

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Onkologisches Zentrum
Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation

Direktor: Prof. Dr. Nicolaus Kröger

Analyse von Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Friederike Wortmann
aus Hamburg

Hamburg 2012

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
26.02.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. F. Ayuketang

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. W. Fiedler

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Leukämien.....	1
1.2	Akute myeloische Leukämie.....	2
1.3	Die Stammzelltransplantation.....	4
1.4	Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie.....	20
2	Zielsetzung	22
3	Patienten und Methoden	22
3.1	Patienten.....	22
3.2	Spender.....	24
3.3	Statistik.....	24
3.4	Tabellen.....	26
4	Ergebnisse	28
4.1	Engraftment.....	28
4.2	Graft-versus-Host Disease.....	29
4.3	Mortalität.....	29
4.4	Überlebenswahrscheinlichkeit (Overall survival, OS).....	29
4.5	Tabellen.....	49
5	Diskussion	53
6	Zusammenfassung	62
7	Abkürzungsverzeichnis	64
8	Literaturverzeichnis	66
9	Danksagung	72
10	Lebenslauf	72
11	Eidesstattliche Versicherung	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der aGvHD und cGvHD nach NIH.....	18
Tabelle 2: Stadieneinteilung der akuten GvHD nach Glucksberg	19
Tabelle 3: Grading der akuten GvHD nach Glucksberg.....	19
Tabelle 4: revidierte MRC-Kriterien (Grimwade et al, 2010)	24
Tabelle 5: Patientencharakteristika I.....	27
Tabelle 6: Patientencharakteristika II.....	27
Tabelle 7: Spendercharakteristika	27
Tabelle 8: Engraftment	28
Tabelle 9: Häufigkeit GvHD nach Schweregrad	29
Tabelle 10: akute GvHD	49
Tabelle 11: Häufigkeiten DFS/PFS, Rezidiv, TRM	49
Tabelle 12: Todesursachen	49
Tabelle 13: Univariate Analyse Patientencharakteristika (5-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier)	50
Tabelle 14: Univariate Analyse Spendercharakteristika (5-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier)	51
Tabelle 15: Univariate Analyse Graft-Faktoren (5-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier)	51
Tabelle 16: Univariate Analyse Konditionierung (5-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier)	52
Tabelle 17: Cox-Regressions-Analyse	52
Tabelle 18: Endmodell Multivariate Analyse	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtüberleben ganzes Kollektiv	30
Abbildung 2: Einfluss des Zeitraumes zwischen ED und Tx auf das Überleben.....	31
Abbildung 3: Einfluss des Patientenalters (gruppiert) auf das Überleben.....	32
Abbildung 4: Einfluss des CMV-Serostatus auf das Überleben.....	33
Abbildung 5: Einfluss der CMV-Konstellation Patient-Spender auf das Überleben ..	34
Abbildung 6: Einfluss Geschlechterkonstellation Patient-Spender auf das Überleben	35
Abbildung 7: Einfluss des Remissionsstatus auf das Überleben	36
Abbildung 8: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten in CR1 vs Nicht-CR1	37
Abbildung 9: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten in CR und Nicht-CR.	38
Abbildung 10: Einfluss des zytogenetischen Risikoprofils auf das Überleben	39
Abbildung 11: Einfluss des Spenderalters (gruppiert).....	40
Abbildung 12: Einfluss des Alters kombiniert mit MRD/MUD auf das Überleben.....	41
Abbildung 13: Einfluss des Alters kombiniert mit MRD/MUD auf das Überleben bei Patienten in CR1	42
Abbildung 14: Einfluss des HLA-Status auf das Überleben	43
Abbildung 15: Einfluss der Stammzellquelle auf das Überleben.....	44
Abbildung 16: Einfluss der CD34-Zellzahl (gruppiert) auf das Überleben.....	45
Abbildung 17: Einfluss der Konditionierung (myeloablativ vs. RIC) auf das Überleben	46
Abbildung 18: Einfluss des Einsatzes von ATG auf das Überleben.....	47
Abbildung 19: Einfluss der Sorte des ATG auf das Überleben	48

1 Einleitung

1.1 Leukämien

1.1.1 Definition

Bei den Leukämien handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch eine systematisierte, diffuse, autonome Proliferation einer Leukozytenrasse gekennzeichnet sind. Die Expansion eines malignen Zellklons führt zur Ausbreitung im Knochenmark sowie in unterschiedlichem Ausmaß zur Ausschwemmung ins periphere Blut und Infiltration extramedullärer Organe(Herold 2007).

In Abhängigkeit der zugrunde liegenden geschädigten Zelllinie kommt es entweder zur Ausbildung einer von Leukozyten oder Lymphozyten ausgehenden Leukämie. Somit erfolgt die Einteilung der unterschiedlichen Subtypen in zwei übergeordnete Gruppen, die myeloische und die lymphatische Leukämie.

1.1.2 Historie

Der Begriff Leukämie stammt aus dem Griechischen. Hier setzt sich das Wort aus „leukós“ und „haïma“ zusammen und bedeutet „weißes Blut“. Das Krankheitsbild wurde erstmals von Rudolph Virchow 1845 an Leichenblut beschrieben.

Nach der Entwicklung von Färbeverfahren, die es erlaubten, zelluläre Blutbestandteile nach verschiedenen Gesichtspunkten zu differenzieren, gelang es Paul Ehrlich 1891 Knochenmarksvorstufen im peripheren Blut von Erkrankten nachzuweisen (Ehrlich, 1909).

Die Grundlage für die heutige Einteilung legte schließlich Naegeli, der 1900 eine Unterscheidung in myeloische und lymphatische Leukämien (nach Vorkommen der Blasten im peripheren Blut) vornahm sowie die Erkrankung ihrem Verlauf nach in chronische und akute Formen unterteilte(Naegeli 1919).

1.1.3 Inzidenz und Prävalenz

Derzeit ist in Deutschland eine zuverlässige Aussage über die Inzidenz von Leukämien bei Erwachsenen nicht möglich, da kein zentrales Register zur Erfassung von Leukämiefällen existiert. Der Krebsbericht des Robert-Koch-Instituts basiert auf lokalen Krebsregistern und lässt zumindest eine Schätzung zu. Für das Jahr 2006 lassen sich demzufolge 9300 Neuerkrankungen feststellen. Alters- und Geschlechtsverteilungen sind abhängig von der jeweiligen Subgruppe. So sind bei

CML und CLL Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen, die ALL ist im Kindesalter besonders ausgeprägt (Krebs in Deutschland 2005/2006).

1.1.4 Diagnostik

Symptome einer Leukämie sind vielfältig, basieren aber zumeist auf der Verdrängung einer normalen Hämatopoese und sind so Folgen von Anämie, Granulozytopenie und Thrombopenie. Häufige klinische Symptome sind Abgeschlagenheit, Infektanfälligkeit, Blutungen, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (Herold 2007).

Nach Anamnese und klinischer Untersuchung sowie Anfertigung eines Blutbildes kann bereits die Verdachtsdiagnose einer Leukämie gestellt werden, wobei im Vordergrund zunächst quantitative Veränderungen der Hämatopoese stehen. Zur weiteren Diagnostik erfolgen die Erstellung eines Differentialblutbildes sowie eine Knochenmarkspunktion. Zytomorphologische, zytogenetische und zunehmend auch molekulargenetische Untersuchungen erlauben dann die Zuordnung zu einem der verschiedenen Subtypen.

1.2 Akute myeloische Leukämie

Bei der akuten myeloischen Leukämie handelt es sich um eine Gruppe maligner klonaler Neoplasien mit Transformation myeloischer Vorläuferzellen. Genetische Alterationen führen zu Entdifferenzierung und klonaler Expansion der Vorläuferzellen im Knochenmark. Folge ist eine Verdrängung der physiologischen Blutbildung sowie oftmals die Ausschwemmung leukämischer Blasten ins periphere Blut (Lowenberg et al. 1999).

Die AML ist die häufigste Leukämie im Erwachsenenalter mit einer Inzidenz von ca. 2,4 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner/Jahr bis zum 60. Lebensjahr und einem deutlichen Anstieg auf 16-18 Neuerkrankungen ab dem 60. Lebensjahr. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei etwa 68 Jahren (Ries L 2004).

Die Ätiologie ist in vielen Fällen unklar. Anerkannte Risikofaktoren für eine primäre AML sind Knochenmarkschädigung durch ionisierende Strahlen, alkylierende Substanzen, Topoisomerasehemmer und Benzole.

Die Entwicklung einer sekundären AML erfolgt nach prädisponierenden hämatologischen Erkrankungen wie myeodysplastischen oder myeloproliferativen Syndromen, aplastischen Anämien sowie paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie.

Zu den bekannten genetischen Faktoren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AML bedingen, gehören Trisomie 21, Fanconi-Anämie, Bloom- und Li-Fraumeni-Syndrom (Berger et al, 2002).

Die Diagnosestellung basiert auf verschiedenen Untersuchungsmethoden.

Die morphologische Untersuchung von Blut- und Knochenmarkausstrichen mit dem Nachweis leukämischer Blasten ist weiterhin die Basis der Diagnostik. Charakteristische Merkmale, wie z. B. der Nachweis von Auerstäbchen, ermöglichen die Zuordnung der Blasten zur myeloischen Reihe. Zusätzliche zytochemische Untersuchungen lassen eine Abgrenzung von einer ALL und die Einordnung entsprechend der French-American-British (FAB) Klassifikation zu (Lowenberg et al. 1999).

In den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen haben außerdem zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen. Sie gehören mittlerweile zur Standarddiagnostik und erlauben individuelle Therapieentscheidungen und Prognosestellungen (Lowenberg, 2008).

Dieser Entwicklung entsprechend hat die World Health Organization (WHO) 2001 (Neuaufgabe 2008) eine weitere Klassifikation veröffentlicht, basierend auf nachweisbaren zytogenetischen Veränderungen.

Unabhängig von dieser weiterführenden Diagnostik ist ein Blastenanteil im Knochenmark von mehr als 20% (nach WHO) bzw. 30% (nach FAB-Klassifikation) beweisend für eine akute Leukämie.

1.2.1 Therapie

Grundlage der AML-Therapie ist die Polychemotherapie. Diese erfolgt, wenn möglich, risikoadaptiert im Rahmen klinischer Studien und gliedert sich in Induktion und Konsolidation.

Das Ziel der Induktionsphase dieser Therapien ist es, eine komplette Remission zu erreichen. Diese beinhaltet die Normalisierung von Blutbild und Knochenmark sowie das Verschwinden extramedullärer Manifestationen. Nach Definition der International Working Group bedeutet dies im Detail: Neutrophilenzahl $>1000/\mu\text{l}$, Thrombozytenzahl $>100.000/\mu\text{l}$ sowie ein Blastenanteil im Knochenmark von $<5\%$ (morphologisch komplette Remission).

Anhand von Zytogenetik und Molekulargenetik lassen sich weitere Remissionskriterien erstellen: zytogenetisch normaler Karyotyp bei vorher

bestehenden Veränderungen (zytogenetische CR) sowie ein Verschwinden der molekulargenetischen Marker (molekulare CR) (Cheson et al. 2003).

Nach Erreichen einer Remission ist eine Konsolidationstherapie zur dauerhaften Vermeidung eines Rezidivs unbedingt notwendig. Diese kann entweder als Polychemotherapie oder Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer oder allogener Stammzelltransplantation erfolgen. Die Wahl der Therapie ist abhängig von verschiedenen Faktoren, u.a. Alter, Allgemeinzustand und Risikoprofil der AML (Dohner et al. 2010).

1.2.2 Prognose

Trotz der wachsenden Möglichkeiten verschiedener Therapieschemata und verbesserter Diagnostik ist die Prognose der akuten myeloischen Leukämie ernst. Nach einer Standardinduktionstherapie mit Daunorubicin und einem Anthrazyklin erreichen 60-80% der jüngeren Patienten eine komplette Remission (Lowenberg et al. 2003; Estey and Dohner 2006). Bei Patienten über 60 Jahren kann dies durch eine Standardchemotherapie (soweit der Allgemeinzustand diese Therapieform zulässt) in etwa 50% der Fälle erreicht werden (Appelbaum et al. 2006). Die Langzeitüberlebensrate (5-Jahres-Überlebensrate) liegt in Abhängigkeit des vorliegenden Risikoprofils zwischen 25 und 50% der Patienten unter 60 (Schlenk et al. 2003). Bei Patienten über 60 schwanken die Angaben der verschiedenen Untersuchungen stark und liegen zwischen weniger als 10% (Appelbaum et al. 2006) und 25% (Lowenberg et al. 2009). Auch hier ist eine deutliche Abhängigkeit vom Risikoprofil, aber auch vom Performance-Status der Patienten zu bemerken, so dass, wie bereits vorangehend erwähnt, individuelle Prognosen für den einzelnen Patienten erstellt werden sollten.

1.3 Die Stammzelltransplantation

1.3.1 Definition

Bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation erfolgt der Austausch des körpereigenen blutbildenden Systems gegen ein körperfremdes blutbildendes System von einem anderen Individuum derselben Spezies. Nach vollständiger oder partieller Eradikation des eigenen blutbildenden Systems durch Chemotherapie und/oder Bestrahlung erfolgt die Übertragung fremder pluripotenter

hämatopoetischer Stammzellen, aus denen sich dann ein komplettes hämatopoetisches und immunologisches System regeneriert.

1.3.2 Geschichte

Den Grundstein zur Entwicklung der Stammzelltransplantation legte Maximov 1909 durch seine Beschreibung des Lymphozyten als nicht-ortsständige, sondern im Körper zu Standortwechseln fähige Zelle (Maximov 1909). Der erste Versuch, Knochenmarkzellen von einer Person gleicher Blutgruppe zu transfundieren, wurde Ende der dreißiger Jahre publiziert (Osgood et al, 1939).

Ende der 40er Jahre zeigten Experimente von Jacobson, dass Mäuse eine letale Bestrahlungsdosis überlebten, wenn Milz und später auch Knochenmark während der Bestrahlung geschützt wurden (Jacobson et al. 1949). Nachfolgende Arbeiten ergaben, dass Transfusion von Milz- oder Knochenmarkzellen ebenfalls den Tod von Mäusen nach Ganzkörperbestrahlung verhindern konnten (Lorenz et al, 1951). Einige Jahre später erzielten Forscher gleiche Erfolge mit Knochenmarksinfusionen. So zeigte sich, dass die Regeneration nicht auf humoraler, sondern zellulärer Ebene vermittelt wurde (Barnes, 1954). Nach vielen zumeist erfolglosen Versuchen im Tiermodell erfolgten frühzeitig klinische Versuche. Man stellte jedoch fest, dass die Zelltransfusion vom genetisch nicht identischen Spender den Tod nach Bestrahlung nicht verhindern konnte. Die Behandlung der Patienten scheiterte entweder an Abstoßungsreaktionen mit fehlendem Engraftment (Anwachsen des Transplantats) oder die Patienten verstarben an einer schweren Spender-gegen-Wirt-Krankheit (Graft-versus-host disease, GvHD) (Bortin, 1970).

1959 wurden drei wichtige Arbeiten veröffentlicht, in denen die Knochenmarkstransplantation am Patienten untersucht wurde. Thomas et al. behandelten zwei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach totaler Radioablation mit einer Übertragung von syngenen Knochenmark. Obwohl es bei beiden Patienten einige Monate nach Transplantation zu einem Rezidiv kam, konnte hier erstmals gezeigt werden, dass sich durch syngenetische Transplantation ein funktionsfähiges hämatopoetisches System regenerieren lässt (Thomas, 1959). Trotz zunächst vielversprechender Versuche und einzelner Erfolgsberichte konnten keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden und die klinische Anwendung der Knochenmarkstransplantation schien Mitte der 60er Jahre kurz vor ihrem Ende zu stehen.

Erst die Entwicklung von Methoden zur Bestimmung von Gewebsmerkmalen und deren Anwendung in Tierversuchen sowie neue Erkenntnisse aus der Pharmakologie belebten die Transplantation neu. Anfang der 70er Jahre konnte die Gruppe um Thomas die Bedeutung der Gewebsmerkmale am Tiermodell zeigen. Nach Ganzkörperbestrahlung zeigte das Kollektiv, deren Gewebsmerkmale mit denen des Spenders übereinstimmten, bessere Überlebensraten (Storb, 1971).

Die ersten Studien führte Thomas an Leukämiepatienten mit HLA-identen Geschwistern durch. Die meisten starben an progredienter Erkrankung oder den Komplikationen der Transplantation, einige jedoch erreichten eine komplette Remission. 1970 veröffentlichten Thomas und seine Kollegen die ersten Ergebnisse der Leukämiepatienten. 1975 konnte ein Plateau in der Überlebenskurve von Patienten mit fortgeschrittener Leukämie nach Stammzelltransplantation gezeigt und festgestellt werden, dass für die Minderheit der Patienten die Möglichkeit einer Heilung erreicht wurde (Thomas, 1975).

Die weitere Entwicklung wurde dann vor allem durch die Entdeckung von peripheren Stammzellen geprägt. Fliedner gelang 1964 der Nachweis mononukleärer pluripotenter Vorläuferzellen im Blut (Fliedner, 1964). Zellseparatoren ermöglichten die Separation und Sammlung dieser spezifischen Progenitorzellen. Ein Verzicht auf die mehrfachen Knochenmarkspunktionen für die konventionelle Knochenmarkstransplantation wurde so möglich. In Experimenten gelang im Jahre 1970 die erste periphere Stammzelltransplantation zwischen zwei eineiigen Zwillingen (McCredie, 1970).

Die Erforschung der Zytokine und die Erkenntnis, dass GM-CSF und G-CSF die Stammzellichte im Knochenmark und somit auch die Zahl der Progenitorzellen im Blut erhöhen können und somit die Mobilisation der Stammzellen aus der Matrix des Knochenmarks in die Peripherie fördern, verbesserten das Ergebnis der Stammzellernte. Es konnten höhere Zahlen an Vorläuferzellen im Apheresat erreicht werden (Morstyn and Burgess 1988).

Von einer fast aussichtslos erscheinenden Idee entwickelte sich die Transplantation so über die Jahre durch Verbesserung der Aphereseverfahren und Verfeinerung von Konditionierungsregimen und Supportivtherapien zu einer potentiell kurativen Therapieoption für viele hämatologische Erkrankungen. 1990 wurde Donall Thomas mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet, zusammen mit seinem ehemaligen Kollege Joseph E. Murray, der die ersten Nierentransplantationen durchführte.

Zu Beginn waren die Indikationen für eine Transplantation sehr eingeschränkt. Als Indikationen galten akute Leukämien in erster Remission, chronisch myeloische Leukämien in erster chronischer Phase und aplastische Anämien. Die Patienten mussten jünger als 40 Jahre alt sein und HLA-identische Geschwister als Spender haben. Hauptstammzellquelle war das Knochenmark. 1986 fand die Stammzelltransplantation mit Stammzellen aus dem peripheren Blut erstmals klinische Anwendung, in den frühen 90er Jahren etablierte sich langsam die Fremdspendertransplantation.

Als weitere Quelle kam durch die Arbeiten von Broxmeyer Ende der 80er Jahre Nabelschnurblut hinzu. 1989 gelangen ihm und Gluckman die erste Nabelschnurbluttransplantation (Gluckman et al. 1989).

Bis 2006 wurden bereits etwa 50000 Patienten weltweit allogenen transplantiert, diese Therapie wird in über 500 Zentren in mehr als 50 Ländern der Welt angewendet (Appelbaum 2007).

In Deutschland ist eine steigende Fallzahl allogener Stammzelltransplantationen zu verzeichnen. 2009 wurden 3097 Transplantationen durchgeführt, 1998 waren es noch 1198 (Deutsches Register für Stammzelltransplantation, Jahresbericht 2011).

Neben der stetigen Zunahme der Transplantationszahlen zeigt sich auch eine Veränderung in der Stammzellquelle. Im Jahre 2001 erfolgten erstmals mehr Transplantationen vom unverwandten als vom verwandten Spender, 2011 machten die Fremdspendertransplantationen bereits 73% aller allogenen Transplantationen aus. Dies ist zum einen dank weltweit stetig wachsender Spenderregister möglich, die mittlerweile über 14 Mio. Spender umfassen. Zum anderen basieren die zunehmenden Zahlen auf verbesserten individuelleren Konditionierungen, verbesserter GvH- und Infektprophylaxe sowie einem zunehmenden Spektrum von Medikamenten in der antiinfektiösen Therapie und der weiteren supportiven Therapie.

1.3.3 Immunogenetische Grundlagen

Das humane Leukozyten-Antigen (HLA) ist mit dem Haupt-Histokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) des Menschen gleichzusetzen.

Die Gene des HLA-Systems befinden sich nebeneinander auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Sie exprimieren Oberflächenglykoproteine, welche strukturell homolog, aber durch einen ausgeprägten Polymorphismus charakterisiert sind. HLA-

Antigene sind entscheidend für Abstoßung oder Anwachsen eines Transplantates sowie den Grad von Spender-gegen-Wirt (GvH-) und Spender-gegen-Leukämie (GvL-)Effekt. Erstmals von Jean Dausset 1952 beschrieben, haben Fortschritte in Definierung und Bestimmung dieser Merkmale wesentlich zur Verbesserung der Ergebnisse in der Transplantation beigetragen.

Die HLA-Antigene werden in zwei strukturell homologe Klassen aufgeteilt:

Die Klasse-I-Antigene HLA-A, -B und -C und die Klasse-II-Antigene HLA-DR, -DQ und -DP. Aufgabe der HLA-Antigene ist die Antigenpräsentation für T-Zellen. So spielen sie eine zentrale Rolle im T-Zell-vermittelten adaptiven Immunsystem.

HLA-Antigene der Klasse I werden auf den meisten kernhaltigen Zellen des Körpers exprimiert und präsentieren Proteine aus dem Intrazellularraum. CD8-zytotoxische T-Zellen erkennen die präsentierten Proteine und führen zur Apoptose der Zelle.

HLA-Antigene der Klasse II hingegen werden nur durch immunkompetente Zellen (dendritische Zellen, Makrophagen, aktivierte T-Zellen) gebildet. Sie präsentieren durch Endozytose ins Zellinnere aufgenommene und durch lysosomale Proteasen verdaute Proteine für CD4-T-Zellen.

Zur Bestimmung der HLA-Merkmale stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Ursprünglich erfolgte die Typisierung mit serologischen Verfahren. Aufgrund der einfachen Handhabung und geringen Kosten wird sie noch heute für niedrig-auflösende Bestimmungen eingesetzt. Da eine serologische HLA-Identität nicht gleichbedeutend ist mit einer Identität auf Allelebene, wird sie zumeist durch die hochauflösende HLA-Allelbestimmung mittels PCR ergänzt.

Einen komplett identischen unverwandten Spender zu finden, ist aufgrund der Polymorphismen der HLA-Antigene praktisch unmöglich. Inwieweit Inkompatibilitäten toleriert werden können, hängt von verschiedenen Faktoren ab. So spielen Locus des Mismatches, Grundkrankheit, Stammzellquelle und natürlich auch Art und Intensität der Immunsuppression eine Rolle bei der Entscheidung eines geeigneten Spenders (Petersdorf et al, 1998).

Die Frage nach dem prognostischen Wert des Locus eines Mismatches wird weiterhin kontrovers diskutiert (Petersdorf et al, 2001 und 2004; Tiercy et al, 2004). Einigkeit besteht lediglich über die Vergleichbarkeit des Einflusses von Antigen- und Allel-Mismatches sowie darüber, dass singuläre Mismatches prognostisch günstiger sind als die Kombination mehrerer (Lee et al, 2007).

1.3.4 Stammzellquellen/Spenderverfügbarkeit

Die hämatopoetische Stammzelle ist ein Bestandteil der CD34+ Zellen im Knochenmark. Im Gegensatz zu den meisten CD34+ Zellen exprimiert sie jedoch kein CD38 und es fehlen ihr außerdem jegliche myeloide und lymphatische Marker. Sie wird charakterisiert durch ihre Fähigkeit, nach intravenöser Gabe ins Knochenmark zu wandern, sich dort zu differenzieren und ein komplettes lymphohämatopoetisches System zu regenerieren.

Es stehen derzeit drei Quellen für hämatopoetische Stammzellen zur Verfügung: Nabelschnurblut, peripheres Blut nach Stimulation und Mobilisierung mit Wachstumsfaktoren sowie Knochenmark.

Nabelschnurblut wird nach der Geburt vom Neugeborenen ohne Risiko für Mutter oder Kind gewonnen und anschließend kryokonserviert. Vorteile dieser Stammzellquelle sind das hohe Differentierungspotential der Nabelschnurblutzellen sowie der geringere Proliferationseffekt der T-Zellen und somit eine niedrigere Alloreaktivität. Entsprechend gering ist das Risiko einer Spender-gegen-Wirt Reaktion und es kann ein höherer Grad an HLA-Inkompatibilität toleriert werden. Nachteil ist die im Nabelschnurblut nur geringe Zahl an CD34+ Zellen. Die Zellzahl ist der wichtigste prognostische Faktor bei dieser Stammzellquelle. 3×10^7 Zellen /kg Körpergewicht gelten als minimal benötigte Stammzellanzahl, um ein Engraftment zu ermöglichen. Durch Verwendung von zwei oder mehr Nabelschnurbluteinheiten kann die zu transplantierende Zellzahl erhöht werden mit dem Ziel, das Engraftment zu beschleunigen und einem eventuellen Graft-failure vorzubeugen. Meist setzt sich dabei eine der Einheiten durch und regeneriert die gesamte Hämatopoese. Ein theoretisches Risiko dieser Form der Stammzelltransplantation ist die Übertragung von Erbkrankheiten, Testungen werden jedoch nur sehr zurückhaltend durchgeführt. Bezüglich des Langzeitüberlebens zeigt sich für Empfänger von Nabelschnurbluttransplantationen kein signifikanter Nachteil gegenüber solchen nach Knochenmarkstransplantation (Laughlin et al, 2004), so dass besonders bei pädiatrischen Patienten die Nabelschnurblutbanken zunehmend in die Spendersuche miteinbezogen werden.

Die Stammzellgewinnung stellt für den Spender ebenfalls einen wenig belastenden Eingriff dar. Im peripheren Blut zirkulieren hämatopoetische Stammzellen nur zu einem sehr geringen Anteil (0,05%). Daher ist vor einer Stammzellsammlung die Stimulation und Mobilisierung mit Wachstumsfaktoren wie G-CSF

(Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor) oder GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) notwendig. Nach vier bis fünf Tagen kann mit dieser Methode die CD34+Zellzahl auf das 100fache erhöht und eine Leukapherese erfolgreich durchgeführt werden. Diese erfolgt zumeist ambulant. Hauptbeschwerden des Spenders sind Knochenschmerzen und grippale Symptomatik. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Milzruptur, thrombembolische Ereignisse, anaphylaktische Reaktionen) sind sehr selten. Einer der Vorteile dieser Methode ist das Erzielen einer hohen Zellzahl bei geringer Belastung des Spenders. Die Entnahme der hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark bedarf keiner vorangehenden Stimulation. Im Knochenmark machen die Stammzellen etwa 1% der mononukleären Zellen aus. Zielmenge für ein gutes Engraftment des Patienten ist eine Zellzahl von $2-3 \times 10^8$ pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers, das entspricht etwa 10-15ml Knochenmark pro Kilogramm Körpergewicht. Die Entnahme erfolgt aus dem Beckenkamm, aufgrund der Schmerzhaftigkeit des Eingriffes meist in Vollnarkose. Eine stationäre Aufnahme des Spenders ist notwendig, auch hier sind Komplikationen selten. Da Vollblut entnommen wird und der Patient dies als direkte Infusion erhält, muss im Gegensatz zur Apherese aus dem peripheren Blut bei ABO-Inkompatibilität eine Erythrozytendepletion erfolgen.

1.3.5 Wahl der Stammzellquelle

Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut unterscheiden sich bezüglich einiger Merkmale nach Transplantation.

Das Engraftment tritt nach einer Transplantation mit peripheren Stammzellen für die Leukozyten ($>5 \times 10^9/l$ an zwei aufeinander folgenden Tagen) ein bis sechs Tage, für Thrombozyten ($>20 \times 10^9/l$) vier bis sieben Tage früher ein als bei der Verwendung von Knochenmark (Bensinger et al, 2001).

Auch die T-Zell-Regeneration erfolgt nach Gabe peripherer Stammzellen früher.

Ein weiterer Unterschied betrifft das Auftreten einer chronischen GvHD sowie ihrer Ausprägung.

Eine Metaanalyse zeigte einen 1,5fachen Anstieg des relativen Risikos bei peripherer Stammzellgabe gegenüber Knochenmark. Des Weiteren waren die Reaktionen häufiger „extensive“ als „limited“ und es ließ sich eine Korrelation zwischen Auftreten der GvHD und ansteigenden T-Zell-Zahlen im Graft nachweisen (Cutler et al. 2001).

Die höhere Rate an GvHD scheint allerdings verbunden mit einem niedrigeren Rezidivrisiko (Bensinger et al. 2001).

1.3.6 Spenderauswahl

Als Spender der Wahl gelten bislang HLA-identische Geschwister. Diese stehen jedoch nur für etwa ein Drittel der Patienten zur Verfügung.

Für Patienten ohne passenden Familienspender erfolgt eine Fremdspendersuche und wenn möglich, die Transplantation mit einem HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQ1-allel gematchten Spender. Liegt ein solcher Spender vor, kann auch bei unverwandter Transplantation ein der Familienspendertransplantation ähnliches krankheitsfreies Überleben erreicht werden, insbesondere bei Patienten mit günstigem Risiko (Ottinger et al. 2003).

Im Gegensatz zu genotypisch identen Geschwistern, die per Definition in allen Loci die gleichen Allele haben, hängt der Grad der Übereinstimmung der Allele zwischen zwei nicht-verwandten Individuen von der Auflösung der verwendeten Untersuchungsmethode ab.

Der Gold-Standard der Typisierung beinhaltet die Bestimmung der HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 Loci. Stimmen Spender und Empfänger in allen 5 Allelen sowie in beiden Haplotypen überein, so liegt ein 10/10 Match vor. Bei einer 8/8-Übereinstimmung sind entweder HLA-C oder -DQB1 nicht bestimmt worden. Betrachtet man nur HLA-A, -B und -DRB1, handelt es sich um ein 6/6 Match. Während bezüglich des Benefits einer hochauflösenden Typisierung und somit einer präzisen Spenderauswahl keine Zweifel bestehen, ist unklar, welche Bedeutung der Locus des Mismatches hat.

Insgesamt bringt die Fremdspendertransplantation ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Post-Transplantationsverlauf mit sich, die auf nicht durch die Untersuchungen detektierbaren HLA-Inkompatibilitäten beruhen (Hurley et al, 2006). Im Einzelnen handelt es sich um folgende Probleme:

- **Graft-Failure:** Ein primäres Graft-Versagen wird bei etwa 4% der Patienten beobachtet (Davies et al. 2000). Ein Mismatch für HLA-C oder ein oder mehr Allel-Mismatches der Klasse I sind mit einem noch höheren Risiko verbunden.
- **Spender-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GVHD):** Die Transplantation von unmanipuliertem Knochenmark von nicht-verwandten

Spendern geht mit einer Inzidenz einer akuten GvHD Grad II-IV von bis zu 70% einher, bei Vorhandensein eines Mismatches steigt sie auf bis zu 95% (McGlave et al. 2000). Die hohe Rate an GvHD erhöht die therapiebedingte Mortalität sowie die Rate an chronischen Spender-gegen-Wirt Reaktionen, die bei ca. 55% für HLA-idente und ca. 80% bei Antigen-Mismatch Spendern liegt. Durch die Verwendung von in-vivo-T-Zelldepletion durch Antikörper oder Anti-Thymozyten-Globulin ist es gelungen, die Rate von schweren GvHDs zu senken (Zander et al. 2003).

- **Überleben:** In den letzten Jahren hat die Verbesserung der HLA-Typisierung sowie der supportiven Maßnahmen zu stetiger Verbesserung der Ergebnisse bei Fremdspondertransplantation geführt, so dass keine nennenswerten Unterschiede zur Geschwistertransplantation mehr bestehen.

Steht für einen Patienten kein HLA-identer Spender zur Verfügung, besteht die Möglichkeit einer haploidentischen Transplantation. Hierunter versteht man eine Transplantation von einem Elternteil oder Geschwistern mit Übereinstimmung nur einer der Haplotypen des Patienten. In der Regel werden die Eltern des Patienten als Spender herangezogen. Durch die Drei-Locus-Mismatch-Situation ist mit einem erhöhten Risiko der Graft failure, GvHD und Mortalität zu rechnen. Intensivierte Konditionierungsregime, erhöhte CD34-Zellzahlen sowie CD3/CD19-Depletionen erlauben dennoch zum Teil gute Ergebnisse bei solchen Transplantationen (Lang et al, 2004).

Eine weitere Alternative stellt eine Transplantation mit Nabelschnurblut dar. Zurzeit existieren weltweit mehr als 20 große Nabelschnurblut-Banken mit über 70,000 kryokonservierten und typisierten Nabelschnur-Einheiten.

Bei dieser Methode ist allerdings aufgrund der niedrigen CD34-Zellzahl das Engraftment oft suboptimal, besonders bei Erwachsenen. Da gleichzeitig jedoch auch die T-Zellzahl niedrig ist, ist die Inzidenz einer Graft-versus-Host-Reaktion vergleichsweise niedriger, und die geringere Alloreaktivität macht die Transplantation mit ein oder zwei Mismatches möglich. Das krankheitsfreie Überleben scheint dabei ähnlich zu sein (Rocha et al. 2001).

1.3.7 Durchführung der Transplantation

Konditionierung

Die Konditionierung ist die der eigentlichen allogenen Transplantation vorgeschaltete hochdosierte Chemotherapie, zum Teil kombiniert mit einer Ganzkörperbestrahlung. Ziel dieser Therapie ist es, das hämatopoetische System des Empfängers zu zerstören und folgende Ziele zu erreichen:

- Minimierung der Leukämiezellzahl
- Immunsuppression des Empfängers, um ein Anwachsen des Transplantats zu sichern

Je nach Wahl des Regimes sind diese Effekte unterschiedlich ausgeprägt.

Eine Einteilung der Regime kann generell in Standardkonditionierungen und dosisreduzierte Regime erfolgen.

Bei den Standardkonditionierungen kommt zu den oben genannten Effekten eine Myeloablation hinzu. Diese Form der Konditionierung stellt bei relevanter Komorbidität oder höherem Alter ein hohes Risiko dar. Aus diesem Grund wurden dosisreduzierte Regime („reduced intensity conditioning“ RIC) eingeführt. Neuere Arbeiten konnten zeigen, dass bei der Verwendung dieser dosisreduzierten Protokolle die Myeloablation für den Erfolg der Transplantation nicht notwendig ist und gute Ergebnisse bezüglich des Engraftments und Erreichens einer anhaltenden Remission erzielt werden können (Gyurkocza et al. 2010; Wong et al. 2003). Ausgenutzt wird bei dieser Therapieform besonders der Graft-versus-Leukemia-Effekt (GvL-Effekt), bei dem die übertragenen Spenderlymphozyten aufgrund von Antigendifferenzierung hämatopoetische Zellen des Patienten und somit auch Leukämiezellen identifizieren und zerstören.

Die Vorteile gegenüber den Standardprotokollen liegen in einer geringeren therapie-assoziierten Mortalität („transplant related mortality“ TRM) sowie einer kürzeren Neutropeniephase.

Bezüglich der akuten Spender-gegen-Wirt-Reaktionen (Graft-versus-Host Disease, GvHD) sowie schwerer Infektionen waren die Ergebnisse vergleichbar, jedoch ist das Rezidivrisiko scheinbar höher (Massenkeil et al. 2005).

1.3.8 *Komplikationen der Transplantation*

Frühkomplikationen

Die in der Konditionierung eingesetzten hohen Dosen Chemotherapie sowie die Bestrahlung werden oft begleitet von einer Organtoxizität, die eine der wichtigsten Ursachen für Frühmortalität und –mortalität nach Transplantation darstellt.

Häufige klassische Toxizitätssymptome sind Übelkeit, Erbrechen, Hauterytheme, strahleninduzierte Reizungen der Schleimhäute und Speicheldrüsen und chemotherapieassoziierte Durchfälle. Nach Gabe bestimmter Chemotherapeutika, besonders Cyclophosphamid, kann es durch den Metabolit Acrolein zu einer Schädigung der Harnblasenmukosa mit nachfolgender hämorrhagischer Zystitis kommen. Zur Prophylaxe erfolgen während cyclophosphamidhaltiger Konditionierungsregime Hyperhydratation und Mesna-Gabe. Im späteren Verlauf nach Transplantation können Virusinfektionen (meist BK- oder JC-Virusinfektionen) eine ähnliche Symptomatik hervorrufen.

Bei der Verabreichung von mono- oder polyklonalen Antikörpern (z.B. ATG, Alemtuzumab) im Anschluss an die Konditionierung kommt es häufig zu so genannten First-Dose-Phänomenen mit Fieber, Schüttelfrost, seltener Atemnot und Bronchospasmus wenige Stunden nach Beginn der ersten Infusion. Ursache hierfür scheint ein Zytokin-Release (TNF-alpha Freisetzung) aktivierter und zerfallender Lymphozyten zu sein. Hochdosierte Kortikosteroide können dieser Problematik vorbeugen.

Seltenere, aber im Bezug auf Morbidität und Mortalität nach Transplantation wichtige Nebenwirkungen sind Erkrankungen, die auf einer Schädigung des Gefäßendothels basieren. Diese Schädigung verursacht eine Vielzahl von klinischen Symptomen, die meist 30-60 Tage nach Transplantation auftreten. Gut definiert sind u.a. folgende Syndrome: Venenverschlusskrankheit (Veno-occlusive Disease, VOD), Capillary-leak-Syndrom, Engraftment-Syndrom, thrombotische Mikroangiopathien sowie Multiorganversagen.

Mit Beginn der Ciclosporintherapie sind Flüssigkeitsretention, Nierenschäden, Hypertonus und Hyperbilirubinämie als Medikamententoxizität möglich.

Kurz nach dem Transplantationstag treten dann Neutropenie und oftmals Mukositis von Mund-, Rachen- und Darmschleimhaut unterschiedlicher Ausprägung auf. Diese macht in vielen Fällen eine vorübergehende parenterale Ernährung und begleitende Analgesie unumgänglich.

Infektionen

Das zunehmende Verständnis der komplexen Immunsuppression nach Transplantation und die Rolle bezüglich der Prädisposition gegenüber verschiedenen Infektionen führte bereits zu einem Rückgang der infektionsbedingten Todesfälle. Trotzdem bleiben Infektionen eine wichtige Ursache transplantationsbedingter Morbidität und Mortalität.

Die Immunrekonstitution erfolgt graduell und lässt sich in drei Phasen einteilen, die jeweils unterschiedliche Erregerspektren opportunistischer Infektionen aufweisen. Die Phase zwischen Einsetzen der zytotoxischen Wirkung der Konditionierung und Engraftment (2-4 Wochen) bezeichnet man als Aplasie. Führende Problematik ist die Panzytopenie mit Ausfall der humoralen und zellulären Immunität. Das Erregerspektrum unterscheidet sich prinzipiell nicht von dem anderer neutropener Patienten, jedoch kommen komplizierend eine oft ausgeprägte Mukositis mit Verlust der Immunität auf mukosaler Ebene sowie das Vorhandensein eines zentralvenösen Zugangs hinzu. Manifestationen einer Infektion sind meist Fieber unklarer Genese („fever of unknown origin“ FOU) sowie Pneumonien. Oft gelingt ein Erregernachweis aus dem Blut nicht. Als Therapie erfolgt eine frühzeitige empirische Gabe von Breitbandantibiotika. Das Erregerspektrum führen in dieser Phase Streptokokken und gramnegative Bakterien an. Weitere mögliche Ursachen für Pneumonien sind Pilzinfektionen (besonders Aspergillosen) sowie Virusinfektionen.

Mit Beginn der Zellrekonstitution erfolgt der Übergang in die zweite Phase. Diese ist durch das Fehlen der zellvermittelten Immunität gekennzeichnet und dauert etwa 3-4 Monate. Virusinfektionen dominieren das Erregerspektrum dieser Zeitspanne. Die Mortalität der lange Zeit gefürchteten CMV-Infektionen (zumeist aufgrund einer Virusreaktivierung) konnte dank neuer diagnostischer Methoden sowie prophylaktischer und präemptiver Therapiestrategien deutlich reduziert werden. Entscheidender Faktor in dieser Phase ist das Auftreten einer akuten GvHD. Aufgrund der notwendigen Intensivierung der Immunsuppression verzögert sich die Immunrekonstitution und das Infektionsrisiko des Patienten steigt.

Nach etwa vier Monaten beginnt die dritte Phase, deren Abschluss nach bis zu zwei Jahren die komplette Immunrekonstitution ist. Auch hier gilt als führender Risikofaktor das Auftreten einer GvHD. Bei Patienten mit chronischer GvHD kommt es oft zu einem Immunglobulinmangel (besonders IgG-2) mit konsekutiver Anfälligkeit für Infektionen mit bekapselten Bakterien (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*). Die

regelmäßige Infusion von Immunglobulinen kann prophylaktisch wirksam sein. Empfohlen wird in dieser Phase eine Vakzinierung mit Konjugatimpfstoffen sowie eine antibiotische Prophylaxe (Majhail et al. 2012).

Spätkomplikationen

Ziel der Transplantation ist nicht nur die Heilung der Primärerkrankung, sondern auch das Erreichen eines möglichst normalen Gesundheitszustandes des Patienten mit Wiedereingliederung in Arbeit/Schule und Sozialleben.

Langzeitschäden gewinnen zunehmend an Bedeutung, da die Überlebensraten von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation kontinuierlich besser werden.

Nicht-maligne Langzeitfolgen sind oft nicht lebensbedrohlich, können aber die Lebensqualität der Patienten stark einschränken. Häufige Symptome sind Katarakt, Keratokonjunktivitis sicca, Kardiomyopathien, restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen, Nephropathie, Osteoporose, avaskuläre Knochennekrosen, Hypothyreose, Infertilität und periphere Neuropathien. Maligne Spätfolgen treten in Form von Leukämien, Lymphomen aber auch soliden Tumoren auf. Weiterhin haben Patienten nach Stammzelltransplantation ein anhaltend erhöhtes Risiko für Krankheit und Tod. Haupttodesursache stellen späte Rezidive, cGvHD, Zweitmalignome sowie pulmonale und kardiale Komplikationen dar (Bhatia et al. 2007).

Graft-versus-Host Disease (GvHD)

Akute Graft-versus-Host Disease

Die akute Spender-gegen-Wirt Reaktion ist die häufigste Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation. Sie kann trotz aggressiver immunsuppressiver Prophylaxe auftreten und resultiert aus einer Interaktion zwischen Antigen-präsentierenden Zellen (APC) des Empfängers und Spender-T-Zellen (zytotoxische CD8- sowie CD4-T-Lymphozyten).

Die Entwicklung einer GvHD erfolgt über drei Stufen. Gewebeschäden als Folge von Grunderkrankung, Vortherapien und Konditionierung führen zur Ausschüttung großer Mengen an Zytokinen, insbesondere TNF- α und IL-1. Naive Spenderlymphozyten erkennen körpereigene Antigene, die von den antigenpräsentierenden Zellen des Spenders präsentiert werden. Über eine weitere Zytokinexpression (u.a. IFN- γ , IL-2 und TNF- α) kommt es zur T-Zell-Expansion. Alloreaktive T-Zellen führen schließlich zur Gewebeschädigung an Epithelzellen. (Ferrara et al. 2009). Hauptmanifestationen

sind die Basalzellen der Epidermis, intestinale und Gallengangsepithelien. Histologisch weisen die betroffenen Areale das Bild einer apoptotischen Zellschädigung mit umgebender inflammatorischer Immunreaktion auf.

Die akute GvHD ist neben Toxizität und Infektionen eine der Hauptursachen der frühen transplantationsbedingten Mortalität. Das Risiko des Auftretens steht im Zusammenhang mit der Spenderauswahl (Familienspender < Fremdspender), dem Alter des Empfängers, Art der Stammzellquelle (cord blood < Knochenmark < periphere Stammzellen) und der Wahl der Konditionierung (RIC < Standard) (Jagasia et al, 2012). Die klinischen Manifestationen sind vielfältig. Mit Beginn des Engraftments zeigt sich die aGvHD häufig zuerst an der Haut in Form eines makulopapulösen Exanthems. Dieses kann die ganze Körperoberfläche befallen und bei schweren Formen zu Blasenbildung und Ablösungen führen. Eine GvHD der Leber hingegen ist klinisch oft schwierig zu diagnostizieren, da die dabei auftretenden Leberwertveränderungen (insbesondere ein Anstieg der Cholestaseparameter) kaum von Leberschäden durch medikamentöse Hepatotoxizität, Infektionen oder VOD zu unterscheiden sind.

Ein gastrointestinaler Befall zeigt sich in Form von Übelkeit und wässrigen Diarrhöen, die bei komplizierten Verläufen blutig werden können und von massiven Schmerzen und ausgeprägten Flüssigkeitsverlusten begleitet werden.

Weitere unspezifische Symptome einer aGvHD sind Fieber, Leistungsabfall und Gewichtsverlust.

Chronische Graft-versus-Host Disease

Die chronische GvHD wird meist in den ersten drei Jahren nach allogener Transplantation symptomatisch und ist die Haupttodesursache der nicht durch ein Rezidiv bedingten Sterbefälle. Ihrer Entstehung geht oft eine akute GvHD voran und man unterscheidet folgende Formen: eine cGvHD, die direkt aus einer aGvHD hervorgeht, zweitens eine cGvHD, die einer ausgeheilten aGvHD folgt und drittens eine de-novo cGvHD. Hauptrisikofaktoren sind höheres Alter des Empfängers sowie eine akute GvHD. Klinische Manifestationen können im Prinzip jedes Organ befallen und ähneln oft Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel dem Sjögren-Syndrom oder der Sklerodermie (Ferrara et al. 2009).

Die traditionelle Klassifikation der GvHD nach Zeitpunkt des Auftretens in akut (vor Tag 100 nach HSCT) und chronisch (nach Tag 100) ist nicht ausreichend, da ein

Auftreten einer akuten GvHD bei Patienten nach dosisreduzierter Konditionierung auch nach Tag 100 möglich ist und Symptome einer chronischen GvHD bereits früher auftreten können. Daher wurde eine neuere Einteilung des National Institute of Health (NIH) zugrunde gelegt, die weniger auf dem Zeitpunkt des Eintretens, sondern mehr auf den Symptomen der GvHD basiert (s. Tabelle)

Kategorie	Zeitpunkt der Manifestation	Symptome der aGvHD	Symptome der cGvHD
aGvHD			
Klassische aGvHD	≤ Tag 100	ja	nein
Persistierende aGvHD, rezidivierende aGvHD, „late onset“ GvHD	> Tag 100	ja	nein
cGvHD			
Klassische cGvHD	Keine Zeitbegrenzung	nein	ja
„Overlap syndrome“	Keine Zeitbegrenzung	ja	ja

Tabelle 1: Definition der aGvHD und cGvHD nach NIH

Stadien- und Gradeinteilung der akuten GvHD erfolgen nach Glucksberg (Tabelle 2). Die Einteilung erfolgt nach dem Ausmaß des Befalls der drei Hauptzielorgane. Der sich daraus ergebende Gesamt-Grad (Tabelle 3) hat prognostische Bedeutung. Eine schwere akute GvHD geht mit einer schlechten Prognose einher. So beträgt das Langzeitüberleben für Patienten mit einer GvHD Grad III 25%, bei einer Grad IV GvHD lediglich noch 5% (Ferrara et al. 2009).

Stadium	Haut	Leber	Darm
0	Kein Exanthem	Gesamtbilirubin < 2mg/dl	Diarrhoe < 0,5 l/Tag
1	Exanthem bis 25% der Körperoberfläche	2-3 mg/dl	Diarrhoe 0,5-1 l/Tag
2	Exanthem 25-50% der Körperoberfläche	3-6 mg/dl	Diarrhoe 1,0-1,5 l/Tag
3	Generalisiertes Exanthem	6-15 mg/dl	Diarrhoe >1,5 l/Tag
4	Desquamation mit Blasenbildung	>15 mg/dl	Zusätzlich Koliken, Ileus und Blutungen

Tabelle 2: Stadieneinteilung der akuten GvHD nach Glucksberg

Grad	Haut	Leber	Darm	Funktionsstörung
I (leicht)	1-2	0	0	Keine
II (moderat)	1-3	1	1	Leicht
III (schwer)	2-3	2-3	2-3	Mäßig
IV (lebensbedrohlich)	2-4	2-4	2-4	deutlich

Tabelle 3: Grading der akuten GvHD nach Glucksberg

Die Einteilung der chronischen GvHD erfolgt klassischerweise in limitierte und ausgedehnte Formen. Doch auch hier wurde durch das NIH ein neueres Scoring-System entwickelt, das sowohl die Anzahl der betroffenen Organe als auch den Grad des Befalls in die Bewertung mit einbezieht.

Die Prognose ist abhängig von der Ausdehnung der Erkrankung sowie von Patientenalter und Karmofsky-Index. Haupttodesursache der Patienten mit chronischer GvHD sind weiterhin Infektionen (Fraser, Baker 2007).

1.4 Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation ist eine Therapieform mit kurativem Potential für eine Vielzahl von hämatopoetischen Erkrankungen.

Aufgrund der raschen Entwicklung und Verbesserung der Methoden und Techniken in der Stammzelltransplantation wird die Indikationsstellung stetig überarbeitet.

Allogene Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie erfolgt bereits seit den Anfängen der HSCT. Unter den ersten von Thomas behandelten Patienten befanden sich zumeist Patienten mit einer akuten Leukämie. Zu Beginn schien die Therapie aufgrund der hohen transplantationsbedingten Sterblichkeit und weiterhin recht hohen Rezidivraten nicht besonders viel versprechend und sehr riskant. Jedoch konnte auch damals schon ein kleiner Teil der Patienten eine anhaltende Remission erreichen.

Unter den verschiedenen Strategien der Behandlung nach Erreichen der Remission ist die allogene Transplantation die Methode mit dem größten kurativen Potential, weiterhin aber assoziiert mit einer relativ hohen transplantationsbedingten Sterblichkeit (Burnett et al. 2002).

Der Benefit basiert auf der Hochdosistherapie der Standardtherapieregime sowie auf dem potenten Graft-versus-Leukemia (GvL) Effekt (Horowitz et al. 1990). Einzelne prospektive Studien konnten für Patienten in erster kompletter Remission (CR1) weder einen Vor- noch einen Nachteil im Gesamtüberleben zeigen (Burnett et al, 2002). Für Patienten mit intermediärem oder Hochrisiko-Profil gibt es jedoch Anhaltspunkte dafür, dass eine allogene Stammzelltransplantation mit einem signifikantem Überlebensvorteil einhergeht (Yanada et al. 2005).

Die Indikationsstellung zur allogenen Stammzelltransplantation wird daher heute sehr differenziert betrachtet. Das Risikoprofil der Erkrankung (definiert durch zytogenetische und molekulare Faktoren) muss genauso Beachtung finden wie das transplantationsbedingte Risiko, in dessen Bewertung Komorbidität, Alter und weitere transplantationspezifische Faktoren (vorhandener Spender, Stammzellquelle, CMV-Status etc) einfließen.

Ziel sollte es sein, zwischen möglichem Benefit und Risiko der transplantationsbedingten Sterblichkeit (TRM) abzuwägen, um dem Patienten die für ihn bestmögliche Therapie anzubieten.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben versucht, Empfehlungen in Abhängigkeit dieser Faktoren zu definieren. Koreth et al führten 2009 einen systematischen Review mittels

einer Metaanalyse prospektiver klinischer Studien mit einer allogenen Stammzelltransplantation für AML in 1. CR durch. Die Zusammenschau der verschiedenen Studien zeigte einen deutlichen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens sowie eines rezidiv-freien Überlebens für Patienten mit intermediärer und Hochrisiko-Zytogenetik. Patienten mit einem günstigen zytogenetischen Risikoprofil profitierten nicht von einer allogenen Transplantation in 1. CR verglichen mit einer Konsolidierungstherapie oder einer autologen Transplantation. Dieses Ergebnis entspricht den Konsensusleitlinien des National Comprehensive Cancer Networks.

Diese Empfehlungen gelten daher für Patienten in erster kompletter Remission mit entsprechender Einteilung anhand ihres zytogenetischen Risikos.

Weitere Einflussfaktoren, wie molekulargenetische Marker sowie Alter und Komorbidität, sind hier nicht berücksichtigt. Ältere Patienten müssen weiterhin gesondert betrachtet werden. Das European LeukemiaNet (Dohner et al. 2010) hat diesbezüglich empfohlen, ältere Patienten nicht per se einer Stammzelltransplantation zu entziehen, sie aber, wenn möglich, innerhalb von Studien mit dosisreduzierten Konditionierungstherapien zu behandeln.

Insgesamt wurden im Jahr 2011 in Deutschland 976 allogene Stammzelltransplantationen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie durchgeführt. Mit 34% der gesamten Transplantationen ist die AML aktuell die häufigste Indikation zur allogenen HSCT (Deutsches Stammzellregister, Jahresbericht 2011).

Die Ergebnisse zeigen, dass für Patienten in erster kompletter Remission in Abhängigkeit von Konditionierung und Spender ein erkrankungsfreies 5-Jahres-Überleben zwischen 40 und 60% erzielt werden kann. Bei primär refraktären Verläufen sinkt die Zahl auf 15-20%, im Rezidiv können noch etwa 10-30% erreicht werden (Buchholz et al. 2009).

2 Zielsetzung

Die akute myeloische Leukämie ist eine Erkrankung mit einer ernsten Prognose. Trotz der Weiterentwicklung der chemotherapeutischen Möglichkeiten sowie einer ausgefeilteren Diagnostik ist das Langzeitüberleben der Patienten weiterhin begrenzt, u.a. durch ein hohes Rezidivrisiko. Seit den Anfängen der allogenen Stammzelltransplantation ist diese Therapie immer mehr ins Zentrum des Interesses gerückt. Die Prognose vieler Patienten konnte durch sie deutlich verbessert werden. Jedoch ist diese Art der Therapie mit vielen Risiken verbunden, insbesondere die Toxizität der Konditionierung spielt dabei eine große Rolle, so dass bei weitem nicht alle Patienten mit einer AML von einer Transplantation profitieren. Viele Untersuchungen in den letzten Jahren haben dazu beigetragen, die Therapiemodalitäten zu optimieren sowie Faktoren zu definieren, nach denen eine individuellere Indikationsstellung möglich ist.

Ziel dieser Studie war es, retrospektiv bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie den Einfluss bestimmter Faktoren auf das Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation zu untersuchen. Geprüft wurden dabei Merkmale, die sich bereits als prognostisch relevant herausgestellt hatten. Deren tatsächliche Bedeutung wurde bezüglich des Langzeitüberlebens der Patienten in unserem Zentrum herausgearbeitet, ohne dass eine Vorselektion des Patientengutes erfolgte.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Grundlage dieser Analyse sind die Daten der Patienten, die aufgrund der Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie in dem Zeitraum vom 12.01.2000 bis zum 23.12.2009 in der Klinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf allogene Stammzelltransplantiert wurden. Initial konnten anhand der oben genannten Kriterien 322 Patienten eingeschlossen werden. 24 Patienten wurden nachträglich aufgrund einer Zweittransplantation ausgeschlossen. Die Datenerfassung erfolgte zumeist aus Arztbriefen, Akten der stationären und ambulanten Versorgung der Patienten sowie aus klinikinternen elektronischen Datenerfassungssystemen. Die Datenerfassung war am 15.07.2011 abgeschlossen.

Das zugrunde liegende Patientenkollektiv besteht aus 298 Patienten, von denen zum Zeitpunkt der Transplantation der jüngste knapp 3 und der älteste 73 Jahre alt war. Das mediane Alter betrug 48 Jahre. Männer (50,3%) und Frauen (49,7%) waren annähernd gleich verteilt.

Alle Patienten erhielten vor Transplantation eine Konditionierungstherapie, die entweder aus einer myeloablativen Hochdosischemotherapie, einer dosisreduzierten Konditionierung oder einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) kombiniert mit einer Chemotherapie bestand. Im Anschluss erfolgte eine Transplantation mit allogenen Stammzellen aus Knochenmark (11,7%), peripherem Blut (87,6%) oder Nabelschnurblut (0,7%) je nach Verfügbarkeit von einem Familien- (33,4%) oder Fremdspender (66,3%).

Die GvHD-Prophylaxe nach Transplantation erfolgte im Regelfall durch eine immunsuppressive Behandlung mit Ciclosporin A/Mycophenolat-Mofetil (MMF) (35,6%) oder Ciclosporin A / Methotrexat (60,4%) (Tabelle 5).

Unter der Vorstellung, dass der Krankheitsstatus vor Transplantation ein prognostisch wichtiger Faktor ist, erfolgte eine Einteilung der Patienten in vier verschiedene Gruppen: CR1 (Gruppe 1), \geq CR2 (Gruppe 2), refraktäre Leukämien und Rezidive der Erkrankung (Gruppe 3) und andere, nicht eindeutig zu den genannten Gruppen zuzuordnenden Zustände (Gruppe 4). Eine weitere Einteilung wurde auf Grundlage der Zytogenetik (soweit bekannt) vorgenommen. Diese erfolgte in Anlehnung an die überarbeiteten Kriterien des Medical Research Councils nach Grimwade et al. (Grimwade et al, 2010). Die folgende Tabelle (Tabelle 4) gibt Aufschluss über die Aufteilung der zytogenetischen Veränderungen in die drei Gruppen *favorable*, *intermediate* und *adverse*.

Zytogenetische Veränderungen
<p>Favorable</p> <p>T(15;17) (q22;q21) T(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13q22) t(16;16)(p13q22)</p>
<p>Intermediate</p> <p>Veränderungen, die weder Kriterien von Favorable noch Adverse erfüllen</p>
<p>Adverse</p> <p>inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) add(5q), del(5q), -5 -7, add (7q)/del(7q) T(6;11)(q27;q23) T(10;11)(p11-13;q23) T(11q23) T(9;22)(q34;q11) -17/abn(17p) Komplexer Karyotyp (>4 Veränderungen)</p>

Tabelle 4: revidierte MRC-Kriterien (Grimwade et al, 2010)

3.2 Spender

Eine Datenerfassung der Spender erfolgte bezüglich Alter, Geschlecht und CMV-Status. Bei den letzten beiden Punkten wurde des Weiteren die jeweilige Empfänger-Spenderkonstellation betrachtet. Die erhobenen Daten sind aus den unter 3.4.3 verzeichneten Tabellen zu entnehmen (Tabelle 7).

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Abschluss der Datenerfassung am 15.07.2011 mittels SPSS Version 18.0.

Zunächst wurden Patienten- und Spendercharakteristika in Häufigkeiten bei kategoriellen Merkmalen (qualitativen Parametern) sowie bei stetigen Merkmalen (quantitativen Parametern) mittels Median und Range dargestellt.

Die Überlebenszeit wurde vom Tag der Transplantation bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt beim lebenden Patienten bzw. bis zum Todesdatum beim verstorbenen Patienten berechnet. Anschließend folgte die Betrachtung folgender Endpunkte: Überlebenswahrscheinlichkeit („Overall survival“, OS), therapiebedingte Mortalität („transplant-related mortality“, TRM), krankheitsfreies Überleben

(„disease-free survival“, DFS, Zeitraum bis zum Progress der Grunderkrankung) sowie Auftreten eines Rezidivs. DFS, TRM und Auftreten eines Rezidivs wurden lediglich bezüglich ihrer Häufigkeiten dargestellt, die weitere statistische Auswertung dieser Arbeit befasst sich mit der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit verschiedener Faktoren.

Die univariate Analyse erfolgte mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells bei folgenden quantitativen Merkmalen: Patientenalter, Spenderalter, CD34-Zellzahl des Transplantats (pro KG Empfängergewicht) sowie Zeit von der Erstdiagnose bis zur Transplantation. Für die qualitativen Merkmale Patienten-/Spendergeschlecht, Konstellation des Patienten- und Spendergeschlechts, Familien-/Fremdspender, HLA-match/-mismatch, CMV-Status, CMV-Konstellation, Stammzellquelle, Konditionierung (Standard-/reduzierte Konditionierung, ATG ja/nein), Remissionsstatus, Zytogenetik sowie gruppierte Darstellungen der oben genannten qualitativen Merkmale erfolgte eine Darstellung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier und ein Vergleich der jeweiligen Untergruppen mittels Logrank-Test. Angegeben werden im Folgenden jeweils die 5-Jahres-Überlebensraten, soweit die Zusammensetzung der jeweiligen Gruppe diese Angabe zuließ, ansonsten die längstmögliche auswertbare Zeitspanne.

Um die unabhängigen Prädiktoren der Zielgröße zu ermitteln, erfolgte anschließend eine multivariate Analyse, die jene Merkmale beinhaltete, die sich zuvor als Einflussfaktoren relevant für die Überlebenswahrscheinlichkeit gezeigt hatten. Nach Anwendung von Cox-Regression und Rückwärtselimination erfolgt eine Darstellung des Relativen Risikos der jeweiligen Merkmalsausprägung im Vergleich zur Referenzgruppe (RR=1) unter Angabe des 95% Konfidenzintervalls.

3.4 Tabellen

3.4.1 Patientencharakteristika I

Merkmal	Häufigkeit	Prozent
Geschlecht Empfänger		
weiblich	148	49,7
männlich	150	50,3
Spender		
Fremdspender	198	66,4
Familienspender	100	33,6
Diagnose		
AML	201	67,4
sAML	97	32,6
Stammzellquelle		
Knochenmark	35	11,7
PBSC	261	87,6
cord-blood	2	0,7
CMV-IgG (Patient)		
Positiv	178	59,9
Negativ	119	44,6
HLA-Status		
HLA-match	185	62,1
HLA-mismatch	113	37,9
Risiko Krankheitsstatus vor KMT		
CR1	124	41,6
≥CR2	41	13,8
Rezidiv/Refraktär	106	35,6
andere	27	9
Risiko Zytogenetik		
Good	18	6,8
Intermediate	160	60,8
Adverse	85	32,3
Konditionierungsregime		
Myeloablativ	144	48,3
RIC	154	51,7
Konditionierung		
BuCy	25	8,4
BuCyVP16	90	30,2
BuFlu	26	8,7
Flamsa-Bu	12	4
Flamsa-BuFlu	40	13,4
Flamsa-TBICy	39	13,1
TBI-Cy	6	2
Treo-Flu	28	9,4
andere	30	10,1
ATG		
ja	218	73,2
nein	80	26,8
Art des ATG		
kein ATG	80	26,8
Fresenius	129	43,3
Merieux	89	29,9

GvHD-Prophylaxe nach HSCT		
CSA+Cellcept	106	35,6
CSA+MTX	180	60,4
Andere	12	4

Tabelle 5: Patientencharakteristika I

3.4.2 Patientencharakteristika II

Alter Empfänger	Median	47,9
	Minimum	2,7
	Maximum	73,3
transplantierte CD34-Zellzahl (pro kgKG)	Median	6,8x10 ⁶
	Minimum	0,12x10 ⁶
	Maximum	18,77x10 ⁶
Blasten vor KMT, wenn ≥5%	Median	25
	Minimum	5
	Maximum	100

Tabelle 6: Patientencharakteristika II

3.4.3 Spendercharakteristika

Spendercharakteristika		
medianes Alter der Spender: 39 Jahre (4-78)		
Merkmal	Häufigkeit (n=298)	Prozent
Geschlecht	weiblich	42
	männlich	58
Geschlechtskonstellation Patient-Spender	männlich-männlich	34
	männlich-weiblich	16
	weiblich-männlich	24
	weiblich-weiblich	26
	<i>missing</i>	1
CMV-Status	negativ	45
	positiv	55
CMV-Konstellation Patient-Spender	neg-neg	28
	neg-pos	12
	pos-pos	42
	pos-neg	18
	<i>missing</i>	1

Tabelle 7: Spendercharakteristika

4 Ergebnisse

Das mediane Follow-up für das betrachtete Kollektiv betrug 59 Monate. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren noch 125 Patienten (41,9%) am Leben, davon 119 (39,9%) im DFS/PFS 173 Patienten waren verstorben, 31% an einem Rezidiv und 15% an Infektionen. 100 (33,6%) der untersuchten 298 Patienten waren an einem Rezidiv erkrankt (Tabelle 10).

4.1 Engraftment

Als Engraftment bezeichnet man den Zeitpunkt nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, an dem vom Graft erstmals ausreichend Zellen gebildet werden, um bestimmte Grenzwerte im peripheren Blut aufrechtzuerhalten. Diese Werte sind für ein Leukozytenengraftment $>1000/\mu\text{l}$ an drei aufeinander folgenden Tagen sowie für ein Thrombozytenengraftment $>20000/\mu\text{l}$. Gerechnet wird hier sowie bei allen folgenden Angaben in Tagen vom Zeitpunkt der Transplantation, wobei der Tag der Transplantation definitionsgemäß Tag 0 ist.

13 Patienten verstarben vor Engraftment, von einem Patienten waren die Daten nicht ermittelbar, so dass für die Auswertung für das Leukozytenengraftment 284 Patienten zur Verfügung standen. Die mittlere Zeit bis zum Leukozytenengraftment betrug 14 Tage (Minimum 6, Maximum 44 Tage). Bei 2 Patienten (0,7%) kam es zu einem primären Transplantatversagen. Die mittlere Zeit bis zum Thrombozytenengraftment betrug 15 Tage (Minimum 5, Maximum 154 Tage). Bei 10 Patienten (3,4%) kam es nach primär erfolgtem Engraftment zu einem sekundären Transplantatversagen (erneuter dauerhafter Leukozyten/Thrombozytenabfall unter die für ein Engraftment erforderlichen Grenzwerte) (Tabelle 8).

		Leukozytenengraftment (in Tagen)	Thrombozytenengraftment (in Tagen)
N	Gültig	284	244
	Fehlend	14	54
Median		14	15
Minimum		6	5
Maximum		44	154

Tabelle 8: Engraftment

4.2 Graft-versus-Host Disease

In dieser Datenerhebung wurde nur das Auftreten einer akuten GvHD ausgewertet. 171 Patienten (57,4%) entwickelten eine akute Spender-gegen-Wirt Reaktion. Die Verteilung auf die verschiedenen Schweregrade war wie folgt: Grad I 59 Patienten (19,8%), Grad II 71 Patienten (23,8%), Grad III 30 Patienten (10,1%) und Grad IV 10 Patienten (3,4%) (Tabelle 9).

Grad GvHD	Häufigkeit	Prozent
0	128	43
1	59	19,8
2	71	23,8
3	30	10,1
4	10	3,4

Tabelle 9: Häufigkeit GvHD nach Schweregrad

4.3 Mortalität

Die Mortalität beschreibt alle eingetretenen Todesfälle, die transplantationsbedingte Mortalität umfasst hingegen Todesfälle, die Folge der Transplantation oder ihrer Komplikationen sind, nicht jedoch solche, die Folge der Grunderkrankung oder eines Rezidives sind. Eine gesonderte Auswertung der TRM ist im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgt.

In dem betrachteten Kollektiv verstarben insgesamt 173 Patienten (58,1%). Haupttodesursachen waren Rezidiv (93 Patienten, 53,8%), Infektionen (45 Patienten, 26,0%) sowie GvHD und Toxizität (jeweils etwa 5%), wobei die Angaben der Todesursache teilweise nicht eindeutig den genannten Ursachen zuzuordnen waren (Tabelle 12).

4.4 Überlebenswahrscheinlichkeit (Overall survival, OS)

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) nach Kaplan-Meier betrug für das gesamte Kollektiv (298 Patienten) 40% (95%CI: 34-46) (Abbildung 1).

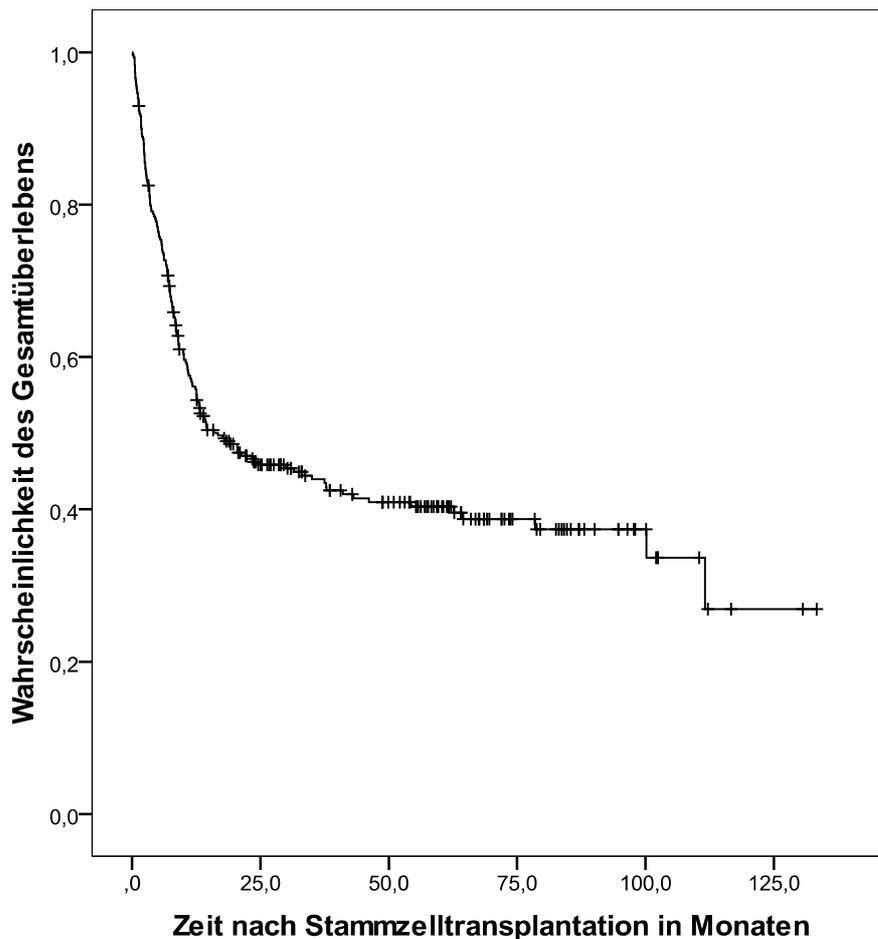


Abbildung 1: Gesamtüberleben ganzes Kollektiv

4.4.1 Univariate Analyse Patientencharakteristika

In der univariaten Analyse der Patientencharakteristika zeigten sich für Geschlecht des Patienten ($p=0,955$) sowie die Unterteilung der AML in de-novo und sekundäre AML ($p=0,321$) kein signifikanter Unterschied in den 5-Jahres-ÜR. Ebenso spielt der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Transplantation statistisch keine signifikante Rolle. Als kontinuierlicher Parameter betrachtet ergibt sich für diesen Faktor ein relatives Risiko von 1,002 (95% CI: 0,990-1,013, $p=0,764$) (Tabelle 13). Gruppieren zeigten Patienten, die innerhalb der ersten 6 Monate nach Erstdiagnose transplantiert wurden, eine 5-JÜR von 43% (95% CI: 35-51). Erfolgte die Transplantation zwischen 6 und 12 Monaten nach Diagnosestellung, war diese 36% (95% CI: 22-50) und bei nach >12 Monaten transplantierten Patienten entsprechend 39% (95% CI 27-51, $p=0,665$) (Tabelle 13, Abbildung 2).

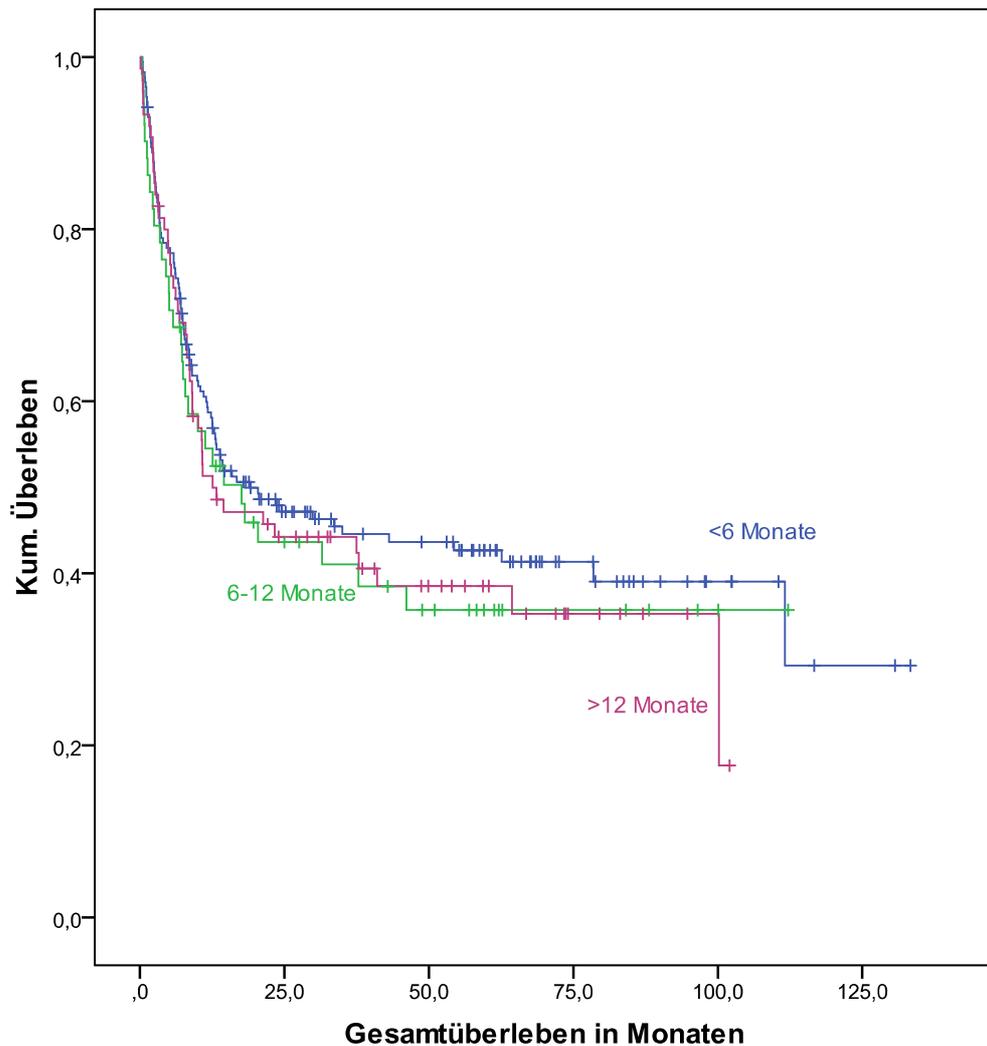


Abbildung 2: Einfluss des Zeitraumes zwischen ED und Tx auf das Überleben

Das Patientenalter als kontinuierlicher Faktor hat Einfluss auf das Überleben, ohne jedoch eindeutig signifikant zu sein (RR 1,009, 95% CI 1-1,018, $p=0,063$) (Tabelle 16). Zur weiteren Überprüfung eines möglichen Einflusses des Patientenalters erfolgte eine Gruppierung der Patienten in eine Gruppe jünger als 50 Jahre sowie eine Gruppe älter als 50 Jahre, da das durchschnittliche Alter der Patienten bei 47 Jahren lag. Die ältere Gruppe hatte mit einer Überlebensrate von 35% nach 5 Jahren (95% CI: 27-43) zwar ein schlechteres Überleben als die jüngere Gruppe mit einer 5-JÜR von 45%, (95% CI: 37-53), signifikant war dieser Faktor jedoch nicht ($p=0,101$) (Tabelle 13, Abbildung 3).

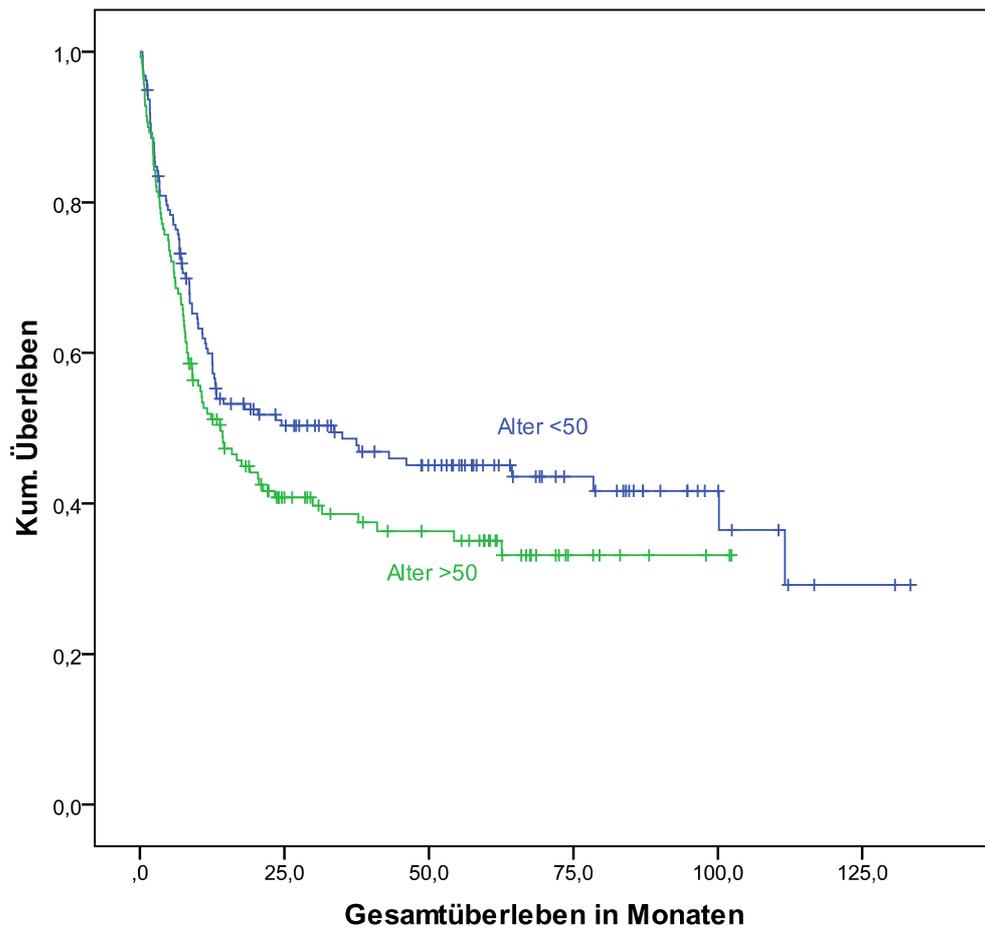


Abbildung 3: Einfluss des Patientenalters (gruppiert) auf das Überleben

Auch die Auswertung des CMV-Status des Patienten ließ einen Unterschied im 5-Jahres-Überleben erkennen. CMV-positive Patienten hatten eine 5-JÜR von 37% (95% CI 30-44), CMV-negative Patienten hingegen ein Überleben von 46% (95% CI 36-56). Eine statistische Signifikanz ergibt sich daraus nicht ($p=0,166$) (Tabelle 12, Abbildung 4).

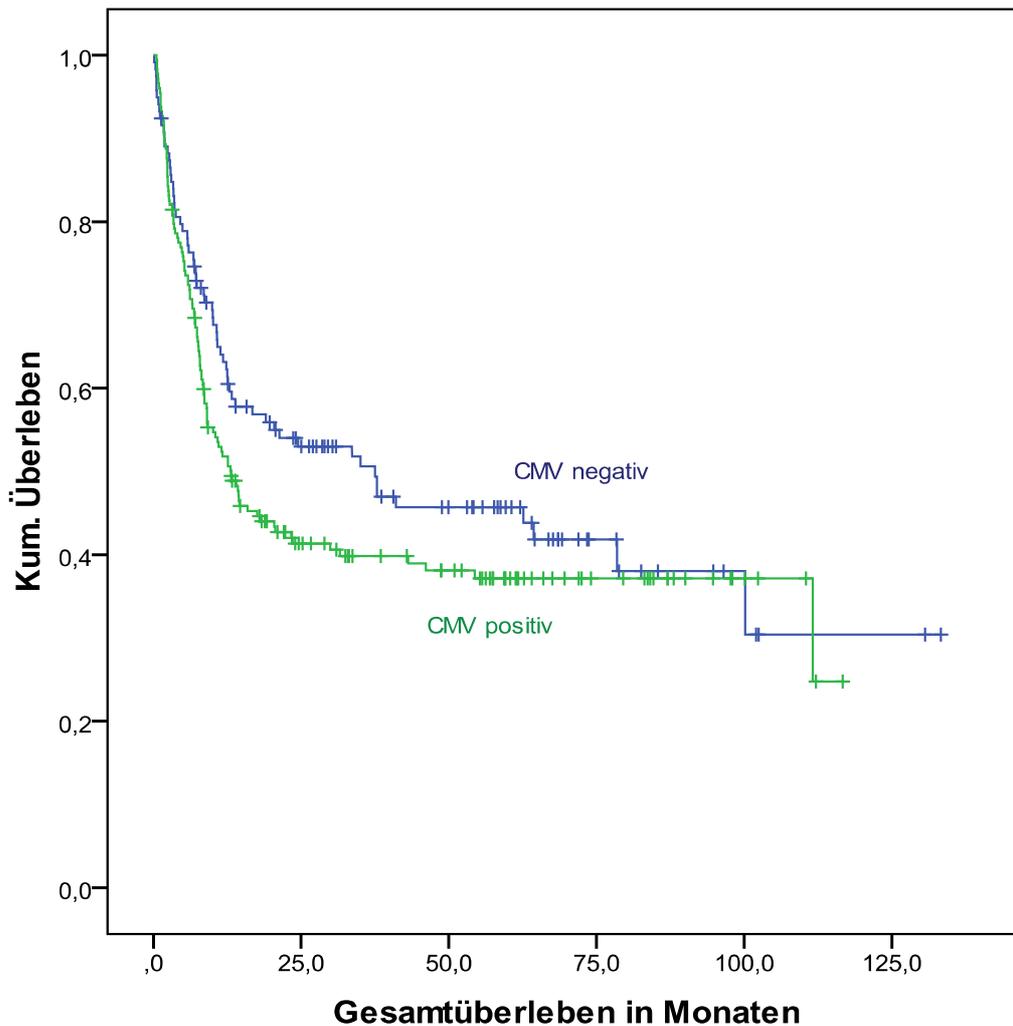


Abbildung 4: Einfluss des CMV-Serostatus auf das Überleben

Die CMV-Konstellation zwischen Patient und Spender ($p=0,408$) (Tabelle 12, Abbildung 5) sowie die Geschlechterkonstellation ($p=0,854$) sind ohne statistisch signifikanten Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben, auch wenn sich in den Zahlen für das Überleben Unterschiede zeigen. So ist die 5-JÜR für gleichgeschlechtliche Spender (Konstellation männlich-männlich sowie weiblich-weiblich) 35% bzw. 36%, bei Spendern unterschiedlichen Geschlechts (Konstellation männlich-weiblich bzw. weiblich-männlich) 48 bzw. 47% (Tabelle 12, Abbildung 6).

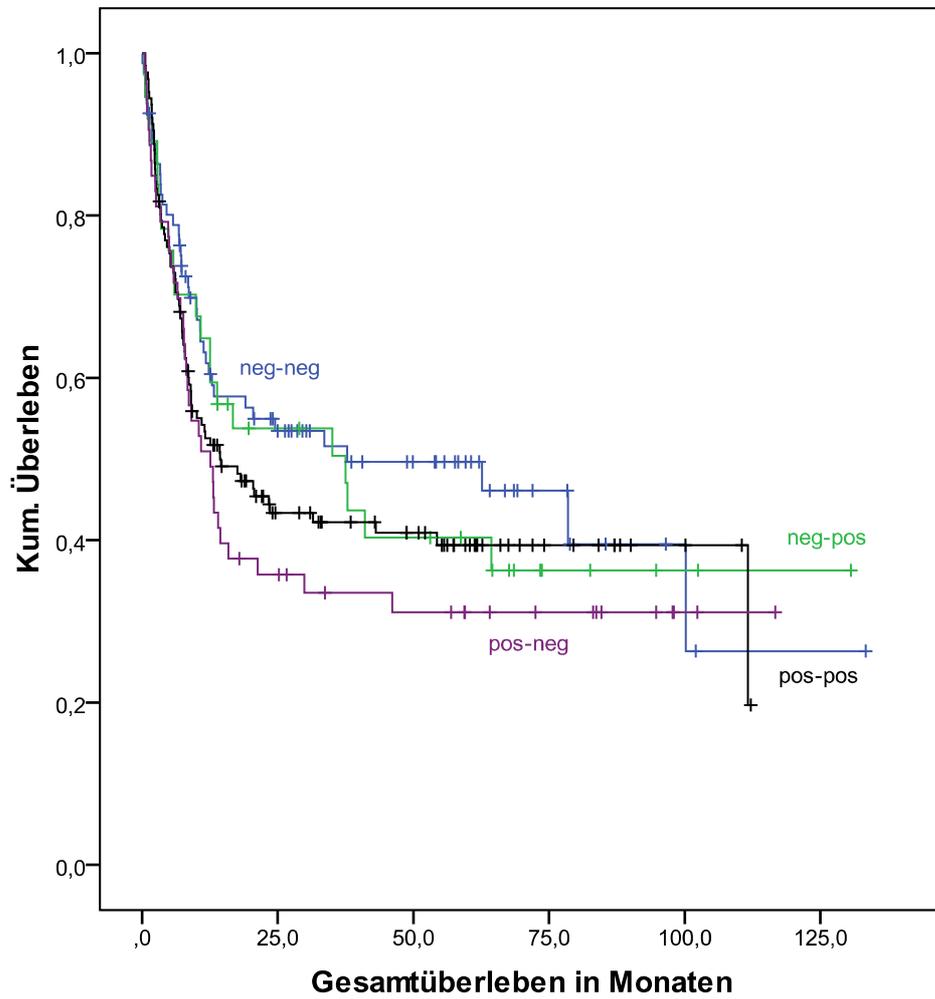


Abbildung 5: Einfluss der CMV-Konstellation Patient-Spender auf das Überleben

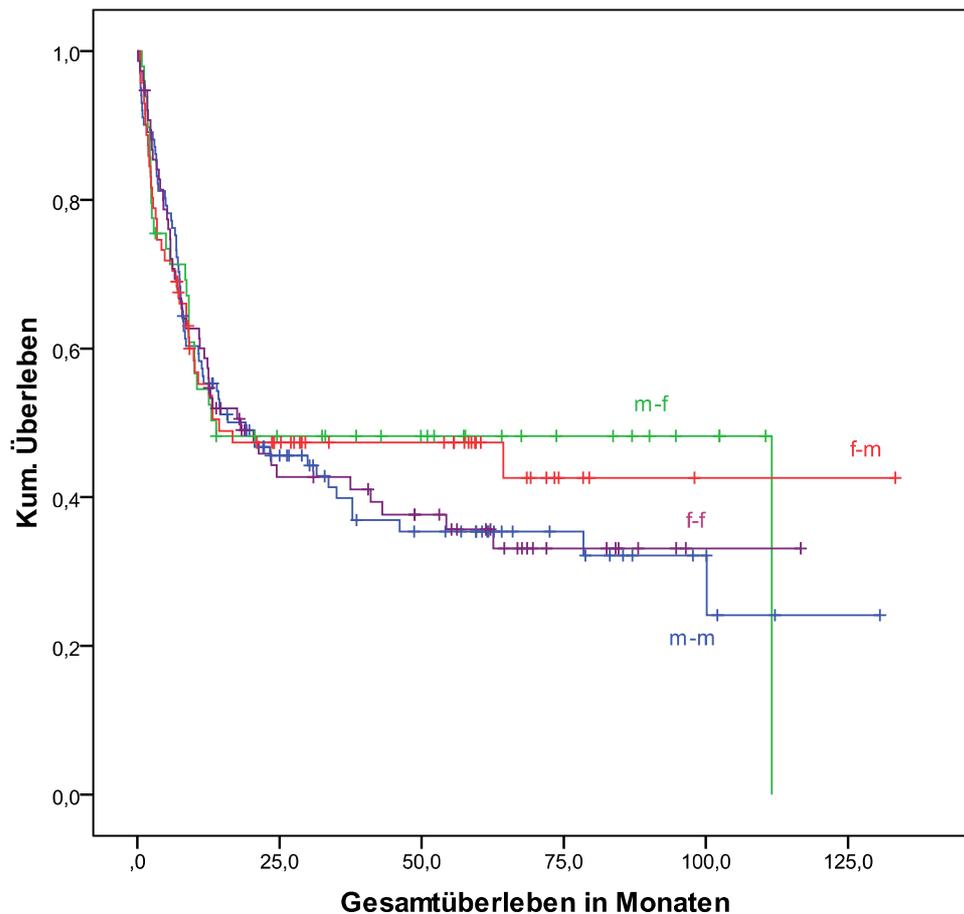


Abbildung 6: Einfluss Geschlechterkonstellation Patient-Spender auf das Überleben

Eindeutig statistisch signifikant bezüglich des Gesamtüberlebens sind der Remissionsstatus der Erkrankung vor Transplantation sowie die Zytogenetik. Patienten, die sich in erster kompletter Remission befanden, haben ein 5-JÜ von 54% (95% CI 45-63), in zweiter und weiterer Remission sinkt die Rate bereits auf 45% (95% CI 29-61). Für Patienten mit Rezidiv oder refraktärer akuter Leukämie lag das 5-Jahres-Überleben nur noch bei 21% (95% CI 12-30) (Tabelle 12, Abbildung 7).

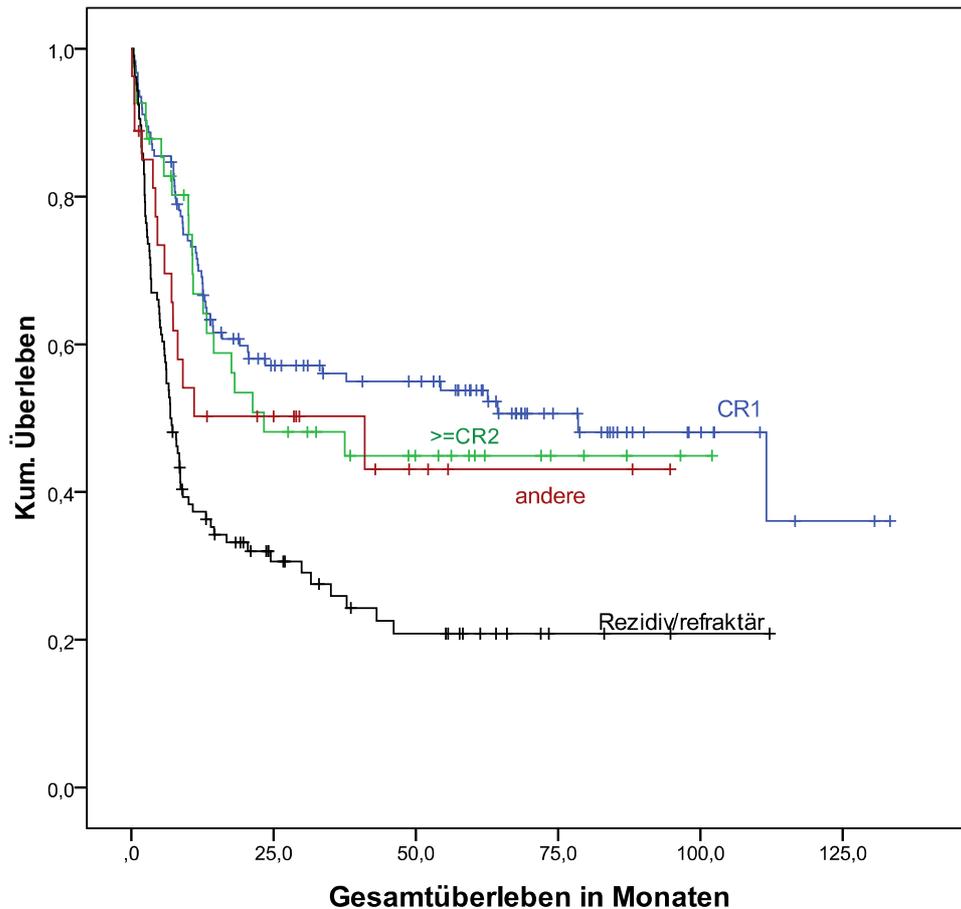


Abbildung 7: Einfluss des Remissionsstatus auf das Überleben

Fasst man alle Patienten, die sich nicht in erster kompletter Remission befanden, zusammen und vergleicht sie mit solchen in erster Remission, zeigt sich der Einfluss noch deutlicher ($p < 0,0001$). Patienten mit einer ersten kompletten Remission erreichten ein 5-Jahres-Überleben von 54% (95% CI 45-63), bei Patienten, die nicht in erster Remission transplantiert wurden, überlebten 30% (95% CI 22-38) die ersten 5 Jahre nach der Behandlung (Tabelle 12, Abbildung 8).

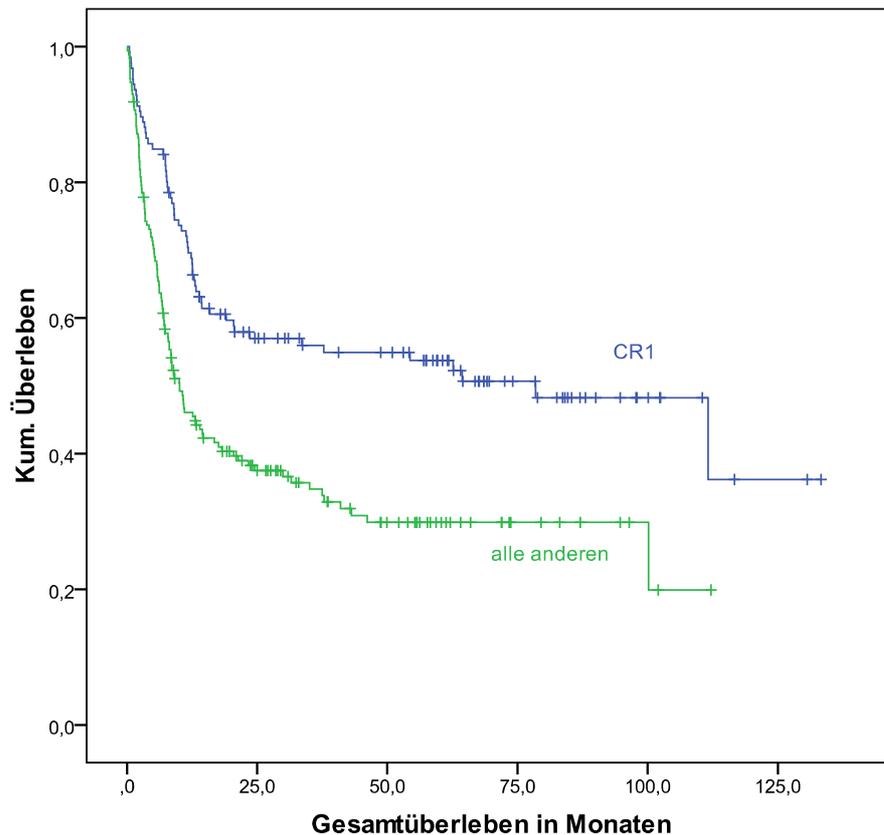


Abbildung 8: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten in CR1 vs nicht-CR1

Auch eine weitere Veränderung der Gruppierung zeigt im Vergleich zwischen Patienten in Remission (unabhängig, ob eine erste, zweite oder dritte Remission vorlag) mit dem Rest des Kollektivs ähnliche eindeutige Ergebnisse ($p=0,00$). Patienten, bei denen es gelungen war, vor Transplantation eine komplette Remission zu erreichen, hatten mit 52% (95%CI 34-60) ein deutlich besseres 5-Jahres-Überleben als Patienten, bei denen dies nicht erreicht werden konnte. Hier sinkt das Overall survival auf 24% (95% CI: 15—33) (Tabelle 12, Abbildung 9).

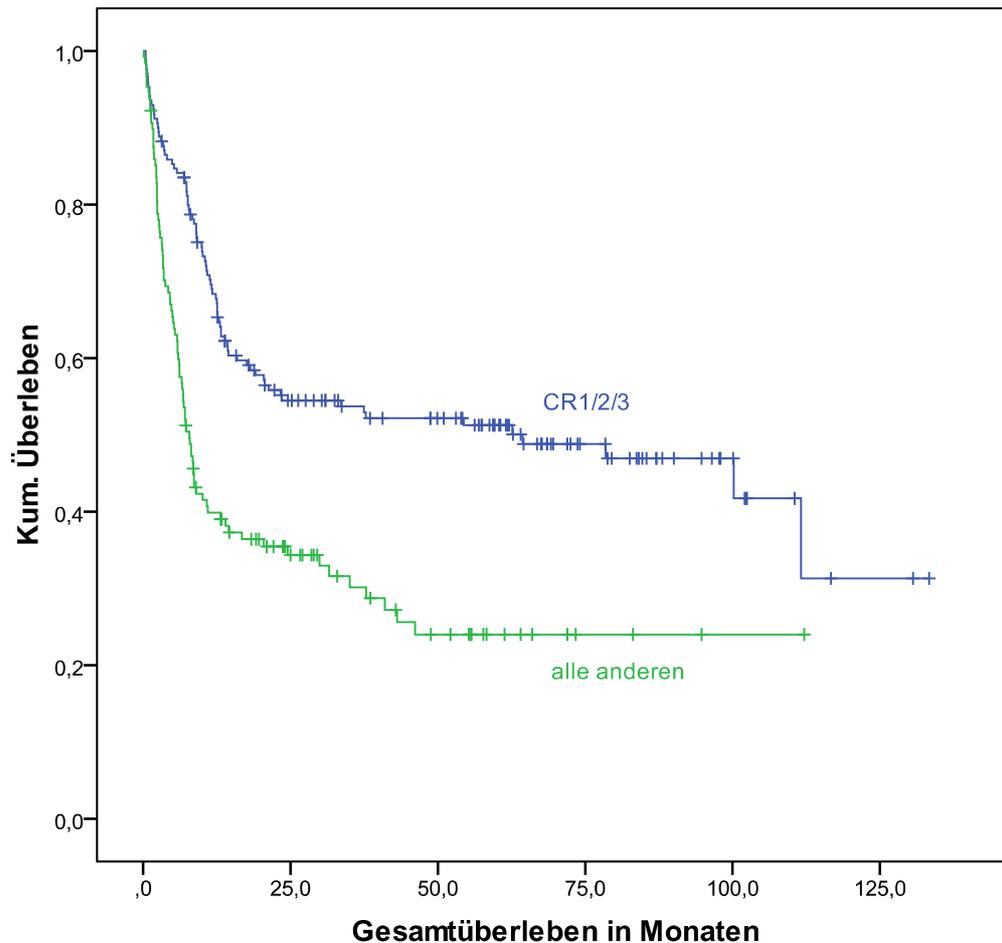


Abbildung 9: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten in CR und Nicht-CR

Bei Betrachtung der Zytogenetik als möglichen Einflussfaktor auf das Überleben konnte für unser Kollektiv ein deutlicher Effekt beobachtet werden. Es erfolgte eine Einteilung (Tabelle siehe Kapitel 3.1) in folgende drei Gruppen: favorable, intermediate und adverse risk. Entsprechend der Risikoeinschätzung der Gruppen hatten Patienten mit einem „favorable Risk“ das beste Gesamtüberleben mit einer (aufgrund der Größe der Gruppe) 4-Jahres-ÜR von 83% (95% CI 66-100), für Patienten der „intermediate Risk“ sowie der „Adverse Risk“ Gruppen reduzierte sich das Überleben auf 43% (95% CI: 35-52) bzw. 30% (95% CI 20-40). Dies war bei einem p-Wert von 0,003 signifikant (Tabelle 12, Abbildung 10).

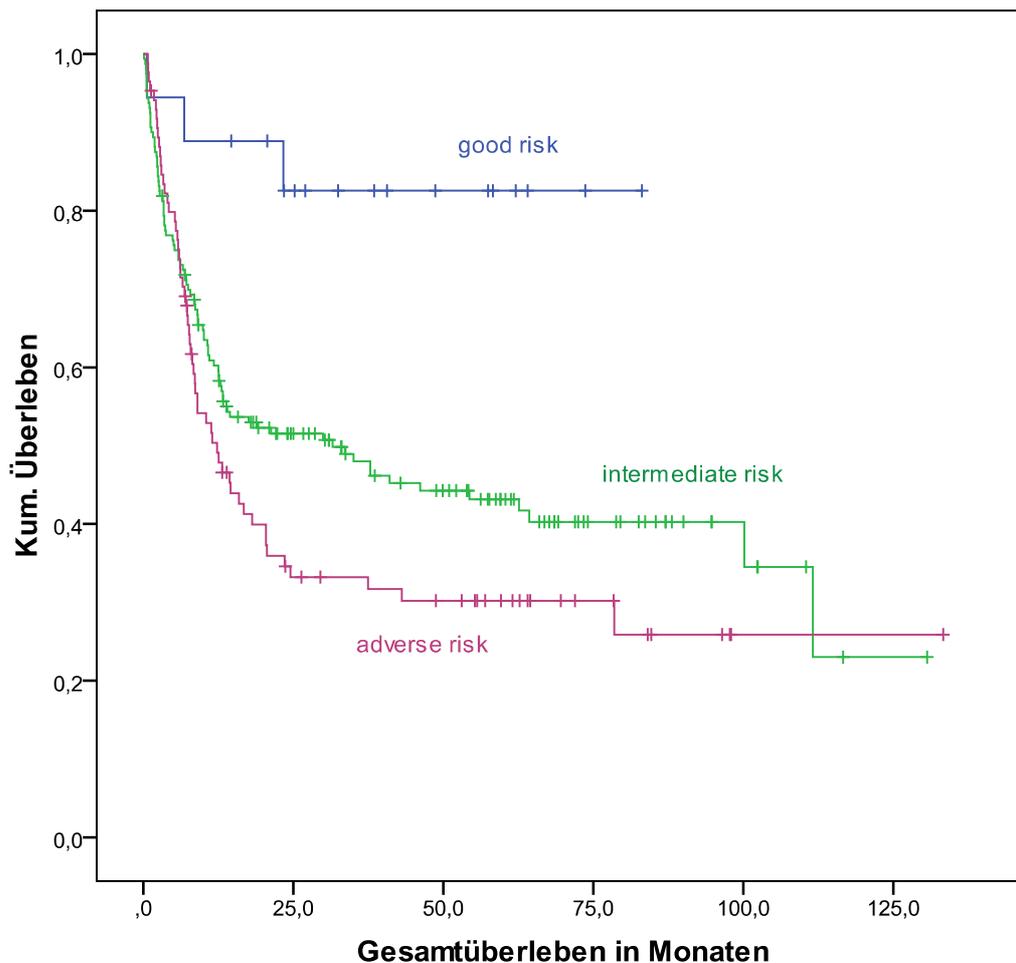


Abbildung 10: Einfluss des zytogenetischen Risikoprofils auf das Überleben

4.4.2 Univariate Analyse Spendercharakteristika

Die Auswertung der Spenderdaten zeigte bereits bei der Untersuchung des Alters als kontinuierliche Variable einen signifikanten Unterschied ($p=0,037$). Transplantate jüngerer Spender führten zu einem besseren Gesamtüberleben der Patienten (RR 1,012, 95% CI 1,001-1,024) (Tabelle 14).

Nachfolgend untersuchten wir den Einfluss in einer gruppierten Analyse. Da das mittlere Alter unseres Spenderkollektivs bei 39 Jahren lag, wurde dieser Wert als Cut-off gewählt. Die Spender wurden in zwei Altersgruppen <39 Jahre und ≥ 39 Jahre eingeteilt. Der bereits in der Cox-Regression erkennbare Effekt wurde durch diese Gruppierung weiter herausgearbeitet. Patienten, die ihr Transplantat von Spendern der jüngeren Gruppe erhielten, hatten mit 49% (95% CI 41-57) ein besseres 5-Jahres Überleben als Patienten, die ältere Spender hatten (5JÜR 31%, 95% CI 23-39, $p=0,017$) (Tabelle 14, Abbildung 11).

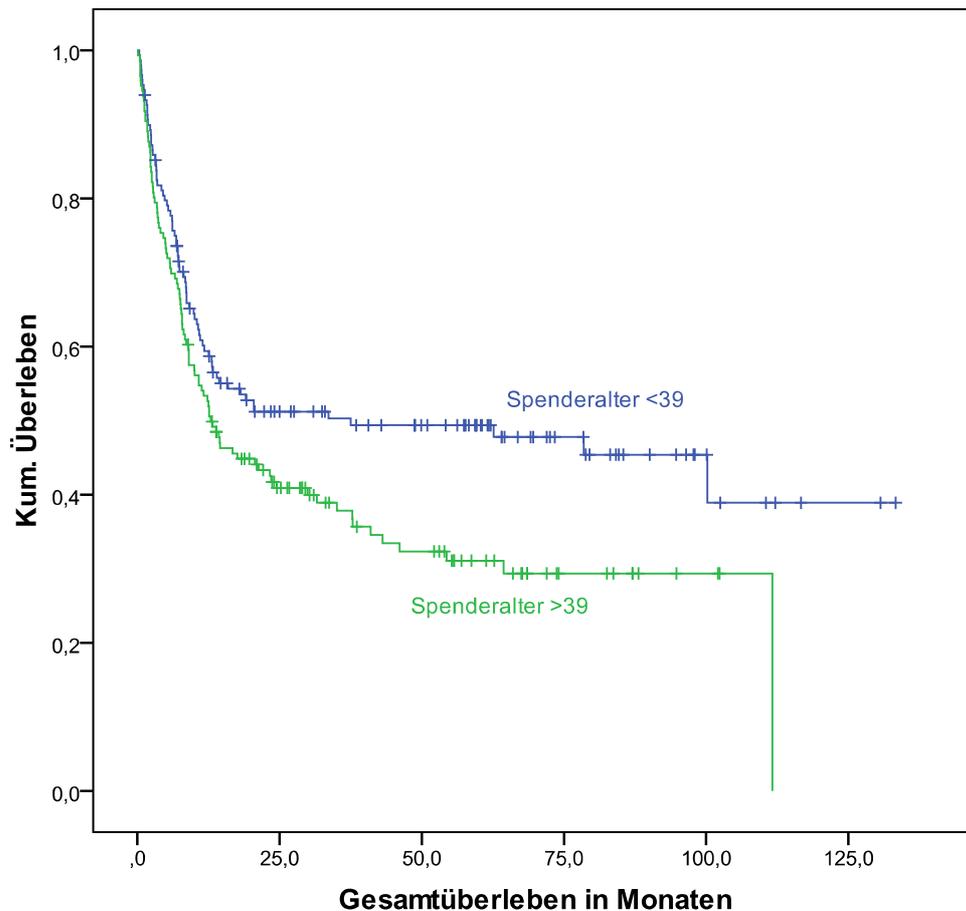


Abbildung 11: Einfluss des Spenderalters (gruppiert)

Ob die Transplantation von einem Fremd- oder einem Familienspender erfolgte, spielte hingegen statistisch keine signifikante Rolle ($p=0,825$). Die Überlebensraten sind mit 39% (95%CI 29-49) für Patienten mit einem HLA-identen verwandten Spender kaum unterschiedlich zu denen für Patienten mit einem Fremdspender (5-JÜR 41%, 95% CI 34-48) (Tabelle 14).

Unterteilt man jedoch die beiden Gruppen noch nach dem Alter (entsprechend der signifikanten Analyse zuvor) mit einer Grenze von 39 Jahren, verändert sich das Ergebnis. Patienten mit verwandten Spendern, die jünger als 39 Jahre waren, zeigen die günstigste Überlebensrate mit 52% (95% CI: 36-68), gefolgt von der Gruppe mit jüngeren Fremdspendern (5-JÜR 49%, 95% CI: 39-59). Beide Gruppen mit älteren Spendern liefen entsprechend der reinen Altersanalyse der Spender schlechter, sie erreichten jeweils eine 5-Jahresüberlebensrate von 31% (MRD und >39 Jahre: 95% CI 18-44, MUD und >39 Jahre 20-42). Eine statistische Signifikanz wird hierbei jedoch nicht erreicht ($p=0,115$) (Tabelle 14, Abbildung 12).

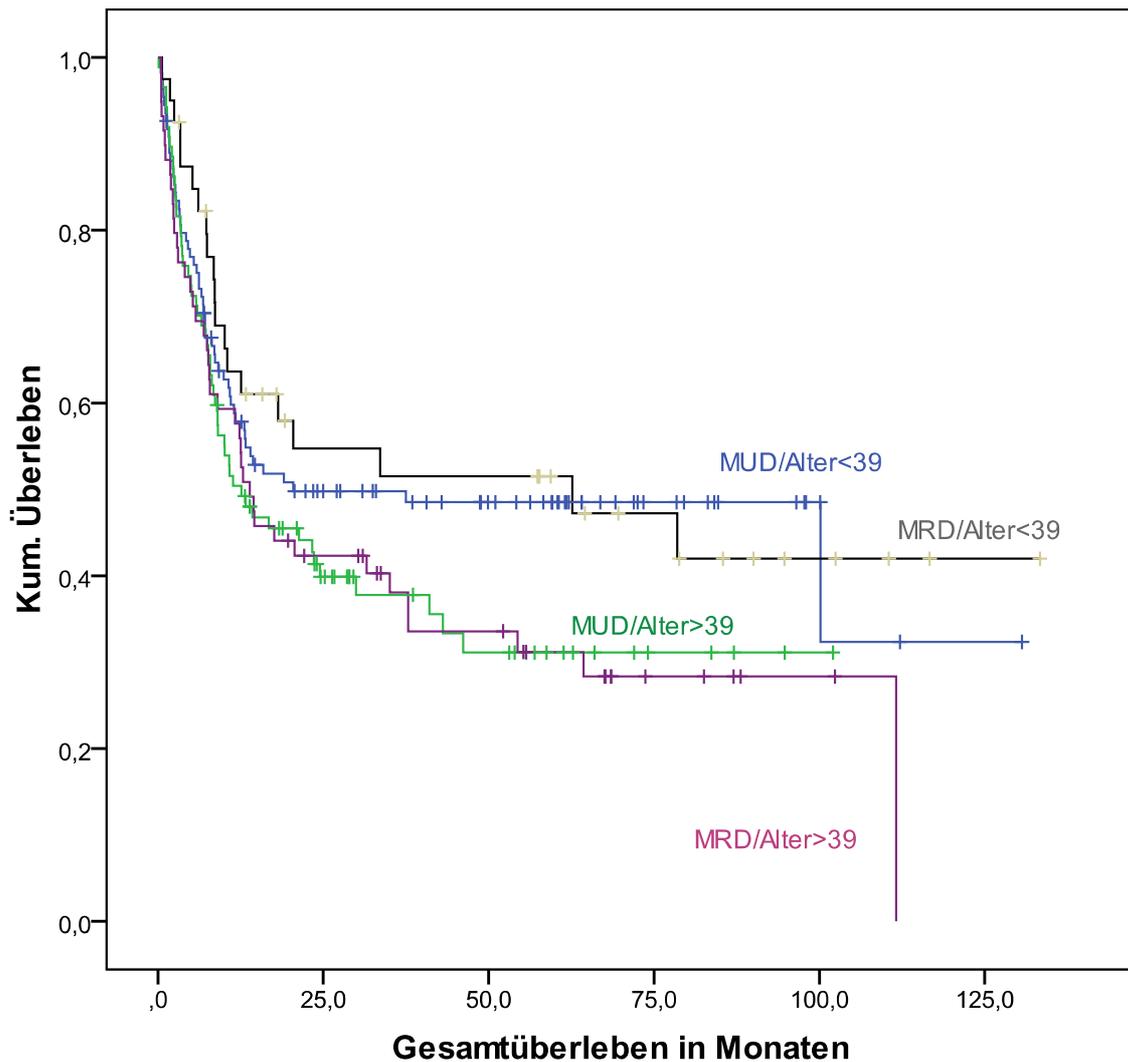


Abbildung 12: Einfluss des Alters kombiniert mit MRD/MUD auf das Überleben

Durch die Auswahl eines etwas homogeneren Kollektivs ließ sich dieser Einfluss besser herausarbeiten. Betrachtet man nur die Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Transplantation in CR1 befanden, so werden die Unterschiede zwischen den eben genannten Gruppen eindeutiger. Patienten mit einem unverwandten Spender, der jünger als 39 war, zeigten mit 66% (95%CI: 54-78%) ein deutliches besseres 5-Jahres-Überleben als Patienten mit einem älteren (>39 Jahre) Familienspender (33%, 95% CI 19-47). Sowohl der direkte Vergleich dieser beiden Gruppen als auch der in der vorigen Auswertung betrachteten vier Gruppen war hier statistisch signifikant ($p=0,001$ bzw. $p=0,002$) (Tabelle 14, Abbildung 13).

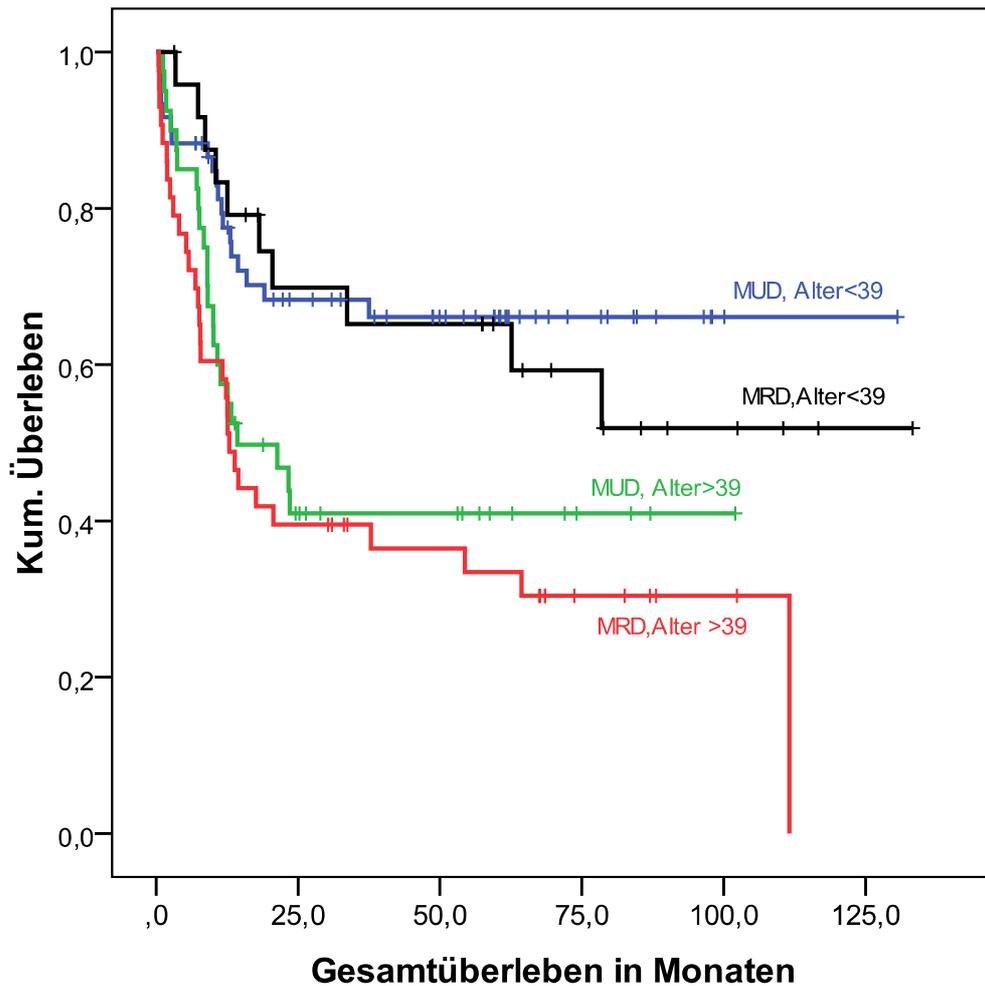


Abbildung 13: Einfluss des Alters kombiniert mit MRD/MUD auf das Überleben bei Patienten in CR1

Ein reiner Vergleich von Patienten, die von einem HLA-identen voll gematchten Spender transplantiert wurden mit Patienten, welche ihr Transplantat von einem nicht voll gematchten Spender erhielten, zeigt in diesem Kollektiv für beide Gruppen ein ähnliches Gesamtüberleben (41% 5-JÜR, 95% CI: 34-48 respektive 39% 5-JÜR, 95% CI: 30-48) (Tabelle 13Tabelle 14, Abbildung 14).

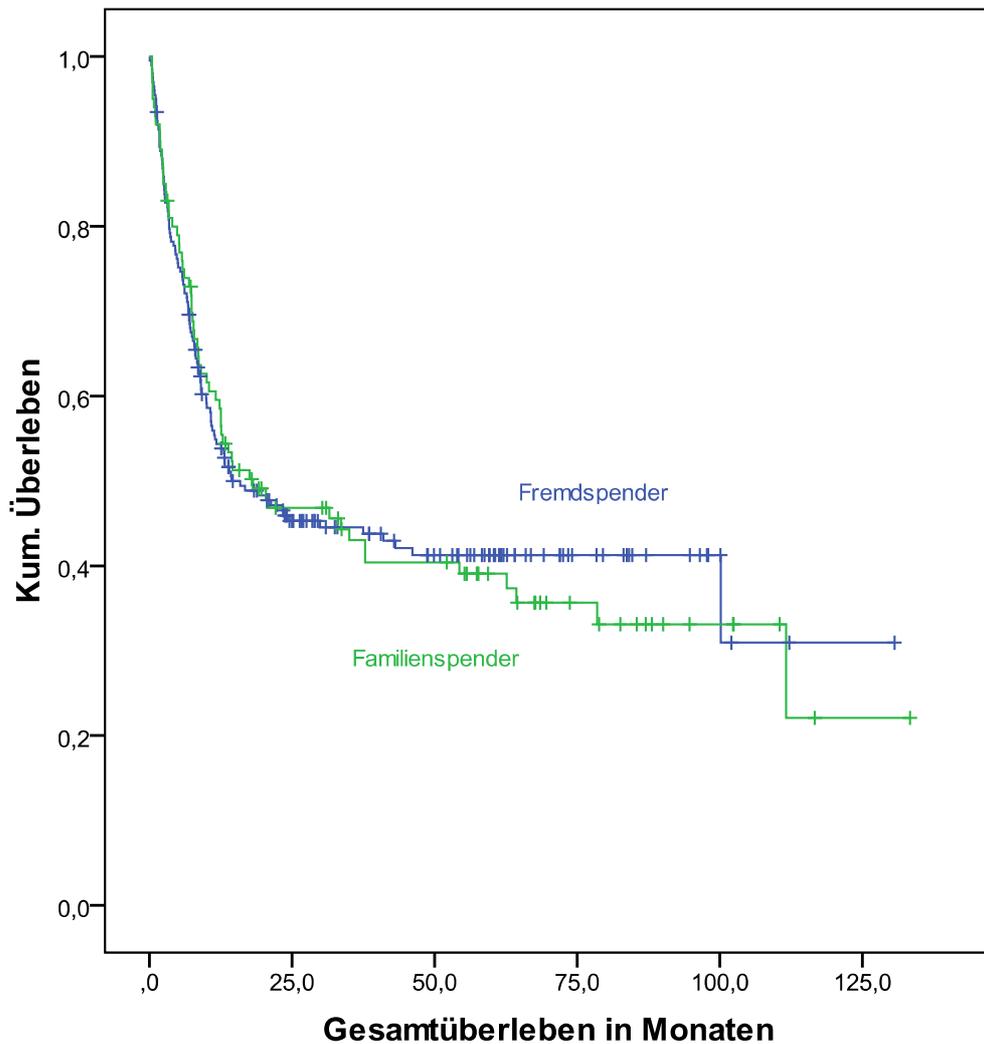


Abbildung 14: Einfluss des HLA-Status auf das Überleben

4.4.3 Univariate Analyse Graft-Faktoren

Bei der Untersuchung der Graft-bedingten Faktoren ergaben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Einflüsse auf das Overall-Survival.

Die Überlebensraten für die verschiedenen Stammzellquelle erscheinen zunächst unterschiedlich, statistisch spielt die Quelle der Stammzellen jedoch keine signifikante Rolle für das Überleben ($p=0,288$). So zeigten Patienten, die Stammzellen aus dem Knochenmark erhielten, eine 5-JÜR von 50% (95% CI: 33-67), wogegen Patienten, die mit peripheren Stammzellen transplantiert wurden, eine 5-JÜR von 39% (95% CI: 33-45) aufwiesen. Patienten nach Cord-blood Transplantation konnten aufgrund der geringen Fallzahl ($n=2$) nicht vergleichbar ausgewertet werden (Tabelle 15, Abbildung 15).

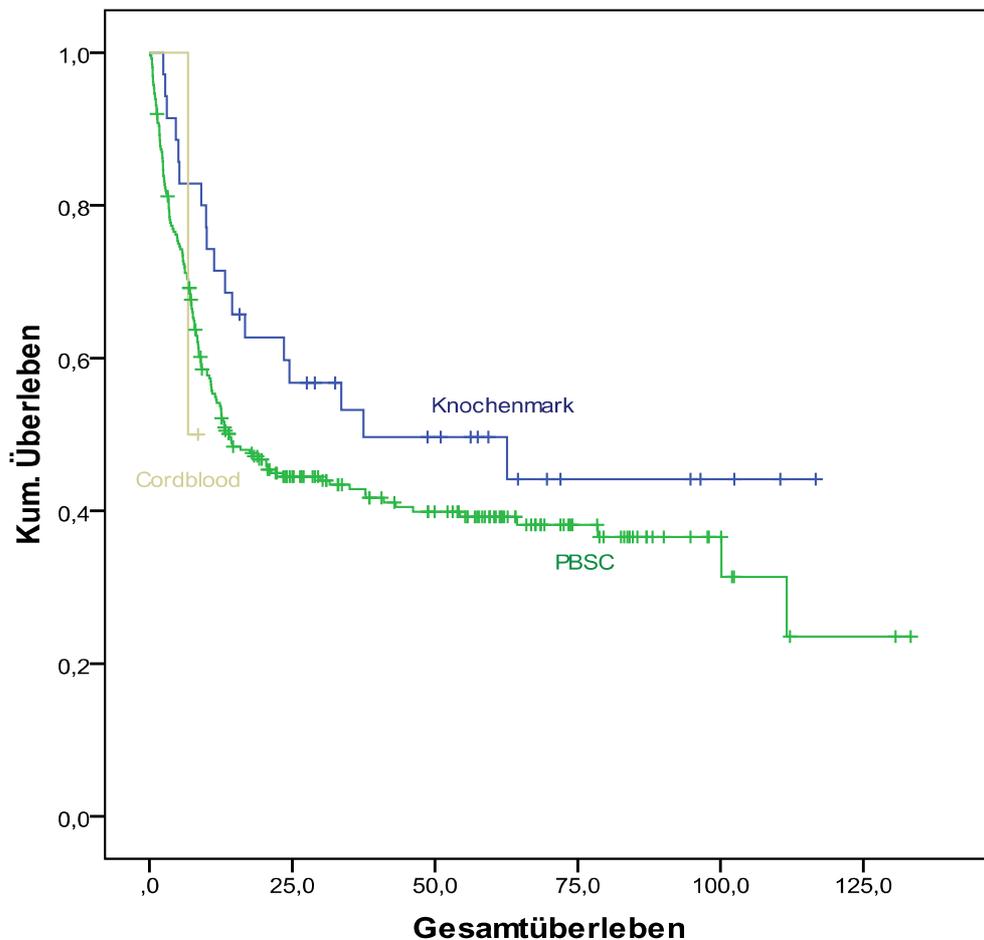


Abbildung 15: Einfluss der Stammzellquelle auf das Überleben

Bei Betrachtung der im Graft enthaltenen CD34+-Zellzahl ergab sich eine große Spannbreite der transplantierten Zahl. Der Median lag bei $6,8 \times 10^6$ CD34positiven Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers (Minimum $0,12 \times 10^6$, Maximum $18,77 \times 10^6$). Als kontinuierliche Variable zeigte die Zellzahl keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten (RR 1,003, 95% CI: 0,962-1,046, $p=0,881$) (Tabelle 13). Eine Gruppierung ($0,12-3 \times 10^6$, $3-7 \times 10^6$ sowie $>7 \times 10^6$) ergab, dass Patienten der Gruppe mit der geringsten Zellzahl mit einer 4-JÜR von 25% (95% CI 8-42) ein schlechteres OS hatten als Patienten, die eine höhere Zellzahl erhielten. Hierbei unterschied sich die Gruppe mit Transplantaten, deren Zellzahl zwischen 3 und 7×10^6 lag mit einer 5-JÜR von 44% (95% CI: 35-53) nicht signifikant von der Gruppe mit einer Zellzahl von $>7 \times 10^6$ im Transplantat (5-JÜR 42%, 95% CI: 33-51). Aufgrund dieses nur geringen Unterschiedes wurden alle Patienten mit einer transplantierten Zellzahl $>3 \times 10^6$ zusammengefasst und es erfolgte ein weiterer Vergleich.

Wieder war ein längeres Überleben der Patienten aus der Gruppe „ $>3 \times 10^6$ “ erkennbar. Die bekannte 4-JÜR von 25% bei Patienten, die weniger als 3×10^6 Zellen pro kg KG erhielten, stand hier einer 5-JÜR von 43% (95% CI: 36-50) gegenüber, jedoch ergab sich für keine der genannten Betrachtungen eine statistische Signifikanz ($p=0,415$ bzw. $p=0,251$) (Tabelle 15, Abbildung 16).

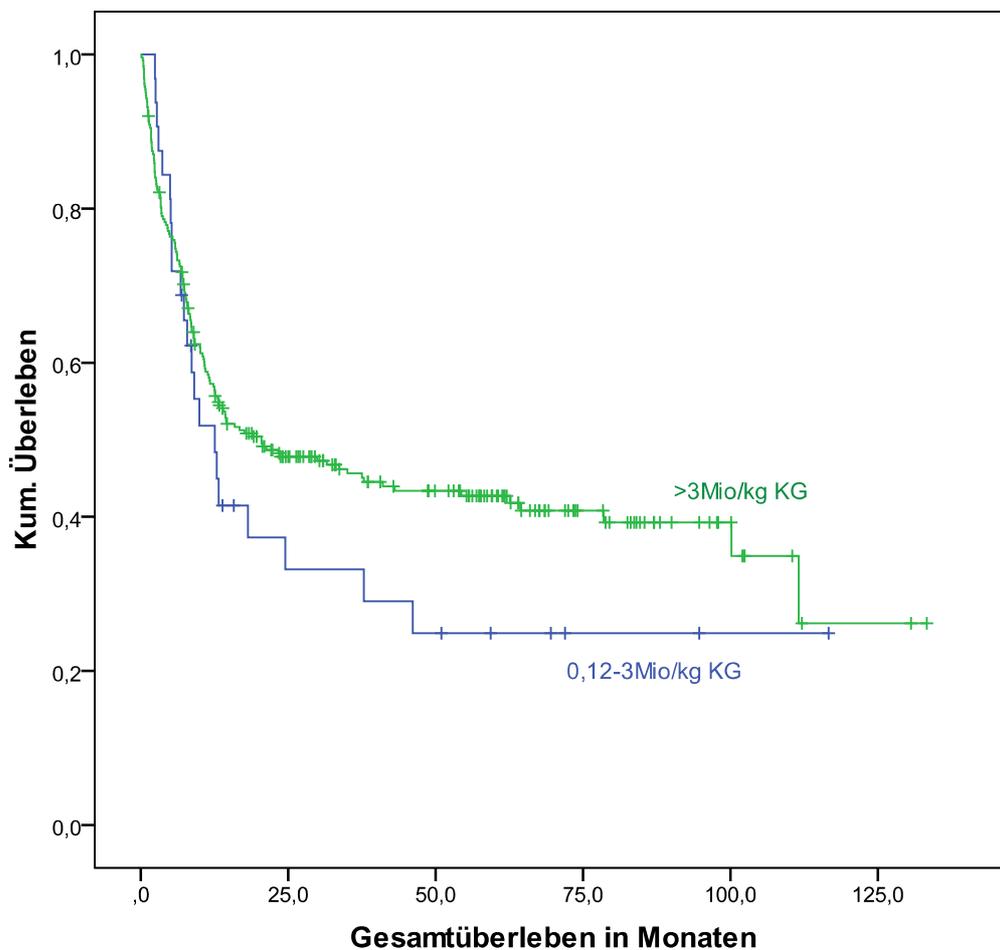


Abbildung 16: Einfluss der CD34-Zellzahl (gruppiert) auf das Überleben

4.4.4 Univariate Analyse Konditionierung

Patienten, die mit einer Standardkonditionierung behandelt wurden, hatten ein 5-Jahres-Überleben von 50% (95% CI: 41-59). Diesem steht eine deutlich niedrigere 5-Jahres Überlebensrate von 31% (95% CI: 23-39) der Patienten gegenüber, die mit einem dosisreduzierten Regime konditioniert wurden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,003$) (Tabelle 16, Abbildung 17).

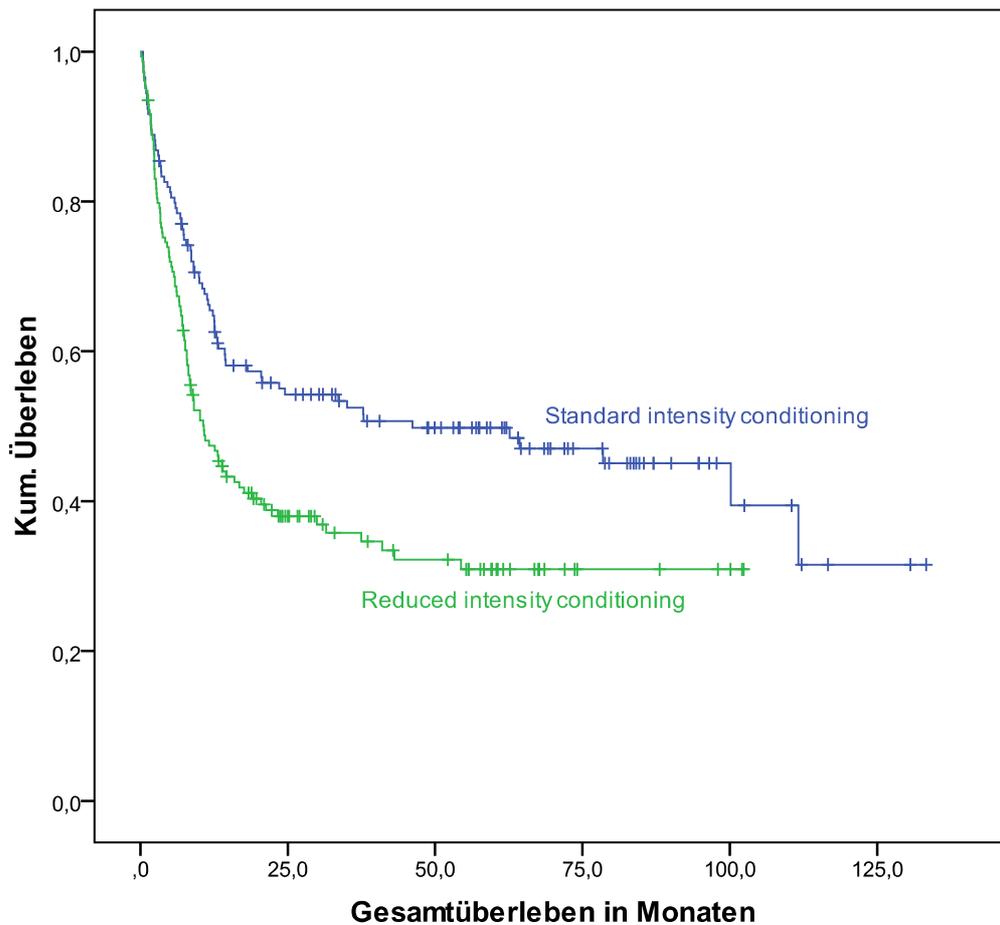


Abbildung 17: Einfluss der Konditionierung (myeloablativ vs. RIC) auf das Überleben

Der Zusatz von ATG zum Konditionierungsregime hatte statistisch hingegen keinen Einfluss auf das Overall-Survival ($p=0,388$). Die Betrachtung der 5-JÜR der Gruppen zeigt jedoch tendenziell ein höheres Gesamtüberleben der Gruppe ohne ATG. So hatten Patienten, bei denen auf die Gabe von ATG verzichtet wurde, eine 5-JÜR von 46% (95% CI 34-58), Patienten, die während der Konditionierung ATG erhielten, lagen bei 38% (95% CI 31-45) (Abbildung 18). Eine Aufschlüsselung der verschiedenen ATG-Sorten (Merieux oder Fresenius) ergab keinen Unterschied in der Überlebenszeit in Abhängigkeit des gewählten Anti-Thymozytenantigens (5-JÜR Merieux sowie Fresenius 39%, $p=0,481$) (Tabelle 16Tabelle 13, Abbildung 19).

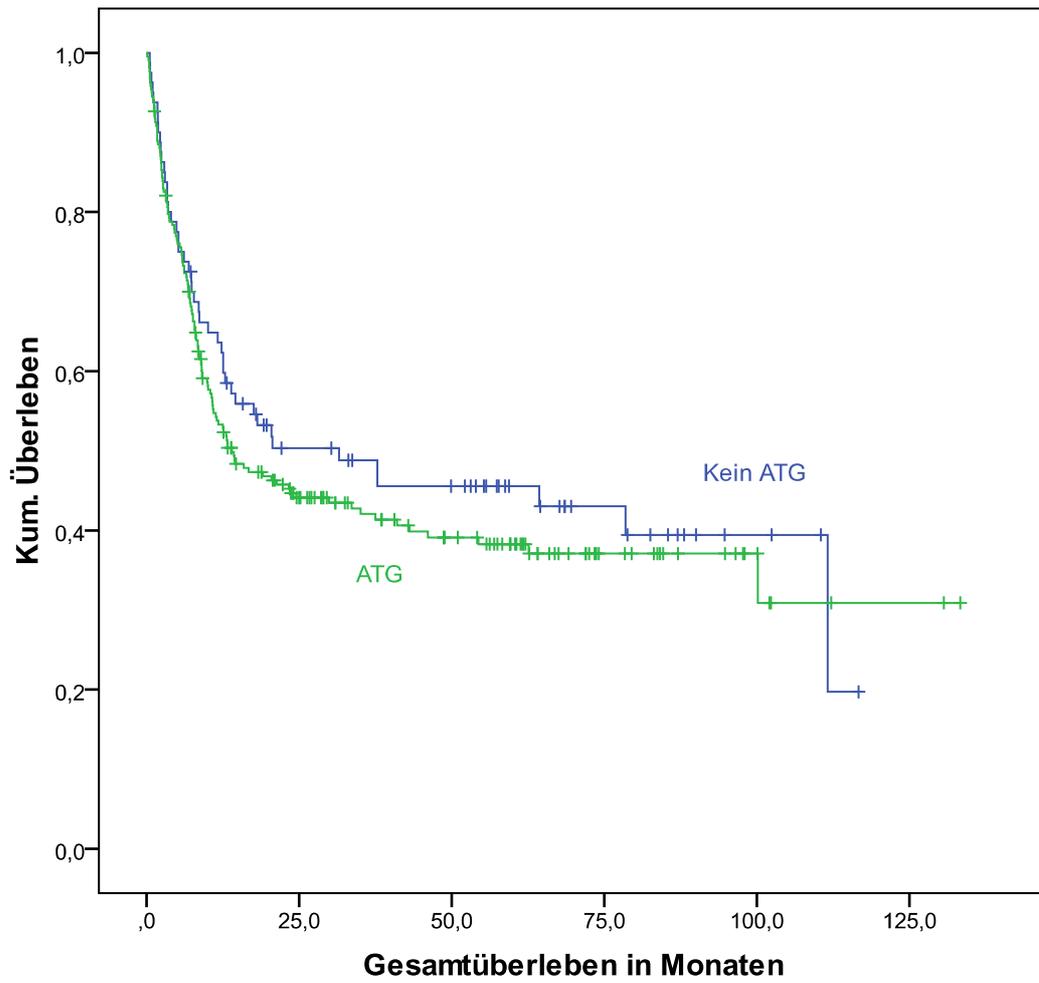


Abbildung 18: Einfluss des Einsatzes von ATG auf das Überleben

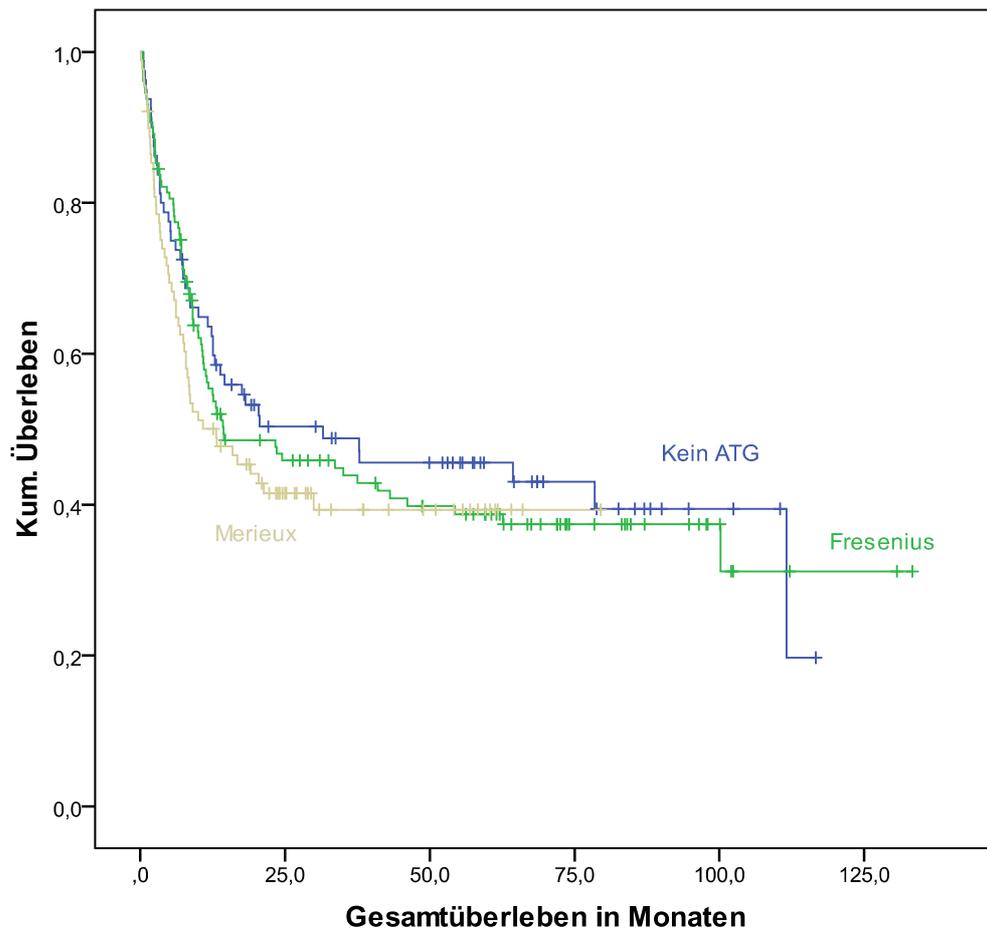


Abbildung 19: Einfluss der Sorte des ATG auf das Überleben

4.4.5 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse nach dem Cox-Modell wurden die Faktoren verglichen, die in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten (mit einem p-Wert $<0,1$). Aufgrund einiger fehlender Werte standen für diese Auswertung von den 298 Patienten 261 zur Verfügung. Betrachtet wurden die Faktoren Zytogenetik, Remissionstatus vor Transplantation, Alter des Spenders (gruppiert), Alter des Patienten (kontinuierlich) und die Art der Konditionierung.

Im Endmodell verblieben die Faktoren mit unabhängigem Einfluss auf das Gesamtüberleben. Für Patienten, die sich nicht in einer kompletten Remission vor Transplantation befanden, zeigte sich mit einem relativen Risiko von 1,804 (95%CI 1,269-2,563, $p=0,001$) ein fast 2fach erhöhtes Risiko zu versterben verglichen mit Patienten in kompletter Remission. Zytogenetisch hatten Konstellationen mit der Einteilung „intermediate risk“ (RR 3,810, 95%CI 1,195-12,146, $p=0,024$) oder „adverse risk“ (RR 5,223, 95%CI 1,625-16,788, $p=0,006$) einen negativen Einfluss

auf das Überleben und erhöhten das Risiko eines Versterbens um das fast 4fache bzw 5fache. Eine reduzierte Konditionierung (RR 1,406, 95%CI 0,986-2,005, p=0,060) sowie ein Spender, der älter als 39 Jahre war (RR 1,356, 95%CI 0,969-1,896, p=0,076) erhöhen ebenfalls das Risiko der Patienten, zu versterben, um jeweils ca. 40% (Tabelle 18).

4.5 Tabellen

4.5.1 GvHD, DFS/PFS, TRM, Rezidivhäufigkeit

Akute GvHD		Häufigkeit	Prozent
Auftreten	keine GvHD	127	42,6
	GvHD	171	57,4
Grad	0	128	43
	1	59	19,8
	2	71	23,8
	3	30	10,1
	4	10	3,4

Tabelle 10: akute GvHD

Ereignis		Häufigkeit	Prozent
Tod			
	nein	125	41,9
	ja	173	58,1
DFS/PFS			
	nein	179	60,1
	ja	119	39,9
Rezidiv/Progressive disease			
	nein	198	66,4
	ja	100	33,6
TRM			
	nein	220	73,8
	ja	78	26,2

Tabelle 11: Häufigkeiten DFS/PFS, Rezidiv, TRM

4.5.2 Todesursachen

Ursache	Häufigkeit (n)	Prozent
Rezidiv	93	31,2
GvHD	13	4,4
Infektion	45	15,1
Toxizität	10	3,4
Graft-failure	2	0,7
andere	25	8,4

Tabelle 12: Todesursachen

4.5.3 5-Jahres Überleben nach Kaplan-Meier

Faktor ges. Kollektiv	n	5-J-ÜR	95%CI	p-Wert
	298	40%	34-46	
Patientengeschlecht				0,955
M	150	40%	32-48	
F	148	41%	33-48	
Patientenalter, gruppiert				0,101
<50	158	45,00%	37-53	
>50	140	35,00%	27-43	
Diagnose primäre/sekundäre AML	298			0,321
AML	201	41,00%	34-48	
sAML	97	38,00%	28-48	
CMV-IgG Patient				0,166
Neg	119	46,00%	36-56	
Pos	178	37,00%	30-44	
CMV Konstellation (Patient-Spender)				0,408
neg-neg	81	50,00%	39-61	
neg-pos	37	40,00%	23-57	
pos-pos	126	39,00%	30-48	
pos-neg	53	31%	18-44	
Sex-Konstellation(Patient-Spender)				0,854
männlich-männlich	101	35,00%	25-45	
männlich-weiblich	49	48,00%	34-62	
weiblich-männlich	71	47,00%	35-59	
weiblich-weiblich	76	36,00%	24-48	
Remissionsstatus vor KMT				0,0001
CR1	124	54,00%	45-63	
≥CR2	41	45,00%	29-61	
Rezidiv/refraktär	106	21,00%	12-30	
Andere	27	3-JÜR 43%	22-64	
Zytogenetisches Risikoprofil				0,003
Good	18	(4JÜR)83%	66-100	
Intermediate	160	43,00%	35-52	
Adverse	85	30,00%	20-40	

Tabelle 13: Univariate Analyse Patientencharakteristika (5-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier)

Faktor	n	5-J-ÜR	95%CI	p-Wert	
Spendergeschlecht	m	172	40,00%	32-48	0,863
	f	125	41,00%	32-50	
Spenderalter, gruppiert	<39	149	49,00%	41-57	0,017
	>39	146	31,00%	23-39	
Spender	Familienspender	100	39,00%	29-49	0,825
	Fremdspender	198	41,00%	34-48	
HLA-matching	HLA-match	185	41,00%	34-48	0,543
	HLA-mismatch	113	39,00%	30-48	
Spender Art+Alter	MUD/≤39	109	49,00%	39-59	0,115
	MUD/>39	87	31,00%	20-42	
	MRD/≤39	40	52,00%	36-68	
	MRD/>39	59	31,00%	18-44	
Spender Art+Alter, Patienten in CR1	MUD/≤39	60	66%	54-78	0,002
	MUD/>39	40	41%	25-57	
	MRD/≤39	26	61%	41-81	
	MRD/>39	44	33%	19-47	

Tabelle 14: Univariate Analyse Spendercharakteristika (5-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier)

Faktor	n	5-J-ÜR	95%CI	p-Wert	
Stammzellquelle	KM	35	50,00%	33-67	0,288
	PBSC	261	39,00%	33-45	
	Cord-blood	2	nA	na	
CD34 gruppiert	0-3x106/kg	32	4JÜR 25%	8,0-42,0	0,251
	>3x106/kg	263	43,00%	36-50	
Zeit ED bis Tx (gruppiert)	<6 Monate	172	43,00%	35-51	0,665
	6-12 Monate	51	36%	22-50	
	>12 Monate	75	39%	27-51	

Tabelle 15: Univariate Analyse Graft-Faktoren (5-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier)

Faktor	n	5-J-ÜR	95%CI	p-Wert
Konditionierung				0,003
Standard intensity	144	50,00%	41-59	
Reduced intensity	154	31,00%	23-39	
ATG				0,388
kein ATG	80	46,00%	34-58	
ATG	218	38,00%	31-45	
Art ATG				0,481
kein ATG	80	46,00%	34-58	
Fresenius	129	39,00%	30-48	
Merieux	89	39,00%	29-49	

Tabelle 16: Univariate Analyse Konditionierung (5-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier)

4.5.4 Cox-Regressions-Analyse (für kontinuierliche Variablen)

Faktor	RR	95%CI	Mittelwert	p-Wert
Patientenalter	1,009	1-1,018	46,7	0,063
Spenderalter	1,012	1,001-1,024	38,7	0,037
CD34-Zahl	1,003	0,962-1,046	7,2	0,881
Zeit ED bis TX	1,002	0,990-1,013	10,2	0,764

Tabelle 17: Cox-Regressions-Analyse

4.5.5 Endmodell Multivariate Analyse

Faktor	n (ges. 261)	RR	95% CI	p-Wert
Konditionierung				0,060
SIC	130	1,000		
RIC	131	1,406	0,986-2,005	
Remissionsstatus vor TX				0,001
CR1/2/3	155	1,000		
keine CR	106	1,804	1,269-2,563	
Spenderalter (>39Jahre)	298	1,356	0,969-1,896	0,076
Zytogenetik				0,008
good risk	18	1,000		
intermediate risk	158	3,810	1,195-12,146	0,024
adverse risk	85	5,223	1,625-16,788	0,006

Tabelle 18: Endmodell Multivariate Analyse

5 Diskussion

In der Therapie der akuten myeloischen Leukämie hat die allogene Stammzelltransplantation über die letzten Jahre zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dies liegt zum einen an der wachsenden Verfügbarkeit passender Fremdspender, zum anderen an ebenfalls immer differenzierteren Möglichkeiten, die Konditionierungstherapie an Alter und Allgemeinzustand der Patienten anzupassen. Somit wird auch Patienten, für die eine Standardkonditionierung ein zu hohes Risiko bedeuten würde, eine Transplantation ermöglicht.

Weiterhin lassen die ständig sich verbessernden Kenntnisse der zytogenetischen und molekulargenetischen Risiken eine immer detailliertere Einstufung der Patienten und somit individuellere Therapieentscheidungen zu.

Ziel dieser Studie war es, retrospektiv für das vorliegende Kollektiv bekannte, das Gesamtüberleben beeinflussende, Faktoren zu betrachten und die Bedeutung dieser in unserem Zentrum herauszuarbeiten.

Es erfolgte eine Datenanalyse aller Patienten, die aufgrund einer akuten myeloischen Leukämie zwischen 2000 und 2009 in der Klinik für Stammzelltransplantation im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf allogene Stammzelltransplantiert wurden.

Vorteil dieser retrospektiven Datenerhebung ist die Möglichkeit, in einem kurzem Zeitraum ein großes Patientenkollektiv (n=298) zu untersuchen und im Rahmen der Fragestellung viele verschiedene Merkmale gleichzeitig zu betrachten. Jedoch ergeben sich aus dieser Form der Datensammlung eine Reihe potenzieller Probleme. Die Qualität des Ergebnisses hängt entscheidend von der Qualität der vorhandenen Dokumentation ab. Nicht (oder nicht vollständig) vorliegende Daten führen im Zweifelsfall zum Ausschluss des Patienten und verringern so die Patientenzahl. Weiterhin sind die vorliegenden Daten teilweise von der Interpretation des Befundes durch den Untersucher abhängig, auch ein Bias durch den Datenerfasser lässt sich nicht ausschließen. Ebenso werden einige der untersuchten Merkmale bereits im Vorfeld von der Einschätzung des Patienten durch den behandelnden Arzt beeinflusst. Ein Patient kann z.B. aus verschiedenen Gründen eine reduzierte Konditionierung erhalten, so dass das Alter nicht der ausschlaggebende Faktor sein muss. Dies ist später allein anhand der Daten jedoch nicht mehr nachzuvollziehen. So entsteht bereits beim Einschluss in die Studie eine Vorselektion, da es aufgrund des Studiendesigns keine einheitlichen Kriterien für die Indikationsstellung zur allogenen Transplantation geben kann. Unter Berücksichtigung dieser Fehlerquellen

bietet die vorliegende Studie jedoch eine gute Möglichkeit, bekannte Merkmale für ein großes Kollektiv zu analysieren. Anhand der Ergebnisse können Hypothesen generiert werden, die als Grundlage zur Planung kontrollierter prospektiver Studien dienen.

Hauptbestandteil unserer Analyse war die Überlebenswahrscheinlichkeit (soweit möglich, immer als 5-Jahres-Überlebensrate angegeben) der Patienten nach Transplantation. Im gesamten Kollektiv betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 40% und gibt damit den Durchschnittswert der von uns behandelten Patienten an. Verglichen mit den in der Literatur angegebenen Daten befindet sich unser Kollektiv im unteren Bereich, die Angaben schwanken dort zwischen 40% und 70% (Armand et al. 2012; Popat et al. 2012; Schlenk, Dohner et al. 2008). Das damit eher niedrige Gesamtüberleben lässt sich mit der Zusammensetzung des Kollektivs erklären. In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten mit der Diagnose einer AML ausgewertet. In der Literatur hingegen wurde meist eine Selektion vorgenommen. Die Studien konzentrieren sich entweder auf Patienten in kompletter Remission, bestimmter Altersgruppen oder einem ausgewählten zytogenetischen Risikoprofil. Schetelig et al (Schetelig et al. 2008) untersuchte z.B. die Gruppe älterer Patienten (>50 Jahre) und beschreibt ein Überleben nach 5 Jahren von nur 28%, Studien mit jüngeren Patienten zeigen deutlich bessere Überlebensraten. In Kenntnis der Prognosefaktoren kann der Einfluss der Patientenselektion auf die Überlebensraten für das Kollektiv bewertet werden. Entsprechende Prognosefaktoren wurden nach Betrachtung der Untergruppen unserer Patienten herausgearbeitet und werden im Folgenden diskutiert.

Der aktuellen Datenlage entsprechend waren im vorliegenden Kollektiv der Remissionsstatus vor Transplantation sowie das zytogenetische Profil der Patienten die prognostisch relevantesten Einflussfaktoren. Eine Transplantation in erster kompletter Remission führte nach unseren Daten zu einem 5-Jahres-Überleben von 54%, bei einer Transplantation im Rezidiv der Erkrankung lebten nach 5 Jahren hingegen nur noch 23% der Patienten. Erfolgte die Therapie bei einer refraktären Leukämie, wurde lediglich ein 3-Jahres-Überleben von 19% ($p < 0,0001$) erreicht. Eine Remission ist diesen Ergebnissen zu Folge der beste Zeitpunkt für eine Transplantation. Verschiedene Studien unterstreichen diese Beobachtung. Die Ergebnisse bei Popat et al (2011) zeigen eine 4-Jahres-ÜR von 71% bei Patienten mit Transplantationen nach Erreichen einer kompletten Remission (CR1 oder CR2).

Eine Subgruppenanalyse aller in Remission transplantierte Patienten (CR1, 2 oder 3) ergibt eine 5-JÜR von 52%, betrachtet man nur Patienten in erster Remission, so sind es 54%. Auch diese Daten sind vergleichbar mit anderen Untersuchungen. Im von Walter et al (Walter et al. 2010) analysierten Kollektiv fand sich für alle in erster Remission transplantierte Patienten ein 5-Jahres-Überleben von knapp 58%. Für Patienten mit einer refraktären Leukämie zeigten Schlenk et al (Schlenk et al. 2010) eine 5-Jahres-ÜR von 25% (vs. 19% in der vorliegenden Studie).

Betrachtet man diesen Einflussfaktor also isoliert, sollten alle Patienten in erster Remission transplantiert werden. Bekannterweise ist die Indikationsstellung jedoch nicht nur von diesem einen Faktor abhängig. Zur individuellen Therapieplanung müssen weitere Faktoren miteinbezogen werden.

Die vorliegende Studie ergab als zweiten prognostisch signifikant wichtigen Faktor die Zytogenetik der Patienten. Die vorliegenden Diagnosen wurden anhand anerkannter Kriterien von Grimwade et al (2010) in die Risikogruppen favorable, intermediate und adverse eingeteilt und nachfolgend analysiert.

Entsprechend der Gruppierung ergaben sich 5-Jahres-Überlebensraten von 83%, 43% bzw. 30% ($p=0,003$). Diese Zahlen finden sich vergleichbar in einer Studie von Armand und seiner Gruppe wieder, die anhand eines großes multizentrischen Kollektivs eben diese Risikoprofile analysierten und 5-JÜR von 76%, 41% bzw. 23% beschrieben. Auch für diese Analyse ist zu bemerken, dass wir ohne Selektion alle Patienten ausgewertet haben, Armand und seine Kollegen hingegen eine Selektion anhand des Remissionsstatus vornahmen. Die Daten beziehen sich in seiner Studie nur auf Patienten in kompletter Remission, die tendenziell, wie zuvor gezeigt, eine bessere Prognose aufweisen. Wir führten keine Subgruppenanalysen durch. In der multivariaten Analyse der prognostisch signifikanten Merkmale stellten sich aber sowohl Zytogenetik (RR: intermediate Risk 3,8; adverse risk 5,2) als auch der Remissionsstatus (RR für die Gruppe nicht in CR: 1,8) als unabhängige Risikofaktoren heraus ($p=0,024$, $0,006$ bzw. $p=0,001$). Dadurch lassen sich die bei unterschiedlich stark selektierten Kollektiven fast gleichen Ergebnisse erklären.

Die Einschätzung, dass die soeben genannten Faktoren prognostisch besonders relevant sind, wird von vielen anderen Autoren geteilt. Aus diesem Grund, laufen bereits prospektive Studien, um genauer definieren zu können, welche Patienten von einer allogenen Transplantation profitieren und welche besser mit einer konventionellen Therapie behandelt werden sollten. Trotz mehrerer prospektiver

Studien ist z.B. die Bedeutung der Transplantation für Erwachsene in erster kompletter Remission weiterhin nicht ausreichend geklärt. Metaanalysen geben gute Hinweise darauf, dass Patienten in CR mit einem zytogenetischen Hochrisikoprofil sowie einem intermediären Risiko einen Überlebensvorteil zeigen (Koreth, Schlenk et al. 2009). Für Patienten mit einer therapierefraktären Erkrankung ist ebenfalls ein Überlebensvorteil nach allogener Transplantation nachgewiesen (Schlenk et al. 2010). Trotz der nachgewiesenen Relevanz des Remissionsstatus und der Zytogenetik können beide Merkmale nur im Kontext weiterer Patientencharakteristika bewertet werden.

So spielt nachgewiesenermaßen das Alter der Patienten eine entscheidende Rolle für die Prognose. In der Literatur wird höheres Lebensalter als negativer prognostischer Faktor beschrieben, sowohl bezüglich einer Stammzelltransplantation als auch bei Behandlung mit konventioneller Chemotherapie. Dies wird bedingt durch zunehmende Komorbiditäten der Patienten, aber auch durch leukämiespezifische Faktoren, die dazu führen, dass Leukämien im Alter oft schlechter auf Therapien ansprechen (Appelbaum et al, 2006).

Verschiedene Studien bestätigen ein schlechteres Outcome älterer Patienten (Appelbaum et al., 2006), wobei die Altersgrenze variiert, zumeist aber bei 60 Jahren gezogen wird. In einer schwedischen Kohorte ist das Langzeitüberleben jüngerer Patienten nach Transplantation 65%, das älterer nur 38% (Juliussen et al, 2011). Da die Transplantationszahlen älterer Patienten erst in den letzten Jahren stetig gestiegen sind, ist höheres Alter in vielen älteren Studien noch ein Ausschlusskriterium gewesen. Grund für die geringen Transplantationszahlen war die Tatsache, dass ältere Patienten vor allem aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht für eine Standardkonditionierung geeignet waren und nach erfolgter Transplantation eine deutlich erhöhte transplantationsbedingte Mortalität zeigten (Appelbaum et al, 2006).

In den letzten Jahren wurden zunehmend reduzierte Konditionierungsregime entwickelt mit dem Ziel, die transplantationsbedingte Mortalität durch Verminderung der Toxizität zu minimieren. In Studien konnte gezeigt werden, dass gerade bei älteren oder vorerkrankten Patienten mit dieser Therapieform ein zufriedenstellendes Outcome nach allogener Transplantation erreicht werden kann (Popat et al, 2012; Gyurkocza et al, 2010).

Im untersuchten Kollektiv stellte sich altersabhängig kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens dar. Betrachtet wurde zum einen das Patientenalter als kontinuierlicher Faktor (RR: 1,009, $p=0,063$), sowie gruppiert bis 50 Jahre und >50 Jahre bei einem medianen Patientenalter von 48 Jahren. Im Vergleich zeigte die jüngere Gruppe mit 45% 5-JÜR zwar ein besseres Gesamtüberleben (vs. 35% bei >50-jährigen), statistisch signifikant war dies jedoch nicht ($p=0,101$). Bei kritischer Betrachtung dieses Ergebnisses fallen verschiedene Probleme auf, die sich aus der Art der Studie ergeben. Zum einen haben die Patienten keine einheitliche Therapie erhalten, ältere Patienten wurden teilweise reduziert konditioniert, zum anderen erfolgte die Entscheidung zur Transplantation nicht ausschließlich nach objektiven Gesichtspunkten, sondern ist vom behandelnden Arzt beeinflusst. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren sind die Daten vergleichbar mit Studien, in denen die Durchführbarkeit einer reduzierten Konditionierung bei älteren Patienten untersucht wurde. Diese konnten gute Ergebnisse bezüglich Langzeitüberleben, Rezidivhäufigkeit und GvHD nachweisen. Schetelig et al (2008) sowie Gyurkocza et al (2010) fanden 5-Jahresüberlebensraten von 32% bzw. 33% für die untersuchten Kollektive mit einem medianen Patientenalter von 60 Jahren. Dies entspricht also in etwa unserer 5-JÜR von 35% in der Gruppe der älteren Patienten. Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Altersunterschied in dieser Studie könnte demnach die bereits für die älteren Patienten erfolgte Reduzierung der Konditionierung sein. Betrachtet man nun weiterhin die Daten des direkten Vergleichs zwischen dosisreduzierter und Standardkonditionierung, so zeigt sich auch hier ein 5-Jahres-Überleben von 31% in der Gruppe der Patienten mit reduzierter Konditionierung. Diese Übereinstimmung mit der Überlebensrate der älteren Patienten mag daran liegen, dass der Hauptgrund für die Entscheidung zur Reduktion der Dosisintensität der Konditionierung das Alter war. Zur Ergänzung dieser Arbeit wäre eine Subgruppenanalyse hilfreich, um genauer aufzuschlüsseln, welche Patienten eine dosisreduzierte Therapie erhalten haben.

Betrachtet man ausschließlich die Intensität der Therapie, so führte eine Standardkonditionierung zu einer signifikant besseren Überlebensrate (50% vs. 31%, $p=0,003$). Daraus lässt sich nicht ohne weiteres ableiten, dass eine Therapie höherer Intensität zu einem besseren Gesamtüberleben führt. Wie bereits zuvor diskutiert, liegt die Wahl der Konditionierung im Ermessen des behandelnden Arztes, der vor Beginn zu entscheiden hat, welche Toxizität der Patient aufgrund seines

Allgemeinzustandes tolerieren wird. Patienten, bei denen eine reduzierte Konditionierung durchgeführt wurde, waren zu einem hohen Prozentsatz daher sehr wahrscheinlich ältere sowie vorerkrankte Patienten, somit möglicherweise auch die Patienten mit einem höheren Risikoprofil und schlechterem Ansprechen auf Vortherapien (und entsprechend schlechtem Allgemeinzustand nach Chemotherapie). Das Ergebnis der Auswertung basiert somit nicht allein auf dem Effekt der Dosisintensität, sondern ist im Kontext aller Risikofaktoren des Patienten zu betrachten. Erneut werden hier Schwierigkeiten einer retrospektiven Analyse deutlich, ein Filtern der Einflussfaktoren ist nicht in ausreichendem Umfang möglich.

Mit dem Ziel, stetig die Erfolge der Transplantation zu verbessern, werden abseits patientenabhängiger Merkmale immer wieder auch weitere mögliche Einflussfaktoren untersucht. Im Vordergrund steht hier der Vergleich zwischen Familienspendern und HLA-gematchten Fremdspendern. Bisher wurde angenommen, dass eine Familienspendertransplantation mit einem besseren Outcome verbunden ist, so dass in früheren Jahren hauptsächlich solche Spender gewählt wurden. Da die Verfügbarkeit eines passenden Verwandten die Transplantation auf ausgewählte Patienten limitierte, wurden zunehmend auch passende Fremdspender herangezogen. In den letzten Jahren hat die Zahl an Fremdspendertransplantationen rasch zugenommen mit insgesamt guten Ergebnissen (Niederwieser et al. 2003), die durchaus mit denen der Familienspendertransplantation vergleichbar sind (Schlenk et al, 2010). Gupta et al. (2010) verglichen anhand eines großen Kollektivs von Patienten in erster Remission und einer zytogenetischen Hochrisikokonstellation das Outcome nach Familienspender- sowie Fremdspendertransplantationen und konnten zeigen, dass kein relevanter Unterschied im Outcome besteht. Es wurden Überlebensraten nach 3 Jahren von 45% für Familienspender- sowie 37% für Fremdspendertransplantationen erreicht. Die Daten der vorliegenden Studie ergeben ähnliche Werte, Patienten mit passendem Familienspender haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 39%, so dass verglichen mit einer 5-JÜR von 41% bei Patienten, die von einem Fremdspender transplantiert wurden, kein Unterschied zu vermerken ist. Genauso wie in der Studie von Gupta et al. (2010) ist bei uns der Anteil der Fremdspendertransplantationen verglichen mit den Familienspendertransplantationen deutlich höher (n=198 vs n=100) . Anders als in der zuvor zitierten Studie, die einen signifikanten Nachteil bezüglich des Überlebens für Patienten mit HLA-mismatch

herausstellte (MUD 37% vs MMUD 31%), konnte in unserem Kollektiv kein Unterschied festgestellt werden (Matched donor 41%, mismatch donor 39%). Möglicherweise ist dies durch den Einsatz von ATG bei Patienten mit Mismatch Spendern bedingt, da dieser das Auftreten von TRM und GvHD zu reduzieren scheint und somit für Mismatch-Transplantationen ähnliche OS und DFS ermöglicht (Ayuk et al. 2008).

Über den Nachweis der Vergleichbarkeit von Fremd- und Familienspendern hinaus besteht mittlerweile sogar Anlass zur Annahme, dass ein jüngerer Fremdspender einem älteren Familienspender überlegen sein könnte (Kröger et al., 2012).

Berichte über einen Einfluss des Spenderalters auf das Überleben des Patienten liegen seit längerer Zeit vor. Mehta et al. haben 2006 (Mehta et al. 2006) gezeigt, dass ein jüngerer Spender (hier <45 Jahre) prognostisch günstig ist, zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Ringden et al. (2002). Auch Kollman et al (2001) sowie Carreras et al (2006) konnten einen Vorteil für jüngere Spender zeigen, wobei die Altersgrenzen nicht einheitlich gezogen wurden. Keine der genannten Studien verglich jüngere Fremdspender mit älteren Familienspendern, wobei Mehta et al. zumindest beim Vergleich von MRD und MUD keinen Unterschied nachweisen konnte. Er folgert, dass die Daten Grund zur Annahme einer Überlegenheit jüngerer Fremdspender geben. Unsere Daten zeigen zum einen in der univariaten Analyse eine Überlegenheit jüngerer Spender ($p=0,018$), in der multivariaten Analyse ergibt sich für jüngere Spender ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,08$). In der Aufschlüsselung in die Untergruppen Fremdspender ≤ 39 Jahre, Fremdspender > 39 Jahre, MRD ≤ 39 Jahre und MRD > 39 Jahre findet sich mit 49% eine längere 5-Jahresüberlebensraten für die Gruppe der jüngeren Fremdspender vs 31% für MRD > 39 Jahre. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Betrachtet man jedoch ein einheitlicheres Kollektiv und bezieht in die Bewertung nur Patienten in kompletter Remission ein, so sind die Ergebnisse eindeutiger. Die 5-JÜR für Patienten mit einem jüngeren Fremdspender ist hier 66% verglichen mit 33% für Patienten mit einem älteren Familienspender ($p=0,001$). Dies ergibt ein signifikant schlechteres Overall survival der Gruppe mit älteren Familienspendern (RR 3,07, $p<0,001$), Patienten in diesem Kollektiv scheinen also von jüngeren Fremdspendern zu profitieren. Es wird aber notwendig sein, diese ersten Daten zu bestätigen sowie eine Altersgrenze zu definieren.

Weitere, in dieser Studie untersuchte Faktoren, die auf ihren Einfluss auf das Überleben untersucht wurden, waren die Stammzellquelle (PBSCT vs. Knochenmark), CD34-Zahl, CMV-Status und Patienten-Spender-Konstellation sowie der Einfluss von ATG. Keiner dieser Faktoren hat sich als bezüglich des Langzeitüberlebens als relevant herausgestellt. Da sich auch in der Literatur keine eindeutigen Hinweise auf eine Bedeutung für das Overall survival zeigen, wird von einer Diskussion jener Merkmale an dieser Stelle abgesehen.

Ziel der vorliegenden, retrospektiven Studie war die Definition von Einflussfaktoren für unser festgelegtes Kollektiv. Trotz einer gewissen Unsicherheit bezüglich ihrer tatsächlichen prognostischen Relevanz (die Probleme der Retrospektivität wurden im Verlauf erörtert) geben die herausgearbeiteten Daten Anhaltspunkte für sinnvolle Ansätze prospektiver Studien.

Das Interesse der aktuellen Forschung gilt insbesondere älteren Patienten. Der Altersdurchschnitt der AML-Patienten bei Erstdiagnose liegt bei 67 Jahren, prognostisch ist höheres Alter ein negativer prädiktiver Faktor. In unserer Studie schnitten die älteren Patienten nicht signifikant schlechter ab. Wie diskutiert, könnte dies an der durchgeführten, reduzierten Konditionierung liegen. Der Ansatz, die Konditionierungstherapie zu reduzieren und somit die Toxizität für die Patienten zu minimieren, hat bereits in prospektiven Studien Eingang gefunden. Ebenso wie in unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die verringerte Toxizität zu einem besseren Outcome der älteren Patientengruppe führt (Ringden et al. 2009) und so durch eine allogene Transplantation ein Überlebensvorteil erreicht werden kann (Niederwieser et al, 2011). Interessant ist die Frage nach einer altersbezogenen Obergrenze bei der Indikation zur Transplantation sowie die Frage, inwieweit die Dosis der Konditionierung reduziert werden kann, ohne einen deutlichen Verlust der Effektivität in Kauf nehmen zu müssen.

Die meisten aus der vorliegenden Studie hervorgehenden Fragestellungen werden wie beschrieben, bereits weiterführend untersucht. Bisher nicht im Mittelpunkt weiterer Studien steht aber das Ergebnis des altersabhängigen Vergleiches zwischen Fremd- und Familienspendern. Trotz der Erkenntnis, dass gut gematchte Fremdspender keinen negativen Einfluss auf den Erfolg der Transplantation haben, werden aktuell passende Familienspender bevorzugt bzw. bei vorhandenem Familienspender wird keine Fremdspendersuche eingeleitet. Durch die Einführung der reduzierten Konditionierung steigt aber das Durchschnittsalter der

transplantierten Patienten und somit potentiell auch das Alter der Familienspender. Gleichzeitig nimmt bei wachsenden Spenderregistern auch die Verfügbarkeit von Fremdspenden, zumindest für mitteleuropäische Patienten, stetig zu.

Weiterführende Studien zur Bestätigung der hier beschriebenen Überlebensvorteile durch jüngere Fremdspender wären hilfreich. Die Definition einer Altersgrenze müsste erfolgen, um für den Patienten den idealen Spender zu finden. In Anbetracht der beschriebenen Altersentwicklung der allogenen Transplantation wird das Thema zunehmend an Relevanz gewinnen.

Abschließend ist zu erwähnen, dass mit der Auswertung des Langzeitüberlebens nur ein Teil des Outcomes nach Stammzelltransplantation in dieser Studie betrachtet wurde. Zur weiteren Vertiefung der Beurteilung der Wertigkeit einer reduzierten Konditionierung sollten das Auftreten und die Ausprägung einer GvH sowie auch die Rezidivhäufigkeit näher untersucht werden.. Auch Subgruppenanalysen der Patienten, die eine reduzierte Konditionierung erhalten haben, könnten dazu beitragen, den Effekt des höheren Alters noch besser zu evaluieren.

6 Zusammenfassung

Die akute myeloische Leukämie ist eine der häufigsten Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation. Durch sie konnte die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert werden. Aufgrund der Risiken, die eine Transplantation mit sich bringt, ist diese Therapie allerdings nicht uneingeschränkt für jeden Patienten zu empfehlen.

In den letzten Jahren wurden eine Reihe klinischer Studien durchgeführt mit dem Ziel, Faktoren zu definieren, anhand derer eine individuellere, verbesserte Indikationsstellung zur Transplantation möglich ist.

Ziel dieser Arbeit war es, mittels einer retrospektiven Analyse die Bedeutung einiger dieser Faktoren für das Gesamtüberleben im Patientenkollektiv unserer Klinik zu untersuchen.

Es erfolgte die Betrachtung aller Patienten, die aufgrund einer akuten Leukämie im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2009 transplantiert wurden. Ausgewertet wurden jene Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben unserer Patienten, die sich bereits in anderen Studien als signifikant herausgestellt hatten.

Statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben in diesem Kollektiv waren der Remissionsstatus vor Transplantation (5-JÜR: CR1 54%, Rezidiv/refraktär 21%), das zytogenetische Profil des Patienten (intermediate risk 43% vs adverse risk 30%, $p=0,003$.), die Intensität der Konditionierung (5-JÜR SIC 50%, RIC 30%, $p=0,003$) sowie das Spenderalter. Hier zeigte sich zum einen ein Vorteil für jüngere Spenders allgemein (<39 49% vs 31% bei ≥ 39 , $p=0,017$), zum anderen aber auch ein Vorteil für jüngeren Fremdspender verglichen mit älteren Familienspendern (66% vs 34%, $p=0,001$). Patientenalter und HLA-identität hatten hingegen keinen statistisch signifikanten Einfluss.

Der Einfluss von Zytogenetik und Remissionsstatus ist bereits in vielen weiteren Studien nachgewiesen und somit erwartet. Die fehlende Signifikanz des Patientenalters mag sich in der bereits durch das Zentrum durchgeführten reduzierten Konditionierung begründen, eine Subgruppenanalyse der älteren Patienten könnte hier Aufschluss geben. Besonders interessant für Folgeuntersuchungen sind die Daten zum Spenderalter. Bei einem zunehmend älterem Patientengut und wachsendem Spenderregister sind weiterführende Studien angebracht, um eine bessere Vorstellung über die Altersgrenze zu erhalten, ab der

eine Fremdspondertransplantation einer Familienspondertransplantation
möglicherweise vorzuziehen ist.

7 Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATG	Anti-Thymozyten-Antigen
BK-Virus	Humanes Polyomavirus 1
Bu	Busulfan
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
CR	komplette Remission (complete remission)
Cy	Cyclophosphamid
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival)
FAB	French-American-British-Classification
FLAMSA	Fludarabin-Cytarabin-Amsacrin (Chemotherapieprotokoll)
Flu	Fludarabin
G-CSF	Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
GvHD	Spender-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease)
GVL	Graft-versus-Leukemia-Effekt
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSCT	Hematopetic Stem Cell Transplantation
JC-Virus	Humanes Polyomavirus 2, JC-Polyomavirus
MRD	Familienspender, hla-ident (matched related donor)
MUD	Fremdspender, HLA-gematcht (matched unrelated donor)
MMUD	Fremdspender, mit HLA-mismatch (mismatched unrelated donor)
OS	Gesamtüberleben (Overallsurvival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFS	Progression-free survival
RIC	Reduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning)
RR	Relatives Risiko
TBI	Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation)

TRM	Transplantationsbedingte Mortalität (Transplant-related mortality)
VOD	Veno-occlusive disease
VP16	Etoposid
WHO	World Health Organization

8 Literaturverzeichnis

1. Appelbaum, F. (2007). "Hematopoietic-Cell Transplantation at 50." N Engl J Med **357**(15): 1472-1475.
2. Appelbaum, F. R., H. Gundacker, et al. (2006). "Age and acute myeloid leukemia." Blood **107**(9): 3481-5.
3. Armand, P., H. T. Kim, et al. (2012) "Classifying Cytogenetics in Patients with Acute Myelogenous Leukemia in Complete Remission Undergoing Allogeneic Transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study." Biol Blood Marrow Transplant.
4. Ayuk, F., G. Diyachenko, et al. (2008). "Anti-thymocyte globulin overcomes the negative impact of HLA mismatching in transplantation from unrelated donors." Exp Hematol **36**(8): 1047-54.
5. Barnes DWH, L. J. (1954). "What is the recovery factor in spleen?" Nucleonics(12): 68-71.
6. Bensinger, W. I., P. J. Martin, et al. (2001). "Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers." N Engl J Med **344**(3): 175-81.
7. Berger, R. and M. Busson (2002). "Ring chromosome 8 and translocation t(8;21) in a patient with acute myeloblastic leukemia." Ann Genet **45**(3): 161-3.
8. Bhatia, S., L. Francisco, et al. (2007). "Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study." Blood **110**(10): 3784-92.
9. Bortin, M. M. (1970). "A compendium of reported human bone marrow transplants." Transplantation **9**(6): 571-87.
10. Burnett AK, W. K., Goldstone AH, et al (2002). "The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at different risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial." Br J Haematol. **118**(2): 385-400.
11. Carreras, E., M. Jimenez, et al. (2006). "Donor age and degree of HLA matching have a major impact on the outcome of unrelated donor haematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukaemia." Bone Marrow Transplant **37**(1): 33-40.
12. Cheson, B. D., J. M. Bennett, et al. (2003). "Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia." J Clin Oncol **21**(24): 4642-9.

13. Cutler, C., S. Giri, et al. (2001). "Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis." J Clin Oncol **19**(16): 3685-91.
14. Davies, S. M., C. Kollman, et al. (2000). "Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the national marrow donor program." Blood **96**(13): 4096-102.
15. Deutsches Stammzellregister, Jahresbericht 2011
16. Dohner, H., E. H. Estey, et al. (2010) "Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet." Blood **115**(3): 453-74.
17. Estey, E. and H. Dohner (2006). "Acute myeloid leukaemia." Lancet **368**(9550): 1894-907.
18. Ferrara, J. L., J. E. Levine, et al. (2009). "Graft-versus-host disease." Lancet **373**(9674): 1550-61.
19. Fliedner TM, C. E., Killmann SA, Bond VP (1964). "Granulocytopoiesis. II. Emergence and pattern of labeling of neutrophilic granulocytes in humans." Blood(24): 683-700.
20. Fraser, C. J. and K. Scott Baker (2007). "The management and outcome of chronic graft-versus-host disease." Br J Haematol **138**(2): 131-45.
21. Gluckman, E., H. A. Broxmeyer, et al. (1989). "Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling." N Engl J Med **321**(17): 1174-8.
22. Grimwade, D., R. K. Hills, et al. (2010) "Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials." Blood **116**(3): 354-65.
23. Gupta, V., M. S. Tallman, et al. (2010). "Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis." Blood **116**(11): 1839-48.
24. Gyurkocza, B., R. Storb, et al. (2010) "Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia." J Clin Oncol **28**(17): 2859-67.
25. Herold, G et al (2011) "Herold Innere Medizin, Herold.
26. Horowitz MM, G. R., Sondel PM, al (1990). "Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation." Blood **75**(3): 555-582.

27. Hurley, C. K., J. E. Wagner, et al. (2006). "Advances in HLA: practical implications for selecting adult donors and cord blood units." Biol Blood Marrow Transplant **12**(1 Suppl 1): 28-33.
28. Jacobson, L. O., E. K. Marks, et al. (1949). "The role of the spleen in radiation injury." Proc Soc Exp Biol Med **70**(4): 740-2.
29. Jagasia, M., Arora, M., et al (2012) "Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation" Blood, **119**, 296-307.
30. Juliusson, G., K. Karlsson, et al. (2011). "Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006." Cancer **117**(18): 4238-46.
31. Kollman, C., C. W. Howe, et al. (2001). "Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age." Blood **98**(7): 2043-51.
32. Koreth, J., R. Schlenk, et al. (2009). "Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials." Jama **301**(22): 2349-61.
33. Kroger, N., T. Zabelina, et al. (2012). "Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: Improved survival with young unrelated donor in comparison to HLA-identical siblings." Leukemia.
34. Lang, P., J. Greil, et al. (2004). "Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children." Blood Cells Mol Dis **33**(3): 281-7.
35. Laughlin, M. J., M. Eapen, et al. (2004). "Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia." N Engl J Med **351**(22): 2265-75.
36. Lee, S. J., J. Klein, et al. (2007). "High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation." Blood **110**(13): 4576-83.
37. Lorenz, E., D. Uphoff, et al. (1951). "Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections." J Natl Cancer Inst **12**(1): 197-201.
38. Lowenberg, B. (2008). "Acute myeloid leukemia: the challenge of capturing disease variety." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 1-11.
39. Lowenberg, B., J. R. Downing, et al. (1999). "Acute myeloid leukemia." N Engl J Med **341**(14): 1051-62.

40. Lowenberg, B., J. D. Griffin, et al. (2003). "Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 82-101.
41. Lowenberg, B., G. J. Ossenkoppele, et al. (2009). "High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia." N Engl J Med **361**(13): 1235-48.
42. Majhail, N. S., Rizzo, J., et al. (2012) "Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation" Bone Marrow Transplant, **47**, 337-41.
43. Massenkeil, G., M. Nagy, et al. (2005). "Survival after reduced-intensity conditioning is not inferior to standard high-dose conditioning before allogeneic haematopoietic cell transplantation in acute leukaemias." Bone Marrow Transplant **36**(8): 683-9.
44. Maximov (1909). "Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere." Folia Haematologica **8**.
45. McCredie B, F. E., Hersh EM, Curtis JE, Kaizer H (1970). "Early bone marrow recovery after chemotherapy following the transfusion of peripheral blood leukocytes in identical twins." Proc.Am.Assoc.CancerRes(11).
46. McGlave, P. B., X. O. Shu, et al. (2000). "Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the national marrow donor program." Blood **95**(7): 2219-25.
47. Mehta, J., L. I. Gordon, et al. (2006). "Does younger donor age affect the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies beneficially?" Bone Marrow Transplant **38**(2): 95-100.
48. Morstyn, G. and A. W. Burgess (1988). "Hemopoietic growth factors: a review." Cancer Res **48**(20): 5624-37.
49. Naegeli, O., Ed. (1919). Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin and Leipzig, Vereinigung wiss. Verleger, W. de Gruyter & Co.
50. Niederwieser, D., M. Maris, et al. (2003). "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 **101**(4): 1620-9.
51. Osgoog EE, R. M. e. a. (1939). "Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow." Ann Intern Med(13): 357-67.

52. Ottinger, H. D., S. Ferencik, et al. (2003). "Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors." Blood **102**(3): 1131-7.
53. Petersdorf, E. W., T. A. Gooley, et al. (1998). "Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient." Blood **92**(10): 3515-20.
54. Petersdorf, E. W., J. A. Hansen, et al. (2001). "Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation." N Engl J Med **345**(25): 1794-800.
55. Petersdorf, E. W., C. Anasetti, et al. (2004). "Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation." Blood **104**(9): 2976-80.
56. Popat, U., M. J. de Lima, et al. (2012). "Long-term outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML in CR." Bone Marrow Transplant.
57. Ries L, E. M., Kosary C, et al. (2004). SEER Cancer Statistics Review, 1976-2001. National Cancer Institute.
58. Ringden, O., M. Labopin, et al. (2002). "Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia." J Clin Oncol **20**(24): 4655-64.
59. Ringden, O., M. Labopin, et al. (2009). "Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia." J Clin Oncol **27**(27): 4570-7.
60. Rocha, V., J. Cornish, et al. (2001). "Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia." Blood **97**(10): 2962-71.
61. Schetelig, J., M. Bornhauser, et al. (2008). "Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group." J Clin Oncol **26**(32): 5183-91.
62. Schlenk, R. F., A. Benner, et al. (2003). "Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial." Leukemia **17**(8): 1521-8.
63. Schlenk, R. F., K. Dohner, et al. (2008). "Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia." N Engl J Med **358**(18): 1909-18.

64. Schlenk, R. F., K. Dohner, et al. (2010) "Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A." J Clin Oncol **28**(30): 4642-8.
65. Storb R, R. R., Thomas ED (1971). "Marrow grafts between canine siblings matched by serotyping and mixed leukocyte culture." J. Clin. Invest.(50): 1272-1275.
66. Thomas ED, L. H., Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW (1959). "Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man." J. Clin. Invest.(38): 1709-1716.
67. Thomas ED, S. R., Clift RA, et al. (1975). "Bone-marrow transplantation." N Engl J Med(292): 832-43, 895-902.
68. Walter, R. B., J. M. Pagel, et al. (2010) "Comparison of matched unrelated and matched related donor myeloablative hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission." Leukemia **24**(7): 1276-82.
69. Wong, R., S. A. Giralt, et al. (2003). "Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years." Blood **102**(8): 3052-9.
70. Yanada M, M. K., Emi N, Naoe T (2005). "Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis." Cancer **103**(8): 1652-1658.
71. Zander, A. R., N. Kroger, et al. (2003). "ATG as part of the conditioning regimen reduces transplant-related mortality (TRM) and improves overall survival after unrelated stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia (CML)." Bone Marrow Transplant **32**(4): 355-61.

9 Danksagung

An dieser Stelle gilt mein Dank Herrn Professor Nikolaus Kröger für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. Francis Ayuk für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der Erstellung.

Vielen Dank weiterhin an Frau Tatjana Zabelina für die viele Geduld und großartige Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Abschließend gilt ein ganz besonders großer Dank meinem Mann und meiner Familie für die liebevolle Unterstützung, inhaltlich sowie seelisch, und ihr Verständnis für so manche Laune während der Fertigstellung dieser Arbeit.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: