

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation  
Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

**Dosisreduzierte Konditionierung bei allogener  
Knochenmarktransplantation von Familien- und Fremd Spendern bei  
myelodysplastischem Syndrom und akuter myeloischer Leukämie**

**Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von:

Nicole Imhof

aus Hamburg

Meinen Eltern in großem Dank gewidmet

Hamburg 2012

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.06.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. A. Zander

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. W. Fiedler

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. F. Ayuketang

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>EINLEITUNG .....</b>                                  | <b>6</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Die Knochenmarktransplantation .....</b>              | <b>6</b>  |
| 1.1.1      | Stammzellquellen und Formen der KMT .....                | 7         |
| 1.1.2      | Indikationen .....                                       | 8         |
| 1.1.3      | Akute myeloische Leukämie .....                          | 9         |
| 1.1.4      | Myelodysplastisches Syndrom .....                        | 10        |
| <b>1.2</b> | <b>Konditionierungstherapie.....</b>                     | <b>11</b> |
| 1.2.1      | Hochdosis-Konditionierung .....                          | 12        |
| 1.2.2      | Dosisreduzierte Konditionierung.....                     | 12        |
| 1.2.3      | Toxizität der Konditionierung .....                      | 13        |
| <b>1.3</b> | <b>HLA- und AB0-Kompatibilität .....</b>                 | <b>14</b> |
| <b>1.4</b> | <b>Engraftment und Transplantatversagen .....</b>        | <b>15</b> |
| <b>1.5</b> | <b>Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit .....</b>           | <b>16</b> |
| 1.5.1      | Akute GvHD .....   | 16        |
| 1.5.2      | Chronische GvHD .....                                    | 17        |
| <b>1.6</b> | <b>Andere Komplikationen nach KMT.....</b>               | <b>18</b> |
| <b>2</b>   | <b>FRAGESTELLUNG DER STUDIE.....</b>                     | <b>21</b> |
| <b>3</b>   | <b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>                        | <b>22</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Patienteneinschluss .....</b>                         | <b>22</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Untersuchungszeitraum.....</b>                        | <b>22</b> |
| <b>3.3</b> | <b>Patientencharakteristik .....</b>                     | <b>22</b> |
| 3.3.1      | Alters- und Geschlechtsverteilung.....                   | 22        |
| 3.3.2      | Grunderkrankung, Zytogenetik und Vortherapie .....       | 23        |
| 3.3.3      | Andere Merkmale.....                                     | 27        |
| <b>3.4</b> | <b>Spendercharakteristik .....</b>                       | <b>29</b> |
| 3.4.1      | Art des Spenders, Alters- und Geschlechtsverteilung..... | 29        |
| 3.4.2      | Kompatibilität im Humanen Leukozyten-Antigen .....       | 31        |
| 3.4.3      | Andere Merkmale.....                                     | 31        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>3.5</b> | <b>Vorbehandlung und Transplantation .....</b>         | <b>33</b> |
| 3.5.1      | Konditionierungstherapie .....                         | 33        |
| 3.5.2      | GvHD-Prophylaxe.....                                   | 34        |
| 3.5.3      | Spende und transplantierte Zellzahl .....              | 35        |
| <b>3.6</b> | <b>Bewertungskriterien für den Verlauf .....</b>       | <b>36</b> |
| 3.6.1      | Toxizität der Konditionierung .....                    | 36        |
| 3.6.2      | Engraftment.....                                       | 38        |
| 3.6.3      | Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit.....                 | 38        |
| 3.6.4      | Andere Komplikationen nach KMT .....                   | 40        |
| <b>3.7</b> | <b>Angaben zur Datenerfassung .....</b>                | <b>41</b> |
| <b>3.8</b> | <b>Angaben zur Statistik.....</b>                      | <b>41</b> |
| 3.8.1      | Gesamtüberleben.....                                   | 41        |
| 3.8.2      | Krankheitsfreies Überleben.....                        | 41        |
| 3.8.3      | Rezidiv .....  | 42        |
| 3.8.4      | Therapiebedingte Sterblichkeit.....                    | 42        |
| 3.8.5      | Auswertung .....                                       | 42        |
| <b>3.9</b> | <b>Angaben zur Literatur und zum Layout.....</b>       | <b>43</b> |
| <b>4</b>   | <b>ERGEBNISSE.....</b>                                 | <b>44</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Komplikationen und Ereignisse .....</b>             | <b>44</b> |
| 4.1.1      | Toxizität der Konditionierung .....                    | 44        |
| 4.1.2      | Engraftment.....                                       | 46        |
| 4.1.3      | Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit.....                 | 47        |
| 4.1.4      | Andere Komplikationen nach der Transplantation .....   | 49        |
| <b>4.2</b> | <b>Gesamtüberleben .....</b>                           | <b>51</b> |
| 4.2.1      | Merkmale der Patienten.....                            | 53        |
| 4.2.2      | Merkmale der Spender .....                             | 57        |
| 4.2.3      | Konditionierung, Transplantation und Engraftment ..... | 60        |
| <b>4.3</b> | <b>Krankheitsfreies Überleben .....</b>                | <b>63</b> |
| 4.3.1      | Merkmale der Patienten.....                            | 64        |
| 4.3.2      | Merkmale der Spender .....                             | 66        |
| 4.3.3      | Konditionierung, Transplantation und Engraftment ..... | 68        |
| <b>4.4</b> | <b>Rezidiv.....</b>                                    | <b>70</b> |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 4.4.1      | Merkmale der Patienten.....   | 71         |
| 4.4.2      | Merkmale der Spender .....  | 74         |
| 4.4.3      | Konditionierung, Transplantation und Engraftment .....                      | 77         |
| <b>4.5</b> | <b>Therapiebedingte Sterblichkeit.....</b>                                  | <b>80</b>  |
| 4.5.1      | Merkmale der Patienten.....   | 81         |
| 4.5.2      | Merkmale der Spender .....  | 85         |
| 4.5.3      | Konditionierung, Transplantation und Engraftment .....                      | 86         |
| <b>5</b>   | <b>DISKUSSION.....</b>  | <b>89</b>  |
| 5.1        | Überblick .....   | 89         |
| 5.2        | Effekte durch Personenmerkmale und Auswirkungen der Konditionierung .....   | 89         |
| 5.3        | Modifikationsmöglichkeiten im Rahmen der Transplantation .....              | 96         |
| 5.4        | Verlaufsbetrachtung: Dosisreduktion bei BuFlu und TreoFlu im Vergleich..... | 98         |
| 5.5        | Bedeutung dieser Studie.....  | 101        |
| <b>6</b>   | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>104</b> |
| <b>7</b>   | <b>ANHANG .....</b>   | <b>107</b> |
|            | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>   | <b>107</b> |
|            | <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>   | <b>124</b> |
|            | <b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>  | <b>128</b> |
|            | <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>  | <b>132</b> |
|            | <b>DANKSAGUNG .....</b>   | <b>134</b> |
|            | <b>LEBENS LAUF .....</b>  | <b>135</b> |
|            | <b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>                                      | <b>137</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Knochenmarktransplantation

Als Knochenmarktransplantation (KMT) bezeichnet man die Übertragung von Knochenmark zu therapeutischen Zwecken.

Die KMT hat ihren geschichtlichen Ursprung Anfang der 50er Jahre. Damals bestrahlte Jacobson Mäuse mit einer mittleren letalen Dosis. Dabei zeigte sich, dass die Versuchsgruppe ohne Bleischutz der Milz dem Strahlentod durch Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und sekundäre Infektionen erlag. Mäuse mit Bleischutz der Milz hingegen erreichten innerhalb von acht Tagen eine komplette Erholung des blutbildenden Systems (JACOBSON u. a. 1951). Lorenz entwickelte die Arbeit von Jacobsen weiter und injizierte Mäusen und Meerschweinchen Knochenmarkzellen nach der Bestrahlung. Die Tiere überlebten und zeigten aktives hämatologisches Gewebe in der Leber, während die Kontrollgruppe verstarb (LORENZ u. a. 1951). Diese ersten Erfolge wurden durch die Entdeckung der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD, Graft-versus-Host-Disease) Ende der 50er Jahre gedämpft. Porter konnte bei Kaninchen zwischen dem 16. und 40. Tag nach der Transplantation Folgeerkrankungen feststellen. Die häufigsten Organveränderungen waren Diarrhoe, Splenomegalie, Magenulcera, Lebernekrose und Hodenatrophie. Der meist letale Ausgang war bedingt durch unbeherrschbare Infektionen (PORTER 1960).

Eine der ersten therapeutischen Knochenmarktransplantationen beim Menschen wurde, trotz der beobachteten Komplikationen, bereits Ende der 60er Jahre bei einem fünf Monate alten Kind mit schwerem lymphopenischen Immundefekt durchgeführt (Gatti u. a. 1968). Bezüglich der Erfolgchancen einer KMT brachte die Entdeckung der Gewebetypisierung schließlich einen entscheidenden Fortschritt. Epstein typisierte bei Hunden vier verschiedene zytotoxische Antiseren (anti-A, -B, -C und -D). Nach der KMT zeigten Hunde mit identischen Antiseren ein signifikant besseres Überleben als die Kontrollgruppe mit nicht identischen Antiseren (Epstein u. a. 1968). Nachfolgend

wurden die Erkenntnisse über Gewebetypisierung, Immunsuppression und supportive Therapie im Rahmen der KMT weiter ausgebaut. Santos berichtete beispielsweise von einer möglichen Kontrolle des Schweregrades der GvHD durch eine Immunsuppression mit Cyclophosphamid und/oder Methotrexat nach der Transplantation (Santos 1971).

Von Beginn der 70er Jahre bis heute entwickelte sich die KMT zu einer anerkannten Therapiemöglichkeit von Krankheiten des Immunsystems und der Blutbildung (E. Donall Thomas, Blume, u. a. 2004).

### **1.1.1 Stammzellquellen und Formen der KMT**

Wichtigster Bestandteil des Transplantats sind die hämatopoetischen Stammzellen. Diese Zellen machen ca. 1-4% der gesamten Knochenmarkzellen aus. Sie besitzen eine regenerative Kapazität, d.h. sie sind in der Lage, nach intravenöser Infusion, in das Knochenmark zu gelangen und sich dort weiter zu reifen Zellen des peripheren Blutes zu differenzieren.

Die Gewinnung der Stammzellen erfolgt entweder aus Knochenmark, peripherem Blut oder aus Nabelschnurblut von Neugeborenen (Rubinstein u. a. 1998; Urbano-Ispizua 2007). In der Entwicklung der KMT begann man mit der Transplantation von Knochenmarkzellen, welche mittels Knochenmarkpunktion aus dem Beckenkamm gewonnen wurden. Heutzutage sind die peripheren Blutstammzellen (PBSC, peripheral blood stem cells) eine häufig genutzte Alternative, da hier auf die Beckenkampunktion verzichtet wird. Nach medikamentöser Stimulation durch Wachstumsfaktoren werden die Stammzellen aus dem Knochenmark heraus mobilisiert und gelangen in das periphere Blut. Über Venenkatheter, ähnlich einer Blutentnahme, wird das Blut dem Apheresegerät zugeführt und die Stammzellen können separiert werden. Weitere Vorteile der PBSC sind ein schnelleres Engraftment und ein Vorteil im Gesamtüberleben bei fortgeschrittenem Krankheitsstatus. Allerdings konnte in einigen Studien eine größere Tendenz zur chronischen GvHD nachgewiesen werden. Ab den neunziger Jahren nutzt man ebenfalls Nabelschnurblut als Quelle für Stammzellen. Nach der Geburt wird das Blut aus der abgeklemmten Nabelschnur abgesaugt und es besteht

somit keine Belastung für den Spender. Als Nachteil zeigte sich aber ein relativ langsames Engraftment (Haspel & K. B. Miller 2008).

Nach der Gewinnung des Knochenmarks oder des Blutes wird zur Detektion der Stammzellen als Marker das CD34-Antigen benutzt, welches sich nur auf hämatopoetischen Stammzellen befindet (Bender u. a. 1991). Im klinischen Gebrauch spricht man dann von der transplantierten CD34<sup>+</sup>-Zellzahl.

Bei der Transplantation selbst stehen zwei verschiedene Verfahren zur Verfügung:

- a) Bei der autologen Transplantation wird eigenes Knochenmark in einer krankheitsfreien Phase (Remission) entnommen und nach intensiver Radio- und Chemotherapie rücktransfundiert. Mit dieser Vorbehandlung möchte man eine bessere Erhaltung der Remission erreichen ohne zusätzliches Risiko einer lang andauernden Aplasie (Tichelli, Gratwohl, u. a. 1991).
- b) Bei der allogenen Transplantation wird die erkrankte Blutbildung des Patienten durch Stammzellen eines gesunden gewebeverträglichen Spenders vollständig ersetzt. Der Spender kann hierbei ein HLA-identisches Geschwister, ein partiell gewebeverträglicher Familienspender oder ein HLA-identischer Fremdspender sein. Eine Sonderform ist die syngene Transplantation, bei der das Transplantat von dem eineiigen Zwilling des Patienten stammt (C Anasetti & Hansen 1992).

### **1.1.2 Indikationen**

Die häufigsten Indikationen für eine allogene Transplantation sind unter den malignen Erkrankungen die akuten Leukämien, die chronische myeloische Leukämie, myelodysplastische Syndrome (MDS) und die Osteomyelosklerose (J. M. Goldman u. a. 1998). Bei den nicht-malignen Krankheiten wird die allogene KMT angewandt bei der schweren aplastischen Anämie, dem schweren kombinierten Immundefekt, der Thalassaemia major und der Fanconi-Anämie. Die autologe Transplantation kommt ebenfalls bei den akuten Leukämien und der chronischen myeloischen Leukämie zum Einsatz. Zusätzlich kommen lymphoproliferative Erkrankungen und einige solide Tumoren in Betracht (Alois Gratwohl, Baldomero, u. a. 2002).

### **1.1.3 Akute myeloische Leukämie**

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist Folge einer gestörten Zelldifferenzierung und Zellausreifung. Die entstehenden unreifen, leukämischen Zellen (Blasten) können de novo, seltener sekundär (z.B. nach MDS) oder therapieassoziiert nach einer Chemo- oder Strahlentherapie zur Behandlung anderer maligner Tumoren auftreten. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer AML gelten diverse Noxen, wie z.B. Chemikalien (Mitelman u. a. 1978), Zytostatika (Kaldor u. a. 1990) und radioaktive Strahlenexposition beispielsweise wie nach den Reaktorunfällen in Tschernobyl (1986) und aktuell in Fukushima (2011). Da diese Noxen die DNS beschädigen, kommt es häufig zu Anomalien auf den Chromosomen. Bei der AML finden sich häufig Translokationen, also der Austausch von Chromosomenteilen (z.B. Chromosom 8 zu 21), oder ein Teilstück des Chromosoms geht verloren (z.B. Deletion von Chromosom 7). Bei der de novo AML liegen in ca. 80% der Fälle solche Chromosomenschäden vor (Pedersen-Bjergaard & Rowley 1994).

Epidemiologisch gesehen ist die akute myeloische Leukämie eher eine Erkrankung der älteren Bevölkerung, das mediane Alter liegt bei 64 Jahren. Die Krankheit macht ca. 30% aller Leukämien aus. In Europa gibt es um die 18.000 Neuerkrankungen pro Jahr, die jährliche Inzidenz beträgt 2-4 Fälle/100.000. Die AML belegt also ca. 0,6% aller Krebsarten (Rodriguez-Abreu u. a. 2007).

Diagnostisch nachgewiesen wird die AML ebenso wie myelodysplastische Syndrome durch einen Blut- und Knochenmarkausstrich. Bei der Einteilung nach der WHO-Klassifikation gilt die Diagnose als gesichert ab mehr als 20% Blasten aller kernhaltigen Zellen, die FAB-Klassifikation verlangt mindestens 30% Blasten (Vardiman u. a. 2002). Nach der FAB-Klassifikation wird in neun Subtypen unterteilt, M0 bis M7 und M4 Eo (D R Head u. a. 1985). Die Zuordnung zu diesen verschiedenen Subtypen erfolgt anhand morphologischer Zellveränderungen und zytochemischem Reaktionsverhalten bei z.B. Färbungen (Bennett u. a. 1976) und ist unter anderem wichtig für die Prognose des Patienten.

Das klinische Erscheinungsbild der AML ist geprägt von der hämatologischen Insuffizienz infolge der Infiltration des Knochenmarks durch die unreifen Blasten. Ähnlich dem MDS stehen Anämie, Infektneigung und Gerinnungsstörungen mit z.B. Einblutungen im Vordergrund. Seltener treten extramedulläre leukämische Infiltrationen auf mit beispielsweise Befall der Leber oder des zentralen Nervensystems. Daher sind, wie auch beim MDS, zusätzliche Maßnahmen wie Blutersatzprodukte, Antibiotika, Antimykotika und hygienische Maßnahmen von großer Bedeutung. Das Ziel der mehrphasigen Therapie ist die vollständige Eradikation der malignen Zellen und der Rekonstitution der normalen Hämatopoese. Üblicherweise erhalten die Patienten in der ersten Behandlungsphase eine Induktionstherapie mit Zytostatika zur Reduktion der leukämischen Zellen unterhalb der Nachweisgrenze und somit zur vorübergehenden Knochenmarkaplasie, aus welcher bestenfalls eine normale Hämatopoese entsteht. Anschließend erfolgt die Postremissionsphase, welche darauf abzielt, auch die verbliebenen leukämischen Zellen zu zerstören (R Champlin & R P Gale 1987). In dieser Phase findet die Knochenmarktransplantation, allogene oder autologe, ihre Anwendung.

#### **1.1.4 Myelodysplastisches Syndrom**

Als myelodysplastisches Syndrom wird ein Krankheitsbild beschrieben, welches ähnlich wie AML, durch eine fehlerhafte Entwicklung der Blutzellen gekennzeichnet ist. Auch hier sind eher ältere Menschen betroffen, die Diagnosestellung erfolgt meist in der siebten oder achten Lebensdekade.

Klinisch präsentiert sich ein MDS durch die Folgen eines Mangels oder einer Fehlfunktion reifer Blutzellen. Eine Anämie durch Erythrozytopenie weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 80-85% der Patienten auf, 40% leiden an einer Neutropenie mit Gefahr für Infektionen und 30-45% haben ein erhöhtes Risiko für Blutungen durch eine Thrombozytopenie (Steensma & John M Bennett 2006). Die Anämie mündet dabei oft in einer chronischen Abhängigkeit von Erythrozytentransfusionen, infolge derer eine Eisenüberladung entstehen kann mit möglichen schweren Schäden an Herz (Kardiomyopathie, Arrhythmien, Herzversagen),

Leber (Hepatomegalie, Zirrhose) und dem Pankreas (Diabetes mellitus) (Gattermann 2009).

Nach ihrer Ausprägung werden die myelodysplastischen Syndrome dabei in verschiedene Gruppen eingeteilt, entscheidend ist dabei der Anteil von Blasten im Knochenmark und deren Morphologie. Die French-American-British Gruppe erstellte folgende fünf Subtypen: refraktäre Anämie (RA), refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten (RAEB), refraktäre Anämie mit Blasten in Transformation (RAEB-T) und die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) (Bennett u. a. 1982). Auch diese Einteilung dient unter anderem der Prognoseeinschätzung.

Die derzeit einzige Möglichkeit ein MDS zu heilen ist die allogene KMT. Aufgrund des hohen Alters der Patienten und der häufig vorkommenden Komorbiditäten kommt eine konventionelle Chemotherapie für eine Vielzahl der Patienten oft nicht in Frage. Die Entwicklung der dosisreduzierten Konditionierungstherapie mit verringerter Toxizität bietet also gerade für MDS-Patienten eine gute Therapiemöglichkeit (Laport u. a. 2008). Abhängig von der Risikogruppe liegen die Heilungschancen bei 30-70% (Bartenstein & H Joachim Deeg 2010). Die Risikogruppe wird vor der Transplantation zur Prognoseeinschätzung nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) von Greenberg nach verschiedenen Faktoren bestimmt (z.B. Blastenanteil). Die Besonderheit bei MDS liegt darin, dass sich bei ca. einem Drittel der Patienten eine sekundäre akute myeloische Leukämie (sAML) entwickeln kann, daher werden AML und MDS in Studien oft gemeinsam untersucht. (Greenberg u. a. 1997)

## **1.2 Konditionierungstherapie**

Als Konditionierung bezeichnet man eine Chemotherapie oder eine Kombination aus Ganzkörperbestrahlung (TBI) und Chemotherapie vor der Knochenmarktransplantation. Diese Therapie soll folgende drei Ziele erreichen:

- a) Die Zerstörung von entarteten und dysfunktionalen Zellen, auch bezeichnet als antileukämischer Effekt (McCarty 2004)

- b) Eine Myeloablation, d.h. eine Abtragung des vorhandenen Knochenmarks um ein Anwachsen der transplantierten Knochenmarkzellen zu ermöglichen
- c) Die Suppression des Immunsystems für das Anwachsen der transplantierten Zellen ohne eine Abstoßungsreaktion (Schaefer, D. W. Beelen, u. a. 1996)

### **1.2.1 Hochdosis-Konditionierung**

Die Hochdosis-Konditionierung verfolgt die bereits genannten drei Ziele der Immunsuppression, die antileukämische Aktivität und die Myeloablation. Bei einer TBI-basierten Konditionierung wird meistens eine Bestrahlung mit 8-14,5 Gy plus Cyclophosphamid (120-200 mg/kgKG) verwendet. Ist es hingegen eine reine Chemotherapie, so werden beispielsweise Busulfan (14-16 mg/kgKG) und Cyclophosphamid (120-200 mg/kgKG) verabreicht (Demirer u. a. 1996). Auch andere Chemotherapeutika und Zytostatika, wie z.B. Treosulfan (36-42 mg/kgKG) sind möglich (Greystoke u. a. 2008). Aufgrund der hohen Dosen ist diese Art der Konditionierung für die Patienten äußerst belastend, da die Zytostatika nicht rein selektiv auf Tumorzellen bzw. dysfunktionale Zellen wirken. Die daraus entstehende Panzytopenie und somit die Schwächung des Immunsystems ist einerseits beabsichtigt, birgt aber andererseits ein hohes Risiko an Komplikationen wie z.B. Infektionen. Vor allem ältere Patienten mit Komorbidität sind dadurch für die Hochdosis-Therapie oft nicht geeignet.

### **1.2.2 Dosisreduzierte Konditionierung**

Bei der dosisreduzierten Konditionierung (Mini-Transplantation) verzichtet man auf den myeloablativen Effekt, weshalb sie auch als non-myeloablative Konditionierung bezeichnet wird. Der antileukämische Effekt und die Immunsuppression bleiben aber erhalten. Die dosisreduzierte Konditionierung bietet also gerade für ältere Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für ein Hochdosis-Regime nicht infrage kommen, eine gut verträgliche Alternative (Forman 2009). Als Medikamente kommen bei einem dosisreduzierten Regime z.B. Busulfan mit 8 mg/kgKG (S Slavin u. a. 1998) oder Treosulfan mit 30 mg/kgKG (A Shimoni, N Kröger, u. a. 2005) zur Anwendung.

Sowohl Treosulfan als auch Busulfan werden dabei mit Fludarabin (150-180 mg/kgKG) kombiniert (Resnick u. a. 2008).

Busulfan ist chemisch gesehen ein Sulfonsäureester. Bei den Zytostatika zählt es in die Untergruppe der Alkylantien. Der zytotoxische Effekt macht sich während der DNS-Synthese in der Replikationsphase bemerkbar (Karow & Lang-Roth 2010). Busulfan wurde zuerst bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie eingesetzt, später dann auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen im Rahmen einer Knochenmarktransplantation (Tutschka u. a. 1987). Als wichtigste Wirkung ist die Knochenmarktoxizität zu nennen mit Leukopenie, Anämie und Thrombopenie, sowie eventuell daraus resultierenden Infektionen. Als unerwünschte Arzneimittelwirkung können folgende Komplikationen auftreten: cerebrale Krampfanfälle (D W Beelen u. a. 1989), Venenverschlusskrankheit der Leber (Bearman 1995), Lungenfibrose („Busulfan-Lunge“) (Brynes u. a. 1973), Embryotoxizität, Mutagenität, Karzinogenität, Amenorrhoe und Azoospermie (HEMSWORTH & JACKSON 1963).

Treosulfan ist ebenso wie Busulfan ein Alkylans. Es wurde ursprünglich zur Behandlung von Ovarial-Karzinomen und anderen soliden Tumoren eingesetzt (Hilger u. a. 1998). Auch Treosulfan schädigt die DNS und ist knochenmarktoxisch. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hauterscheinungen (Bronzefärbung, Urtikaria), Haarausfall, Lungenfibrose, sowie Übelkeit und Erbrechen (Burgis 2008).

### **1.2.3 Toxizität der Konditionierung**

Wie bereits erwähnt richten sich die Medikamente der Konditionierungstherapie nicht selektiv nur gegen die entarteten Zellen, sondern schaden auch anderen Zellen des menschlichen Organismus. Diese unerwünschten Nebenwirkungen sind, je nach verabreichtem Medikament, unterschiedlich stark an den einzelnen Organsystemen. Je nach Zeitpunkt des Auftretens dieser Nebenwirkungen spricht man von Früh- oder Spättoxizität, wobei die Grenze bei Tag +100 nach der KMT liegt. Die Frühtoxizität äußert sich, oft schon während der Therapie, als allergische Reaktionen, Übelkeit, Erbrechen und bei TBI auch als Parotitis. Später können Alopezie, hämorrhagische Zystitis, Mukositis, Pneumonie, Hautpigmentationen, Herz- und Nierenversagen und die

Venenverschlusskrankheit der Leber auftreten (Stiff 2001; Atkinson u. a. 1987). Als Spätfolgen der Konditionierung sind bekannt: sekundäre Malignome, Infertilität, bei Kindern verzögerte Pubertät und Wachstumshemmung und bei TBI insbesondere Hypothyreoidismus, Keratitis und Katarakt (Michel u. a. 1997; O. Thomas u. a. 2001). Das Ausmaß der toxischen Schäden auf ein Organ wird nach der Bearman-Klassifikation in vier Schweregraden angegeben, wobei Grad 4 für alle Organsysteme als letale Toxizität definiert ist (Bearman u. a. 1988).

### **1.3 HLA- und AB0-Kompatibilität**

Das humane Leukozyten-Antigen (HLA) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 bestimmt die immunologische Identität eines Menschen und wird auch als Haupthistokompatibilitäts-Komplex bezeichnet. Der HLA-Komplex gliedert sich in die Hauptgruppen HLA-A, -B, -DRB1 und -DQB1. Ist der Spender in einem dieser Anteile nicht mit dem Patienten identisch, so spricht man von einem HLA-Mismatch bzw. von einer nicht-gematchten Transplantation. Die Patienten mit einer Mismatch-Transplantation zeigen häufiger Transplantatversagen (Graft failure), weisen eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen auf und haben eine erhöhte Inzidenz der GvHD mit schwererem Verlauf (Argüello u. a. 1998). Daher wird der HLA-Komplex vor der Transplantation bei dem Patienten untersucht und nach einem möglichst passenden Spender gesucht. Am besten geeignet sind HLA-identische Geschwister, die jedoch nur in ca. 30% der Fälle vorhanden sind. Daher wird außer im familiären Umfeld parallel im Spenderregister nach einem alternativen Spender gesucht. Infrage kommen HLA-kompatible Fremdspender, HLA-identische oder teil-identische Familienspender, Nabelschnurblut-Transplantation oder eine haplo-identische Transplantation (D. I. Marks, Aversa, u. a. 2006).

Beim Menschen gibt es nach dem AB0-System die Blutgruppen A, B, AB und 0. In Deutschland sind die Gruppen A mit ca. 43% und 0 mit ca. 41% am häufigsten vertreten, gefolgt von B mit ca. 11% und AB mit ca. 5%. Für eine Knochenmarktransplantation ist eine unterschiedliche Blutgruppe zwischen Empfänger und Spender kein grundsätzliches Hindernis, da man zur Verhinderung von hämolytischen Komplikationen vor der Transplantation die Erythrozyten aus dem

Transplantat entfernen oder einen Plasmaaustausch vornehmen kann. Seebach et al. entwickelten eine Übersicht von den bekannten Risiken und Komplikationen eines Mismatches der Blutgruppe (Jörg D Seebach u. a. 2005).

**Tabelle 1.1:** Mögliche Komplikationen bei AB0-Mismatch

| <b>AB0-Mismatch</b> | <b>Spender</b> | <b>Empfänger</b> | <b>Komplikationen</b>  |
|---------------------|----------------|------------------|--|
| Minor               | 0              | A, B oder AB     | Hämolyse   |
|                     | A, B           | AB               | Erhöhtes Risiko für GvHD   |
| Major               | A, B oder AB   | 0                | Pure-Red-Cell-Aplasia  |
|                     | AB             | A, B             | Langsameres Engraftment und erhöhtes Risiko für GvHD               |
| Bidirektional       | A              | B                | Hämolyse und Pure-Red-Cell-Aplasia                                 |
|                     | B              | A                | Reduziertes OS, langsames Engraftment und erhöhtes Risiko für GvHD |

Abkürzungen: GvHD Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (Graft-versus-Host Disease); OS Gesamtüberleben (Overall Survival)

#### **1.4 Engraftment und Transplantatversagen**

In den ersten Tagen nach der KMT befinden sich fast alle Patienten in der Aplasie, einem Zustand mit  $<1,0/\text{nl}$  Leukozyten im peripheren Blut, hervorgerufen durch die Konditionierungstherapie. Nach 12-16 Tagen wird bei allogenen Knochenmarktransplantationen in den meisten Fällen ein Engraftment (Anwachsen des Transplantats) erreicht (Nicolaus Kröger & Axel R. Zander 2004). Bei neutrophilen Granulozyten, einer Subpopulation der Leukozyten, gilt als Engraftment, wenn ein Wert von mehr als  $1,0/\text{nl}$  an mindestens drei aufeinander folgenden Tagen erreicht wurde. Für die Thrombozyten gibt es eine Unterteilung in frühes Engraftment mit mehr als  $20/\text{nl}$  und ein spätes Engraftment mit mehr als  $50/\text{nl}$ . Diese Werte müssen ohne Blutersatzpräparate gehalten werden.

Von einem primären Transplantatversagen (Graft failure) spricht man, wenn bei den Neutrophilen bis zu Tag 28 nicht mindestens  $500/\mu\text{l}$  erreicht wurden. Das Transplantat ist dann nicht im Knochenmark des Empfängers angewachsen. Bei Nabelschnurblut als Quelle für die Stammzellen verlängert sich der Zeitraum auf 42 Tage.

Das sekundäre Transplantatversagen beschreibt ein Absinken der Neutrophilen auf  $< 500/\text{ml}$  nach einem bereits stattgefundenen Engraftment (Rondón u. a. 2008).

## **1.5 Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit**

Die Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit ist eine immunologische Abwehrreaktion, vermittelt durch reife T-Lymphozyten des Transplantats (Graft) gegen das Gewebe des Empfängers (Host) (Pidala & Claudio Anasetti 2010). Es handelt sich um eine der Hauptkomplikationen nach KMT, welche aufgrund der hohen Mortalität mit bis zu 50 % sehr gefürchtet ist. Zur Verhinderung einer GvHD wird als Prophylaxe meistens das Zytostatikum Methotrexat (MTX) in Kombination mit dem Immunsuppressiva Ciclosporin A (CSA) verabreicht (Ancín u. a. 2001). Das Nebenwirkungsprofil von MTX richtet sich gegen Leber, Niere und Mukosa. CSA weist hauptsächlich Nieren- und ZNS-Toxizität auf, sowie gastrointestinale Nebenwirkungen. Daher ist bei erhöhten Kreatinin- und Bilirubin-Werten eine Dosisanpassung notwendig. Zusätzlich werden als Prophylaxe Immunglobuline, Antibiotika (z.B. Metronidazol) und bei Fremdspender-Transplantationen auch ATG gegeben. Bei klinischen Anzeichen für eine GvHD kann die Diagnose durch Probeexzisionen mit Histologie oder Sonographie der befallenen Organe gesichert werden.

### **1.5.1 Akute GvHD**

Von der akuten Form werden typischerweise Haut (Dermatitis), Leber (Hepatopathie) und Darm (Gastroenteritis) befallen. Definitionsgemäß tritt die akute GvHD innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation auf, meistens zwischen Tag 30 und 40 (Klingeblie & Schlegel 1998). Nach den Glucksberg-Seattle-Kriterien umfasst das Staging (klinische Stadieneinteilung) für jedes Organ vier Schweregrade. Der Gesamtgrad der akuten GvHD wird mit dem Overall Grading (klinische Schweregrade) in die Schweregrade 0 bis 4 beschrieben (R Martino, Romero, u. a. 1999).

Außer einer HLA-Inkompatibilität konnten für die akute Form der GvHD schon viele Merkmale als begünstigend bewiesen werden: eine hohe Dosis bei Ganzkörperbestrahlung, eine niedrige Dosis der GvHD-Prophylaxe, unterschiedliches Geschlecht (vor allem bei weiblichem Spender für männlichen Empfänger) und ein

Patientenalter über 40 Jahre (Nash, Pepe, u. a. 1992). Bross et al. fanden außerdem die Diagnose (akute Leukämien) als relevantes Merkmal sowie ein höheres Alter (Bross u. a. 1984). Bezüglich des Transplantats selbst konnte ein CD34<sup>+</sup>-Zellgehalt von unter  $8,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  als prädisponierend für eine aGvHD bewiesen werden (Przepiorka u. a. 1999). Bei der Therapie der akuten GvHD gelten Kortikosteroide als Mittel der ersten Wahl (Paul J Martin u. a. 2009).

### **1.5.2 Chronische GvHD**

Die cGvHD tritt üblicherweise erst drei Monate nach der Transplantation auf (Marco Mielcarek u. a. 2003), seltener kann sie schon ab Tag +50 manifest werden. Das Grading der chronischen GvHD unterscheidet eine limitierte Form und eine extensive Form (Shulman, Sullivan, u. a. 1980), wobei die extensive Form mit Multiorganbefall eine besonders schlechte Prognose hat. Die Inzidenz der chronischen GvHD liegt bei ca. 30-60%.

Mögliche Organmanifestationen der cGvHD sind die Haut mit Veränderungen ähnlich einem Lichen planus (Knötchenflechte) oder einer Sklerodermie (Bindegewebsveränderungen) (Neid u. a. 2009), die orale Mucosa mit Trockenheit und Ulcera (R. Nagler u. a. 1996), die Augen mit Trockenheit und Konjunktivitis (Graze & R P Gale 1979), der Gastrointestinal-Trakt, z.B. mit Diarrhoe und Cholestase der Leber (Hidaka u. a. 2010) und die Lunge mit Bronchiolitis obliterans (Ratanatharathorn, Ayash, u. a. 2001).

Auch für die cGvHD wurden außer der HLA-Inkompatibilität Risikofaktoren erforscht. Am bedeutsamsten ist eine vorangegangene akute GvHD, gefolgt von höherem Patientenalter und Geschlechtsunterschied (weiblicher Spender für männlichen Empfänger) (Atkinson u. a. 1990), sowie die Diagnose (chronische Leukämien) (Carlens, O Ringdén, u. a. 1998) und im Unterschied zur aGvHD eine erhöhte CD34<sup>+</sup>-Zelldosis (über  $8 \times 10^6/\text{kgKG}$ ) (M Mohty, K Bilger, u. a. 2003; J. M. Zaucha u. a. 2001). Ob sich die Risikofaktoren für eine akute oder chronische GvHD unter Dosisreduktion des Konditionierungsregimes verändern ist noch nicht ausreichend erforscht. Eine Behandlung der limitierten Form der cGvHD ist meistens nicht notwendig. Bei

schweren Fällen der chronischen GvHD werden Kortikosteroide und CSA gegeben und ausgeprägte Hautbeteiligungen können mit UV-Licht bestrahlt werden.

## **1.6 Andere Komplikationen nach KMT**

Vor allem in der frühen Posttransplantationsphase sind die Patienten besonders anfällig für Infektionen. Ursächlich für diese Prädisposition ist einerseits die schwere Funktionseinschränkung der Barrierefunktion der Haut und Schleimhäute (z.B. durch toxische Läsionen oder durch Venenverweilkatheter), sowie andererseits die starke Granulozytopenie und die damit einhergehende Immunschwäche (Karp u. a. 1991).

Eine besondere Rolle nimmt die Infektion mit Cytomegalie-Virus (CMV) ein, da sie mit bis zu 85% eine sehr hohe Sterblichkeitsrate aufweist (Krowka u. a. 1985). Sie manifestiert sich meistens in der 6. bis 12. Woche nach der KMT als Pneumonie. Eine Möglichkeit für die Infektion ist die unter der Immunsuppression bei ca. 70% der CMV-seropositiven Patienten auftretende Re-Infektion latenter endogener Cytomegalie-Viren. Die andere Variante tritt in ca. 36% als Neu-Infektion bei seronegativen Patienten auf, die Knochenmark oder Blutprodukte von seropositiven Spendern empfangen haben. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer (Re-)Infektion mit CMV gelten ein hohes Alter, eine vorangegangene Ganzkörperbestrahlung, eine akute schwere GvHD, eine T-Zelldepletion, eine hohe CMV-Virämie und generell ein CMV-seropositiver Empfänger (Soubani u. a. 1996). Durch die Einführung einer prophylaktischen Therapie mit Virostatika (z.B. Ganciclovir oder Aciclovir) konnte die Inzidenz der CMV-(Re-)Infektionen erfolgreich gesenkt werden und das Gesamtüberleben dadurch gesteigert werden (T. Mori & Kato 2010). Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Ganciclovir bereits beim ersten laborchemischen Nachweis von CMV ohne klinische Manifestation die Inzidenz einer CMV-Pneumonie senkt und das Gesamtüberleben steigert (Goodrich u. a. 1991; Schmidt u. a. 1991).

Außerdem kommen oft Infektionen mit Herpes-simplex-Virus oder Varizella-Zoster-Virus vor (Styczynski u. a. 2009). (Re-)Infektionen mit Herpes-simplex-Virus treten gehäuft um den 8. Tag nach der KMT auf, besonders häufig in der neutropenischen Phase kurz vor dem Engraftment. In dieser Zeit verabreicht man prophylaktisch

Aciclovir. (Re-)Infektionen mit Varizella-Zoster-Virus hingegen manifestieren sich erst später, meistens im 5. Monat nach der Transplantation. Betroffen sind bei allogener KMT ca. 18-52 % der Patienten. Bei Varizellen drohen Komplikationen wie z.B. bakterielle Superinfektion, Narbenbildung und posthepatische Neuralgie. Die Prophylaxe besteht aus einer oralen Aciclovir-Behandlung für 6 Monate ab der Transplantation (Steer u. a. 2000).

Bakterielle Infektionen stammen sowohl aus dem gram-positiven, als auch aus dem gram-negativen Bereich. Besonders häufig als Erreger sind koagulase-negative Staphylokokken (Ortega u. a. 2005). *Staphylococcus epidermidis* ist mit seiner Fähigkeit einen Biofilm an einliegenden Fremdkörpern zu bilden, der Haupterreger von katheter-assoziierten Infektionen (Rohde u. a. 2004). Die antibakterielle Prophylaxe kann aus Vancomycin bestehen (Arns da Cunha u. a. 1998) oder aus Fluorchinolone (Castagnola & Faraci 2009). Bei einigen Patienten kann sich jedoch trotz dieser Prophylaxe im schlimmsten Falle eine Sepsis entwickeln, also eine komplexe systemische Entzündungsreaktion mit akuter Bedrohung der Vitalfunktionen (Holler u. a. 2009).

Neben den Viren und Bakterien sind auch Pilze ein oft auftretendes Problem nach Knochenmarktransplantationen. Die Inzidenz von invasiven Pilzinfektionen nach allogener KMT liegt bei 19-32 %. Als Risikofaktoren gelten Schleimhautverletzungen, länger andauernde Neutropenie, gestörte zellvermittelte Immunität und das Vorhandensein einer akuten oder chronischen GvHD (Gergis u. a. 2010). Die am meisten nachgewiesenen Pilze gehören zu den *Candida*- und *Aspergillus*-Spezies (D. T. Wilson, Drew, u. a. 2009). Klinisch manifestieren sich diese beiden Pilzarten oft als Pneumonie (Pagano u. a. 2006). Der Goldstandard für die primäre antimykotische Prophylaxe ist Fluconazol (McCoy u. a. 2009).

Eine weitere wichtige Komplikation ist das Fieber unbekannter Ursache (FUO, fever of unknown origin). Erstmals definiert wurde FUO als Fieber über 38,0°C für länger als 3 Wochen, bei dem nach einer Woche stationärem Aufenthalt keine Ursache gefunden werden kann. Später wurde eine Unterteilung in klassisches, neutropenisches, nosokomiales und HIV-assoziiertes FUO entwickelt (Meller u. a. 2007). Bei den

Patienten nach Knochenmarktransplantation tritt in der Phase der Aplasie das neutropenische FUIO meistens bei Werten von weniger als 500 neutrophilen Granulozyten/mm<sup>3</sup> auf.

Die Venenverschlusskrankheit (VOD, Veno-occlusive-Disease) ist eine häufige Komplikation nach myeloablativer Konditionierung und hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit oft ernsthaftem Verlauf (V T Ho u. a. 2008). Es handelt sich dabei um einen Verschluss der Lebervenen mit bisher noch nicht gänzlich geklärtem Entstehungsmechanismus (Bearman 2000). Die typischen Symptome der VOD sind Gewichtszunahme aufgrund von Aszites, schmerzhafte Hepatomegalie und Ikterus (Matsumoto u. a. 2009). Die Einteilung erfolgt anhand der Seattle-Kriterien (McDonald u. a. 1993).

Fast alle Patienten benötigen in der aplastischen Phase Blutzellersatz. Thrombozytenkonzentrate (TKZ) werden üblicherweise bei Werten unter  $20 \times 10^9/l$  verabreicht. Bei den Erythrozytenkonzentraten (EKZ) ist der Hämoglobin-Wert im peripheren Blut entscheidend. Bei einem Wert von  $< 8 \text{ g/dl}$  wird in der Regel transfundiert, bei älteren Patienten mit kardialen Nebenerkrankungen eventuell sogar schon früher. Beide Blutprodukte werden von immunologisch identischen Spendern gestellt. Um eine transfusions-assoziierte akute GvHD zu verhindern, werden die Blutprodukte vorher mit 15-25 Gy bestrahlt (Schaefer, D. W. Beelen, u. a. 1996).

G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) ist ein Wachstumsfaktor für die Hämatopoese. Normalerweise wird dieses körpereigene Glykoprotein bei Entzündungen ausgeschüttet, um die Reifung der neutrophilen Granulozyten zu stimulieren und damit die Bekämpfung der Infektion zu verbessern (Joshita u. a. 2010). Im Rahmen einer KMT wird G-CSF meist prophylaktisch verabreicht um ein schnelleres Engraftment und eine kürzere Aplasiephase zu erreichen (T R Klumpp u. a. 1995). Die Sterblichkeit und die damit verbundenen Komplikationen werden deutlich minimiert (Trivedi u. a. 2009).

## **2 Fragestellung der Studie**

Bei der allogenen Knochenmarktransplantation besteht grundsätzlich das Problem, dass eine starke immunsuppressive Vorbehandlung zwar die Abstoßungsrate vermindert, aber eine hohe Toxizität und viele Nebenwirkungen aufweist. Durch die dosisreduzierte Konditionierung wird versucht, die Komplikationen für den Patienten zu minimieren und trotzdem eine Graft-versus-Host-Reaktion zu verhindern.

In dieser retrospektiven statistischen Studie wurde untersucht, wie sich die Dosisreduktion von dem neueren Treosulfan und dem bewährten Busulfan bei erwachsenen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom mit Familien- und Fremdspendern auswirkt.

Als Maß für die Qualität der Therapie richteten wir unser Hauptaugenmerk auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, die Rezidivwahrscheinlichkeit und die therapiebedingte Mortalität. Weiterhin sollte untersucht werden, welche Merkmale das Ergebnis beeinflussen, sowohl bei Merkmalen der Patienten, der Spender und auch der Transplantation selbst. Schließlich wurde ebenfalls analysiert, in wie weit Komplikationen auftraten wie z.B. Graft-versus-Host-Reaktionen, Infektionen oder Toxizität der Konditionierung.

Das Ziel dieser Arbeit sollten, neben dem Vergleich von Treosulfan und Busulfan unter Dosisreduktion, im besten Falle neue Erkenntnisse über Modifikationsmöglichkeiten im Rahmen einer allogenen KMT sein, die ein besseres Outcome für den Patienten bewirken.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patienteneinschluss**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahren, die zwischen dem 16.04.1999 und dem 24.03.2009 am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten hatten und als Hauptdiagnose entweder eine akute myeloische Leukämie oder ein myelodysplastisches Syndrom vorweisen konnten. Weiterhin war als Konditionierung Busulfan und Fludarabin (BuFlu) oder Treosulfan und Fludarabin (TreoFlu) mit reduzierter Dosis Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Weitere Ausschlusskriterien bezüglich Geschlecht, Spenderart, Krankheitsstatus oder Vortherapie gab es nicht.

### **3.2 Untersuchungszeitraum**

Der Untersuchungszeitraum begann mit der ersten Transplantation am 16.04.1999 und endete mit dem zuletzt erhobenen Datum der Nachuntersuchung am 24.07.2009. Bei vorher verstorbenen Patienten endete der Zeitraum mit dem Todestag.

### **3.3 Patientencharakteristik**

Insgesamt wurden in die Studie 71 Patienten aufgenommen, von denen 38 in der BuFlu-Gruppe (53,5%) und 33 in der TreoFlu-Gruppe (46,5%) waren.

#### **3.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung**

Von den 71 untersuchten Patienten waren 30 weiblichen Geschlechts (42,3%) und 41 männlichen Geschlechts (57,7%). In der BuFlu-Gruppe gab es mit 25 Männern (65,8%) fast doppelt so viele wie Frauen (13 Patientinnen, 34,2%). Die TreoFlu-Gruppe war mit 17 Frauen (51,5%) zu 16 Männern (48,5%) im Geschlechterverhältnis annähernd ausgeglichen. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug im Gesamtkollektiv 59 Jahre, wobei der jüngste Patient 20 Jahre alt war und der Älteste 71 Jahre. Im Gruppenvergleich waren in der TreoFlu-Gruppe mit 62 Jahren im Median etwas ältere Patienten vertreten, als in der BuFlu-Gruppe mit im Median 58 Jahren.

**Tabelle 3.1:** Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

| <b>Merkmal</b>    | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Geschlecht</b> |                             |                             |                               |
| Weiblich          | n = 30 (42,3%)              | n = 13 (34,2%)              | n = 17 (51,5%)                |
| Männlich          | n = 41 (57,7%)              | n = 25 (65,8%)              | n = 16 (48,5%)                |
| <b>Alter</b>      |                             |                             |                               |
| Median            | 59,3 Jahre                  | 57,7 Jahre                  | 62,0 Jahre                    |
| Minimum           | 20,7 Jahre                  | 37,8 Jahre                  | 20,7 Jahre                    |
| Maximum           | 70,5 Jahre                  | 68,1 Jahre                  | 70,5 Jahre                    |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

### 3.3.2 Grunderkrankung, Zytogenetik und Vortherapie

Die Indikation für die KMT wurde in 45 Fällen (63,4%) aufgrund einer AML gestellt und bei 26 Patienten (36,6%) wegen einem MDS. In der BuFlu-Gruppe war das Verhältnis mit 21 AML-Patienten (55,3%) zu 17 MDS-Patienten (44,7%) relativ ausgeglichen. Bei der TreoFlu-Gruppe hingegen waren mit 24 Personen (72,7%) deutlich mehr AML-Patienten vertreten, im Gegensatz zu nur neun Patienten mit MDS (27,3%). In der genaueren Betrachtung lässt sich erkennen, dass bei der AML mit 34 Patienten (47,9%) überwiegend sekundäre AML vertreten war, beim MDS jedoch mehr primäre Erkrankungen mit 18 Patienten (25,4%).

**Tabelle 3.2:** Verteilung der Diagnosen, Unterteilung in primäre und sekundäre Erkrankungen

| <b>Merkmal</b>             | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Diagnose</b>            |                             |                             |                               |
| AML gesamt                 | n = 45 (63,4%)              | n = 21 (55,3%)              | n = 24 (72,7%)                |
| MDS gesamt                 | n = 26 (36,6%)              | n = 17 (44,7%)              | n = 9 (27,3%)                 |
| <b>Prim./Sek. Diagnose</b> |                             |                             |                               |
| Primäre AML                | n = 11 (15,5%)              | n = 5 (13,2%)               | n = 6 (18,2%)                 |
| Primäres MDS               | n = 18 (25,4%)              | n = 11 (28,9%)              | n = 7 (21,2%)                 |
| Sekundäre AML              | n = 34 (47,9%)              | n = 16 (42,1%)              | n = 18 (54,5%)                |
| Sekundäres MDS             | n = 8 (11,3%)               | n = 6 (15,8%)               | n = 2 (6,1%)                  |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; Prim. primär; Sek. sekundär

Bei 62 Patienten konnte der zytogenetische Status vor der Transplantation ermittelt werden. Für den Karyotyp gilt dabei folgende Einteilung:

**Tabelle 3.3:** Einteilung der Karyotypen in Risikogruppen

| Risikogruppe        | Karyotyp  |
|---------------------|---|
| Good/normal         | Normal oder -Y oder del(5q) oder del(20q)                     |
| Intermediate/andere | Alle anderen Anomalien  |
| Poor/komplex        | Komplex = mehr als 3 Anomalien oder Anomalien auf Chromosom 7 |

34 Patienten (54,8%) hatten einen normalen Karyotyp, 12 Patienten (19,4%) wiesen andere Abnormitäten (intermediate) auf und 16 Patienten (25,8%) hatten einen komplexen Status mit entweder mehr als drei Anomalien oder Anomalien auf Chromosom 7. Der Anteil an normalem Status war in beiden Gruppen relativ gleich verteilt. In der BuFlu-Gruppe waren allerdings mehr Patienten mit komplexem Status und in der TreoFlu-Gruppe mehr mit anderen Abnormitäten.

**Tabelle 3.4:** Verteilung des zytogenetischen Status

| Zytogenetik         | Gesamt n = 62 (100%) | BuFlu n = 32 (51,6%) | TreoFlu n = 30 (48,4%) |
|---------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| good/normal         | n = 34 (54,8%)       | n = 16 (50,0%)       | n = 18 (60,0%)         |
| intermediate/andere | n = 12 (19,4%)       | n = 5 (15,6%)        | n = 7 (23,3%)          |
| poor/komplex        | n = 16 (25,8%)       | n = 11 (34,4%)       | n = 5 (16,7%)          |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Bei den MDS-Patienten wurde außerdem zusätzlich das International Prognostic Scoring System (IPSS) nach Greenberg angewandt:

**Tabelle 3.5:** International Prognostic Scoring System nach Greenberg

| Punktwert    | 0             | 0,5            | 1,0  | 1,5     | 2,0     |
|--------------|---------------|----------------|------|---------|---------|
| Blasten (KM) | <5 %          | 5-10 %         | -    | 11-20 % | 21-30 % |
| Karyotyp     | good          | intermediate   | poor | -       | -       |
| Zytopenie    | 0/1 Zellreihe | 2/3 Zellreihen | -    | -       | -       |

Abkürzungen: KM Knochenmark

Die Diagnose einer Zytopenie wird laborchemisch mit einer Analyse des peripheren Blutes gestellt. Bei den neutrophilen Granulozyten und den Thrombozyten wird deren Anteil quantitativ bestimmt. Bei der roten Zellreihe mit den Erythrozyten benutzt man den Hämoglobin-Wert als Maß. Es gelten dabei folgende Grenzwerte:

**Tabelle 3.6:** Grenzwerte für Zytopenie der Zellreihen

| Zytopenie    | Grenzwerte         |
|--------------|--------------------|
| Neutrophile  | < 1800/ $\mu$ l    |
| Thrombozyten | < 100.000/ $\mu$ l |
| Hämoglobin   | < 10g/dl           |

Abkürzungen:  $\mu$ l Mikroliter; g Gramm; dl Deziliter

Je nach erreichtem Punktwert ergibt sich dann die Risikogruppe für den Patienten:

**Tabelle 3.7:** Einteilung der Risikogruppen nach Gesamtpunkten gemäß IPSS

| Risikogruppe | Low | INT-1   | INT-2   | High |
|--------------|-----|---------|---------|------|
| Score gesamt | 0   | 0,5-1,0 | 1,5-2,0 | >2,5 |

Abkürzungen: IPSS International Prognostic Scoring System; INT mittlerer Risikobereich (intermediate)

Bei den 26 MDS-Patienten hatten zwei Personen (7,7%) einen Low-Score, 13 Personen (50%) einen INT1-Score, sieben Patienten (26,9%) einen INT2-Score und vier Personen (15,4%) einen High-Score. Der größte Unterschied zwischen der BuFlu- und der TreoFlu-Gruppe lag darin, dass insgesamt mehr Patienten mit MDS in der BuFlu-Gruppe vertreten waren (65,4%). Der überwiegende Anteil der Patienten erreichte einen Intermediate-Score (76,5%). Bei der TreoFlu-Gruppe gab es keinen Low-Score. Auch hier hatten die meisten Patienten einen Intermediate-Score (77,8%).

**Tabelle 3.8:** Verteilung der Risikogruppen nach IPSS

| <b>IPSS-Score</b> | <b>Gesamt n = 26 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 17 (65,4%)</b> | <b>TreoFlu n = 9 (34,6%)</b> |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Low               | n = 2 (7,7%)                | n = 2 (11,8%)               | n = 0 (0,0%)                 |
| INT 1             | n = 13 (50,0%)              | n = 8 (47,1%)               | n = 5 (55,6%)                |
| INT 2             | n = 7 (26,9%)               | n = 5 (29,4%)               | n = 2 (22,2%)                |
| High              | n = 4 (15,4%)               | n = 2 (11,8%)               | n = 2 (22,2%)                |

Abkürzungen: IPSS International Prognostic Scoring System; n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; INT mittlerer Risikobereich (intermediate)

Bei dem überwiegendem Teil der Patienten war die untersuchte allogene Knochenmarktransplantation auch die erste Transplantation des Patienten (88,7%). Bei acht Patienten (11,3%) hingegen war es im Krankheitsverlauf die zweite Transplantation. Die erste Behandlung konnte aufgrund einer Hochdosis-Konditionierung nicht verwendet werden. Zwischen den beiden Konditionierungs-Gruppen bestand bei der Verteilung der Vor-Transplantationen kein wesentlicher Unterschied (86,8% bei BuFlu und 90,9% bei TreoFlu ohne vorherige Transplantation). Bezüglich der übrigen Vorbehandlung hatte die Hälfte unserer Patienten (50,7%) nur eine Chemotherapie erhalten. Allerdings bekamen 22,5% der Empfänger zusätzlich noch eine andere Therapie, z.B. Blutzellersatz-Konzentrate (vor allem die MDS-Patienten) oder eine Ganzkörperbestrahlung. 15,5% unserer Patienten erhielten ausschließlich andere Therapien ohne Chemotherapie und 11,3% hatten gar keine Vorbehandlung. Bei der Treosulfan-Gruppe gab es etwas mehr Patienten, die nur eine Chemotherapie erhalten hatten (54,5% im Vergleich zu 47,4% bei BuFlu) und ungefähr doppelt so viele Patienten mit anderer Therapie ohne Chemotherapie (21,2% im Vergleich zu 10,5% bei BuFlu). In der Busulfan-Gruppe überwog der Anteil an nicht vorbehandelten Patienten mit 15,8% zu 6,1% bei TreoFlu, ebenso wie die Patienten mit Chemotherapie und Zusatztherapie (26,3% zu 18,2% bei TreoFlu).

**Tabelle 3.9:** Verteilung der vorangegangenen Therapien der Patienten

| <b>Merkmal</b>      | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Vor-KMT</b>      |                             |                             |                               |
| Keine               | n = 63 (88,7%)              | n = 33 (86,8%)              | n = 30 (90,9%)                |
| Eine                | n = 6 (8,5%)                | n = 3 (7,9%)                | n = 3 (9,1%)                  |
| Zwei                | n = 2 (2,8%)                | n = 2 (5,3%)                | n = 0 (0,0%)                  |
| <b>Vorthherapie</b> |                             |                             |                               |
| Keine               | n = 8 (11,3%)               | n = 6 (15,8%)               | n = 2 (6,1%)                  |
| Nur Chemo           | n = 36 (50,7%)              | n = 18 (47,4%)              | n = 18 (54,5%)                |
| Anderes plus Chemo  | n = 16 (22,5%)              | n = 10 (26,3%)              | n = 6 (18,2%)                 |
| Anderes ohne Chemo  | n = 11 (15,5%)              | n = 4 (10,5%)               | n = 7 (21,2%)                 |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Fast alle unserer Patienten (98,6%) bekamen vor der Transplantation STI 571, einen Signaltransduktionshemmer, der in Tumorzellen zur Wachstumshemmung und somit zum Zelltod führen soll.

**Tabelle 3.10:** Verteilung der Medikation mit Signaltransduktionsinhibitoren

| <b>STI-Gabe</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Ja              | n = 70 (98,6%)              | n = 38 (100%)               | n = 32 (97,0%)                |
| Nein            | n = 1 (1,4%)                | n = 0 (0,0%)                | n = 1 (3,0%)                  |

Abkürzungen: STI Signaltransduktionsinhibitor; n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

### 3.3.3 Andere Merkmale

Ebenso wie der HLA-Komplex wird vor der Knochenmarktransplantation auch die Blutgruppe bestimmt, unter anderem um benötigte Ersatzkonzentrate bestellen zu können. Am häufigsten hatten unsere Patienten die Blutgruppe 0 (45,1%) oder A mit 33,8%. Die Gruppen B und AB waren nur selten vertreten mit 14,1% und 7,0%. In der BuFlu-Gruppe waren mehr A (42,1%) und AB (10,5%) als in der TreoFlu-Gruppe (A mit 24,2% und AB mit nur 3,0%). Die TreoFlu-Gruppe beinhaltete mehr Patienten mit 0

(48,5% im Gegensatz zu 42,1%) und wesentlich mehr Blutgruppe B (24,2% im Vergleich zu 5,3%).

**Tabelle 3.11:** Verteilung der Blutgruppen der Patienten

| <b>Blutgruppe</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 0                 | n = 32 (45,1%)              | n = 16 (42,1%)              | n = 16 (48,5%)                |
| A                 | n = 24 (33,8%)              | n = 16 (42,1%)              | n = 8 (24,2%)                 |
| B                 | n = 10 (14,1%)              | n = 2 (5,3%)                | n = 8 (24,2%)                 |
| AB                | n = 5 (7,0%)                | n = 4 (10,5%)               | n = 1 (3,0%)                  |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Bei unseren Patienten wurde vor der Knochenmarktransplantation ebenfalls der Cytomegalie-Virus-Status untersucht. Ungefähr zwei Drittel waren positiv (66,2%) auf CMV und ein Drittel negativ (33,8%). Innerhalb der BuFlu-Gruppe war der Anteil der CMV-Positiven etwas höher (71,1% zu 60,6%).

**Tabelle 3.12:** Verteilung des CMV-Status der Patienten

| <b>CMV-Status</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Negativ           | n = 24 (33,8%)              | n = 11 (28,9%)              | n = 13 (39,4%)                |
| Positiv           | n = 47 (66,2%)              | n = 27 (71,1%)              | n = 20 (60,6%)                |

Abkürzungen: CMV Cytomegalie-Virus; n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Als letztes Merkmal wurde bei den Patienten vor der Knochenmarktransplantation festgestellt, ob eine Pilzinfektion bestanden hat und welches Organ betroffen war. Bei zwei Drittel der Patienten gab es vorher keine Pilzinfektion (66,2%). Die meisten Pilzinfektionen gab es in der Busulfan-Gruppe mit 42,1%, also etwa doppelt so viele wie in der TreoFlu-Gruppe (24,2%). Von den 24 Patienten mit Pilzinfektion hatten fast alle eine Pneumonie (91,7%). Jeweils ein Patient (4,2%) hatte nachgewiesen Candida im Stuhl oder eine Lebermykose. Auffallend ist allerdings, dass zwei Drittel (66,7%) der Pilzinfektionen in der Busulfan-Gruppe auftraten.

**Tabelle 3.13:** Verteilung von Pilzinfektionen mit betroffenen Organen

| <b>Pilzinfektion</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Nein                 | n = 47 (66,2%)              | n = 22 (57,9%)              | n = 25 (75,8%)                |
| Ja                   | n = 24 (33,8%)              | n = 16 (42,1%)              | n = 8 (24,2%)                 |
| <b>Organ</b>         | <b>Gesamt n = 24 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 16 (66,7%)</b> | <b>TreoFlu n = 8 (33,3%)</b>  |
| Lunge                | n = 22 (91,7%)              | n = 15 (93,8%)              | n = 7 (87,5%)                 |
| Stuhl                | n = 1 (4,2%)                | n = 0 (0,0%)                | n = 1 (12,5%)                 |
| Leber                | n = 1 (4,2%)                | n = 1 (6,3%)                | n = 0 (0,0%)                  |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

### 3.4 Spendercharakteristik

#### 3.4.1 Art des Spenders, Alters- und Geschlechtsverteilung

22 Patienten (31%) hatten einen Familienspender und 49 Patienten (69%) einen Fremdspender. In der TreoFlu-Gruppe waren mit 75,8% mehr Fremdspender als in der BuFlu-Gruppe mit 63,2%. Die Familienspender überwogen in der BuFlu-Gruppe mit 36,8% im Gegensatz zur TreoFlu-Gruppe mit nur 24,2%. Die Spender waren in zwei Drittel der Fälle Männer (67,6%) und nur in einem Drittel Frauen (32,4%). Der Männeranteil war in der BuFlu-Gruppe mit 71,1% etwas höher als in der TreoFlu-Gruppe mit 63,6%. Die Frauen waren in der TreoFlu-Gruppe mit 36,4% häufiger vertreten als in der BuFlu-Gruppe mit nur 28,9%.

**Tabelle 3.14:** Verteilung von Spenderart und Geschlecht der Spender

| <b>Merkmal</b>    | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Spenderart</b> |                             |                             |                               |
| Fremdspender      | n = 49 (69,0%)              | n = 24 (63,2%)              | n = 25 (75,8%)                |
| Familienspender   | n = 22 (31,0%)              | n = 14 (36,8%)              | n = 8 (24,2%)                 |
| <b>Geschlecht</b> |                             |                             |                               |
| Weiblich          | n = 23 (32,4%)              | n = 11 (28,9%)              | n = 12 (36,4%)                |
| Männlich          | n = 48 (67,6%)              | n = 27 (71,1%)              | n = 21 (63,6%)                |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

44 Patienten (62%) hatten einen geschlechtsgleichen Spender. Zehn männliche Patienten (14,1%) bekamen einen weiblichen Spender und 17 weibliche Patienten (23,9%) einen männlichen Spender. In der Busulfan-Gruppe gab es mit 50% mehr Männer mit männlichem Spender als in der TreoFlu-Gruppe mit 36,4%. In der TreoFlu-Gruppe waren mit 24,2% mehr weibliche Spender bei Frauen als in der BuFlu-Gruppe mit nur 13,2%. Für die gemischten Konstellationen gab es keine großen Unterschiede in den beiden Gruppen.

**Tabelle 3.15:** Verteilung der Geschlechterkonstellationen zwischen Patient und Spender

| <b>Konstellation</b>  | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Beide männlich        | n = 31 (43,7%)              | n = 19 (50,0%)              | n = 12 (36,4%)                |
| Spender ♀ / Patient ♂ | n = 10 (14,1%)              | n = 6 (15,8%)               | n = 4 (12,1%)                 |
| Spender ♂ / Patient ♀ | n = 17 (23,9%)              | n = 8 (21,1%)               | n = 9 (27,3%)                 |
| Beide weiblich        | n = 13 (18,3%)              | n = 5 (13,2%)               | n = 8 (24,2%)                 |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Das mediane Alter der Spender zum Zeitpunkt der Stammzellspende betrug im Gesamtkollektiv 45 Jahre, wobei der jüngste Spender 20 Jahre alt war und der Älteste 78 Jahre. Zwischen der BuFlu- und der TreoFlu-Gruppe bestand kein wesentlicher Unterschied bezüglich des Spenderalters.

**Tabelle 3.16:** Altersverteilung der Spender

| <b>Alter</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Median       | 45,0 Jahre                  | 45,0 Jahre                  | 44,0 Jahre                    |
| Minimum      | 20,0 Jahre                  | 20,0 Jahre                  | 20,0 Jahre                    |
| Maximum      | 78,0 Jahre                  | 66,0 Jahre                  | 78,0 Jahre                    |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

### 3.4.2 Kompatibilität im Humanen Leukozyten-Antigen

In dieser Studie konnten 50 Patienten (70,4%) mit einem Spender versorgt werden der identisch war in Bezug auf das humane Leukozyten-Antigen (HLA). Die restlichen 21 Patienten (29,6%) wurden mit einem partiell HLA-identischen Stammzell-Transplantat versorgt. In der TreoFlu-Gruppe waren mit 75,8% etwas mehr Patienten ohne HLA-Mismatch vertreten als in der BuFlu-Gruppe mit 65,8%.

**Tabelle 3.17:** Verteilung der HLA-Kompatibilität des Transplantats

| HLA-Mismatch | Gesamt n = 71 (100%) | BuFlu n = 38 (53,5%) | TreoFlu n = 33 (46,5%) |
|--------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Nein         | n = 50 (70,4%)       | n = 25 (65,8%)       | n = 25 (75,8%)         |
| Ja           | n = 21 (29,6%)       | n = 13 (34,2%)       | n = 8 (24,2%)          |

Abkürzungen: HLA humanes Leukozyten-Antigen; n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

### 3.4.3 Andere Merkmale

Die Spender hatten am häufigsten die Blutgruppe A mit 47,9% oder 0 mit 36,6%. Die Blutgruppen B und AB waren eher selten mit 9,9% und 5,6%. In der BuFlu-Gruppe gab es mehr Blutgruppe A (57,9%) als in der TreoFlu-Gruppe (36,4%). Alle anderen Blutgruppen waren in der TreoFlu-Gruppe häufiger vertreten. Bei 40 Patienten (56,3%) war die Blutgruppe mit der des Spenders identisch. Zwischen den beiden Gruppen bestand bezüglich der Verteilung kein wesentlicher Unterschied.

**Tabelle 3.18:** Verteilung der Blutgruppen der Spender

| Blutgruppe | Gesamt n = 71 (100%) | BuFlu n = 38 (53,5%) | TreoFlu n = 33 (46,5%) |
|------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| 0          | n = 26 (36,6%)       | n = 13 (34,2%)       | n = 13 (39,4%)         |
| A          | n = 34 (47,9%)       | n = 22 (57,9%)       | n = 12 (36,4%)         |
| B          | n = 7 (9,9%)         | n = 1 (2,6%)         | n = 6 (18,2%)          |
| AB         | n = 4 (5,6%)         | n = 2 (5,3%)         | n = 2 (6,1%)           |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

**Tabelle 3.19:** Verteilung der Blutgruppenkompatibilität

| <b>Blutgruppe</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Identisch         | n = 40 (56,3%)              | n = 22 (57,9%)              | n = 18 (54,5%)                |
| Nicht identisch   | n = 31 (43,7%)              | n = 16 (42,1%)              | n = 15 (45,5%)                |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Auch bei den Spendern wurde vor der Stammzellspende der Cytomegalie-Virus-Status untersucht. Wie bei den Patienten war auch bei den Spendern die Mehrzahl positiv (53,5%) für CMV getestet worden. Innerhalb der TreoFlu-Gruppe war der Anteil der CMV-Positiven etwas höher als in der Busulfan-Gruppe (57,6% zu 50%).

**Tabelle 3.20:** Verteilung des CMV-Status der Spender

| <b>CMV-Status</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Negativ           | n = 33 (46,5%)              | n = 19 (50,0%)              | n = 14 (42,4%)                |
| Positiv           | n = 38 (53,5%)              | n = 19 (50,0%)              | n = 19 (57,6%)                |

Abkürzungen: CMV Cytomegalie-Virus; n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

In 50 Fällen (70,5%) war der Cytomegalie-Virus-Status zwischen Patient und Spender identisch. Davon waren 18 Paare negativ (25,4%) und 32 Paare positiv (45,1%). Sechs Patienten waren CMV-negativ und bekamen einen CMV-positiven Spender (8,5%). 15 CMV-positive Patienten bekamen einen CMV-negativen Spender (21%). In der Busulfan-Gruppe waren etwa doppelt so viele CMV-positive Patienten mit negativem Spender vorhanden (28,9%) als in der TreoFlu-Gruppe (12,1%).

**Tabelle 3.21:** Verteilung der CMV-Konstellation zwischen Patient und Spender

| <b>Konstellation</b>  | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Beide negativ         | n = 18 (25,4%)              | n = 8 (21,1%)               | n = 10 (30,3%)                |
| Patient - / Spender + | n = 6 (8,5%)                | n = 3 (7,9%)                | n = 3 (9,1%)                  |
| Beide positiv         | n = 32 (45,1%)              | n = 16 (42,1%)              | n = 16 (48,5%)                |
| Patient + / Spender - | n = 15 (21,0%)              | n = 11 (28,9%)              | n = 4 (12,1%)                 |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

### 3.5 Vorbehandlung und Transplantation

#### 3.5.1 Konditionierungstherapie

Vor der Transplantation erhielten 38 Patienten (53,5%) die Medikamente Busulfan und Fludarabin, sowie 33 Patienten Treosulfan und Fludarabin (46,5%).

**Tabelle 3.22:** Verteilung der Konditionierungs-Therapien

| <b>Konditionierung</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> |
|------------------------|-----------------------------|
| BuFlu                  | n = 38 (53,5%)              |
| TreoFlu                | n = 33 (46,5%)              |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Busulfan wurde in 16 Fällen oral verabreicht (42,1%) und in 22 Fällen intravenös (57,9%). Treosulfan und Fludarabin wurden immer intravenös infundiert. Da diese Studie sich ausschließlich mit dosisreduzierter Konditionierung beschäftigt, war die maximale Höchstdosis für Busulfan auf  $10\text{mg}/\text{m}^2$  KOF (Körperoberfläche) festgesetzt. Fast die Hälfte unserer Patienten bekamen entweder  $6,4\text{mg}/\text{m}^2$  KOF (44,7%) oder  $8\text{mg}/\text{m}^2$  KOF (47,4%). Lediglich drei Patienten (7,9%) erhielten  $9\text{mg}/\text{m}^2$  KOF oder  $10\text{mg}/\text{m}^2$  KOF.

**Tabelle 3.23:** Verteilung der Darreichungsform und Dosis von Busulfan

| <b>Gabe</b>                    | <b>Busulfan n = 38 (100%)</b> |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Per os                         | n = 16 (42,1%)                |
| intravenös                     | n = 22 (57,9%)                |
| <b>Dosis Busulfan</b>          | <b>Busulfan n = 38 (100%)</b> |
| $6,4\text{ mg}/\text{m}^2$ KOF | n = 17 (44,7%)                |
| $8\text{ mg}/\text{m}^2$ KOF   | n = 18 (47,4%)                |
| $9\text{ mg}/\text{m}^2$ KOF   | n = 1 (2,6%)                  |
| $10\text{ mg}/\text{m}^2$ KOF  | n = 2 (5,3%)                  |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; mg Milligramm;  $\text{m}^2$  Quadratmeter; KOF Körperoberfläche

Treosulfan wurde bei allen 33 Patienten ebenfalls dosisreduziert mit 30g/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Die Fludarabin-Dosis lag bei 90-180mg/m<sup>2</sup> KOF. Bei 51 Patienten (71,8%) 150mg und bei 17 Patienten 180mg (23,9%). Nur drei Patienten (4,2%) erhielten lediglich 90mg oder 120mg Fludarabin. In der TreoFlu-Gruppe bekamen fast alle Patienten (93,9%) 150mg. Bei den BuFlu-Patienten waren es zwei Hauptgruppen mit 150mg (52,6%) und 180mg (42,1%).

**Tabelle 3.24:** Verteilung der Dosis von Fludarabin

| <b>Dosis Fludarabin</b>    | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 3x 30mg/m <sup>2</sup> KOF | n = 2 (2,8%)                | n = 2 (5,3%)                | n = 0 (0,0%)                  |
| 4x 30mg/m <sup>2</sup> KOF | n = 1 (1,4%)                | n = 0 (0,0%)                | n = 1 (3,0%)                  |
| 5x 30mg/m <sup>2</sup> KOF | n = 51 (71,8%)              | n = 20 (52,6%)              | n = 31 (93,9%)                |
| 6x 30mg/m <sup>2</sup> KOF | n = 17 (23,9%)              | n = 16 (42,1%)              | n = 1 (3,0%)                  |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; mg Milligramm; m<sup>2</sup> Quadratmeter; KOF Körperoberfläche

### 3.5.2 GvHD-Prophylaxe

Von unseren 71 Patienten erhielten 85,9% zur GvHD-Prophylaxe die klassische Kombination aus Methotrexat und Ciclosporin A. Die restlichen 14,1% erhielten andere Immunsuppressiva jeweils in Kombination mit MTX oder CSA. Die Verabreichung erfolgte bei MTX mit 10 mg/m<sup>2</sup> KOF intravenös an Tag 1,3 und 6. Bei Ciclosporin A begann die Gabe bereits einen Tag vor der KMT mit 3 mg/kgKG als Dauerinfusion über 24 Stunden. Der angestrebte Spiegel lag zwischen 200-300 µg/l. Vor der Entlassung wurde CSA auf oral umgesetzt. Es erfolgte zwischen Tag +120 und Tag +140 eine langsame Dosisreduktion bis zum Absetzen an Tag +180 nach der KMT, falls keine Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung aufgetreten war.

**Tabelle 3.25:** Verteilung der Prophylaxe gegen die Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung

| <b>Prophylaxe</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| MTX + CSA         | n = 61 (85,9%)              | n = 32 (52,5%)              | n = 29 (47,5%)                |
| Andere            | n = 10 (14,1%)              | n = 6 (60,0%)               | n = 4 (40,0%)                 |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; MTX Methotrexat; CSA Ciclosporin A

Zusätzlich bekamen 93% der Patienten ATG, ein polyklonales Anti-Thymozyten-Globulin von Kaninchen, ebenfalls zur Immunsuppression. Es wurde in einer Dosierung von 30-90 mg/kg KG an den letzten drei Tagen vor der Transplantation über 12 Stunden intravenös verabreicht. Innerhalb der beiden Gruppen gab es hinsichtlich der Verteilung keine wesentlichen Unterschiede.

**Tabelle 3.26:** Verteilung der Medikation mit Anti-Thymozyten-Globulin

| <b>ATG</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Nein       | n = 5 (7,0%)                | n = 3 (7,9%)                | n = 2 (6,1%)                  |
| Ja         | n = 66 (93,0%)              | n = 35 (92,1%)              | n = 31 (93,9%)                |

Abkürzungen: ATG Anti-Thymozyten-Globulin; n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

### 3.5.3 Spende und transplantierte Zellzahl

63 Personen (88,7%) erhielten von ihrem Spender ein Transplantat, welches aus peripheren Blutstammzellen (PBSC) gewonnen wurde und acht Patienten (11,3%) bekamen Stammzellen aus einer Knochenmark-Spende. In der Treosulfan-Gruppe erhielten mit einer Ausnahme alle Patienten PBSC (97%). Bei der BuFlu-Gruppe wurden sieben Patienten mit einer Knochenmarkspende versorgt (18,4%) und 81,6% mit PBSC. In der Spende waren im Median  $6,1 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen enthalten. Im Minimum waren es  $1,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen und maximal  $19,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen. Die Busulfan-Gruppe erhielt im Median  $0,5 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen mehr als die TreoFlu-Gruppe.

**Tabelle 3.27:** Verteilung der Stammzellquellen und Anzahl der transplantierten CD34<sup>+</sup>-Zellen

| <b>Merkmal</b>                 | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b>  | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b>  | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| <b>Spende</b>                  |                              |                              |                               |
| KM                             | n = 8 (11,3%)                | n = 7 (18,4%)                | n = 1 (3,0%)                  |
| PBSC                           | n = 63 (88,7%)               | n = 31 (81,6%)               | n = 32 (97,0%)                |
| <b>CD34<sup>+</sup>-Zellen</b> |                              |                              |                               |
| Median                         | 6,1 x 10 <sup>6</sup> /kgKG  | 6,5 x 10 <sup>6</sup> /kgKG  | 6,0 x 10 <sup>6</sup> /kgKG   |
| Minimum                        | 1,0 x 10 <sup>6</sup> /kgKG  | 1,7 x 10 <sup>6</sup> /kgKG  | 1,0 x 10 <sup>6</sup> /kgKG   |
| Maximum                        | 19,0 x 10 <sup>6</sup> /kgKG | 18,0 x 10 <sup>6</sup> /kgKG | 19,0 x 10 <sup>6</sup> /kgKG  |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; KM Knochenmark; PBSC periphere Blutstammzellen (peripheral blood stem cells); kg Kilogramm; KG Körpergewicht

### 3.6 Bewertungskriterien für den Verlauf

#### 3.6.1 Toxizität der Konditionierung

Das Ausmaß der Organtoxizität durch die Konditionierungs-Therapie wurde anhand der Klassifikation nach Bearman bewertet. Definitionsgemäß wird eine Toxizität mit Todesfolge bei allen Organen als Grad 4 bezeichnet und wird daher nicht separat aufgelistet.

**Tabelle 3.28:** Klassifikation zur Organtoxizität nach Bearman

| <b>Organ</b> | <b>Definition</b>  | <b>Grad</b> |
|--------------|--|-------------|
| Herz         | leichte EKG-Veränderungen, nicht therapiebedürftig; oder klinisch unauffällige, radiologisch nachweisbare Herzvergrößerung   | 1           |
|              | mittelgradige EKG-Veränderungen, die eine Therapie oder zumindest die Monitorüberwachung erfordern   | 2           |
|              | schwere, wenig oder nicht therapeutisch zu beeinflussende EKG-Veränderungen oder Herzinsuffizienz oder Spannungsabfall im EKG von 50%  | 3           |
| Harnblase    | zwei Tage nach Beendigung der Chemotherapie vorhandene symptomlose Makrohämaturie, nicht infektiös bedingt   | 1           |
|              | mindestens 2 Tage nach Beendigung der Chemotherapie nachweisbare Hämaturie mit cystischen Symptomen; oder 7 Tage nach Chemotherapie noch nachweisbare Hämaturie, jeweils nicht infektiös bedingt | 2           |
|              | schwere hämorrhagische Cystitis mit freiem Blut, invasive chirurgische oder endoskopische Therapie erforderlich  | 3           |

|          |   |   |
|----------|---|---|
| Niere    | Serumkreatininanstieg bis zum zweifachen Ausgangswert vor Konditionierungsbeginn  | 1 |
|          | Serumkreatininanstieg auf höheres Niveau als doppelten Ausgangswert, Dialyse nicht erforderlich   | 2 |
|          | Hämodialyse erforderlich  | 3 |
| Lunge    | Dyspnoe ohne röntgenologisches Korrelat; oder klinisch symptomlose, röntgenologisch nachweisbare Veränderungen; jeweils ohne cardiale oder infektiöse Ursache   | 1 |
|          | ausgedehntes Infiltrat bzw. mäßige interstitielle Zeichnungsvermehrung im Röntgenthorax zusammen mit Dyspnoe; oder Abfall des PO <sub>2</sub> um >10%, nicht beatmungspflichtig, aber <50% O <sub>2</sub> per Sauerstoffmaske erforderlich; jeweils ohne infektiöse oder cardiale Ursache | 2 |
|          | schwere interstitielle Zeichnung, Beatmung oder >50% O <sub>2</sub> per Sauerstoffmaske erforderlich, keine infektiöse oder cardiale Ursache  | 3 |
| Leber    | leichte Leberfunktionsstörung, Serumbilirubin 2-6mg/dl oder Gewichtszunahme zwischen 2,5 - 5% nicht-cardialer Genese; oder 2-5 facher Anstieg der Serum-GOT   | 1 |
|          | Serumbilirubin 6-20mg/dl; oder mehr als 5 facher Anstieg der Serum-GOT oder Ascites >100ml oder mehr als 5% Gewichtszunahme nicht-cardialer Genese  | 2 |
|          | schwere Leberfunktionsstörung, Serumbilirubin >20mg/dl oder hepatische Encephalopathie oder die Respiration behindernder Ascites  | 3 |
| ZNS      | Somnolenz, aber leicht ansprechbar und orientiert nach Ansprechen   | 1 |
|          | Somnolenz mit Verwirrung nach dem Ansprechen, ZNS-Symptomatik ohne Bewusstseinsverlust, ohne medikamentöse oder infektiöse Ursache, nicht blutungsbedingt   | 2 |
|          | Krampfanfälle oder Koma ohne Anhalt für andere Ursachen   | 3 |
| Mund     | Schmerzen mit oder ohne Ulzera, keine kontinuierliche intravenöse Anwendung starker Analgetika erforderlich   | 1 |
|          | Schmerzen mit oder ohne Ulzera, Dauerinfusion stark wirksamer Analgetika erforderlich   | 2 |
|          | schwere Mucositis, prophylaktische Intubation erforderlich oder aus Mucositis resultierende Aspirationspneumonie  | 3 |
| GI-Trakt | wässrige Durchfälle, 500-2000 ml/Tag ohne infektiöse Ursache  | 1 |
|          | wässrige Durchfälle von >2 l/Tag oder makroskopisch hämorrhagische Stühle ohne kardiovaskuläre Auswirkungen; oder Subileus; jeweils ohne infektiöse Ursache   | 2 |
|          | Ileus oder hämorrhagische Enterocolitis mit transfusionspflichtigen Blutverlusten; Magensonde oder chirurgische Intervention notwendig; jeweils ohne infektiöse Ursache   | 3 |

Abkürzungen: ZNS Zentrales Nervensystem; GI-Trakt Gastrointestinaltrakt; EKG Elektrokardiogramm; PO<sub>2</sub> Sauerstoffpartialdruck; O<sub>2</sub> Sauerstoff; mg Milligramm; dl Deziliter; GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; ml Milliliter; l Liter

### 3.6.2 Engraftment

Um den Zeitpunkt vom Anwachsen des Transplantats (Engraftment) feststellen zu können, wurden die peripheren Blutwerte der Patienten regelmäßig untersucht. Für die neutrophilen Granulozyten wurde ein Wert von 1,0/nl an mindestens drei aufeinander folgenden Tagen als Engraftment gewertet. Bei den Thrombozyten wurde bereits das frühe Engraftment mit mehr als 20/nl anerkannt. Voraussetzung war, dass diese Werte ohne Transfusionen von Blutzellersatz gehalten wurden.

### 3.6.3 Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit

Für das Staging (klinische Stadieneinteilung) der akuten Graft-versus-Host-Disease wird die Einteilung nach Glucksberg verwendet.

**Tabelle 3.29:** Klinische Stadieneinteilung der akuten GvHD nach Glucksberg

| Organ | Grad | Definition  |
|-------|------|---|
| Haut  | 1    | Makulopapulöses Exanthem < 25 % KOF   |
|       | 2    | Makulopapulöses Exanthem 25 – 50 % KOF  |
|       | 3    | Generalisierte Erythrodermie 50 – 75 % KOF  |
|       | 4    | Blasen und Desquamation > 75 % KOF  |
| Leber | 1    | Bilirubin 2 – 3 mg/dl   |
|       | 2    | Bilirubin 3 – 6 mg/dl   |
|       | 3    | Bilirubin 6 – 15 mg/dl  |
|       | 4    | Bilirubin > 15 mg/dl  |
| Darm  | 1    | Diarrhoe 500 – 1000 ml/Tag oder 2 – 3 Stühle/Tag  |
|       | 2    | Diarrhoe 1000 – 1500 ml/Tag oder 4 – 6 Stühle/Tag                                       |
|       | 3    | Diarrhoe > 1500 ml/Tag oder Krämpfe oder sichtbares Blut                                |
|       | 4    | Diarrhoe > 2000 ml/Tag oder gleichzeitige Anwesenheit von zwei der Kriterien von Grad 3 |

Abkürzungen: GvHD Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (Graft-versus-Host Disease); KOF Körperoberfläche; mg Milligramm; dl Deziliter; ml Milliliter

Schließlich ergibt sich durch das Grading (klinische Schweregrade) der Gesamtgrad der GvHD, ebenfalls nach Glucksberg.

**Tabelle 3.30:** Klinische Schweregrade der akuten GvHD nach Glucksberg

| <b>Gesamtgrad der GvHD</b> | <b>Definition</b>  |
|----------------------------|--|
| 0                          | Alle drei Organe Grad 0, AZ normal                             |
| 1 = mild                   | Haut Grad 1 oder 2, kein Befall von Darm oder Leber, AZ normal |
| 2 = moderat                | Haut Grad 3, Darm oder Leber Grad 1, AZ leicht reduziert       |
| 3 = schwer                 | Darm Grad 2-3 oder Leber Grad 2-4, AZ deutlich reduziert       |
| 4 = lebensbedrohlich       | Haut Grad 4 oder Darm Grad 4, AZ sehr stark reduziert          |

Abkürzungen: GvHD Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (Graft-versus-Host Disease); AZ Allgemeinzustand

Bei der chronischen Graft-versus-Host-Disease wurde der Schweregrad nach den Kriterien von Shulman in die limitierte und die extensive Variante eingeteilt.

**Tabelle 3.31:** Klassifikation der chronischen GvHD nach Shulman

| <b>Grad</b>                          | <b>Definition</b>  | <b>Voraussetzung</b>                  |
|--------------------------------------|--|---------------------------------------|
| Limitierte cGvHD                     | Lokalisierte Hautbeteiligung   | Mindestens ein Kriterium erfüllt      |
|                                      | Hepatische Dysfunktion   |                                       |
| Extensive cGvHD                      | Generalisierte Hautbeteiligung   | Mindestens ein Kriterium erfüllt      |
|                                      | Lokalisierte Hautbeteiligung und/oder hepatische Dysfunktion                       |                                       |
|                                      | Leberhistologie mit chronisch aggressiver Hepatitis, Brückennekrosen oder Zirrhose | Plus mindestens ein Kriterium erfüllt |
|                                      | Augenbeteiligung (Schirmer-Test mit weniger als 5 mm Befeuchtung)                  |                                       |
|                                      | Beteiligung kleinerer Speicheldrüsen oder der oralen Mukosa (Lippenbiopsie)        |                                       |
| Beteiligung jedes anderen Zielorgans |  |                                       |

Abkürzungen: GvHD Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (chronic Graft-versus-Host Disease), mm Millimeter

Da die chronische Graft-versus-Host-Disease definitionsgemäß erst drei Monate nach der Transplantation auftritt, wurden für die statistische Analyse alle Patienten ausgeschlossen, die vor Tag +100 nach der Transplantation verstorben sind.

### 3.6.4 Andere Komplikationen nach KMT

Fast alle Patienten benötigten im Rahmen der Transplantation Blutersatzprodukte. Es kamen Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentrate zum Einsatz. Für die Granulozyten-Fraktion wurde G-CSF (Granulocysten-Colony-stimulating-factor) verabreicht. Alle Blutprodukte waren möglichst immunologisch mit dem Empfänger identisch.

Die Parameter für Infektionen wie Cytomegalie-Virus, andere Virusinfektionen (z.B. Herpes), Bakterien, Sepsis, Pilze und Fieber unbekannter Ursache wurden klinisch und laborchemisch diagnostiziert. Das Untersuchungsmaterial für den Erregernachweis bestand je nach Fragestellung aus Blut, Urin, Sputum oder Abstrichen.

Das neutropenische Fieber unbekannter Ursache wurde anhand der Richtlinien von Petersdorf und Beeson diagnostiziert und die Venenverschlusskrankheit nach den klinischen und laborchemischen Kriterien von McDonald.

**Tabelle 3.32:** Kriterien für Fieber unbekannter Ursache nach Petersdorf und Beeson

| <b>Voraussetzungen für Fieber unbekannter Ursache (alle müssen erfüllt sein)</b>      |
|---|
| Fieber mehrfach > 38,0°C  |
| Fieber > 3 Wochen   |
| Stellung einer anderen Diagnose nach einer Woche stationärem Aufenthalt nicht möglich |

Abkürzungen: °C Grad Celsius

**Tabelle 3.33:** Definition der Venenverschlusskrankheit der Leber nach McDonald

| <b>Symptome</b>  | <b>Voraussetzungen</b>  |
|--|---|
| Hyperbilirubinämie > 2 mg/dl   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mindestens 2 Kriterien erfüllt</li> <li>- Keine anderen möglichen Ursachen</li> <li>- Auftreten innerhalb von 20 Tagen nach Transplantation</li> </ul> |
| Hepatomegalie oder leberabhängige Schmerzen im rechten oberen Quadranten |   |
| Gewichtszunahme > 2% des Ausgangsgewichts durch Flüssigkeitseinlagerung  |   |

Abkürzungen: mg Milligramm, dl Deziliter, VOD Venenverschlusskrankheit der Leber (Veno-occlusive Disease)

Das Grading des Schweregrads einer VOD wurde ebenfalls nach der McDonald-Klassifikation bestimmt.

**Tabelle 3.34:** Grading der Venenverschlusskrankheit der Leber nach McDonald

| <b>Grad</b>  | <b>Symptome</b>   |
|--------------|---|
| Milde VOD    | Kein Diuretika-Bedarf   |
|              | Keine hepatische Funktionsstörungen   |
|              | Vollständige Normalisierung der pathologischen Parameter                              |
| Moderate VOD | Diuretika-Bedarf  |
|              | Hepatische Funktionsstörungen   |
|              | Eventuell vollständige Normalisierung der pathologischen Parameter                    |
| Schwere VOD  | Diuretika-Bedarf  |
|              | Hepatische Funktionsstörungen   |
|              | Keine Normalisierung der pathologischen Parameter bis Tag 100 oder bis zum Versterben |

Abkürzungen: VOD Venenverschlusskrankheit der Leber (Veno-occlusive Disease)

### **3.7 Angaben zur Datenerfassung**

Die Akten der Patienten wurden auf die zu untersuchenden Parameter hin überprüft. Die einzelnen Daten wurden an einem PC mit Betriebssystem Windows im Tabellenkalkulationsprogramm MS Office Excel tabellarisch zusammengefasst. Schließlich erfolgte die Importierung in das Statistik-Programm PASW Statistics Version 17.0 und die statistische Auswertung.

### **3.8 Angaben zur Statistik**

#### **3.8.1 Gesamtüberleben**

Der Zeitraum des Gesamtüberlebens (OS Overall survival) wurde gemessen vom Tag der Transplantation bis zum Eintreten des Todes, unabhängig von der Ursache. In dieser Studie wurde für das OS neben dem prozentualen Gesamtüberleben am Ende des Untersuchungszeitraumes auch die Rate nach einem, zwei und fünf Jahren nach der Transplantation angegeben.

#### **3.8.2 Krankheitsfreies Überleben**

Bei Angaben zum krankheitsfreien Überleben (DFS Disease free survival) handelt es sich ausschließlich um lebende Patienten, die frei von der Grundkrankheit sind. Der

Messzeitraum begann am Tag der Transplantation bis zum Eintreten einer Transplantatabstoßung, eines Rezidivs oder des Todes. Die Erhebung für das krankheitsfreie Überleben fand nach einem und nach zwei Jahren nach der KMT statt.

### **3.8.3 Rezidiv**

Ein Rezidiv, also das erneute Auftreten der Grunderkrankung, ist ein häufiges Problem bei malignen Bluterkrankungen. In dieser Studie wird die 5-Jahres-Rezidivrate angegeben.

### **3.8.4 Therapiebedingte Sterblichkeit**

Für die therapiebedingte Sterblichkeit (TRM Therapy related mortality oder Treatment related mortality) wurden als Ereignisse Todesursachen gewertet, die innerhalb des ersten Jahres nach der KMT eintraten und nicht auf die zugrunde liegende Krankheit (AML oder MDS) zurückzuführen waren.

### **3.8.5 Auswertung**

Die gesamte statistische Analyse wurde mit dem Programm PASW Statistics Version 17.0 durchgeführt. Die Häufigkeitsunterschiede je zweier nominaler Merkmale (z.B. AML und MDS) zwischen der BuFlu- und der TreoFlu-Gruppe wurden durch den Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) berechnet. Bei metrischen Merkmalen (z.B. Anzahl der Blutersatzkonzentrate) wird Minimum, Maximum und der Median aufgeführt. Die Analyse der Überlebenszeit von der Transplantation bis zum Eintreten eines Ereignisses (z.B. Rezidiv) fand durch Kaplan-Meier-Schätzungen statt. Die Kurven der dabei untersuchten Merkmale wurden mittels Logrank-Test miteinander verglichen.

Zensiert wurden die Patienten, bei denen man entweder den Endpunkt des Eintretens eines Ereignisses nicht kannte oder das Ereignis zum letzten bekannten Zeitpunkt noch nicht eingetreten war. Die Überlebensraten für Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, therapiebedingte Sterblichkeit und Rezidiv werden für ein, zwei oder fünf Jahre angegeben.

Um den Effekt mehrerer Einflussgrößen auf die Zielvariablen (z.B. Gesamtüberleben) zu bestimmen, wurden Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Bei der Berechnung des Relativen Risikos (RR) wird das Basismerkmal mit 1 angegeben. Beträgt das RR für das zu analysierende Merkmal einen Wert über 1, so handelt es sich um eine Risikoerhöhung, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass das berechnete Ereignis bei diesem Merkmal eintritt, ist um den Faktor  $x$  erhöht. Bei Werten unter 1 handelt es sich um einen protektiven Einfluss.

Der angegebene p-Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit mit der das berechnete Ereignis eintritt. Für den p-Wert wurde das Signifikanzniveau auf kleiner 0,05 festgesetzt. Das Konfidenzintervall für die ermittelten Erwartungswerte wurde auf 95% festgelegt und ist jeweils mit der oberen und unteren Intervallgrenze angegeben.

Statistisch signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt dargestellt.

### **3.9 Angaben zur Literatur und zum Layout**

Das Literaturverzeichnis sowie die Verweise wurden mit Hilfe des Programms Zotero 2.1.7 und dem dazugehörigen Add-on für Microsoft Word generiert. Bei der Suche nach Literatur wurde hauptsächlich die Datenbank der Pub.Med.gov U.S. National Library of Medicine, National Institute of Health verwendet. Das Layout wurde mit Dissonline, einem Add-on für Microsoft Word, erstellt. Die Word-Datei wurde letztlich durch das Programm Adobe Acrobat X Pro in eine PDF-Datei konvertiert.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Komplikationen und Ereignisse**

#### **4.1.1 Toxizität der Konditionierung**

Nach der Bearman-Klassifikation ergaben sich in unserer Studie folgende Toxizitätsgrade: Herz, Harnblase und Gastrointestinaltrakt waren mit maximal Grad 2 und insgesamt nur acht Patienten sowohl am wenigsten häufig, als auch am wenigsten stark betroffen. Bis auf vier Ausnahmen erreichten Leber-, Mund- und Nierentoxizität ebenfalls maximal Grad 2. Dies waren allerdings die von Toxizität am häufigsten befallenen Organe. Eine Mucositis fand sich bei 57 Patienten (80,3 %), eine Leberfunktionsstörung mit Anstieg der Laborparameter bei 41 Patienten (57,7 %) und eine Niereninsuffizienz mit Anstieg des Serumkreatinins bei 35 Patienten (52,2%). Bei der Auswertung der Nierentoxizität mussten vier Patienten ausgeschlossen werden, da diese bereits vor der Therapie einen erhöhten Kreatinin-Wert aufwiesen. Grad 3 trat nur bei vier Patienten auf, je einmal waren das zentrale Nervensystem und die Niere erkrankt und in zwei Fällen die Mundschleimhaut. Eine tödliche Toxizität trat insgesamt bei zwei Patienten auf, betroffen waren die Lunge oder die Leber.

Bei der Betrachtung der beiden Konditionierungsregimes fiel auf, dass in der BuFlu-Gruppe (20 Patienten, 57,1%) mehr Patienten von einer Nierentoxizität betroffen waren als in der TreoFlu-Gruppe (15 Patienten, 46,9%). Die übrigen Organe waren in den beiden Gruppen ähnlich häufig durch Toxizität geschädigt.

**Tabelle 4.1:** Verteilung der Organtoxizität durch die Konditionierungs-Therapie

| <b>Merkmal</b>   | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b>             | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|------------------|---|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Herz</b>      | Grad 1                                  |                             |                               |
| Nein             | 69 (97,2%)                              | 38 (100%)                   | 31 (93,9%)                    |
| Ja               | 2 (2,8%)                                | 0                           | 2 (6,1%)                      |
| <b>Harnblase</b> | Grad 2                                  |                             |                               |
| Nein             | 70 (98,6%)                              | 37 (97,4%)                  | 33 (100%)                     |
| Ja               | 1 (1,4%)                                | 1 (2,6%)                    | 0                             |
| <b>Lunge</b>     | Grad 4                                  |                             |                               |
| Nein             | 70 (98,6%)                              | 37 (97,4%)                  | 33 (100%)                     |
| Ja               | 1 (1,4%)                                | 1 (2,6%)                    | 0                             |
| <b>Leber</b>     | Grad 1, 2 und ein Patient mit Grad 4    |                             |                               |
| Nein             | 30 (42,3%)                              | 16 (42,1%)                  | 14 (42,4%)                    |
| Ja               | 41 (57,7%)                              | 22 (57,9%)                  | 19 (57,6%)                    |
| <b>ZNS</b>       | Grad 3                                  |                             |                               |
| Nein             | 70 (98,6%)                              | 38 (100%)                   | 32 (97,0%)                    |
| Ja               | 1 (1,4%)                                | 0                           | 1 (3,0%)                      |
| <b>Mund</b>      | Grad 1, 2 und zwei Patienten mit Grad 3 |                             |                               |
| Nein             | 14 (19,7%)                              | 8 (21,0%)                   | 6 (18,2%)                     |
| Ja               | 57 (80,3%)                              | 30 (79,0%)                  | 27 (81,8%)                    |
| <b>GI-Trakt</b>  | Grad 1 und 2                            |                             |                               |
| Nein             | 66 (93,0%)                              | 36 (94,7%)                  | 30 (90,9%)                    |
| Ja               | 5 (7,0%)                                | 2 (5,3%)                    | 3 (9,1%)                      |
| <b>Merkmal</b>   | <b>Gesamt n = 67 (100%)</b>             | <b>BuFlu n = 35 (52,2%)</b> | <b>TreoFlu n = 32 (47,8%)</b> |
| <b>Nieren</b>    | Grad 1, 2 und ein Patient mit Grad 3    |                             |                               |
| Nein             | 32 (47,8%)                              | 15 (42,9%)                  | 17 (53,1%)                    |
| Ja               | 35 (52,2%)                              | 20 (57,1%)                  | 15 (46,9%)                    |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; ZNS Zentrales Nervensystem; GI-Trakt Gastrointestinaltrakt

#### 4.1.2 Engraftment

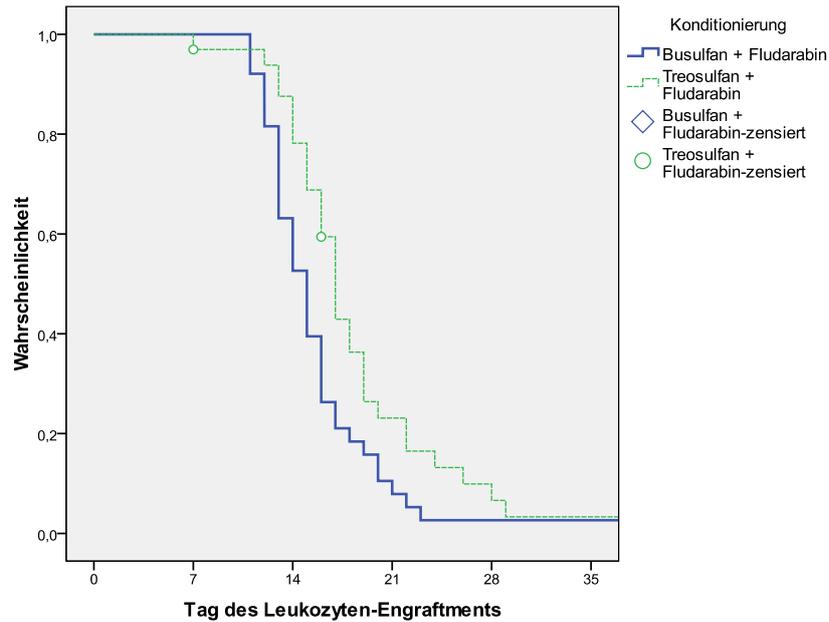
Der Median für das Leukozyten-Engraftment lag an Tag +16. Die BuFlu-Gruppe konnte das Engraftment zwei Tage früher erreichen als die TreoFlu-Gruppe. Außerdem fällt auf, dass am Median deutlich mehr Patienten von der BuFlu-Gruppe (75,7%) ein Engraftment erreicht hatten als von der TreoFlu-Gruppe (nur 43,3%). Mit einem p-Wert von 0,021 ist dieses Ergebnis statistisch signifikant. Bei den Thrombozyten lag der Median für ein Erreichen des Engraftments bei 20 Tagen. Auch hier scheint die BuFlu-Gruppe etwas schneller zu sein als die TreoFlu-Gruppe, das Ergebnis ist aber noch nicht signifikant. Auch hier waren anteilig wieder mehr BuFlu-Patienten im Engraftment als von den TreoFlu-Patienten (57,6% bei BuFlu und 46,4% bei TreoFlu).

**Tabelle 4.2:** Median des Engraftments und Verteilung der Patienten mit Engraftment am Median

| <b>Leukozyten-Engraftment</b>   | <b>n</b>      | <b>Median in Tagen (95% CI)</b> | <b>n an Tag +16 (%)</b> | <b>p-Wert</b> |
|---------------------------------|---------------|---------------------------------|-------------------------|---------------|
| Gesamt                          | 67<br>(100%)  | 16 (15;17)                      | 41 (61,2%)              | <b>0,021</b>  |
| BuFlu                           | 37<br>(55,2%) | 15 (14;16)                      | 28 (75,7%)              |               |
| TreoFlu                         | 30<br>(44,8%) | 17 (16;18)                      | 13 (43,3%)              |               |
| <b>Thrombozyten-Engraftment</b> | <b>n</b>      | <b>Median in Tagen (95% CI)</b> | <b>n an Tag +20 (%)</b> | <b>p-Wert</b> |
| Gesamt                          | 61<br>(100%)  | 20 (17;23)                      | 32 (52,5%)              | 0,737         |
| BuFlu                           | 33<br>(54,1%) | 19 (11;27)                      | 19 (57,6%)              |               |
| TreoFlu                         | 28<br>(45,9%) | 21 (18;24)                      | 13 (46,4%)              |               |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; CI Konfidenzintervall; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

In diese Berechnung konnten nicht alle Patienten eingeschlossen werden. Bei zwei Patienten, je einer pro Gruppe, konnte das Transplantat nicht anwachsen, ein so genanntes Graft failure. Weitere zwei Patienten in der TreoFlu-Gruppe starben bevor ein Engraftment erreicht werden konnte. Des Weiteren wurden bei der Berechnung des Thrombozyten-Engraftments Patienten zensiert, die das Engraftment nicht innerhalb des Beobachtungszeitraumes erreichen konnten (drei in der BuFlu-Gruppe und einer in der TreoFlu-Gruppe).



**Abbildung 4.1:** Geschwindigkeit des Leukozyten-Engraftments nach Konditionierungsregime

### 4.1.3 Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit

In dieser Studie erlitten 40,8% eine akute GvHD. Die Verteilung zwischen den beiden Gruppen war mit 39,5% bei der BuFlu-Gruppe und 42,4% bei der TreoFlu-Gruppe annähernd identisch. Bezüglich des Gesamtschweregrades waren der moderate Grad 2 (41,1%) und der milde Grad 1 (37,9%) am häufigsten vorhanden. Vier Patienten (13,8%) hatten eine aGvHD Grad 3 (schwer) und zwei Patienten (6,9%) Grad 4 (lebensbedrohlich).

**Tabelle 4.3:** Verteilung der akuten GvHD und deren Schweregrad

| <b>aGvHD</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Nein         | n = 42 (59,2%)              | n = 23 (60,5%)              | n = 19 (57,6%)                |
| Ja           | n = 29 (40,8%)              | n = 15 (39,5%)              | n = 14 (42,4%)                |
| <b>Grad</b>  | <b>Gesamt n = 29 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 15 (51,7%)</b> | <b>TreoFlu n = 14 (48,3%)</b> |
| 1            | n = 11 (37,9%)              | n = 4 (26,7%)               | n = 7 (50,0%)                 |
| 2            | n = 12 (41,1%)              | n = 8 (53,3%)               | n = 4 (28,6%)                 |
| 3            | n = 4 (13,8%)               | n = 2 (13,3%)               | n = 2 (14,3%)                 |
| 4            | n = 2 (6,9%)                | n = 1 (6,7%)                | n = 1 (7,1%)                  |

Abkürzungen: aGvHD akute Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (acute Graft-versus-Host Disease); n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

**Tabelle 4.4:** Verteilung der chronischen GvHD und deren Schweregrad

| <b>cGvHD</b> | <b>Gesamt n = 56 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 30 (53,6%)</b> | <b>TreoFlu n = 26 (46,4%)</b> |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Nein         | n = 29 (51,8%)              | n = 15 (50,0%)              | n = 14 (53,8%)                |
| Ja           | n = 27 (48,2%)              | n = 15 (50,0%)              | n = 12 (46,2%)                |
| <b>Grad</b>  | <b>Gesamt n = 27 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 15 (55,6%)</b> | <b>TreoFlu n = 12 (44,4%)</b> |
| Mild         | n = 18 (66,7%)              | n = 9 (60,0%)               | n = 9 (75,0%)                 |
| Schwer       | n = 9 (33,3%)               | n = 6 (40,0%)               | n = 3 (25,0%)                 |

Abkürzungen: cGvHD chronische Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (chronic Graft-versus-Host Disease); n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Die chronische GvHD tritt meist ab dem dritten Monat nach der KMT auf. In die Auswertung wurden nur 56 Patienten eingeschlossen, da 13 Patienten bereits vor Tag +100 verstorben und weitere zwei Patienten nicht auswertbar waren (z.B. aufgrund eines primären Graft failure). 48,2% unserer Patienten waren von einer cGvHD betroffen. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es kaum (50,0% bei BuFlu im Vergleich zu 46,2% bei TreoFlu). Der milde Schweregrad war mit 66,7% ungefähr doppelt so häufig vertreten wie die schwere Form mit 33,3%. Die BuFlu-Gruppe zeigte mit 40% im Vergleich zu der TreoFlu-Gruppe mit nur 25% eine Tendenz zu dem schweren Verlauf.

#### 4.1.4 Andere Komplikationen nach der Transplantation

Eine aktive Cytomegalie-Virusinfektion zeigten 35,2% der Patienten. Innerhalb der beiden Konditionierungs-Gruppen gab es keinen relevanten Unterschied. Auch andere Virusinfekte, z.B. Herpesinfektionen, traten nach der Transplantation auf. Dies war bei 16,9% der Patienten der Fall. Die BuFlu-Gruppe zeigte hier einen wesentlich größeren Anteil (23,7%) als die TreoFlu-Gruppe (9,1%). Bakterielle Infektionen kamen bei 40,8% der Fälle vor. Die Verteilung auf die beiden Gruppen war hier annähernd gleich. Von Pilzinfektionen waren nach der Transplantation insgesamt 21,1% der Patienten betroffen. Davon waren etwas mehr in der TreoFlu-Gruppe (24,2%) vertreten als in der BuFlu-Gruppe (18,4%).

**Tabelle 4.5:** Verteilung von CMV und Bakteriämie sowie von Virus- und Pilzinfekten

| <b>Merkmal</b>     | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>CMV</b>         |                             |                             |                               |
| Nein               | n = 46 (64,8%)              | n = 25 (65,8%)              | n = 21 (63,6%)                |
| Ja                 | n = 25 (35,2%)              | n = 13 (34,2%)              | n = 12 (36,4%)                |
| <b>Virusinfekt</b> |                             |                             |                               |
| Nein               | n = 59 (83,1%)              | n = 29 (76,3%)              | n = 30 (90,9%)                |
| Ja                 | n = 12 (16,9%)              | n = 9 (23,7%)               | n = 3 (9,1%)                  |
| <b>Bakteriämie</b> |                             |                             |                               |
| Nein               | n = 42 (59,2%)              | n = 23 (60,5%)              | n = 19 (57,6%)                |
| Ja                 | n = 29 (40,8%)              | n = 15 (39,5%)              | n = 14 (42,4%)                |
| <b>Pilzinfekt</b>  |                             |                             |                               |
| Nein               | n = 56 (78,9%)              | n = 31 (81,6%)              | n = 25 (75,8%)                |
| Ja                 | n = 15 (21,1%)              | n = 7 (18,4%)               | n = 8 (24,2%)                 |

Abkürzungen: CMV Cytomegalie-Virus; n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Fast zwei Drittel (64,8%) unserer Patienten hatten Fieber ohne erkennbare Ursache. Der Anteil der Betroffenen war unter den Gruppen gleich verteilt. Nur fünf Patienten (7,0%) erlitten eine Sepsis. Die TreoFlu-Gruppe war mit 9,1% etwas häufiger betroffen als die BuFlu-Gruppe (5,3%).

**Tabelle 4.6:** Verteilung von Fieber unbekannter Ursache und Sepsis

| <b>FUO</b>    | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Nein          | n = 25 (35,2%)              | n = 13 (34,2%)              | n = 12 (36,4%)                |
| Ja            | n = 46 (64,8%)              | n = 25 (65,8%)              | n = 21 (63,6%)                |
| <b>Sepsis</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
| Nein          | n = 66 (93,0%)              | n = 36 (94,7%)              | n = 30 (90,9%)                |
| Ja            | n = 5 (7,0%)                | n = 2 (5,3%)                | n = 3 (9,1%)                  |

Abkürzungen: FUO Fieber unbekannter Ursache (Fever of unknown origin); n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Bei 22,5% der Patienten konnte eine Venenverschlusskrankheit der Leber nachgewiesen werden. Auch hier waren die beiden Konditionierungs-Gruppen gleich stark betroffen. Auffällig ist jedoch, dass von den betroffenen Patienten in der BuFlu-Gruppe sieben Patienten (77,8%) Busulfan oral erhalten hatten und nur zwei Patienten intravenös (22,2%). Am häufigsten lagen bei der Venenverschlusskrankheit der moderate Schweregrad mit 50,0% und der milde Verlauf mit 43,8% vor.

**Tabelle 4.7:** Verteilung der Venenverschlusskrankheit der Leber und deren Schweregrad

| <b>VOD</b>  | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Nein        | n = 55 (77,5%)              | n = 29 (76,3%)              | n = 26 (78,8%)                |
| Ja          | n = 16 (22,5%)              | n = 9 (23,7%)               | n = 7 (21,2%)                 |
| <b>Grad</b> | <b>Gesamt n = 16 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 9 (56,2%)</b>  | <b>TreoFlu n = 7 (43,8%)</b>  |
| Mild        | n = 7 (43,8%)               | n = 4 (44,4%)               | n = 3 (42,9%)                 |
| Moderat     | n = 8 (50,0%)               | n = 4 (44,4%)               | n = 4 (57,1%)                 |
| Schwer      | n = 1 (6,3%)                | n = 1 (11,1%)               | n = 0 (0,0%)                  |

Abkürzungen: VOD Venenverschlusskrankheit der Leber (Veno-occlusive Disease); n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

In der Aplasiephase benötigen die meisten Patienten Blutzellersatzkonzentrate. Im Median waren es zehn Thrombozytenkonzentrate und neun Erythrozytenkonzentrate. Der Gesamtbedarf war in beiden Gruppen im Median gleich.

**Tabelle 4.8:** Verteilung des benötigten Blutzellersatzes

| <b>TKZ</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Median     | 10                          | 8,5                         | 10                            |
| Minimum    | 0                           | 0                           | 0                             |
| Maximum    | 128                         | 128                         | 47                            |
| <b>EKZ</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
| Median     | 9                           | 10                          | 9                             |
| Minimum    | 0                           | 0                           | 0                             |
| Maximum    | 56                          | 56                          | 36                            |

Abkürzungen: TKZ Thrombozytenkonzentrate; EKZ Erythrozytenkonzentrate; n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

Zur Stimulation der Granulozytenbildung erhielten 88,7% der Patienten den Wachstumsfaktor G-CSF. Die Verteilung zwischen den Gruppen war annähernd identisch.

**Tabelle 4.9:** Verteilung der Medikation mit Wachstumsfaktor für Granulozyten

| <b>G-CSF</b> | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Nein         | n = 8 (11,3%)               | n = 5 (13,2%)               | n = 3 (9,1%)                  |
| Ja           | n = 63 (88,7%)              | n = 33 (86,8%)              | n = 30 (90,9%)                |

Abkürzungen: G-CSF Wachstumsfaktor für Granulozyten (Granulocytin-Colony-stimulating-factor); n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

## 4.2 Gesamtüberleben

In dieser Studie ergab sich nach fünf Jahren eine Gesamtüberlebensrate von 41%.

**Tabelle 4.10:** Raten des Gesamtüberlebens

|              |     |                |
|--------------|-----|----------------|
| <b>1y OS</b> | 51% | 95% CI (39;63) |
| <b>2y OS</b> | 44% | 95% CI (32;56) |
| <b>5y OS</b> | 41% | 95% CI (29;53) |

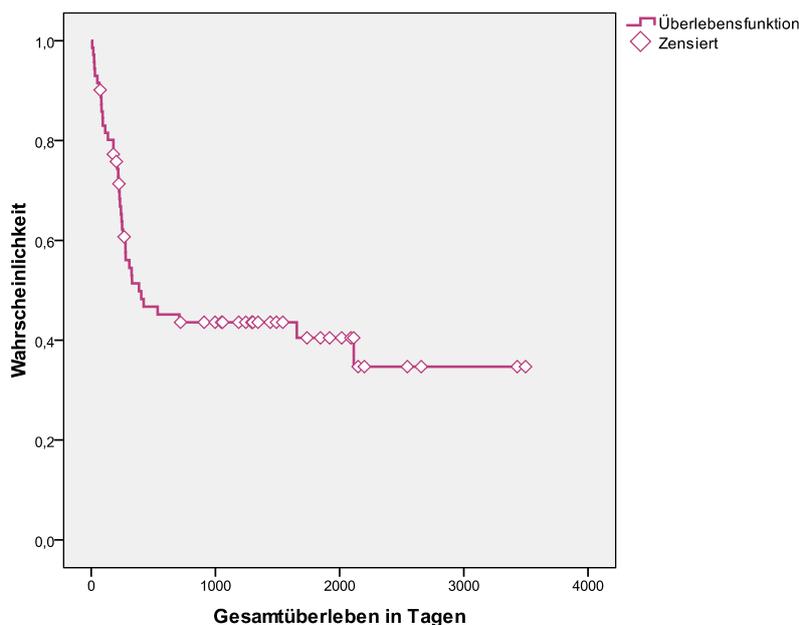
Abkürzungen: y Jahr (year); OS Gesamtüberleben (Overall survival); CI Konfidenzintervall)

Die mediane Überlebenszeit betrug 384 Tagen (95% CI 0;801) mit einer Variationsbreite von 3425 Tagen. Patienten mit BuFlu-Therapie lebten im Median 422 Tage und TreoFlu-Patienten im Median 384 Tage.

**Tabelle 4.11:** Überlebensdauer und Variationsbreite nach Konditionierungsregime

| Konditionierung | n          | Minimum  | Maximum   | Range     | Median   |
|-----------------|------------|----------|-----------|-----------|----------|
| BuFlu           | 18 (58,1%) | 72 Tage  | 3497 Tage | 3425 Tage | 422 Tage |
| TreoFlu         | 13 (41,1%) | 909 Tage | 2199 Tage | 1290 Tage | 384 Tage |
| Gesamt          | 31 (100%)  | 72 Tage  | 3497 Tage | 3425 Tage | 384 Tage |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin



**Abbildung 4.2:** Gesamtüberleben in Tagen

Insgesamt sind bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes 56,3% der Patienten verstorben. Die TreoFlu-Gruppe wies mit 60,6% etwas mehr Todesfälle auf als die BuFlu-Gruppe (52,6%). Bezüglich der Todesursache lässt sich erkennen, dass die meisten Patienten an einem Rezidiv gestorben sind (57,5%). Die übrigen 42,5%

beinhalten Sterblichkeit durch Toxizität, GvHD oder andere Ursachen. In der BuFlu-Gruppe sind mit 65,0% insgesamt mehr Patienten an einem Rezidiv verstorben als in der TreoFlu-Gruppe (50,0%).

**Tabelle 4.12:** Verteilung der Todesfälle und Todesursachen

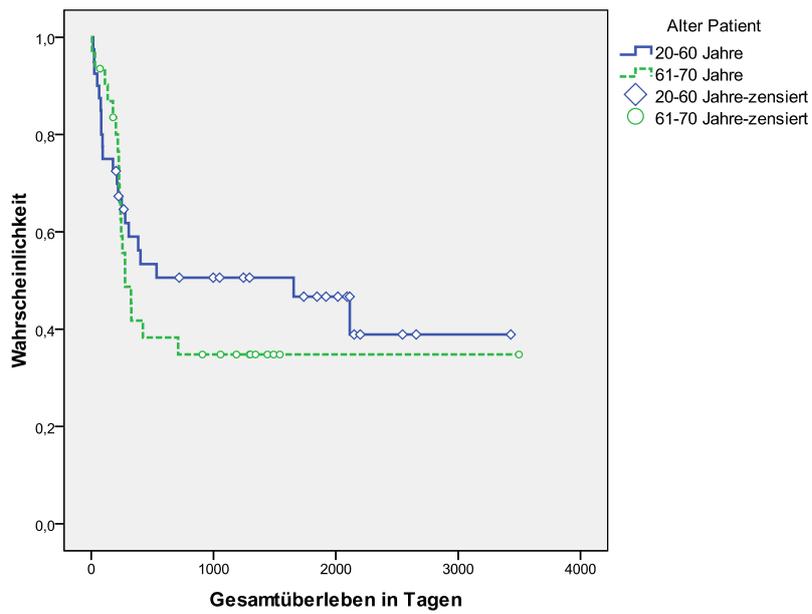
| <b>Tod</b>          | <b>Gesamt n = 71 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 38 (53,5%)</b> | <b>TreoFlu n = 33 (46,5%)</b> |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Nein                | n = 31 (43,7%)              | n = 18 (47,4%)              | n = 13 (39,4%)                |
| Ja                  | n = 40 (56,3%)              | n = 20 (52,6%)              | n = 20 (60,6%)                |
| <b>Todesursache</b> | <b>Gesamt n = 40 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 20 (50,0%)</b> | <b>TreoFlu n = 20 (50,0%)</b> |
| Rezidiv             | n = 23 (57,5%)              | n = 13 (65,0%)              | n = 10 (50,0%)                |
| Tox/GvHD/andere     | n = 17 (42,5%)              | n = 7 (35,0%)               | n = 10 (50,0%)                |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; Tox Toxizität; GvHD Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (Graft-versus-Host Disease)

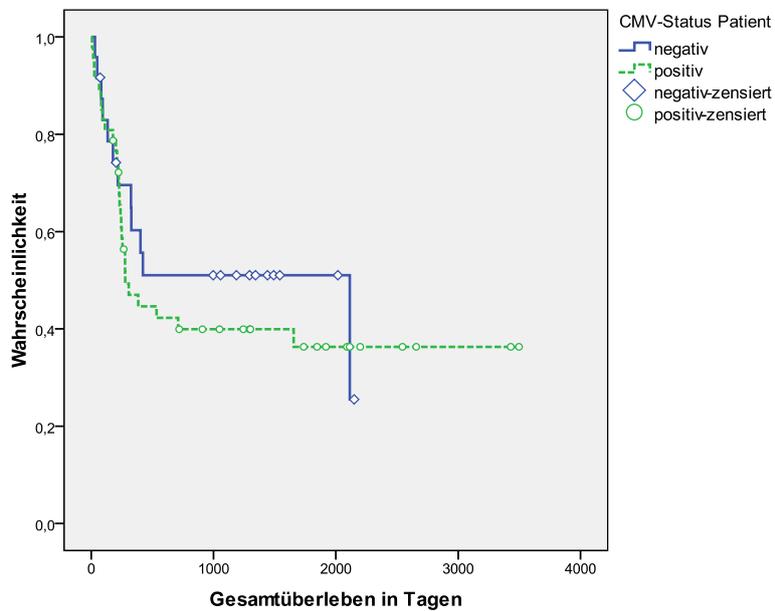
#### 4.2.1 Merkmale der Patienten

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben ließen sich im vorliegenden Datensatz keine signifikanten Ergebnisse finden. Es sind allerdings mehrere Trends erkennbar.

Es zeigt sich, dass die Risikogruppe der Patienten über 60 Jahre einen deutlichen Nachteil hatte. Nach zwei Jahren lebten nur noch 35% dieser Gruppe im Vergleich zu 51% der Patienten im Alter von 20 bis 60 Jahren. Auch in der Cox-Regression fand sich ein erhöhtes relatives Risiko für Patienten über 60 Jahre. Ein positiver Cytomegalie-Virus-Status vor der Transplantation zeigte nach zwei Jahren einen Überlebensnachteil mit 40% im Vergleich zu den CMV-negativen Patienten mit 51%. Das relative Risiko ist hier ebenfalls leicht erhöht.



**Abbildung 4.3:** Gesamtüberleben nach Altersgruppen der Patienten



**Abbildung 4.4:** Gesamtüberleben nach CMV-Status der Patienten

Die Diagnose spielte im Blick auf das Gesamtüberleben eher eine untergeordnete Rolle, so dass nach zwei Jahren annähernd gleich viele Patienten noch am Leben waren (41% zu 48%, RR = 1,075). Bei der genaueren Betrachtung sieht man allerdings, dass mit 78% nach einem Jahr deutlich mehr Patienten mit einer primären AML-Erkrankung noch lebten, als mit einer sekundären akuten myeloischen Leukämie (43%).

Beim MDS waren mit 63% die Patienten mit einer sekundären Erkrankung im Vorteil gegenüber den primär Erkrankten (48%). Insgesamt zeigte die Cox-Regression, dass alle anderen Diagnosen eine Risikoerhöhung aufwiesen im Vergleich zu den primär AML-Erkrankten. Bezüglich des Geschlechts zeigte sich, dass weibliche Patienten besonders im ersten Jahr nach der KMT einen Trend zum Überlebensvorteil aufwiesen (56% im Vergleich zu 47%), welcher sich mit der Zeit allerdings den Männern angleich. Der zytogenetische Status und die Blutgruppe des Patienten hatten kaum einen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

**Tabelle 4.13:** OS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Patienten

| <b>Merkmal</b>      | <b>n</b> | <b>1y OS<br/>(95% CI)</b> | <b>2y OS<br/>(95% CI)</b> | <b>5y OS<br/>(95% CI)</b> | <b>p-<br/>Wert</b> | <b>RR<br/>(95% CI)</b> | <b>p-<br/>Wert</b> |
|---------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
| <b>Geschlecht</b>   |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| Weiblich            | 30       | 56% (38;74)               | 46% (28;64)               | 41% (21;61)               | 0,846              | 1,064 (0,569;1,990)    | 0,847              |
| Männlich            | 41       | 47% (31;63)               | 41% (25;57)               | n.a.                      |                    | 1                      |                    |
| <b>Alter</b>        |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| 20-60 Jahre         | 40       | 59% (43;75)               | 51% (35;67)               | 47% (31;63)               | 0,428              | 1                      |                    |
| 61-70 Jahre         | 31       | 42% (24;60)               | 35% (17;53)               | n.a.                      |                    | 1,289 (0,687;2,420)    | 0,429              |
| <b>Diagnose</b>     |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| AML                 | 45       | 51% (35;67)               | 41% (25;57)               | 36% (20;52)               | 0,832              | 1,075 (0,553;2,090)    | 0,832              |
| MDS                 | 26       | 53% (33;73)               | 48% (28;68)               | n.a.                      |                    | 1                      |                    |
| <b>Prim./Sek.</b>   |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| Primäre AML         | 11       | 78% (51;100)              | 56% (23;89)               | n.a.                      | 0,509              | 1                      |                    |
| Primäres MDS        | 18       | 48% (24;72)               | n.a.                      | n.a.                      |                    | 1,752 (0,585;5,245)    | 0,316              |
| Sekundäre AML       | 34       | 43% (25;61)               | 36% (20;52)               | n.a.                      |                    | 1,951 (0,736;5,173)    | 0,179              |
| Sekundäres MDS      | 8        | 63% (30;96)               | n.a.                      | n.a.                      |                    | 1,199 (0,320;4,497)    | 0,787              |
| <b>Zytogenetik</b>  |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| good/normal         | 34       | 57% (39;75)               | 48% (30;66)               | 40% (20;60)               | 0,63               | 1                      |                    |
| intermediate/andere | 12       | 47% (18;76)               | n.a.                      | n.a.                      |                    | 1,474 (0,644;3,371)    | 0,359              |
| poor/komplex        | 16       | 47% (21;73)               | n.a.                      | n.a.                      |                    | 1,251 (0,541;2,891)    | 0,6                |
| <b>CMV-Status</b>   |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| Negativ             | 24       | 60% (40;80)               | 51% (29;73)               | n.a.                      | 0,519              | 1                      |                    |
| Positiv             | 47       | 47% (31;63)               | 40% (26;54)               | 36% (20;52)               |                    | 1,249 (0,634;2,462)    | 0,52               |
| <b>Blutgruppen</b>  |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| Identisch           | 40       | 54% (38;70)               | 46% (30;62)               | 41% (23;59)               | 0,619              | 1                      |                    |
| Nicht identisch     | 31       | 48% (30;66)               | 41% (23;59)               | n.a.                      |                    | 1,171 (0,627;2,187)    | 0,62               |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); OS Gesamtüberleben (Overall survival); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; AML akute myeloische Leukämie; MDS myelodysplastisches Syndrom; Prim. primär; Sek. sekundär; n.a. nicht angegeben; CMV Cytomegalie-Virus

#### **4.2.2 Merkmale der Spender**

Auch die Merkmale des Spenders waren für das Gesamtüberleben im vorliegenden Datensatz nicht signifikant entscheidend.

Nach den vorliegenden Trends ist das Alter des Spenders das wichtigste Merkmal. Wie bei dem Alter des Patienten, so war auch ein junges Alter des Spenders von Vorteil. Nach 2 Jahren lebten noch 55% der Patienten die einen jungen Spender hatten und nur 32% von denen mit einem älteren Spender. Das relative Risiko für ältere Spender war um den Faktor 1,6 erhöht. Die Art des Spenders scheint auf lange Sicht keine große Relevanz zu haben.

Nach zwei Jahren waren die Überlebensraten bei Fremd- und Familienspendern mit 44% und 43% fast identisch und das relative Risiko lag annähernd bei 1. Bei dem Geschlecht des Spenders verhielt es sich ähnlich. Von den Patienten mit einem weiblichen Spender lebten nach zwei Jahren mit 49% etwas mehr als von denen mit einem männlichen Spender (41%). Das relative Risiko zeigte hier kaum eine Erhöhung für die männlichen Spender. Wie bei dem Cytomegalie-Virus-Status des Patienten war auch bei dem CMV-Status des Spenders ein negatives Ergebnis von Vorteil. Nach zwei Jahren waren noch 48% der CMV-negativ getesteten Patienten am Leben im Vergleich zu 41% der CMV-positiv getesteten Patienten. Das relative Risiko war bei den CMV-Positiven nur gering erhöht.

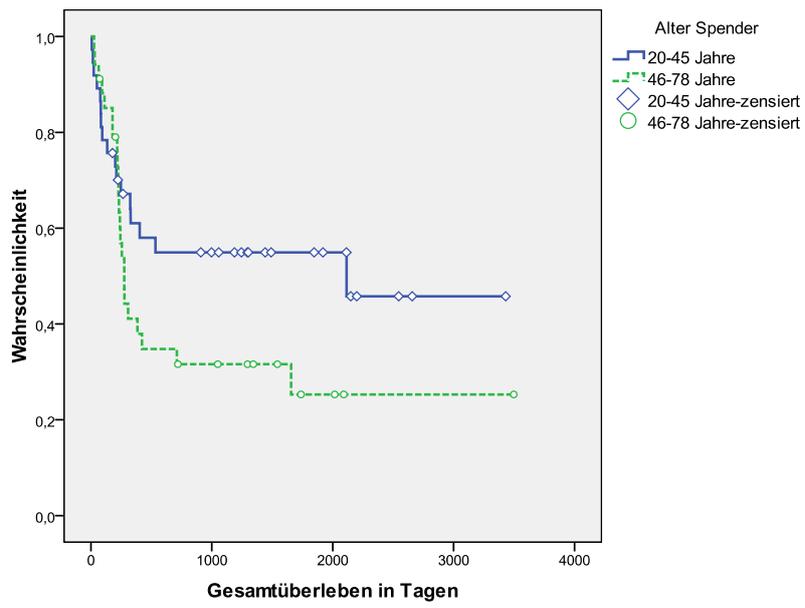


Abbildung 4.5: Gesamtüberleben nach Altersgruppen der Spender

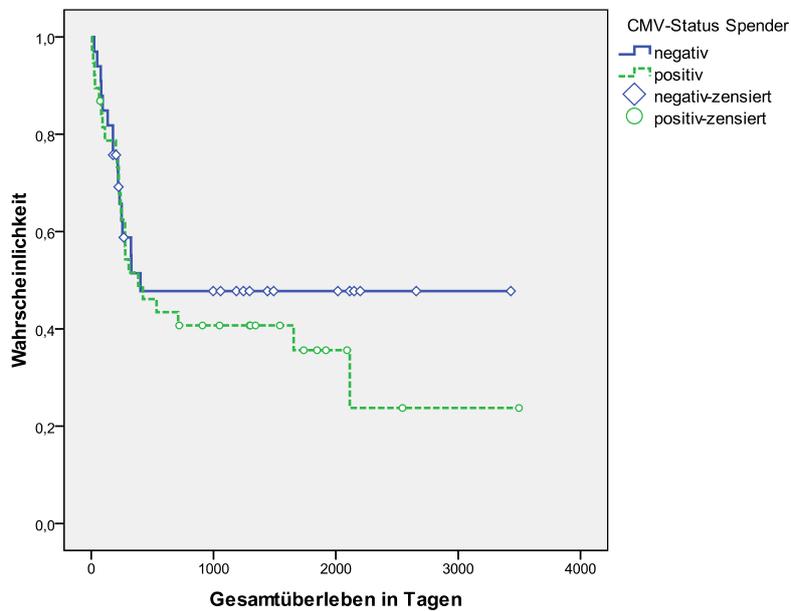


Abbildung 4.6: Gesamtüberleben nach CMV-Status der Spender

**Tabelle 4.14:** OS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Spender

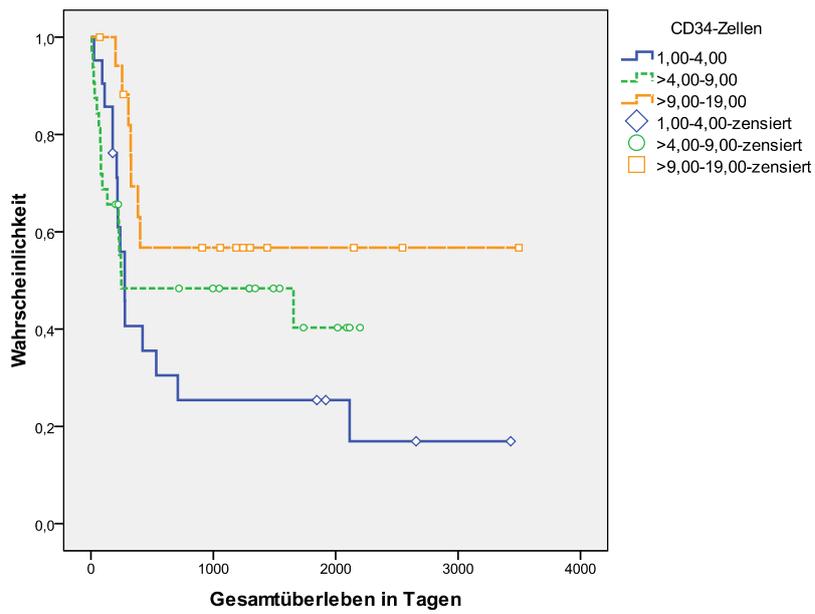
| <b>Merkmal</b>                    | <b>n</b> | <b>1y OS<br/>(95% CI)</b> | <b>2y OS<br/>(95% CI)</b> | <b>5y OS<br/>(95% CI)</b> | <b>p-<br/>Wert</b> | <b>RR<br/>(95% CI)</b> | <b>p-<br/>Wert</b> |
|-----------------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
| <b>Spenderart</b>                 |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| Fremdspender                      | 49       | 53% (39;67)               | 44% (30;58)               | n.a.                      | 0,932              | 1                      |                    |
| Familienspender                   | 22       | 48% (26;70)               | 43% (21;65)               | 36% (14;58)               |                    | 1,029 (0,530;1,997)    | 0,932              |
| <b>Geschlecht</b>                 |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| Weiblich                          | 23       | 54% (32;76)               | 49% (27;71)               | n.a.                      | 0,881              | 1                      |                    |
| Männlich                          | 48       | 50% (36;64)               | 41% (27;55)               | n.a.                      |                    | 1,053 (0,535;2,073)    | 0,881              |
| <b>Geschlecht Spender/Patient</b> |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| Beide männlich                    | 31       | 47% (29;65)               | 44% (26;62)               | n.a.                      | 0,681              | 1                      |                    |
| Patient ♂/Spender ♀               | 10       | 69% (40;98)               | n.a.                      | n.a.                      |                    | 1,428 (0,556;3,664)    | 0,459              |
| Patient ♀/Spender ♂               | 17       | 53% (29;77)               | 35% (11;59)               | n.a.                      |                    | 1,388 (0,655;2,942)    | 0,392              |
| Beide weiblich                    | 13       | 62% (35;89)               | n.a.                      | n.a.                      |                    | 0,868 (0,338;2,225)    | 0,767              |
| <b>Risiko-Geschlecht</b>          |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| Patient ♂/Spender ♀               | 10       | 69% (40;98)               | n.a.                      | n.a.                      | 0,527              | 1,324 (0,553;3,170)    | 0,529              |
| andere Konstellation              | 61       | 52% (38;66)               | 45% (31;59)               | 36% (20;52)               |                    | 1                      |                    |
| <b>Alter</b>                      |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| 20-45 Jahre                       | 37       | 61% (45;77)               | 55% (39;71)               | n.a.                      | 0,098              | 1                      |                    |
| 46-78 Jahre                       | 34       | 41% (23;59)               | 32% (16;48)               | n.a.                      |                    | 1,697 (0,99;3,198)     | 0,102              |
| <b>CMV-Status</b>                 |          |                           |                           |                           |                    |                        |                    |
| Negativ                           | 33       | 51% (33;69)               | 48% (30;66)               | n.a.                      | 0,455              | 1                      |                    |
| Positiv                           | 38       | 52% (36;68)               | 41% (25;57)               | 36% (18;54)               |                    | 1,272 (0,675;2,397)    | 0,457              |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); OS Gesamtüberleben (Overall survival); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; n.a. nicht angegeben; CMV Cytomegalie-Virus;

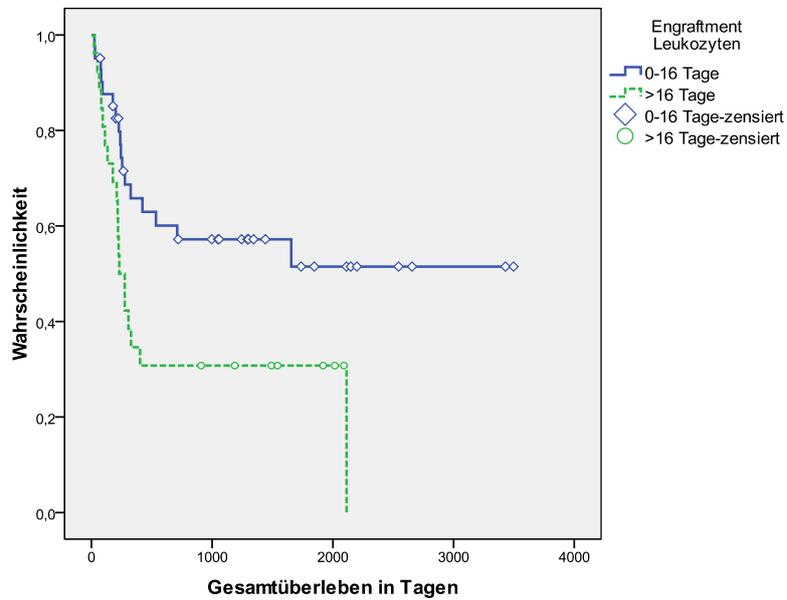
### 4.2.3 Konditionierung, Transplantation und Engraftment

Die ersten signifikanten Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens fanden sich bei dem Transplantat. Es ist entscheidend, wie viele CD34<sup>+</sup>-Zellen dem Patienten verabreicht werden. Patienten, die mehr als  $9,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen erhalten hatten, zeigten ein deutlich besseres Überleben nach zwei Jahren mit 57% im Gegensatz zu Patienten, die weniger als  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen erhalten hatten mit nur noch 25% (p-Wert = 0,019). Das relative Risiko war um den Faktor 2,5 erhöht für Patienten mit weniger als  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen. Ebenso entscheidend ist ein schnelles Engraftment der Leukozyten. Bei einem Engraftment innerhalb der ersten 16 Tage nach der KMT lebten nach zwei Jahren noch 57% der Patienten. Dauerte das Engraftment allerdings länger als 16 Tage, so sank das Überleben auf 31% (p-Wert = 0,013). Für Patienten mit einem langsamen Engraftment fand sich eine Risikoerhöhung um den Faktor 2,2 (p-Wert = 0,016).

Bei den beiden Medikamenten Busulfan und Treosulfan gab es nach zwei Jahren keinen relevanten Unterschied in den Überlebensraten (45% vs. 42%, RR = 1,057 für Treosulfan). Die Art der Spende und die HLA-Kompatibilität scheinen ebenfalls nicht relevant für das Gesamtüberleben zu sein. Das relative Risiko lag für eine Knochenmarkspende bei 1,178 im Vergleich zu den peripheren Blutstammzellen. Bei Patienten ohne HLA-Mismatch lag das relative Risiko bei 1,245. Beide Erhöhungen waren statistisch nicht signifikant.



**Abbildung 4.7:** Gesamtüberleben nach Anzahl der transplantierten CD34<sup>+</sup>-Zellen  
 \*Wert der jeweils verabreichten CD34<sup>+</sup>-Zellen x 10<sup>6</sup>/kgKG



**Abbildung 4.8:** Gesamtüberleben nach Geschwindigkeit des Engraftments

**Tabelle 4.15:** OS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Transplantation

| Merkmals                       | n  | 1y OS<br>(95% CI) | 2y OS<br>(95% CI) | 5y OS<br>(95% CI) | p-<br>Wert   | RR<br>(95% CI)             | p-<br>Wert   |
|--------------------------------|----|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|----------------------------|--------------|
| <b>Konditionierung</b>         |    |                   |                   |                   |              |                            |              |
| BuFlu                          | 38 | 51% (33;69)       | 45% (27;63)       | n.a.              | 0,861        | 1                          |              |
| TreoFlu                        | 33 | 52% (34;70)       | 42% (24;60)       | 36% (18;54)       |              | 1,057 (0,567;1,971)        | 0,861        |
| <b>Spende</b>                  |    |                   |                   |                   |              |                            |              |
| KM                             | 8  | 63% (30;96)       | n.a.              | n.a.              | 0,714        | 1,178 (0,490;2,835)        | 0,715        |
| PBSC                           | 63 | 52% (38;66)       | 45% (31;59)       | 41% (27;55)       |              | 1                          |              |
| <b>CD34<sup>+</sup>-Zellen</b> |    |                   |                   |                   |              |                            |              |
| 1,00-6,00*                     | 34 | 49% (31;67)       | 40% (22;58)       | 35% (17;53)       | 0,328        | 1,364 (0,731;2,545)        | 0,33         |
| >6,00*                         | 37 | 53% (35;71)       | 47% (29;65)       | n.a.              |              | 1                          |              |
| <b>CD34<sup>+</sup>-Zellen</b> |    |                   |                   |                   |              |                            |              |
| 1,00-4,00*                     | 21 | 41% (19;63)       | 25% (5;45)        | n.a.              | <b>0,019</b> | <b>2,547 (1,045;6,210)</b> | <b>0,04</b>  |
| 4,01-9,00*                     | 32 | 48% (30;66)       | n.a.              | 40% (18;62)       |              | 1,952 (0,807;4,722)        | 0,138        |
| 9,01-19,00*                    | 18 | 69% (45;93)       | 57% (33;81)       | n.a.              |              | 1                          |              |
| <b>Engraftment</b>             |    |                   |                   |                   |              |                            |              |
| 0-16 Tage                      | 41 | 66% (50;82)       | 57% (41;73)       | 52% (34;70)       | <b>0,013</b> | 1                          |              |
| >16 Tage                       | 26 | 35% (17;53)       | 31% (13;49)       | n.a.              |              | <b>2,249 (1,163;4,349)</b> | <b>0,016</b> |
| <b>Mismatch</b>                |    |                   |                   |                   |              |                            |              |
| Nein                           | 50 | 49% (35;63)       | 41% (27;55)       | 37% (23;51)       | 0,548        | 1,245 (0,607;2,552)        | 0,55         |
| Ja                             | 21 | 58% (34;82)       | 51% (27;75)       | n.a.              |              | 1                          |              |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); OS Gesamtüberleben (Overall survival); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; n.a. nicht angegeben; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; KM Knochenmark

\*Wert der jeweils verabreichten CD34<sup>+</sup>-Zellen x 10<sup>6</sup>/kgKG

### 4.3 Krankheitsfreies Überleben

Für das krankheitsfreie Überleben ergab sich eine Rate nach zwei Jahren von 40%. Am Ende des Untersuchungszeitraumes befanden sich 30 Patienten (42,3%) im krankheitsfreien Überleben (DFS). 41 Patienten (57,7%) hatten entweder ein Rezidiv oder waren verstorben.

**Tabelle 4.16:** Raten des krankheitsfreien Überlebens

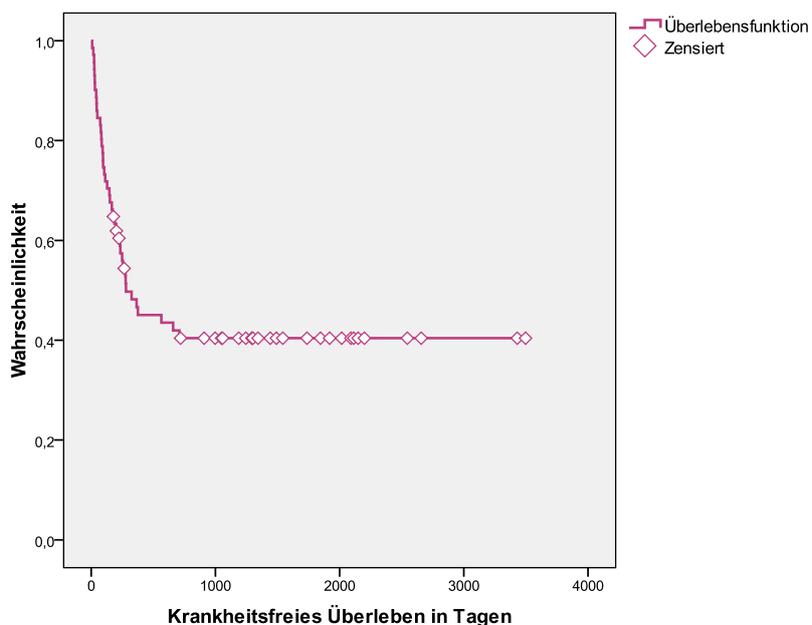
|               |     |                |
|---------------|-----|----------------|
| <b>1y DFS</b> | 47% | 95% CI (35;59) |
| <b>2y DFS</b> | 40% | 95% CI (28;52) |

Abkürzungen: y Jahr (year); DFS Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival); CI Konfidenzintervall

**Tabelle 4.17:** Verteilung des krankheitsfreien Überlebens

| <b>DFS</b>           | <b>Gesamt n = 40 (100%)</b> | <b>BuFlu n = 20 (50,0%)</b> | <b>TreoFlu n = 20 (50,0%)</b> |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Ja                   | n = 30 (42,3%)              | n = 17 (44,7%)              | n = 13 (39,4%)                |
| Tod und/oder Rezidiv | n = 41 (57,7%)              | n = 21 (55,3%)              | n = 20 (60,6%)                |

Abkürzungen: DFS Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival); n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin



**Abbildung 4.9:** Krankheitsfreies Überleben in Tagen

### 4.3.1 Merkmale der Patienten

Die Merkmale des Patienten waren im vorliegenden Datensatz nicht signifikant am krankheitsfreien Überleben beteiligt.

Als einziger Trend zeigte sich, dass ältere Patienten benachteiligt waren mit einer DFS-Rate nach zwei Jahren von nur 34% im Gegensatz zu 46% bei den Patienten unter 60 Jahren. Alle anderen untersuchten Merkmale hatten keinen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben.

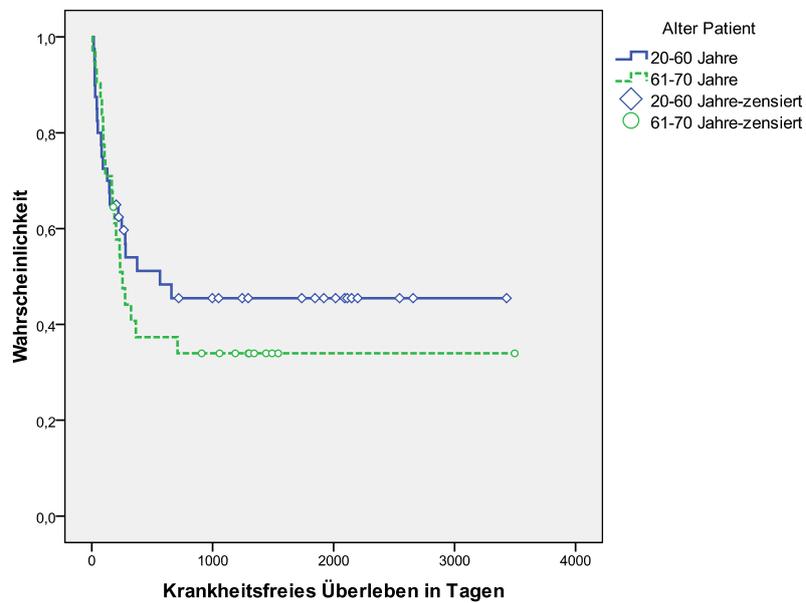


Abbildung 4.10: Krankheitsfreies Überleben nach Altersgruppen der Patienten

**Tabelle 4.18:** DFS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Patienten

| <b>Merkmal</b>             | <b>n</b> | <b>1y DFS<br/>(95% CI)</b> | <b>2y DFS<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> | <b>RR<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> |
|----------------------------|----------|----------------------------|----------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| <b>Geschlecht</b>          |          |                            |                            |               |                        |               |
| Weiblich                   | 30       | 50% (32;68)                | 39% (21;57)                | 0,689         | 1,135 (0,611;2,106)    | 0,689         |
| Männlich                   | 41       | 44% (28;60)                | 41% (25;57)                |               | 1                      |               |
| <b>Alter</b>               |          |                            |                            |               |                        |               |
| 20-60 Jahre                | 40       | 54% (38;70)                | 46% (30;62)                | 0,465         | 1                      |               |
| 61-70 Jahre                | 31       | 37% (19;55)                | 34% (16;52)                |               | 1,257 (0,680;2,321)    | 0,466         |
| <b>Diagnose</b>            |          |                            |                            |               |                        |               |
| AML                        | 45       | 43% (27;59)                | 36% (22;50)                | 0,699         | 1,138 (0,589;2,200)    | 0,7           |
| MDS                        | 26       | 53% (33;73)                | 49% (29;69)                |               | 1                      |               |
| <b>Prim./Sek. Diagnose</b> |          |                            |                            |               |                        |               |
| Primäre AML                | 11       | 58% (27;89)                | n.a.                       | 0,558         | 1                      |               |
| Primäres MDS               | 18       | 49% (25;73)                | n.a.                       |               | 1,554 (0,520;4,640)    | 0,430         |
| Sekundäre AML              | 34       | 38% (22;54)                | 32% (16;48)                |               | 1,876 (0,713;4,939)    | 0,203         |
| Sekundäres MDS             | 8        | 63% (30;96)                | n.a.                       |               | 1,200 (0,322;4,474)    | 0,786         |
| <b>Zytogenetik</b>         |          |                            |                            |               |                        |               |
| good/normal                | 34       | 48% (30;66)                | 42% (24;60)                | 0,475         | 1                      |               |
| intermediate/andere        | 12       | 49% (20;78)                | n.a.                       |               | 1,536 (0,672;3,515)    | 0,309         |
| poor/komplex               | 16       | 44% (20;68)                | n.a.                       |               | 1,466 (0,661;3,252)    | 0,347         |
| <b>CMV-Status</b>          |          |                            |                            |               |                        |               |
| Negativ                    | 24       | 49% (29;69)                | 45% (25;65)                | 0,784         | 1                      |               |
| Positiv                    | 47       | 45% (31;59)                | 38% (24;52)                |               | 1,097 (0,567;2,119)    | 0,784         |
| <b>Blutgruppe</b>          |          |                            |                            |               |                        |               |
| Identisch                  | 40       | 48% (32;64)                | 40% (24;56)                | 0,743         | 1                      |               |
| Nicht identisch            | 31       | 45% (27;63)                | 41% (23;59)                |               | 1,109 (0,598;2,055)    | 0,743         |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); DFS Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; n.a. nicht angegeben; AML akute myeloische Leukämie; MDS myelodysplastisches Syndrom; Prim. primär; Sek. sekundär; CMV Cytomegalie-Virus

### 4.3.2 Merkmale der Spender

Als Trend zeigte sich, dass Patienten mit älterem Spender einen deutlichen Nachteil haben. Nach zwei Jahren befanden sich nur 28% im krankheitsfreien Überleben im Vergleich zu 53% bei jüngerem Spender. Das relative Risiko war um den Faktor 1,6 erhöht. Die übrigen Spendermerkmale hatten keinen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten.

**Tabelle 4.19:** DFS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Spender

| Merkmal                           | n  | 1y DFS<br>(95% CI) | 2y DFS<br>(95% CI) | p-Wert | RR<br>(95% CI)      | p-Wert |
|-----------------------------------|----|--------------------|--------------------|--------|---------------------|--------|
| <b>Art des Spenders</b>           |    |                    |                    |        |                     |        |
| Fremdspender                      | 49 | 50% (36;64)        | 43% (29;57)        | 0,678  | 1                   |        |
| Familienspender                   | 22 | 41% (19;63)        | 36% (16;56)        |        | 1,146 (0,601;2,186) | 0,679  |
| <b>Geschlecht</b>                 |    |                    |                    |        |                     |        |
| Weiblich                          | 23 | 47% (25;69)        | 42% (20;64)        | 0,981  | 1,008 (0,522;1,948) | 0,981  |
| Männlich                          | 48 | 46% (32;60)        | 39% (25;53)        |        | 1                   |        |
| <b>Geschlecht Spender/Patient</b> |    |                    |                    |        |                     |        |
| Beide männlich                    | 31 | 49% (31;67)        | 45% (27;63)        | 0,402  | 1                   |        |
| Patient ♂/Spender ♀               | 10 | 50% (19;81)        | n.a.               |        | 1,682 (0,690;4,097) | 0,252  |
| Patient ♀/Spender ♂               | 17 | 41% (17;65)        | 29% (7;51)         |        | 1,638 (0,773;3,470) | 0,197  |
| Beide weiblich                    | 13 | 62% (35;89)        | 53% (26;80)        |        | 0,913 (0,357;2,337) | 0,850  |
| <b>Risiko-Geschlecht</b>          |    |                    |                    |        |                     |        |
| Patient ♂/Spender ♀               | 10 | 50% (19;81)        | n.a.               | 0,345  | 1,477 (0,654;3,337) | 0,348  |
| andere Konstellation              | 61 | 50% (36;64)        | 42% (28;56)        |        | 1                   |        |
| <b>Alter</b>                      |    |                    |                    |        |                     |        |
| 20-45 Jahre                       | 37 | 59% (43;75)        | 53% (37;69)        | 0,103  | 1                   |        |
| 46-78 Jahre                       | 34 | 34% (18;50)        | 28% (12;44)        |        | 1,672 (0,896;3,119) | 0,106  |
| <b>CMV-Status</b>                 |    |                    |                    |        |                     |        |
| Negativ                           | 33 | 49% (31;67)        | n.a.               | 0,357  | 1                   |        |
| Positiv                           | 38 | 45% (29;61)        | 34% (18;50)        |        | 1,342 (0,716;2,515) | 0,359  |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); DFS Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; n.a. nicht angegeben; CMV Cytomegalie-Virus

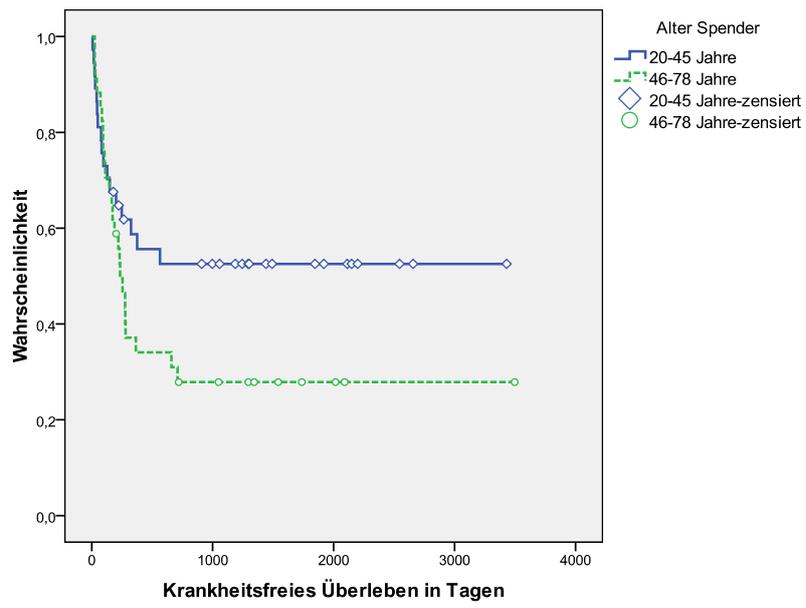


Abbildung 4.11: Krankheitsfreies Überleben nach Altersgruppen der Spender

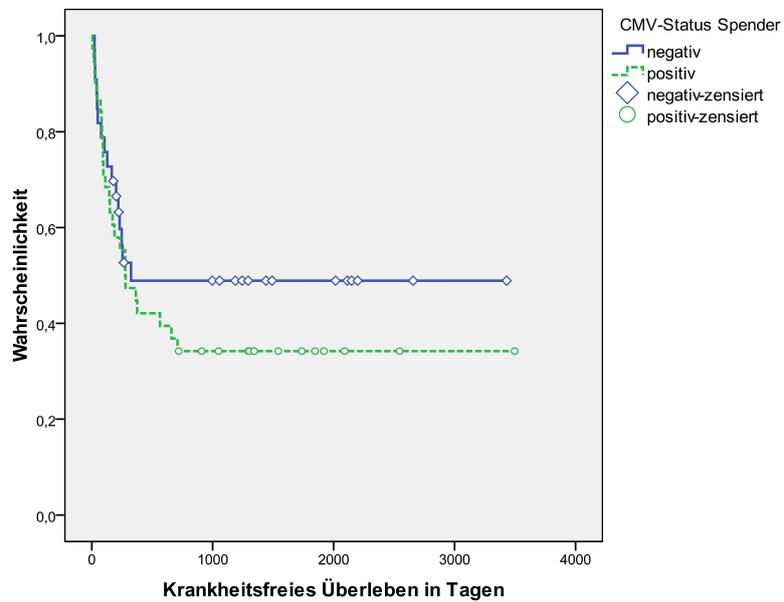
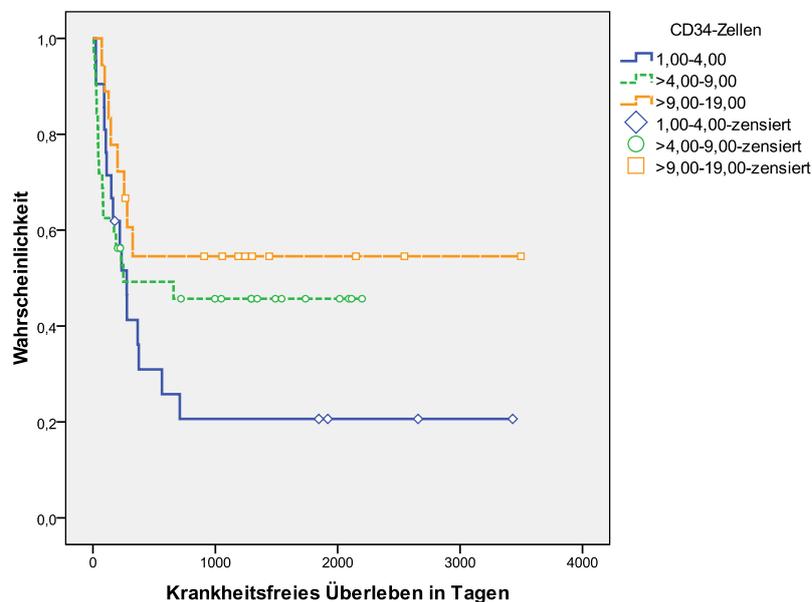


Abbildung 4.12: Krankheitsfreies Überleben nach CMV-Status der Spender

### 4.3.3 Konditionierung, Transplantation und Engraftment

Wirklich entscheidend für das krankheitsfreie Überleben war der Zeitpunkt des Leukozyten-Engraftments. Patienten die erst nach 16 Tagen ein Engraftment erreichen konnten, wiesen mit nur 27% nach zwei Jahren eine deutlich geringere Rate an DFS auf als Patienten mit einem Engraftment vor Tag +16 (53%). Für ein spätes Engraftment war die Risikoerhöhung um den Faktor 2,2 signifikant (p-Wert = 0,014). Patienten die PBSC transplantiert bekamen, zeigten nach einem Jahr mit 46% einen geringeren Anteil im DFS als Patienten mit Knochenmarkspende (63%), allerdings ohne statistische Signifikanz. Bei den transplantierten CD34<sup>+</sup>-Zellen lässt sich erkennen, dass weniger als 4,0 x 10<sup>6</sup>/kgKG CD34<sup>+</sup>-Zellen einen Nachteil mit sich bringen. Nach einem Jahr waren nur 36% im krankheitsfreien Überleben im Gegensatz zu den Patienten mit mehr als 9,0 x 10<sup>6</sup>/kgKG CD34<sup>+</sup>-Zellen mit 55%. Das relative Risiko für weniger als 4,0 x 10<sup>6</sup>/kgKG CD34<sup>+</sup>-Zellen war um den Faktor 2,1 erhöht. Ohne signifikanten Einfluss auf das DFS zeigten sich das Konditionierungs-Regime und ein HLA-Mismatch.



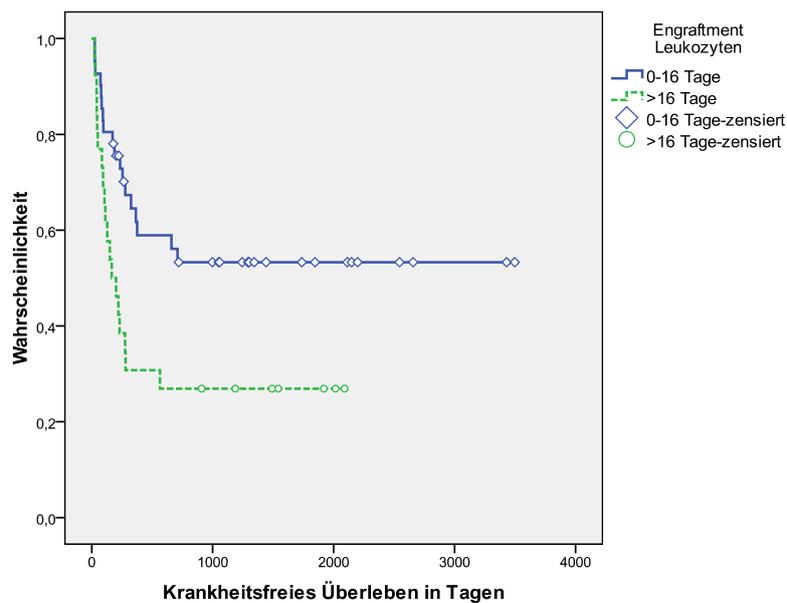
**Abbildung 4.13:** Krankheitsfreies Überleben nach Anzahl der transplantierten CD34<sup>+</sup>-Zellen  
\*Wert der jeweils verabreichten CD34<sup>+</sup>-Zellen x 10<sup>6</sup>/kgKG

**Tabelle 4.20:** DFS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Transplantation

| <b>Merkmal</b>                 | <b>n</b> | <b>1y DFS<br/>(95% CI)</b> | <b>2y DFS<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> | <b>RR<br/>(95% CI)</b>     | <b>p-Wert</b> |
|--------------------------------|----------|----------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| <b>Konditionierung</b>         |          |                            |                            |               |                            |               |
| BuFlu                          | 38       | 48% (32;64)                | 41% (25;57)                | 0,773         | 1                          |               |
| TreoFlu                        | 33       | 46% (28;64)                | 39% (21;57)                |               | 1,094 (0,593;2,021)        | 0,773         |
| <b>Spende</b>                  |          |                            |                            |               |                            |               |
| KM                             | 8        | 63% (30;96)                | n.a.                       | 0,564         | 1,290 (0,542;3,069)        | 0,565         |
| PBSC                           | 63       | 46% (34;58)                | 43% (31;55)                |               | 1                          |               |
| <b>CD34<sup>+</sup>-Zellen</b> |          |                            |                            |               |                            |               |
| 1,00-6,00*                     | 34       | 46% (28;64)                | 34% (18;50)                | 0,427         | 1,282 (0,693;2,369)        | 0,428         |
| >6,00*                         | 37       | 47% (31;63)                | n.a.                       |               | 1                          |               |
| <b>CD34<sup>+</sup>-Zellen</b> |          |                            |                            |               |                            |               |
| 1,00-4,00*                     | 21       | 36% (14;58)                | 26% (6;46)                 | 0,21          | 2,116 (0,904;4,953)        | 0,084         |
| 4,01-9,00*                     | 32       | 49% (31;67)                | 46% (28;64)                |               | 1,547 (0,667;3,588)        | 0,309         |
| 9,01-19,00*                    | 18       | 55% (31;79)                | n.a.                       |               | 1                          |               |
| <b>Engraftment</b>             |          |                            |                            |               |                            |               |
| 0-16 Tage                      | 41       | 62% (46;78)                | 53% (37;69)                | <b>0,012</b>  | 1                          |               |
| >16 Tage                       | 26       | 31% (13;49)                | 27% (9;45)                 |               | <b>2,251 (1,177;4,305)</b> | <b>0,014</b>  |
| <b>Mismatch</b>                |          |                            |                            |               |                            |               |
| Nein                           | 50       | 44% (30;58)                | 38% (24;52)                | 0,42          | 1,340 (0,656;2,739)        | 0,422         |
| Ja                             | 21       | 54% (30;78)                | 48% (24;72)                |               | 1                          |               |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); DFS Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; n.a. nicht angegeben; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; KM Knochenmark; PBSC periphere Blutstammzellen (peripheral blood stem cells)

\*Wert der jeweils verabreichten CD34<sup>+</sup>-Zellen x 10<sup>6</sup>/kgKG



**Abbildung 4.14:** Krankheitsfreies Überleben nach Geschwindigkeit des Leukozyten-Engraftments

#### 4.4 Rezidiv

Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach zwei Jahren betrug 40% (95% CI 26;54). Insgesamt wurde ein Rezidiv bei 32,4% der Patienten festgestellt. In der TreoFlu-Gruppe waren es mit 30,3% etwas weniger als in der BuFlu-Gruppe mit 34,2%. Bis auf drei Ausnahmen, fanden alle Rezidive innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation statt.

**Tabelle 4.21:** Verteilung eines Rezidivs

| Rezidiv | Gesamt n = 71 (100%) | BuFlu n = 38 (53,5%) | TreoFlu n = 33 (46,5%) |
|---------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Nein    | n = 48 (67,6%)       | n = 25 (65,8%)       | n = 23 (69,7%)         |
| Ja      | n = 23 (32,4%)       | n = 13 (34,2%)       | n = 10 (30,3%)         |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; BuFlu: Busulfan und Fludarabin; TreoFlu: Treosulfan und Fludarabin

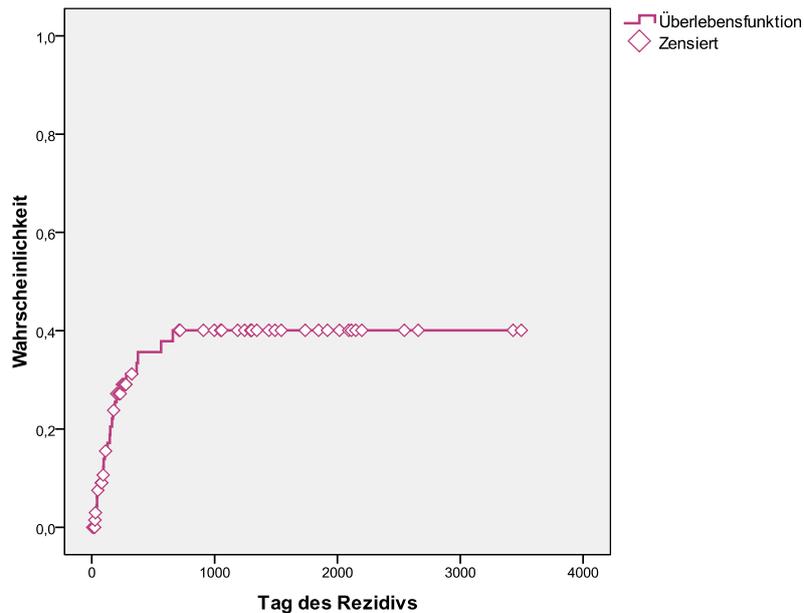


Abbildung 4.15: Auftreten eines Rezidivs in Tagen

#### 4.4.1 Merkmale der Patienten

Bei den Merkmalen des Patienten ist die Diagnose entscheidend. Nach fünf Jahren waren von den AML-Patienten 48% in einem Rezidiv, von den Patienten mit myelodysplastischem Syndrom hingegen nur 21%. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,086 zwar nicht signifikant, zeigt aber einen deutlichen Trend auf. Das relative Risiko spricht mit 2,491 ebenfalls für eine massive Risikoerhöhung für AML-Erkrankte (p-Wert = 0,097). Frauen neigten mit 49% eher zu Rezidiven als Männer mit 32% (p-Wert = 0,241). Das relative Risiko für die Frauen ein Rezidiv zu erleiden, war um den Faktor 1,6 erhöht. Patienten über 60 Jahre sind eher von einem Rezidiv betroffen (45%) als jüngere Patienten (36%). Die Risikoerhöhung um den Faktor 1,4 war nicht signifikant (p-Wert = 0,392). Eine identische Blutgruppe zwischen Patient und Spender hatte keinen Einfluss auf die Rezidivrate.

**Tabelle 4.22:** Rezidivraten und Relatives Risiko für die Merkmale der Patienten

| <b>Merkmal</b>             | <b>n</b> | <b>5y Rezidivrate<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> | <b>RR<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> |
|----------------------------|----------|------------------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| <b>Geschlecht</b>          |          |                                    |               |                        |               |
| Weiblich                   | 30       | 49% (29;69)                        | 0,241         | 1,626 (0,716;3,691)    | 0,246         |
| Männlich                   | 41       | 32% (16;48)                        |               | 1                      |               |
| <b>Alter</b>               |          |                                    |               |                        |               |
| 20-60 Jahre                | 40       | 36% (18;54)                        | 0,39          | 1                      | 0,392         |
| 61-70 Jahre                | 31       | 45% (25;65)                        |               | 1,430 (0,630;3,246)    |               |
| <b>Diagnose</b>            |          |                                    |               |                        |               |
| AML                        | 45       | 48% (32;64)                        | 0,086         | 2,491 (0,847;7,331)    | 0,097         |
| MDS                        | 26       | 21% (1;41)                         |               | 1                      |               |
| <b>Prim./Sek. Diagnose</b> |          |                                    |               |                        |               |
| Primäre AML                | 11       | 42% (11;73)                        | 0,366         | 1                      | 0,387         |
| Primäres MDS               | 18       | 21% (0;43)                         |               | 0,531 (0,127;2,225)    |               |
| Sekundäre AML              | 34       | 46% (28;64)                        |               | 1,165 (0,419;3,240)    |               |
| Sekundäres MDS             | 8        | n.a.                               |               | 0,305 (0,036;2,614)    |               |
| <b>Zytogenetik</b>         |          |                                    |               |                        |               |
| good/normal                | 34       | 47% (29;65)                        | 0,675         | 1                      | 0,593         |
| intermediate/andere        | 12       | 47% (16;78)                        |               | 1,321 (0,475;3,673)    |               |
| poor/komplex               | 16       | 22% (0;44)                         |               | 0,697 (0,200;2,433)    |               |
| <b>CMV-Status</b>          |          |                                    |               |                        |               |
| Negativ                    | 24       | 46% (24;68)                        | 0,317         | 1,520 (0,665;3,470)    | 0,321         |
| Positiv                    | 47       | 37% (21;53)                        |               | 1                      |               |
| <b>Blutgruppe</b>          |          |                                    |               |                        |               |
| Identisch                  | 40       | 40% (22;58)                        | 0,819         | 1                      | 0,819         |
| Nicht identisch            | 31       | 40% (20;60)                        |               | 1,101 (0,483;2,512)    |               |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; n.a. nicht angegeben; AML akute myeloische Leukämie; MDS myelodysplastisches Syndrom; Prim. primär; Sek. sekundär; CMV Cytomegalie-Virus

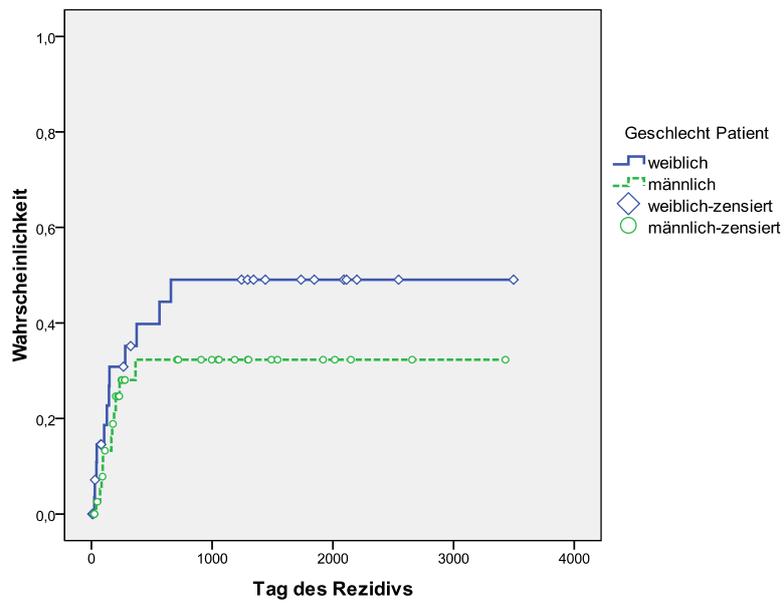


Abbildung 4.16: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Geschlecht der Patienten

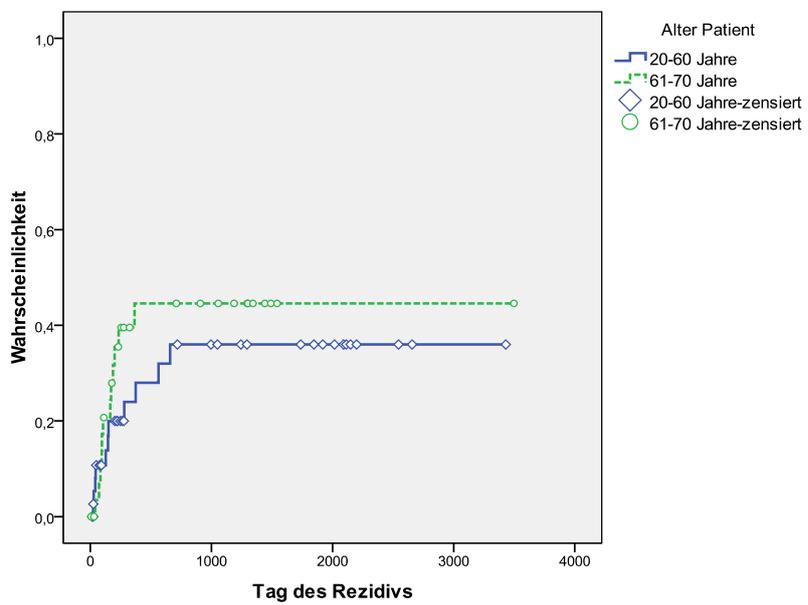
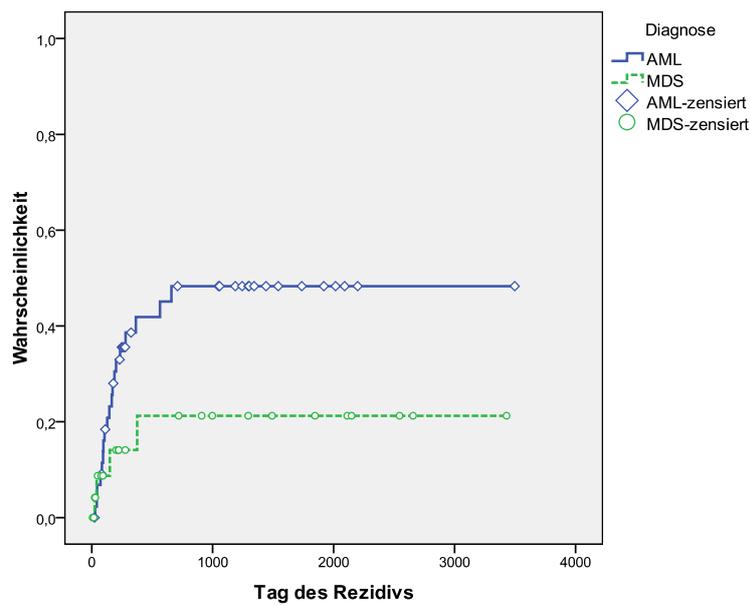


Abbildung 4.17: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Altersgruppen der Patienten



**Abbildung 4.18:** Rezidivwahrscheinlichkeit nach Diagnosen

#### 4.4.2 Merkmale der Spender

In dieser Studie wird der Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit am deutlichsten bei dem Alter des Spenders. Spender über 45 Jahren brachten für die Patienten eine Rezidivrate nach fünf Jahren von 51%, Patienten mit jüngerem Spender wiesen nur 30% auf. Das relative Risiko lag bei 1,841 (p-Wert = 0,155). War der Spender positiv auf CMV, so wirkte sich dies negativ auf die Rezidivwahrscheinlichkeit aus. In 49% trat ein Rezidiv auf, bei CMV-negativem Spender hingegen nur in 26%. Die Risikoerhöhung bei CMV-positiven Spendern lag bei 1,648 (p-Wert = 0,255). Das Geschlecht des Spenders hatte keinen Einfluss auf die Rezidivrate und auch Familien- und Fremdspender verhielten sich gleich bezüglich dem Rezidivrisiko und der Rate.

**Tabelle 4.23:** Rezidivraten und Relatives Risiko für die Merkmale der Spender

| <b>Merkmal</b>                    | <b>n</b> | <b>5y Rezidivrate<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> | <b>RR<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> |
|-----------------------------------|----------|------------------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| <b>Spenderart</b>                 |          |                                    |               |                        |               |
| Fremdspender                      | 49       | 36% (20;52)                        | 0,392         | 1                      | 0,395         |
| Familienspender                   | 22       | 48% (24;72)                        |               | 1,438 (0,622;3,324)    |               |
| <b>Geschlecht</b>                 |          |                                    |               |                        |               |
| Weiblich                          | 23       | 40% (16;64)                        | 0,951         | 1                      | 0,951         |
| Männlich                          | 48       | 40% (24;56)                        |               | 1,029 (0,422;2,504)    |               |
| <b>Geschlecht Spender/Patient</b> |          |                                    |               |                        |               |
| Beide männlich                    | 31       | 29% (11;47)                        | 0,38          | 1                      | 0,519         |
| Patient ♂/Spender ♀               | 10       | 27% (0;60)                         |               | 1,548 (0,410;5,850)    |               |
| Patient ♀/Spender ♂               | 17       | 58% (31;85)                        |               | 2,313 (0,866;6,177)    |               |
| Beide weiblich                    | 13       | 37% (8;66)                         |               | 1,247 (0,374;4,149)    |               |
| <b>Risiko-Geschlecht</b>          |          |                                    |               |                        |               |
| Patient ♂/Spender ♀               | 10       | 27% (0;60)                         | 0,84          | 1,134 (0,336;3,822)    | 0,84          |
| andere Konstellation              | 61       | 39% (25;53)                        |               | 1                      |               |
| <b>Alter</b>                      |          |                                    |               |                        |               |
| 20-45 Jahre                       | 37       | 30% (12;48)                        | 0,149         | 1                      | 0,155         |
| 46-78 Jahre                       | 34       | 51% (31;71)                        |               | 1,841 (0,794;4,265)    |               |
| <b>CMV-Status</b>                 |          |                                    |               |                        |               |
| Negativ                           | 33       | 26% (10;42)                        | 0,25          | 1                      | 0,255         |
| Positiv                           | 38       | 49% (31;67)                        |               | 1,648 (0,698;3,889)    |               |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; CMV Cytomegalie-Virus

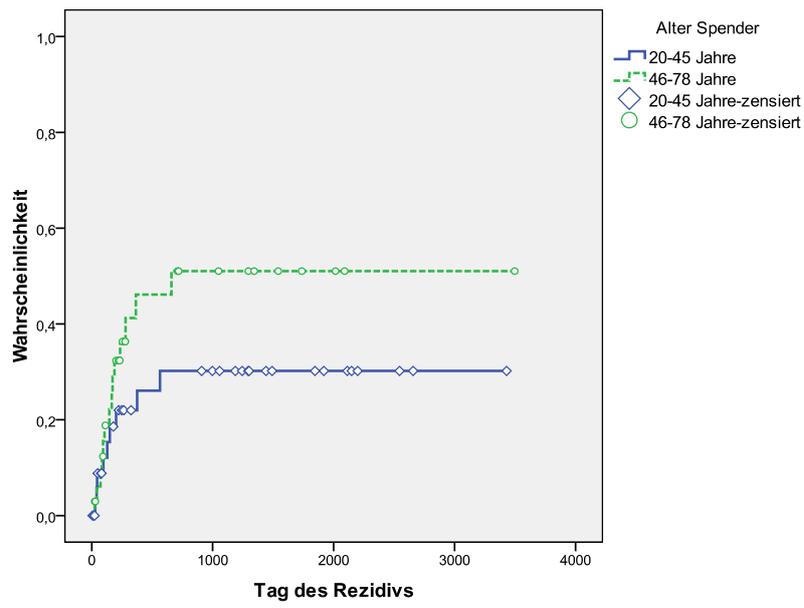


Abbildung 4.19: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Altersgruppen der Spender

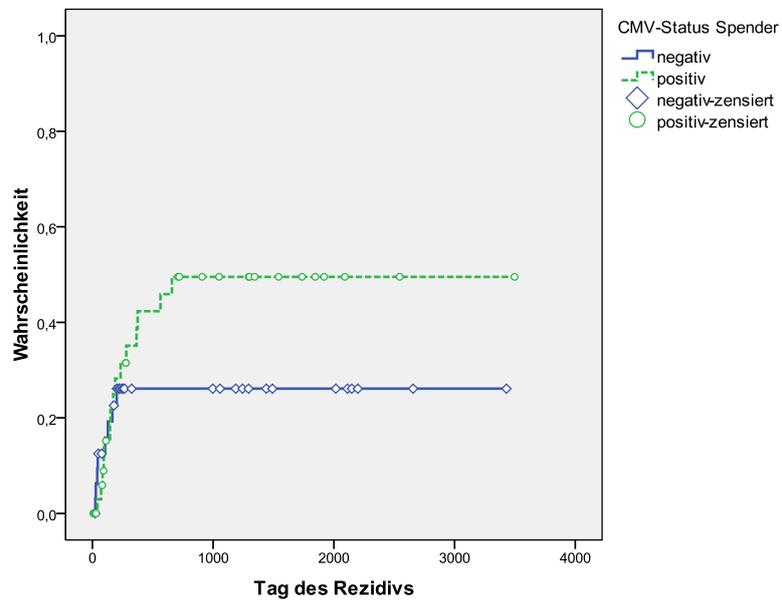


Abbildung 4.20: Rezidivwahrscheinlichkeit nach CMV-Status der Spender

#### 4.4.3 Konditionierung, Transplantation und Engraftment

Bei der Betrachtung der Rezidivwahrscheinlichkeit fällt als signifikantes Ergebnis das Engraftment der Leukozyten auf. Nach fünf Jahren waren 58% der Patienten mit einem Engraftment nach Tag +16 im Rezidiv und nur 27% der Patienten mit einem Engraftment vor Tag +16 (p-Wert = 0,007). Das Risiko bei spätem Engraftment war um das Dreifache erhöht (p-Wert = 0,010). Weiterhin lässt sich erkennen, dass die Anzahl der transplantierten CD34<sup>+</sup>-Zellen wichtig ist. Patienten die weniger als 4,0 x 10<sup>6</sup>/kgKG CD34<sup>+</sup>-Zellen erhalten hatten, waren in 58% der Fälle im Rezidiv. Wurden mehr als 4,0 x 10<sup>6</sup>/kgKG CD34<sup>+</sup>-Zellen transplantiert, so lag die Rezidivrate nur bei 32% bzw. 34%. Die Risikoerhöhung für weniger als 4,0 x 10<sup>6</sup>/kgKG CD34<sup>+</sup>-Zellen lag bei Faktor 1,5 (p-Wert = 0,375). Bei den beiden Konditionierungs-Regimes zeigte sich BuFlu etwas im Nachteil. In 43% der Fälle trat ein Rezidiv auf. Bei TreoFlu waren es nur 37% (p-Wert = 0,815). Das relative Risiko ist für BuFlu nur gering erhöht mit 1,104 (p-Wert = 0,815). Ein HLA-Mismatch und die Art der Spende hatten keinen Einfluss auf die Rezidivrate.

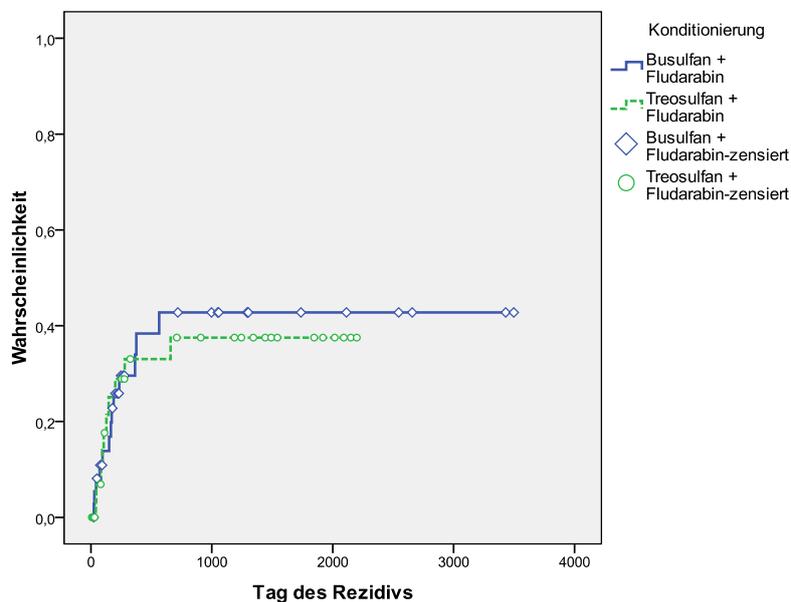


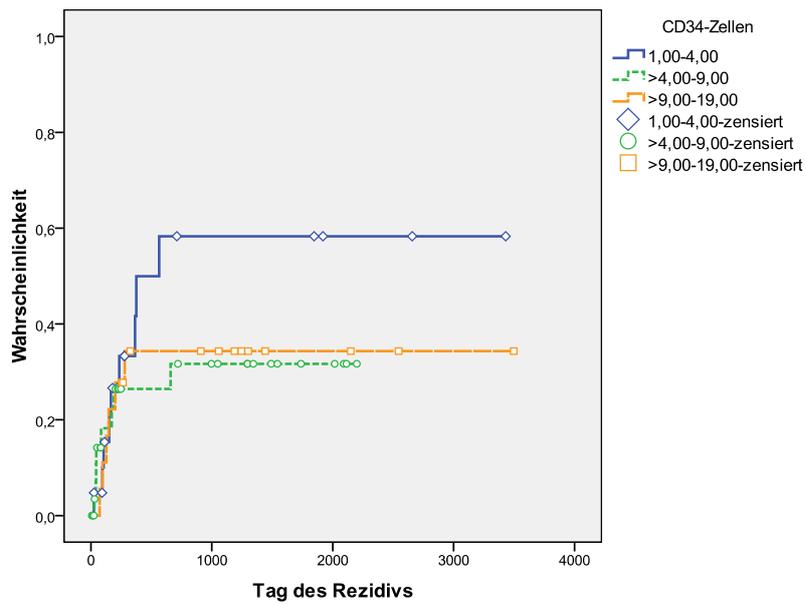
Abbildung 4.21: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Konditionierungsregime

**Tabelle 4.24:** Rezidivraten und Relatives Risiko für die Merkmale der Transplantation

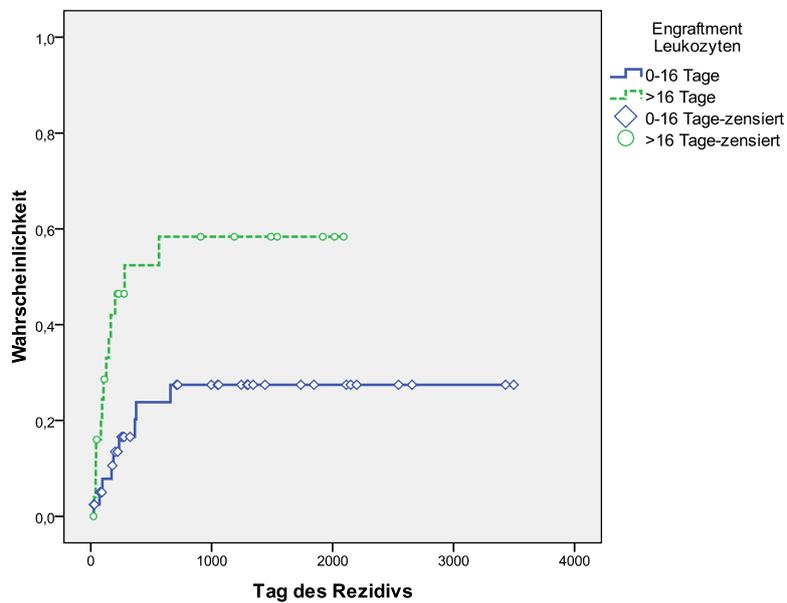
| Merkmalsname                   | n  | 5y Rezidivrate (95% CI) | p-Wert       | RR (95% CI)                | p-Wert       |
|--------------------------------|----|-------------------------|--------------|----------------------------|--------------|
| <b>Konditionierung</b>         |    |                         |              |                            |              |
| BuFlu                          | 38 | 43% (25;61)             | 0,815        | 1,104 (0,483;2,521)        | 0,815        |
| TreoFlu                        | 33 | 37% (17;57)             |              | 1                          |              |
| <b>Spende</b>                  |    |                         |              |                            |              |
| KM                             | 8  | 29% (0;62)              | 0,4          | 1,583 (0,538;4,661)        | 0,404        |
| PBSC                           | 63 | 37% (23;51)             |              | 1                          |              |
| <b>CD34<sup>+</sup>-Zellen</b> |    |                         |              |                            |              |
| 1,00-6,00*                     | 34 | 44% (24;64)             | 0,94         | 1,032 (0,455;2,340)        | 0,94         |
| >6,00*                         | 37 | 36% (18;54)             |              | 1                          |              |
| <b>CD34<sup>+</sup>-Zellen</b> |    |                         |              |                            |              |
| 1,00-4,00*                     | 21 | 58% (32;84)             | 0,516        | 1,598 (0,567;4,499)        | 0,375        |
| 4,01-9,00*                     | 32 | 32% (12;52)             |              | 0,966 (0,335;2,786)        | 0,949        |
| 9,01-19,00*                    | 18 | 34% (10;58)             |              | 1                          |              |
| <b>Engraftment</b>             |    |                         |              |                            |              |
| 0-16 Tage                      | 41 | 27% (11;43)             | <b>0,007</b> | 1                          |              |
| >16 Tage                       | 26 | 58% (36;80)             |              | <b>3,087 (1,314;7,255)</b> | <b>0,010</b> |
| <b>Mismatch</b>                |    |                         |              |                            |              |
| Nein                           | 50 | 40% (24;56)             | 0,953        | 1,027 (0,422;2,503)        | 0,953        |
| Ja                             | 21 | 39% (15;63)             |              | 1                          |              |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; KM Knochenmark; PBSC periphere Blutstammzellen (peripheral blood stem cells)

\*Wert der jeweils verabreichten CD34<sup>+</sup>-Zellen x 10<sup>6</sup>/kgKG



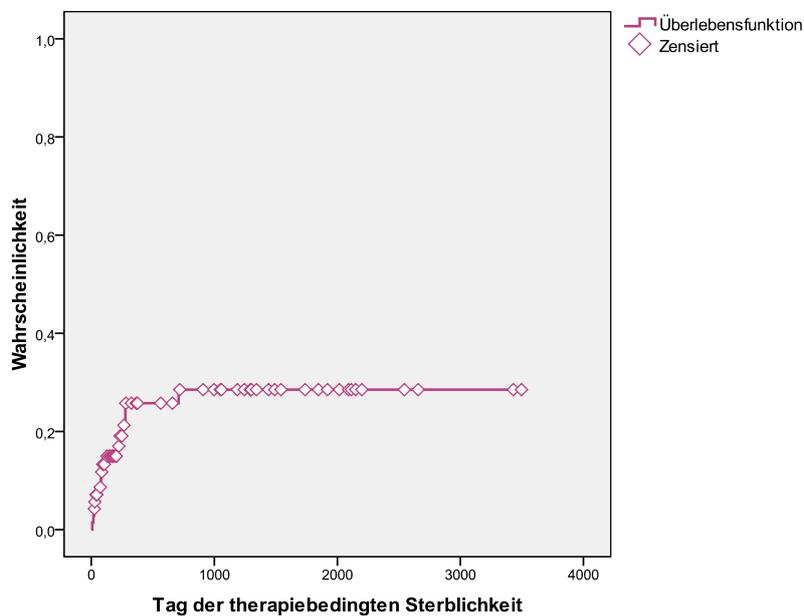
**Abbildung 4.22:** Rezidivwahrscheinlichkeit nach Anzahl der transplantierten CD34<sup>+</sup>-Zellen  
 \*Wert der jeweils verabreichten CD34<sup>+</sup>-Zellen x 10<sup>6</sup>/kgKG



**Abbildung 4.23:** Rezidivwahrscheinlichkeit nach Geschwindigkeit des Leukozyten-Engraftments

#### 4.5 Therapiebedingte Sterblichkeit

Die Rate für die transplantationsbedingte Mortalität betrug nach einem Jahr 26% (95% CI 14;38). Insgesamt sind 40,0% der Patienten durch die Therapie oder ihre Folgen verstorben. Bei der TreoFlu-Gruppe waren es mit 45,0% etwas mehr als in der BuFlu-Gruppe mit 35,0%. Bei der Betrachtung der therapiebedingten Sterblichkeit wurde als Zeitraum für das Ereignis nur das erste Jahr nach der KMT ausgewertet, da Todesfälle nach diesem ersten Jahr sich grundsätzlich nicht mehr direkt auf die Behandlung zurückführen lassen.



**Abbildung 4.24:** Therapiebedingte Sterblichkeit in Tagen

**Tabelle 4.25:** Verteilung der therapiebedingten Sterblichkeit

| TRM  | Gesamt n = 40 (100%) | BuFlu n = 20 (50,0%) | TreoFlu n = 20 (50,0%) |
|------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Nein | n = 24 (60,0%)       | n = 13 (65,0%)       | n = 11 (55,0%)         |
| Ja   | n = 16 (40,0%)       | n = 7 (35,0%)        | n = 9 (45,0%)          |

Abkürzungen: TRM therapiebedingte Sterblichkeit (Therapy related mortality); n Anzahl der Patienten; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin

#### 4.5.1 Merkmale der Patienten

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf die TRM fanden wir bei dem zytogenetischen Status. Patienten mit einem komplexen Status hatten eine deutliche Risikoerhöhung um den Faktor 4,3 (p-Wert = 0,024) im Vergleich zu den Patienten mit einem normalen Status. Nach einem Jahr waren 44% der Patienten mit einem komplexen Status verstorben im Vergleich zu nur 16% mit einem normalen Status. Ein positiver CMV-Status vor der KMT scheint ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine therapiebedingte Sterblichkeit zu haben. Betroffen waren 33% der CMV-positiven Patienten im Vergleich zu nur 10% der CMV-negativen Patienten. Die deutliche Risikoerhöhung um den Faktor 3,5 bestätigt dieses Ergebnis. Beide Berechnungen waren allerdings nicht signifikant. Das Geschlecht könnte ebenfalls einen Einfluss auf die TRM haben. Männliche Patienten waren mit 32% deutlich häufiger betroffen als die Frauen mit 18%. Das relative Risiko war für Männer auf das 1,5-fache erhöht gegenüber den Frauen. Die statistische Signifikanz fehlte. Ähnlich wie bei dem Geschlecht verhält es sich auch bei der Diagnose. Nach einem Jahr waren mit 38% ungefähr doppelt so viele Patienten mit myelodysplastischem Syndrom therapiebedingt verstorben im Vergleich zu den Patienten mit AML (18%). Mit einem p-Wert von 0,07 war auch dieses Ergebnis zwar nicht signifikant, aber ein Trend ist zu erkennen. Das relative Risiko lag bei 2,423 für MDS-Erkrankte, ebenfalls nicht signifikant (p=0,08). Das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der KMT und eine identische Blutgruppe mit dem Spender zeigten in unserer Studie keinen relevanten Einfluss auf die therapiebedingte Sterblichkeit.

**Tabelle 4.26:** TRM-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Patienten

| <b>Merkmal</b>      | <b>n</b> | <b>1y-TRM-Rate<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> | <b>RR<br/>(95% CI)</b>      | <b>p-Wert</b> |
|---------------------|----------|---------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| <b>Geschlecht</b>   |          |                                 |               |                             |               |
| Weiblich            | 30       | 18% (4;32)                      | 0,423         | 1                           | 0,426         |
| Männlich            | 41       | 32% (14;50)                     |               | 1,537 (0,533;4,431)         |               |
| <b>Alter</b>        |          |                                 |               |                             |               |
| 20-60 Jahre         | 40       | 26% (10;42)                     | 0,969         | 1                           | 0,969         |
| 61-70 Jahre         | 31       | 27% (7;47)                      |               | 1,020 (0,379;2,742)         |               |
| <b>Diagnose</b>     |          |                                 |               |                             |               |
| AML                 | 45       | 18% (4;32)                      | 0,07          | 1                           | 0,08          |
| MDS                 | 26       | 38% (18;58)                     |               | 2,423 (0,901;6,516)         |               |
| <b>Zytogenetik</b>  |          |                                 |               |                             |               |
| good/normal         | 34       | 16% (2;30)                      | <b>0,011</b>  | 1                           | 0,202         |
| intermediate/andere | 12       | 8% (0;24)                       |               | 2,656 (0,593;11,909)        |               |
| poor/komplex        | 16       | 44% (17;71)                     |               | <b>4,325 (1,212;15,436)</b> |               |
| <b>CMV-Status</b>   |          |                                 |               |                             |               |
| Negativ             | 24       | 10% (0;24)                      | 0,076         | 1                           | 0,096         |
| Positiv             | 47       | 33% (17;49)                     |               | 3,521 (0,799;15,511)        |               |
| <b>Blutgruppe</b>   |          |                                 |               |                             |               |
| Identisch           | 40       | 22% (6;38)                      | 0,512         | 1                           | 0,513         |
| Nicht identisch     | 31       | 31% (11;51)                     |               | 1,387 (0,520;3,696)         |               |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; TRM therapiebedingte Sterblichkeit (Therapy related mortality); y Jahr (year); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; AML akute myeloische Leukämie; MDS myelodysplastisches Syndrom; CMV Cytomegalie-Virus

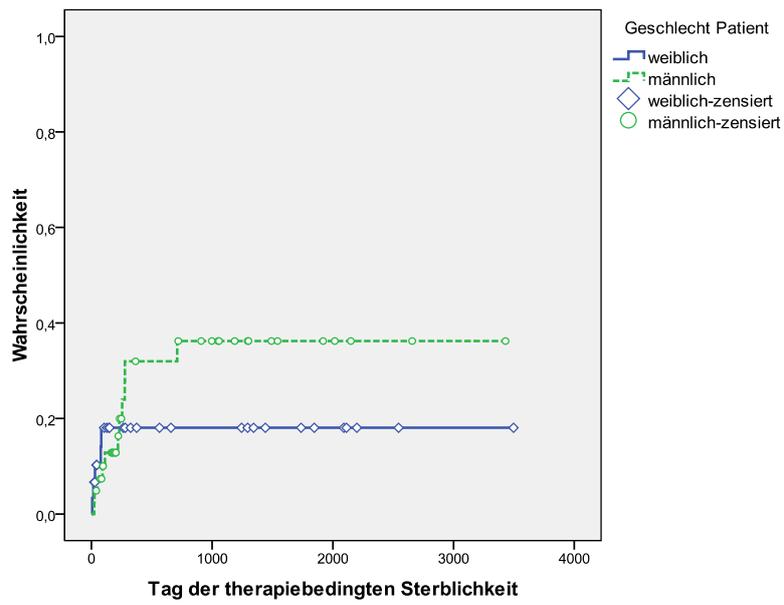


Abbildung 4.25: TRM-Wahrscheinlichkeit nach Geschlecht der Patienten

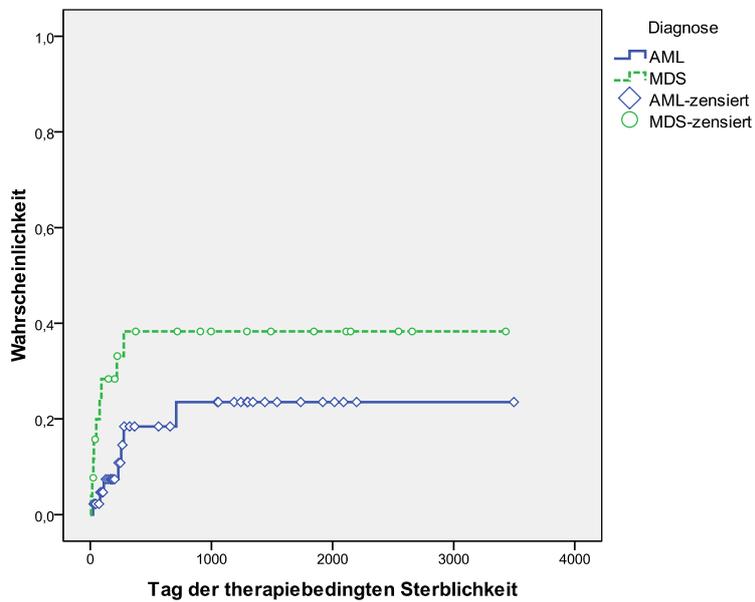


Abbildung 4.26: TRM-Wahrscheinlichkeit nach Diagnosen

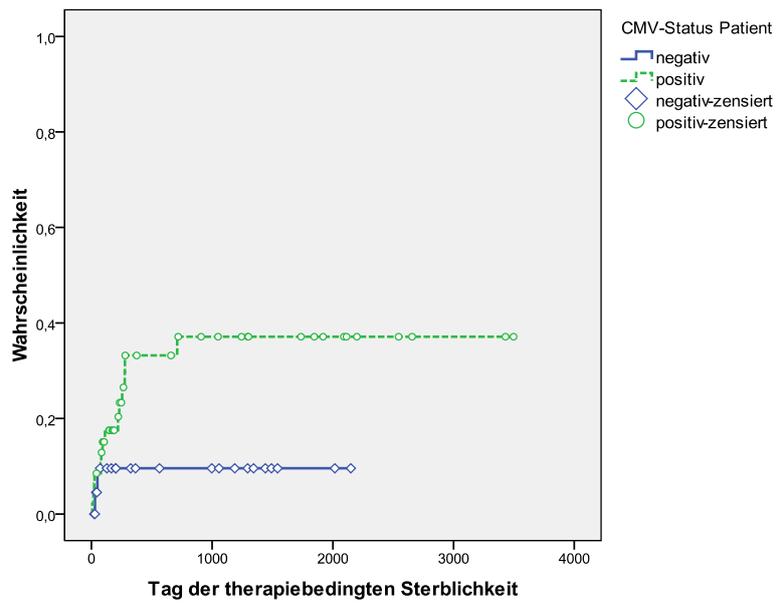


Abbildung 4.27: TRM-Wahrscheinlichkeit nach CMV-Status der Patienten

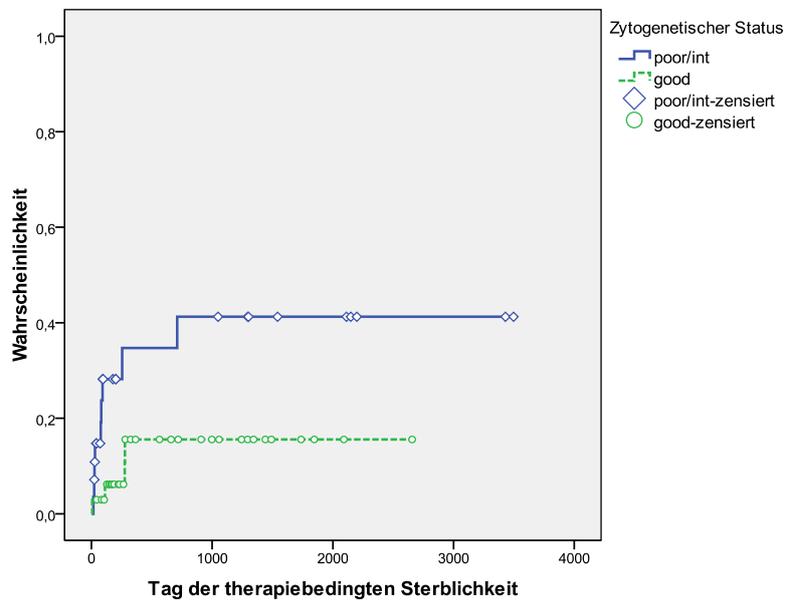


Abbildung 4.28: TRM-Wahrscheinlichkeit nach zytogenetischem Status

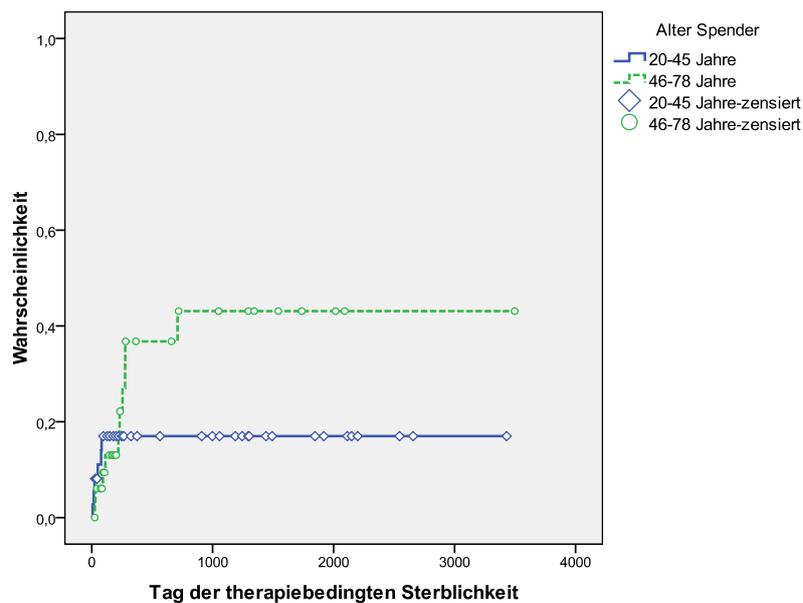
#### 4.5.2 Merkmale der Spender

Bei den Merkmalen des Spenders ließen sich keine signifikanten Ergebnisse finden. Ein Trend zeigte sich allerdings beim Alter des Spenders. So scheint ein älterer Spender (37%) eher zur therapiebedingten Sterblichkeit zu führen als ein jüngerer Spender (17%). Es findet sich eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,9. Die Art des Spenders sowie das Geschlecht und der CMV-Status haben in dieser Studie keinen Einfluss auf die TRM-Rate.

**Tabelle 4.27:** TRM-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Spender

| Merkmal                  | n  | 1y-TRM-Rate<br>(95% CI) | p-Wert | RR<br>(95% CI)       | p-Wert |
|--------------------------|----|-------------------------|--------|----------------------|--------|
| <b>Spenderart</b>        |    |                         |        |                      |        |
| Fremdspender             | 49 | 23% (9;37)              | 0,984  | 1,011 (0,351;2,912)  | 0,984  |
| Familienspender          | 22 | 31% (7;55)              |        | 1                    |        |
| <b>Geschlecht</b>        |    |                         |        |                      |        |
| Weiblich                 | 23 | 29% (9;49)              | 0,632  | 1,280 (0,465;3,526)  | 0,633  |
| Männlich                 | 48 | 24% (10;38)             |        | 1                    |        |
| <b>Geschlecht</b>        |    |                         |        |                      |        |
| Beide männlich           | 31 | 27% (7;47)              | 0,524  | 1,444 (0,300;6,962)  | 0,647  |
| Patient ♂/Spender ♀      | 10 | 31% (2;60)              |        | 2,929 (0,536;16,015) | 0,215  |
| Patient ♀/Spender ♂      | 17 | 20% (0;40)              |        | 1,284 (0,214;7,692)  | 0,784  |
| Beide weiblich           | 13 | 16% (0;36)              |        | 1                    |        |
| <b>Risiko-Geschlecht</b> |    |                         |        |                      |        |
| Patient ♂/Spender ♀      | 10 | 31% (2;60)              | 0,152  | 2,241 (0,722;6,963)  | 0,163  |
| andere Konstellation     | 61 | 22% (10;34)             |        | 1                    |        |
| <b>Alter</b>             |    |                         |        |                      |        |
| 20-45 Jahre              | 37 | 17% (5;29)              | 0,2    | 1                    | 0,208  |
| 46-78 Jahre              | 34 | 37% (17;57)             |        | 1,919 (0,695;5,294)  |        |
| <b>CMV-Status</b>        |    |                         |        |                      |        |
| Negativ                  | 33 | 24% (6;42)              | 0,513  | 1                    | 0,515  |
| Positiv                  | 38 | 27% (11;43)             |        | 1,400 (0,508;3,855)  |        |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; TRM therapiebedingte Sterblichkeit (Therapy related mortality); y Jahr (year); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; CMV Cytomegalie-Virus



**Abbildung 4.29:** TRM-Wahrscheinlichkeit nach Altersgruppen der Spender

### 4.5.3 Konditionierung, Transplantation und Engraftment

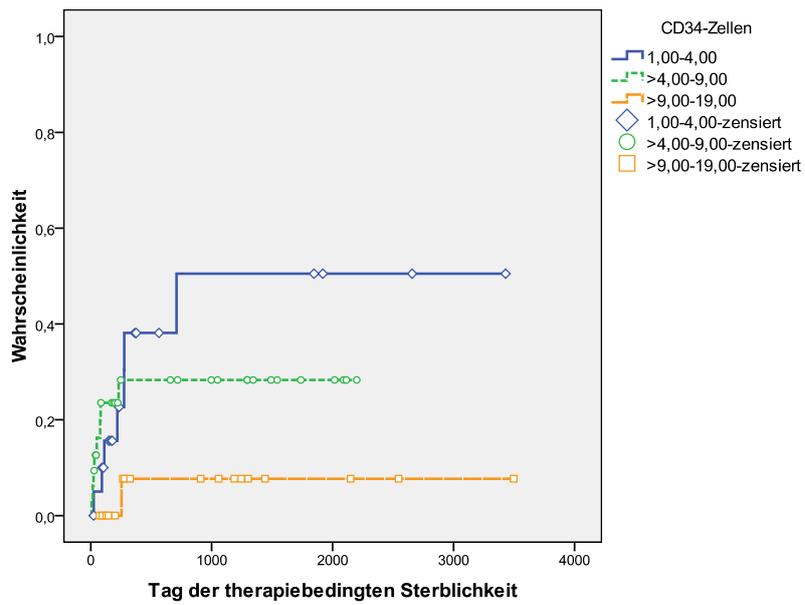
Entscheidend für das Eintreten einer therapiebedingten Sterblichkeit ist die Anzahl der im Transplantat enthaltenen CD34<sup>+</sup>-Zellen. Bei weniger als  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen lag die TRM-Rate bei 38%, bei mehr als  $9,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen nur bei 8%. Mit einem p-Wert von 0,021 ist dieses Ergebnis statistisch signifikant. Patienten mit einer geringen Anzahl an CD34<sup>+</sup>-Zellen zeigten eine massive Risikoerhöhung um den Faktor 7,1, allerdings mit einem p-Wert von 0,065 noch nicht signifikant. Ein schnelles Engraftment innerhalb der ersten 16 Tage nach der Knochenmarktransplantation zeigte eine deutliche Tendenz zu reduzierter therapiebedingter Sterblichkeit mit 19% im Vergleich zu einem späten Engraftment mit 35% (p-Wert = 0,411). Das Konditionierungsregime, die Stammzellquelle und ein HLA-Mismatch hatten keinen signifikanten Einfluss auf die TRM.

**Tabelle 4.28:** TRM-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Transplantation

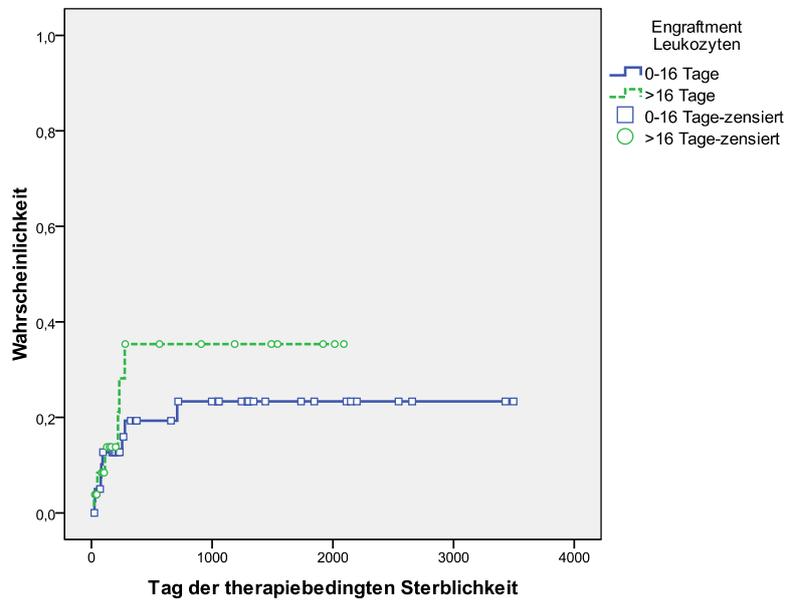
| <b>Merkmal</b>                 | <b>n</b> | <b>1y-TRM-Rate<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> | <b>RR<br/>(95% CI)</b> | <b>p-Wert</b> |
|--------------------------------|----------|---------------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| <b>Konditionierung</b>         |          |                                 |               |                        |               |
| BuFlu                          | 38       | 24% (8;40)                      | 0,459         | 1                      |               |
| TreoFlu                        | 33       | 28% (10;46)                     |               | 1,450 (0,539;3,898)    | 0,462         |
| <b>Spende</b>                  |          |                                 |               |                        |               |
| KM                             | 8        | 12% (0;36)                      | 0,927         | 1,072 (0,243;4,726)    | 0,927         |
| PBSC                           | 63       | 25% (13;37)                     |               | 1                      |               |
| <b>CD34<sup>+</sup>-Zellen</b> |          |                                 |               |                        |               |
| 1,00-6,00*                     | 34       | 34% (16;52)                     | 0,096         | 2,391 (0,830;6,884)    | 0,106         |
| >6,00*                         | 37       | 17% (3;31)                      |               | 1                      |               |
| <b>CD34<sup>+</sup>-Zellen</b> |          |                                 |               |                        |               |
| 1,00-4,00*                     | 21       | 38% (12;64)                     | 0,021         | 7,187 (0,882;58,534)   | 0,065         |
| 4,01-9,00*                     | 32       | 28% (10;46)                     |               | 5,815 (0,727;46,546)   | 0,097         |
| 9,01-19,00*                    | 18       | 8% (0;22)                       |               | 1                      |               |
| <b>Engraftment</b>             |          |                                 |               |                        |               |
| 0-16 Tage                      | 41       | 19% (5;33)                      | 0,411         | 1                      |               |
| >16 Tage                       | 26       | 35% (11;59)                     |               | 1,558 (0,537;4,515)    | 0,414         |
| <b>Mismatch</b>                |          |                                 |               |                        |               |
| Nein                           | 50       | 30% (16;44)                     | 0,138         | 2,917 (0,662;12,860)   | 0,157         |
| Ja                             | 21       | 14% (0;34)                      |               | 1                      |               |

Abkürzungen: n Anzahl der Patienten; y Jahr (year); TRM therapiebedingte Sterblichkeit (Therapy related mortality); CI Konfidenzintervall; RR Relatives Risiko; BuFlu Busulfan und Fludarabin; TreoFlu Treosulfan und Fludarabin; KM Knochenmark; PBSC periphere Blutstammzellen (peripheral blood stem cells)

\*Wert der jeweils verabreichten CD34<sup>+</sup>-Zellen x 10<sup>6</sup>/kgKG



**Abbildung 4.30:** TRM-Wahrscheinlichkeit nach Anzahl der transplantierten CD34<sup>+</sup>-Zellen  
 \*Wert der jeweils verabreichten CD34<sup>+</sup>-Zellen x 10<sup>6</sup>/kgKG



**Abbildung 4.31:** TRM-Wahrscheinlichkeit nach Geschwindigkeit des Leukozyten-Engraftments

## **5 Diskussion**

### **5.1 Überblick**

In dieser Studie sollte retrospektiv untersucht werden, in wie weit sich eine Dosisreduktion bei der Konditionierungstherapie mit Busulfan oder Treosulfan auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Es wurden die Daten von 71 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom ausgewertet, die eine allogene Knochenmarktransplantation von einem Familien- oder Fremdspender erhalten hatten. Bewertungskriterien für den Verlauf waren das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, die Rezidivwahrscheinlichkeit und die therapiebedingte Mortalität. Des Weiteren wurden die Einflussfaktoren untersucht, um in Zukunft Möglichkeiten zur Optimierung der Therapie entwickeln zu können. Insgesamt muss man sagen, dass aufgrund der geringen Patientenzahl das Erreichen signifikanter Ergebnisse statistisch gesehen schwierig war. Um die zum Teil deutlich sichtbaren Trends in unserer Studie sicher nachweisen zu können, müssten in Zukunft größere Studien mit einer höheren Anzahl an Patienten durchgeführt werden.

### **5.2 Effekte durch Personenmerkmale und Auswirkungen der Konditionierung**

Der Einfluss der persönlichen Merkmale des Patienten wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht. Da diese Eigenschaften unveränderlich sind, galten sie oft als limitierender Faktor bei der Indikationsstellung für eine entsprechende Therapie. Ebenso wird die Wahl des Spenders aufgrund von Merkmalen wie z.B. Alter, Geschlecht oder HLA-Kompatibilität getroffen. In dieser Studie wurde die Relevanz dieser Merkmale unter dosisreduzierter Konditionierung untersucht.

Bei der Analyse der vorhandenen Diagnosen zeigte sich, dass in Bezug auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben die Ergebnisse von AML- und MDS-Erkrankten sehr ähnlich sind. Nach zwei Jahren erreichten beide Patientengruppen Raten von unter 50 %, ein zunächst ernüchterndes Ergebnis. Vergleicht man jedoch mit der aktuellen Literatur so zeigt sich, dass andere Studien diese Ergebnisse bereits nach einem Jahr erreichen und das mit einem jüngerem Patientenkollektiv (Koen van Besien

u. a. 2005). Leider gibt es nur wenige Studien, welche Outcome-Raten getrennt für AML und MDS angeben. In einer davon konnten Tauro et al. nach drei Jahren Raten von unter 40% für Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben nachweisen, auch hier ebenfalls mit einem im Median niedrigeren Alter (Tauro u. a. 2005). Rezidivraten liegen in der Literatur meistens zwischen 30 und 50 % (A Shimoni u. a. 2006; Didier Blaise u. a. 2007). In unserer Studie zeigten sich hier jedoch deutliche Unterschiede zwischen AML und MDS. Nach fünf Jahren lag die Rezidivrate für AML im gängigen Bereich, jedoch ist sie doppelt so hoch wie bei den MDS-Patienten (48% vs. 21 %). Auch bei der therapiebedingten Sterblichkeit zeigte sich, dass man in nachfolgenden Studien beide Krankheiten getrennt betrachten sollte, denn hier war eine AML mit einer nur halb so großen Rate wesentlich günstiger als ein MDS (18 % vs. 38 %). Ebenso interessant wäre eine genauere Analyse von primärer und sekundärer Krankheit, da sich nach unseren Ergebnissen die Vermutung aufstellen lässt, dass Patienten mit einer primären AML einen Überlebensvorteil haben im Vergleich zu allen anderen untersuchten Erkrankungen. Da allerdings die Anzahl der Patienten in den vier Untergruppen zu gering war, ließ sich kein aussagekräftiges Ergebnis erzielen.

In Zusammenhang mit der Diagnose wurde auch die Relevanz des zytogenetischen Status untersucht. Die Gruppe mit einem komplexen Karyotyp zeigte einen statistisch signifikanten Nachteil bei der therapiebedingten Sterblichkeit im Vergleich zu der Gruppe mit einem normalen Karyotyp. Das relative Risiko war für diese Gruppe um mehr als das Vierfache erhöht.

Nevill et al. konnten in ihrer Arbeit keinen Unterschied bei der therapiebedingten Sterblichkeit feststellen (Nevill u. a. 1998). Die Gründe dafür liegen möglicherweise in der Tatsache, dass deren Patienten im Median deutlich jünger waren und somit vermutlich weniger Komorbiditäten vorlagen. Bisher waren ein komplexer Karyotyp bzw. Abnormalitäten auf Chromosom 7 bekannt als schlechter prognostischer Faktor für OS (Philippe Armand u. a. 2008; Philippe Armand, Kim, u. a. 2007), DFS (P Armand, H J Deeg, u. a. 2010) und Rezidivwahrscheinlichkeit (E. P. Alessandrino u. a. 2008). In unserer Studie fanden wir jedoch kaum relevante Unterschiede für diese Endpunkte, entsprechend den Untersuchungen von Schmid et al. (Christoph Schmid u. a. 2005).

Bei der Spenderauswahl zeigte sich, dass ein Fremdspender im Vergleich zu einem Familienspender unter Dosisreduktion keine Nachteile im klinischen Outcome mit sich bringt, entsprechend der Studie von Ho et al. (A. Y. L. Ho u. a. 2004). Seit der Möglichkeit zur HLA-Typisierung gilt ein HLA-kompatibles Geschwister als Goldstandard. Aufgrund der Tatsache, dass nur ca. 30 % der Patienten über so einen Spender verfügen, verglichen Ottinger et al. HLA-kompatible Fremd- und Familienspender als Alternative zum HLA-kompatiblen Geschwister. Es konnte festgestellt werden, dass der Verwandtschaftsgrad keinen Einfluss auf OS, DFS und TRM hat und sogar weniger Rezidive auftraten als bei den Geschwisterspendern (Hellmut D Ottinger u. a. 2003). Auch in anderen Studien ließ sich in Multivariat-Analysen kein signifikanter Einfluss von den alternativen Spendern nachweisen, womit sowohl Familien- (D W Beelen u. a. 1997) als auch Fremdspender (J Sierra, B. Storer, u. a. 2000) eine gute Möglichkeit zur Transplantation bieten. In unserer Studie verglichen wir zusätzlich HLA-kompatible Spender mit Mismatch-Transplantationen, aber auch hier gab es keine signifikanten Vor- oder Nachteile. In der Literatur finden sich diverse Studien zu diesem komplexen Thema.

Beispielsweise analysierte Appelbaum mehrere Studien zur Frage des Einflusses eines HLA-Mismatches auf das Outcome. Es zeigte sich, dass bei der Spenderauswahl HLA-gematchte Geschwister weiterhin das Optimum darstellen, gefolgt von Geschwistern mit nur einem Mismatch. Sind Familienangehörige nicht vorhanden, so sind die gematchten Fremdspender denen mit nur einem Mismatch im HLA-Komplex vorzuziehen (Appelbaum 2008). Lee et al. untersuchten die Unterschiede bei Single-Mismatch-Transplantationen genauer und konnten feststellen, dass ein Mismatch im HLA-B oder -C besser toleriert wird, als in -A oder -DRB1 (Lee u. a. 2007). Die Arbeitsgruppe von Davies hingegen zeigte, dass ein Mismatch in HLA-A oder -B bei minderjährigen Patienten sehr wohl mit einem guten Outcome vereinbar ist (Davies u. a. 1995).

Bezüglich des Geschlechtes von Patient und Spender ließen sich in unserer Studie keine signifikanten Ergebnisse erzielen. Die erkennbaren Trends decken sich allerdings mit der vorhandenen Literatur. Gratwohl et al. zeigten für Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie, dass männliche Patienten mit weiblichen Spendern eine erhöhte

therapiebedingte Sterblichkeit aufweisen, vermutlich hervorgerufen durch ein erhöhtes Vorkommen an GvHD, sowie eine erniedrigte Rezidivrate durch einen Graft-versus-Leukämie-Effekt (Gratwohl u. a. 2001). Andere Arbeitsgruppen konnten diese Effekte auch für Patienten mit AML, ALL (Randolph u. a. 2004) und multiples Myelom nachweisen, sowie zusätzlich einen längeres OS und erniedrigte TRM bei gleichgeschlechtlichen Transplantationen von weiblichen Patienten (Gahrton u. a. 2005). Eine KMT bei einem männlichen Patienten mit einem weiblichen Spender ist risikobehaftet aufgrund des bereits früh entdeckten H-Y-minor-Histokompatibilitäts-Antigens, welches durch das Y-Chromosom kodiert wird. Dieses Antigen sitzt auf den Progenitorzellen und gilt als Ziel für zytotoxische T-Zellen (Voogt u. a. 1988). Miklos et al. konnten nachweisen, dass das Vorhandensein von Antikörpern auf das H-Y-Protein bei männlichen Patienten mit der Entwicklung einer chronischen GvHD einhergehen (Miklos u. a. 2005).

Das Alter der Patienten ist oft der Grund für die Entscheidung eine dosisreduzierte Konditionierung durchzuführen, da ältere Patienten oft Begleiterkrankungen haben, die eine myeloablative Konditionierung unmöglich machen. In vielen Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass ältere Patienten (über 50 Jahre) mit dosisreduzierter Konditionierung ein ähnliches OS und DFS (in einigen Studien sogar ein besseres), sowie weniger TRM aufweisen als mit einer myeloablativen Konditionierung, jedoch mit einer höheren Rezidivrate (Alyea u. a. 2005; Aoudjhane u. a. 2005; Rodrigo Martino u. a. 2006). Betrachtet man allerdings, wie in unserer Studie, Dosisreduktion bei Patienten aller Altersstufen, so lässt sich ein Vorteil der Jüngeren vermuten. Wir fanden einen positiven Trend (ohne Signifikanz) für Patienten unter 60 Jahren in Bezug auf Gesamtüberleben, DFS und die Rezidivwahrscheinlichkeit. Für Hochdosis-Regimes ist dieser Vorteil bereits bewiesen. Appelbaum et al. verglichen fünf Studien mit Hochdosis-Regime bei AML und unterteilten in verschiedene Altersklassen. Es konnte gezeigt werden, dass das Outcome sich mit zunehmendem Alter verschlechtert (Frederick R Appelbaum, Gundacker, u. a. 2006), unter anderem aufgrund zunehmender zytogenetischer Abnormitäten (Fröhling u. a. 2006). Für dosisreduzierte Regimes gibt es nur wenige Studien mit breiten Altersspannen. McClune et al. fanden in einer großen Multicenter-Studie mit AML- und MDS-Patienten zwischen 40 und 80 Jahren keinen

signifikanten Unterschied in TRM, Rezidiv, DFS und OS (McClune u. a. 2010). Beim Alter des Spenders zeigte sich, ähnlich wie bei dem Alter des Patienten, dass jüngere Spender (unter 45 Jahren) ein längeres Gesamtüberleben und DFS erzielen, sowie eine verringerte therapiebedingte Sterblichkeit und Rezidivwahrscheinlichkeit aufweisen. In anderen Arbeiten wurde dieser Zusammenhang bereits signifikant nachgewiesen. Kollmann et al. zeigten in einer großen Studie mit Fremd Spendern nicht nur ein verbessertes OS und DFS bei jungen Spendern, sondern auch ein vermindertes Auftreten von akuter und chronischer GvHD (Kollman, Howe, u. a. 2001).

Als weiteres Merkmal untersuchten wir den Einfluss der Blutgruppe bzw. deren Kompatibilität. In der Literatur finden sich dazu unterschiedliche Meinungen. Mehta et al. konnten bei Knochenmarkspenden eine verminderte Rezidivwahrscheinlichkeit für ungleiche Blutgruppen feststellen, ebenso wie ein verbessertes OS und DFS (Mehta u. a. 2002). Andererseits bewiesen Stussi et al. für bidirektional ungleiche Blutgruppen eine erhöhte TRM (G Stussi u. a. 2001) und ein vermindertes OS im Vergleich zu identischen Blutgruppen (G Stussi u. a. 2002). Ein reduziertes OS zeigten ebenfalls Kimura et al., sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer GvHD bei Major-Inkompatibilität (Kimura u. a. 2008). Mielcarek et al. hingegen fanden überhaupt keinen Einfluss auf OS, die Inzidenz einer GvHD oder das Erreichen eines Engraftments (M Mielcarek u. a. 2000). Die Blutgruppekompatibilität erwies sich in unserer Studie nicht als relevantes Merkmal. Bei der genauen Betrachtung der Ergebnisse lässt sich erkennen, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit bei Spendern mit passender Blutgruppe identisch war mit der von Spendern ungleicher Blutgruppe. Hier ist unklar, in welche Richtung sich dieses Ergebnis zum Beispiel bei einer höheren Patientenanzahl entwickeln würde. Bei OS, DFS und TRM scheint sich eher ein nachteiliger Effekt eines ABO-Mismatches zu entwickeln, aber auch dies müsste in größeren Studien noch bewiesen werden.

Als letzten Effekt durch Personenmerkmale untersuchten wir den CMV-Status von Patient und Spender, da eine CMV-Infektion nach einer Knochenmarktransplantation mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit einher geht (W. Miller u. a. 1986). Aufgrund der Tatsache, dass ein bereits vorhandener CMV reaktiviert werden kann, galt ein seropositiver CMV-Status vor der KMT von Patient oder Spender als Risikofaktor für

ein schlechteres Outcome. Die Patienten mit seropositivem CMV-Status zeigten in Studien oft eine erhöhte TRM (Broers u. a. 2000) und reduziertes OS (C Craddock u. a. 2001). In unserer Studie konnten wir diese Resultate nachvollziehen, jedoch waren die Berechnungen nicht signifikant. Diese Ergebnisse scheinen allerdings nicht generell zu gelten. Ljungman et al. fanden heraus, dass bei seropositiven Patienten ein ebenfalls seropositiver Spender im Vergleich zu einem seronegativen Spender einen deutlichen Vorteil in OS, DFS und niedriger TRM-Rate mit sich bringt, dies allerdings nur bei Fremdspendern (Per Ljungman u. a. 2003). Bei unseren separaten Betrachtungen des Spenders war als deutlichster Trend eine erhöhte Rezidivrate bei seropositiven Spendern zu beobachten (nicht signifikant). Diese Vermutung lässt sich bisher in der Literatur nicht nachvollziehen und sollte in einer größeren Studie überprüft werden. Insgesamt betrachtet, scheint nicht der einzelne Status von Patient oder Spender entscheidend zu sein, sondern vielmehr deren Kombination. Humar et al. fanden in ihrer Studie gar keinen Einfluss der Serologie-Befunde oder einer aktiven CMV-Infektion auf das Outcome, jedoch eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit nachgewiesenen CMV-Antigenen. Zusätzlich wurde die Hypothese aufgestellt, dass seropositive Spender eine partielle zelluläre Immunität gegenüber dem Cytomegalie-Virus an den seronegativen Empfänger übertragen (Humar u. a. 1998). Auf diesem komplexen Gebiet bedarf es der weiteren Forschung in groß angelegten Studien.

Die Toxizität der Konditionierungstherapie ist einer der Hauptgründe für die Durchführung einer Dosisreduktion. In der vorliegenden Arbeit wurden Busulfan und Treosulfan verwendet, beide in Kombination mit Fludarabin. Insgesamt wurden die Therapien gut vertragen, nur 8,6 % (sechs Patienten) erlitten eine Toxizität mit Grad 3 oder 4 nach Bearman. Die Organe Herz, Harnblase, GI-Trakt, Lunge und das ZNS waren am wenigsten betroffen (16,9 %, 12 Fälle). Diese Ergebnisse ähneln denen anderer Studien, zum Teil sind sie deutlich besser (Jochen Casper u. a. 2004; Marcos de Lima, Anagnostopoulos, u. a. 2004; Marcos de Lima, Daniel Couriel, u. a. 2004). Die Lunge ist aufgrund der für Busulfan typischen Nebenwirkung des „Busulfan-Lungen-Syndroms“ bei Hochdosis-Regimes besonders gefährdet. Zu den Symptomen gehören Dyspnoe, Tachypnoe, Fieber und Gewichtsverlust hervorgerufen durch eine

Lungenfibrose mit atypischen Zellveränderungen und Ödem (Kirschner & Esterly 1971).

In unserer Studie unter Dosisreduktion trat diese Komplikation nicht auf. Die am meisten von Toxizität betroffenen Organe waren, in absteigender Häufigkeit, die Mundschleimhaut, Leber und Nieren mit Grad 1 oder 2 nach Bearman. Ursächlich dafür, dass die Mundtoxizität hier mit 80,3 % Mucositis an erster Stelle steht, liegt möglicherweise an der GvHD-Prophylaxe mittels MTX die 85,9 % der Patienten erhalten hatten. Schetelig et al. konnten bei dosisreduziertem BuFlu eine signifikante Assoziation zwischen MTX und dem Schweregrad einer Mucositis nachweisen (Johannes Schetelig u. a. 2002). Trotz dieser hohen Inzidenz von Mundtoxizität in unserer Studie trat Grad 3 nur in zwei Fällen auf. Leberfunktionsstörungen mit Erhöhung von Bilirubin und/oder der Transaminasen fanden sich bei mehr als der Hälfte der Patienten (57,7 %). In 16 Fällen war diese Erhöhung vermutlich durch die Venenverschlusskrankheit der Leber bedingt. Andere mögliche Ursachen für die Leberfunktionsstörungen wären das Vorhandensein einer GvHD der Leber, AB0-Inkompatibilität (Madlon-Kay 1993) oder als Nebenwirkung durch Komedikation mit MTX (Perez u. a. 1979). Zwischen den beiden Konditionierungsschemata gab es keinen relevanten Unterschied, interessant ist jedoch die alleinige Betrachtung der BuFlu-Gruppe. Es zeigte sich, dass die VOD sieben Mal bei oral verabreichtem Busulfan aufgetreten war, allerdings nur zweimal bei intravenös gegebenen Busulfan. In der Literatur finden sich diverse Studien, die orales Busulfan als Risikofaktor für die Entwicklung einer Venenverschlusskrankheit nachweisen. Kashyap et al. konnten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine VOD bei oralem im Vergleich zu intravenös verabreichtem Busulfan, eine erhöhte VOD-bedingte Sterblichkeit und ein erniedrigtes Überleben an Tag +100 nachweisen. Als Ursache liegt zugrunde, dass Busulfan oral verabreicht vom GI-Trakt resorbiert wird, über die Pfortader in die Leber gelangt und dort metabolisiert wird (First-pass-Effekt). Vorteile der intravenösen Gabe sind folglich Fehlen des hepatischen First-pass-Effektes, durch Umgehung des GI-Traktes keine Resorptionsproblematik und weniger Übelkeit, somit weniger Variabilität in der Pharmakokinetik (Kashyap u. a. 2002). Andersson et al. kamen zu ähnlichen Schlüssen, allerdings wurde aufgrund der eigentlich positiv behafteten Umgehung des First-pass-

Effektes die Möglichkeit erwogen, dass dadurch mehr Lungentoxizität auftreten könnte (Borje S Andersson u. a. 2002). Dieser Überlegung müsste weiter nachgegangen werden, vor allem bei einem potenziell lungentoxischen Medikament wie Busulfan. Eine Nierentoxizität mit Anstieg des Serumkreatinins lag bei 35 Patienten (52,2%) vor, möglicherweise als Nebenwirkung von CSA (Ryffel & Mihatsch 1986) oder anderen Medikamenten der supportiven Therapie. Busulfan ist bekannt als potenziell nephrotoxisches Medikament, welches z.B. hämorrhagische Zystitiden auslösen kann (O Ringdén u. a. 1999) oder eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate der Niere. Auch in unserer Studie war die BuFlu-Gruppe etwas häufiger von einer Nierentoxizität betroffen als die TreoFlu-Patienten (57,1 % vs. 46,9 %).

### **5.3 Modifikationsmöglichkeiten im Rahmen der Transplantation**

Eine Möglichkeit zur Beeinflussung des Outcome im Rahmen der Knochenmarktransplantation ist die Wahl der Stammzellenquelle. In unserer Studie erhielten die meisten Patienten (88,7%, 63 Patienten) periphere Blutstammzellen und nur wenige Zellen aus Knochenmark (11,3%, 8 Patienten), unter anderem aufgrund des leichteren Zugriffs und der höheren Spenderbereitschaft für PBSC. Entsprechend dem aktuellen Forschungsstand fanden sich keine Unterschiede in OS, DFS, TRM oder Rezidivrate. Trotzdem haben periphere Blutstammzellen sowohl unter Hochdosis-Chemotherapie als auch bei dosisreduzierter Konditionierung mit einem schnelleren Engraftment einen positiven Effekt für den Patienten (Gösta Gahrton u. a. 2007), da die zytopenische Phase rascher beendet ist und so z.B. die Anfälligkeit für Infektionen geringer ist. Als Nachteil ließ sich eine erhöhte Inzidenz von chronischer, teils auch akuter GvHD feststellen, jedoch trotzdem identischem Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben, therapiebedingter Sterblichkeit und Rezidivrate (David Gallardo u. a. 2009).

Auch Gorin et al. konnten diese Ergebnisse erzielen, fanden aber weitergehend heraus, dass eine Knochenmarkspende mit hohem Zellgehalt weniger TRM, erhöhtes OS und DFS als bei peripheren Blutstammzellen aufweist (Norbert C Gorin u. a. 2003). Mittlerweile wurde die Thematik des Zellgehaltes des Transplantats aufgegriffen und von vielen Arbeitsgruppen untersucht. Dabei werden oft unterschiedliche Zellen

analysiert bei unterschiedlichen Rahmenbedingungen, so dass sich ein optimaler Vergleich und die Festlegung der gewinnbringendsten Zelldosis schwierig darstellen. Es zeigte sich jedoch vor allem bei Patienten mit Hochdosis-Konditionierung, dass hohe Dosen von CD34<sup>+</sup>-Zellen eine Reduzierung der Rezidivwahrscheinlichkeit, der TRM und der GvHD erwirken, sowie eine Steigerung auf das Gesamtüberleben und DFS (R Nakamura u. a. 2001; Dominietto u. a. 2002; J Sierra, B. Storer, u. a. 1997; Bahçeci u. a. 2000). Ebenfalls lässt sich in einigen Arbeiten finden, dass Patienten mit hoher Zelldosis schneller ein stabiles Engraftment erreichen, weniger Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate benötigen, einen kürzeren Aufenthalt im Krankenhaus haben und sogar weniger letale Pilzinfektionen erleiden (Henrique Bittencourt, Vanderson Rocha, u. a. 2002; Mavroudis u. a. 1996; Morariu-Zamfir u. a. 2001). Die aktuelle Datenlage bei dosisreduzierten Konditionierungs-Regimes ist weniger umfangreich. Nakamura et al. konnten in einer Studie mit Hochdosis-, als auch mit dosisreduzierter Konditionierung nachweisen, dass eine Zelldosis von über  $4,2 \times 10^6/\text{kgKG}$  bis zu  $9,5 \times 10^6/\text{kgKG}$  mit einer deutlich verminderten Rezidivwahrscheinlichkeit korreliert (Ryotaro Nakamura, Auayporn, u. a. 2008). In unserer Studie zeigte sich ein ähnliches Ergebnis, welches allerdings noch nicht statistisch signifikant ist. Patienten die weniger als  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen erhalten hatten, waren in 58% der Fälle im Rezidiv mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 1,5. Wurden mehr als  $4,01-9,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen transplantiert, so lag die Rezidivrate nur bei 32% oder bei mehr als  $9,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen bei 34%.

Bei einer Studie mit dosisreduziertem Fludarabin und Melphalan konnten Holtan et al. zeigen, dass mehr als  $5,5 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben haben (Holtan u. a. 2010). Dieses Resultat ließ sich ähnlich in unserer Studie reproduzieren. Eine Zelldosis von über  $9,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  (2y OS 57%) hatte einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Dosis unter  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  (2y OS 25%) mit signifikanter Erhöhung des relativen Risikos um den Faktor 2,5. Auch Pulsipher et al. fanden eine Erhöhung des Gesamtüberlebens bei einer Studie mit Dosisreduktion, sowie eine Abnahme der therapiebedingten Sterblichkeit bei einer Zelldosis von mehr als  $4,5 \times 10^6/\text{kgKG}$  (Pulsipher, Chitphakdithai, u. a. 2009). In unserer Studie war diese Abnahme der TRM sehr deutlich zu sehen. Die untere Grenze

lag bei  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen mit einer TRM-Rate nach einem Jahr von 38%, bei mehr als  $9,0 \times 10^6/\text{kg/KG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen jedoch nur 8%. Dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,021 statistisch signifikant. Das relative Risiko war um den Faktor 7 deutlich erhöht für eine geringe Anzahl an CD34<sup>+</sup>-Zellen, jedoch noch nicht signifikant. Auch beim krankheitsfreien Überleben zeigten sich deutliche Trends, welche jedoch noch nicht statistisch signifikant waren. Weniger als  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  transplantierte CD34<sup>+</sup>-Zellen wiesen einen deutlichen Nachteil auf. Nach einem Jahr waren nur 36% der Patienten im DFS im Gegensatz zu den Patienten mit mehr als  $9,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen mit 55%. Das relative Risiko war für weniger als  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  Zellen auf das Zweifache erhöht.

#### **5.4 Verlaufsbetrachtung: Dosisreduktion bei BuFlu und TreoFlu im Vergleich**

Um den Verlauf nach der Transplantation zu beurteilen, betrachteten wir in unserer Studie die Geschwindigkeit des Engraftments, die Häufigkeit einer GvHD, sowie die Raten von Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben, therapiebedingter Sterblichkeit und die Rezidivwahrscheinlichkeit.

Bei einer hämatologischen Erkrankung mit therapeutischer Knochenmarktransplantation ist das Erreichen eines Engraftments für eine Genesung unabdingbar. Bisher konnte nachgewiesen werden, dass Patienten die PBSC erhalten, schneller ein Engraftment der neutrophilen Granulozyten und der Thrombozyten erreichen als Patienten mit einer Knochenmarkspende (Hägglund u. a. 1998). Kumar et al. konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass ein langsames Engraftment ( $> \text{Tag } +30$ ) der Leukozyten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv korreliert, sowie mit einem schlechteren Gesamtüberleben und einem verkürzten DFS ( $> \text{Tag } +21$ ) (Kumar u. a. 2001; Kumar u. a. 2003). Auch bei den Thrombozyten wurde ein langsames Engraftment ( $> \text{Tag } +60$ ) mit einem schlechteren Gesamtüberleben in Verbindung gebracht, sowie mit einer Zunahme der therapiebedingten Sterblichkeit (Ramírez u. a. 2011). In unserer Studie konnten wir ähnliche Erkenntnisse mit statistischer Signifikanz deutlich nachweisen. Ein Engraftment der Leukozyten innerhalb der ersten 16 Tage war kombiniert mit einem verbesserten OS und mit einem längeren DFS, bei einem langsamen Engraftment war das relative Risiko jeweils um den Faktor 2,2 erhöht. Eine Steigerung des relativen

Risikos bei der Rezidivwahrscheinlichkeit fand sich bei späterer hämatologischer Erholung um den Faktor 3. Die TRM zeigte in unserer Studie einen deutlichen Trend zur Erhöhung bei verspätetem Engraftment. Als auffälligstes Ergebnis war allerdings in unserer Studie der Vergleich der beiden Konditionierungsregimes. Die BuFlu-Gruppe konnte das Leukozyten-Engraftment zwei Tage (im Median) früher erreichen als die TreoFlu-Gruppe. Außerdem hatten am Median, Tag +16, in der BuFlu-Gruppe mit 60% fast doppelt so viele Patienten ein Engraftment erreicht als in der TreoFlu-Gruppe mit nur 31%. Mit einem p-Wert von 0,021 war dieses Ergebnis statistisch signifikant. Für die Thrombozyten lag der Median bei 20 Tagen. Ein Vorteil für die BuFlu-Gruppe (19 Tage) im Vergleich zur TreoFlu-Gruppe (21 Tage) kann nur vermutet werden, da diese Berechnung nicht signifikant war. Die Geschwindigkeit des Engraftments wurde in anderen Studien mit dosisreduziertem Busulfan und Treosulfan ähnlich angegeben (N Kröger, M Bornhäuser, u. a. 2003; N Kröger u. a. 2006).

Leider konnte unsere Studie die Gründe für ein schnelleres Engraftment in der BuFlu-Gruppe nicht herausarbeiten. Möglicherweise sind die Ursachen hierfür in der Pharmakokinetik der beiden Medikamente zu finden. Die ähnlichen terminalen Halbwertszeiten von Busulfan mit ca. 2,5 Stunden (Hassan u. a. 1994) und Treosulfan mit ca. 2 Stunden (Scheulen u. a. 2000) liefern ebenso wenig eine ausreichende Erklärung für dieses Ergebnis wie die bei beiden Medikamenten relativ hohe Bioverfügbarkeit. Da Treosulfan im Gegensatz zu Busulfan ein Prodrug ist, d.h. dass die zytostatisch wirksamen Epoxide erst durch chemische Reaktionen entstehen, wäre es denkbar, dass dabei auch Produkte entstehen, welche die Produktion neuer Blutzellen verlangsamt. In diesem Bereich bietet sich Raum für neue pharmakologische Studien. Interessant wäre auch, ob Patienten mit Treosulfan und dem damit verbundenen späteren Engraftment durch die dadurch längere Aplasiaphase z.B. mehr Infektionen aufweisen.

Lazarus et al. beziffern bei HLA-kompatiblen Transplantationen die Inzidenz der akuten GvHD mit 30-60% und die der chronischen GvHD mit 35-50% (Lazarus u. a. 1997). In unserer Studie wurde bei 40,8% der Patienten eine akute Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung festgestellt. Bei diesen 29 Patienten waren Grad 1 und 2 am häufigsten vertreten (11 und 12 Fälle). Die schwere Form trat insgesamt viermal auf,

lebensbedrohlich wurde die akute GvHD bei zwei Patienten. Die chronische GvHD wurde in 27 Fällen (48,2%) diagnostiziert, zwei Drittel als limitierte Variante und nur ein Drittel mit schwerer Verlaufsform. Dass unsere Studie relativ hohe Raten an GvHD aufwies, könnte an der Tatsache liegen, dass auch Transplantationen mit HLA-Mismatch enthalten waren, die eher für eine GvHD prädisponiert sind. Eine andere Erklärung wäre, dass die meisten unserer Patienten periphere Blutstammzellen erhielten, welche in einer Studie mit dosisreduziertem Busulfan im Vergleich zu einer Knochenmarkspende ein deutlich erhöhtes Risiko für eine akute GvHD aufwiesen (Mohamad Mohty, Bay, u. a. 2003).

Zwischen den Konditionierungs-Schemata gab es keinen relevanten Unterschied bezüglich der Inzidenz oder des Schweregrades einer akuten GvHD (BuFlu 39,5% vs. TreoFlu 42,4%). Auch bei der chronischen GvHD zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung auf die Konditionierungsregimes bezüglich der Inzidenz. Bei der Ausprägung findet sich allerdings ein Vorteil für Patienten mit TreoFlu-Behandlung, da diese in nur 25% einen schweren Verlauf vorwiesen, im Gegensatz zu 40% bei der BuFlu-Gruppe. Eine Ursache für diesen Unterschied ließ sich aus unserer Studie nicht herausarbeiten. Remberger et al. fanden in einer dosisreduzierten Studie mit Busulfan und Treosulfan in der Univariat-Analyse ein erhöhtes Risiko für eine akute GvHD für das BuFlu-Regime (Remberger u. a. 2008). Ob ein ähnlicher Zusammenhang unter Dosisreduktion für die chronische GvHD besteht, müsste in weiteren vergleichenden Studien untersucht werden.

Am Ende des Untersuchungszeitraumes lebten noch 43,7% der Patienten (Gesamtüberleben), 42,3% waren im krankheitsfreien Überleben (DFS). Die mediane Überlebenszeit lag bei 384 Tagen. Ein Rezidiv wurde insgesamt bei 32,4% nachgewiesen und 40% waren durch die Therapie oder ihre Folgen verstorben (TRM). Es ließen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Konditionierungs-Regimes nachweisen. Dies bestätigte sich auch bei der Durchführung der Cox-Regressionsanalyse und der Berechnung des relativen Risikos. Die Konditionierung hatte in unserer Studie also keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Es ergab sich eine Gesamtüberlebensrate von 41% nach fünf Jahren. Nach zwei Jahren lag die Rate für das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivwahrscheinlichkeit bei 40%. Die

Rate für die therapiebedingte Sterblichkeit wurde für ein Jahr mit 26% berechnet. Ähnliche Ergebnisse bezüglich des Outcome konnten in anderen Studien mit dosisreduzierter Konditionierung nur getrennt für TreoFlu (Baronciani u. a. 2008; J Casper u. a. 2005; Avichai Shimoni u. a. 2007) und BuFlu (N Kröger u. a. 2001) nachgewiesen werden.

## **5.5 Bedeutung dieser Studie**

Diese Studie betrachtet die dosisreduzierte Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom, sowohl mit Fremd- als auch mit Familienspendern. Unter diesen Rahmenbedingungen wurde das neuere Treosulfan direkt mit dem bereits bewährten Busulfan verglichen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren, dass unter Dosisreduktion die persönlichen Merkmale von Patient und Spender nur bedingt relevant sind. Bei denen von der Hochdosis-Konditionierung bekannten Risikofaktoren wie HLA-Mismatch, Geschlechtsunterschiede zwischen Patienten und Spender, Fremdspender, Stammzellquelle oder Diagnose ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Outcome feststellen. Ein Trend fand sich jedoch für das Alter des Patienten mit Vorteil für Jüngere (unter 60 Jahre) bezüglich des Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben und Rezidivwahrscheinlichkeit, sowie bei Spendern unter 45 Jahren zusätzlich für die TRM. Ebenso lässt sich bei CMV-seropositiven Spendern eine erhöhte Rezidivrate vermuten und ein nachteiliger Effekt eines ABO-Mismatches auf OS, DFS und TRM. Als einziger signifikanter Nachteil präsentierte sich ein komplexer Karyotyp bezogen auf die therapiebedingte Sterblichkeit. Bisher war dies unter Dosisreduktion noch nicht bewiesen, er galt lediglich als schlechter prognostischer Faktor für OS, DFS und Rezidivwahrscheinlichkeit. Positiv hingegen ist, dass die Personenmerkmale unter Dosisreduktion wenig Einfluss auf den Erfolg der KMT haben, da diese kaum oder nur bedingt beeinflussbar sind.

Des Weiteren zeigt die vorliegende Studie, dass die aussichtsreichsten Modifikationsmöglichkeiten für ein besseres Outcome bei der eigentlichen Transplantation liegen.

Der optimale CD34<sup>+</sup>-Zellgehalt des Transplantats ist von entscheidender Bedeutung. Wir konnten einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten nachweisen mit einem Zellgehalt von mehr als  $9,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  bezüglich des Gesamtüberleben und einer niedrigeren TRM-Rate. Beim DFS und der Rezidivwahrscheinlichkeit wurde ein deutlicher Trend sichtbar, dass auch hier ein größerer Zellgehalt positiven Einfluss ausübt. Patienten die weniger als  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen erhielten waren immer benachteiligt. In Zukunft lässt sich beim Zellgehalt des Transplantats erfolgreich ansetzen um bessere Ergebnisse zu erzielen.

Beim Vergleich der beiden Konditionierungs-Regimes wurde deutlich, dass Treosulfan bei der Toxizität durchaus gut abschneidet. In dieser Gruppe gab es etwas weniger Fälle von Nierentoxizität als bei Busulfan, ansonsten traten keine Unterschiede zwischen BuFlu und TreoFlu auf und die Therapie wurde mit nur sechs Fällen von Grad 3 oder 4 Toxizität gut vertragen. Wie in anderen Studien auch waren die Mundschleimhaut, Leber und Nieren mit Grad 1 oder 2 nach Bearman am häufigsten betroffen. Zusätzlich lässt sich vermuten, dass orales Busulfan eher eine Venenverschlusskrankheit der Leber verursacht als intravenös verabreichtes Busulfan. Nach der Transplantation erreichten die Patienten mit Busulfan allerdings erstens schneller ein Leukozyten-Engraftment als Patienten mit Treosulfan (zwei Tage im Median) und zweitens hatten auch fast doppelt so viele von ihnen es am Median, Tag +16, erreicht. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da ein Leukozyten-Engraftment innerhalb der ersten 16 Tage kombiniert war mit einem verbesserten Gesamtüberleben und längerem DFS, sowie weniger Rezidiven und vermutlich auch niedrigerer TRM. Schlussendlich zeigt sich jedoch, dass obwohl ein spätes Engraftment mit einem schlechteren Outcome korreliert, es diesbezüglich eben keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt. Die Treosulfan-Patienten gleichen den Nachteil des langsameren Engraftments im späteren Verlauf wieder aus. Beim Thrombozyten-Engraftment lässt sich ein ähnliches Ergebnis vermuten, jedoch noch ohne statistische Signifikanz. Bei der Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit war hingegen Treosulfan im Vorteil. Hier erkrankten die Patienten zwar

ähnlich häufig an einer chronischen GvHD wie Patienten mit Busulfan, dafür aber eher in der limitierten als in der schweren Ausprägung. Bei der akuten GvHD gab es keine Unterschiede bezüglich Inzidenz oder Schweregrad zwischen den Konditionierungs-Regimes. Abschließend ist zu sagen, dass Treosulfan sich durchaus ebenbürtig mit dem bewährten Busulfan erweist, da es in den Verlaufskriterien Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben, Rezidivwahrscheinlichkeit und TRM keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Konditionierungs-Regimes gab.

## 6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war die Untersuchung der dosisreduzierten Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation von Familien- und Fremdspendern bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom und akuter myeloischer Leukämie.

Es wurden die Krankheitsverläufe von 71 adulten Patienten ausgewertet, die zwischen 1999 und 2009 eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten hatten. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 59 Jahre. Alle Patienten erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung mit Fludarabin (90-180 mg/m<sup>2</sup>), entweder in Kombination mit Busulfan (6,4-10 mg/m<sup>2</sup>) oder mit Treosulfan (30 g/m<sup>2</sup>). Zusätzlich wurde eine GvHD-Prophylaxe durchgeführt, sowie nach der Transplantation andere supportive Therapien zur Behandlung von Nebenwirkungen oder Infektionen. Es gab sowohl HLA-kompatible Spender, als auch Transplantationen mit HLA-Mismatch. Fast alle Patienten erhielten eine Spende aus peripheren Blutstammzellen, Knochenmark-Spenden waren eher die Ausnahme. In der Spende waren im Median 6,1 x 10<sup>6</sup>/kgKG CD34<sup>+</sup>-Zellen enthalten.

Am Ende des Untersuchungszeitraumes lebten noch 43,7% der Patienten und 42,3% waren im krankheitsfreien Überleben. Die mediane Überlebenszeit lag bei 384 Tagen. Ein Rezidiv wurde insgesamt bei 32,4% nachgewiesen und 40% waren durch die Therapie oder ihre Folgen verstorben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 41% und das krankheitsfreie Überleben nach zwei Jahren 40%. Die berechnete Rezidivwahrscheinlichkeit nach fünf Jahren lag bei 40% und die Rate für die therapiebedingte Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres bei 26%.

Von den untersuchten Patienten- und Spendermerkmalen war der zytogenetische Status der einzige mit einem signifikanten Nachteil. Patienten mit komplexem Karyotyp zeigten nach einem Jahr eine erhöhte therapiebedingte Sterblichkeit (44%, vierfache Risikoerhöhung) im Vergleich zum normalen Karyotyp (16%). Positive Trends fanden sich für Patienten unter 60 Jahren für Gesamtüberleben, DFS und Rezidiv, sowie bei Spendern unter 45 Jahren zusätzlich für TRM. Möglicherweise entstehen bei CMV-

seropositiven Spendern mehr Rezidive und eine AB0-Inkompatibilität führt zu einem schlechteren OS, DFS und TRM. Diese Trends müssten in größer angelegten Studien mit statistischer Signifikanz untermauert werden. Alle übrigen untersuchten Personen- oder Spendermerkmale wie HLA-Mismatch, Geschlechtsunterschiede zwischen Patienten und Spender, Fremdspender, Stammzellquelle oder Diagnose hatten keinen Einfluss auf den Erfolg der Transplantation. Insgesamt zeigte sich, dass unter Dosisreduktion viele der unter Hochdosis-Konditionierung bekannten Risikofaktoren nicht relevant sind und die dosisreduzierte Konditionierung dadurch vielen Patienten mit unveränderlichen schlechteren Voraussetzungen eine gute und erfolgreiche Therapiemöglichkeit eröffnet.

Bei der Auswertung der vorhandenen Daten zeigte sich, dass der optimale Zellgehalt des Transplantats bei mehr als  $9,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen liegt. Diese Patienten schnitten beim Gesamtüberleben und der therapiebedingten Sterblichkeit deutlich besser ab als Patienten mit weniger als  $4,0 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD34<sup>+</sup>-Zellen (1y OS 41% vs. 69% mit 2,5-fachen Risiko, 1y TRM 8% vs. 38% mit Risikoerhöhung um den Faktor 7). Für das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivrate zeigte sich ein ähnliches Ergebnis, allerdings ohne Signifikanz. Dies müsste in folgenden Studien noch erarbeitet werden. Für die Zukunft ergibt sich also beim Zellgehalt ein gut modifizierbarer Ansatzpunkt für ein besseres Outcome der Patienten.

Die Konditionierungstherapien wurden insgesamt gut vertragen, nur sechs Patienten erlitten eine Toxizität mit Grad 3 oder 4 nach Bearman. Die am meisten von Toxizität betroffenen Organe waren die Mundschleimhaut, Leber und Nieren mit Grad 1 oder 2 nach Bearman. Treosulfan wies etwas weniger Nierentoxizität auf als Busulfan, weiterhin gab es keine Unterschiede bei der Toxizität. Orales Busulfan bewirkt vermutlich eher eine Venenverschlusskrankheit der Leber als intravenös verabreichtes Busulfan. Beim Leukozyten-Engraftment waren die Patienten mit Busulfan erstens zwei Tage schneller und zweitens hatten auch annähernd doppelt so viele von ihnen es am Median, Tag +16, erreicht. Da ein frühes Engraftment mit einem verbesserten Gesamtüberleben und längerem krankheitsfreiem Überleben, sowie weniger Rezidiven und vermutlich auch niedrigerer TRM verbunden war, ist dies eine wichtige Erkenntnis. Erstaunlicherweise zeigte sich trotz des langsameren Engraftments der TreoFlu-Gruppe

kein Unterschied im Outcome. Beim Thrombozyten-Engraftment lässt sich ein ähnliches Ergebnis vermuten, jedoch fehlt hier die statistische Signifikanz. Die akute GvHD trat in 40,8% der Fälle auf, am häufigsten Grad 1 und 2. Es gab keine Unterschiede bezüglich Inzidenz oder Schweregrad zwischen BuFlu und TreoFlu. Eine chronische GvHD erlitten 48,2% der Patienten, zwei Drittel davon in der limitierten Form. Bei der Ausprägung der chronischen GvHD zeigte sich ein Vorteil für Patienten mit TreoFlu-Behandlung, da diese in nur 25% einen schweren Verlauf vorwiesen, im Gegensatz zu 40% bei der BuFlu-Gruppe.

Abschließend ist zu sagen, dass Treosulfan sich als gute Alternative zu dem bewährten Busulfan präsentierte, da es bei Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben, Rezidivwahrscheinlichkeit und therapiebedingter Sterblichkeit keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Regimes gab.

## 7 Anhang

### Literaturverzeichnis

- Alessandrino, E.P. u. a., 2008. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*, 112(3), S.895-902.
- Alyea, E.P. u. a., 2005. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood*, 105(4), S.1810 -1814.
- Anasetti, C & Hansen, J.A., 1992. Marrow transplantation in cancer therapy. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 168(2), S.333-343.
- Ancín, I. u. a., 2001. Do corticosteroids add any benefit to standard GVHD prophylaxis in allogeneic BMT? *Bone Marrow Transplantation*, 28(1), S.39-45.
- Andersson, Borje S u. a., 2002. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 8(3), S.145-154.
- Aoudjhane, M. u. a., 2005. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 19(12), S.2304-2312.
- Appelbaum, Frederick R, 2008. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia when a matched related donor is not available. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, S.412-417.
- Appelbaum, Frederick R u. a., 2006. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*, 107(9), S.3481-3485.
- Argüello, J.R. u. a., 1998. A high resolution HLA class I and class II matching method for bone marrow donor selection. *Bone Marrow Transplantation*, 22(6), S.527-534.

- Armand, P u. a., 2010. Multicenter validation study of a transplantation-specific cytogenetics grouping scheme for patients with myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplantation*, 45(5), S.877-885.
- Armand, Philippe u. a., 2008. A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14(1), S.28-35.
- Armand, Philippe u. a., 2007. Impact of cytogenetics on outcome of de novo and therapy-related AML and MDS after allogeneic transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 13(6), S.655-664.
- Arns da Cunha, C. u. a., 1998. Early gram-positive bacteremia in BMT recipients: impact of three different approaches to antimicrobial prophylaxis. *Bone Marrow Transplantation*, 21(2), S.173-180.
- Atkinson, K. u. a., 1987. Preparative regimens for marrow transplantation containing busulphan are associated with haemorrhagic cystitis and hepatic veno-occlusive disease but a short duration of leucopenia and little oro-pharyngeal mucositis. *Bone Marrow Transplantation*, 2(4), S.385-394.
- Atkinson, K. u. a., 1990. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*, 75(12), S.2459-2464.
- Bahçeci, E. u. a., 2000. CD34+ cell dose predicts relapse and survival after T-cell-depleted HLA-identical haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for haematological malignancies. *British Journal of Haematology*, 108(2), S.408-414.
- Baronciani, D. u. a., 2008. Treosulfan/fludarabine as an allogeneic hematopoietic stem cell transplant conditioning regimen for high-risk patients. *American Journal of Hematology*, 83(9), S.717-720.
- Bartenstein, M. & Deeg, H Joachim, 2010. Hematopoietic stem cell transplantation for MDS. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(2), S.407-422.
- Bearman, S.I., 1995. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood*, 85(11), S.3005-3020.
- Bearman, S.I., 2000. Veno-occlusive disease of the liver. *Current Opinion in Oncology*, 12(2), S.103-109.

- Bearman, S.I. u. a., 1988. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 6(10), S.1562-1568.
- Beelen, D W u. a., 1997. Transplantation of filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling or alternative family donors in patients with hematologic malignancies: a prospective comparison on clinical outcome, immune reconstitution, and hematopoietic chimerism. *Blood*, 90(12), S.4725-4735.
- Beelen, D W u. a., 1989. Acute toxicity and first clinical results of intensive postinduction therapy using a modified busulfan and cyclophosphamide regimen with autologous bone marrow rescue in first remission of acute myeloid leukemia. *Blood*, 74(5), S.1507-1516.
- Bender, J.G. u. a., 1991. Identification and comparison of CD34-positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone marrow using multicolor flow cytometry. *Blood*, 77(12), S.2591-2596.
- Bennett, J M u. a., 1982. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 51(2), S.189-199.
- Bennett, J M u. a., 1976. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British Journal of Haematology*, 33(4), S.451-458.
- van Besien, Koen u. a., 2005. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(24), S.5728-5738.
- Bittencourt, Henrique u. a., 2002. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*, 99(8), S.2726-2733.
- Blaise, Didier u. a., 2007. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 92(4), S.533-541.
- Broers, A.E. u. a., 2000. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood*, 95(7), S.2240-2245.
- Bross, D.S. u. a., 1984. Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. *Blood*, 63(6), S.1265-1270.

- Brynes, R.K. u. a., 1973. Diagnosis of busulfan lung by transcatheter biopsy. *Chest*, 64(6), S.771-773.
- Burgis, E., 2008. *Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pharmakologie* 4. Aufl., Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Carlens, S. u. a., 1998. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplantation*, 22(8), S.755-761.
- Casper, J u. a., 2005. [Allogeneic blood stem cell transplantation in high-risk patients after conditioning with treosulfan and fludarabine]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, 130(38), S.2125-2129.
- Casper, Jochen u. a., 2004. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 103(2), S.725 -731.
- Castagnola, E. & Faraci, M., 2009. Management of bacteremia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 7(5), S.607-621.
- Champlin, R & Gale, R P, 1987. Acute myelogenous leukemia: recent advances in therapy. *Blood*, 69(6), S.1551-1562.
- Craddock, C u. a., 2001. Cytomegalovirus seropositivity adversely influences outcome after T-depleted unrelated donor transplant in patients with chronic myeloid leukaemia: the case for tailored graft-versus-host disease prophylaxis. *British Journal of Haematology*, 112(1), S.228-236.
- Davies, S.M. u. a., 1995. Unrelated donor bone marrow transplantation: influence of HLA A and B incompatibility on outcome. *Blood*, 86(4), S.1636-1642.
- Demirer, T. u. a., 1996. High-dose busulfan and cyclophosphamide followed by autologous transplantation in patients with advanced breast cancer. *Bone Marrow Transplantation*, 17(5), S.769-774.
- Dominietto, A. u. a., 2002. Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood*, 100(12), S.3930-3934.
- Epstein, R.B. u. a., 1968. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation*, 6(1), S.45-58.

- Forman, Stephen J, 2009. What is the role of reduced-intensity transplantation in the treatment of older patients with AML? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, S.406-413.
- Fröhling, S. u. a., 2006. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*, 108(10), S.3280 -3288.
- Gahrton, G u. a., 2005. The impact of donor gender on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: reduced relapse risk in female to male transplants. *Bone Marrow Transplantation*, 35(6), S.609-617.
- Gahrton, Gösta u. a., 2007. Peripheral blood or bone marrow cells in reduced-intensity or myeloablative conditioning allogeneic HLA identical sibling donor transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*, 92(11), S.1513-1518.
- Gallardo, David u. a., 2009. Is mobilized peripheral blood comparable with bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation from HLA-identical sibling donors? A case-control study. *Haematologica*, 94(9), S.1282-1288.
- Gattermann, N., 2009. The treatment of secondary hemochromatosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 106(30), S.499-504, I.
- Gatti, R.A. u. a., 1968. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*, 2(7583), S.1366-1369.
- Gergis, U. u. a., 2010. Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GVHD. *Bone Marrow Transplantation*, 45(4), S.662-667.
- Goldman, J.M. u. a., 1998. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 21(1), S.1-7.
- Goodrich, J.M. u. a., 1991. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 325(23), S.1601-1607.
- Gorin, Norbert C u. a., 2003. Marrow versus peripheral blood for geno-identical allogeneic stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia: influence of dose and stem cell source shows better outcome with rich marrow. *Blood*, 102(8), S.3043-3051.

- Gratwohl, A u. a., 2001. Female donors influence transplant-related mortality and relapse incidence in male recipients of sibling blood and marrow transplants. *The Hematology Journal: The Official Journal of the European Haematology Association / EHA*, 2(6), S.363-370.
- Gratwohl, Alois u. a., 2002. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood*, 100(7), S.2374-2386.
- Graze, P.R. & Gale, R P, 1979. Chronic graft versus host disease: a syndrome of disordered immunity. *The American Journal of Medicine*, 66(4), S.611-620.
- Greenberg, P. u. a., 1997. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 89(6), S.2079-2088.
- Greystoke, B. u. a., 2008. Treosulfan-containing regimens achieve high rates of engraftment associated with low transplant morbidity and mortality in children with non-malignant disease and significant co-morbidities. *British Journal of Haematology*, 142(2), S.257-262.
- Hägglund, H. u. a., 1998. Faster neutrophil and platelet engraftment, but no differences in acute GVHD or survival, using peripheral blood stem cells from related and unrelated donors, compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplantation*, 22(2), S.131-136.
- Haspel, R.L. & Miller, Kenneth B, 2008. Hematopoietic stem cells: source matters. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 3(4), S.229-236.
- Hassan, M. u. a., 1994. Busulfan bioavailability. *Blood*, 84(7), S.2144-2150.
- Head, D R u. a., 1985. Reproducibility of the French-American-British classification of acute leukemia: the Southwest Oncology Group Experience. *American Journal of Hematology*, 18(1), S.47-57.
- HEMSWORTH, B.N. & JACKSON, H., 1963. EFFECT OF BUSULPHAN ON THE DEVELOPING OVARY IN THE RAT. *Journal of Reproduction and Fertility*, 6, S.229-233.
- Hidaka, M. u. a., 2010. Efficacy of bezafibrate for chronic GVHD of the liver after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 45(5), S.912-918.
- Hilger, R.A. u. a., 1998. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 42(2), S.99-104.

- Ho, A.Y.L. u. a., 2004. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning. *Blood*, 104(6), S.1616-1623.
- Ho, V T, Revta, C. & Richardson, P.G., 2008. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplantation*, 41(3), S.229-237.
- Holler, E. u. a., 2009. Bleeding events and mortality in SCT patients: a retrospective study of hematopoietic SCT patients with organ dysfunctions due to severe sepsis or GVHD. *Bone Marrow Transplantation*, 43(6), S.491-497.
- Holtan, S.G. u. a., 2010. CD34+ cell dose and establishment of full donor chimerism at day +100 are important factors for survival with reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan before allogeneic hematopoietic SCT for hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplantation*, 45(12), S.1699-1703.
- Humar, A. u. a., 1998. Effect of cytomegalovirus infection on 1-year mortality rates among recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 26(3), S.606-610.
- JACOBSON, L.O. u. a., 1951. Recovery from radiation injury. *Science (New York, N.Y.)*, 113(2940), S.510-511.
- Joshita, S. u. a., 2010. A case of granulocyte-colony stimulating factor-producing hepatocellular carcinoma confirmed by immunohistochemistry. *Journal of Korean Medical Science*, 25(3), S.476-480.
- Kaldor, J.M. u. a., 1990. Leukemia following Hodgkin's disease. *The New England Journal of Medicine*, 322(1), S.7-13.
- Karow, T. & Lang-Roth, R., 2010. *Pharmakologie und Toxikologie 2011 / Karow Allg. u. Spez. Pharmakologie und Toxikologie / 19. Aufl. 2011 Aufl.*, Karow.
- Karp, J.E. u. a., 1991. Strategies to prevent or control infections after bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplantation*, 8(1), S.1-6.
- Kashyap, A. u. a., 2002. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 8(9), S.493-500.

- Kimura, F. u. a., 2008. Impact of AB0-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica*, 93(11), S.1686-1693.
- Kirschner, R.H. & Esterly, J.R., 1971. Pulmonary lesions associated with busulfan therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 27(5), S.1074-1080.
- Klingebl, T. & Schlegel, P.G., 1998. GVHD: overview on pathophysiology, incidence, clinical and biological features. *Bone Marrow Transplantation*, 21 Suppl 2, S.S45-49.
- Klumpp, T R u. a., 1995. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: a prospective, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 13(6), S.1323-1327.
- Kollman, C. u. a., 2001. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*, 98(7), S.2043-2051.
- Kröger, N u. a., 2003. Allogeneic stem cell transplantation after a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. *Annals of Hematology*, 82(6), S.336-342.
- Kröger, N u. a., 2001. A fludarabine-based dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation from related or unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, 28(7), S.643-647.
- Kröger, N u. a., 2006. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Bone Marrow Transplantation*, 37(4), S.339-344.
- Kröger, Nicolaus & Zander, Axel R., 2004. *Allogene Stammzelltherapie. Grundlagen, Indikationen und Perspektiven* 1. Aufl., Uni-Med, Bremen.
- Krowka, M.J., Rosenow, E.C. & Hoagland, H.C., 1985. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*, 87(2), S.237-246.
- Kumar, S. u. a., 2001. Effect of slow lymphocyte recovery and type of graft-versus-host disease prophylaxis on relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 28(10), S.951-956.

- Kumar, S. u. a., 2003. Lymphocyte recovery after allogeneic bone marrow transplantation predicts risk of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 17(9), S.1865-1870.
- Laport, G.G. u. a., 2008. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14(2), S.246-255.
- Lazarus, H.M., Vogelsang, G.B. & Rowe, J.M., 1997. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: the old and the new. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Bone Marrow Transplantation*, 19(6), S.577-600.
- Lee, S.J. u. a., 2007. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*, 110(13), S.4576-4583.
- de Lima, Marcos, Anagnostopoulos, A., u. a., 2004. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 104(3), S.865-872.
- de Lima, Marcos, Couriel, Daniel, u. a., 2004. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*, 104(3), S.857-864.
- Ljungman, Per u. a., 2003. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood*, 102(13), S.4255-4260.
- LORENZ, E. u. a., 1951. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *Journal of the National Cancer Institute*, 12(1), S.197-201.
- Madlon-Kay, D.J., 1993. The clinical significance of ABO blood group incompatibility. *Archives of Family Medicine*, 2(3), S.285-287.
- Marks, D.I., Aversa, F. & Lazarus, H.M., 2006. Alternative donor transplants for adult acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of the three major options. *Bone Marrow Transplantation*, 38(7), S.467-475.

- Martin, Paul J u. a., 2009. Endpoints for clinical trials testing treatment of acute graft-versus-host disease: a joint statement. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 15(7), S.777-784.
- Martino, R u. a., 1999. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplantation*, 24(3), S.283-287.
- Martino, Rodrigo u. a., 2006. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 108(3), S.836 -846.
- Matsumoto, Y. u. a., 2009. Early ultrasonographic diagnosis and clinical follow-up of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 48(10), S.831-835.
- Mavroudis, D. u. a., 1996. CD34+ cell dose predicts survival, posttransplant morbidity, and rate of hematologic recovery after allogeneic marrow transplants for hematologic malignancies. *Blood*, 88(8), S.3223-3229.
- McCarty, J., 2004. Transplant strategies for myelodysplastic syndrome. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 17(4), S.559-572.
- McClune, B.L. u. a., 2010. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(11), S.1878-1887.
- McCoy, D., Depestel, D.D. & Carver, P.L., 2009. Primary antifungal prophylaxis in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: current therapeutic concepts. *Pharmacotherapy*, 29(11), S.1306-1325.
- McDonald, G.B. u. a., 1993. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Annals of Internal Medicine*, 118(4), S.255-267.
- Mehta, J. u. a., 2002. Does donor-recipient ABO incompatibility protect against relapse after allogeneic bone marrow transplantation in first remission acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplantation*, 29(10), S.853-859.

- Meller, J., Sahlmann, C.-O. & Scheel, A.K., 2007. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 48(1), S.35-45.
- Michel, G. u. a., 1997. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation--a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(6), S.2238-2246.
- Mielcarek, M. u. a., 2000. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood*, 96(3), S.1150-1156.
- Mielcarek, Marco u. a., 2003. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 102(2), S.756-762.
- Miklos, D.B. u. a., 2005. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood*, 105(7), S.2973-2978.
- Miller, W. u. a., 1986. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood*, 67(4), S.1162 -1167.
- Mitelman, F., Brandt, L. & Nilsson, P.G., 1978. Relation among occupational exposure to potential mutagenic/carcinogenic agents, clinical findings, and bone marrow chromosomes in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*, 52(6), S.1229-1237.
- Mohty, M, Bilger, K, u. a., 2003. Higher doses of CD34+ peripheral blood stem cells are associated with increased mortality from chronic graft-versus-host disease after allogeneic HLA-identical sibling transplantation. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 17(5), S.869-875.
- Mohty, Mohamad, Bay, J.-O., u. a., 2003. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood*, 102(2), S.470-476.
- Morariu-Zamfir, R. u. a., 2001. Influence of CD34(+) marrow cell dose on outcome of HLA-identical sibling allogeneic bone marrow transplants in patients with chronic myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplantation*, 27(6), S.575-580.
- Mori, T. & Kato, J., 2010. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, 91(4), S.588-595.

- Nagler, R. u. a., 1996. Major salivary gland dysfunction in human acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplantation*, 17(2), S.219-224.
- Nakamura, R u. a., 2001. Transplant dose of CD34(+) and CD3(+) cells predicts outcome in patients with haematological malignancies undergoing T cell-depleted peripheral blood stem cell transplants with delayed donor lymphocyte add-back. *British Journal of Haematology*, 115(1), S.95-104.
- Nakamura, Ryotaro u. a., 2008. Impact of graft cell dose on transplant outcomes following unrelated donor allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: higher CD34+ cell doses are associated with decreased relapse rates. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14(4), S.449-457.
- Nash, R.A. u. a., 1992. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*, 80(7), S.1838-1845.
- Neid, T. u. a., 2009. [Sclerodermiform chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem-cell transplantation]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, 134(21), S.1106-1109.
- Nevill, T.J. u. a., 1998. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 92(6), S.1910-1917.
- Ortega, M. u. a., 2005. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Annals of Hematology*, 84(1), S.40-46.
- Ottinger, Hellmut D u. a., 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), S.1131-1137.
- Pagano, L., Fianchi, L. & Leone, G., 2006. Fungal pneumonia due to molds in patients with hematological malignancies. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 18(4), S.339-352.
- Pedersen-Bjergaard, J. & Rowley, J.D., 1994. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood*, 83(10), S.2780-2786.

- Perez, C. u. a., 1979. Evaluation of overall toxicity of high-dosage methotrexate regimens. *Medical and Pediatric Oncology*, 6(3), S.219-228.
- Pidala, J. & Anasetti, Claudio, 2010. Can antigen-specific regulatory T cells protect against graft versus host disease and spare anti-malignancy alloresponse? *Haematologica*, 95(4), S.660-665.
- PORTER, K.A., 1960. Graft-versus-host reactions in the rabbit. *British Journal of Cancer*, 14, S.66-76.
- Przepiorcka, D. u. a., 1999. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*, 94(4), S.1465-1470.
- Pulsipher, M.A. u. a., 2009. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose. *Blood*, 114(13), S.2606-2616.
- Ramírez, P. u. a., 2011. Delayed platelet recovery after allogeneic transplantation: a predictor of increased treatment-related mortality and poorer survival. *Bone Marrow Transplantation*, 46(7), S.981-986.
- Randolph, S.S.B. u. a., 2004. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood*, 103(1), S.347-352.
- Ratanatharathorn, V. u. a., 2001. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplantation*, 28(2), S.121-129.
- Remberger, M. u. a., 2008. Risk factors for acute graft-versus-host disease grades II-IV after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with unrelated donors: a single centre study. *Bone Marrow Transplantation*, 41(4), S.399-405.
- Resnick, I.B. u. a., 2008. ABO incompatibility is associated with increased non-relapse and GVHD related mortality in patients with malignancies treated with a reduced intensity regimen: a single center experience of 221 patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14(4), S.409-417.
- Ringdén, O u. a., 1999. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood*, 93(7), S.2196-2201.

- Rodriguez-Abreu, D., Bordoni, A. & Zucca, E., 2007. Epidemiology of hematological malignancies. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 18 Suppl 1, S.i3-i8.
- Rohde, H. u. a., 2004. Detection of virulence-associated genes not useful for discriminating between invasive and commensal *Staphylococcus epidermidis* strains from a bone marrow transplant unit. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(12), S.5614-5619.
- Rondón, G. u. a., 2008. Long-term follow-up of patients who experienced graft failure postallogeneic progenitor cell transplantation. Results of a single institution analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14(8), S.859-866.
- Rubinstein, P. u. a., 1998. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *The New England Journal of Medicine*, 339(22), S.1565-1577.
- Ryffel, B. & Mihatsch, M.J., 1986. Cyclosporine nephrotoxicity. *Toxicologic Pathology*, 14(1), S.73-82.
- Santos, G.W., 1971. Application of marrow grafts in human disease. *The American Journal of Pathology*, 65(3), S.653-668.
- Schaefer, U.W. u. a., 1996. *Bone Marrow Transplantation 2. Aufl.*, S. Karger AG (Switzerland).
- Schetelig, Johannes u. a., 2002. Allogeneic transplantation after reduced conditioning in high risk patients is complicated by a high incidence of acute and chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*, 87(3), S.299-305.
- Scheulen, M.E. u. a., 2000. Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 6(11), S.4209-4216.
- Schmid, Christoph u. a., 2005. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(24), S.5675-5687.
- Schmidt, G.M. u. a., 1991. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow

- transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 324(15), S.1005-1011.
- Seebach, Jörg D u. a., 2005. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 11(12), S.1006-1013.
- Shimoni, A u. a., 2006. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 20(2), S.322-328.
- Shimoni, A u. a., 2005. Hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age >55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 19(1), S.7-12.
- Shimoni, Avichai u. a., 2007. Fludarabine and treosulfan: a novel modified myeloablative regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with effective antileukemia activity in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia & Lymphoma*, 48(12), S.2352-2359.
- Shulman, H.M. u. a., 1980. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American Journal of Medicine*, 69(2), S.204-217.
- Sierra, J u. a., 1997. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose. *Blood*, 89(11), S.4226-4235.
- Sierra, J u. a., 2000. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplantation*, 26(4), S.397-404.
- Slavin, S u. a., 1998. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*, 91(3), S.756-763.
- Soubani, A.O., Miller, K B & Hassoun, P.M., 1996. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*, 109(4), S.1066-1077.
- Steensma, D.P. & Bennett, John M, 2006. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 81(1), S.104-130.

- Steer, C.B. u. a., 2000. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplantation*, 25(6), S.657-664.
- Stiff, P., 2001. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplantation*, 27 Suppl 2, S.S3-S11.
- Stussi, G u. a., 2002. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 30(2), S.87-93.
- Stussi, G u. a., 2001. Graft-versus-host disease and survival after ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation: a single-centre experience. *British Journal of Haematology*, 113(1), S.251-253.
- Styczynski, J. u. a., 2009. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 43(10), S.757-770.
- Tauro, S. u. a., 2005. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(36), S.9387-9393.
- Thomas, E. Donnall u. a., 2004. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, Wiley-Blackwell.
- Thomas, O. u. a., 2001. Long-term complications of total body irradiation in adults. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 49(1), S.125-131.
- Tichelli, A. u. a., 1991. [Health status and late complications following allogeneic bone marrow transplantation. A review]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 121(41), S.1473-1481.
- Trivedi, M. u. a., 2009. Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 43(12), S.895-908.
- Tutschka, P.J., Copelan, E.A. & Klein, J P, 1987. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*, 70(5), S.1382-1388.

- Urbano-Ispizua, A., 2007. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: stem cell source. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 20(2), S.265-280.
- Vardiman, J.W., Harris, N.L. & Brunning, R.D., 2002. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 100(7), S.2292-2302.
- Voogt, P.J. u. a., 1988. Minor histocompatibility antigen H-Y is expressed on human hematopoietic progenitor cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 82(3), S.906-912.
- Wilson, D.T., Drew, R.H. & Perfect, J.R., 2009. Antifungal therapy for invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplant recipients: an update. *Mycopathologia*, 168(6), S.313-327.
- Zaucha, J.M. u. a., 2001. CD34 cell dose in granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell grafts affects engraftment kinetics and development of extensive chronic graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplantation. *Blood*, 98(12), S.3221-3227.

## Abkürzungsverzeichnis

|       |  |
|-------|--|
| aGvHD | akute Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (acute Graft-versus-Host Disease)        |
| AML   | akute myeloische Leukämie  |
| ATG   | Anti-Thymozyten-Globulin   |
| AZ    | Allgemeinzustand   |
| BuFlu | Busulfan und Fludarabin  |
| °C    | Grad Celsius   |
| cGvHD | chronische Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (chronic Graft-versus-Host-Disease) |
| CI    | Konfidenzintervall   |
| CMML  | chronische myelomonozytäre Leukämie  |
| CMV   | Cytomegalie-Virus  |
| CSA   | Ciclosporin A  |
| DFS   | Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)                               |
| dl    | Deziliter  |
| DNS   | Desoxyribonukleinsäure   |
| EKG   | Elektrokardiogramm   |
| EKZ   | Erythrozytenkonzentrat   |

|          |  |
|----------|--|
| FAB      | French-American-British (Klassifikation der akuten Leukämien)  |
| FUO      | Fieber unbekannter Ursache (Fever of unknown origin)   |
| g        | Gramm  |
| G-CSF    | Wachstumsfaktor für Granulozyten (Granulocyte-Colony-stimulating-factor)                               |
| GI-Trakt | Gastrointestinal-Trakt   |
| GOT      | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase   |
| GvHD     | Transplantat-gegen-Wirt Krankheit (Graft-versus-Host Disease)  |
| Gy       | Gray   |
| HIV      | Humanes Immundefizienz Virus   |
| HLA      | Humanes Leukozyten-Antigen   |
| INT      | mittlerer Risikobereich des IPSS-Score (intermediate)  |
| IPSS     | International Prognostic Scoring System (standardisiertes Punktesystem zur Prognoseberechnung bei MDS) |
| KG       | Körpergewicht  |
| kg       | Kilogramm  |
| KM       | Knochenmark  |
| KMT      | Knochenmarktransplantation   |
| KOF      | Körperoberfläche   |

|                 |   |
|-----------------|---|
| l               | Liter   |
| m <sup>2</sup>  | Quadratmeter  |
| MDS             | myelodysplastisches Syndrom                             |
| mg              | Milligramm  |
| ml              | Milliliter  |
| mm              | Millimeter  |
| mm <sup>3</sup> | Kubikmillimeter   |
| MTX             | Methotrexat   |
| µl              | Mikroliter  |
| n               | Anzahl der Patienten                                    |
| nl              | Nanoliter   |
| O <sub>2</sub>  | Sauerstoff  |
| OS              | Gesamtüberleben (Overall Survival)                      |
| PBSC            | periphere Blutstammzellen (peripheral blood stem cells) |
| PO <sub>2</sub> | Sauerstoff-Partialdruck                                 |
| Prim.           | primär  |
| RA              | Refraktäre Anämie                                       |
| RAEB            | Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten                |

|         |  |
|---------|--|
| RAEB-T  | Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation           |
| RARS    | Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten                              |
| RR      | Relatives Risiko   |
| sAML    | sekundäre akute myeloische Leukämie                                  |
| Sek.    | sekundär   |
| sMDS    | sekundäres myelodysplastisches Syndrom                               |
| STI     | Signaltransduktionsinhibitor   |
| TBI     | Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)                       |
| TKZ     | Thrombozytenkonzentrat   |
| Tox     | Toxizität  |
| TreoFlu | Treosulfan und Fludarabin  |
| TRM     | therapiebedingte Sterblichkeit (Therapy/Treatment Related Mortality) |
| VOD     | Venenverschlusskrankheit der Leber (Veno-occlusive Disease)          |
| WHO     | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)              |
| y       | Jahr (year)  |
| ZNS     | Zentrales Nervensystem   |

## **Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1.1: Mögliche Komplikationen bei ABO-Mismatch .....  | 15 |
| Tabelle 3.1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.....                                  | 23 |
| Tabelle 3.2: Verteilung der Diagnosen, Unterteilung in primäre und sekundäre<br>Erkrankungen ..... | 23 |
| Tabelle 3.3: Einteilung der Karyotypen in Risikogruppen.....                                       | 24 |
| Tabelle 3.4: Verteilung des zytogenetischen Status .....   | 24 |
| Tabelle 3.5: International Prognostic Scoring System nach Greenberg .....                          | 24 |
| Tabelle 3.6: Grenzwerte für Zytopenie der Zellreihen .....   | 25 |
| Tabelle 3.7: Einteilung der Risikogruppen nach Gesamtpunkten gemäß IPSS.....                       | 25 |
| Tabelle 3.8: Verteilung der Risikogruppen nach IPSS.....   | 26 |
| Tabelle 3.9: Verteilung der vorangegangenen Therapien der Patienten .....                          | 27 |
| Tabelle 3.10: Verteilung der Medikation mit Signaltransduktionsinhibitoren.....                    | 27 |
| Tabelle 3.11: Verteilung der Blutgruppen der Patienten.....  | 28 |
| Tabelle 3.12: Verteilung des CMV-Status der Patienten.....   | 28 |
| Tabelle 3.13: Verteilung von Pilzinfektionen mit betroffenen Organen.....                          | 29 |
| Tabelle 3.14: Verteilung von Spenderart und Geschlecht der Spender .....                           | 29 |
| Tabelle 3.15: Verteilung der Geschlechterkonstellationen zwischen Patient und Spender<br>.....     | 30 |

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 3.16: Altersverteilung der Spender .....   | 30 |
| Tabelle 3.17: Verteilung der HLA-Kompatibilität des Transplantats .....  | 31 |
| Tabelle 3.18: Verteilung der Blutgruppen der Spender .....   | 31 |
| Tabelle 3.19: Verteilung der Blutgruppenkompatibilität .....   | 32 |
| Tabelle 3.20: Verteilung des CMV-Status der Spender .....  | 32 |
| Tabelle 3.21: Verteilung der CMV-Konstellation zwischen Patient und Spender.....                                 | 32 |
| Tabelle 3.22: Verteilung der Konditionierungs-Therapien .....  | 33 |
| Tabelle 3.23: Verteilung der Darreichungsform und Dosis von Busulfan.....  | 33 |
| Tabelle 3.24: Verteilung der Dosis von Fludarabin .....  | 34 |
| Tabelle 3.25: Verteilung der Prophylaxe gegen die Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung<br>.....                    | 35 |
| Tabelle 3.26: Verteilung der Medikation mit Anti-Thymozyten-Globulin.....  | 35 |
| Tabelle 3.27: Verteilung der Stammzellquellen und Anzahl der transplantierten CD34 <sup>+</sup> -<br>Zellen..... | 36 |
| Tabelle 3.28: Klassifikation zur Organtoxizität nach Bearman.....  | 36 |
| Tabelle 3.29: Klinische Stadieneinteilung der akuten GvHD nach Glucksberg.....                                   | 38 |
| Tabelle 3.30: Klinische Schweregrade der akuten GvHD nach Glucksberg.....  | 39 |
| Tabelle 3.31: Klassifikation der chronischen GvHD nach Shulman .....   | 39 |
| Tabelle 3.32: Kriterien für Fieber unbekannter Ursache nach Petersdorf und Beeson ..                             | 40 |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 3.33: Definition der Venenverschlusskrankheit der Leber nach McDonald .....               | 40 |
| Tabelle 3.34: Grading der Venenverschlusskrankheit der Leber nach McDonald .....                  | 41 |
| Tabelle 4.1: Verteilung der Organtoxizität durch die Konditionierungs-Therapie .....              | 45 |
| Tabelle 4.2: Median des Engraftments und Verteilung der Patienten mit Engraftment am Median ..... | 46 |
| Tabelle 4.3: Verteilung der akuten GvHD und deren Schweregrad.....                                | 48 |
| Tabelle 4.4: Verteilung der chronischen GvHD und deren Schweregrad.....                           | 48 |
| Tabelle 4.5: Verteilung von CMV und Bakteriämie sowie von Virus- und Pilzinfekten                 | 49 |
| Tabelle 4.6: Verteilung von Fieber unbekannter Ursache und Sepsis .....                           | 50 |
| Tabelle 4.7: Verteilung der Venenverschlusskrankheit der Leber und deren Schweregrad .....        | 50 |
| Tabelle 4.8: Verteilung des benötigten Blutzellersatzes .....                                     | 51 |
| Tabelle 4.9: Verteilung der Medikation mit Wachstumsfaktor für Granulozyten.....                  | 51 |
| Tabelle 4.10: Raten des Gesamtüberlebens .....  | 51 |
| Tabelle 4.11: Überlebensdauer und Variationsbreite nach Konditionierungsregime .....              | 52 |
| Tabelle 4.12: Verteilung der Todesfälle und Todesursachen .....                                   | 53 |
| Tabelle 4.13: OS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Patienten .....                  | 56 |
| Tabelle 4.14: OS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Spender .....                    | 59 |
| Tabelle 4.15: OS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Transplantation ...              | 62 |

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 4.16: Raten des krankheitsfreien Überlebens .....                            | 63 |
| Tabelle 4.17: Verteilung des krankheitsfreien Überlebens .....                       | 63 |
| Tabelle 4.18: DFS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Patienten .....    | 65 |
| Tabelle 4.19: DFS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Spender.....       | 66 |
| Tabelle 4.20: DFS-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Transplantation .  | 69 |
| Tabelle 4.21: Verteilung eines Rezidivs.....   | 70 |
| Tabelle 4.22: Rezidivraten und Relatives Risiko für die Merkmale der Patienten.....  | 72 |
| Tabelle 4.23: Rezidivraten und Relatives Risiko für die Merkmale der Spender .....   | 75 |
| Tabelle 4.24: Rezidivraten und Relatives Risiko für die Merkmale der Transplantation | 78 |
| Tabelle 4.25: Verteilung der therapiebedingten Sterblichkeit.....                    | 80 |
| Tabelle 4.26: TRM-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Patienten.....     | 82 |
| Tabelle 4.27: TRM-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Spender.....       | 85 |
| Tabelle 4.28: TRM-Raten und Relatives Risiko für die Merkmale der Transplantation    | 87 |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 4.1: Geschwindigkeit des Leukozyten-Engraftments nach Konditionierungsregime .....               | 47 |
| Abbildung 4.2: Gesamtüberleben in Tagen .....  | 52 |
| Abbildung 4.3: Gesamtüberleben nach Altersgruppen der Patienten.....                                       | 54 |
| Abbildung 4.4: Gesamtüberleben nach CMV-Status der Patienten.....  | 54 |
| Abbildung 4.5: Gesamtüberleben nach Altersgruppen der Spender.....   | 58 |
| Abbildung 4.6: Gesamtüberleben nach CMV-Status der Spender .....   | 58 |
| Abbildung 4.7: Gesamtüberleben nach Anzahl der transplantierten CD34 <sup>+</sup> -Zellen .....            | 61 |
| Abbildung 4.8: Gesamtüberleben nach Geschwindigkeit des Engraftments .....                                 | 61 |
| Abbildung 4.9: Krankheitsfreies Überleben in Tagen .....   | 63 |
| Abbildung 4.10: Krankheitsfreies Überleben nach Altersgruppen der Patienten.....                           | 64 |
| Abbildung 4.11: Krankheitsfreies Überleben nach Altersgruppen der Spender.....                             | 67 |
| Abbildung 4.12: Krankheitsfreies Überleben nach CMV-Status der Spender .....                               | 67 |
| Abbildung 4.13: Krankheitsfreies Überleben nach Anzahl der transplantierten CD34 <sup>+</sup> -Zellen..... | 68 |
| Abbildung 4.14: Krankheitsfreies Überleben nach Geschwindigkeit des Leukozyten-Engraftments.....           | 70 |
| Abbildung 4.15: Auftreten eines Rezidivs in Tagen.....   | 71 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 4.16: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Geschlecht der Patienten .....                                 | 73 |
| Abbildung 4.17: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Altersgruppen der Patienten .....                              | 73 |
| Abbildung 4.18: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Diagnosen.....   | 74 |
| Abbildung 4.19: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Altersgruppen der Spender.....                                 | 76 |
| Abbildung 4.20: Rezidivwahrscheinlichkeit nach CMV-Status der Spender.....                                    | 76 |
| Abbildung 4.21: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Konditionierungsregime.....                                    | 77 |
| Abbildung 4.22: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Anzahl der transplantierten CD34 <sup>+</sup> -<br>Zellen..... | 79 |
| Abbildung 4.23: Rezidivwahrscheinlichkeit nach Geschwindigkeit des Leukozyten-<br>Engraftments.....           | 79 |
| Abbildung 4.24: Therapiebedingte Sterblichkeit in Tagen.....  | 80 |
| Abbildung 4.25: TRM-Wahrscheinlichkeit nach Geschlecht der Patienten.....                                     | 83 |
| Abbildung 4.26: TRM-Wahrscheinlichkeit nach Diagnosen.....  | 83 |
| Abbildung 4.27: TRM-Wahrscheinlichkeit nach CMV-Status der Patienten.....                                     | 84 |
| Abbildung 4.28: TRM-Wahrscheinlichkeit nach zytogenetischem Status .....                                      | 84 |
| Abbildung 4.29: TRM-Wahrscheinlichkeit nach Altersgruppen der Spender.....                                    | 86 |
| Abbildung 4.30: TRM-Wahrscheinlichkeit nach Anzahl der transplantierten CD34 <sup>+</sup> -<br>Zellen.....    | 88 |
| Abbildung 4.31: TRM-Wahrscheinlichkeit nach Geschwindigkeit des Leukozyten-<br>Engraftments.....              | 88 |

## **Danksagung**

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Axel Zander der mir diese Arbeit ermöglichte, mir das Thema überließ und jederzeit mit fachlichem Rat zur Seite stand.

Meiner Betreuerin Frau Dr. med. Tatjana Zabelina danke ich von ganzem Herzen für die intensive Unterstützung bei der Durchführung der Studie, sowie für ihre Geduld und viele hilfreiche Anregungen.

Weiterhin bedanke ich mich bei dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie, insbesondere bei Frau Andrea Grosser für die technische Hilfe beim Arbeiten mit dem Statistikprogramm PASW und Frau Christine Gräfin zu Eulenburg für die statistische Beratung und Studienplanung.

Abschließend bedanke ich mich bei dem gesamten Team des KMT-Zentrums, Ärzten und Ärztinnen, Pflegekräften, Archivaren und Sekretärinnen für die Ermöglichung der Studie und deren Unterstützung.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Dissertation nicht veröffentlicht.



## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die vorliegende 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: .....