

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie,
Klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie

**Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation
nach dosisreduzierter Konditionierung
mit Fludarabin und Busulfan**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Helwig, Andrea

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. A. Bethge
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Ebinger

Tag der Disputation: 01.12.2017

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Die allogene Stammzelltransplantation..... | 1 |
| 1.1.1 Die Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation..... | 2 |
| 1.1.2 HLA-Typisierung und Spenderauswahl..... | 3 |
| 1.1.3 Die klassische Konditionierung..... | 5 |
| 1.1.4 Graft versus Host Disease und Immunsuppression..... | 6 |
| 1.2 Die dosisreduzierte Konditionierung..... | 8 |
| 1.2.1 Das Prinzip der dosisreduzierten Konditionierung mit Graft-versus-Host- und Graft-versus-Tumor-Effekt..... | 8 |
| 1.2.2 Die Entwicklung der dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan..... | 9 |
| 1.2.3 Substanzen und Einteilung der dosisreduzierten Konditionierung..... | 11 |
| 1.2.4 Klinische Ergebnisse der dosisreduzierten Konditionierung..... | 14 |
| 1.3 AML, MDS und MPS..... | 16 |
| 1.3.1 Akute myeloische Leukämie..... | 16 |
| 1.3.2 Besonderheiten der AML im Alter..... | 17 |
| 1.3.3 Myelodysplastische Syndrome..... | 18 |
| 1.3.4 Myeloproliferative Syndrome..... | 19 |
| 1.4 Fragestellung..... | 20 |
| 2. Patienten und Methoden | 22 |
| 2.1 Patienten..... | 23 |
| 2.1.1 Einteilung der Diagnosen nach Risiko-Kategorien..... | 23 |
| 2.1.2 Beurteilung des Remissionsstatus..... | 24 |
| 2.2 Methoden..... | 25 |
| 2.2.1 Spendersuche und –auswahl..... | 25 |
| 2.2.2 Einschätzung des Mortalitätsrisikos anhand des HCT-CI..... | 25 |
| 2.2.3 Konditionierung..... | 26 |
| 2.2.4 Stammzellgewinnung und Transplantation..... | 26 |
| 2.2.5 GvHD-Prophylaxe..... | 27 |
| 2.2.6 Engraftment..... | 27 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 2.2.7 | Status der Grunderkrankung | 28 |
| 2.2.8 | Toxizitäten | 28 |
| 2.2.9 | Chimärismus..... | 28 |
| 2.2.10 | Klassifizierung der GvHD | 29 |
| 2.2.11 | Infektionen | 29 |
| 2.2.12 | Spenderlymphozytentransfusionen | 29 |
| 2.2.13 | Datenauswertung und statistische Analyse..... | 29 |
| 2.2.14 | Deskriptive Statistik | 30 |
| 2.2.15 | Chi-Quadrat-Test..... | 30 |
| 2.2.16 | Mann-Whitney-U-Test | 30 |
| 2.2.17 | Überlebenszeitanalyse | 30 |
| 2.2.18 | Log-Rang-Test..... | 31 |
| 2.2.19 | Cox-Regression..... | 32 |
| 3. | Ergebnisse..... | 33 |
| 3.1 | Patientencharakteristika der gesamten Patientenpopulation | 33 |
| 3.1.1 | Diagnosen und Remissionsstatus | 33 |
| 3.1.2 | Disease Risk Index..... | 33 |
| 3.1.3 | HCT-CI | 34 |
| 3.1.4 | Histokompatibilität | 34 |
| 3.2 | Patientencharakteristika der Altersgruppen im Vergleich | 35 |
| 3.2.1 | Diagnosen | 35 |
| 3.3 | Transplantationscharakteristika der gesamten Patientenpopulation..... | 38 |
| 3.3.1 | Stammzelldosis | 38 |
| 3.3.2 | Immunsuppression | 38 |
| 3.3.3 | Engraftment..... | 38 |
| 3.3.4 | Chimärismus..... | 39 |
| 3.3.5 | GvHD..... | 39 |
| 3.3.6 | Spenderlymphozytentransfusionen | 40 |
| 3.4 | Transplantationscharakteristika der Altersgruppen im Vergleich | 42 |
| 3.4.1 | Chimärismus..... | 43 |
| 3.4.2 | GvHD..... | 44 |
| 3.5 | Therapieergebnisse und Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier | 46 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.5.1 | Gesamtüberleben und eventfreies Überleben der gesamten Patientenpopulation | 46 |
| 3.5.2 | Gesamtüberleben der Altersgruppen | 47 |
| 3.5.3 | EFS der Altersgruppen | 49 |
| 3.5.4 | Gesamtüberleben nach Diagnose | 50 |
| 3.5.5 | NRM und Rezidiv..... | 50 |
| 3.5.6 | Univariate Cox-Regressionsanalyse | 52 |
| 3.5.7 | Gesamtüberleben nach Disease Risk Index | 54 |
| 3.5.8 | Gesamtüberleben nach HCT-CI | 55 |
| 3.5.9 | Gesamtüberleben nach Histokompatibilität..... | 56 |
| 3.5.10 | Gesamtüberleben und Rezidiv nach CD34 ⁺ -Stammzell dosis | 57 |
| 3.5.11 | Gesamtüberleben und Rezidiv nach CC an Tag +100 nach SZT | 59 |
| 3.5.12 | Gesamtüberleben nach Auftreten von akuter GvHD | 61 |
| 3.5.13 | Gesamtüberleben nach Auftreten von chronischer GvHD | 61 |
| 3.5.14 | Multivariate Cox-Regressionsanalyse | 62 |
| 4. | Diskussion | 64 |
| 4.1 | Patienten- und Transplantationscharakteristika | 65 |
| 4.1.1 | HCT-CI | 65 |
| 4.1.2 | Histokompatibilität | 65 |
| 4.2 | Therapieergebnisse | 68 |
| 4.2.1 | Gesamtüberleben | 68 |
| 4.2.2 | Eventfreies Überleben | 69 |
| 4.2.3 | NRM | 70 |
| 4.2.4 | Rezidiv | 71 |
| 4.2.5 | Stammzell dosis | 72 |
| 4.2.6 | GvHD | 73 |
| 4.3 | Vergleich der vorliegenden RIC-Daten mit myeloablativen Konditionierungsprotokollen | 75 |
| 5. | Zusammenfassung | 79 |
| 6. | Anlagen | 81 |

| | |
|---|------------|
| 7. Literaturverzeichnis | 93 |
| 8. Erklärung zum Eigenanteil | 102 |
| 9. Veröffentlichung..... | 103 |
| 10. Danksagung..... | 104 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| 3-JÜR | 3-Jahres-Überlebensrate |
| 5-JÜR | 5-Jahres-Überlebensrate |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| AMLCG | German AML Cooperative Group |
| ATG | Antithymozytenglobulin |
| BuCy | Busulfan/Cyclophosphamid |
| CFDS | Core Family Donor Search, Spendersuche unter Geschwistern |
| CSA | Ciclosporin A |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CR | Complete remission, komplette Remission |
| DFS | Disease-free survival, erkrankungsfreies Überleben |
| DLI | Donor lymphocyte infusion, Spenderlymphozytentransfusion |
| DRI | Disease Risk Index |
| EBMT | European Group for Blood and Marrow Transplantation, Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation |
| EDTA | Ethylendiamintetraessigsäure |
| EFS | Event-free survival, ereignisfreies Überleben |
| FAB | French-American-British-Group |
| FluBu | Fludarabin/Busulfan |
| FluMel | Fludarabin/Melphalan |
| FluTBI | Fludarabin/Ganzkörperbestrahlung |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor |
| GMP | Good manufacturing practice, gute Herstellungspraxis |
| GVH | Graft-versus-Host, Transplantat-gegen-Wirt-Effekt |
| GvHD | Graft versus Host Disease, Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung |
| GVT | Graf-versus-Tumor, Transplantat-gegen-Tumor-Effekt |
| HEPA-Filter | Schwebstofffilter |
| HCT-CI | Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index, SZT-spezifischer Komorbiditäts-Index |
| HLA | Human Leukocyte Antigen, Humanes Leukozyten-Antigen |

| | |
|------|--|
| IPSS | International Prognostic Scoring System, Internationaler prognostischer Risiko-Score |
| KG | Körpergewicht |
| KOF | Körperoberfläche |
| MA | Myeloablativ |
| MC | Mixed chimerism, gemischter Chimärismus |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MHC | Major Histocompatibility Complex, Haupthistokompatibilitätskomplex |
| MMUD | Mismatched related donor, inkompatibler verwandter Spender |
| MMF | Mycophenolat-Mofetil |
| MPS | Myeloproliferatives Syndrom |
| MRD | Matched related donor, passender verwandter Spender |
| MTX | Methotrexat |
| MUD | Matched unrelated donor, passender unverwandter Spender |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NMA | Nichtmyeloablativ |
| NRM | Non-relapse mortality, therapiebedingte Mortalität |
| OS | Overall survival, Gesamtüberleben |
| PCR | Polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion |
| PFS | Progression-free survival, progressionsfreies Überleben |
| PR | Partial remission, Teilremission |
| RIC | Reduced-intensity conditioning, dosisreduzierte Konditionierung |
| RTC | Reduced-toxicity conditioning, toxizitätsreduzierte Konditionierung |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| TAC | Tacrolimus |
| TBI | Total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung |
| UDS | Unrelated Donor Search, Spendersuche unter unverwandten Spendern |
| VOD | Veno-occlusive disease, hepatische Venenverschlusskrankheit |
| WHO | World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation |

1. Einleitung

1.1 Die allogene Stammzelltransplantation

Die Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen stellt für viele hämatologische Erkrankungen die einzig potentiell kurative Therapieoption dar. Seit ihrer Etablierung als klinische Therapiestrategie in den 1970er Jahren wurde weltweit eine kontinuierlich steigende Zahl an allogenen Stammzelltransplantationen durchgeführt. In Europa beträgt der Anteil der allogenen an allen Stammzelltransplantationen derzeit 40% mit einer Anzahl von 16211 im Jahr 2013 [1]. Die für die Entwicklung dieser Transplantationsmethode Pionierarbeit leistende Arbeitsgruppe um Prof. Edward Donnall Thomas in Seattle/USA erhielt hierfür im Jahr 1990 den Nobelpreis für Medizin.

Bei der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) erfolgt die Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen eines ausreichend HLA-kompatiblen verwandten oder HLA-kompatiblen unverwandten Spenders. Bei diesem Spender werden Stammzellen aus dem Knochenmark über Beckenkammpunktionen oder nach Vorbehandlung mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) in das periphere Blut mobilisiert und mittels Leukapherese gewonnen. Der Übertragung geht eine Konditionierungsbehandlung des Empfängers voraus, bestehend aus Strahlen- und/oder Chemotherapie. Die entweder aus dem Knochenmark oder peripheren Blut gesammelten Stammzellen werden intravenös infundiert und siedeln sich im Knochenmark des Empfängers an. Nach erfolgreichem „Anwachsen“ („engraftment“) des Transplantats übernehmen die Stammzellen des Spenders die Hämatopoese im Organismus des Empfängers.

Komplikationen der allogenen SZT ergeben sich durch die Toxizität der Konditionierung, der Infektionsgefahr während der Aplasiezeit, einer akuten oder chronischen Graft versus Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung, GvHD) als Ausdruck einer Reaktion der Spender-T-Lymphozyten gegen das Gewebe des Empfängers, einer Progression oder einem Rezidiv der Grunderkrankung und einer Transplantatabstoßung.

Die Durchführung einer allogenen SZT erfordert die Behandlung und Betreuung durch ein multidisziplinäres Team an einem zertifizierten Zentrum für Stammzelltransplantationen. Um Keimarmut und Infektionsschutz während der Aplasiephase zu gewährleisten, sind die Patientenzimmer mit einer Luftfiltration (HEPA-Filter) ausgestattet. Weiterhin wird der Patient umkehrisoliert: das Personal trägt beim Betreten des Zimmers Bereichskleidung, Gesichtsmaske und führt eine Händedesinfektion durch. Nach Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgt eine enge Anbindung an eine spezialisierte Stammzelltransplantations-Ambulanz, in der sich allogene transplantierte Patienten anfangs ein- bis zweimal wöchentlich, später in größeren Abständen vorstellen. Die Nachsorge nach allogener SZT beinhaltet die Einstellung und langsame Reduktion der prophylaktischen Immunsuppression, Kontrolle des Remissionsstatus, Präventionsmaßnahmen wie Impfungen und Krebsvorsorgeuntersuchungen sowie die frühzeitige Diagnostik und Therapie von Langzeitfolgen [2].

1.1.1 Die Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation

Die Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation begann als Therapie einer Knochenmarkaplasie nach Strahlenschäden. Erste Tierversuche mit Mäusen in den 1950er Jahren zeigten, dass diese Markaplasie mit einer Übertragung von syngemem Knochenmark behandelt werden kann [3]. Barnes et al. bestrahlten zwei Gruppen von Mäusen mit akuter Leukämie und transplantierten anschließend syngenes oder allogenes Knochenmark. Die Gruppe der syngenen Übertragung erlitt dabei um ein Vielfaches häufiger ein Rezidiv als die Gruppe mit allogenen Transplantaten [4]. In weiteren Tierversuchen wurde eine immunologische Reaktion des Transplantates beobachtet, was eine Entzündung der Empfängergewebe zur Folge hatte, der sogenannten Graft versus Host Disease (GvHD) [5].

Die drei Grundprinzipien der allogenen SZT wurden in diesen Experimenten deutlich: die Notwendigkeit einer vorbereitenden antileukämischen Therapie, die Fähigkeit des angewachsenen Transplantats einem Rezidiv vorzubeugen und die Aktivität des transplantierten Immunsystems gegen Gewebe des Emp-

fängers [3]. Die ersten allogenen Stammzelltransplantationen am Menschen führte Thomas durch. 1957 veröffentlichte er seine Erfahrungen mit sechs Patienten, denen nach einer Strahlen- und Chemotherapie das Knochenmark eines Spenders intravenös übertragen wurde [6]. Ein Engraftment wurde bei zwei Patienten beobachtet, jedoch verstarben alle sechs innerhalb 100 Tage nach der Transplantation. Eine Histokompatibilität von Spender und Empfänger wurde nicht berücksichtigt. Methoden zur Identifizierung und Typisierung der humanen Leukozytenantigene (HLA) entstanden erst in den 1960er Jahren [7]. Mit deren Verfügbarkeit entwickelte Thomas das Verfahren der allogenen SZT mit einem HLA-identen Geschwisterspender weiter [8]. 1979 konnte seine Forschungsgruppe eine 50%ige Heilungsrate bei Patienten mit Akuter myeloischer Leukämie (AML) nach SZT in erster Remission nachweisen [9]. Sie beobachteten ebenfalls eine verringerte Inzidenz an Rezidiven bei gleichzeitigem Auftreten einer GvHD und nahmen an, dass die Lymphozyten des Spenders residuelle Tumorzellen eliminieren können [10].

Die erste Transplantation mit HLA-kompatiblen unverwandten Spender („matched unrelated donor“, MUD) gelang 1980 [11]. Mit der Ausweitung auf unverwandte Spender stieg die Wahrscheinlichkeit für kaukasische Patienten einen Spender zu finden von 25% auf 75% an [3]. Heute existieren weltweit Knochenmarkspender-Register mit Daten von über 27 Mio. Spendern [12]. Für 75% der deutschen Patienten wird innerhalb drei Monate ein unverwandter Spender gefunden. Inzwischen gibt es auch Strategien um bei fehlendem HLA-identen Spender auf alternative Spender mit geringen HLA-Unterschieden (HLA-Mismatch-Spender), haploidente Spender oder Nabelschnurblutspenden auszuweichen. Damit kann eine allogene SZT nicht mehr nur als Ultima ratio sondern als etablierte Therapiestrategie auch in frühen Erkrankungsstadien bei nahezu allen Patienten mit entsprechender Indikation durchgeführt werden.

1.1.2 HLA-Typisierung und Spenderauswahl

Eine Histokompatibilität ist bei Übereinstimmung der humanen Leukozytenantigene der Klassen I und II gegeben, die im Major Histocompatibility Complex

(MHC) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 kodiert sind. Die serologische Typisierung der HL-Antigene an den Lymphozyten erfolgt durch den Mikrolymphozytotoxizitätstest [13]. Unter Zugabe von zytotoxischen Antikörpern und Komplementfaktoren werden Lymphozyten, die das korrespondierende HL-Antigen an der Zelloberfläche exprimieren, lysiert und durch Anfärbung sichtbar gemacht. Ein großer Nachteil der Methode stellt die Notwendigkeit von vitalen Lymphozyten dar. Zunächst wurden die HL-Antigene der Klasse I mit diesem Verfahren bestimmt, eine maximale Übereinstimmung war damit in 6/6 Allelen gegeben. Seit Mitte der 1980er Jahre wurden molekulare Verfahren zur HLA-Typisierung eingeführt. Hierbei wird aus einer peripheren Blutprobe die zu untersuchende DNA isoliert und mittels PCR amplifiziert. Mithilfe von spezifischen Primern, Hybridisierungs sonden oder Sequenzierung können die HLA-Merkmale identifiziert werden. Mittlerweile gilt ein hochauflösendes Typisierungsverfahren als Goldstandard, welches die Allele A, B, C, DRB1 und DQB1 mit Angabe aller vier Ziffern typisiert [14, 15]. Eine Übereinstimmung in allen Allelen bedeutet ein 10/10-Match.

Die Histokompatibilität von Spender und Empfänger spielt eine bedeutende Rolle für den Erfolg der allogenen SZT. Einzelne Mismatches in den Allelen A, B, C und DRB1 haben ein höheres Risiko für posttransplantäre Komplikationen.

Transplantationen mit HLA-identen Geschwisterspendern haben die beste Erfolgsaussicht. In westlichen Ländern verfügen jedoch nur etwa 30% der Patienten über einen HLA-identen Geschwisterspender [15]. Ist die Spendersuche unter den Geschwistern (Core Family Donor Search, CFDS) erfolglos, wird die Suche nach einem unverwandten Spender eingeleitet (Unrelated Donor Search, UDS). Der Einsatz eines 10/10-übereinstimmenden Spenders bleibt die bevorzugte Option. Ob ein verwandter Spender mit partiellen HLA-Abweichungen einem unverwandten HLA-kompatiblen Spender vorzuziehen ist, bleibt im Einzelfall abzuwägen [13]. In Abhängigkeit des Krankheitsstadiums wird ein Spender mit 1-2 abweichenden Allelen bei fehlendem HLA-kompatiblen Spender akzeptiert [13].

In einer retrospektiven Multicenter-Analyse der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) von AML-Patienten über 50 Jahren, die eine SZT nach dosisreduzierter Konditionierung in erster kompletter Remission mit unverwandtem HLA-kompatiblen Spender (10/10 übereinstimmende HLA-Allele) oder unverwandtem Mismatch-Spender (8-9/10 übereinstimmende Allele) erhielten, zeigten Empfänger mit Mismatch-Spender eine höhere Inzidenz an akuter Graft versus Host Disease (GvHD) sowie extensiver chronischer GvHD [16]. 10/10 übereinstimmende HLA-Allele führten zu einem höheren krankheitsfreien Überleben nach 2 Jahren sowie einem besseren Gesamtüberleben.

1.1.3 Die klassische Konditionierung

Traditionell verfolgt die vorbereitende Therapie zur SZT drei Ziele: die Eradikation der Leukämie, eine Myeloablation und Immunsuppression [17]. Dies ermöglicht ein Ansiedeln im Knochenmark und Engraftment der hämatopoetischen Spenderstammzellen und beugt einer Abstoßung des Transplantats vor.

Anfangs wurde eine Hochdosis-Ganzkörperbestrahlung („total body irradiation“, TBI) mit einer Dosis von 10-16 Gy verwendet [3]. Später wurde die TBI bei hoher Rezidivrate der Leukämie mit hochdosiertem Cyclophosphamid kombiniert, um die Tumoreradikation und Immunsuppression zu verstärken [8]. Eine fraktionierte und damit toxisitätsreduzierte TBI mit Cyclophosphamid bildet seit den 1980er Jahren die Standardkonditionierung [5]. Die Toxizität und häufig mangelnde Verfügbarkeit der TBI führten zur Entwicklung chemotherapiebasierter Konditionierungsprotokolle. Ebenfalls seit den 1980er Jahren findet hochdosiertes Cyclophosphamid in Kombination mit Busulfan Anwendung, worunter eine niedrigere therapiebedingte Mortalität und ein besseres erkrankungsfreies Überleben beobachtet wurden [18-20]. Eine weitere Reduktion der Toxizität wurde durch eine Senkung der Cyclophosphamiddosis erreicht [5].

Diese myeloablativen Konditionierungen bedeuten aufgrund ihrer Intensität vor allem in der Frühphase nach der SZT eine erhebliche hämatologische und extramedulläre Toxizität, die mit einer hohen therapiebedingten Mortalität verbunden ist. Eine Stammzellgabe ist hierbei notwendig, um dem Empfänger ein Überleben der Konditionierungstherapie zu ermöglichen.

Eine strenge Auswahl der Patienten und Abwägung des individuellen Risikos ist erforderlich. Die intensiven Konditionierungsschemata grenzen die SZT auf Patienten in gutem Allgemeinzustand, ohne bedeutende Komorbiditäten und bis zu einem Alter von 55-60 Jahren ein [21]. Transplantationsbedingte Komplikationen treten bei myeloablativer Konditionierung in 10 bis über 50% der Fälle auf und sind abhängig von Histokompatibilität, Alter, Komorbiditäten und Leukämie-assoziierten Faktoren wie Karyotyp und zytogenetische Kriterien [22].

1.1.4 Graft versus Host Disease und Immunsuppression

Als wichtigste Komplikation und hauptsächlicher Grund für die therapiebedingte Mortalität gilt die GvHD [3]. Die T-Lymphozyten des Transplantats erkennen die HL-Antigene des Empfängers als fremd und reagieren gegen Gewebe mit deren Expressierung. Das Ausmaß der GvHD ist abhängig vom Grad der histologischen Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger [5]. Die GvHD manifestiert sich im akuten Stadium innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation an Haut, Darm und Leber oder als chronische GvHD nach dem 100.Tag z.B. als Sicca-Syndrom und lichenoid, sklerodermatöse Hautveränderungen [17].

Eine immunsuppressive Behandlung zur Prophylaxe der GvHD muss deshalb die Konditionierungstherapie ergänzen. Seit den 1970er Jahren wird Methotrexat (MTX) eingesetzt [8]. Ciclosporin A (CSA) zeigte eine äquivalente Wirkung, die Kombination mit MTX konnte das Auftreten der akuten GvHD zusätzlich senken [23, 24]. Tacrolimus (TAC) und MTX zeigten sich in wenigen Studien gegenüber CSA/MTX überlegen [25]. Eine gleichwertige Wirkung haben Mycophenolat-Mofetil (MMF) und MTX jeweils in Kombination mit einem Calcineurininhibitor (TAC oder CSA) [26].

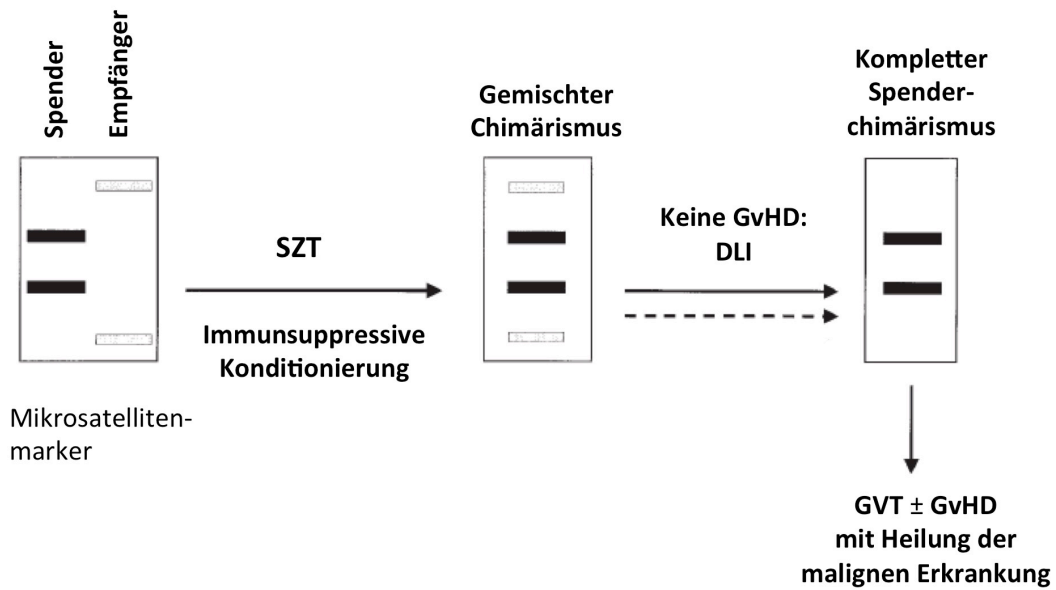
Eine Verringerung der GvHD-Inzidenz wurde ab den 1980er Jahren auch durch eine T-Zell-Depletion der Transplantate erreicht [27]. Hierfür stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, die jedoch meist die Rate an Rezidiven und Transplantatversagen erhöhten [28]. Die Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG), einem polyklonalen Antikörper gegen T-Zellen, reduzierte die Zahl der Transplantatversagen [27]. Als eine Form der in-vivo T-Zell-Depletion senkt ATG im Vergleich zur Nichtanwendung die Inzidenz der akuten GvHD um 12% und die der chronischen GvHD um 30%, ohne einen Anstieg von Rezidivrate, therapiebedingter Mortalität und Gesamtmortalität zu verursachen [29]. Der Einsatz von ATG zur GvHD-Prophylaxe stellt heutzutage das Standardverfahren bei Stammzelltransplantationen mit Fremdspendern dar. Neuere Daten zeigen eine ähnliche Senkung der GvHD-Rate unter Verwendung von ATG mit einem verbesserten GvHD- und rezidivfreien Überleben bei Geschwisterspendern [30]. Die Anwendung einer T-Zell-Depletion zugunsten einer geringeren GvHD-Inzidenz muss gegen den Verlust des GVT-Effektes abgewogen werden.

1.2 Die dosisreduzierte Konditionierung

1.2.1 Das Prinzip der dosisreduzierten Konditionierung mit Graft-versus-Host- und Graft-versus-Tumor-Effekt

Das Prinzip der dosisreduzierten Konditionierung („reduced-intensity conditioning“, RIC) beruht nicht auf einer vollständigen Elimination maligner Zellen, sondern hauptsächlich auf einer gezielten Immunsuppression des Empfängers als Voraussetzung für ein Engraftment der Spenderzellen [22]. Dieser Graft-versus-Tumor- (Transplantat-gegen-Tumor, GVT) und Graft-versus-Host/Hematopoiesis-Effekt (Transplantat-gegen-Wirt/Hämatopoese, GVH) eradiziert auch die Hämatopoese des Empfängers [22, 31]. Im besten Fall resultiert er nach anfänglich gemischtem Chimärismus in einer vollständigen hämatopoetischen Rekonstitution aus Spenderzellen („complete chimerism“, kompletter Chimärismus, CC) und unterstützt das Erreichen einer Remission der Erkrankung. Nach Erreichen eines CC wirkt der GVT-Effekt der Spender-T-Zellen gegen verbliebene maligne Zellen [22]. Dieser Prozess kann Monate in Anspruch nehmen. Der GVT-Effekt wird verstärkt durch eine Reduktion der Immunsuppression oder eine Transfusion von Spenderlymphozyten [31]. Beide Verfahren können das Erreichen eines kompletten Chimärismus unterstützen und als Behandlung der residuellen oder rezidivierenden Erkrankung dienen [22, 31]. 1988 wurden die ersten Spenderlymphozytentransfusionen („donor lymphocyte infusion“, DLI) als adoptive Immuntherapie bei Rezidiven durchgeführt [32].

Grafik 1 stellt den Verlauf des Chimärismus in der klinischen Anwendung dar.



Grafik 1: Prinzip der klinischen Anwendung des gemischten Chimärismus.
Modifiziert nach McSweeney et al. [33].

Mikrosatellitenmarker repräsentieren die Chimärismusanalyse hämatopoetischer Zell-DNA unter Verwendung von PCR und Gelelektrophorese zur Identifikation von spender- und empfangerspezifischen Banden. SZT, Stammzelltransplantation; GvHD, Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung; DLI, Spenderlymphozytentransfusion; GVT, Transplantat-gegen-Tumor-Effekt

Mit dieser Erweiterung der klassischen myeloablativen Konditionierung um eine Bandbreite an intensitätsreduzierten und vorwiegend immunsuppressiv wirkenden Protokollen wurde die Option einer SZT als kurative Therapie auch für ältere und komorbide Patienten anwendbar und man kann inzwischen von einer aufgelösten Altersgrenze für die allogene SZT sprechen [5, 34, 35]. Seit der Einführung dosisreduzierter Protokolle steigen die Zahlen an allogenen Stammzelltransplantationen in der Altersgruppe > 55 Jahren. Für Patienten > 60 Jahre ist die RIC inzwischen die gebräuchlichste Konditionierung [36].

1.2.2 Die Entwicklung der dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan

Seit den frühen 1990er Jahren untersuchen viele Forschungsgruppen intensitätsreduzierte Konditionierungsprotokolle mit dem Ziel, Toxizität, therapiebe-

dingte Mortalität („non-relapse mortality“, NRM) und GvHD-Inzidenz zu senken und trotzdem ein Engraftment der Spenderzellen zu garantieren [36]. Die Arbeitsgruppe um Rainer Storb in Seattle konnte in präklinischen Studien am Tiermodell eine für das Engraftment ausreichende Immunsuppression durch eine niedrigdosierte TBI mit 2 Gy nachweisen [22]. Die Anwendung derselben Dosis zusammen mit MMF/CSA bei Patienten mit Geschwisterspendern zeigte sich durchführbar, war aber mit einer hohen Rate an Transplantatabstoßungen verbunden [37]. Diese konnten durch die zusätzliche Gabe des immunsuppressiv wirkenden Fludarabin weitgehend verhindert werden [22]. Mit diesem Fludarabin/2 Gy TBI-Protokoll traten im Vergleich zur konventionellen Konditionierung weniger ausgeprägte Zytopenien mit seltener notwendigen Bluttransfusionen sowie weniger typische Nebenwirkungen wie Alopezie, Mukositis, Diarrhoen und bakterielle Infektionen auf. Die GvHD-Raten waren hoch bei gutem Ansprechen auf die Therapie. Mit insgesamt minimaler Toxizität, gutem Therapieansprechen und akzeptablem Gesamtüberleben war dieser Therapieansatz trotz hoher GvHD-Raten insbesondere bei älteren und komorbiden Patienten vielversprechend. In der weiteren Entwicklung konnte dieses Protokoll mit einer höheren Dosis und verlängerten Gabe an MMF/CSA auch erfolgreich mit unverwandten Spendern durchgeführt werden. Ein instabiler Chimärismus wurde mit DLI behandelt. Der GVT-Effekt zeigte sich trotz der geringen Konditionierungsintensität eindrücklich an einer Remissionsrate von 66% [22]. Parallel zu diesen Arbeiten in Seattle entwickelte die Arbeitsgruppe um Slavin ein strahlentherapiefreies Protokoll unter Einsatz von Fludarabin in Kombination mit Busulfan [38]. Ziel war die Induktion einer Transplantat-Toleranz im Wirtsorganismus, die ein Engraftment ermöglicht und durch den GVT-Effekt der Spender-T-Lymphozyten die Erkennung und Elimination maligner und abnormaler Wirtszellen bewirkt. Sie verabreichten ein durch Behandlung mit G-CSF mobilisiertes und durch Leukapherese gewonnenes Stammzelltransplantat, das auch eine große Zahl peripherer T-Lymphozyten enthielt. Die Konditionierung bestand aus einer kurzfristigen, intensiven Immunsuppression mit Fludarabin und ATG und einer Niedrigdosis an oralem Busulfan. DLI wurden im Fall eines anhaltenden gemischten Chimärismus („mixed chimerism“, MC),

bei residueller Erkrankung oder Rezidiv eingesetzt. Dieses Protokoll zeigte sich ebenfalls als sehr gut verträglich, ohne schwere Toxizitäten und mit einer niedrigen Inzidenz an Komplikationen verbunden. Bei 25% der Patienten trat eine schwere GvHD auf. Die 1-Jahres-Überlebensrate der 26 Patienten betrug 85% [38].

Die Kombination aus Fludarabin und Busulfan als dosisreduzierte Konditionierung ist weit verbreitet und hat sich einer Kombination aus Cyclophosphamid und Busulfan überlegen gezeigt [39]. Anfänglich wurde Busulfan oral verabreicht. Die intravenöse Applikation von Busulfan führte zu einer verringerten Toxizität und verbessertem Gesamtüberleben im Vergleich zur oralen Gabe durch eine geringere Variabilität von Pharmakokinetik und Medikamentenspiegeln zwischen den Patienten [5, 40]. Die zusätzliche Anwendung von ATG in mittlerer Dosis zur Immunsuppression senkte die GvHD-Inzidenz im Vergleich zu niedrigdosiertem ATG bei gleichbleibender Rezidivrate [41]. Mit dieser Kombination wurde eine zufriedenstellende Kontrolle von Erkrankung, GvHD und NRM erreicht [42].

Blaise et al. wiesen die Verträglichkeit des Protokolles aus Fludarabin, Busulfan und ATG in einer prospektiven Multicenter-Studie bei Patienten > 55 Jahren nach [43, 44]. Eine langzeitige Kontrolle der Erkrankung ist damit möglich [44]. Eine Senkung der therapiebedingten Mortalität und Erhaltung einer langzeitigen Lebensqualität konnte nachgewiesen werden [43, 44].

1.2.3 Substanzen und Einteilung der dosisreduzierten Konditionierung

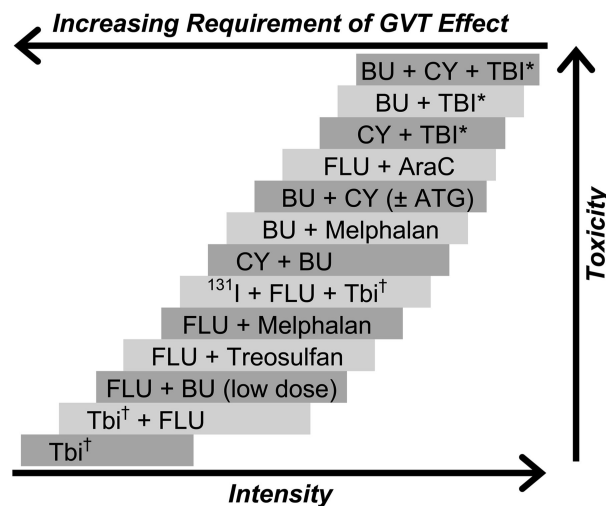
Inzwischen gibt es eine Vielzahl von Modifikationen und Protokollen zur Durchführung einer dosisreduzierten Konditionierung. Die meisten nicht-myeloablativen Protokolle benutzen Alkylantien und Purinanaloga. Eine Reduktion der malignen Zellmasse wird durch ein Alkylans wie Cyclophosphamid, Melphalan oder Busulfan erreicht. Im Vergleich zur myeloablativen Konditionierung wird die Dosis des Alkylans oder der TBI um 30% reduziert [35]. Purinanaloga wie Fludarabin, Pentostatin oder Cladribin werden als Immunsuppression angewandt, um das Engraftment der Spenderzellen zu ermöglichen [22].

Die Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT) definierte vier grundlegende Konditionierungsprotokolle als RIC:

- TBI 2 Gy
- Busulfan 8 mg/kg
- Thiotepa 10 mg/kg
- Melphalan 140 mg/m²

Meist werden diese Substanzen in Kombination mit Fludarabin verabreicht [45].

Grafik 2 zeigt verschiedene dosisreduzierte Protokolle in Abhängigkeit ihrer Intensität, Toxizität und Voraussetzung eines GVT-Effekts.



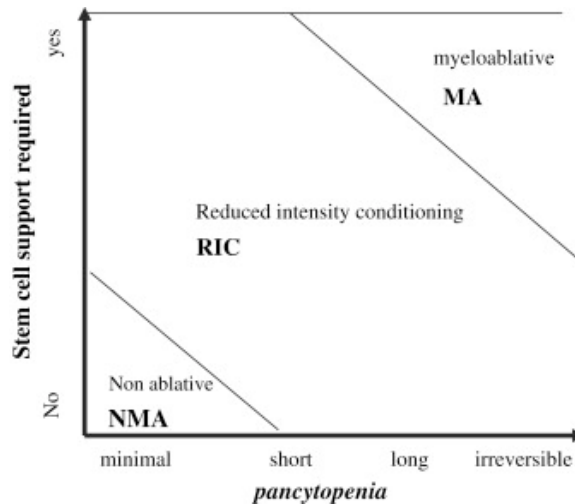
Grafik 2: Ausgewählte Konditionierungsprotokolle verschiedener Intensitäten [46].

Intensity, Intensität; Toxicity, Toxizität; Increasing Requirement of GVT Effect, zunehmendes Erfordernis eines GVT-Effektes; AraC, Cytarabin; ATG, Antithymozytengobulin; ¹³¹I, an ¹³¹I konjugierter Anti-CD45-Antikörper; BU, Busulfan; CY, Cyclophosphamid; FLU, Fludarabin (variable Dosen); *Hochdosis-TBI (800-1320 cGy); [†]Niedrigdosis-TBI (200-400cGy)

Bacigalupo et al. definierten drei Konzepte, um die vielfältigen Konditionierungsprotokolle zu standardisieren [47]. Basierend auf der Dauer der Zytopenie und der Notwendigkeit einer Stammzellgabe unterscheiden sie myeloablativ (MA), dosisreduziert (RIC) und nichtmyeloablativ (NMA).

Eine myeloablative Konditionierung verursacht eine Myelosuppression mit prolongierter oder irreversibler Panzytopenie [31]. Eine Stammzellgabe muss erfolgen. Champlin et al. legten im Gegensatz dazu Kriterien fest, die eine nichtmyeloablative Konditionierung charakterisieren [48]. Demnach zeigt sich die Myelosuppression nach 28 Tagen reversibel falls sie ohne Stammzellgabe durchgeführt wird. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung 28-35 Tage nach SZT kann ein gemischter Chimärismus bestehen und die NMA verursacht nur eine geringe nichthämatologische Toxizität [48]. Bacigalupo et al. beschreiben die NMA als Konditionierung mit minimaler Zytopenie und als ohne Stammzellsupport durchführbar [47].

Die dosisreduzierte Konditionierung mit mittlerer Intensität weicht von der Definition ab. Sie unterscheidet sich von der NMA, weil sie eine Zytopenie variabler Dauer und bedingter Irreversibilität verursacht. Eine autologe Rekonstitution ist möglich, jedoch birgt die andauernde Panzytopenie ein hohes Komplikationsrisiko. Eine Stammzellgabe ist in der Regel erforderlich. Eine Breite an Substanzen und Dosierungen innerhalb der verschiedenen RIC-Protokolle ermöglicht eine variable Intensität (siehe Grafik 3). Die Definition der RIC beschreibt eine Konditionierung, die die Kriterien einer myeloablativen oder nichtmyeloablativen Konditionierung nicht erfüllt [47].



Grafik 3: Klassifikation der Konditionierungsprotokolle in drei Kategorien abhängig der Zytopeniedauer und erforderlicher Stammzellgabe [47].

Pancytopenia, Dauer der Panzytopenie; minimal, minimal; short, kurz; long, lang; irreversible, irreversibel; Stem cell support required, Stammzellgabe erforderlich; No, nein; Yes, ja; NMA, nonablative, nichtmyeloablative; RIC, Reduced intensity conditioning; dosisreduzierte Konditionierung; MA, myeloablative, myeloablative

Diese Einteilung wurde um das Konzept der toxisitätsreduzierten Konditionierung („reduced-toxicity conditioning“, RTC) erweitert [49], welches eine komplette Myeloablation bewirkt, gleichzeitig den antileukämischen Effekt ausnutzt, aber nur begrenzte Toxizität hervorruft. Es ist vergleichbar mit dosisreduzierten und nichtmyeloablativen Protokollen.

1.2.4 Klinische Ergebnisse der dosisreduzierten Konditionierung

Bisherige klinische Ergebnisse der dosisreduzierten Konditionierung sind vielversprechend. Studien zeigen weitgehend gleichwertige Therapieergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben sowohl nach MAC als auch nach RIC [50]. Toxizität und therapiebedingte Mortalität konnten im Vergleich zur MAC drastisch gesenkt werden [47, 50]. Die NRM nach RIC beträgt 15% im Vergleich zu 30% nach MAC [21]. Demgegenüber steht eine höhere Rate an Rezidiven nach RIC [50]. Die Inzidenz und Schwere der akuten GvHD ist niedriger, wobei die chronische GvHD im Vergleich zur MAC unverändert auftritt [51].

Werden unterschiedliche Altersgruppen von Patienten mit AML oder MDS betrachtet (40-54 Jahre, 55-59 J., 60-64 J., ≥ 65 J.), die eine SZT nach dosisreduzierter Konditionierung erhielten, finden sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von therapiebedingter Mortalität, akuter und chronischer GvHD, Rezidiven und im 2-Jahres-Gesamtüberleben [52]. Somit stellt das Alter keine Kontraindikation dar und die SZT nach RIC bedeutet auch für ältere Patienten ein sicheres und effektives Therapieverfahren [36].

1.3 AML, MDS und MPS

1.3.1 Akute myeloische Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist mit über 80% die häufigste Form der akuten Leukämien im Erwachsenenalter. Die Gesamtinzidenz beträgt 3,5/100.000/Jahr [53]. Sie ist im Erwachsenenalter die häufigste Indikation zur allogenen SZT [54].

Die AML stellt eine maligne klonale Neoplasie der myeloischen, hämatopoetischen Stammzellen dar. Die Expansion des malignen Zellklons führt zur Ausbreitung im Knochenmark und damit zur Verdrängung der normalen Hämatopoese. Leukämische Blasten werden auch ins Blut ausgeschwemmt. Eine Infiltration extramedullärer Organe ist möglich. Die klinische Symptomatik zeigt sich als Folge der Trizytopenie mit Schwäche, Infektanfälligkeit und Blutungsneigung. Die Subtypen der AML werden in die FAB-Klassifikation (French-American-British-Group) oder WHO-Klassifikation von 2008 eingestuft. Eine Einteilung in Prognosegruppen erfolgt nach Zytogenetik und molekularen Mutationen. Eine risikoadaptierte Therapie der verschiedenen AML-Subgruppen erfolgt mit dem Ziel, eine komplette Remission („complete remission“, CR) und Eradikation der leukämischen Zellen zu erreichen. Die Chemotherapie wird zyklisch als Remissionsinduktion, Reinduktion und Konsolidierung verabreicht und wird von einer komplexen supportiven Therapie begleitet. Die Indikation zur allogenen SZT als eine Form der Konsolidierungstherapie wird nach individueller Risikoabwägung gestellt. Die SZT erfolgt bei Intermediär- und Hochrisiko-Patienten in der ersten CR oder bei Niedrigrisiko-Patienten mit Rezidiv in zweiter oder höherer CR. Es liegen ebenso Transplantationsprotokolle für die Behandlung von primär refraktären oder Rezidivpatienten vor [17, 21].

Eine myeloablative SZT als Konsolidierung bei der AML in erster CR ist einer reinen chemotherapeutischen Behandlung bei Intermediär- und Hochrisiko-Patienten überlegen. Patienten mit vorhandenem Spender erfahren signifikant weniger Rezidive (32% gegenüber 59%) als Patienten ohne Spender. Trotz höherer therapiebedingter Mortalität mit 21% gegenüber 4% führt die SZT mit 48% zu einem längeren erkrankungsfreien Überleben („disease free survival“,

DFS) als eine Chemotherapie mit 37% und das Gesamtüberleben erweist sich um 12% verbessert [55].

1.3.2 Besonderheiten der AML im Alter

Das mediane Alter bei Diagnosestellung der AML liegt bei 65 Jahren und die Anzahl der geschätzten Fälle in Deutschland beträgt in der Altersgruppe ab 60 Jahren das 10-fache im Vergleich zu Patienten zwischen 20-39 Jahren [56]. Ein deutlicher Anstieg der Inzidenz ab dem Alter von 60 Jahren wird ebenfalls für das Myelodysplastische Syndrom (MDS), einer Vorstufe der AML, beobachtet. Jedoch werden nur 1-5% der Stammzelltransplantationen bei Patienten der Altersgruppe ab 65 Jahren durchgeführt [57].

Eine Studie der German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AMLCG) berichtet über eine deutlich schlechtere 4-Jahres-Überlebensrate für Patienten > 60 Jahre mit 16% gegenüber 37% für jüngere Patienten nach intensiver Induktionstherapie. Die Remissionsdauer unterscheidet sich gleichermaßen zwischen beiden Altersgruppen [58]. Patienten ≥ 60 Jahre erreichen seltener eine CR und erleiden mehr Rezidive als jüngere Patienten [58]. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb 30 Tage nach Beginn der Induktionsbehandlung zu versterben, steigt bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit dem Alter deutlich an [59]. Die Überlebensraten von Patienten ≥ 60 Jahre sinken im Vergleich zu jüngeren Patienten nicht nur bei ungünstiger Zytogenetik, sondern auch bei günstigem Risiko beträchtlich [58, 60]. Das mediane Gesamtüberleben von AML-Patienten mit günstiger Zytogenetik über 65 Jahren betrug bei Appelbaum et al. zwölf Monate während jüngere Patienten den Median während der gesamten Beobachtungszeit von zwölf Jahren nicht unterschritten [59].

Aufgrund der höheren Toxizität einer myeloablativen Behandlung und vermehrt auftretenden Komorbidität wurden in der Vergangenheit ältere Patienten oftmals von einer SZT ausgeschlossen. Üblicherweise wurden die AML-Patienten in zwei Altersgruppen aufgeteilt und das Überschreiten der Grenze von 60 Jahren diente als Ausschlusskriterium für intensive Therapiekonzepte.

Diese Vorgehensweise entspricht jedoch nicht der stetig sinkenden Überlebensrate in zunehmendem Alter und ist nicht mehr evidenzbasiert [61].

Als Gründe für die schlechtere Prognose älterer Patienten werden mehrere Faktoren angesehen. Es treten häufiger relevante Komorbiditäten auf, die eine Kontraindikation gegen eine intensive Therapie darstellen. Die Toxizität von Medikamenten ist erhöht [59]. Die Biologie der AML weist bei älteren Patienten einige Veränderungen auf: die Zunahme von ungünstigen zytogenetischen Risikokonstellationen [59] sowie die Überexpression von Genen, die mit einer Medikamentenresistenz einhergehen [58].

Folglich haben ältere Patienten häufiger Voraussetzungen, die sich nachteilig auf das Therapieansprechen auswirken können. Betrachtet man das Alter allein, zeigt es sich als unabhängiger negativer prognostischer Faktor für AML-Patienten [58].

1.3.3 Myelodysplastische Syndrome

Zu den myelodysplastischen Syndromen (MDS) zählt eine Gruppe von klonalen Erkrankungen, die mit einer Schädigung der pluripotenten Knochenmarkstammzellen einhergehen und sich meist in dysplastisch verändertem Knochenmark, peripherer Zytopenie einer oder mehrerer Zellreihen sowie oft erhöhtem Blastenanteil äußern [21]. Mehr als 90% treten als primäres MDS mit unklarer Ursache auf. < 10% treten sekundär als Folge einer vorangegangenen Zytostatikatherapie oder Radiatio, durch Benzol oder andere Lösungsmittel bedingte Schädigung des Knochenmarks oder infolge einer Paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie auf. Die WHO-Klassifikation unterscheidet acht myelodysplastische Syndrome. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 4/100.000/Jahr und steigt mit dem Alter an (bei über 70-jährigen bis zu 50/100.000/Jahr). Ein MDS kann in eine sekundäre AML übergehen. Mit konventionellen Methoden außerhalb der allogenen SZT gibt es keine kurative Therapieoption für das MDS. Konventionell stehen eine rein supportive Behandlung oder die Therapie mit demethylierenden Substanzen (Azacytidine oder Decitabine) zur Verfügung. Eine allogene SZT sollte abhängig von Ver-

lauf und Erkrankungsrisiko in fortgeschritteneren Stadien eines MDS erwogen werden.

1.3.4 Myeloproliferative Syndrome

Die Gruppe der myeloproliferativen Syndrome umfasst monoklonale Neoplasien der myeloischen Stammzellen mit chronischem Krankheitsverlauf und beruhen häufig auf einer JAK2-Mutation [21]. Zu den MPS zählen:

- Polycythaemia vera (PV)
- Essentielle Thrombozythämie (ET)
- Osteomyelofibrose (OMF)
- Chronische myeloische Leukämie (CML).

Als Merkmale können eine vermehrte Hämatopoese aller drei Zellreihen, Splenomegalie, Fibrosierung des Knochenmarks und extramedulläre Blutbildung auftreten. Der Übergang in eine AML ist ebenfalls möglich. Wie beim MDS besteht auch bei myeloproliferativen Syndromen mit Ausnahme der CML keine kurative Therapieoption außerhalb einer allogenen SZT. Allerdings ist aufgrund des meist indolenten Verlaufs eine allogene SZT erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien angezeigt.

1.4 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Analyse war die Ermittlung der Therapieergebnisse aller Patienten, die am Zentrum für Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Tübingen zwischen 16.11.2005 und 19.08.2014 eine allogene Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan erhielten. Dabei sollte die gesamte Patientenpopulation untersucht werden und ein Vergleich zweier Altersgruppen (< 60 Jahre und ≥ 60 Jahre) durchgeführt werden, um altersabhängige Unterschiede in den Ergebnissen festzustellen. Dementsprechend wurden folgende Zielstellungen definiert:

- A) Patientencharakteristika
- B) Transplantationscharakteristika
- C) Überlebensanalyse
 - a. Gesamtüberleben
 - b. Eventfreies Überleben
- D) Kumulative Inzidenz von
 - a. Nicht-Rezidivassoziierte Mortalität/Non-Relapse Mortality
 - b. Rezidiv
- E) Risikofaktorenanalyse zur Identifikation von Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben. Folgende Parameter wurden analysiert:
 - a. Alter bei SZT
 - b. Geschlecht
 - c. Diagnose
 - d. Disease Risk Index (DRI)
 - e. HCT-CI („hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index“)
 - f. Alter des Spenders
 - g. Histokompatibilität
 - h. Geschlechterübereinstimmung
 - i. CMV-Status Übereinstimmung
 - j. Immunsuppression

- k. CD34⁺-Stammzell dosis
 - l. CC an d +100 nach SZT
 - m. Auftreten von akuter und chronischer GvHD
- F) Vergleich der Ergebnisse mit bisher veröffentlichten Daten sowie die Interpretation und Darstellung des Stellenwerts der Ergebnisse.

2. Patienten und Methoden

In dieser retrospektiven Analyse wurden Daten von sukzessiven Patienten ausgewertet, die in den letzten 10 Jahren am Zentrum für Stammzelltransplantation der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Tübingen nach dosisreduzierter Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan eine SZT erhielten.

Die Datenauswertung erfolgte anhand der elektronischen Stammzelltransplantationsdatenbank der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Universität Tübingen und der Patientenakten. Die vorhandenen Daten wurden ergänzt durch Auskünfte von weiterbehandelnden Kliniken, der ambulant behandelnden Ärzte sowie befundenden Laboratorien.

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät am Universitätsklinikum Tübingen erstellte am 21.06.2012 ein schriftliches Votum für die beantragte retrospektive Auswertung. Demnach bedarf eine anonymisierte Auswertung individueller, in der Diagnostik und Therapie entstandener Daten eigener Patienten gemäß der Berufsordnung für Ärzte keiner Beratung durch die Ethik-Kommission und keiner informierten Einverständniserklärung der früher untersuchten Patienten.

2.1 Patienten

Wir ermittelten und analysierten die Daten von 112 Patienten, die in einem Zeitraum vom 16.11.2005 bis zum 19.08.2014 nach einer dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan am Universitätsklinikum Tübingen eine allogene SZT erhielten.

Erfasst wurden folgende Daten der Patienten: Alter bei SZT, Geschlecht, Diagnose, Intervall von Erstdiagnose bis SZT, Status der Erkrankung vor SZT, CMV-Status des Empfängers vor und nach SZT, Immunsuppression/GvHD-Prophylaxe, HLA-Kompatibilität mit dem Spender, Zeitpunkt der Transplantation, Gehalt der CD34⁺-Zellen im Transplantat, Zeitraum bis zur Neutrophilenregeneration („engraftment“) nach SZT, Zeitraum bis zum Thrombozyten-Engraftment nach SZT, Zeitraum bis Erreichen eines kompletten Spenderchimärismus nach SZT, Erreichen eines kompletten Spenderchimärismus an Tag +100 nach SZT, maximale Ausprägung der akuten und chronischen GvHD im Krankheitsverlauf, therapieassoziierte Toxizitäten, Zeitpunkte der Spenderlymphozytentransfusionen mit Anzahl der infundierten Zellen, Status der Erkrankung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs, Todesdatum, Todesursache, Zeitpunkt des letzten Kontakts. Vom Spender wurden Alter, Geschlecht, CMV-Status, Geschwister- oder Fremdspender und HLA-Kompatibilität mit dem Empfänger erfasst.

2.1.1 Einteilung der Diagnosen nach Risiko-Kategorien

Eine Einteilung in Prognosegruppen erfolgte bei AML nach Zytogenetik [62], bei MDS nach dem Internationalen Prognose-Score (IPSS), bei MPS nach dem Lille-Score [63]. Da für diese Gruppeneinteilung die statistische Teststärke jeweils zu gering war, erfolgte die Einteilung zur Prognoseabschätzung nach dem Disease Risk Index (DRI) [64]. Dieser klassifiziert Patienten nach Erkrankung, zytogenetischen Kriterien und Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der SZT in eine von vier Risikogruppen. In dieser Population befanden sich in den Randgruppen jeweils einstellige Patientenzahlen (n=8 in der Niedrigrisiko-

und n=2 in der Hochrisikogruppe). Die statistische Auswertung und Überlebensanalyse erfolgte deshalb für die einzelnen Gruppen und zusätzlich in zwei zusammengefassten Gruppen. Die Randgruppen wurden hierfür den Patienten mit intermediärem und hohem Risiko zugeordnet.

2.1.2 Beurteilung des Remissionsstatus

Die Remissions- und Krankheitsstadien wurden nach den Kriterien der International Working Group festgelegt [65]. Eine komplette Remission (CR) lag bei Nachweis eines normozellulären Knochenmarkspirats, das weniger als 5% leukämische Blasten enthielt, und vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes ohne Transfusionsabhängigkeit vor. Eine partielle Remission ("partial remission", PR) bezeichnet den Rückgang der Knochenmarkblasten um > 50% auf einen Wert zwischen 5 und 25% mit Verschwinden der Blasten aus dem peripheren Blut mit oder ohne Regeneration des Blutbildes. Ein Rezidiv wurde definiert als erneutes Auftreten von leukämischen Blasten im peripheren Blut oder $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark nach Erreichen einer kompletten Remission. Ein Therapieversagen wurde festgelegt als Blastenpersistenz im Blut oder Knochenmark mit einem Wert > 25% oder fehlendem Rückgang der Blasten im Knochenmark um > 50%.

2.2 Methoden

2.2.1 Spendersuche und –auswahl

Zur Spendersuche und –auswahl wurden die Standards der nationalen Konsensempfehlungen befolgt [13].

Die molekulargenetische Analyse der HLA erfolgte im HLA-Labor der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen. Es wurden DNA-basierte Verfahren zur hochauflösenden Typisierung der Merkmale HLA-A, B, C, DRB1 und DQB1 aus EDTA-Vollblut angewandt. Hiermit wurden für jeden HLA-Locus beide Allele bestimmt.

Als Spender wurde ein Familienmitglied mit vollständiger HLA-Kompatibilität und damit 10/10 (beide Allele des HLA-A, B, C, DRB1 und DQB1) übereinstimmenden Merkmalen favorisiert (“matched related donor”, MRD). Bei Fehlen eines MRD wurde die Suche nach einem passenden Fremdspender (“matched unrelated donor”, MUD) eingeleitet. Akzeptiert wurden unverwandte Spender mit bis zu 2 Antigen- bzw. Allel-Differenzen (“mismatched unrelated donor”, MMUD). Als weitere Parameter wurden Geschlecht und CMV-Konstellation von Spender und Empfänger beachtet.

2.2.2 Einschätzung des Mortalitätsrisikos anhand des HCT-CI

Komorbiditäten können Prognose und Therapie limitierend beeinflussen. Zur Einschätzung des Risikos der Gesamt- und therapiebedingten Mortalität (NRM) diente der SZT-spezifische Komorbiditätsindex HCT-CI („hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index“) [66]. Er berücksichtigt 15 verschiedene Kategorien an Erkrankungen oder Organinsuffizienzen, die bei Zutreffen in einem Punktesystem aufsummiert werden. Eine besondere Gewichtung erfahren hierbei Insuffizienzen der Lunge und Leber, Zweitmalignome und höhergradige Klappenvitien. Der HCT-CI wurde retrospektiv bestimmt durch die Auswertung von Labordaten vor Beginn der Konditionierung, Nebendiagnosen sowie Untersuchungsergebnissen aus dem Empfängerprogramm wie Lungenfunktionstest und Echokardiographie. Für die Auswertung wurde die Patientenkohorte in drei Risikogruppen eingeteilt [66]. Ein HCT-CI

von 0, 1-2 und ≥ 3 bezeichnet jeweils ein niedriges, mittleres oder hohes Risiko. Für die Überlebensanalyse wurde außerdem ein Unterschied betrachtet zwischen einem HCT-CI < 3 und ≥ 3 .

2.2.3 Konditionierung

Alle Patienten erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan. Fludarabin wurde intravenös appliziert in einer Dosierung von 30,0 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an den Tagen -7 bis -3 des Behandlungsprotokolls. Busulfan (0,8 mg/kg ideales KG) wurde dreimalig an Tag -7 intravenös verabreicht, viermalig an Tag -6 und einmalig an Tag -5. Insgesamt wurden 8 Dosen Busulfan im 6-Stunden-Abstand verabreicht.

Die Supportivtherapie umfasste eine Antiemese mit Granisetron (Tage -7 bis -5) und Metoclopramid (Tage -4 und -3) sowie den Einsatz von Pantoprazol zur Ulkusprophylaxe. Clonazepam wurde zur Prophylaxe von Busulfan-assoziierten Krampfanfällen an den Tagen -7 bis -5 eingesetzt. Allopurinol wurde zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms für die Dauer der Zytostatika-Gabe von fünf Tagen angewandt. Pro Tag wurden mindestens 2000 ml einer 0,9%igen NaCl-Infusionslösung verabreicht.

2.2.4 Stammzellgewinnung und Transplantation

Hämatopoetische Progenitorzellen zeichnen sich durch die Expression des CD34-Antigens an der Zelloberfläche aus. Ein Anteil dieser Zellpopulation wird durch die pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen gebildet, die sich nach Transplantation im Knochenmarkstroma ansiedeln und die Rekonstitution der Hämatopoese übernehmen. Das Transplantat sollte eine Mindestdosis an CD34⁺-Zellen von $\geq 4,0 \times 10^6$ /kg KG des Empfängers enthalten. Zur Mobilisation der Stammzellen in das periphere Blut wird der Spender über 5 Tage mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF: Lenograstim, 2x5 µg/kg/d) behandelt. Die Gewinnung der Stammzellen erfolgt über die Leukapherese aus dem peripheren Blut. Die Apheresen bestehen aus mononukleären Zellen, die in einem ambulanten Verfahren von 3-4 Stunden Dauer separiert werden.

Die Herstellung der Stammzellpräparate unterliegt strengen Qualitätskontrollen und wird am Universitätsklinikum Tübingen von der Leukaphereseseinheit in Zusammenarbeit mit dem GMP-Stammzelllabor ("good manufacturing practice", gute Herstellungspraxis) unter GMP-Bedingungen durchgeführt. Es erfolgt eine Bestimmung der CD34⁺-Zellzahl, bei Transplantation mehr als 72 Stunden nach Stammzellentnahme eine Kryokonservierung und Lagerung in der Gasphase von flüssigem Stickstoff bei -150° C. An Tag 0 erfolgte die intravenöse Übertragung von frisch entnommenen oder kryokonservierten peripheren Blutstammzellen.

2.2.5 GvHD-Prophylaxe

Die Prophylaxe einer GvHD erfolgte durch die Kombination von Ciclosporin A (CSA, ab Tag -1, Zielplasmaspiegel 200-250 ng/ml) oder Tacrolimus (TAC, ab Tag -1, Zielplasmaspiegel 10-15 ng/ml) mit Mycophenolat Mofetil (MMF, 1g 2x/d, ab Tag +1) oder Methotrexat (MTX, 15 mg/m² KOF an Tag +1, 10 mg/m² KOF an Tag +3 und +6). Antithymozytenglobulin (ATG-Fresenius®, 10-20 mg/kg, von Tag -3 bis -1) wurde bei allen unverwandten Spendern verabreicht. 9 von 24 Empfängern mit MRD (38%) erhielten ATG aufgrund des Erkrankungsrisikos bei MPS und AML und der dosisreduzierten Konditionierung. Die Dosis des MMF wurde ab Tag +30 wöchentlich um 500 mg reduziert. Die Dosis der Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus wurde gemäß Chimärismus und Auftretens von GvHD während des zweiten bis dritten Posttransplant-Monats ausgeschlichen.

2.2.6 Engraftment

Das „Anwachsen“ des Transplantats ("engraftment") und die Immunrekonstitution wurden anhand des Blutbilds beurteilt. Das Engraftment der neutrophilen Granulozyten wurde definiert als erster von zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit einer absoluten Neutrophilen-Zahl von mehr als 500 Neutrophilen/μl. Das Thrombozyten-Engraftment wurde definiert als erster von zwei aufeinanderfol-

genden Tagen mit mehr als 20.000 Thrombozyten/ μ l ohne vorherige Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates.

2.2.7 Status der Grunderkrankung

Der Status der Grunderkrankung wurde posttransplantär durch während des stationären Aufenthalts täglich und während der Nachsorge regelmäßig durchgeführte Blutbildkontrollen und einer einmaligen Punktion des Knochenmarks nach 100 Tagen überprüft. Bei auffälligem Blutbild oder klinischem Verdacht auf ein Rezidiv erfolgte ebenfalls eine Knochenmarkpunktion.

2.2.8 Toxizitäten

Die Klassifikation der oralen Mukositis erfolgte nach den Common Toxicity Criteria (Allgemeine Toxizitätskriterien) in die Schweregrade 0 – 4 [67]. Grad 3 bezeichnet hierbei schmerzhafte Erytheme, Ödeme und Ulzerationen, die eine intravenöse Hydrierung und parenterale Ernährung erforderlich machen und Grad 4 schwere Ulzerationen mit Notwendigkeit einer prophylaktischen Intubation des Patienten. Die Diagnosestellung einer hepatischen Venenverschlusskrankheit („veno-occlusive disease“, VOD) erforderte die Erfüllung der modifizierten Seattle- oder Baltimore-Kriterien sowie den sonografischen Nachweis einer Flussumkehr in den Portalvenen [68, 69].

2.2.9 Chimärismus

Die hämatopoetische Chimärismusanalyse erfolgte durch Amplifikation von Mikrosatelliten mittels PCR aus DNA-Proben des Spenders und Empfängers. Anschließend wurden die PCR-Produkte mittels Kapillarelektrophorese basengenau aufgetrennt. Anhand fluoreszenzmarkierter Primer ließ sich hierbei die Größe der Mikrosatelliten-Allele bestimmen, die sich interindividuell unterscheidet. Durch Vergleich mit prätransplantär ermittelten Standards wurde der Anteil an autologen und allogenen Zellen bestimmt [70]. Die Chimärismusana-

lyse wurde einmal wöchentlich nach erfolgter SZT und im weiteren Verlauf bei jeder Wiedervorstellung des Patienten durchgeführt.

2.2.10 Klassifizierung der GvHD

Die akute GvHD wurde anhand der Glucksberg-Kriterien [71] klassifiziert. Die Einteilung der chronischen GvHD erfolgte nach der revidierten Klassifikation der Seattle Group in ein limitiertes und extensives Stadium der Erkrankung [72].

2.2.11 Infektionen

Alle Patienten wurden gemäß klinikinterner Leitlinien prophylaktisch antibakteriell, antiviral und antimykotisch behandelt. Hierfür wurden primär Cotrimoxazol, Aciclovir und Fluconazol eingesetzt.

2.2.12 Spenderlymphozytentransfusionen

Patienten erhielten aufgrund eines persistierenden gemischten Chimärismus oder Rezidivs Spenderlymphozytentransfusionen. Spenderlymphozyten wurden über eine unstimulierte Leukapherese entweder frisch gewonnen oder kryokonserviert und zu einem definierten Gehalt an CD3⁺-T-Zellen aufbereitet. Die Spenderlymphozyten wurden nach der Transplantation einmalig oder sequenziell infundiert. Die initiale Dosis betrug für Patienten mit gemischtem Spenderchimärismus bei MUD 1×10^6 CD3⁺-Zellen/kg Körpergewicht (KG), für Patienten mit MRD 1×10^7 /kg KG. Bei minimaler Resterkrankung oder Rezidiv wurde sowohl bei MUD als auch MRD mit 1×10^7 CD3⁺-Zellen/kg KG begonnen. Bei weiteren Gaben erfolgte eine Eskalation um jeweils eine halbe Log-Stufe.

2.2.13 Datenauswertung und statistische Analyse

Die statistische Auswertung und grafische Veranschaulichung der ermittelten Daten erfolgte mit GraphPad Prism 6.0 und 7.0 (GraphPad Software Inc., La

Jolla, CA, USA) für Windows/Mac OS X und dem Softwareprogramm R 3.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) für Mac OS X. Die multivariate Analyse wurde mit JMP12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) für Mac OS X durchgeführt.

Bei allen statistischen Betrachtungen wurde für die Ergebnisse ein Signifikanzniveau von 5 % ($p=0,05$) festgelegt. Alle Tests sind zweiseitig.

2.2.14 Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der Daten wurden die einzelnen qualitativen Merkmale des Patientenkollektivs auf ihre absoluten und relativen Häufigkeiten untersucht. Für die quantitativen Parameter wurden Minimum, Maximum und Median ermittelt.

2.2.15 Chi-Quadrat-Test

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde der statistische Zusammenhang zweier Merkmale der Patienten- und Transplantationscharakteristika untersucht und eine Unabhängigkeit der beiden Merkmale überprüft [73].

2.2.16 Mann-Whitney-U-Test

Zum Vergleich zweier Gruppen bezüglich eines ordinalskalierten oder stetigen Merkmals wurde der Mann-Whitney-U-Test oder auch Wilcoxon-Rangsummentest eingesetzt. Die Merkmalsausprägungen beider Gruppen werden als Rangfolge dargestellt. Anhand dieser kann eine ungleichmäßige Verteilung der Rangplätze und ein somit statistischer Unterschied in den zentralen Tendenzen der verschiedenen Gruppen überprüft werden [73].

2.2.17 Überlebenszeitanalyse

Die Auswertung von Überlebenszeitdaten erfolgte durch die Kaplan-Meier-Schätzung [74]. Mit diesem Verfahren werden Überlebenszeiträume analysiert, die von definierten Start- und Endpunkten begrenzt werden. Der Be-

obachtungszeitraum begann mit dem Tag der SZT und endete bei Auftreten eines zu untersuchenden Ereignisses wie Rezidiv oder Tod. Die Überlebenskurve der beobachteten Population sinkt bei Eintritt jedes Ereignisses. Bei Nichteintreten eines Ereignisses bis zum Ende der Beobachtung wurde die Analyse zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts zensiert. Im Fall einer Zensur bleibt die Überlebenskurve zu diesem Zeitpunkt konstant. Stichtag der Beobachtung war der 30.04.2015. Die Überlebenszeitanalyse vergleicht die Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis zwischen verschiedenen Gruppen. Sie ermöglicht eine Aussage über den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit.

Aus den Kaplan-Meier-Kurven können die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu bestimmten Zeitpunkten abgelesen werden. Das mediane Überleben einer Patientenpopulation entspricht dem Zeitpunkt, zu dem 50% der Patienten verstorben sind. Es wurde das Gesamtüberleben („overall survival“, OS) und das ereignisfreie Überleben („event-free survival“, EFS) analysiert. Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit von der SZT bis zum Tod aus jedwedem Grund. Das ereignisfreie Überleben wurde definiert als Zeit von der SZT bis zum Auftreten eines Rezidivs, Krankheitsprogresses oder Todes aus jedem Grund. Die Analyse des rezidivfreien Überlebens, der kumulativen Inzidenz der Nicht-Rezidivassozierten Mortalität („non relapse mortality“, NRM) und der von Rezidiven wurde bezüglich konkurrierender Risiken adjustiert [75].

Die Überlebenszeitanalyse wurde für die gesamte Patientenpopulation durchgeführt. Zusätzlich wurden verschiedene Altersgruppen (< 60 Jahre und ≥ 60 Jahre) sowie weitere Subgruppen auf Überlebensunterschiede untersucht.

2.2.18 Log-Rang-Test

Mit Hilfe des Log-Rang-Testes wurden die Überlebenszeitanalysen zweier oder mehrerer Patientengruppen verglichen und überprüft, ob sich das Mortalitätsrisiko über den gesamten Beobachtungszeitraum unter den Gruppen signifikant unterscheidet [76].

2.2.19 Cox-Regression

Die Cox-Regression oder auch proportionales Hazard-Modell untersucht den Einfluss mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit. Sie ist somit eine multivariate Überlebenszeitanalyse, in der angenommen wird, dass die Effekte der verschiedenen Variablen auf das Überleben über die Zeit konstant sind [77]. Sie erlaubt eine prognostische Aussage über den Einfluss der Faktoren auf die Überlebenszeit.

Im Cox-Modell wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf die Hazard-Funktion betrachtet. Mit der Hazard-Funktion wird das Ereignisrisiko pro Zeiteinheit beschrieben und kann im Fall des Todes als Sterbewahrscheinlichkeit interpretiert werden. Das Hazard Ratio gibt als Quotient der Hazardraten zweier Gruppen an, um wie viel die Sterberate der einen Gruppe höher ist als die der anderen. Zu den Hazard Ratios wurden jeweils auch die 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika der gesamten Patientenpopulation

Es wurden die Daten von 112 Patienten ausgewertet, die zwischen dem 16.11.2005 und dem 19.08.2014 am Universitätsklinikum Tübingen nach einer dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan eine allogene Stammzelltransplantation erhielten. Darunter befanden sich 47 weibliche und 65 männliche Patienten mit einem medianen Alter von 61 Jahren (Spannweite [SpW] 30-76 Jahre).

21 Patienten (19%) waren jünger als 55 Jahre (MDS, n=6; MPS, n=7; AML, n=8). Sie erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung aufgrund schwerwiegender Komorbiditäten (HCT-CI \geq 4, n=11) oder erkrankungsbedingter Risikokonstellationen.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 1635 Tage (SpW 9-3261 Tage). Bezogen auf die nicht verstorbenen Patienten betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 613 Tage (SpW 45-3261 Tage).

3.1.1 Diagnosen und Remissionsstatus

In der gesamten Population befanden sich Patienten mit drei verschiedenen Diagnosen. 46% aller Patienten erhielten eine allogene SZT aufgrund einer AML (n=52). MDS (n=27) und MPS (n=33) waren mit 24% und 29% nahezu gleichverteilt. Unter den Patienten mit MDS befand sich ein Patient mit CMML in der Blastenkrise.

Zum Zeitpunkt der SZT waren 49 Patienten (44%) in CR. 63 Patienten (56%) befanden sich in partieller Remission, Progress oder stabilem Stadium der Erkrankung.

3.1.2 Disease Risk Index

Der Disease Risk Index (DRI) wurde für 104 Patienten ermittelt, da eine zytogenetische Klassifikation in acht Fällen nicht verfügbar war. Die Mehrzahl der

Patienten erreichte einen Index der intermediären (n=54) oder der Hochrisiko-Gruppe (n=40).

3.1.3 HCT-CI

Der mediane HCT-CI betrug 3 bei einer SpW von 0-8. 45% (n=50) der Patienten hatten einen HCT-CI von 3 - 4. In der Hochrisikogruppe mit einem HCT-CI ≥ 3 befanden sich 69% (n=77) der Patienten. 24% (n=27) hatten einen HCT-CI > 4 . Alle Patienten mit HCT-CI ≥ 5 (n=27) wiesen eine Einschränkung der Lungenfunktion auf. Bei einem HCT-CI ≥ 6 (n=17) lag zusätzlich eine Leberinsuffizienz (n=11) oder die Diagnose eines Zweitmalignoms (n=10) vor.

3.1.4 Histokompatibilität

Die Anzahl der verwandten Spender (MRD: n=24, 21%) war geringer im Vergleich zur Anzahl der Fremdspender mit 79% (MUD: n=45 und MMUD: n=43). Ein passender Spender (MRD und MUD) bezog sich auf eine Übereinstimmung in 10/10 Merkmalen (beide Allele des HLA-A, B, C, DRB1 und DQB1). Bei Fehlen eines passenden Spenders wurden unverwandte Spender mit bis zu 2 Antigen- bzw. Allel-Differenzen akzeptiert (MMUD). Das mediane Alter der Spender betrug 38 Jahre (SpW 18-77, Daten waren von 102 Spendern verfügbar). Die Mehrzahl der Spender war männlich (n=62, Daten von 99 Spendern verfügbar). Bei 52 Patienten stimmte das Geschlecht mit dem des Spenders überein. Der CMV-Status stimmte bei 62% der Patienten mit dem des Spenders überein.

Die klinischen Charakteristika der gesamten Patientenpopulation sind in Anlage 1 aufgeführt.

3.2 Patientencharakteristika der Altersgruppen im Vergleich

Die Altersverteilung aller Patienten zum Zeitpunkt der SZT ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der SZT in Jahren.

| Alter zum Zeitpunkt der SZT. | | |
|-------------------------------------|----------|------------|
| | n | (%) |
| Median | 61 | |
| SpW | 30-76 | |
| < 55 J. | 21 | (19) |
| < 60 J. | 47 | (42) |
| ≥ 60 J. | 65 | (58) |
| ≥ 65 J. | 30 | (27) |

Die Patienten wurden für die Auswertung in zwei Altersgruppen eingeteilt: in eine Gruppe der unter 60-Jährigen und eine Gruppe ≥ 60 Jahren.

Beide Altersgruppen zeigten ähnliche Verteilungen in Bezug auf Geschlecht, HCT-CI, Disease Risk Index, CMV-Status und Spendercharakteristika.

3.2.1 Diagnosen

In der älteren Altersgruppe fanden sich signifikant mehr Patienten mit der Diagnose AML ($p=0,01$). Zudem waren mehr Patienten in der älteren Kohorte zum Zeitpunkt der Transplantation in kompletter Remission ($p=0,01$). Unter den insgesamt 52 Patienten mit der Diagnose AML befanden sich acht in einem Alter < 55 Jahre, 14 < 60 Jahre, 38 ≥ 60 Jahre und 17 über 65 Jahre.

Detaillierte Patienten- und Spendercharakteristika der Altersgruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Patientencharakteristika der Altersgruppen im Vergleich.

| Patientencharakteristika der Altersgruppen im Vergleich | | | |
|--|----------------------|-------------------|-------------|
| | < 60 Jahre | ≥ 60 Jahre | p= |
| | n (%) | n (%) | |
| Alter bei SZT | | | |
| Median | 55 | 65 | |
| SpW | 30-59 | 60-76 | |
| Geschlecht | | | |
| Weiblich | 22 (47) | 25 (38) | 0,38 |
| Männlich | 25 (53) | 40 (62) | |
| Diagnose | | | |
| AML | 14 (30) | 38 (58) | 0,01 |
| MDS | 13 (28) | 14 (22) | |
| MPS | 20 (43) | 13 (20) | |
| Disease Risk Index (DRI) | | | |
| | n=44 | n=60 | |
| Niedrig | 2 (5) | 6 (10) | 0,77 |
| Intermediär | 24 (55) | 30 (50) | |
| Hoch | 17 (39) | 23 (38) | |
| Sehr hoch | 1 (2) | 1 (2) | |
| HCT-CI | | | |
| 0 | 4 (9) | 7 (11) | 0,29 |
| 1-2 | 7 (15) | 17 (26) | |
| ≥ 3 | 36 (77) | 41 (63) | |
| Status vor SZT | | | |
| CR | 14 (30) | 35 (54) | 0,01 |
| Keine CR | 33 (70) | 30 (46) | |
| CMV-Status | | | |
| Übereinstimmung | 26 (55) | 43 (66) | 0,33 |
| Keine Übereinstimmung | 21 (45) | 22 (34) | |

ERGEBNISSE

| | | | |
|--------------------------------|---------|---------|------|
| Histokompatibilität | | | |
| MRD | 14 (30) | 10 (15) | |
| MUD | 18 (38) | 27 (42) | 0,17 |
| MMUD | 15 (32) | 28 (43) | |
| Geschlecht des Spenders | | | |
| | n=40 | n=59 | |
| Übereinstimmung | 21 (53) | 31 (53) | 1,0 |
| Keine Übereinstimmung | 19 (47) | 28 (47) | |
| Alter des Spenders | | | |
| | n=41 | n=61 | |
| Median | 39 | 36 | 0,13 |
| SpW | 22-71 | 18-77 | |

3.3 Transplantationscharakteristika der gesamten Patientenpopulation

3.3.1 Stammzellendosis

Die mediane Anzahl der transplantierten CD34⁺-Stammzellen betrug $6,5 \times 10^6$ /kg (SpW 2,0 – $20,6 \times 10^6$ /kg). Bei 13 Patienten (12%) wurde die empfohlene Mindestdosis von $4,0 \times 10^6$ /kg Zellen unterschritten. Auch diese Patienten hatten jedoch ein erfolgreiches Engraftment. 5 von ihnen erlitten ein Rezidiv, 3 verstarben am Rezidiv. Einer von 13 Patienten verstarb an GvHD, ein weiterer an einer Sepsis. 5 waren zum Stichtag in kompletter Remission.

3.3.2 Immunsuppression

Die Immunsuppression bestand aus Ciclosporin A (CsA, n=42) oder Tacrolimus (TAC, n=70), jeweils kombiniert mit Mycophenolat Mofetil (MMF, n=30) oder Methotrexat (MTX, n=82). Antithymozytenglobulin (ATG) wurde 97 der Patienten (87%) verabreicht. 15 von 24 Patienten mit MRD (63%) erhielten kein ATG. Alle Patienten mit unverwandtem Spender wurden mit ATG immunsuppressiv behandelt. Die Verteilung der Immunsuppression ist in Anlage 2 dargestellt.

3.3.3 Engraftment

Das Neutrophilen- und Thrombozyten-Engraftment erfolgte nach einem Median von 20 (SpW 8-77) bzw. 16 Tagen (SpW 9-752; siehe auch Anlage 2). Aufgrund eines frühen Rezidivs, therapiebedingter Mortalität oder Transplantatabstoßung blieb das Neutrophilen- oder Thrombozyten-Engraftment bei 5 bzw. 10 Patienten aus. Die 5 Patienten mit ausbleibendem Leukozytenengraftment verstarben innerhalb der ersten 66 Tage nach SZT an Multiorganversagen (n=3), Sepsis (n=1) oder Transplantatabstoßung (n=1). 6 Patienten wiesen ein Leukozyten-, jedoch kein Thrombozytenengraftment auf. 4 von diesen 6 Patienten verstarben an einem Rezidiv (n=2), GvHD (n=1) oder Transplantatabstoßung (n=1). Ein weiterer erlitt ein Rezidiv, einer befand sich zum Stichtag in kompletter Remission.

3.3.4 Chimärismus

Für die Auswertung des Chimärismus wurden 98 Patienten berücksichtigt. Bei 14 Patienten waren Daten der Chimärismusanalyse nicht verfügbar oder die Dauer der Nachbeobachtung unterschritt 100 Tage nach SZT. 55 Patienten (56%) erreichten einen kompletten Spenderchimärismus innerhalb der ersten 100 Tage (+/- 20 d) nach SZT. Im Median wurde der komplette Chimärismus (CC) nach 43 Tagen (SpW 7-860 d) erreicht. 43 Patienten (44%) erreichten keinen CC innerhalb der ersten 100 Tage (+/- 20 d) nach SZT. 18 dieser 43 Patienten (42%) erreichten den CC später als d + 120 nach SZT. 12 dieser 18 Patienten waren zum Stichtag in kompletter Remission. 4 dieser 18 Patienten erhielten vor Erreichen des CC Spenderlymphozytentransfusionen. 25 der 43 Patienten (58%) ohne CC innerhalb der ersten 100 Tage (+/- 20 d) nach SZT erlitten ein Rezidiv, 16 verstarben am Rezidiv.

Bei 16 der 43 Patienten (37%) ohne CC konnte zum Teil einmalig ein CC nachgewiesen werden, jedoch nicht mehr im fraglichen Intervall von 100 Tagen (+/- 20 d) nach SZT. 10 von diesen 16 Patienten erlitten ein Rezidiv, 9 verstarben daran. 4 der 16 Patienten waren zum Stichtag in kompletter Remission, 2 von ihnen verstarben ohne Rezidiv.

3.3.5 GvHD

17 Patienten wiesen eine akute GvHD Grad 1 auf. Bei 15 Patienten (13%) trat eine akute GvHD \geq Grad 2 auf. Davon entwickelten fünf Patienten eine akute GvHD vierten Grades und ein Patient eine akute GvHD dritten Grades. Die Organmanifestationen der akuten GvHD Grad 4 betrafen bei allen 5 Patienten den Darm, in 4/5 Fällen zusätzlich die Leber und in 3/5 Fällen auch die Haut. Ein Patient verstarb im akuten Stadium der GvHD an Darm und Leber. 3 dieser 5 Patienten verstarben schließlich an einer chronischen GvHD.

Bezüglich einer chronischen GvHD wurden 104 Patienten berücksichtigt, deren Überleben oder Nachbeobachtung 100 Tage nach SZT überschritt. Limitierte und extensive chronische GvHD wurden bei 32 (31%) und 20 (19%) Patienten beobachtet. Im limitierten Stadium manifestierte sich die chronische

GvHD in 20/32 Fällen (63%) an der Haut und in jeweils 7 Fällen an Darm und Leber. Das extensive Stadium zeigte sich in jeweils 10 Fällen an Haut und Darm und bei 8/20 Patienten an der Leber. Im extensiven Stadium verstarben 6 Patienten an einer GvHD des Darmes und/oder der Leber. Die Inzidenz der akuten und chronischen GvHD der gesamten Patientenpopulation ist in Anlage 2 aufgeführt.

Die Inzidenz der akuten und chronischen GvHD unterschied sich in der gesamten Patientenpopulation nicht abhängig der Histokompatibilität. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Zwischen Patienten mit verwandten und unverwandten Spendern bestand ebenfalls kein Unterschied im Auftreten einer GvHD (siehe Anlage 3).

Tabelle 3: Inzidenz der GvHD der gesamten Patientenpopulation abhängig der Histokompatibilität.

| Inzidenz der GvHD nach Histokompatibilität. | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|-----------|
| | MRD | MUD | MMUD | p= |
| | n=24 | n=45 | n=43 | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Akute GvHD | | | | |
| < 2 | 22 (92) | 37 (82) | 38 (88) | 0,50 |
| ≥ 2 | 2 (8) | 8 (18) | 5 (12) | |
| Chronische GvHD | | | | |
| | n=23 | n=41 | n=40 | |
| Keine | 8 (35) | 24 (59) | 20 (50) | 0,38 |
| Limitiert | 9 (39) | 12 (29) | 11 (28) | |
| Extensiv | 6 (26) | 5 (12) | 9 (22) | |

3.3.6 Spenderlymphozytentransfusionen

23 Patienten (21%) erhielten Spenderlymphozytentransfusionen (DLI) nach einem medianen Zeitintervall von 141 Tagen (SpW 83 – 1704) nach SZT. Die mediane Kumulativedosis betrug $10,0 \times 10^6$ CD3⁺-Zellen/kg (SpW 1,0 -177,0 x 10⁶/kg). Es erfolgte eine einmalige oder sequenzielle Gabe mit bis zu fünf Einzeldosen. Bei 18 Patienten dienten sie zur Behandlung eines Rezidivs oder

Krankheitsprogresses, in fünf Fällen sollte mit der DLI das Erreichen eines kompletten Chimärismus begünstigt werden. Zwei von diesen 5 Patienten erlitten nach DLI-Gabe ebenfalls ein Rezidiv. Von den insgesamt 20 Patienten mit rezidivierter Erkrankung befand sich zum Stichtag 1 Patient nach DLI-Gabe in kompletter Remission. 14 von 20 Patienten (70%) waren am Rezidiv verstorben, 5 Patienten (25%) waren am Leben.

Bei 12 von 23 Patienten, die DLI erhielten, wurde nachfolgend eine chronische GvHD beobachtet, 7 davon in extensivem Stadium. 8/23 Patienten waren zum Stichtag am Leben und wurden nach einem medianen Zeitintervall von 61 Monaten zuletzt untersucht. 3 von ihnen wurden mit mindestens einem systemischen Immunsuppressivum behandelt. 13/23 Patienten starben an einem Rezidiv, ein Patient starb an GvHD und ein Patient an multiplern Organversagen.

Detaillierte Transplantationscharakteristika der gesamten Patientenpopulation sind in Anlage 2 dargestellt.

3.4 Transplantationscharakteristika der Altersgruppen im Vergleich

Im Chi-Quadrat-Test ähnelten sich die Altersgruppen hinsichtlich Stammzell-dosis, Immunsuppression, Engraftment, therapiebedingter Toxizität, des Auftretens von akuter oder chronischer GvHD und der Spenderlymphozytentransfusionen.

Die detaillierten Transplantationscharakteristika der Altersgruppen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Transplantationscharakteristika der Altersgruppen im Vergleich.

| Transplantationscharakteristika der Altersgruppen im Vergleich. | | | |
|--|----------------------|-------------------|-----------|
| | < 60 Jahre | ≥ 60 Jahre | p= |
| | n (%) | n (%) | |
| CD34⁺-Stammzellidosis – x 10⁶/kg | | | |
| Median | 7,3 | 6,3 | 0,46 |
| SpW | 2,2-18,4 | 2,0-20,6 | |
| Immunsuppression | | | |
| CSA/MMF | 3 (6) | 4 (6) | 0,31 |
| CSA/MTX | 18 (38) | 17 (26) | |
| TAC/MMF | 11 (23) | 12 (18) | |
| TAC/MTX | 15 (32) | 32 (49) | |
| Mit ATG | 40 (85) | 57 (88) | 0,78 |
| Ohne ATG | 7 (15) | 8 (12) | |
| Engraftment - Tag | | | |
| Neutrophile > 500/μl | n=43 | n=62 | 0,52 |
| Median | 20 | 20 | |
| SpW | 8-77 | 11-50 | |
| Thrombozyten > 20 000/μl | n=40 | n=56 | 0,50 |
| Median | 19 | 16 | |
| SpW | 9-328 | 9-752 | |
| Primäres Transplantatversagen | 1 (2) | 0 (0) | |

ERGEBNISSE

| | | | |
|---|---------|---------|-------------|
| Therapiebedingte Toxizität | | | |
| Mukositis III-IV | 20 (43) | 26 (40) | |
| Hepatische VOD | 6 (13) | 1 (2) | 0,11 |
| Hämorrhagische Zystitis | 1 (2) | 1 (2) | |
| Krampfanfälle | 0 (0) | 0 (0) | |
| Erster vollständiger | | | |
| Spenderchimärismus - Tag | n=40 | n=57 | |
| Median | 57 | 35 | 0,02 |
| SpW | 15-860 | 7-354 | |
| Akute GvHD | | | |
| < 2 | 43 (91) | 54 (83) | |
| ≥ 2 | 4 (9) | 11 (17) | 0,26 |
| Chronische GvHD | | | |
| | n=43 | n=61 | |
| Keine | 21 (49) | 31 (51) | |
| Limitiert | 14 (33) | 18 (30) | 0,95 |
| Extensiv | 8 (19) | 12 (20) | |
| Spenderlymphozytentransfusionen | | | |
| | n=11 | n=12 | |
| Zeit nach SZT in Tagen | | | |
| Median | 110 | 156 | |
| SpW | 83-710 | 93-1704 | 0,23 |
| CD3 ⁺ -Zelldosis – x 10 ⁶ /kg | | | |
| Median Totale Dosis | 19 | 10 | |
| SpW | 1-140 | 3-177 | 0,42 |

3.4.1 Chimärismus

Im Bezug auf die Transplantationscharakteristika wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen beobachtet: Patienten ≥ 60 Jahre erreichten einen kompletten Chimärismus früher als jüngere Patienten (p=0,02). Im Median konnte der CC in der älteren Altersgruppe nach 35 Tagen, bei den unter 60-Jährigen nach 57 Tagen nachgewiesen werden.

3.4.2 GvHD

In beiden Altersgruppen unterschieden sich die Inzidenzen der akuten und chronischen GvHD abhängig der Histokompatibilität nicht signifikant. Eine Aufteilung zwischen verwandten und unverwandten Spendern wirkte sich ebenfalls nicht signifikant auf die GvHD-Raten aus. Unter den Patienten ≥ 60 Jahre zeigte sich eine Tendenz zum häufigeren Auftreten einer akuten GvHD $< \text{Grad } 2$ im Vergleich zu einer höhergradigen akuten GvHD ($p=0,07$).

Detaillierte Ergebnisse sind in Tabelle 5 und 6 und den Anlagen 4-5 dargestellt.

Tabelle 5: Inzidenz der GvHD abhängig der Histokompatibilität bei Patienten < 60 Jahre.

| Inzidenz der GvHD nach Histokompatibilität bei Patienten < 60 Jahre. | | | | |
|--|----------------------|----------------------|-----------------------|------|
| | MRD n=14 n (%) | MUD n=18 n (%) | MMUD n=15 n (%) | p= |
| Akute GvHD | | | | |
| < 2 | 13 (93) | 18 (100) | 12 (80) | 0,12 |
| ≥ 2 | 1 (7) | 0 (0) | 3 (20) | |
| Chronische GvHD | | | | |
| | n=14 | n=16 | n=13 | |
| Keine | 5 (36) | 10 (63) | 6 (46) | 0,29 |
| Limitiert | 4 (28) | 5 (31) | 5 (39) | |
| Extensiv | 5 (36) | 1 (6) | 2 (15) | |

Tabelle 6: Inzidenz der GvHD abhängig der Histokompatibilität bei Patienten \geq 60 Jahre.

| Inzidenz der GvHD abhängig der Histokompatibilität bei Patienten \geq 60 Jahre. | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|-----------|
| | MRD | MUD | MMUD | p= |
| | n=10 | n=27 | n=28 | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Akute GvHD | | | | |
| < 2 | 9 (90) | 19 (70) | 26 (93) | 0,07 |
| \geq 2 | 1 (10) | 8 (30) | 2 (7) | |
| Chronische GvHD | | | | |
| | n=9 | n=25 | n=27 | |
| Keine | 3 (33) | 14 (56) | 14 (52) | 0,37 |
| Limitiert | 5 (56) | 7 (28) | 6 (22) | |
| Extensiv | 1 (11) | 4 (16) | 7 (26) | |

3.5 Therapieergebnisse und Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

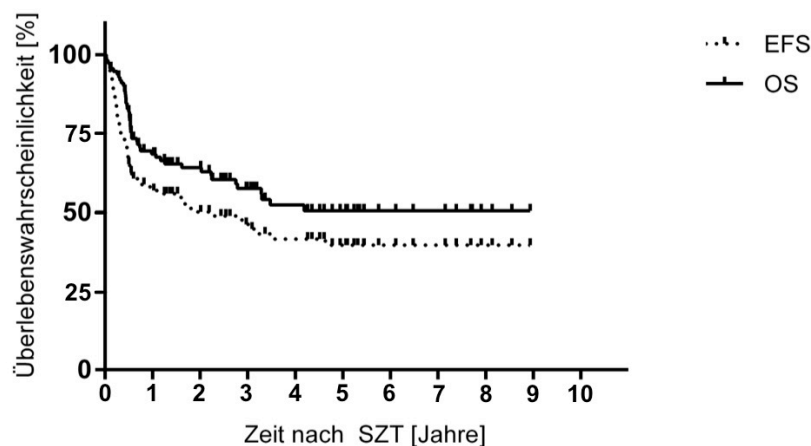
3.5.1 Gesamtüberleben und eventfreies Überleben der gesamten Patientenpopulation

Das mediane Überleben aller Patienten blieb zum Zeitpunkt des Stichtags undefiniert, da nicht erreicht. Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die gesamte Population lag bei 58%, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 50%.

Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Patienten betrug 18 Monate (SpW 0-109). Zum Stichtag waren 65/112 Patienten (58%) am Leben. Ihre mediane Nachbeobachtungszeit betrug 38 Monate (SpW 2-109). Insgesamt verstarben 47 Patienten (42%) innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Das EFS der gesamten Kohorte betrug zum Stichtag 51/112 Patienten (46%) mit einer medianen kumulativen Wahrscheinlichkeit von 27 Monaten. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten mit EFS betrug 39 Monate (SpW 6-109). Die kumulative Wahrscheinlichkeit für das 3-Jahres-EFS lag bei 46% und für das 5-Jahres-EFS bei 40%.

Die Kaplan-Meier Kurven für das gesamte (OS) und eventfreie Überleben (EFS) aller Patienten sind in Grafik 4 vergleichend dargestellt.



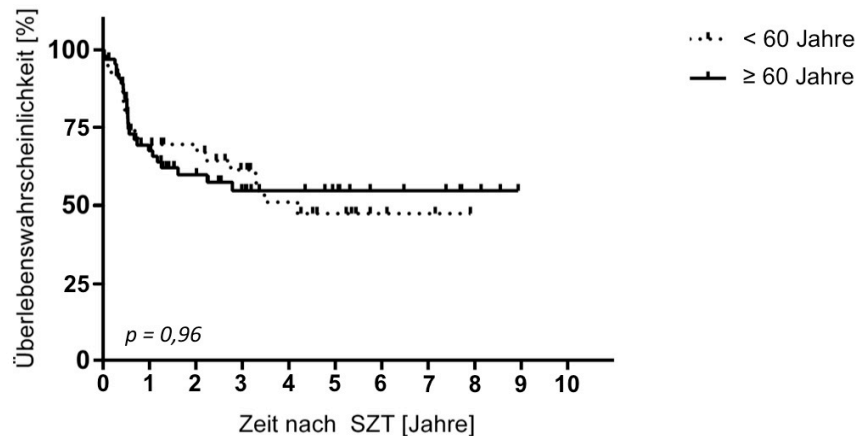
Grafik 4: Kaplan-Meier Überlebenskurve OS und EFS aller Patienten.

Weitere Therapieergebnisse der gesamten Patientenpopulation (Todesursache, Rezidiv im Krankheitsverlauf, Patientencharakteristika zum letzten Beobachtungszeitpunkt) sind in Anlage 6 dargestellt.

3.5.2 Gesamtüberleben der Altersgruppen

Das mediane Überleben der Patienten jüngerer Alters betrug 51 Monate nach SZT. Die Altersgruppe ab 60 Jahren unterschritt den Median der Überlebenszeit bis zum Stichtag nicht. Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab sehr ähnliche Kurven und keinen signifikanten Überlebensvorteil für eine der beiden Altersgruppen ($p=0,96$).

Die Überlebenskurven der Altersgruppen im Vergleich sind in Grafik 5 dargestellt.



Grafik 5: Gesamtüberleben der Altersgruppen im Vergleich.

Die Ergebnisse der Überlebensanalyse und die mediane Nachbeobachtungszeit sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Insgesamt verstarben 21 Patienten < 60 Jahre (45%) und 26 Patienten ≥ 60 Jahre (40%) innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Tabelle 7: 3-Jahres-, 5-Jahres-Überlebenwahrscheinlichkeit und mediane Nachbeobachtungszeit der Altersgruppen.

| Überlebensraten der Altersgruppen. | | | |
|---|----------------------|-------------------|-----------|
| | < 60 Jahre | ≥ 60 Jahre | p= |
| 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%] | 61 | 55 | 0,96 |
| 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%] | 47 | 55 | |
| Mediane Nachbeobachtungszeit [d] (SpW) | 890 (23-2885) | 458 (9-3261) | --- |

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse (siehe Anlage 7) konnte kein Überlebensvorteil einer der beiden Altersgruppen gezeigt werden. Patienten der Altersgruppe ≥ 60 Jahre besaßen keinen Überlebensnachteil im Vergleich zu Patienten < 60 Jahren (p=0,96; HR 0,98; 95% KI 0,55 – 1,75).

Weitere Therapieergebnisse der beiden Altersgruppen sind in Tabelle 8 dargestellt. Im Chi-Quadrat-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 8: Therapieergebnisse der Altersgruppen im Vergleich.

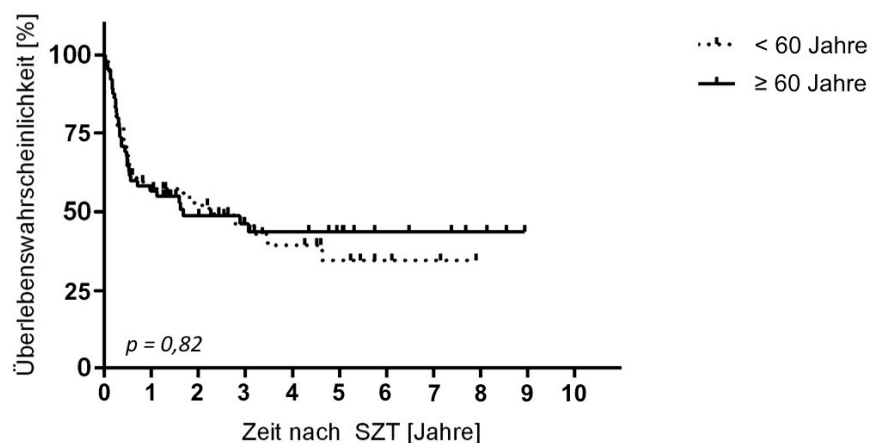
| Therapieergebnisse der Altersgruppen. | | | |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| | < 60 Jahre <i>n = 47</i> | ≥ 60 Jahre <i>n = 65</i> | p= |
| Gegenwärtiger Status – Anzahl (%) | | | |
| Verstorben | 21 (45) | 26 (40) | 0,70 |
| Lebend | 26 (55) | 39 (60) | |
| Todesursache - Anzahl (%) | | | |
| Rezidiv | 9 (19) | 16 (25) | 0,10 |
| GvHD | 2 (4) | 5 (8) | |
| Infektion | 6 (13) | 1 (2) | |
| Andere | 4 (9) | 4 (6) | |
| Rezidiv im Krankheitsverlauf | | | |
| Anzahl der Patienten (%) | 15 (32) | 25 (38) | 0,55 |
| Kein Rezidiv | 32 (68) | 40 (62) | |
| Median [d] (SpW) | 150 | 119 | 0,50 |
| SpW | 54-1691 | 27-1118 | |
| < 12 Monate | 11 (23) | 20 (31) | 0,71 |
| > 12 Monate | 4 (9) | 5 (8) | |

| Patientencharakteristika zum letzten Beobachtungszeitpunkt - Anzahl (%) | | | |
|--|---------|---------|------|
| Dauer der Beobachtung | | | |
| 1-3 Jahre | 10 (38) | 20 (51) | 0,45 |
| > 3 Jahre | 16 (62) | 19 (49) | |
| Immunsuppression | | | |
| keine | 16 (62) | 28 (72) | 0,36 |
| 1 Medikation | 7 (27) | 4 (10) | |
| 2 Medikationen | 2 (8) | 5 (13) | |
| 3 Medikationen | 1 (4) | 2 (5) | |
| Gegenwärtiger Erkrankungsstatus | | | |
| CR | 21 (81) | 31 (79) | 1,0 |
| Keine CR | 5 (19) | 8 (21) | |

3.5.3 EFS der Altersgruppen

Das EFS der beiden Altersgruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,82$). Im Median betrug die Wahrscheinlichkeit für das EFS 27 Monate für die Altersgruppe < 60 Jahre und 18 Monate für die Gruppe ≥ 60 Jahre. Es zeigte sich eine kumulative Wahrscheinlichkeit für das 3-Jahres-EFS von jeweils 46% für beide Altersgruppen. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für das EFS 5 Jahre nach SZT ähnelte sich mit 34% für die jüngeren und 44% für die älteren Patienten.

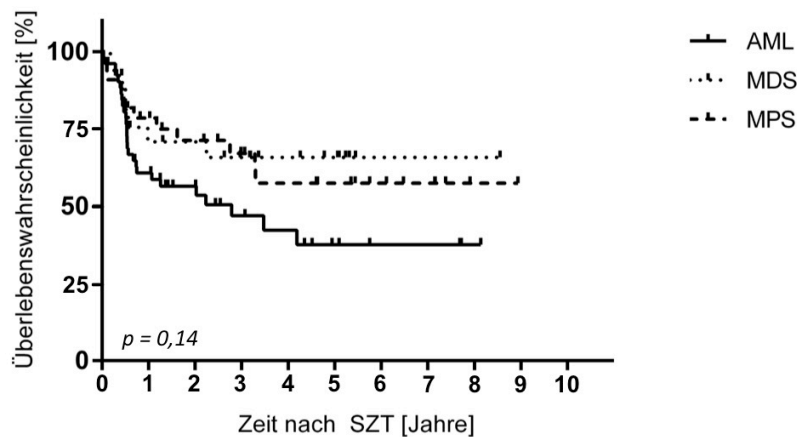
Die Kaplan-Meier Kurven für das EFS der Altersgruppen sind in Grafik 6 dargestellt.



Grafik 6: Kaplan-Meier Kurve für das EFS der Altersgruppen im Vergleich.

3.5.4 Gesamtüberleben nach Diagnose

Das Gesamtüberleben aufgeschlüsselt nach den drei Diagnosegruppen ergab keinen Überlebensvorteil für eine der Gruppen. Die 3-Jahresüberlebensraten für AML, MDS und MPS betragen jeweils 47%, 66% und 67%, die 5-Jahresüberlebensraten jeweils 38%, 66% und 57%. Somit zeigte sich das Gesamtüberleben der AML-Patienten geringer als das der MDS- und MPS-Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,14$).



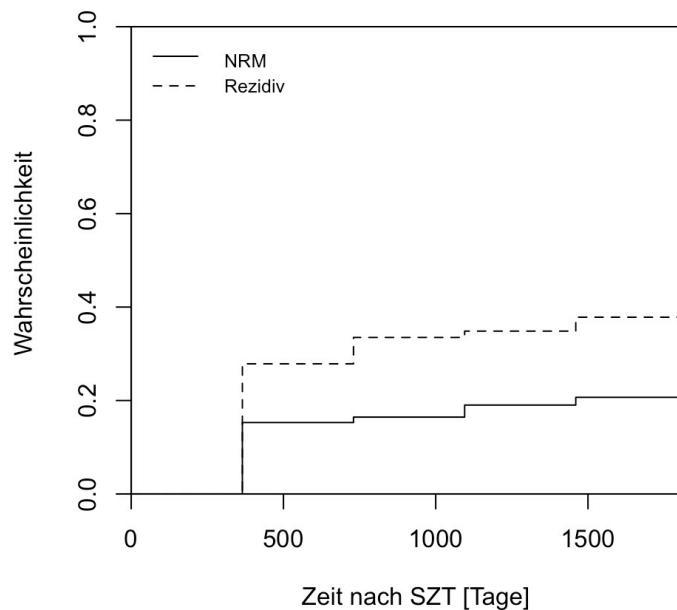
Grafik 7: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben nach Diagnose der gesamten Patientenpopulation.

3.5.5 NRM und Rezidiv

NRM und Rezidiv sind konkurrierende Ereignisse, weil das Eintreten eines der beiden Ereignisse die Auftretenswahrscheinlichkeit des anderen Ereignisses beeinflusst. Die Auswertung der kumulativen Inzidenz von NRM und Rezidiv wurde deshalb als konkurrierende Risikoanalyse durchgeführt [75].

Die kumulative Inzidenz der NRM betrug für die gesamte Patientenpopulation 3 Jahre nach SZT 19% und 21% nach 5 Jahren. Die Aufteilung der gesamten Kohorte nach HCT-CI (< 3 und ≥ 3) ergab ebenfalls keinen Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen ($p=0,84$; siehe auch Abschnitt 3.5.8). Bezogen auf die Altersgruppen unterschied sich die kumulative Inzidenz der NRM nicht

signifikant (Tabelle 9; $p=0,15$). Die frühe Mortalitätsrate innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation betrug 9% (4/47) und 5% (3/65) für Patienten < 60 Jahren und ältere Patienten. Todesursachen waren Multiorganversagen ($n=3$), Sepsis ($n=2$), Transplantatabstoßung und akute GvHD (jeweils $n=1$). Die kumulative Inzidenz des Rezidivs 3 Jahre nach SZT betrug 35% ($n=40$) und 40% nach 5 Jahren für die gesamte Patientenpopulation. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten des Rezidivs zwischen den Patienten < 60 und ≥ 60 Jahren ($p=0,39$). Gegenwärtig leben 15 Patienten, die ein Rezidiv erlitten. Darunter erreichte ein Patient nach Frührezidiv und nachfolgender Spenderlymphozytentransfusion eine komplette Remission. 25/40 Patienten (22 % der gesamten Population) verstarben am Rezidiv. Grafik 8 zeigt die kumulative Inzidenz von NRM und Rezidiv für die gesamte Patientenpopulation.



Grafik 8: Kumulative Inzidenz von NRM und Rezidiv der gesamten Patientenpopulation.

Die Inzidenzraten von NRM und Rezidiv nach 3 und 5 Jahren für beide Altersgruppen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Kumulative Inzidenz NRM und Rezidiv der Altersgruppen im Vergleich.

| Kumulative Inzidenz NRM und Rezidiv. | | | |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| | < 60 Jahre <i>n = 47</i> | ≥ 60 Jahre <i>n = 65</i> | p= |
| NRM (%) | | | |
| 3-Jahres-Inzidenzrate | 25 | 15 | 0,15 |
| 5-Jahres-Inzidenzrate | 29 | 15 | |
| Rezidiv (%) | | | |
| 3-Jahres-Inzidenzrate | 29 | 37 | 0,39 |
| 5-Jahres-Inzidenzrate | 39 | 42 | |

3.5.6 Univariate Cox-Regressionsanalyse

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss von Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben untersucht. Untersucht wurden Alter und Geschlecht des Patienten, DRI, HCT-CI, Alter des Spenders, Familien- oder Fremdspender, Übereinstimmung des Geschlechts, Übereinstimmung des CMV-Status, Immunsuppression, CD34⁺-Stammzelldosis, Erreichen eines CC an d +100 nach SZT und das Auftreten von akuter und chronischer GvHD.

Bezogen auf die gesamte Patientenpopulation beeinflusste ein CC an d +100 nach SZT als einziger der untersuchten Faktoren das Gesamtüberleben signifikant. Eine Erläuterung erfolgt in Abschnitt 3.5.11. Die detaillierten Ergebnisse der univariaten Analyse und Überlebensraten der Kaplan-Meier Analyse für die gesamte Kohorte sind in Anlage 7, für die Patienten < 60 Jahre in Anlage 8 dargestellt.

In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre zeigte sich jeweils ein Überlebensvorteil für Patienten mit CD34⁺-Stammzelldosis > 7,65 x 10⁶/kg und CC an d +100 nach SZT. Weitere Erläuterungen finden sich in den Abschnitten 3.5.10 und 3.5.11. Detaillierte Ergebnisse der univariaten Analyse für die Altersgruppe ≥ 60 Jahre und Überlebensraten sind in Tabelle 10 dargestellt.

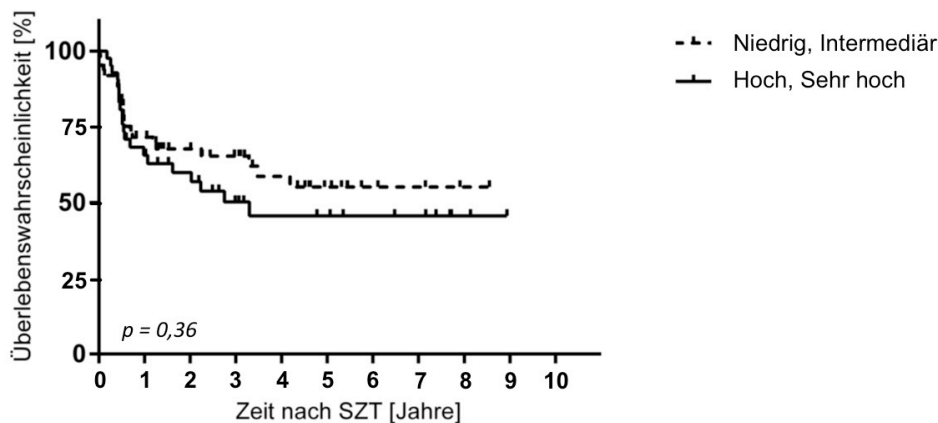
Tabelle 10: Univariate Analyse von Risikofaktoren für das Gesamtüberleben der Patienten ≥ 60 Jahre.

| Univariate Analyse, Patienten ≥ 60 Jahre. | | | | | |
|--|--------------|---------------------|---------------------|---------------|--------------------|
| Risikofaktor | n (%) | 3-JÜR, % | 5-JÜR, % | p= | HR (95% KI) |
| Geschlecht | | | | | |
| Weiblich | 25 (38) | 49 | 49 | 0,46 | 0,74 (0,33 – 1,65) |
| Männlich | 40 (62) | 58 | 58 | | |
| Disease Risk Index (n=60) | | | | | |
| Niedrig, Intermediär | 36 (60) | 55 | 55 | 0,74 | 0,87 (0,38 – 2,0) |
| Hoch, Sehr hoch | 24 (40) | 60 | 60 | | |
| HCT-CI | | | | | |
| < 3 | 24 (37) | 54 | 54 | 0,88 | 1,06 (0,48 – 2,37) |
| ≥ 3 | 41 (63) | 55 | 55 | | |
| Alter des Spenders (n=61) | | | | | |
| < 50 Jahre | 47 (77) | 55 | 55 | 0,50 | 0,73 (0,30 – 1,81) |
| ≥ 50 Jahre | 14 (23) | 59 | 59 | | |
| Histokompatibilität | | | | | |
| Verwandt | 10 (15) | 78 | 78 | 0,20 | 1,95 (0,70 – 5,43) |
| Unverwandt | 55 (85) | 51 | 51 | | |
| Geschlechterübereinstimmung (n=59) | | | | | |
| Ja | 31 (53) | 64 | 64 | 0,20 | 1,72 (0,75 – 3,94) |
| Nein | 28 (47) | 47 | 47 | | |
| CMV-Status Übereinstimmung | | | | | |
| Ja | 43 (66) | 54 | 54 | 0,87 | 0,93 (0,42 – 2,08) |
| Nein | 22 (34) | 55 | 55 | | |
| Immunsuppression | | | | | |
| CSA | 21 (32) | 60 | 60 | 0,77 | 1,13 (0,50 – 2,55) |
| TAC | 44 (68) | 51 | 51 | | |
| CD34⁺-Stammzell dosis | | | | | |
| < 7.65×10^6 /kg | 43 (66) | 39 | 39 | 0,007 | 0,34 (0,15 – 0,75) |
| > 7.65×10^6 /kg | 22 (34) | 82 | 82 | | |
| CC an Tag d +100 nach SZT (n=57) | | | | | |
| Nein | 23 (40) | 31 | 31 | 0,0007 | 0,20 (0,08 – 0,51) |
| Ja | 34 (60) | 76 | 76 | | |
| Auftreten von akuter GvHD | | | | | |
| < 2 | 54 (83) | 56 | 56 | 0,54 | 1,40 (0,48 – 4,14) |
| ≥ 2 | 11 (17) | 52 | 52 | | |

| Auftreten von chronischer GvHD (n=65) | | | | | | |
|---------------------------------------|---------|----|----|------|------|---------------|
| Keine | 35 (54) | 64 | 64 | -- | -- | -- |
| Limitiert | 18 (28) | 51 | 51 | 0,45 | 1,55 | (0,50 – 4,82) |
| Extensiv | 12 (18) | 48 | 48 | | | |

3.5.7 Gesamtüberleben nach Disease Risk Index

Die Untersuchung des Gesamtüberlebens der gesamten Patientenkohorte nach Einteilung in zwei Gruppen abhängig des DRI mit niedrigem und intermediärem Risiko gegenüber hohem und sehr hohem Risiko ergab keinen Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen ($p=0,36$). In der univariaten Analyse bestätigte sich dies ($p=0,36$; Anlage 7). Die Überlebensraten betragen nach 3 und 5 Jahren jeweils 65% und 55% für die Gruppe mit niedrigerem Risiko sowie 50% und 46% für die Gruppe mit höherem Risiko. In der Gruppe der Patienten ≥ 60 Jahre zeigte sich kein Unterschied im Überleben abhängig des DRI. In der Altersgruppe < 60 Jahre fand sich hingegen ein Überlebensvorteil für Patienten mit niedrigerem oder intermediärem DRI ($p=0,04$; Anlage 8). Grafik 9 zeigt die Überlebenskurven der gesamten Patientenpopulation abhängig des DRI. In Tabelle 11 sind die Überlebensraten der Patienten < 60 Jahre nach DRI aufgeführt.



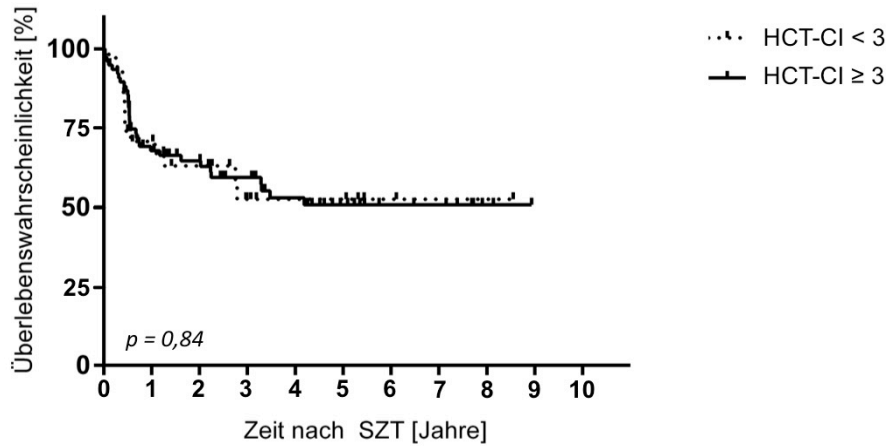
Grafik 9: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben nach Disease Risk Index der gesamten Patientenpopulation.

Tabelle 11: 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten < 60 Jahre nach Disease Risk Index.

| Überlebensraten nach DRI für Patienten < 60 Jahre | | | |
|---|--|-------------------------------------|-------------|
| | Niedrig, Intermediär n=26 | Hoch, Sehr hoch n=18 | p= |
| 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%] | 77 | 36 | 0,04 |
| 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%] | 58 | 24 | |

3.5.8 Gesamtüberleben nach HCT-CI

Die Überlebensraten der gesamten Patientenpopulation abhängig eines HCT-CI < 3 und ≥ 3 zeigten sich nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,84$). In der univariaten Analyse ergab sich ebenfalls kein Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen ($p=0,84$; Anlage 7). Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit HCT-CI < 3 betrug nach 3 und 5 Jahren 53%. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten mit HCT-CI ≥ 3 ähnelten diesen stark mit 59% und 51 % nach 3 und 5 Jahren. In der separaten Analyse der beiden Altersgruppen ergab sich ebenfalls kein Überlebensvorteil für Patienten < 60 Jahre ($p=0,69$; Anlage 8) oder ≥ 60 Jahre ($p=0,88$; Tabelle 10) abhängig des HCT-CI. Grafik 10 zeigt sie Überlebenskurven der gesamten Patientenpopulation abhängig des HCT-CI.



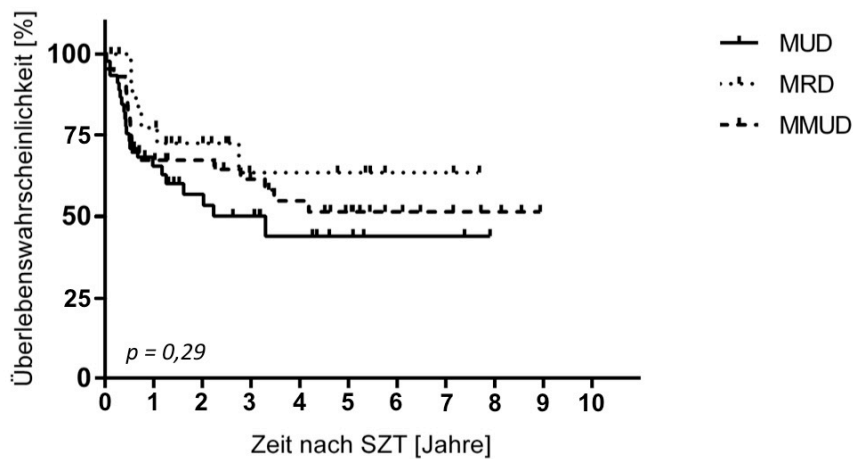
Grafik 10: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben nach HCT-CI der gesamten Patientenpopulation.

3.5.9 Gesamtüberleben nach Histokompatibilität

Das Gesamtüberleben der gesamten Kohorte abhängig der Histokompatibilität unterschied sich nicht signifikant ($p=0,29$). Die univariate Analyse zwischen Patienten mit verwandten und unverwandten Spendern zeigte ebenfalls keinen Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen ($p=0,19$; Anlage 7). Die Überlebensraten und Kaplan-Meier Kurven für die gesamte Patientenpopulation abhängig der Histokompatibilität sind in Tabelle 12 und Grafik 11 dargestellt.

Tabelle 12: 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der gesamten Patientenpopulation abhängig der Histokompatibilität.

| Überlebensraten abhängig der Histokompatibilität. | | | | |
|---|-------------|-------------|--------------|------|
| | MRD n=24 | MUD n=45 | MMUD n=43 | p= |
| 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%] | 63 | 50 | 61 | 0,29 |
| 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [%] | 63 | 44 | 51 | |



Grafik 11: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben nach Histokompatibilität der gesamten Patientenpopulation.

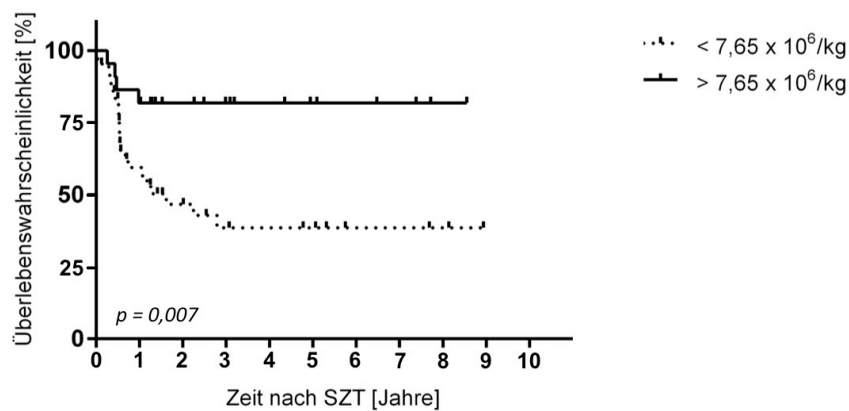
3.5.10 Gesamtüberleben und Rezidiv nach CD34⁺-Stammzell dosis

Die Kaplan-Meier Analyse ergab eine Tendenz zu einem besseren Gesamtüberleben für Patienten, die eine CD34⁺-Stammzell dosis > 7,65 x 10⁶/kg erhielten. Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten unterschieden sich mit 70% und 49% bei höherer und niedrigerer Stammzell dosis (p=0,08). Nach 5 Jahren betrug die Überlebensraten jeweils 66% und 41%.

Unter den Patienten mit höherer CD34⁺-Stammzell dosis erreichten in der gesamten Kohorte 22 von 39 Patienten (56%) einen CC in 100 d (+/- 20 d) nach SZT. 36% (n=14) wiesen im fraglichen Intervall keinen CC auf. Unter den Patienten mit CD34⁺-Stammzell dosis < 7,65 x 10⁶/kg erreichten ähnlich viele Patienten (33 von 65; 51%) einen CC in 100 d (+/- 20 d) nach SZT. 29 von 65 Patienten (45%) mit niedrigerer Stammzell dosis konnten keinen CC aufweisen. Hier zeigte sich abhängig der Stammzell dosis kein signifikanter Unterschied (p=0,45). In der Altersgruppe < 60 Jahre unterschied sich das Erreichen eines CC ebenfalls nicht signifikant abhängig der Stammzell dosis (p=0,20). In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre erreichten Patienten mit höherer CD34⁺-Stammzell dosis mit 71% signifikant öfter einen CC im Vergleich zu Patienten mit niedrigerer Stammzell dosis (48%; p=0,04).

In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre zeigte sich auch der Überlebensvorteil für Patienten mit $CD34^+$ -Stammzelldosis $> 7,65 \times 10^6/\text{kg}$ signifikant: die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 3 Jahre nach SZT unterschied sich mit 82% gegenüber 39% bei niedrigerer Stammzelldosis ($p=0,007$). Diese Überlebensraten blieben bis zum Ende der Beobachtungszeit unverändert.

Grafik 12 zeigt die Überlebenskurven nach Stammzelldosis für die Altersgruppe ≥ 60 Jahre.

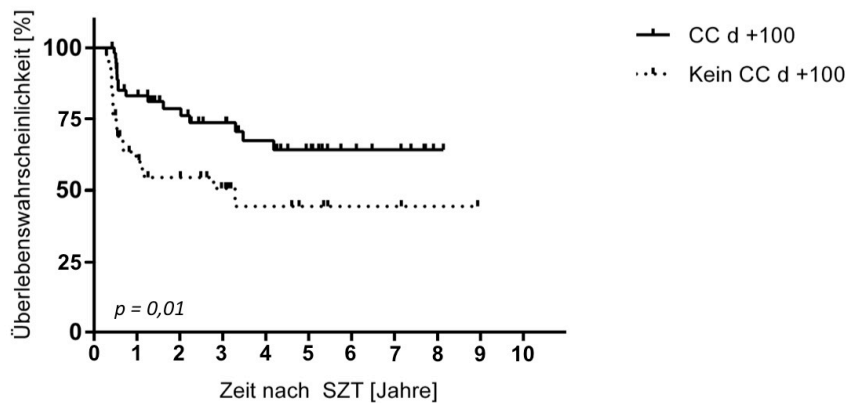


Grafik 12: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben nach Stammzelldosis der Patienten ≥ 60 Jahre.

Weiterhin traten in der Gruppe ≥ 60 Jahren signifikant weniger Rezidive auf bei Transplantaten mit höherer Stammzelldosis. Die kumulative Inzidenz betrug 3 Jahre nach SZT 16% gegenüber 51% bei niedrigerer Stammzelldosis ($p=0,004$). Nach 5 Jahren unterschieden sich die jeweiligen Inzidenzraten mit 16% und 55%. Die Stammzelldosis wirkte sich nicht signifikant auf die kumulative Inzidenz der NRM bei Patienten ≥ 60 Jahre aus. Die Inzidenzraten ähnelten sich mit 15% bei höherer und 14% bei niedrigerer Dosis nach 3 Jahren ($p=0,99$). Nach 5 Jahren zeigte sich die Inzidenz der NRM unverändert.

3.5.11 Gesamtüberleben und Rezidiv nach CC an Tag +100 nach SZT

Die Kaplan-Meier Analyse ergab ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patienten, die an Tag +100 nach SZT (+/- 20 d) einen CC aufwiesen ($p=0,01$). Das 3-Jahres-Überleben der gesamten Population betrug 74% gegenüber 51% für Patienten ohne CC an d +100. Das 5-Jahres-Überleben unterschied sich mit 64% zu 44%. Die Kaplan-Meier Kurven sind in Grafik 13 dargestellt.



Grafik 13: Gesamtüberleben der gesamten Patientenpopulation nach CC an Tag +100 nach SZT.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse (siehe Anlage 7) konnte ebenfalls ein Überlebensvorteil für Patienten mit CC an d +100 nach SZT nachgewiesen werden ($p=0,01$; HR 0,42; 95% KI 0,21 - 0,83).

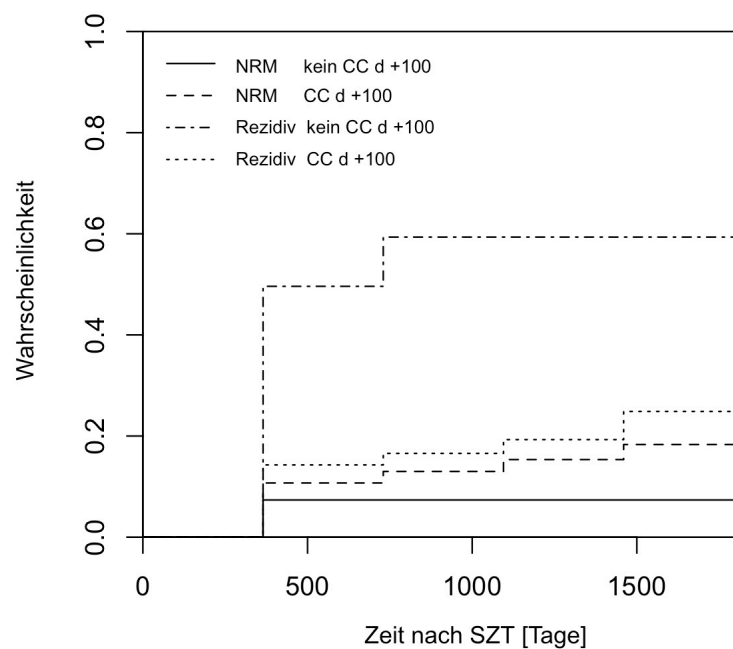
In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre zeigte sich ein besseres Überleben für Patienten mit CC an d +100: 76% gegenüber 31% ($p=0,0007$) nach 3 Jahren. Diese Raten blieben bis 5 Jahre nach SZT konstant. Die univariate Cox-Regressionsanalyse bestätigte diesen signifikanten Unterschied (Tabelle 10). Bei Patienten mit CC an d +100 nach SZT traten signifikant weniger Rezidive auf. Die kumulative Inzidenz des Rezidivs betrug nach 3 Jahren 19% gegenüber 59% für Patienten ohne CC an d +100 ($p<0,001$). Nach 5 Jahren wurden 25% und 68% mit Rezidiv beobachtet. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre. Die Inzidenz des Rezidivs betrug nach 3 Jah-

ren 20 % gegenüber 68% für Patienten mit und ohne CC an d +100 ($p < 0,001$). Nach 5 Jahren zeigten sich Inzidenzraten von 25% und 68%.

Die Untersuchung der NRM bezüglich Erreichens eines CC ergab keinen signifikanten Unterschied. Die kumulative Inzidenz der NRM betrug in der gesamten Kohorte nach 3 Jahren 15% für Patienten mit CC an d +100 und 7% für Patienten ohne CC ($p = 0,25$). Nach 5 Jahren zeigten sich Inzidenzraten von 18% und 7%.

Patienten ≥ 60 Jahre erfuhren eine Inzidenz der NRM von 4% und 16 % nach 3 Jahren jeweils mit und ohne CC an d +100 ($p = 0,25$). Diese blieben bis 5 Jahre nach SZT konstant.

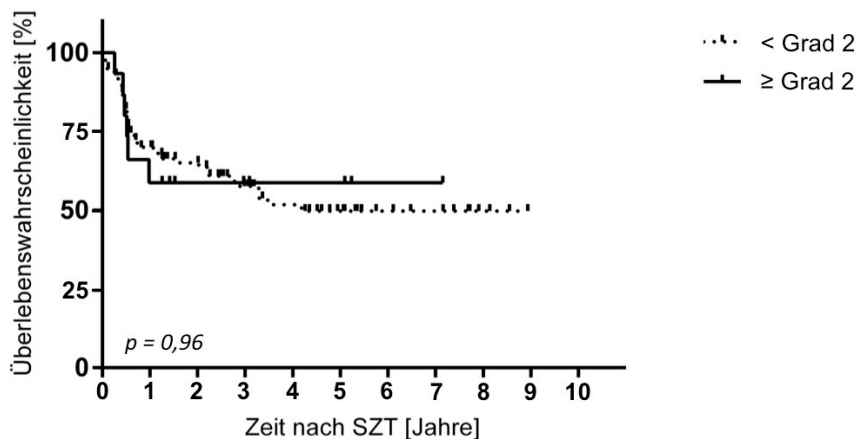
Die kumulative Inzidenz des Rezidivs und der NRM der gesamten Kohorte nach Erreichen eines CC bis Tag +100 nach SZT ist in Grafik 14 dargestellt.



Grafik 14: Kumulative Inzidenz der NRM und des Rezidivs der gesamten Kohorte nach Erreichen eines CC an d+100 nach SZT.

3.5.12 Gesamtüberleben nach Auftreten von akuter GvHD

Das Gesamtüberleben der gesamten Patientenpopulation wurde durch das Auftreten akuter GvHD im Vergleich zweier Gruppen mit GvHD < Grad 2 und \geq Grad 2 nicht signifikant beeinflusst ($p=0,96$). Die Überlebensraten der Patienten mit GvHD < Grad 2 lagen nach 3 und 5 Jahren mit jeweils 58% und 50% unter der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit akuter GvHD \geq 2 (nach 3 und 5 Jahren jeweils 59%), zeigten aber auch in der univariaten Analyse keinen Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen ($p=0,96$; Anlage 7). Auch in den beiden Altersgruppen < 60 und \geq 60 Jahre fand sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten abhängig vom Auftreten einer akuten GvHD (Anlage 8; Tabelle 10).

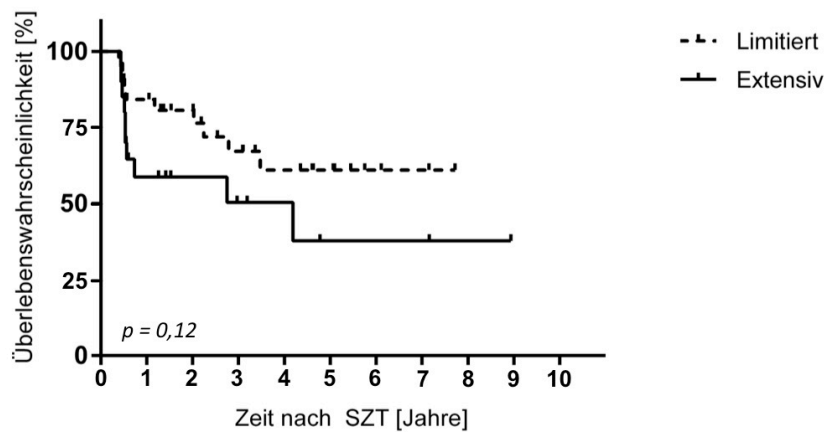


Grafik 15: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben der gesamten Patientenpopulation nach Auftreten akuter GvHD.

3.5.13 Gesamtüberleben nach Auftreten von chronischer GvHD

Bei 50% der Patienten der gesamten Kohorte trat während des Beobachtungszeitraumes keine chronische GvHD auf. Das Auftreten von chronischer GvHD in limitiertem oder extensivem Stadium wirkte sich im Vergleich nicht signifikant auf das Überleben aus ($p=0,12$; Anlage 7). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen nach 3 und 5 Jahren jeweils 67% und 61% im limi-

tiertem Stadium und 50% und 38% im extensiven Stadium. In beiden Altersgruppen (< 60 und ≥ 60 Jahre) bestanden keine Überlebensunterschiede zwischen Patienten mit chronischer GvHD in limitiertem und extensivem Stadium (Tabelle 10; Anlage 8). Grafik 16 zeigt sie Überlebenskurven der gesamten Patientenpopulation abhängig des Auftretens einer chronischen GvHD.



Grafik 16: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben der gesamten Patientenpopulation nach Auftreten chronischer GvHD.

3.5.14 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

In der multivariaten Analyse wurden unabhängige Risikofaktoren identifiziert, die einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientenpopulation ausübten. In die Analyse gingen Risikofaktoren ein, die in der univariaten Cox-Regressionsanalyse (Anlage 7) ein Signifikanzniveau von $p < 0,10$ aufwiesen. Als Risikofaktoren wurden die $CD34^+$ -Stammzelldosis und ein CC an d +100 nach SZT untersucht. Hierbei zeigte sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit CC an Tag +100 nach SZT. Eine höhere Stammzelldosis wirkte sich nicht in einem besseren Gesamtüberleben aus. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse für die gesamte Patientenpopulation sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der gesamten Patientenpopulation.

| Risikofaktor | HR (95% KI) | p= |
|--|--------------------|-------------|
| CD34⁺-Stammzelldosis | | |
| < 7,65 x 10 ⁶ /kg | | |
| > 7,65 x 10 ⁶ /kg | 0,98 (0,64 – 1,49) | 0,94 |
| Kompletter Chimärismus an d +100 nach SZT | | |
| Nein | | |
| Ja | 0,61 (0,41 – 0,93) | 0,02 |

Die multivariate Analyse wurde ebenfalls für die Subgruppen durchgeführt. Sie ergab einen Trend zu einem besseren Gesamtüberleben mit Erreichen eines CC an d +100 nach SZT bei Patienten ≥ 60 Jahre. Ein Überlebensvorteil für ältere Patienten mit höherer Stammzelldosis konnte nicht gezeigt werden. Die detaillierten Ergebnisse sind in den Tabellen 14 und 15 aufgeführt.

Tabelle 14: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Altersgruppe < 60 Jahre.

| Risikofaktor | HR (95% KI) | p= |
|--|--------------------|------|
| CD34⁺-Stammzelldosis | | |
| < 7,65 x 10 ⁶ /kg | | |
| > 7,65 x 10 ⁶ /kg | 1,43 (0,83 – 2,44) | 0,20 |
| Kompletter Chimärismus an d +100 nach SZT | | |
| Nein | | |
| Ja | 0,67 (0,38 – 1,15) | 0,15 |

Tabelle 15: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Altersgruppe ≥ 60 Jahre.

| Risikofaktor | HR (95% KI) | p= |
|--|--------------------|------|
| CD34⁺-Stammzelldosis | | |
| < 7,65 x 10 ⁶ /kg | | |
| > 7,65 x 10 ⁶ /kg | 0,83 (0,46 – 1,45) | 0,51 |
| Kompletter Chimärismus an d +100 nach SZT | | |
| Nein | | |
| Ja | 0,59 (0,33 – 1,04) | 0,07 |

4. Diskussion

Mit einem wachsenden Anteil an älteren Menschen in der Gesellschaft und einer mit dem Alter zunehmenden Inzidenz an hämatologischen malignen Erkrankungen steigt in Zukunft die Zahl der älteren Patienten, für die eine SZT die oft einzige kurative Therapieoption darstellt, weiter an. Weil eine allogene SZT insbesondere nach einer myeloablativen Konditionierung mit einer hohen therapiebedingten Morbidität und Mortalität verbunden ist, wurden bisher Patienten mit eingeschränkter Organfunktion, ausgedehnter Vorbehandlung, schweren infektiösen Komplikationen oder einem fortgeschrittenen Alter von dieser Behandlung meist ausgeschlossen [78]. Die Einführung dosisreduzierter Konditionierungsprotokolle ermöglicht auch diesen Patienten die Therapieoption einer allogenen SZT. Der oft einzigen Chance auf eine Kuration stehen erhebliche Risiken gegenüber, weshalb die individuelle Indikation zur SZT eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfordert. Hierbei spielen erkrankungs-, patienten- und transplantationsbedingte Risikofaktoren eine Rolle [79]. In die Einschätzung sollten nicht nur ein möglicher Überlebensvorteil sondern auch Aspekte der Lebensqualität und mögliche Spätfolgen der Behandlung einbezogen werden [80].

Zur Evaluation der möglichen Chancen und Risiken einer allogenen SZT nach einer dosisreduzierten Konditionierung bei älteren und komorbiden Patienten führten wir eine retrospektive Auswertung von Patientendaten durch, die von 2005 bis 2015 am Universitätsklinikum Tübingen eine Stammzelltransplantation nach einer dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan (FluBu) erhielten. Ziel der Studie war es, Therapieergebnisse sowohl der gesamten Patientenkohorte als auch zweier Altersgruppen (< 60 Jahre und ≥ 60 Jahre) im Vergleich zu untersuchen.

4.1 Patienten- und Transplantationscharakteristika

4.1.1 HCT-CI

Sorror et al. entwickelten den HCT-CI, um die Wahrscheinlichkeit einer therapiebedingten Mortalität (NRM) aufgrund von Komorbiditäten vor der SZT abschätzen zu können und teilten anhand des Scores drei Risikogruppen ein [66]. Die Validität des HCT-CI wurde 2015 in einer großen prospektiven Multicenter-Studie nachgewiesen [81]. 69% der Patienten unserer Kohorte hatten einen HCT-CI ≥ 3 . Nur 10% wiesen mit einem HCT-CI von 0 keine relevanten Komorbiditäten auf. Komorbiditäten waren zwischen älteren und jüngeren Patienten gleichverteilt, wie es für eine Kohorte mit dosisreduzierter Konditionierung zu erwarten ist. Die Komorbiditätsrate in unserer Kohorte lag höher als die vergleichbarer FluBu-RIC-Studien mit jeweils 40% [82], 46% [42] und 47% [44] mit HCT-CI ≥ 3 . Blaise et al. verzeichnen in einer prospektiven Multicenter-Studie eine ähnlich hohe Komorbiditätsrate mit 64% eines HCT-CI ≥ 3 .

In unserer Kohorte erwies sich der HCT-CI weder für die NRM noch für das Gesamtüberleben als prognostisch. Eine weitere Einteilung des HCT-CI nach Späth et al., die eine präzisere Differenzierung der Hochrisikogruppe bietet, zeigte sich in unserer Kohorte als ebenfalls nicht prädiktiv [78]. Dies könnte auf die geringe Anzahl der Patienten zurückgeführt werden. Andere Studien konnten wiederum keinen prädiktiven Wert für den HCT-CI [83], jedoch für den Karnofsky-Index nachweisen. Diese Skala dient zur Einschätzung der Aktivität und Leistungsfähigkeit eines Patienten und zeigte eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben sowie der NRM [84-86]. Der HCT-CI dient dennoch als Instrument zur Objektivierung von Komorbidität und zur Einschätzung des individuellen Risikos und erlaubt den Vergleich mit anderen Kohorten.

4.1.2 Histokompatibilität

Bezogen auf die gesamte Patientenpopulation erhielten 21% der Patienten das Transplantat eines verwandten Spenders, 78% eines unverwandten Spenders. In der Altersgruppe ab 60 Jahren betrug der Anteil der verwandten Spender nur 15%. Dieser Verteilung könnte eine mangelnde Eignung durch zu

hohes Alter oder Erkrankung der als Spender in Frage kommenden Geschwister zugrunde liegen. Obwohl ein verwandter Spender sich bei einer myeloablativen Konditionierung durch die geringere Inzidenz an NRM und GvHD als überlegen erwiesen hat, haben sich inzwischen auch nach RIC die Überlebensraten zwischen Patienten mit MRD und MUD angenähert [87, 88]. Die Verbesserung der HLA-Typisierung hin zu hochauflösenden Verfahren trug dazu bei. Unsere Ergebnisse zeigen keine Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Histokompatibilität wie auch bei Devillier et al. mit einem Anteil von 60% verwandter Spender [42]. Mohty et al. untersuchten eine Population mit 35% verwandten und 65% unverwandten Spendern, die sich im Gesamtüberleben ebenfalls nicht unterschieden [82]. Ein Vergleich zwischen MUD und MMUD zeigte sowohl in unserer Kohorte als auch bei Devillier et al. keine Abweichung im Gesamtüberleben [89]. Jedoch wiesen Verneris et al. in einer großen Studie einen Überlebensnachteil und höhere Inzidenz an akuter GvHD und NRM bei Patienten, die eine SZT nach RIC mit Mismatch-Spender erhielten, nach [90]. Dieser Unterschied konnte in unserer Kohorte nicht nachvollzogen werden, was aber auch an der geringen Fallzahl unserer Analyse oder dem überwiegenden Einsatz von ATG liegen kann.

Die Inzidenz der akuten GvHD Grad 3-4 unterschied sich nicht zwischen verwandten und unverwandten Spendern. Sie war mit 8% respektive 4% relativ niedrig, was der dosisreduzierten Konditionierung entspricht. Peffault de Latour et al. beobachteten dagegen eine erhöhte Inzidenz der akuten GvHD Grad 2-4 bei verschiedenen RIC-Protokollen für unverwandte Spender gegenüber Geschwisterspendern [88]. Devillier et al. beobachteten eine erhöhte Inzidenz der akuten GvHD Grad 3-4 bei Patienten mit MMUD gegenüber MUD (15% respektive 5%) [89]. Unter den Patienten mit MRD betrug die Inzidenz der chronischen GvHD 63% gegenüber 42% bei unverwandten Spendern, was einem Fehlen von ATG als GvHD-Prophylaxe in ebenfalls 63% der Fälle mit MRD geschuldet sein könnte. Finke et al. wiesen eine signifikante Senkung der akuten und chronischen GvHD durch die Anwendung von ATG bei Patienten mit MUD in einer prospektiven randomisierten Multicenter-Studie nach [29]. Rubio et al. berichten über eine höhere Inzidenz an chronischer

GvHD nach RIC ohne ATG [91]. Oudin et al. fanden unter FluBu-RIC trotz höherem Anteil verwandter Spender (58% MRD) keinen Unterschied in der Inzidenz der akuten und chronischen GvHD [44].

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass FluBu-RIC unter Verwendung einer GvHD-Prophylaxe mit ATG unabhängig der Verfügbarkeit eines verwandten Spenders durchführbar ist und die SZT mit einem histokompatiblen Fremdspender gleichwertige Resultate erzielt. Ob ein passender unverwandter Spender bei jüngerem Alter und damit meist größerer Stammzelldosis einem verwandten Spender vorzuziehen ist, bleibt zu diskutieren [88]. Unsere Ergebnisse deuten auf eine verbesserte Immunrekonstitution und ein verbessertes Gesamtüberleben bei höherer Stammzelldosis hin.

4.2 Therapieergebnisse

4.2.1 Gesamtüberleben

Das Überleben der gesamten Kohorte betrug 58% nach 3 Jahren und 50% nach 5 Jahren. Mit einem medianen Alter von 61 Jahren, einem medianen HCT-CI von 3 und nur 8% der Patienten mit einem niedrigen DRI bestanden mehrere Risikofaktoren mit potentiell negativer Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Zwischen den beiden Altersgruppen < 60 Jahre und ≥ 60 Jahre zeigte sich kein Unterschied in den Überlebensraten. In der älteren Altersgruppe befanden sich mehr Patienten mit AML, jedoch auch eine erhöhte Anzahl an Patienten, die sich zum Zeitpunkt der SZT in CR befanden. Dies könnte einen Selektionsbias darstellen. Nach Estey wirkt sich das Alter als numerische Variable mit einem stetig verschlechterten Gesamtüberleben von Jahr zu Jahr aus [61]. Daher wäre in der Altersgruppe ≥ 60 Jahren ein schlechteres Gesamtüberleben zu erwarten, welches sich jedoch nicht gezeigt hat. Somit besteht mit einer allogenen SZT die Möglichkeit die durch das Alter per se schlechtere Prognose zu relativieren.

Vergleichbare Studien berichten über ein verbessertes Gesamtüberleben für Patienten, die sich zum Zeitpunkt der SZT in CR befinden [44, 92]. Die Überlebensraten für diese Kohorten lagen nach 2 Jahren bei 62% [44], 67% nach 2 Jahren und 53% nach 5 Jahren [43] und 54% nach 2 Jahren [92].

Das Gesamtüberleben unserer Kohorte lag im Rahmen vergleichbarer Studien mit FluBu-RIC. Bei Devillier et al. lag das Gesamtüberleben nach 4 Jahren bei 54% [42] und in einer weiteren Studie bei 62% nach 2 Jahren. Blaise et al. registrierten eine Überlebensrate von 53% nach 5 Jahren [43].

Betrachtet man das Gesamtüberleben abhängig der Diagnose, zeigte sich in unserer Patientenpopulation kein Überlebensvorteil für eine der Gruppen mit AML, MDS oder MPS, wenngleich die Überlebensraten der AML-Patienten mit 47% nach 3 Jahren gegenüber 66% und 67% für MDS und MPS geringer waren. Oudin et al. fanden in einer Kohorte aus AML- und MDS-Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung ein grenzwertig signifikant besseres Überleben für AML-Patienten mit einer 2-Jahresüberlebensrate von 65% gegenüber 51% für MDS-Patienten ($p=0,047$) [44]. Sorrow et al. zeigten ebenfalls ein bes-

seres 5-Jahresüberleben für AML-Patienten mit 40% gegenüber 28% für Patienten mit MDS/MPS nach nichtmyeloablativer Konditionierung, wenn auch hier ohne statistische Signifikanz [34]. Komorbidität und Erkrankungsrisiko wurden hier sowie in weiteren Studien als einflussreichere Faktoren auf das Gesamtüberleben gewertet als die Diagnose allein [44, 93, 94]. Scott et al. fanden dagegen ähnliche Überlebensraten wie in unserer Kohorte zugunsten der MDS: 85% bei einer Überlebensrate von 63% für AML-Patienten jeweils nach 18 Monaten und dosisreduzierter Konditionierung [95]. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand auch hier nicht. Diese Daten unterstreichen dennoch die besondere Aggressivität der AML und lassen einen größeren GVT-Effekt bei MDS und MPS vermuten.

4.2.2 Eventfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben aller Patienten betrug 46% nach 3 Jahren und 40% nach 5 Jahren. Die beiden Altersgruppen unterschieden sich nicht signifikant. Das EFS wurde definiert als Zeit nach SZT bis zum Auftreten eines Rezidivs, Krankheitsprogresses oder Tod und weicht damit von der Definition anderer Endpunkte wie erkrankungsfreies Überleben („disease-free survival“, DFS) oder progressionsfreies Überleben („progression-free survival“, PFS) ab. Das DFS oder PFS bezeichnet die Zeit nach SZT ohne Nachweis eines Rezidivs oder Progresses. Im Falle eines Todes werden die Daten in der Überlebensanalyse zensiert. Somit ist ein Vergleich zwischen EFS und DFS oder PFS nur eingeschränkt möglich. Erwartungsgemäß läge das EFS bei vergleichbaren Patientenkohorten niedriger. Oudin et al. berichten von einem PFS von 57% 2 Jahre nach SZT mit FluBu-RIC, was auch durch eine vermutlich niedrigere Inzidenz an Rezidiven begründet sein kann [44]. Ein Rezidiv war in dieser Kohorte nach 2 Jahren in 29% der Fälle aufgetreten. Spätere Raten wurden nicht angegeben. Unsere Ergebnisse zeigen eine Rezidivrate von 35% nach 3 Jahren und 40% nach 5 Jahren. Andere Studien mit FluBu-RIC berichten von ähnlichen Raten trotz abweichender Definition. Devillier fand ein PFS von 41% nach 4 Jahren bei vergleichbarer Rezidivinzidenz von 36% nach 4 Jahren und trotz höherer Anzahl an Patienten mit hohem Disease

Risk Index [42]. Blaise et al. berichten von einem ähnlichen PFS von 51% nach 2 Jahren und 39% nach 5 Jahren bei Patienten über 55 Jahre und vergleichbarer Rezidivrate von 36% nach 2 Jahren [43]. Prozentual befanden sich in unserer Kohorte mehr als doppelt so viele Patienten mit hohem oder sehr hohem DRI (40% gegenüber 17%), welcher sich aber nicht auf das EFS auswirkte.

Daten, die die Ergebnisse einer SZT nach RIC mit einer konventionellen Chemotherapie vergleichen, sind rar. Die allogene SZT bietet den besten Schutz vor einem Rezidiv [96], sodass auch Patienten, die sich nicht für eine myeloablative Konditionierung eignen, eher eine RIC erhalten als eine alleinige Chemotherapie. Prospektive Vergleichsstudien zwischen RIC und Chemotherapie sind bislang nicht publiziert [97]. Therapieergebnisse von 2006 schätzen die Überlebensraten einer RIC-SZT nach 2 Jahren auf 45-50% und auf 10-15% nach Chemotherapie bei AML-Patienten in CR1 [98]. Russell et al. verglichen in einer aktuellen Studie RIC und konventionelle Chemotherapie anhand von Patienten, die erst später im Krankheitsverlauf eine SZT erhielten und somit am Tag der Transplantation in der Überlebensanalyse zensiert wurden. Sie fanden signifikant weniger Rezidive nach RIC als unter Chemotherapie, jedoch kein verbessertes 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 51% nach RIC und 49% nach Chemotherapie. Ein nach 5 Jahren verbessertes Gesamtüberleben zeigte sich in dieser Auswertung nur für Empfänger einer RIC-SZT mit Geschwisterspender im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie (59% gegenüber 49%) [99].

4.2.3 NRM

Die NRM der ganzen Kohorte betrug 19% nach 3 Jahren und 21% nach 5 Jahren. Die NRM-Raten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Altersgruppen bei gleichverteilter Komorbidität und GvHD-Inzidenz. In der Kohorte befanden sich 69% der Patienten mit einem HCT-CI ≥ 3 und damit einem erhöhten Risiko für NRM. Verglichen mit der vorausgesagten NRM von 41% nach 2 Jahren für einen HCT-CI ≥ 3 zeigte sich hier eine deutlich geringere

Inzidenz an NRM [66]. Nur 10% der Patienten unserer Kohorte erreichten einen HCT-CI von 0. Die NRM wurde nicht vom Alter beeinflusst, wie auch bei Devillier et al., die eine Kohorte mit medianem Alter von 59 Jahren in gleiche Altersgruppen teilten und 4 Jahre nach FluBu-ATG eine ähnliche Rate von 22% beobachteten [42]. Ihre Patientenpopulation umfasste jedoch nur 46% an Patienten mit einem HCT-CI von ≥ 3 .

Blaise et al. berichten über eine NRM-Rate von 14% nach 5 Jahren bei Patienten mit einem medianen Alter von 60 Jahren und ebenfalls hoher Komorbidität (64% mit einem HCT-CI von ≥ 3) [43]. Die Raten der akuten GvHD sind mit unseren vergleichbar, sodass ein möglicher Grund für die Abweichung in der unterschiedlichen Patientenselektion vermutet werden kann.

Mohty und Kollegen erreichen in einer prospektiven Studie eine ebenfalls niedrige NRM-Rate von 11% in einer Patientenpopulation, die zu einem Drittel keine Komorbiditäten aufwies und somit von geringerem Risiko im Vergleich zur vorliegenden Patientenpopulation war [82].

4.2.4 Rezidiv

Nach dosisreduzierter Konditionierung treten höhere Rezidivraten auf als nach Anwendung myeloablativer Protokolle. Die Erkrankung rezidierte in unserer Kohorte nach 3 Jahren in 35% der Fälle und nach 5 Jahren in 40% der Fälle. In unserer Kohorte bestand aufgrund eines DRI von hoch oder sehr hoch bei 38% der Patienten und des hohen Anteils an Nicht-Remissionspatienten von 56% aber per se ein hohes Rezidivrisiko. Vergleichbare Studien zeigen ähnliche Rezidivraten von 31% nach 2 Jahren und 36% nach 4 Jahren [42, 92].

Obwohl sich in der Altersgruppe ≥ 60 Jahren zum Zeitpunkt der SZT mehr Patienten in CR befanden, unterschieden sich die Rezidivraten zwischen den Altersgruppen nicht. Das im Alter häufigere und ein Rezidiv begünstigendes Auftreten einer nachteiligen Zytogenetik fand sich in unserer Kohorte nicht [59]. Der DRI war gleichverteilt. Weiterhin bestätigen die ähnlichen Rezidivraten der beiden Altersgruppen die Annahme, dass vorteilhafte GVT-Effekte unabhängig des Alters auftreten [100]. Die Anwendung von Fludarabin könnte sich ebenfalls positiv auf die Tumorkontrolle ausgewirkt haben [101].

Es fanden sich zwei Subgruppen mit einer geringeren Rezidivrate. In der Altersgruppe ab 60 Jahren zeigten sich bei einer höheren Stammzelldosis und in der gesamten Population bei Patienten mit CC an d +100 nach SZT weniger Rezidive.

56% der Patienten erreichten innerhalb 100 Tagen nach SZT einen kompletten Spenderchimärismus. Das Erreichen eines CC innerhalb der ersten 100 Tage nach SZT war mit einem verbesserten Gesamtüberleben verbunden aufgrund der geringeren Rezidivhäufigkeit unter diesen Patienten. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass ein CC mit einem größeren GVT-Effekt verbunden ist, der durch Elimination residueller Tumorzellen und abnormaler Stammzellen des Empfängerorganismus einem Rezidiv entgegen wirkt. Verschiedene Studien weisen einen CC ebenfalls als unabhängigen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben nach RIC nach [102-104]. Über den prädiktiven Wert des CC bezogen auf die Rezidivinzidenz nach dosisreduzierter Konditionierung gibt es jedoch widersprüchliche Daten. Ein CC erwies sich teils als prognostisch für ein Rezidiv [102, 103], teils nicht [104, 105]. Eine Limitierung könnte die Verwendung eines punktuell bestimmten Chimärismus als Variable sein, die sich auf verschiedene Endpunkte der Therapie auswirkt. Die Entwicklung des Chimärismus nach RIC stellt jedoch selbst ein Therapieergebnis dar und ist einem Prozess unterworfen. Die Abbildung dieses Verlaufes in der Analyse erfordert ein Modell, das longitudinale Daten und Überlebenszeiten berücksichtigt [106]. Da die Mortalität nach RIC sich hauptsächlich auf das Auftreten eines Rezidives gründet [107], könnte eine frühzeitige Intervention bei unvollständigem Spenderchimärismus z.B. durch DLI das Erreichen eines CC ermöglichen und damit das Gesamtüberleben nach SZT verbessern.

4.2.5 Stammzelldosis

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine höhere CD34⁺-Stammzelldosis mit einem besseren Gesamtüberleben verbunden war. In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre wurde dieser Unterschied signifikant und beruht auf einer geringeren Inzidenz von Rezidiven, was mit einem verbesserten GVT-Effekt der trans-

plantierten T- und NK-Zellen zusammenhängen könnte. Dieser Effekt resultiert in günstigeren Überlebensraten nach RIC [100]. Unsere Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen, die eine Korrelation zwischen größerer Anzahl an Stammzellen im Transplantat und einem geringeren Rezidivrisiko mit verbessertem Gesamtüberleben beschrieben [108, 109]. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass eine höhere Stammzellendosis zu einer beschleunigten Immunrekonstitution führt. Dies wird auch durch das vermehrte Erreichen eines CC bei höherer CD34⁺-Stammzellendosis in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre unterstrichen. Somit wird eine verbesserte Krankheitskontrolle ermöglicht, die besonders nach RIC eine große Rolle spielt [100].

4.2.6 GvHD

Die Inzidenz der akuten GvHD Grad ≥ 2 betrug 13%. Mit 5% zeigte sich eine geringe Inzidenz der akuten GvHD Grad 3-4, was einer dosisreduzierten Konditionierung mit ATG entspricht. Eine Studie, die nur Patienten mit HLA-identen verwandten Spender einschloss, beobachtet eine Inzidenz von 3% für die akute GvHD Grad 3-4 [43]. Eine toxisitätsreduzierte Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan mit unverwandten Spendern führt zu einer Rate von 9% [89]. Ebenfalls 9% akute GvHD berichten Devillier et al. unter FluBu-RIC mit ATG bei histokompatiblen und zu 60% verwandten Spendern [42]. Vergleichbare Inzidenzraten fanden Oudin et al., allerdings mit einer erhöhten Inzidenz an akuter GvHD Grad 3-4 unter Patienten > 55 Jahre, obwohl ältere Patienten in dieser Studie aufgrund erhöhter Komorbidität öfter eine niedrigere Dosis an Busulfan erhielten [44]. Eine erhöhte Rate an akuter GvHD Grad 3-4 belegen Devillier et al. für Patienten ab 60 Jahren mit FluBu-RIC [42]. In unserer Patientenpopulation trat hingegen eine akute GvHD unabhängig des Alters auf, wie auch bei Blaise et al. [43].

Die Gesamtinzidenz an chronischer GvHD betrug in unserer Kohorte 54% - 31% in limitiertem und 19% in extensivem Stadium mit jeweils einem und fünf Patienten, die daran verstarben. Das Auftreten von akuter oder chronischer GvHD wirkte sich nicht signifikant auf das Gesamtüberleben aus. Unter FluBu-RIC beobachteten Devillier et al. insgesamt weniger Fälle an chronischer

GvHD mit 37%, jedoch vergleichbar viele in extensivem Stadium (22%) [42]. Blaise et al. schätzen die Inzidenz der extensiven GvHD auf 27% für Patienten mit verwandten Spendern unter FluBu-RIC [43]. Verneris et al. fanden in einer Studie mit unverwandten Spendern unter RIC eine höhere Rate an extensiver chronischer GvHD: 37% und 38% nach 3 und 5 Jahren für Patienten mit MUD und MMUD [90]. Mohty et al. beobachteten in einer prospektiven Studie mit FluBu-RIC eine Inzidenz der extensiven chronischen GvHD von 13%, obwohl 65% der Patienten Transplantate eines MUD erhielten [82]. Die Ausschlusskriterien der prospektiven Untersuchung und das Fehlen von Mismatch-Spendern könnten im Vergleich zur retrospektiven Auswertung zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben.

Rubio et al. untersuchten die Auswirkung der GvHD-Prophylaxe bei FluBu-RIC, schlossen aber nur Patienten mit Geschwisterspendern ein. Das Fehlen von ATG zeigte sich als einziger Risikofaktor für eine erhöhte chronische GvHD. Die Inzidenz betrug nach einem Jahr 55% im Vergleich zu 32% und 20% bei verschiedenen Prophylaxen mit ATG [91]. Inzidenzraten zu späteren Zeitpunkten wurden nicht angegeben.

In einem Vergleich verschiedener RIC-Protokolle fanden Baron et al. eine 2-Jahres-Inzidenz der chronischen GvHD von 54% für FluBu und 48% für Fludarabin und Melphalan (FluMel) und damit keinen signifikanten Unterschied [92]. Eine randomisierte Vergleichsstudie dosisreduzierter Protokolle zwischen FluBu-ATG und FluTBI mit Geschwisterspendern registrierte eine erhöhte Inzidenz an akuter GvHD Grad 2-4 nach FluBu (47% gegenüber 27%, $p=0,01$), jedoch keinen Unterschied im Auftreten der chronischen GvHD (ext. cGvHD 34% und 27% für Flu-Bu und Flu-TBI). FluBu ist in dieser Studie mit einer höheren NRM-Rate assoziiert, bietet aber auch eine bessere Krankheitskontrolle als FluTBI [110].

4.3 Vergleich der vorliegenden RIC-Daten mit myeloablativen Konditionierungsprotokollen

Vergleicht man die Therapieergebnisse der dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan mit der bei AML-Patienten in erster CR am häufigsten eingesetzten myelobablative Konditionierung bestehend aus Busulfan und Cyclophosphamid (BuCy), ergeben sich folgende Beobachtungen. Das Gesamtüberleben beträgt bei Copelan et al. für Patienten mit einem medianen Alter von 40 Jahren (SpW 2-64) 72% nach einem Jahr und 58% nach 5 Jahren [20]. Liu et al. fanden in einer jüngeren Kohorte mit medianem Alter von 31 Jahren (SpW 12-52) ein deutlich besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben von 72% [111]. Betrachtet man Patienten zwischen 40-65 Jahren (Median 51 Jahre), die BuCy als MAC erhielten, leben nach einem Jahr 71% und nach 5 Jahren 55% [112]. Das Gesamtüberleben dieser Studien übersteigt die 5-Jahres-Überlebensrate unserer Kohorte von 50% um 5-22%. In den beiden Studien mit jüngeren Patienten erlitten 25% [20] und 17% [111] innerhalb 5 Jahren ein Rezidiv. Bei Patienten zwischen 40 und 65 Jahren trat ein Rezidiv mit 38% häufiger auf [112] und ähnelte unserer Rate von 40% nach 5 Jahren. Die NRM nach 5 Jahren betrug in allen drei Studien 18-19% [20, 111, 112] und war damit kaum niedriger als die NRM unserer Kohorte mit 21%. Das DFS nach 5 Jahren unterschied sich jedoch zwischen jüngeren und älteren Patienten mit 57% [20] respektive 67% [111] und 43%. Das EFS unserer Patienten betrug nach 5 Jahren 40%.

Über die Anwendung einer myeloablative Konditionierung unter Patienten ab 60 Jahren liegen insgesamt wenige Daten vor. Wallen et al. berichten über 52 Patienten im Alter zwischen 60 und 68 Jahren (Median 63 Jahre), die in einem Zeitraum von 1979 – 2002 mit einer allogenen SZT nach MAC behandelt wurden [113]. Dabei wurden verschiedene Konditionierungsprotokolle benutzt, 67% der Patienten erhielten BuCy. Bereits das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug nur 34%, wobei sich die Ergebnisse aufgrund weiterentwickelter Therapieverfahren nach 1993 verbesserten. Ein Rezidiv war nach 3 Jahren in 24% der Fälle aufgetreten. Die NRM betrug 43 % nach 3 Jahren und eine extensive chronische GvHD wurde bei 53% der Patienten beobachtet. Das 3-

Jahres-Gesamtüberleben unserer Patienten ab 60 Jahren lag mit 55% um 21% höher. Rezidive traten innerhalb 3 Jahren mit 37% in 13% der Fälle mehr auf. Die NRM nach 3 Jahren zeigte sich mit 15% um 28% geringer. Eine extensive chronische GvHD trat in unserer Kohorte zu 20% und damit zu 33% weniger auf. Somit unterscheiden sich die Ergebnisse einer SZT nach MAC zwischen unterschiedlichen Altersgruppen deutlich.

Im Vergleich myeloablativer und dosisreduzierter Konditionierungen spielt die Heterogenität der Patientenkohorten eine große Rolle [114]. Selbst bei ähnlichen Überlebensraten muss die Vergleichbarkeit aufgrund differierender Charakteristika wie Komorbidität, Alter, älterer Geschwisterspender oder DRI hinterfragt werden. Therapieergebnisse zwischen MAC und RIC wären vergleichend zu beurteilen in einer randomisierten prospektiven Studie. Eine solche randomisierte Multicenter-Studie wurde 2014 vorzeitig geschlossen bei besseren Therapieergebnissen der MAC-Gruppe (BMT CTN 0901) [107]. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die für eine MAC geeignet waren. Für diese Patienten stellt folglich eine SZT mit MAC die Standardindikation dar. In einer weiteren prospektiven randomisierten Multicenter-Studie wurde unter Patienten mit MDS und sekundärer AML eine dosisreduzierte Konditionierung bestehend aus Fludarabin und Busulfan mit einer myeloablativen Konditionierung aus Busulfan und Cyclophosphamid verglichen [115]. Eingeschlossen wurden Patienten von 18-60 Jahren mit unverwandten Spendern und Patienten von 18-65 Jahren mit Geschwisterspendern, die für beide Konditionierungen in Frage kamen. Die Therapieergebnisse zeigten ähnliche 2-Jahres-Raten an rezidivfreiem und Gesamtüberleben für beide Konditionierungen. Somit sind die Ergebnisse nach RIC bei über 60-Jährigen mit einer MAC bei Patienten unter 60 Jahren vergleichbar.

Bei Gegenüberstellungen sind nicht nur die unterschiedlichen Konditionierungsintensitäten zu beachten. Ein abweichendes Studiendesign schränkt die Beurteilbarkeit ein. So variieren die Patientenpopulationen zwischen prospektiven und retrospektiven Untersuchungen möglicherweise erheblich und können auch im Vergleich von retrospektiven Analysen aufgrund von Selektionsbias zu einer mangelnden Vergleichbarkeit führen. Beispielsweise bewirkt der

Einschluss unterschiedlicher Diagnosen eine unzureichende Aussagekraft der Ergebnisse für einzelne Diagnosen [107]. Im Falle kurzer Nachbeobachtungszeiten könnte die NRM falsch niedrig ausgewertet werden, weil ein späteres Auftreten von chronischer GvHD oder Infektionen nicht abgebildet wird [107].

Zusammenfassend erzielt eine SZT nach MAC bei Patienten unter 60 Jahren ein gleiches oder besseres Gesamtüberleben bei längerem DFS, gleicher NRM und weniger Rezidiven als nach RIC aufgrund einer besseren Tumorkontrolle. Mit zunehmendem Alter steigt die Rezidivinzidenz nach MAC an. Patienten ab 60 Jahren zeigen ein schlechteres Gesamtüberleben, eine deutlich höhere NRM und GvHD-Inzidenz nach MAC als nach RIC, obwohl sie weniger Rezidive erfahren als Patienten nach RIC. Ausschlaggebend für die schlechtere Prognose ist nicht allein das Alter, sondern ein häufigeres Auftreten von Komorbidität, ungünstiger Zytogenetik, Medikamentenresistenz und der höheren Toxizität von Medikamenten [58, 59]. Eine Einschätzung dieser Kriterien zur Risikostratifikation bei der Entscheidung zur SZT ist notwendig. Die Überlebensraten nach RIC haben sich inzwischen an die nach MAC angeglichen [114], obwohl Rezidive nach RIC noch häufiger auftreten als nach MAC und andererseits eine MAC von einer höheren NRM begleitet wird. Es bleibt herauszustellen, dass die Therapieergebnisse nach RIC nur bedingt mit einer MAC zu vergleichen sind, weil diese Patienten mit oft deutlich schlechteren Voraussetzungen behandelt werden. Die RIC macht die kurative Therapie und komplexe Behandlung einer SZT bei diesen Patienten erst möglich. Die SZT nach FluBu-RIC stellt eine effektive Therapie mit niedriger NRM für Patienten dar, die nicht für eine MAC in Frage kommen. Unsere Studie unterstreicht die Durchführbarkeit und Effektivität für jüngere als auch ältere Patienten. Bedeutsam ist eine hohe Stammzelldosis, die ein langzeitiges erkrankungsfreies Überleben begünstigt. Eine Optimierung der dosisreduzierten Konditionierung könnte zukünftig durch eine Entkopplung des GVT-Effektes vom Auftreten der GvHD geschehen. Durch die Vergrößerung des GVT-Effektes könnte somit eine noch bessere Krankheitskontrolle ohne höhere GvHD-Inzidenz erreicht werden. Ob frühe prophylaktische Gaben von DLI das

Erreichen eines CC unterstützen und zur Senkung der Rezidivinzidenz und einem verbesserten Gesamtüberleben führen, bleibt zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Die allogene Stammzelltransplantation stellt die einzig kurative Therapie für viele maligne hämatologische Erkrankungen dar, beschränkt sich bei myeloablativer Konditionierung jedoch durch die erhebliche therapiebedingte Toxizität und Mortalität auf jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand. Die Entwicklung der dosisreduzierten Konditionierung ermöglicht auch älteren, komorbiden oder vorbehandelten Patienten die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation.

Ziel der Studie war es, die Daten von 112 Patienten retrospektiv zu analysieren, die vom 16.11.2005 bis zum 19.08.2014 nach einer dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan am Universitätsklinikum Tübingen eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, und ihre Chancen und Risiken abzuschätzen. Dies geschah anhand statistischer Auswertungen für die gesamte Kohorte und im Vergleich zweier Altersgruppen von < 60 und \geq 60 Jahren.

In der Kohorte befanden sich 47 weibliche und 65 männliche Patienten mit einem medianen Alter von 61 Jahren (SpW 30-76 J.). Diagnosen waren wie folgt verteilt: AML 46%, MDS 24%, MPS 29%. Der mediane HCT-CI betrug 3 (SpW 0-8). 69% der Patienten wiesen einen HCT-CI \geq 3 auf, 24% einen HCT-CI > 4. 21% der Patienten erhielten das Transplantat eines verwandten Spenders (MRD), 79% eines unverwandten Spenders (MUD 40%, MMUD 38%). In der Altersgruppe \geq 60 Jahren befanden sich mehr Patienten mit AML ($p=0,01$) und mehr Patienten in kompletter Remission ($p=0,01$).

Die mediane Anzahl der transplantierten CD34⁺-Stammzellen betrug $6,5 \times 10^6$ /kg (SpW $2,0 - 20,6 \times 10^6$ /kg). Das Neutrophilen- und Thrombozyten-Engraftment erfolgte nach einem Median von 20 (SpW 8-77) bzw. 16 Tagen (SpW 9-752). 56% der Patienten erreichten einen kompletten Spenderchimärismus innerhalb der ersten 100 Tage (+/- 20 d) nach SZT. Patienten \geq 60 Jahre erreichten einen kompletten Chimärismus früher ($p=0,02$). Eine akute GvHD \geq Grad 2 trat zu 13% auf. Eine chronische GvHD trat in limitiertem Stadium bei 31%, in extensivem Stadium bei 19% der Patienten auf. 6 Patienten verstarben an chronischer GvHD. Die Inzidenz der akuten und chronischen

GvHD unterschied sich in der gesamten Patientenpopulation nicht abhängig der Histokompatibilität. Unter den Patienten ≥ 60 Jahre zeigte sich ein Trend zur häufigeren Inzidenz einer akuten GvHD $<$ Grad 2 ($p=0,07$).

Das Gesamtüberleben der ganzen Kohorte betrug 58% und 50% nach 3 und 5 Jahren. Das eventfreie Überleben betrug nach 3 Jahren 46% und nach 5 Jahren 40%. Das Gesamtüberleben der beiden Altersgruppen unterschied sich nicht ($p=0,96$). Das eventfreie Überleben ähnelte sich ebenfalls in beiden Altersgruppen ($p=0,82$).

Die Nicht-Rezidiv assoziierte Mortalität (NRM) betrug nach 3 Jahren 19% und nach 5 Jahren 21%. Bezogen auf die Altersgruppen unterschied sich die NRM nicht ($p=0,15$). Die Rezidivinzidenz betrug nach 3 Jahren 35% und 40% nach 5 Jahren und unterschied sich zwischen den Altersgruppen nicht ($p=0,39$).

Ein CC an d +100 nach SZT beeinflusste das Gesamtüberleben signifikant ($p=0,01$). In der älteren Gruppe bedeutete ein CC an d +100 ebenfalls einen Überlebensvorteil ($p=0,0007$). Bei Patienten mit CC an d +100 traten signifikant weniger Rezidive auf ($p<0,001$). Eine $CD34^+$ -Stammzelldosis $> 7,65 \times 10^6/\text{kg}$ im Transplantat zeigte in der ganzen Kohorte eine Tendenz zu einem besseren Gesamtüberleben ($p=0,08$). Unter den Patienten ≥ 60 Jahre wirkte sich eine höhere $CD34^+$ -Stammzelldosis positiv auf das Gesamtüberleben aus ($p=0,007$). In der Gruppe ≥ 60 Jahren traten bei Transplantaten mit höherer Stammzelldosis signifikant weniger Rezidive auf.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein Trend zu einem besseren Gesamtüberleben bei höherer Stammzelldosis sowie bei erreichtem CC an d +100 nach SZT.

Die Überlebensraten der Kohorte sind vielversprechend bei akzeptabler NRM und Toxizität. Patienten ≥ 60 Jahren hatten keine nachteiligen Ergebnisse gegenüber jüngeren Patienten. Unsere Ergebnisse deuten weiterhin auf ein verbessertes Gesamtüberleben bei höherer Stammzelldosis hin. Somit stellt die allogene Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan ein sicheres und effektives Therapieverfahren auch für ältere und komorbide Patienten dar.

6. Anlagen

Anlage 1: Patientencharakteristika der gesamten Patientenpopulation.

| Patientencharakteristika der gesamten Population (n=112). | | |
|---|------------|------|
| | n | (%) |
| Geschlecht | | |
| Weiblich | 47 | (42) |
| Männlich | 65 | (58) |
| Alter bei SZT | | |
| Median (<i>SpW</i>) | 61 (30-76) | |
| < 55 | 21 | (19) |
| < 60 | 47 | (42) |
| ≥ 60 | 65 | (58) |
| ≥ 65 | 30 | (27) |
| Diagnose | | |
| AML | 52 | (46) |
| günstig | 5 | (10) |
| intermediär | 25 | (48) |
| ungünstig | 9 | (17) |
| aus MDS | 11 | (21) |
| aus MPS | 2 | (4) |
| MDS | 27 | (24) |
| 5q- | 1 | (4) |
| RCMD | 6 | (22) |
| RAEB I | 8 | (30) |
| RAEB II | 10 | (37) |
| therapiebedingt | 1 | (4) |
| CMML | 1 | (4) |
| MPS | 33 | (29) |
| OMF | 28 | (85) |
| CML | 3 | (9) |
| PV | 2 | (6) |
| Disease Risk Index (DRI) | | |
| | n=104 | |
| Niedrig | 8 | (8) |

ANLAGEN

| | | |
|--------------------------------------|----|------------|
| Intermediär | 54 | (52) |
| Hoch | 40 | (38) |
| Sehr hoch | 2 | (2) |
| HCT-CI | | |
| Median (<i>SpW</i>) | | 3 (0-8) |
| 0 | 11 | (10) |
| 1-2 | 24 | (21) |
| ≥ 3 | 77 | (69) |
| Status vor SZT | | |
| CR | 49 | (44) |
| Keine CR | 63 | (56) |
| CMV- Status Empfänger/Spender | | |
| Negativ/negativ | 31 | (28) |
| Negativ/positiv | 17 | (15) |
| Positiv/positiv | 38 | (34) |
| Positiv/negativ | 26 | (23) |
| Übereinstimmung | 69 | (62) |
| Keine Übereinstimmung | 43 | (38) |
| Histokompatibilität | | |
| MRD | 24 | (21) |
| MUD | 45 | (40) |
| MMUD | 43 | (38) |
| Geschlecht Empfänger/Spender | | |
| | | n=99 |
| Weiblich/weiblich | 13 | (12) |
| Weiblich/männlich | 23 | (21) |
| Männlich/männlich | 39 | (35) |
| Männlich/weiblich | 24 | (21) |
| Übereinstimmung | 52 | (46) |
| Keine Übereinstimmung | 47 | (42) |
| Alter des Spenders | | |
| | | n=102 |
| Median (<i>SpW</i>) | | 38 (18-77) |

Anlage 2: Transplantationscharakteristika der gesamten Patientenpopulation.

| Transplantationscharakteristika gesamte Patientenpopulation. | | |
|---|----------------------|------------|
| | n | (%) |
| CD34⁺-Stammzellidosis – x 10⁶/kg | | |
| Median (<i>SpW</i>) | 6,5 (2,0 - 20,6) | |
| Immunsuppression | | |
| CSA/MMF | 7 | (6) |
| CSA/MTX | 35 | (31) |
| TAC/MMF | 23 | (21) |
| TAC/MTX | 47 | (42) |
| ATG | 97 | (87) |
| Kein ATG | 15 | (13) |
| Engraftment - Tag | | |
| Neutrophile > 500/ μ l | n=105 | |
| Median (<i>SpW</i>) | 20 (8 - 77) | |
| Thrombozyten > 20 000/ μ l | n=96 | |
| Median (<i>SpW</i>) | 16 (9 - 752) | |
| Primäres Transplantatversagen | 1 | (2) |
| Therapiebedingte Toxizität | | |
| Mukositis III-IV | 46 | (41) |
| Hepatische VOD | 7 | (6) |
| Hämorrhagische Zystitis | 2 | (2) |
| Krampfanfälle | 0 | (0) |
| Erster vollständiger Spenderchimärismus - Tag | | |
| Median (<i>SpW</i>) | n=98 43 (7 - 860) | |
| Akute GvHD | | |
| < 2 | 97 | (87) |
| \geq 2 | 15 | (13) |

ANLAGEN

| | | |
|---|-----------------|------|
| Chronische GvHD | n=104 | |
| Keine | 52 | (46) |
| Limitiert | 32 | (29) |
| Extensiv | 20 | (18) |
| Spenderlymphozytentransfusionen | n=23 | |
| Zeit nach SZT in Tagen | | |
| Median (<i>SpW</i>) | 894 (83 - 1704) | |
| CD3 ⁺ -Zelldosis – x 10 ⁶ /kg | | |
| Median 1.Gabe (<i>SpW</i>) | 16 (1 - 177) | |
| Median Totale Dosis | 89 | |

Anlage 3: Inzidenz der GvHD der gesamten Patientenpopulation abhängig von verwandten und unverwandten Spendern.

| Inzidenz der GvHD – Vergleich verwandte und unverwandte Spender. | | | |
|---|---------------------------|-----------------------------|-----------|
| | Verwandter Spender | Unverwandter Spender | p= |
| | n=24 | n=88 | |
| | n (%) | n (%) | |
| Akute GvHD | | | |
| < 2 | 22 (92) | 75 (85) | 0,52 |
| ≥ 2 | 2 (8) | 13 (15) | |
| Chronische GvHD | | | |
| | n=23 | n=81 | |
| Keine | 8 (35) | 44 (54) | 0,25 |
| Limitiert | 9 (39) | 23 (29) | |
| Extensiv | 6 (26) | 14 (17) | |

Anlage 4: Inzidenz der GvHD bei Patienten < 60 Jahre abhängig von verwandten und unverwandten Spendern.

| Inzidenz der GvHD bei Patienten < 60 Jahre – Vergleich verwandter und unverwandter Spender. | | | |
|---|---------------------------|-----------------------------|-----------|
| | Verwandter Spender | Unverwandter Spender | p= |
| | n=14 | n=33 | |
| | n (%) | n (%) | |
| Akute GvHD | | | |
| < 2 | 13 (93) | 30 (91) | 1,0 |
| ≥ 2 | 1 (7) | 3 (9) | |
| Chronische GvHD | | | |
| | n=14 | n=29 | |
| Keine | 5 (36) | 16 (55) | 0,13 |
| Limitiert | 4 (28) | 10 (35) | |
| Extensiv | 5 (36) | 3 (10) | |

Anlage 5: Inzidenz der GvHD abhängig von verwandten und unverwandten Spendern bei Patienten ≥ 60 Jahre.

| Inzidenz der GvHD bei Patienten ≥ 60 Jahre – Vergleich verwandte und unverwandte Spender. | | | |
|--|---------------------------|-----------------------------|-----------|
| | Verwandter Spender | Unverwandter Spender | p= |
| | n=10 | n=55 | |
| | n (%) | n (%) | |
| Akute GvHD | | | |
| < 2 | 9 (90) | 45 (82) | 1,0 |
| ≥ 2 | 1 (10) | 10 (18) | |
| Chronische GvHD | | | |
| | n=9 | n=52 | |
| Keine | 3 (33) | 28 (54) | 0,18 |
| Limitiert | 5 (56) | 13 (25) | |
| Extensiv | 1 (11) | 11 (21) | |

Anlage 6: Therapieergebnisse der gesamten Patientenpopulation.

| Therapieergebnisse der gesamten Patientenpopulation (n=112). | |
|---|-----------------|
| | <i>n (%)</i> |
| Gegenwärtiger Status | |
| Lebend | 65 (58) |
| Verstorben | 47 (42) |
| Todesursache | |
| Rezidiv | 25 (53) |
| GvHD | 7 (15) |
| Infektion | 7 (15) |
| Andere | 8 (17) |
| Rezidiv im Krankheitsverlauf | |
| Anzahl der Patienten (%) | 40 (36) |
| Kein Rezidiv | 72 (64) |
| Median [d] (<i>SpW</i>) | 120 (27 - 1691) |
| < 12 Monate | 31 (78) |
| > 12 Monate | 9 (23) |
| Patientencharakteristika zum letzten Beobachtungszeitpunkt | |
| Dauer der Beobachtung | |
| 1-3 Jahre | 30 (27) |
| > 3 Jahre | 35 (31) |
| Karnofsky Performance-Status | |
| 100% | 6 (5) |
| 90% | 36 (32) |
| 80% | 17 (15) |
| ≤ 70% | 5 (4) |
| Immunsuppression | |
| keine | 90 (80) |
| 1 Medikation | 11 (10) |
| 2 Medikationen | 7 (6) |
| 3 Medikationen | 3 (3) |
| Gegenwärtiger Erkrankungsstatus | |
| CR | 52 (46) |
| Keine CR | 13 (12) |

Anlage 7: Univariate Analyse von Risikofaktoren für das Gesamtüberleben der gesamten Patientenpopulation.

| Univariate Analyse, gesamte Patientenpopulation. | | | | | | |
|---|--------------|---------------------|---------------------|-----------|--------------------|---------------|
| Risikofaktor | n (%) | 3-JÜR, % | 5-JÜR, % | p= | HR (95% KI) | |
| Alter | | | | | | |
| < 60 Jahre | 47 (42) | 61 | 47 | 0,96 | 0,98 | (0,55 – 1,75) |
| ≥ 60 Jahre | 65 (58) | 55 | 55 | | | |
| Geschlecht | | | | | | |
| Weiblich | 47 (42) | 58 | 50 | 0,96 | 0,99 | (0,55 – 1,76) |
| Männlich | 65 (58) | 57 | 51 | | | |
| Disease Risk Index (n=104) | | | | | | |
| Niedrig, Intermediär | 62 (60) | 65 | 55 | 0,36 | 1,33 | (0,72 – 2,45) |
| Hoch, Sehr hoch | 42 (40) | 50 | 46 | | | |
| HCT-CI | | | | | | |
| 0 | 11 (10) | 81 | 81 | 0,16 | --- | --- |
| 1-2 | 24 (21) | 36 | 36 | | | |
| ≥ 3 | 77 (69) | 59 | 51 | | | |
| < 3 | 35 (31) | 53 | 53 | 0,84 | 0,93 | (0,49 – 1,77) |
| ≥ 3 | 77 (69) | 59 | 51 | | | |
| Alter des Spenders (n=102) | | | | | | |
| < 50 Jahre | 77 (75) | 61 | 54 | 0,94 | 1,03 | (0,50 – 2,12) |
| ≥ 50 Jahre | 25 (25) | 59 | 49 | | | |
| Spenderübereinstimmung | | | | | | |
| Verwandt | 24 (21) | 63 | 63 | 0,19 | 1,57 | (0,79 – 3,11) |
| Unverwandt | 88 (79) | 56 | 47 | | | |
| Geschlechterübereinstimmung (n=99) | | | | | | |
| Ja | 52 (53) | 58 | 58 | 0,90 | 0,04 | (0,55 – 1,95) |
| Nein | 47 (47) | 65 | 49 | | | |
| CMV-Status Übereinstimmung | | | | | | |
| Ja | 69 (62) | 56 | 46 | 0,46 | 0,81 | (0,45 – 1,44) |
| Nein | 43 (38) | 60 | 56 | | | |
| Immunsuppression | | | | | | |
| CSA | 42 (38) | 57 | 47 | 0,66 | 0,88 | (0,49 – 1,58) |
| TAC | 70 (63) | 58 | 54 | | | |

ANLAGEN

| | | | | | | |
|---|---------|----|----|-------------|------|---------------|
| CD34⁺-Stammzellidosis | | | | | | |
| < 7.65x10 ⁶ /kg | 69 (62) | 49 | 41 | 0,08 | 0,59 | (0,33 – 1,06) |
| > 7.65x10 ⁶ /kg | 43 (38) | 70 | 66 | | | |
| CC an Tag d +100 nach SZT (n=98) | | | | | | |
| Nein | 43 (44) | 51 | 44 | 0,01 | 0,42 | (0,21 – 0,83) |
| Ja | 55 (56) | 74 | 64 | | | |
| Auftreten von akuter GvHD | | | | | | |
| < 2 | 97 (87) | 58 | 50 | 0,96 | 1,02 | (0,43 – 2,43) |
| ≥ 2 | 15 (13) | 59 | 59 | | | |
| Auftreten von chronischer GvHD (n=104) | | | | | | |
| Keine | 52 (50) | 62 | 55 | --- | --- | --- |
| Limitiert | 32 (31) | 67 | 61 | 0,12 | 2,10 | (0,83 – 5,34) |
| Extensiv | 20 (19) | 50 | 38 | | | |

Anlage 8: Univariate Analyse von Risikofaktoren für das Gesamtüberleben der Patienten < 60 Jahre.

| Univariate Analyse, Patienten < 60 Jahre. | | | | | |
|---|--------------|---------------------|---------------------|-------------|--------------------|
| Risikofaktor | n (%) | 3-JÜR, % | 5-JÜR, % | p= | HR (95% KI) |
| Geschlecht | | | | | |
| Weiblich | 22 (47) | 68 | 53 | 0,49 | 1,35 (0,57 – 3,18) |
| Männlich | 25 (53) | 56 | 42 | | |
| Disease Risk Index (n=44) | | | | | |
| Niedrig, Intermediär | 26 (59) | 77 | 58 | 0,04 | 2,69 (1,05 – 6,93) |
| Hoch, Sehr hoch | 18 (41) | 36 | 24 | | |
| HCT-CI | | | | | |
| < 3 | 11 (23) | 48 | 48 | 0,69 | 0,75 (0,25 – 2,22) |
| ≥ 3 | 36 (77) | 65 | 48 | | |
| Alter des Spenders (n=41) | | | | | |
| < 50 Jahre | 30 (73) | 69 | 54 | 0,32 | 1,86 (0,55 – 6,21) |
| ≥ 50 Jahre | 11 (27) | 59 | 39 | | |
| Histokompatibilität | | | | | |
| Verwandt | 14 (30) | 58 | 58 | 0,52 | 1,36 (0,53 – 3,46) |
| Unverwandt | 33 (70) | 63 | 44 | | |
| Geschlechterübereinstimmung (n=40) | | | | | |
| Ja | 21 (53) | 49 | 49 | 0,16 | 0,49 (0,18 – 1,32) |
| Nein | 19 (47) | 89 | 57 | | |
| CMV-Status Übereinstimmung | | | | | |
| Ja | 26 (55) | 58 | 38 | 0,31 | 0,64 (0,27 – 1,52) |
| Nein | 21 (45) | 65 | 58 | | |
| Immunsuppression | | | | | |
| CSA | 21 (45) | 55 | 35 | 0,25 | 0,60 (0,25 – 1,42) |
| TAC | 26 (55) | 67 | 60 | | |
| CD34⁺-Stammzellidosis | | | | | |
| < 7.65x10 ⁶ /kg | 26 (55) | 64 | 45 | 0,73 | 1,17 (0,49 – 2,81) |
| > 7.65x10 ⁶ /kg | 21 (45) | 58 | 50 | | |
| CC an Tag d +100 nach SZT (n=41) | | | | | |
| Nein | 20 (49) | 73 | 61 | 0,97 | 1,02 (0,36 – 2,88) |
| Ja | 21 (51) | 70 | 52 | | |

ANLAGEN

| Auftreten von akuter GvHD | | | | | | | |
|---------------------------------------|----|------|----|----|------|------|---------------|
| < 2 | 43 | (91) | 60 | 44 | | | |
| ≥ 2 | 4 | (9) | 75 | 75 | 0,52 | 0,55 | (0,13 – 2,25) |
| Auftreten von chronischer GvHD | | | | | | | |
| Keine | 25 | (53) | 50 | 38 | -- | -- | -- |
| Limitiert | 14 | (30) | 84 | 72 | 0,11 | 3,72 | (0,7 – 18,96) |
| Extensiv | 8 | (17) | 56 | 28 | | | |

7. Literaturverzeichnis

1. http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Annualreport/Documents/EBMT_AnnualReport_2014.pdf. [Zugriff: 08.12.2015].
2. Hilgendorf, I.G., H.; Halter, J.P.; Lawitschka, A.; Bertz, H.; Wolff, D. *Langzeitnachsorge nach allogener Stammzelltransplantation*. URN: Dtsch Arztebl Int 2015; 112(4): 51-8; Available from: URL: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/167373/Langzeitnachsorge-nach-allogener-Stammzelltransplantation> [Zugriff: 07.12.2015].
3. Henig, I. and T. Zuckerman, *Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives*. Rambam Maimonides Med J, 2014. **5**(4): p. e0028.
4. Barnes, D.W., et al., *Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication*. Br Med J, 1956. **2**(4993): p. 626-7.
5. Copelan, E.A., *Hematopoietic stem-cell transplantation*. N Engl J Med, 2006. **354**(17): p. 1813-26.
6. Thomas, E.D., et al., *Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy*. N Engl J Med, 1957. **257**(11): p. 491-6.
7. van Rood, J.J., *The detection of transplantation antigens in leukocytes*. Semin Hematol, 1968. **5**(2): p. 187-214.
8. Thomas, E.D., et al., *One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation*. Blood, 1977. **49**(4): p. 511-33.
9. Thomas, E.D., et al., *Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission*. N Engl J Med, 1979. **301**(11): p. 597-9.
10. Weiden, P.L., et al., *Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts*. N Engl J Med, 1979. **300**(19): p. 1068-73.
11. Hansen, J.A., et al., *Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia*. N Engl J Med, 1980. **303**(10): p. 565-7.
12. <http://www.zkrd.de/de/spenderzahlen>, [Zugriff: 07.12.2015].
13. Ottinger, H.D., et al., *Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells*. Ann Hematol, 2001. **80**(12): p. 706-14.
14. http://www.drk-haemotherapie.de/data/ausgabe_8/beitraege/aktueller-stand-der-transplantationsimmunologischen-diagnostik_08_06.pdf [Zugriff: 22.08.2016].
15. Tiercy, J.M., *How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells?* Haematologica, 2016. **101**(6): p. 680-7.
16. Rubio, M.T., et al., *The impact of HLA-matching on reduced intensity conditioning regimen unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in patients above 50 years-a*

- report from the EBMT acute leukemia working party.* J Hematol Oncol, 2016. **9**(1): p. 65.
17. Kurt Possinger, A.C.R., *Facharzt Hämatologie Onkologie. Stammzelltransplantation*, ed. D.m.A.C.R. Prof. Dr. med. Kurt Possinger. Vol. 2. Auflage. 2012, München: Elsevier Urban & Fischer.
 18. Tutschka, P.J., E.A. Copelan, and J.P. Klein, *Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen.* Blood, 1987. **70**(5): p. 1382-8.
 19. Santos, G.W., et al., *Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide.* N Engl J Med, 1983. **309**(22): p. 1347-53.
 20. Copelan, E.A., et al., *Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI.* Blood, 2013. **122**(24): p. 3863-70.
 21. Mitarbeiter, G.H.u., *Innere Medizin. Leukämien*, ed. D.m.G. Herold. 2015, Köln: Herold, Gerd.
 22. Storb, R.F., et al., *Non-myeloablative transplants for malignant disease.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2001: p. 375-91.
 23. Storb, R., et al., *Cyclosporine v methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials.* Blood, 1988. **71**(2): p. 293-8.
 24. Storb, R., et al., *Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia.* N Engl J Med, 1986. **314**(12): p. 729-35.
 25. Nash, R.A., et al., *Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors.* Blood, 2000. **96**(6): p. 2062-8.
 26. Perkins, J., et al., *A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis.* Biol Blood Marrow Transplant, 2010. **16**(7): p. 937-47.
 27. Hobbs, G.S. and M.A. Perales, *Effects of T-Cell Depletion on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in AML Patients.* J Clin Med, 2015. **4**(3): p. 488-503.
 28. Horowitz, M.M., et al., *Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation.* Blood, 1990. **75**(3): p. 555-62.
 29. Finke, J., et al., *Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2009. **10**(9): p. 855-64.
 30. Kroger, N., et al., *Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease.* N Engl J Med, 2016. **374**(1): p. 43-53.
 31. Cremer, B., et al., *Reduced-intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies: a historical perspective.* Onkologie, 2011. **34**(12): p. 710-5.

32. Kolb, H.J., et al., *Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients*. Blood, 1990. **76**(12): p. 2462-5.
33. McSweeney, P.A. and R. Storb, *Mixed chimerism: preclinical studies and clinical applications*. Biol Blood Marrow Transplant, 1999. **5**(4): p. 192-203.
34. Sorrow, M.L., et al., *Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies*. JAMA, 2011. **306**(17): p. 1874-83.
35. Gyurkocza, B. and B.M. Sandmaier, *Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all*. Blood, 2014. **124**(3): p. 344-53.
36. Giralt, S., *Reduced-intensity conditioning regimens for hematologic malignancies: what have we learned over the last 10 years?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 384-9.
37. McSweeney, P.A., et al., *Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects*. Blood, 2001. **97**(11): p. 3390-400.
38. Slavin, S., et al., *Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases*. Blood, 1998. **91**(3): p. 756-63.
39. Andersson, B.S., et al., *Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(6): p. 672-84.
40. Kashyap, A., et al., *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*. Biol Blood Marrow Transplant, 2002. **8**(9): p. 493-500.
41. Devillier, R., et al., *The increase from 2.5 to 5 mg/kg of rabbit anti-thymocyte-globulin dose in reduced intensity conditioning reduces acute and chronic GVHD for patients with myeloid malignancies undergoing allo-SCT*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(5): p. 639-45.
42. Devillier, R., et al., *Antithymocyte globulin in reduced-intensity conditioning regimen allows a high disease-free survival exempt of long-term chronic graft-versus-host disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(3): p. 370-4.
43. Blaise, D., et al., *Low non-relapse mortality and long-term preserved quality of life in older patients undergoing matched related donor allogeneic stem cell transplantation: a prospective multicenter phase II trial*. Haematologica, 2015. **100**(2): p. 269-74.

44. Oudin, C., et al., *Reduced-toxicity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation improves outcome in patients with myeloid malignancies*. Haematologica, 2014. **99**(11): p. 1762-8.
45. Bacigalupo, A., *Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus*. Bone Marrow Transplant, 2004. **33**(7): p. 691-6.
46. Deeg, H.J. and B.M. Sandmaier, *Who is fit for allogeneic transplantation?* Blood, 2010. **116**(23): p. 4762-70.
47. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(12): p. 1628-33.
48. Champlin, R., et al., *Reinventing bone marrow transplantation. Nonmyeloablative preparative regimens and induction of graft-vs-malignancy effect*. Oncology (Williston Park), 1999. **13**(5): p. 621-8; discussion 631, 635-8, 641.
49. Blaise, D. and L. Castagna, *Do different conditioning regimens really make a difference?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 237-45.
50. Alyea, E.P., et al., *Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age*. Blood, 2005. **105**(4): p. 1810-4.
51. Couriel, D.R., et al., *Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2004. **10**(3): p. 178-85.
52. McClune, B.L., et al., *Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome*. J Clin Oncol, 2010. **28**(11): p. 1878-87.
53. <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/epidemiologie/>, [Zugriff: 17.11.2015].
54. <http://www.drst.de/download/jb2014.pdf>. [Zugriff: 17.11.2015].
55. Cornelissen, J.J., et al., *Results of a HOVON/SAKK donor versus non-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom?* Blood, 2007. **109**(9): p. 3658-66.
56. <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/>. [Zugriff:17.11.2015].
57. Michaelis, L.C., M. Hamadani, and P.N. Hari, *Hematopoietic stem cell transplantation in older persons: respecting the heterogeneity of age*. Expert Rev Hematol, 2014. **7**(3): p. 321-4.
58. Buchner, T., et al., *Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group*. J Clin Oncol, 2009. **27**(1): p. 61-9.
59. Appelbaum, F.R., et al., *Age and acute myeloid leukemia*. Blood, 2006. **107**(9): p. 3481-5.

60. Schoch, C., et al., *The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups*. *Haematologica*, 2004. **89**(9): p. 1082-90.
61. Estey, E., *AML in older patients: are we making progress?* *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009. **22**(4): p. 529-36.
62. Grimwade, D., et al., *Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials*. *Blood*, 2010. **116**(3): p. 354-65.
63. Dupriez, B., et al., *Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system*. *Blood*, 1996. **88**(3): p. 1013-8.
64. Armand, P., et al., *A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation*. *Blood*, 2012. **120**(4): p. 905-13.
65. Cheson, B.D., et al., *Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(24): p. 4642-9.
66. Sorror, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT*. *Blood*, 2005. **106**(8): p. 2912-9.
67. Bhatt, V., et al., *Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation*. *J Oncol Pharm Pract*, 2010. **16**(3): p. 195-204.
68. Coppell, J.A., et al., *Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010. **16**(2): p. 157-68.
69. Sharafuddin, M.J., et al., *Sonographic findings in bone marrow transplant patients with symptomatic hepatic venoocclusive disease*. *J Ultrasound Med*, 1997. **16**(9): p. 575-86.
70. Kreyenberg, H., et al., *Quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by PCR amplification of microsatellite markers and capillary electrophoresis with fluorescence detection: the Tuebingen experience*. *Leukemia*, 2003. **17**(1): p. 237-40.
71. Glucksberg, H., et al., *Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors*. *Transplantation*, 1974. **18**(4): p. 295-304.
72. Lee, S.J., G. Vogelsang, and M.E. Flowers, *Chronic graft-versus-host disease*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003. **9**(4): p. 215-33.
73. Prel, J.-B.d.R., B.; Hommel, G.; Blettner, M. . *Auswahl statistischer Testverfahren: Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*. URN: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(19): 343–8; Available from: URL: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/74880/Auswahl-statistischer-Testverfahren> [Stand: 26.01.2016].
74. Zwiener, I.B., M.; Hommel, G. *Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*. URN: Dtsch Arztebl Int

- 2011; 108(10): 163–9; Available from: URL: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/81171/Ueberlebenszeitanalyse-Teil-15-der-Serie-zur-Bewertung-wissenschaftlicher-Publikationen> [Stand: 19.11.2015].
75. Scrucca, L., A. Santucci, and F. Aversa, *Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians*. Bone Marrow Transplant, 2007. **40**(4): p. 381-7.
 76. Ziegler, A.L., S.; Bender, R. *Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test [online]*. URN: Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: e39–41 Available from: URL: <http://rbsd.de/PDF/DMW/DMW-2007-S1-16.pdf> [Zugriff: 19.11.2015].
 77. Ziegler, A.L., S.; Bender, R. *Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression [online]*. URN: Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: e42–e44; Available from: URL: <http://www.rbsd.de/PDF/DMW/DMW-2007-S1-17.pdf> [Zugriff: 19.11.2015].
 78. Spath, C., C. Busemann, and W.H. Kruger, *Allogeneic stem cell transplantation in patients above 55: suggestion for a further stratification of the HCT-CI*. J Cancer Res Clin Oncol, 2014. **140**(11): p. 1981-8.
 79. Muller, L.P. and C. Muller-Tidow, *The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(15): p. 262-70.
 80. Sureda, A., et al., *Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015*. Bone Marrow Transplant, 2015. **50**(8): p. 1037-56.
 81. Sorror, M.L., et al., *Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(8): p. 1479-87.
 82. Mohty, M., et al., *Reduced-toxicity conditioning with fludarabine, once-daily intravenous busulfan, and antithymocyte globulins prior to allogeneic stem cell transplantation: results of a multicenter prospective phase 2 trial*. Cancer, 2015. **121**(4): p. 562-9.
 83. Nakaya, A., et al., *Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplantation outcomes? A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(10): p. 1553-9.
 84. Yamasaki, S., et al., *Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation in older patients with de novo acute myeloid leukemia*. Ann Hematol, 2017. **96**(2): p. 289-297.
 85. Guilfoyle, R., et al., *Performance status, but not the hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center*. Bone Marrow Transplant, 2009. **43**(2): p. 133-9.
 86. Brammer, J.E., et al., *Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for the treatment of patients with hematologic malignancies using busulfan, fludarabine, and total body irradiation conditioning is effective in an elderly and infirm population*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(1): p. 89-96.

87. Robin, M., et al., *Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable outcomes after non-myeloablative HSCT in patients with AML or MDS*. Bone Marrow Transplant, 2013. **48**(10): p. 1296-301.
88. Peffault de Latour, R., et al., *In patients older than 55 years with AML in first CR, should we search for a matched unrelated donor when an old sibling donor is available?* Bone Marrow Transplant, 2015. **50**(11): p. 1411-5.
89. Devillier, R., et al., *A conditioning platform based on fludarabine, busulfan, and 2 days of rabbit antithymocyte globulin results in promising results in patients undergoing allogeneic transplantation from both matched and mismatched unrelated donor*. Am J Hematol, 2014. **89**(1): p. 83-7.
90. Verneris, M.R., et al., *HLA Mismatch Is Associated with Worse Outcomes after Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: An Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(10): p. 1783-9.
91. Rubio, M.T., et al., *The impact of graft-versus-host disease prophylaxis in reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant in acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Haematologica, 2015. **100**(5): p. 683-9.
92. Baron, F., et al., *Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan versus fludarabine and melphalan for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Cancer, 2015. **121**(7): p. 1048-55.
93. Zhang, Z.H., et al., *Reduced intensity conditioning of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients older than 50 years of age: a systematic review and meta-analysis*. J Cancer Res Clin Oncol, 2017.
94. Lim, Z., et al., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2010. **28**(3): p. 405-11.
95. Scott, B.L., et al., *Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes*. J Clin Oncol, 2017. **35**(11): p. 1154-1161.
96. Dohner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2010. **115**(3): p. 453-74.
97. Hamadani, M., M. Mohty, and M.A. Kharfan-Dabaja, *Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia*. Cancer Control, 2011. **18**(4): p. 237-45.
98. Niederwieser, D., et al., *Reduced intensity conditioning (RIC) haematopoietic cell transplants in elderly patients with AML*. Best Pract Res Clin Haematol, 2006. **19**(4): p. 825-38.

99. Russell, N.H., et al., *A comparative assessment of the curative potential of reduced intensity allografts in acute myeloid leukaemia*. *Leukemia*, 2015. **29**(7): p. 1478-84.
100. Schneidawind, D., et al., *Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation in elderly or infirm patients with advanced myeloid malignancies*. *Ann Hematol*, 2015.
101. Giver, C.R., et al., *Ex vivo fludarabine exposure inhibits graft-versus-host activity of allogeneic T cells while preserving graft-versus-leukemia effects*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003. **9**(10): p. 616-32.
102. Koreth, J., et al., *Donor chimerism early after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation predicts relapse and survival*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. **20**(10): p. 1516-21.
103. Reshef, R., et al., *Early donor chimerism levels predict relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. **20**(11): p. 1758-66.
104. Saito, B., et al., *Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008. **14**(10): p. 1148-55.
105. Valcarcel, D., et al., *Chimerism analysis following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning*. *Bone Marrow Transplant*, 2003. **31**(5): p. 387-92.
106. Ibrahim, J.G., H. Chu, and L.M. Chen, *Basic concepts and methods for joint models of longitudinal and survival data*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(16): p. 2796-801.
107. Reshef, R. and D.L. Porter, *Reduced-intensity conditioned allogeneic SCT in adults with AML*. *Bone Marrow Transplant*, 2015. **50**(6): p. 759-69.
108. Gomez-Almaguer, D., et al., *Higher doses of CD34+ progenitors are associated with improved overall survival without increasing GVHD in reduced intensity conditioning allogeneic transplant recipients with clinically advanced disease*. *J Clin Apher*, 2013. **28**(5): p. 349-55.
109. Holtan, S.G., et al., *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 Transplant*, 2010. **45**(12): p. 1699-703.
110. Blaise, D., et al., *Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation*. *Cancer*, 2013. **119**(3): p. 602-11.
111. Liu, H., et al., *Busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning regimen compared with busulfan plus cyclophosphamide for acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective and multicenter study*. *J Hematol Oncol*, 2013. **6**: p. 15.

112. Rambaldi, A., et al., *Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(15): p. 1525-36.
113. Wallen, H., et al., *Ablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults 60 years of age and older*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(15): p. 3439-46.
114. Luger, S.M., et al., *Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS*. *Bone Marrow Transplant*, 2012. **47**(2): p. 203-11.
115. Kröger, N., et al., *Reduced Intensity Vs. Standard Conditioning Followed By Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with MDS or Secondary AML: A Prospective, Randomized Phase III Study of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT (RICMAC-Trial)*. *Blood*, 2014. **124**(21): p. 320-320.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) unter Betreuung von Professor Dr. med. Wolfgang Bethge durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge, Dr. med. Birgit Federmann, damals Assistenzärztin der Inneren Medizin II am UKT, und Dr. med. Dominik Schneidawind, Assistenzarzt der Inneren Medizin II am UKT.

Für die Daten-Recherche stellte Diana Kilian, Data Manager der Medizinischen Klinik am UKT, eine Tabelle mit Patientendaten zur Verfügung, deren Inhalte eigenständig nach Anleitung von Birgit Federmann verifiziert und vervollständigt wurden. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Patientendaten von Dominik Schneidawind aktualisiert und eigenständig unter seiner Anleitung um die Berechnung des HCT-CI erweitert.

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Birgit Federmann und Dominik Schneidawind. Die multivariate Analyse wurde unter Anleitung von Dominik Schneidawind eigenständig erstellt.

Die Ergebnisse wurden in der Publikation von Schneidawind, D., Federmann, B., Büchele, C., Helwig, A., Schmohl, J., Vogel, W., Faul, C., Kanz, L., Bethge, W. „Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation in elderly or infirm patients with advanced myeloid malignancies“, Ann Hematology 2016, veröffentlicht.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Das Manuskript wurde von Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge korrigiert.

Stuttgart, den

9. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Schneidawind, D., Federmann, B., Büchele, C., Helwig, A., Schmohl, J., Vogel, W., Faul, C., Kanz, L., Bethge, W. — „Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation in elderly or infirm patients with advanced myeloid malignancies“ – Annals of Hematology – 2016 – Volume 95, Issue 1 – Seiten 115-124

10. Danksagung

Zuerst danke ich Herrn Prof. Dr. Wolfgang Bethge herzlich für die Möglichkeit zu promovieren, für die Auswahl des Themas und seine tolle Betreuung. Seine freundliche und motivierende Art, die Hilfestellungen beim Verfassen und das Gefühl, mich immer auf ihn verlassen zu können, trugen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit bei und werden mir in positiver Erinnerung bleiben.

Vielen Dank an Frau Dr. Birgit Federmann für die Einarbeitung in die Datenauswertung. Herzlich danken möchte ich auch Anja Junker und Mirjam Breig, die mir des Öfteren auf die Schnelle einen Arbeitsplatz bereitgestellt haben und jederzeit behilflich waren. Des Weiteren möchte ich mich vielmals bei Herrn Dr. Dominik Schneidawind für seine immer zuversichtliche Betreuung, Beratung und jede beantwortete Frage bedanken, die sogar über die Distanz nach Kalifornien super funktioniert hat.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Familie, meinen Freunden und Verwandten, die mich auf dem langen Weg bis zur Fertigstellung dieser Arbeit in kleineren und größeren Tiefs unterstützt und immer wieder ermutigt und motiviert haben. Ohne euch wäre diese Doktorarbeit nicht fertig geworden. Danke an meine Schwester Ulrike für das Korrekturlesen, Franziska Karl für die Schreibanleitung, Stephi Jeckel für die Wegbegleitung und Dorothea Vosseler für jeden Rat – besonders, was die Form, das Format und das Durchhalten angeht. Mirjam Preyer, herzlichen Dank für die leckeren Überraschungen, die vielen Ermutigungen und das Zuhause. Danke nochmal an alle (es sind viele mehr, die nicht namentlich genannt werden) – es ist gut, dass es euch gibt!

Nochmal möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Medizinstudium und die Promotion ermöglicht haben. Euer Rückhalt bedeutet mir viel!

Zuletzt danke ich meinem Gott und Herrn Jesus Christus, der mich sichtlich beschenkt, bestärkt und meinen Weg kennt. Möge Er diese Arbeit, was ich durch sie gewonnen, was sie mich gekostet und aus mir persönlich gemacht hat, zu Seiner Ehre nutzen.