Patienten jenseits der ersten CR, ist die allogene SZT eine wichtige Therapieoption, vorausgesetzt ein HLA-kompatibler Familien- oder Fremdspender ist vorhanden (Cornelissen, 2007; Koreth, 2009). Auch in der Behandlung von Patienten mit einem MDS hat sich die allogene SZT in den letzten Jahren zunehmend etabliert. Sie gilt hier nach wie vor als der einzig verfügbare kurative Behandlungsansatz und kommt vor allem für jüngere Patienten mit Hochrisikoerkrankung in Betracht, die keine relevanten Komorbiditäten aufweisen (Tefferi, 2009; Chang, 2007; Lim, 2010).

In der hier vorliegenden Analyse wurde für die Gesamtkohorte bestehend aus Patienten mit AML oder MDS nach 5 Jahren ein OS von 47% und ein DFS von 46% ermittelt. In der Subgruppe der Patienten mit AML lag das 5-Jahres OS bei 45%, während zum gleichen Zeitpunkt für das DFS eine Wahrscheinlichkeit von 42% erreicht wurde. Daten aus vergleichbaren Untersuchungen zeigen ähnliche Ergebnisse. Auch hier lagen OS und DFS bei Patienten mit AML in der Größenordnung von jeweils 40-50% (Cornelissen, 2007; Koreth, 2009; Burnett, 2006). In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit sowohl AML-Patienten untersucht wurden, die unmittelbar vor alloSZT in einer CR waren, als auch solche in die Analyse eingeschlossen wurden, bei denen zum Zeitpunkt der Transplantation eine aktive Leukämieerkrankung vorlag. Für die Patienten, die in einer CR transplantiert werden, sind die Überlebensdaten als insgesamt besser zu erwarten (Jing, 2013). Im Vergleich dazu sind die Ergebnisse der allogenen SZT bei Patienten jenseits der ersten CR ungünstiger (Michelis, 2013). Auch die in dieser Arbeit vorgelegten Daten zeigen sowohl in der univariaten, als auch der multivariaten Analyse der Gesamtkohorte, dass der Remissionsstatus ein unabhängiger Prognosemarker für das OS, das DFS, die CI-REZ und die CI-TRM ist (Tabellen 23+24+25). Dies unterstreicht den Stellenwert des Remissions- bzw. Erkrankungsstatus als eine wichtige Erkrankungs-spezifische Einflussvariable bei Patienten mit AML oder MDS, die einer allogenen SZT zugeführt werden (Onida, 2014). Für die Subgruppe der Patienten mit MDS lag das OS 5 Jahre nach allogener SZT hingegen bei 63%, während das DFS zum gleichen Zeitpunkt 61% betrug. Im Vergleich mit einer kürzlich publizierten Arbeit, welche auf einer retrospektiven Analyse von Registerdaten der EBMT beruht, fallen die hier vorgestellten Überlebensdaten für Patienten mit MDS sogar deutlich besser aus (Onida, 2014). Ein Grund hierfür könnte einerseits eine Verzerrung (*bias*) aufgrund der individuellen Patientenauswahl

am Transplantationszentrum sein. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass knapp die Hälfte der hier untersuchten Patienten mit MDS der Niedrigrisikogruppe angehörte. Dies sollte sich ebenfalls positiv auf das Gesamtergebnis ausgewirkt haben. Nichtsdestotrotz bestätigen die hier vorgestellten Daten, dass die allogene SZT eine wichtige Therapieoption für ausgesuchte Patienten mit einem MDS ist (McClune, 2010; de Witte, 2010) und eine Heilung der Erkrankung erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang sollte vor allem bemerkt werden, dass die Rezidivrate in der Gruppe der MDS Patienten 2 Jahre nach allogener SZT stabil verläuft (Abbildung 7). Im Gegensatz dazu steigt die TRM im zeitlichen Verlauf weiter an (Abbildung 7). Dies untermauert, dass Patienten nach allogener SZT engmaschig und langfristig nachuntersucht werden müssen, was nicht nur dazu dient Rezidive so früh wie möglich zu erkennen und zu behandeln, sondern auch Behandlungs-assoziierte Komplikationen und sonstige Folgeerkrankungen der allogenen SZT rechtzeitig zu identifizieren.

In den letzten 20 Jahren kam es zu zahlreichen Neuerungen bei den supportiven Behandlungsmaßnahmen, von denen auch Patienten im Rahmen der allogenen SZT profitieren (Gooley, 2010). Dies schließt u.a. die Verfügbarkeit spezifischer Antiinfektiva, z.B. hochwirksamer systemischer Antimykotika und Virostatika ein, was sicher zu einer erheblichen Reduktion der Infektions-assoziierten Mortalität beigetragen hat (Gergis, 2010; Ullmann, 2007; Styczynski, 2009; Boeckh, 2009). Zudem wurden wesentliche Verbesserungen im Bereich der HLA-Typisierung, z.B. durch die Einführung der hochauflösenden HLA-Typisierung, erreicht. Auch dieser Umstand ermöglichte über die Reduktion der Inzidenz schwerer GvHD-Verläufe eine wesentliche Verminderung der Therapie-assoziierten Mortalität (TRM) (Flomenberg, 2004; Pidala, 2014). In diesem Zusammenhang bemerkenswert ist daher, dass in der vorliegenden Arbeit zwar ein Trend, aber keine signifikante Reduktion der TRM im zeitlichen Verlauf beobachtet wurde. Gleiches gilt für die Entwicklung des Gesamt- bzw. des erkrankungsfreien Überlebens. Hier ist gleichsam nur ein Trend, aber keine statistisch signifikante Verbesserung festzustellen. Im Vergleich zu den von Gooley *et al.* publizierten Daten ist hier jedoch anzumerken, dass die Anzahl an ausgewerteten Patienten möglicherweise nicht ausreichte, um statistisch signifikante Unterschiede zu belegen. Hinzu kommt, dass das mediane Alter der Patienten, die zwischen 2004 und 2011 (medianes Alter AML: 50 Jahre und MDS: 52 Jahre) allogenen stammzelltransplantiert wurden, im Vergleich zu denen, die zwischen 1994 und 2003 (medianes Alter AML: 42 Jahre und MDS: 35 Jahre) behandelt wurden, deutlich höher liegt. Auch wenn konkrete Daten hierzu nicht erhoben wurden, könnte eine damit verbundene Zunahme an gleichzeitig bestehenden Komorbiditäten ebenfalls erklären,

warum nur ein Trend, aber kein statistisch signifikanter Unterschied in der TRM zwischen beiden Subgruppen gefunden wurde. Der kürzlich publizierte altersadaptierte Transplantations-Komorbiditäts-Index (*hematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI) könnte hier ein gutes Werkzeug darstellen, diese Frage weiter zu untersuchen und zu präzisieren (Sorrer, 2014).

Prognostische Relevanz des Monosomalen Karyotyps

Die Identifikation Erkrankungs-spezifischer Risikofaktoren ist von zentraler Bedeutung für die Prognoseabschätzung und somit wichtiger Bestandteil der Therapieplanung bei Patienten mit AML oder MDS. Unter den Erkrankungs-spezifischen Faktoren hat das genetische Risikoprofil, welches anhand des Nachweises oder des Fehlens spezifischer zyto- und/oder molekulargenetischer Veränderungen eingeordnet wird, einen besonders hohen Stellenwert (Döhner, 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde daher die prognostische Aussagekraft der Einteilung des genetischen Risikoprofils nach der Monosomalen Karyotyp Klassifikation an 366 Patienten mit AML oder MDS, die zwischen 1994 und 2011 an der Charité (Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum) allogenen stammzelltransplantiert wurden, untersucht.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Gruppierung des genetischen Risikoprofils anhand der Monosomalen Karyotyp Klassifikation geeignet ist, das Gesamt- bzw. das erkrankungsfreie Überleben vorauszusagen. Sowohl in der Analyse nach Kaplan-Meier, wie auch in der univariaten Cox-Regressionsuntersuchung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für OS und DFS zwischen den einzelnen Subgruppen. Dennoch ist auch festzuhalten, dass die Einteilung nach dem Monosomalen Karyotyp in der Multivariatanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Hazard-Ratios für OS, DFS und die CI-REZ erreicht und somit kein unabhängiger prognostischer Faktor ist. In dieser Hinsicht bestätigen die hier vorgestellten Daten publizierte Ergebnisse anderer Gruppen nur zum Teil (Oran, 2011; Fang, 2011; Middeke, 2012; Deeg, 2012; Stelljes, 2011, Wudhikarn, 2012). In diesen Arbeiten wurde gezeigt, dass die Einteilung des genetischen Risikoprofils nach der MK Klassifikation ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtergebnis und die Rezidivrate ist. Die Diskrepanz zu den hier vorgestellten Daten könnte dadurch erklärt werden, dass in der vorliegenden Untersuchung nicht nur Patienten mit AML, sondern auch solche mit einem MDS eingeschlossen wurden. Zudem wurde keine nach Remissionsstatus getrennte Subgruppenanalyse, z.B. Patienten in CR *versus* Patienten in Non-CR, durchgeführt. Bemerkenswert ist ferner, dass kein signifikanter Unterscheid im OS bzw. im DFS zwischen den Gruppen MK- und MK+ gefunden wurde.

Auch in der o.g., von Oran et al. publizierten Arbeit war dies der Fall (Oran, 2011). Das könnte bedeuten, dass die allogene SZT den ungünstigen Einfluss des Vorliegens eines Monosomalen Karyotyps (MK+) zu kompensieren vermag. Hierfür spricht, dass sich die Rezidivhäufigkeit zwischen den beiden Gruppen MK+ und MK– ebenfalls nicht signifikant voneinander unterscheidet. Eine Untersuchung an einer größeren Patientenzahl, z.B. mittels einer Registeranalyse, oder die Durchführung einer randomisierten Studie für Patienten mit entsprechendem genetischen Risikoprofil könnte weitere Erkenntnisse liefern, die geeignet sind diese wichtige Frage besser zu beantworten. Erste Hinweise darauf, dass die allogene SZT die Prognose von Patienten mit AML und einem sehr ungünstigen genetischen Risikoprofil verbessert, liefert die Arbeit von Cornelissen *et al.* (Cornelissen, 2012). In dieser vergleichenden, auf einer Auswertung prospektiv erhobener Daten der *Dutch-Belgian Hematology Oncology Cooperative Group* (HOVON) und der *Swiss Group for Clinical Cancer Research* (SAKK) AML Therapiestudien für Patienten bis 60 Jahre zeigte sich, dass die allogene SZT in erster CR für Patienten mit MK+ AML zu einer Verbesserung des Gesamt- und des erkrankungsfreien Überlebens führt. Dies wird vor allem durch eine Reduktion der Rezidivrate erreicht. Diese Daten unterstreichen somit den Stellenwert der allogenen SZT bei Patienten mit AML, die ein ungünstiges genetisches Risikoprofil aufweisen. Der im Vergleich zu anderen Optionen der Postremissionstherapie gesehene Vorteil ist vor allem auf den GvL-Effekt zurückzuführen, wie in mehreren kürzlich publizierten Arbeiten mittels Auswertung großer Patientenzahlen gezeigt wurde (Baron, 2012; Valcárcel, 2008). Kayser *et al.* hingegen fanden, dass das Gesamtüberleben bei Patienten mit MK+ AML 4 Jahre nach allogener SZT bei 9% liegt und damit auch eine allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit einer MK+ AML nur mit einer geringen Verbesserung des Gesamtüberlebens verbunden ist (Kayser, 2012). Zu bemerken ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass der Altersmedian der in dieser Analyse eingeschlossenen Patienten wesentlich über dem anderer Untersuchungen liegt. Gleiches gilt für das Alter der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten, was die Diskrepanz zumindest zum Teil erklären könnte.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass auch die Gruppierung des genetischen Risikoprofils anhand der SWOG/ECOG Einteilung eine sehr akkurate Voraussage des Gesamt- und des ein Überlebens erlaubt. Wie zu erwarten war, sind die Überlebenswerte für Patienten mit einem günstigem genetischen Risikoprofil am besten, während Patienten mit als ungünstig klassifizierten Aberrationen ein signifikant schlechteres OS und DFS aufweisen. Gleiches gilt

für die Rezidivrate, welche sich hierzu umgekehrt proportional verhält. Im Vergleich zur Gruppierung nach der MK Einteilung liegt das Signifikanzniveau sogar höher. Zudem ist anzumerken, dass in der Multivariatanalyse für das OS ein signifikanter Unterschied gezeigt wird und die Einteilung des genetischen Risikoprofils nach SWOG/ECOG somit ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ist. Insofern scheint die Klassifikation nach SWOG/ECOG der nach MK sogar überlegen zu sein. Dennoch schließen die hier vorliegenden Ergebnisse nicht aus, dass die vormals definierte Gruppe von Patienten mit einem komplex-aberrantem Karyotyp hochgradig heterogen ist und die Einteilung nach der MK Klassifikation geeignet ist, diese in eine Untergruppe mit sehr ungünstiger bzw. eine solche mit weniger ungünstiger Prognose zu unterteilen (Breems, 2008; Cornelissen, 2012). Insbesondere haben Patienten, welche die Kriterien eines Monosomalen Karyotyps (MK+) erfüllen auch nach allogener SZT eine ungünstige Prognose im Vergleich zu Patienten mit normalem Karyotyp (CN). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass in der vorliegenden Analyse Patienten nicht getrennt nach Remissionsstatus untersucht wurden. Bei Betrachtung von Patienten mit AML, die in CR transplantiert wurden, ist die Gruppierung des genetischen Risikoprofils nach MK der Einteilung nach SWOG/ECOG hingegen überlegen (Hemmati, 2014). Dies untermauert, dass der Remissionsstatus als einer der wichtigsten Erkrankungsspezifischen Risikofaktoren und dieser im Kontext des genetischen Risikoprofils berücksichtigt werden sollte.

Einfluss des Konditionierungsregimes

Im Vergleich zur Dosis-reduzierten Konditionierung (RIC) zeigt die Dosis-intensive Konditionierung eine höhere anti-leukämische Wirkung auf (Bacigalupo, 2009). Daher wäre es möglich, dass hierdurch der negative prognostische Einfluss eines ungünstigen genetischen Risikoprofils ausgeglichen werden könnte. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit das Gesamtergebnis der allogenen SZT, sowie die Rezidiv- und TRM Rate in den beiden Subgruppen, d.h. MAC *versus* RIC, getrennt voneinander untersucht. Hier zeigte sich zunächst, dass sowohl die Gruppierung nach MK als auch die SWOG/ECOG Einteilung des genetischen Risikoprofils ihren prognostischen Stellenwert behalten. Ferner konnten wir keine wesentlichen Unterschiede im OS zwischen der MAC und der RIC Subgruppe feststellen. Insbesondere ist hier jedoch festzuhalten, dass es in den Subgruppen der Patienten mit einem ungünstigen genetischen Risikoprofil, d.h. MK+ bzw. ungünstig nach SWOG/ECOG, keine erhöhte Rezidivrate in der RIC Subgruppe im Vergleich zur MAC Subgruppe beobachtet

wurde. Dies ist bedeutsam, da das Auftreten eines MK besonders häufig bei älteren Patienten im Vergleich zur jüngeren Vergleichsgruppe gefunden wird (Kayser, 2012). Aufgrund des Alters oder des Vorliegens relevanter Komorbiditäten ist die Dosis-intensive Konditionierung hier in der Regel kontraindiziert. Im Gegenzug scheinen Patienten mit ungünstigem Karyotyp auch von der RIC-alloSZT zu profitieren. Auch wenn in der vorliegenden Analyse die Rezidivrate in dieser Patientengruppe nach 5 Jahren kumulativ bei 50% liegt, ist dennoch hervorzuheben, dass bei einigen Patienten eine längerfristige Remission sowohl mittels MAC wie auch nach RIC erreicht werden kann. Dies ist nicht nur wichtig im Hinblick auf die Therapieempfehlung zur allogenen SZT, sondern beeinflusst auch das weitere Vorgehen, z.B. die Wahl des Spenders, die Anpassung der immunsuppressiven Therapie nach allogener SZT oder die präemptive oder gar prophylaktische Gabe von Spenderlymphozyten.

Das kurative Potenzial der allogenen SZT nach dosisreduzierte Konditionierung (RIC) beruht weniger auf der anti-leukämischen Wirkung der Konditionierungstherapie, sondern vor allem auf dem immunologisch vermittelten GvL-Effekt. Verantwortlich hierfür sind Spenderlymphozyten, welche gegen definierte Oberflächenantigene bzw. dem Minor-HLA gerichtet sind, die sowohl von physiologischen hämatopoetischen Zellen als auch von leukämischen Zellen exprimiert werden. Dieser Mechanismus der Alloreaktivität, der auch Ursache für die Entwicklung einer GvHD angenommen wird, ermöglicht es dem Organismus residuelle Tumorzellen zu eliminieren. Für die Potenz dieses Effektes gibt es zahlreiche Indizien. Eine der neuesten Untersuchungen hierzu zeigte, dass bei in CR allogenen stammzelltransplantierten AML-Patienten das Auftreten einer aGvHD Grad I mit einer geringeren Rezidivrate einhergeht und sich das DFS dadurch verbessert. Hingegen zeigte sich für AML-Patienten, die im Verlauf eine aGvHD Grad II und III entwickelten, kein verbessertes DFS gesehen wird. Die Autoren deuteten dies als indirekten Hinweis auf den potenziell günstigen immunologischen Effekt des GvL (Baron, 2012). Der GvL-Effekt kann insgesamt also zum Erfolg der allogenen SZT beitragen, was ganz besonders für die RIC allogene SZT von Bedeutung ist (Baron, 2012). Er könnte auch einen Erklärungsansatz für das Langzeitüberleben in RIC-alloSZT Patientengruppen bieten. Bei den Ergebnissen zur Untersuchung des Rezidivrisikos in Abhängigkeit der Konditionierungsregime bleibt aber zu berücksichtigen, dass in den untersuchten Subgruppen jeweils nur relativ kleine Fallzahlen vorliegen und dies Einfluss auf die statistische Aussagekraft hat. Eine Untersuchung an einer

größeren Serie, z.B. mittels Registeranalyse, oder eine randomisierte klinische Studie könnten hier weiterhelfen, die wichtige Frage zu beantworten.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass zytogenetische Veränderungen leukämischer Zellen als Erkrankungs-spezifischer Faktor einen wichtigen prognostischen Stellwert bei der Einschätzung des Gesamtüberlebens einnehmen und daher obligat in der Diagnosestellung von AML und MDS sind. Weiterhin zeigte sich, dass das hier untersuchte genetische Risikoprofil nach der Monosomalen Karyotyp Klassifikation ein geeignetes Instrument ist, um das Gesamt- und erkrankungsfreie Überleben vorauszusagen und somit eine Gruppe an Patienten mit sehr schlechter Prognose zu identifizieren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die alloSZT eine wichtige Therapieoption für eine ausgewählte Gruppe an MDS Patienten darstellt. Auch die Betrachtung des Gesamtergebnisses in den beiden Gruppen MAC *versus* RIC bestätigt die prognostische Relevanz der Risikoeinteilungen nach SWOG/ECOG und dem Monosomalen Karyotyp, wobei für die Gruppe an Patienten mit AML in CR die MK Klassifikation überlegen sein könnte. Zudem zeigte sich, dass die RIC-alloSZT bei Patienten mit einem ungünstigen genetischen Risikoprofil eine Therapieoption darstellen könnte, da längerfristige Remissionen möglich erscheinen.

9 Zusammenfassung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) und das Myelodysplastische Syndrom (MDS) zählen zu den malignen hämatologischen Systemerkrankungen, die auf dem Boden einer genetischer Alteration in hämatopoetischen Stamm- bzw. früher Progenitorzellen des Knochenmarks entstehen und vor allem Menschen in höherem Lebensalter betreffen. Für Patienten mit einer AML, die ein intermediäres oder ein ungünstiges Risikoprofil aufweisen, ist die allogenen Stammzelltransplantation (SZT) eine wichtige Therapieoption. Auch bei Patienten mit einem MDS hat sich die allogene SZT in den letzten Jahren zunehmend etabliert, gilt sie doch als die derzeit einzig verfügbare kurative Therapieoption. Das genetische Risikoprofil zählt zu den wichtigsten Erkrankungs-spezifischen Prognosefaktoren und hat entscheidenden Einfluss auf die Therapieempfehlung bei Patienten mit AML oder MDS. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der prognostische Stellenwert der Einteilung des genetischen Risikoprofils nach der Monosomalen Karotyp (MK) Klassifikation bei 366 Patienten mit AML oder MDS, die zwischen 1994 und 2011 an der Charité (Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte) allogenen stammzelltransplantiert wurden, untersucht.

Es zeigte sich, dass die MK Klassifikation geeignet ist, sowohl bei der AML als auch beim MDS unterschiedliche genetische Risikogruppen zu identifizieren, welche das Gesamtüberleben, das Erkrankungs-freie Überleben sowie die Rezidivrate vorhersagen. Darüber lassen die hier vorliegenden Daten vermuten, dass die allogenen SZT die sehr ungünstige Prognose von bei Patienten, welche die Kriterien eines Monosomalen Karyotyps erfüllen, verbessern kann. Im Vergleich zu der klassischen Einteilung des genetischen Risikoprofils mittels der *South-Western Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group* (SWOG/ECOG) Klassifikation, hat die MK Einteilung Bestand. Zudem legen die hier vorliegenden Daten nahe, dass die MK Klassifikation dazu geeignet ist, die heterogene Gruppe der Patienten mit einem ungünstigen genetischen Risikoprofil besser zu differenzieren. Dies gilt auch für Patienten, die vor allogener SZT mittels einer Dosis-reduzierten Konditionierung (*reduced-intensity conditioning*, RIC) behandelt werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die aufgrund des Alters oder des Vorhandenseins relevanter Komorbiditäten Kontraindikationen gegen die eine myeloablative Konditionierung (*myeloablative conditioning*, MAC) aufweisen, was den Stellenwert der allogenen SZT in dieser Gruppe von Patienten unterstreichen sollte.

Literaturverzeichnis

1. Apperley J, Masszi T. Graft-versus-Host-Disease. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. The EBMT Handbook, 6th Edition. Haemopoietic Stem Cell Transplantation 2012. ESH. Kapitel 13: S. 217-233.
2. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, Hassebroek A, Flowers, Mary E D, Cutler CS, et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood* 2011; 117: 6714–6720.
3. Bacher U, Haferlach C. FISH in der Diagnostik hämatologischer Neoplasien. 2008: 367–373.
4. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 1628–1633.
5. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 485–501.
6. Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, et al. 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: 2462–2468.
7. Benesch M, Platzbecker U, Ward J, Deeg HJ, Leisenring W. Expression of FLIP (Long) and FLIP (Short) in bone marrow mononuclear and CD34+ cells in patients with myelodysplastic syndrome: correlation with apoptosis. *Leukemia* 2003; 17: 2460–2466.
8. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009; 113: 5711–5719.
9. Breems DA, Van Putten, Wim L J, De Greef, Georgine E, Van Zelderen-Bhola, Shama L, Gerssen-Schoorl, Klasien B J, Mellink, Clemens H M, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 4791–4797.
10. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, Wörmann B, Schoch C, Fonatsch C, et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged

maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *Journal Clinical Oncology* 2003; 21: 4496–4504.

11. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens R, Hann I, Hills RK. Long-term results of the MRC AML10 trial. *Clinical advances in hematology & oncology* 2006; 4: 445–451.
12. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13: 1800–1816.
13. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 1495–1502.
14. Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, Fernández de Larrea, C, Martínez C, et al. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 1417–1422.
15. Chang C, Storer BE, Scott BL, Bryant EM, Shulman HM, Flowers ME, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood* 2007; 110: 1379–1387.
16. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354: 1813–1826.
17. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16: 157–168.
18. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* 2010; 95: 1762–1768.
19. Cornelissen JJ, Breems D, Van Putten, Wim L J, Gratwohl AA, Passweg JR, Pabst T, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell

- transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 2140–2146.
20. Cornelissen JJ, Van Putten, Wim L J, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen, Simon M G, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007; 109: 3658–3666.
 21. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, Gyurkocza B, Myerson D, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood* 2012; 120: 1398–1408.
 22. Ding L, Ley TJ, Larson DE, Miller CA, Koboldt DC, Welch JS, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 2012; 481: 506–510.
 23. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453–474.
 24. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, Spellman S, Ruggeri A, Anasetti C, et al. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology* 2011; 12: 1214–1221.
 25. Fang M, Storer B, Estey E, Othus M, Zhang L, Sandmaier BM, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011; 118: 1490–1494.
 26. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institute of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005; 11: 945–956.
 27. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is

- associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004; 104: 1923–1930.
28. Flowers, Mary E D, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H, Petersdorf EW, et al. 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: 3214–3219.
 29. Gergis U, Markey K, Greene J, Kharfan-Dabaja M, Field T, Wetzstein G, et al. Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 662–667.
 30. Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2013; 110: 783–790.
 31. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295–304.
 32. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363: 2091–2101.
 33. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. 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 Transplantation* 2005; 36: 757–769.
 34. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, Witte T de, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 2009; 115: 4715–4726.
 35. Gratwohl A, Carreras E. Principles of Conditioning. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. *The EBMT Handbook, 6th Edition. Haemopoietic Stem Cell Transplantation* 2012. ESH. Kapitel 8: S. 123-137.
 36. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088.

37. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454–2465.
38. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110: 4385–4395.
39. Haferlach C, Bacher U, Haferlach T, Dicker F, Alpermann T, Kern W, et al. The $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$ is frequently accompanied by alterations of the RUNX1, KRAS and NRAS and NF1 genes and mediates adverse prognosis both in MDS and in AML: a study in 39 cases of MDS or AML. *Leukemia* 2011; 25: 874-877
40. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Annals of Oncology* 1999; 10: 1419–1432.
41. Jing Y, Li H, Zhao Y, Bo J, Wang S, Wang Q, et al. Efficacy of allogeneic and autologous hematopoietic SCT in patients with AML after first complete remission. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 383–389.
42. Kayser S, Zucknick M, Döhner K, Krauter J, Köhne C, Horst HA, et al. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood* 2012; 119: 551–558.
43. Koc S, Leisenring W, Flowers, Mary E D, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002; 100: 48–51.
44. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009; 301: 2349–2361.
45. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, Fulton B, McLellan MD, Chen K, et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008; 456: 66–72.
46. Lim Z, Brand R, Martino R, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with

- myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 405–411.
47. Link DC, Schuettpelez LG, Shen D, Wang J, Walter MJ, Kulkarni S, et al. Identification of a novel TP53 cancer susceptibility mutation through whole-genome sequencing of a patient with therapy-related AML. *JAMA* 2011; 305: 1568–1576.
 48. Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, Dejbakhsh-Jones S, Grumet FC, Shizuru JA, et al. Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1321–1331.
 49. Lucarelli G, Gaziev J, Isgrò A, Sodani P, Paciaroni K, Alfieri C, et al. Allogeneic cellular gene therapy in hemoglobinopathies--evaluation of hematopoietic SCT in sickle cell anemia. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 227–230.
 50. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, McLellan MD, Chen K, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1058–1066.
 51. Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Frankiewicz A, Zielinska P, Koclega A, Kruszelnicka M, et al. Treating oral mucositis with a supersaturated calcium phosphate rinse: comparison with control in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer* 2012; 20: 2223–2229.
 52. Martin PJ, Bachier CR, Klingemann H, McCarthy PL, Szabolcs P, Uberti JP, et al. Endpoints for clinical trials testing treatment of acute graft-versus-host disease: a joint statement. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 777–784.
 53. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, Tunes da Silva, Gisela, Tallman MS, Sierra J, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 1878–1887.
 54. Michelis FV, Atenafu EG, Gupta V, Kim DD, Kuruvilla J, Lambie A, et al. Duration of first remission, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index and patient age predict survival of patients with AML transplanted in second CR. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 1450–1455.
 55. Middeke JM, Beelen D, Stadler M, Göhring G, Schlegelberger B, Baurmann H, et al. Outcome of high-risk acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: negative impact of abnl(17p) and -5/5q-. *Blood* 2012; 120: 2521–2528.

56. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *British Journal of Haematology* 2006; 135: 450–474.
57. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003; 101: 1620–1629.
58. Nilsson L, Astrand-Grundström I, Arvidsson I, Jacobsson B, Hellström-Lindberg E, Hast R, et al. Isolation and characterization of hematopoietic progenitor/stem cells in 5q-deleted myelodysplastic syndromes: evidence for involvement at the hematopoietic stem cell level. *Blood* 2000; 96: 2012–2021.
59. Nürnberger W, Willers R, Burdach S, Göbel U. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Annals of Hematology* 1997; 74: 221–224.
60. Onida F, Brand R, van Biezen A, Schaap M, von dem Borne, Peter A, Maertens J, et al. Impact of the International Prognostic Scoring System cytogenetic risk groups on the outcome of patients with primary myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a retrospective analysis of the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica* 2014; 99: 1582–1590.
61. Oran B, Dolan M, Cao Q, Brunstein C, Warlick E, Weisdorf D. Monosomal karyotype provides better prognostic prediction after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011; 17: 356–364.
62. Panoskaltzis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183: 1262–1279.
63. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 1161–1167.

64. Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, et al. The EBMT activity survey: 1990-2010. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 906–923.
65. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leukemia & Lymphoma* 2006; 47: 2527–2541.
66. Pedersen-Bjergaard J. Insights into leukemogenesis from therapy-related leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1591–1594.
67. Pidala J, Anasetti C. Can antigen-specific regulatory T cells protect against graft versus host disease and spare anti-malignancy alloresponse? *Haematologica* 2010; 95: 660–665.
68. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang H, Aljurf M, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014; 124: 2596–2606.
69. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15: 825–828.
70. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint, M T, Burns LJ, et al. 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 Transplantation* 2006; 37: 249–261.
71. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Annals of Oncology / ESMO* 2007; 18 Suppl 1: i3-i8.
72. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *The New England Journal of Medicine* 1983; 309: 1347–1353.
73. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S, Lee SJ. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117: 3002–3009.
74. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 820–829.

75. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009; 113: 28–36.
76. Shimabukuro-Vornhagen A, Hallek MJ, Storb RF, von Bergwelt-Baildon, Michael S. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Blood* 2009; 114: 4919–4927.
77. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 2429–2440.
78. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756–763.
79. Sloand EM, Kim S, Fuhrer M, Risitano AM, Nakamura R, Maciejewski JP, et al. Fas-mediated apoptosis is important in regulating cell replication and death in trisomy 8 hematopoietic cells but not in cells with other cytogenetic abnormalities. *Blood* 2002; 100: 4427–4432.
80. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. 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: 4075–4083.
81. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 3249–3256.
82. Speicher MR, Carter NP. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nature Reviews. Genetics* 2005; 6: 782–792.
83. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81: 104–130.
84. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara, R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 43: 757–770.

85. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1872–1885.
86. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 1143–1238.
87. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 335–347.
88. Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martin J, Ferra C, Nieto JB, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 577–584.
89. Vardiman JW. Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *The Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2006: 199–204.
90. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–2302.
91. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366: 1090–1098.
92. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Buchanan GR, Rogers ZR, et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 1996; 2: 100–104.
93. Welch JS, Ley TJ, Link DC, Miller CA, Larson DE, Koboldt DC, et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* 2012; 150: 264–278.
94. Witte T de, Hagemeijer A, Suci S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* 2010; 95: 1754–1761.

95. Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011; 108: 732–740.

I Lebenslauf

II Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anthea Elisabeth Schulze-Luckow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie oder Myelodysplastischem Syndrom – Prognostischer Stellenwert zytogenetischer Veränderungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (statistische Aufarbeitung) und Resultaten (Abbildungen, Graphiken und Tabellen) orientieren sich an den URM (Uniform Requirements for Manuscripts des ICMJE) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an Publikationen

Anthea Elisabeth Schulze-Luckow hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Hemmati PG, Schulze-Luckow A, Terwey TH, le Coutre P, Vuong LG, Dörken B, Arnold R, Cytogenetic risk grouping by the monosomal karyotype classification is superior in predicting the outcome of acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in complete remission, Eur J Haematol. 2014 Feb;92(2):102-10

Datensatzerfassung, Datenauswertung, Mithilfe beim Verfassen des Manuskriptes

Unterschrift der Doktorandin

III Publikationsliste

1. Hemmati PG, **Schulze-Luckow A**, Terwey TH et al. cytogenetic risk grouping by the monosomal karyotyp classification is superior in predicting the outcome of acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in complete remission. Eur J Haematol. 2014 Feb;92(2):102-10.
2. **Schulze-Luckow A**, Akimova E, Kasper S. (2010) Ethnopsychopharmakologie – Bedeutung in der Klinik Clini Cum Neuropsy 3/2010

IV Danksagung

Besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Philipp Hemmati für die freundliche und hervorragende Unterstützung sowie seine wertvollen Hinweise im Verlauf der Arbeit aussprechen.

Zudem gilt auch mein Dank den Krankenschwestern und Arzthelferinnen der hämatologisch/onkologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik für ihre Unterstützung und Geduld während der Phase der Datenerhebung sowie allen Angestellten und Mitarbeitern des Patientenarchivs der Universitätsmedizin Charité, Campus Virchow-Klinikum und des Zentralarchivs Rohrdamm für die hilfsbereite Unterstützung und Bereitstellung der Patienten-Akten, die für die Anfertigung der vorliegenden Arbeit notwendig waren.