

Aus der II. Medizinischen Klinik, Universitätsklinikum Augsburg

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Martin Trepel

*Retrospektive matched-pair Analyse zum Vergleich einer sequenziellen  
Konditionierung vor HLA-kompatibler vs. haploidentischer Stammzelltransplantation  
bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und hohem Risiko*

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maximilian Doppelhammer

aus

München

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Christoph Schmid

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Philipp Greif

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>5</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 Akute Myeloische Leukämie</b> .....	<b>6</b>
1.1.1 Definition.....	6
1.1.2 Epidemiologie.....	6
1.1.3 Ätiologie.....	6
1.1.4 Pathophysiologie.....	7
1.1.5 Diagnostik.....	8
1.1.6 Klassifikation.....	9
1.1.7 Therapieprinzipien.....	12
1.1.8 Hoch-Risiko AML und Prognose.....	13
<b>1.2 Allogene Stammzelltransplantation</b> .....	<b>16</b>
1.2.1 Grundlagen.....	16
1.2.2 Komplikationen.....	16
1.2.3 Remissionskontrolle und Bestimmung des Chimärismus.....	18
1.2.4 Konditionierungstherapie.....	18
1.2.5 Sequenzielle Konditionierung.....	20
1.2.6 Spenderauswahl und haploidente Transplantation.....	21
<b>2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG</b> .....	<b>24</b>
<b>3. PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1 Datenerhebung und Ethikvotum</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2 Einschlusskriterien und Matching</b> .....	<b>25</b>
<b>3.3 Definitionen</b> .....	<b>26</b>
<b>3.4 Transplantations-Scores</b> .....	<b>27</b>
<b>3.5 Statistik</b> .....	<b>28</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>29</b>
<b>5. DISKUSSION</b> .....	<b>40</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>45</b>
<b>AFFIDAVIT</b> .....	<b>51</b>

<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>52</b>
<b>PUBLIKATIONS LISTE.....</b>	<b>54</b>

## Zusammenfassung

Patienten mit hoch-Risiko-AML haben trotz des kontinuierlichen medizinischen Fortschrittes weiterhin eine sehr ungünstige Prognose. Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) bleibt hierbei die einzig verfügbare kurative Therapieoption. Das Konzept der sequenziellen Konditionierungstherapie erzielte in diesem Patientenkollektiv im Rahmen HLA-kompatibler Stammzelltransplantationen ermutigende Ergebnisse. Jedoch bleibt gerade bei hoch-Risiko Patienten ohne verfügbaren HLA-identen Familienspender aufgrund des hohen Therapiedrucks häufig kein Spielraum für zeitintensive Fremdspendersuchen. Nach Etablierung einer potenten Methode zur Suppression alloreaktiver T-Zellen (Post-transplantation Cyclophosphamide, Abk. PTCY) gelangten Transplantationen vom haploidenten Spender aufgrund der fast universellen Spenderverfügbarkeit rasch in den Fokus der Transplantationsmedizin. In der vorliegenden Matched-Pair Analyse wird der Einsatz der sequenziellen Konditionierungstherapie anhand zweier sehr gut balancierter Gruppen im Kontext der haploidenten im Vergleich zur HLA-kompatiblen Stammzelltransplantation bei hoch-Risiko AML untersucht.

Anhand der folgenden Matching-Kriterien wurden zwei möglichst homogene Gruppen gebildet: Genetische Risiko-Kategorie nach ELN-Klassifikation, Remissionsstatus vor Konditionierungstherapie, Alter plus/minus 5 Jahre. Die beiden Gruppen zu je 34 Patienten wiesen lediglich in Bezug auf die Stammzellquelle (PBSC vs KM) sowie des verwendeten Zytoreduktionsschemas (FLAMSA vs Clofarabin) relevante Unterschiede auf. In den darüber hinaus einheitlichen Kohorten erzielte die sequenzielle Therapie sowohl nach HLA-kompatibler als auch nach haploidenter SZT vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf Überlebenswahrscheinlichkeiten, Rezidivhäufigkeit und Nicht-leukämieassoziierter Mortalität. Schwere Formen der akuten Graft-versus-Host-Disease (GVHD) traten nach HLA-kompatibler Transplantation signifikant häufiger auf. Die Ergebnisse beider Kohorten lagen angesichts des ausgeprägten Risikoprofils deutlich über den aus der Literatur zu erwartenden Resultaten.

In dem hier untersuchten hoch-Risiko-Kollektiv zeigte sich unter Anwendung einer sequenziellen Konditionierungstherapie die haploidente Transplantation im Vergleich zur HLA-kompatiblen gleichwertig. Prospektive Studien werden benötigt, um die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung zu untermauern und die Bandbreite der Therapieoptionen in teilweise ausgeweglosen klinischen Situationen zu erweitern.

# 1. Einleitung

## 1.1 Akute Myeloische Leukämie

### 1.1.1 Definition

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne Bluterkrankung, die durch Differenzierungsstop und unkontrollierte, klonale Proliferation unreifer Vorläuferzellen (Blasten) der myeloischen Zellreihe charakterisiert ist. Im Knochenmark führt dies zu einer Verdrängung der verbliebenen intakten Hämatopoese und zum Ausbleiben der Neubildung gesunder myeloischer Zellen. Dies führt schließlich zur Knochenmarksinsuffizienz mit konsekutiver Ausprägung der typischen klinischen Symptome. Durch Ausschwemmung der leukämischen Blasten ins periphere Blut kommt es zu dem charakteristischen Befund der Leukozytose. Aleukämische Formen sind allerdings möglich, diese können nur durch die Untersuchung des Knochenmarks diagnostiziert werden. Weitaus seltener manifestiert sich die Erkrankung als isoliert extramedulläre Raumforderung im Sinne eines Myelosarkoms. Der Begriff „akut“ beschreibt den rasch progredienten Verlauf der Leukämie, die unbehandelt fast immer innerhalb weniger Wochen zum Tod führt.

### 1.1.2 Epidemiologie

Die AML ist die häufigste Form der akuten Leukämien im Erwachsenenalter. Laut dem US-amerikanischen Krebsregister lag die Zahl der Neuerkrankungen in den Jahren 2011 bis 2015 bei 4,3/100.000 Einwohner pro Jahr. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter deutlich zu. Dabei sind über 65-Jährige (20,1/100.000) etwa zehnmal häufiger betroffen als unter 65-Jährige (2/100.000). Des Weiteren besteht ein Häufigkeitsgefälle zwischen den Geschlechtern. Männer sind etwa 1,4-fach häufiger betroffen wie Frauen (1).

### 1.1.3 Ätiologie

Ätiologisch lassen sich verschiedene Gruppen zusammenfassen. Die primäre oder „de-novo“-AML tritt spontan und ohne erkennbare äußere Ursache auf. Chemische oder physikalische Noxen wie beispielsweise eine berufsbedingte Exposition gegenüber Benzol (2) oder ionisierender Strahlung scheinen über einen toxischen Knochenmarksschaden die Entstehung der Erkrankung zu begünstigen (3). Inhalatives Zigarettenrauchen geht ebenso mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher (4).

Der Begriff sekundäre AML (s-AML) fasst alle Entitäten zusammen, die aus einer vorbestehenden hämatologischen Neoplasie hervorgehen oder mit einer vorhergegangenen zytotoxischen Therapie

assoziiert sind. Beispielsweise gehen ein Drittel aller myelodysplastischen Syndrome im Krankheitsverlauf in eine AML über (5). Des Weiteren sind myeloproliferative Syndrome, aplastische Anämien oder die paroxysmale nächtliche Hämaturie mit dem Risiko einer leukämischen Transformation vergesellschaftet. Die Subgruppe der therapie-assoziierten AML (t-AML) fasst als Untergruppe der s-AML alle Erkrankungen zusammen, die nach einer Zytostatika-Therapie oder therapeutischer Anwendung ionisierender Strahlung auftreten. Insbesondere Topoisomerase-II-Inhibitoren und Alkylanzien sind in diesem Zusammenhang als auslösende Agenzien zu nennen.

Bestimmte vererbte oder erworbene Keimbahnmutationen gehen ebenfalls mit einem gehäuften Auftreten myeloischer Neoplasien einher. In der aktuellen WHO-Klassifikation myeloischer Neoplasien und akuter Leukämien (6) werden diese genetischen Prädispositionen in einer eigenständigen Kategorie zusammengefasst. Dabei wird zwischen Keimbahnmutationen ohne bzw. mit vorbestehender Thrombozytendysfunktion sowie Keimbahnmutationen mit weiteren Organmanifestationen unterschieden (vgl. Kapitel 1.1.6). Während das Auftreten einer AML auf dem Boden von Keimbahnmutationen des CEBPA-Gens in erstere Kategorie fallen, stellen Erbkrankheiten wie das Down-Syndrom eine genetische Prädisposition mit weiteren genetisch bedingten Organmanifestationen dar (Tabelle 3).

#### **1.1.4 Pathophysiologie**

Die leukämische Transformation einer gesunden hämatopoetischen Stamm- oder Progenitorzelle ist ein komplexer Vorgang und basiert auf der schrittweisen Akkumulation multipler genetischer Veränderungen. Zytogenetische Veränderungen wie chromosomale Translokationen waren dabei die ersten bekannten Mutationen und werden bereits seit Jahrzehnten im klinischen Alltag zur Diagnosestellung, Klassifikation und Prognoseabschätzung genutzt. Mittels zielgerichteter DNA-Sequenzierungsmethoden wurden nach und nach weitere somatische Mutationen wie Längen- und Punktmutationen identifiziert. Der zunehmende Einsatz von „Next-Generation-Sequencing“ zur DNA-Sequenzierung erlaubte schließlich im Jahr 2008 die Entschlüsselung des ersten kompletten Tumorgenoms einer AML. Einige bisher nicht bekannte somatische Mutationen wurden identifiziert, allerdings war deren Einordnung in die Pathogenese der Erkrankung nur bedingt möglich (7). Das „The Cancer Genome Atlas Project“ (TCGA) adressierte dieses Problem und erstellte anhand von „whole-Genome-“ und „whole-Exome-Sequencing“ komplette genetische Profile von insgesamt 200 de-novo akuten myeloischen Leukämien. Dieser Einblick in die genetische „Landschaft“ der AML trug substantiell zum Verständnis der Pathogenese der Erkrankung bei. Im gesamten Kollektiv wurden 237 Mutationen identifiziert, die sich in mindestens zwei Genomen fanden. 23 gehäuft aufgetretene

Mutationen wurden in neun funktionelle molekulare Klassen (Tabelle 1) eingeteilt und repräsentieren sogenannte Treiber-Mutationen, die als besonders kritisch für die Entstehung der Erkrankung erachtet werden. Über 99% der Proben enthielten mindestens eine Treibermutation, die sich einer der funktionellen Klassen zuordnen ließ (8). Dies veranschaulicht die ausgeprägte genetische Heterogenität der Erkrankung. Diese Erläuterung zum neuen Verständnis der Pathophysiologie wird hier aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt, spielt jedoch in Bezug auf die wissenschaftliche Fragestellung dieser Arbeit keine Rolle.

**Tabelle 1 – funktionelle molekulare Klassen (8)**

Funktionelle Klasse	Häufigkeit
Transkriptionsfaktor-Fusionen	18%
Nucleophosmin1 (NPM1)	27%
Tumorsuppressorgene	16%
DNA-Methylierung	44%
Aktivierte Signaltransduktionsgene	59%
Chromatin modifizierende Gene	30%
Myeloische Transkriptionsfaktoren	22%
Cohesin-Komplex Gene	13%
Spliceosome-Komplex Gene	14%

### 1.1.5 Diagnostik

Um die sichere Diagnose AML stellen zu können ist der Nachweis von über 20% myeloischer Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark gefordert. Als Basisdiagnostik gelten, neben der Erhebung einer fundierten Anamnese sowie eines körperlichen Untersuchungsbefundes, die Analyse des peripheren Blutes und Knochenmarks mittels Zytologie und Zytochemie. Diese Untersuchungen erlauben in den meisten Fällen eine sichere Zuordnung der blastären Zellen zur myeloischen Zellreihe. Ergänzend identifiziert die Durchflusszytometrie charakteristische Oberflächenmerkmale bestimmter hämatopoetischer Entwicklungsstufen und erstellt dadurch ein Antigenprofil der leukämischen Zellpopulation, das einerseits weitere diagnostische Sicherheit in der Zuordnung zum myeloischen Ursprung gibt und andererseits als Remissionskontrolle unter Therapie dienen kann. Darüber hinaus geht es in weiteren diagnostischen Schritten darum, die Erkrankung möglichst genau genetisch zu definieren. In Abhängigkeit bestimmter genetischer Veränderungen erfolgt eine Einordnung in Risikoklassen (vgl. Kapitel 1.1.6), die in Zusammenschau mit Alter und Komorbiditäten die Grundlage für die Therapieentscheidung legt. Die Erfassung der vorliegenden genetischen Veränderungen des leukämisch transformierten Klon (oder mehrerer Subklone) auf chromosomaler Ebene erfolgt zunächst mit den Methoden der Zytogenetik. Die Chromosomenanalyse mit Anfertigen des Karyogramms stellt die Basisdiagnostik zur Detektion der folgenden Veränderungen dar. Strukturelle



Chromosomenaberrationen werden in balanciert und unbalanciert unterteilt. Durch Verlust (Deletion) von Chromosomen-Bestandteilen verändert sich die Gesamtheit der genetischen Information, dies wird als unbalancierte Aberration bezeichnet. Bei balancierten Aberrationen werden Chromosomen-Buchstücke lediglich umgelagert (Translokation) oder gegeneinander verdreht (Inversion), so bleibt das genetische Material vollständig. Als numerische Chromosomenaberrationen werden Veränderungen bezeichnet die mit dem Verlust oder Hinzugewinn ganzer Chromosomen (Monosomie, Trisomie) einhergehen. Neben der klassischen Chromosomenanalyse kommt zur Detektion kleinerer Veränderungen die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs-Technik (FISH) zum Einsatz. An Fluoreszenz-Farbstoff gekoppelte DNA-Sonden detektieren hierbei DNA-Sequenzen spezifischer chromosomaler Aberrationen und tragen somit in höherer Auflösung zur Entschlüsselung des leukämie-assoziierten Karyotyps bei. Ein komplex aberranter Karyotyp liegt bei Nachweis von drei oder mehr chromosomaler Veränderungen vor, ist mit einer schlechten Prognose assoziiert und tritt in bis zu 10% der Fälle auf (9). Eine Vielzahl zytogenetischer Veränderungen wurden bislang detektiert, einige treten gehäuft auf und sind so spezifisch für die Erkrankung, dass bei Nachweis der entsprechenden Mutation der geforderte quantitative Nachweis von >20% Blasten entfällt. In etwa 40-50% der Fälle sind mit oben genannten Methoden keinerlei Aberrationen nachzuweisen (10). Es handelt sich dabei um zytogenetisch normale Erkrankungen (cytogenetically normal AML, CN-AML). Zur weiteren genetischen Charakterisierung der Erkrankung, bietet die molekulargenetische Diagnostik die Möglichkeit Aberrationen auf Gen-Ebene zu detektieren. Wie oben bereits erläutert, wurden unzählige molekulargenetische Veränderungen beschrieben. Wenige gehäuft auftretende Mutationen haben aufgrund Ihrer prognostischen Relevanz bereits Einzug in die Basisdiagnostik gefunden. Die klinische Bedeutung vieler anderer Mutationen ist jedoch weiterhin unklar und Gegenstand intensiver Forschung. Dies bedingt ein hohes Maß an Dynamik und stetiger Erweiterungen der Empfehlungen zur Testung bestimmter Genmutationen im klinischen Alltag. Aktuell besteht die Empfehlung, folgende Genmutationen im standardmäßig zu untersuchen: NPM1, CEBPA, RUNX1, TP53, ASXL1 und FLT3 (11). Beim FLT3-Gen wird weiterhin zwischen einer Mutation der Tyrosin-Kinase-Domäne (FLT3-TKD) sowie einer internen Tandem-Duplikation (FLT3-ITD) unterschieden. Die FLT3-ITD-Mutationslast hat in bestimmten Konstellationen prognostische Bedeutung und wird daher als „*mutant-to-wildtype-allelic-ratio*“ mit „*low*“ ( $\text{FLT3-ITD}^{\text{low}} = \text{ratio} < 0,5$ ) oder „*high*“ ( $\text{FLT3-ITD}^{\text{high}} = \text{ratio} \geq 0,5$ ) angegeben (12).

### 1.1.6 Klassifikation

Anhand oben genannter diagnostischer Methoden ließen sich in der Vergangenheit diverse genetische Aberrationen identifizieren, die im breiten Mutationsrepertoire der AML wiederholt auftreten und somit charakteristisch für die Erkrankung sind. Die Bedeutung der meisten Mutationen für die klinische

Routine bleibt weiter unklar. Untersuchungen haben jedoch einige wiederkehrende genetische Veränderungen, deren Vorliegen nachweislich Einfluss auf die Prognose hat, identifiziert. Die aktuell gültige WHO-Klassifikation trägt mit Erweiterung der Subgruppe „Acute Myeloid Leukemia with recurrent genetic aberrations“ dieser Erkenntnis Rechnung und unterstreicht dadurch die zunehmende Bedeutung der genetischen Diagnostik. Innerhalb oben genannter Subgruppe definieren zyto- und molekulargenetische Veränderungen eigenständige Entitäten. Daneben bestehen weitere Subgruppen die auf Basis von klinischen, zytologischen und immunphänotypischen Charakteristika definiert werden (Tabelle 2) (6, 11).

Die auf zytomorphologischen und zytochemischen Kriterien beruhende FAB-Klassifikation (French-American-British-Classification) von 1976 ist innerhalb der WHO-Subgruppe AML-NOS integriert (13, 14). Sofern jedoch Kenntnis über den NPM1- oder CEBPA-Mutationsstatus besteht, scheint die die FAB-Klassifikation keine prognostische Bedeutung zu haben (15). Sie hat somit zu Gunsten der genetischen Klassifikationen an Bedeutung verloren und ist hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Mit der Klassifikation des European-Leukemia-Networks (ELN) von 2010 wurde ein weiteres Klassifikationselement eingeführt, das nur anhand von vorliegenden zytogenetischen und molekulargenetischen Charakteristika eine Einordnung in verschiedene Prognose-relevante Risikoklassen erlaubt (16). Die Klassifikation beinhaltete ursprünglich zwei intermediäre Risikoklassen, die in der Revision von 2017 aufgrund gleicher prognostischer Wertigkeit zu einer zusammengefasst wurden. Die Einordnung in eine der drei Risikoklassen favorable, intermediate und adverse bietet einerseits eine bessere wissenschaftliche Vergleichbarkeit genetischer Veränderungen sowie andererseits ein wertvolles klinisches Instrument zur Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung (Tabelle 3) (11).

**Tabelle 2 – WHO-Klassifikation der AML und verwandter Neoplasien (6)**


---

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

---

**AML with recurrent genetic abnormalities**

- AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
- AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
- APL with PML-RARA
- AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
- AML with t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
- AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
- AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
- Provisional entity: AML with BCR-ABL1
- AML with mutated NPM1
- AML with biallelic mutations of CEBPA
- Provisional entity: AML with mutated RUNX1

**AML with myelodysplasia-related changes**

**Therapy-related myeloid neoplasms**

**AML, not otherwise specified (NOS)**

- AML with minimal differentiation
- AML without maturation
- AML with maturation
- Acute myelomonocytic leukemia
- Acute monoblastic/monocytic leukemia
- Pure erythroid leukemia
- Acute megakaryoblastic leukemia
- Acute basophilic leukemia
- Acute panmyelosis with myelofibrosis

**Myeloid sarcoma**

**Myeloid proliferations related to Down syndrome**

- Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
- Myeloid leukemia associated with Down syndrome

**Tabelle 3 – ELN-Klassifikation 2017 (11)**

Risk category	Genetic abnormality
<b>Favorable</b>	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD <sup>low</sup> Biallelic mutated CEBPA
<b>Intermediate</b>	Mutated NPM1 and FLT3-ITD <sup>high</sup> Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD <sup>low</sup> (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
<b>Adverse</b>	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, monosomal karyotype Wild-type NPM1 and FLT3-ITD <sup>high</sup> Mutated RUNX1 Mutated ASXL1 Mutated TP53

### 1.1.7 Therapieprinzipien

Die Grundpfeiler einer kurativ intendierten Primärtherapie der AML bestehen aus einer Induktionstherapie, die am Beginn der Behandlung steht und das Ziel verfolgt, innerhalb von einem bis zwei Zyklen Chemotherapie eine komplette Remission zu erzielen. Die sogenannte Postremissionstherapie folgt als zweiter Bestandteil des Therapiekonzeptes und beinhaltet entweder eine konsolidierende intensive Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation (vgl. unter 1.2). Die Standard Induktions-Chemotherapie nach dem „7+3“ –Schema besteht aus einer kontinuierlichen Infusion von Cytarabin über einen Zeitraum von sieben Tagen und wird mit kürzeren Gaben von Daunorubicin (ersatzweise Idarubicin oder Mitoxantron) an drei Tagen kombiniert. Patienten über 60 Jahre mit sAML oder AML mit Myelodysplasia-Related-Changes (AML-MRC) erhalten anstelle der klassischen Induktionstherapie die Substanz CPX-351, eine fixe Kombination liposomomalen Cytarabins und Daunorubicins (17). Für ältere (>75 Jahre) oder unfitte Patienten steht die Kombinationstherapie aus dem bcl-2-Inhibitor Venetoclax mit der hypomethylierenden Substanz Azacytidin zur Verfügung (18). Wird spätestens nach zwei Zyklen Induktionstherapie eine komplette Remission erreicht (< 5% Blasten im Knochenmark), erfolgt in Abhängigkeit von genetischen und klinischen Risikofaktoren, wie Alter, Komorbiditäten sowie initiales Ansprechen auf den ersten Zyklus der Induktions-Therapie, eine Risikostratifizierung, die letztlich über die Wahl der post-Remissionstherapie entscheidet. Die Auswahl der post-Remissionstherapie wird auf dieser Grundlage

individuell abgewogen. Gewöhnlich erhalten jüngere Patienten mit einem biologischen Alter bis zu 65 Jahren und niedrigem genetischen Risiko nach der ELN-Klassifikation mehrere intensive Therapiezyklen mit Hochdosis-Cytarabin. Die Langzeit-Remissionsraten liegen für dieses Patientenkollektiv bei etwa 44% (19). Für ältere Patienten mit geringen genetischem Risiko und Komorbiditäten wird nach Dosisreduktion das gleiche Therapieprinzip angewendet, jedoch mit deutlich geringeren Langzeitremissions- und -überlebensraten (20). Patienten deren leukämischer Klon das Oberflächenantigen CD33 tragen, erhalten zusätzlich zur Induktions- und Konsolidierungs-Chemotherapie das CD33-Antikörper-Konjugat Gemtuzumab Ozogamicin (GO)(21, 22), bei Vorliegen einer FLT3-Mutation, wird entsprechend der Multikinase-Inhibitor Midostaurin kombiniert (23).

Eine besondere Stellung nehmen Patienten der günstigen Risikokategorie mit einer NPM1- und einer FLT3-ITD<sup>low</sup>-Mutation ein. Die Wahl der Postremissionspatienten wird hierbei von der NPM1-Mutationslast nach der Induktionstherapie abhängig gemacht. Liegt eine intermediäre oder ungünstige ELN-Risikokategorie vor, wird, aufgrund des bei Anwendung einer konventionellen Chemotherapie deutlich erhöhten Rezidivrisikos, ebenfalls primär eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation angestrebt.

Wird nach der Induktionstherapie keine komplette Remission erreicht, spricht man von primären Induktionsversagen bzw. primär refraktärer Erkrankung. Bei diesen Patienten, sowie bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung, kommt als kurativ intendierte Therapieoption nur die allogene Stammzelltransplantation in Betracht. Für ältere Patienten mit einem biologischen Alter >60-65 Jahren gelten bei geringen Komorbiditäten die gleichen Therapieprinzipien. Für unfitte ältere Patienten stehen mit hypomethylierenden Agenzien, low-dose-Cytarabin und Best-supportive-care lediglich rein palliative Therapiekonzepte zur Verfügung.

Oben genannte Therapiekonzepte gelten nicht für die akute Promyelozytenleukämie (APL), die, aufgrund ihrer biologischen Charakteristika gesondert betrachtet und therapiert werden muss, dabei jedoch mit einer günstigen Prognose einhergeht. Die APL spielt im Zusammenhang mit dieser Arbeit keine Rolle und wird daher nicht näher erörtert.

### **1.1.8 Hoch-Risiko AML und Prognose**

Bedingt durch die starke biologische Heterogenität der Erkrankung sowie der zunehmenden Individualisierung der Therapie ist eine übergreifende Aussage zur Prognose schwierig. Im Einzelfall hängt diese von einer Reihe an relevanten Faktoren ab, vor allem von der genetischen Risikokonstellation sowie des Alters des Patienten. Von prognostischer Relevanz ist darüber hinaus der Remissionsstatus nach Induktionstherapie, das Vorliegen relevanter Komorbiditäten, sowie der LDH-

Wert und die Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Beispielsweise beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate der 30- bis 44-Jährigen etwa 60%, die der 70- bis 74-Jährigen lediglich 13% (ausgenommen APL) (24). Nach Daten des US-amerikanischen Krebsregisters lag die 5-Jahres-Überlebensrate aller Akuten myeloischen Leukämien im Zeitraum 2008-2014 bei 27,4% (1).

Einige Subgruppen der AML sind mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert und werden daher als Hoch-Risiko-AML (hr-AML) bezeichnet. Dazu zählen neben Erkrankungen, die in die ELN-Risikokategorie „adverse“ fallen, auch sekundäre (inkl. therapie-assoziierte), primär therapierefraktäre und rezidierte Erkrankungen (25, 26). Für diese Patienten steht als einziger kurativer Therapieansatz die allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung.

Chromosomale oder molekulargenetische Veränderungen, die in der Gruppe „adverse“ der ELN-Klassifikation aufgeführt sind (Tabelle 3), stellen einen prognostisch ungünstigen Faktor dar (11). In dieser Kategorie findet sich beispielsweise der monosomale Karyotyp (MK), definiert als autosomale Monosomie zweier Chromosomen oder autosomale Monosomie eines Chromosoms gepaart mit anderen strukturellen zytogenetischen Aberrationen (27). Die Langzeitüberlebensraten sind für diese Gruppe ohne konsolidierende Stammzelltransplantation besonders verheerend. Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten zwischen 15 und 60 Jahren lag in einer retrospektiven Subgruppenanalyse dreier großer Phase-III-Studien nach fünf Jahren bei 9% (28). Auf molekulargenetischer Ebene ist bei Patienten zwischen 16 und 60 Jahren die interne Tandemduplikation im FLT-3-Gen (FLT3-ITD) die häufigste Mutation mit prognostisch negativer Wertigkeit und tritt in circa 27% der Fälle auf (29). Die Prognose dieser Patienten hängt darüber hinaus vom Verhältnis des mutierten Allels zum Wildtyp-Allel ab. Eine Mutante-zu-Wildtyp-Ratio von  $\geq 0,5$  geht bei Abwesenheit einer Nucleophosmin-1-Mutation (NPM-1) mit deutlich kürzerem Gesamtüberleben sowie höheren Rezidivraten einher (30, 31).

Bis zu 35% aller AML-Erkrankungen entstehen als Folge der leukämischen Transformation einer zuvor bekannten hämatologischen Neoplasie (engl. antecedent hematological disease, AHD-AML) oder werden durch zytotoxische Effekte vorausgegangener antineoplastischer Therapien zur Behandlung anderer maligner Erkrankungen (engl. therapy-related, t-AML) verursacht. Im Vergleich zu de-novo Erkrankungen findet man bei diesen sekundären Erkrankungen ein im Median deutlich älteres Patientenkollektiv das häufiger vorbestehende Organdysfunktionen aufweist und daher seltener intensiv behandelt werden kann. Darüber hinaus finden sich häufiger genetische Veränderungen, wie eine Monosomie 5 oder 7, ein komplex aberranter Karyotyp oder eine TP53-Mutation auf, die bekanntermaßen mit einer geringeren Chemosensitivität assoziiert sind (32). Sekundäre Erkrankungen zeigen daher im Vergleich zu de-novo Erkrankungen erwartungsgemäß unterlegene Remissions-, Rezidiv- sowie Gesamtüberlebensraten. In einer großen retrospektiven Datenanalyse des

schwedischen Akute Leukämie Registers (Swedish Acute Leukemia Registry) werden die Ansprechraten für AHD-AML, t-AML und de-novo AML mit 39%, 54% und 72% angegeben. Das mediane Überleben lag bei den unter 55-jährigen Patienten entsprechend bei 7, 14 und 158 Monaten (33).

Das Erreichen einer kompletten Remission nach Induktionstherapie stellt einen wesentlichen unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patienten dar (34). In bis zu 40% der neu diagnostizierten Fälle lässt sich jedoch nach einem bzw. zwei Zyklen Induktionstherapie keine komplette Remission (CR) erreichen. Für diese primär therapierefraktären Fälle existieren keine etablierten Standardtherapien und ein Studieneinschluss sollte immer erwogen werden. In dieser Situation erprobte Salvage-Therapieschemata wie IDAC, FLAG-IDA oder MEC enthalten in der Regel hochdosiertes Cytarabin (> 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) und sind aufgrund ihrer hohen Intensität jüngeren bzw. fitten Patienten vorbehalten. In Abhängigkeit des gewählten Salvage-Protokolls können immerhin CR-Raten bis zu 55% erzielt werden(11). Eine langanhaltende und stabile Remission wird jedoch ohne folgende allogene Stammzelltransplantation nur selten erreicht. Die 3-Jahres Überlebenschance rangiert dann zwischen 8-18% (35).

Die Prognose von Rezidiven hängt maßgeblich von der Dauer des Rezidiv-freien Intervall und dem genetischem Risikoprofil ab. Darüber hinaus beeinflusst das Alter sowie vorausgegangene Stammzelltransplantationen die Prognose entscheidend (36). Wie bei den primär refraktären Erkrankungen gibt es auch im Rezidiv kein standardisiertes Vorgehen. Bei HSCT-naiven Patienten erreichen die intensiven Salvage-Protokolle FLAG-IDA und MEC CR-Raten von 40-65% (37). Ohne konsolidierende allogene Stammzelltransplantation in zweiter CR (CR2) lag die 5-Jahres-Überlebensrate in einer großen retrospektiven Studie (38) bei 16%. Für Patienten, die nach einem Rezidiv aufgrund ihres Alters oder Komorbiditäten nicht intensiv behandelt werden können, ist die Prognose besonders schlecht. Als therapeutische Optionen bleiben hypomethylierende Substanzen (Decitabine/Azacitidin) als Monotherapie oder in Kombination mit Venetoclax(18), niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) oder Best Supportive Care (BSC). Decitabine induzierte in einer größeren retrospektiven Studie bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären Erkrankungen eine CR-Rate von 15,7%, die mediane Überlebenszeit betrug 177 Tage (39).

## 1.2 Allogene Stammzelltransplantation

### 1.2.1 Grundlagen

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt eine hoch-komplexe, potenziell kurative Therapieform dar, die bei zahlreichen malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen zur Anwendung kommt und zusätzlich zur eigentlichen Transplantation eine intensive Vor- und Nachbehandlung des Patienten erfordert. Nach der Übertragung hämatopoetischer Stammzellen eines Spenderorganismus auf einen Empfängerorganismus ist die erfolgreiche Etablierung der Spenderhämatopoese mit konsekutiver Ausbildung eines funktionell intakten zellulären Immunsystems primäres Ziel der Behandlung. Um eine Abstoßung der übertragenen Stammzellen zu verhindern und die Voraussetzung für das erfolgreiche Anwachsen der Spenderhämatopoese zu schaffen, ist eine zytostatische und immunsuppressive Vor- und Nachbehandlung des Empfängers notwendig. Während bei nicht malignen hämatologischen Grunderkrankungen der „Ersatz“ der defekten Hämatopoese im Vordergrund steht, liegt bei den malignen Erkrankungen das Hauptaugenmerk auf der Eradikation der neoplastischen Zellen. Der primäre antineoplastische Effekt entsteht dabei durch den direkten zytotoxischen Effekt der intensiven, potenziell myeloablativen, Konditionierungstherapie, zumeist bestehend aus Chemo- und/oder Strahlentherapie. Der sekundäre antineoplastische Effekt, auf dem sich das kurative Potential der Transplantation begründet, beruht auf der als *Graft-versus-Leukemia*- (GVL-) Effekt bezeichneten, direkt zytotoxischen Alloreaktion der mit dem Transplantat übertragenen T-Zellen gegenüber den Tumorzellen (40).

### 1.2.2 Komplikationen

Neben der hohen antineoplastischen Effektivität beinhaltet diese Therapiemodalität erhebliche transplantations-assoziierten Risiken mit möglichen letalen Folgen, die unter dem Begriff transplant-related-morbidity, bzw. mortality (TRM) zusammengefasst werden. Die hohe Organtoxizität intensiver Konditionierungstherapie stellt eine wesentliche Ursache der TRM dar. Dabei unterscheidet man direkte, zu Endorganschäden führende toxische Effekte von sekundär auftretenden lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen im Rahmen der lang andauernden Phase der Aplasie, der hämatopoetischen Immun-Rekonstitution und medikamentösen Immunsuppression. Die prophylaktische Gabe von antimikrobiell wirkenden Substanzen soll das Auftreten schwerer Infektionen verhindern. Als frühe toxische Komplikation antineoplastisch wirksamer Substanzen bzw. ionisierender Strahlung, ist das Sinusoidale Obstruktionssyndrom der Leber zu nennen. Aufgrund eines Endothelschadens kleiner Lebergefäße kommt es hierbei zum klassischen Symptomkomplex aus



Ödemen, schmerzhafter Hepatomegalie und Ikterus sowie Thrombozytopenie (41). Als toxische Spätkomplikationen sind in erster Linie Sekundärneoplasien zu nennen (42).

Richtet sich oben genannte zytotoxische Immunreaktion übertragener T-Zellen nicht gegen Tumorzellen, sondern gegen gesunde Organe des Empfängers wird das als *Graft-versus-Host*-Erkrankung bezeichnet (GVHD). Diese lässt sich abhängig vom klinischen Erscheinungsbild in unterschiedliche Kategorien einteilen. Die akute Form der GVHD (aGVHD) tritt bei etwa 40% der Patienten auf und entspricht der direkt zytotoxischen Wirkung übertragener alloreaktiver T-Zellen auf Haut, Leber und Darm. Die klassische Form der aGVHD tritt innerhalb der ersten 100 Tage (d+100) nach allogener SZT auf. Daneben existieren insbesondere nach intensitätsreduzierten Konditionierungstherapien (Reduced-Intensity-Conditioning, RIC) mit oder ohne additive Gabe von selektionierten Spenderlymphozyten (Donorlymphozyten-Infusion, DLI) jedoch auch Formen die als „late-onset“, persistierend oder rezidivierend bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um Ausprägungen der klassischen aGVHD die nach d+100 auftreten oder darüber hinaus bestehen bleiben (43). HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger sowie die Verwendung von Ganzkörperbestrahlungen (Total-Body-Irradiation, TBI) in Rahmen der Konditionierungstherapie sind stark mit dem Auftreten einer moderaten bis schweren aGVHD assoziiert (44). Die Klassifikation der aGVHD erfolgt weiterhin nach der bereits 1973 von Glucksberg et al. vorgeschlagenem Kategorisierung in jeweils vier definierte Schweregrade je betroffenem Organ und schließlich Zusammenfassung dieser in eine Gesamtgraduierung (Grad I-IV) (45). Die chronische GVHD (cGVHD) setzt in der Regel zu einem späteren Zeitpunkt ein (frühestens 100 Tage nach SZT), betrifft circa 50% der Patienten, und kann sich im Gegensatz zur akuten Verlaufsform grundsätzlich an jedem Organ manifestieren. Insbesondere Haut, Mundschleimhaut, Gelenkstrukturen, Lunge, Leber und Gastrointestinaltrakt sind betroffen. Die Erkrankung ist Ausdruck einer gestörten Immuntoleranz des übertragenen Immunsystems gegenüber dem Empfänger und wird sowohl über auto- bzw. alloreaktive T- als auch B-Zellen vermittelt (46). Der Schweregrad des betroffenen Organs wird anhand eines Scoring-Systems von null bis drei bewertet. Der Gesamtgrad (mild, moderat, schwer) der cGVHD ergibt sich aus Anzahl und Schweregrad betroffener Organe (47). Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGVHD sind vor allem eine vorausgegangene Episode einer aGVHD, HLA-Disparität, höheres Spenderalter, weibliche Spenderin für männlichen Empfänger, TBI und die Verwendung von peripher apharesierten Stammzellpräparaten. Neben den genannten Varianten der GVHD existieren sogenannte Overlap-Syndrome die Mischformen beschreiben bei denen Symptome der akuten als auch der chronischen Verlaufsform auftreten. Für alle Verlaufsformen sind in der Erstlinie Steroide die Therapie der Wahl.

### **1.2.3 Remissionskontrolle und Bestimmung des Chimärismus**

In der Regel erfolgt 28 Tage nach erfolgter Transplantation eine Untersuchung des Empfänger-Knochenmarks mittels Zytologie, Durchflusszytometrie und Zyto- bzw. Molekulargenetik. Neben der Remissionskontrolle bei malignen Grunderkrankungen dienen diese Untersuchungen unter anderem der Bestimmung des Chimärismus, also des prozentualen Spenderanteils an der Hämatopoese. Der Begriff „Chimäre“ entstammt der griechischen Mythologie und beschreibt ein Mischwesen, das sich aus Teilen mehrerer Organismen zusammensetzt. In der Transplantationsmedizin bezeichnet der Begriff einen Organismus, der von unterschiedlichen Zygoten abstammende Zellen beherbergt. Sofern im Knochenmark und/oder peripherem Blut des Empfängerorganismus keine Empfängerzellen mehr nachweisbar sind und sich die Spenderhämatopoese vollständig etabliert hat, spricht man von einem vollständigen Chimärismus. Lassen sich sowohl Zellen der Spender- als auch Empfängerhämatopoese nachweisen handelt es sich um einen gemischten Chimärismus. Ein gemischter Chimärismus zeigt in der Regel die Koexistenz zweier hämatopoetischer Systeme an, kann jedoch, zusammen mit anderen klinischen Befunden bereits früh einen Hinweis auf ein drohendes Transplantatversagen bzw. Rezidiv geben.

Die Bestimmung des Chimärismus erfolgt mit molekularbiologischen Methoden die auf der PCR-basierten Analyse von sogenannten „Short-Tandem-Repeats“ (STR) basieren und das genaue Verhältnis von Spender- und Empfänger-Hämatopoese abbilden können.

### **1.2.4 Konditionierungstherapie**

Vor der Übertragung allogener hämatopoetischer Stammzellen ist eine vorbereitende Therapie des Empfängers notwendig. Diese sogenannte Konditionierungstherapie beinhaltet dabei zwei wesentliche funktionelle Bestandteile. Um das Risiko einer Transplantatabstoßung sowie einer GVHD zu minimieren ist zunächst eine starke immunsuppressive Komponente erforderlich. Durch Anwendung stark immunsuppressiv wirkender Substanzen oder Maßnahmen wie Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Fludarabin (Flu) oder auch der Ganzkörperbestrahlung (engl. Total Body Irradiation, TBI) werden im Empfängerorganismus die biologischen Voraussetzungen für die Ansiedlung und Expansion der übertragenen Blutstammzellen im Knochenmark sowie deren weitere Entwicklung zu intakten Effektorzellen des hämatopoetischen Systems geschaffen.

Bei malignen Erkrankungen dient der hochdosierte Einsatz von Zytostatika bzw. TBI darüber hinaus dem Zweck einen möglichst starken und anhaltenden antineoplastischen Effekt zu erzielen und damit das Rezidivrisiko zu verringern. Abhängig von dem zu erwartenden Effekt der eingesetzten Zytostatika bzw. TBI auf die Empfängerhämatopoese werden Konditionierungsprotokolle in myeloablativ (engl.

Myeloablative Conditioning, MAC), intensitäts-reduziert und nicht-myeloablative eingeteilt. Ein Konditionierungsprotokoll wird als myeloablative bezeichnet, wenn die Verabreichung desselben in der Mehrzahl der Patienten zu einer irreversiblen hämatopoetischen Aplasie führt, die in jedem Fall Stammzell-Support erfordert. Nicht-myeloablative Protokolle erzeugen dementsprechend geringe Zytopenien mit der Möglichkeit einer spontanen autologen hämatopoetischen Rekonstitution unabhängig von einer folgenden Stammzellgabe. Auf Intensitäts-reduzierte Konditionierungstherapien sollte trotz potenziell reversibler Zytopenie von variabler Dauer eine Stammzell-Gabe folgen. Sie liegen mit ihrer Intensität somit zwischen den Kategorien myeloablative und nicht-myeloablative (48).

Die Intensität der Therapie kann auf Kosten der Toxizität dabei bis zu einer myeloablative Dosis gesteigert werden, da die hämatopoetische Regeneration erst durch die nachfolgend übertragenen Spender-Stammzellen erfolgt. Die Annahme, dass die komplette Eradikation der gesamten Empfängerhämatopoese, im Sinne eines „Platz Schaffens“, unabdingbar für das Anwachsen der Spenderhämatopoese sei, wurde verlassen. Vielmehr ist das Ausmaß der mit der Konditionierung erzeugten Immunsuppression essenziell für die erfolgreiche Rekonstitution der Spenderhämatopoese.

Zu Beginn des Einzugs der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation in die klinische Anwendung wurden überwiegend myeloablative Konditionierungstherapien wie die Kombination aus hochdosiertem Cyclophosphamid (2x60 mg/kg) und 12 Gy TBI angewendet. Der Einsatz dieser intensiven Protokolle war jedoch aufgrund der zu erwartenden höhergradigen Organtoxizitäten auf jüngere Patienten beschränkt. Um die Therapieform auch älteren und unfitteren Patienten zugänglich zu machen, wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Konditionierungsschemata mit reduzierter Intensität entwickelt. Das sogenannte „Seattle-Protokoll“ war eines der ersten nicht-myeloablative Therapieschemata und kombinierte eine Konditionierung aus lediglich 2 Gy TBI mit der post-transplant Immunsuppression durch Mycophenolat-Mofetil (MMF) und dem Calcineurin-Inhibitor Cyclosporin-A (CSA) (49). Aufgrund einer hohen Rate von Transplantatabstoßungen wurde dieses Protokoll rasch weiterentwickelt und um Fludarabin (3x 30mg/m<sup>2</sup>) ergänzt (50). Zwischen myeloablative und nicht-myeloablative Intensitäten ordnen sich klassische RIC-Protokolle wie die Kombinationstherapien aus Fludarabin/Melphalan (MEL) (FLU: 120 bis 180 mg/m<sup>2</sup>; MEL: ≤ 150 mg/m<sup>2</sup>) oder Fludarabin/Busulfan (BU) (FLU: 120 bis 180 mg/m<sup>2</sup>; BU: ≤ 8 mg/kg po oder 6.4 mg/kg intravenös) ein. Die Bandbreite der Intensitäten von RIC-Schemata ist groß und erfordert eine individuelle Abstimmung anhand klinischer Faktoren wie Remissionsstatus vor Konditionierungsbeginn, Komorbiditäten und Alter des Patienten. Prinzipiell geht eine verringerte Intensität mit einer verringerten Transplantations-assoziierten Mortalität sowie einem erhöhten Rezidiv-Risiko einher (51).

### 1.2.5 Sequenzielle Konditionierung

Allogene Stammzelltransplantationen bei Patienten mit Hoch-Risiko-MDS oder -AML bargen noch in den vergangenen Jahrzehnten ein hohes Therapie-assoziiertes sowie Rezidiv-Risiko. Insbesondere bei älteren Patienten gingen klassische Konditionierungsprotokolle mit hohen Toxizitäten und dementsprechend erhöhten Mortalitätsraten einher (52, 53). Die Anwendung Dosis-reduzierter Therapiekonzepte bei fortgeschrittener Erkrankung zeigten bei mutmaßlich unzureichender antileukämischer Wirkung enttäuschende Ergebnisse (54). Dieser Umstand führte zur Entwicklung des Konzepts der sequenziellen Konditionierung. Diese Therapieform beinhaltet neben einer dosis-reduzierten Konditionierungstherapie eine zusätzlich vorgeschaltete zytoreduktive Chemotherapie. Die Konditionierungstherapie wird somit in zwei funktionell unterschiedliche Komponente aufgespalten und führt aufgrund der Entzerrung der Intensität zu einer verminderten Therapie-assoziierten Toxizität bei erhaltener antileukämischer Aktivität. Das erste sequenzielle Therapiekonzept wurde im Jahr 2005 für Hoch-Risiko-MDS und –AML publiziert und als FLAMSA-RIC bezeichnet (55).

In der Originalpublikation besteht die erste Komponente hierbei aus dem sogenannten FLAMSA-Regime (Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>, Hochdosis-Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup>, Amsacrine 100 mg/m<sup>2</sup>) und dient zur Reduktion der verbliebenen Tumorzellmasse. Nach einer dreitägigen Therapiepause folgt die eigentliche Konditionierungstherapie als Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie mit Cyclophosphamid (60 mg/m<sup>2</sup>) und Ganzkörperbestrahlung (4 Gy TBI). Dieser Teil des Konzeptes wird im Gegensatz zu klassischen Konditionierungen dosisreduziert verabreicht (4 statt 12 Gy TBI). Ersatzweise kann hier Busulfan (8 x 0,8 mg/kg) eingesetzt werden. Erfolgt die Transplantation vom HLA-identischen Familienspender wird auch die Cyclophosphamid-Dosis auf 40 mg/m<sup>2</sup> reduziert (siehe Tabelle 4). Daraus ergibt sich die Bezeichnung FLAMSA-RIC.

Die GVHD-Prophylaxe besteht aus der Verabreichung von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Cyclosporin A (CyA) und Mycophenolat-Mofetil (MMF) nach unten aufgeführtem Schema. Ohne Nachweis einer GVHD erfolgt ab Tag +50 die schrittweise Reduktion der Immunsuppression. Zur Verstärkung des GVL-Effektes werden bei Abwesenheit von Kontraindikationen (Infekt, GVHD, medikamentöse Immunsuppression) ab Tag +120 drei prophylaktische Transfusionen mit Spenderlymphozyten (DLI) in aufsteigender Dosierung verabreicht.

**Tabelle 4 - FLAMSA-RIC Therapieschema (55)**

Zeitpunkt	Therapie
<b>Tag -12 bis -9</b>	Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> Cytarabin 2 g/m <sup>2</sup> Amsacrine 100 mg/m <sup>2</sup>
<b>Tag -8 bis -6</b>	Pause
<b>Tag -5</b>	Ganzkörperbestrahlung (TBI) 4 Gy
<b>Tag -4 bis -3</b>	Cyclophosphamid 40/60 mg/kg ATG 10/20 mg/kg
<b>Tag -2</b>	ATG 10/20 mg/kg
<b>Tag -1</b>	Beginn Cylosporin A
<b>Tag 0</b>	Stammzelltransplantation Beginn Mycophenolat-Mofetil (MMF)
<b>Tag +50</b>	Absetzen von MMF
<b>Tag+60</b>	Beginn Reduktion Cyclosporin A
<b>Tag +90</b>	Absetzen von Cyclosporin A
<b>Tag +120</b>	Erste Gabe prophylaktische DLI Insgesamt drei Gaben prophylaktische DLI

Das Konzept von FLAMSA-RIC wurde in den folgenden Jahren mehrfach abgewandelt und in verschiedensten Kombinationen untersucht. Dabei wurde die vorangehende Applikation des FLAMSA-Regimes übernommen und mit verschiedenen darauffolgenden Intensitäts-reduzierten Konditionierungen kombiniert (56-61). Andere Ansätze übernahmen lediglich das grundlegende Konzept der sequenziellen Konditionierungen und verabreichten beispielsweise hochdosiert Melphalan als vorausgehende zytoreduktive Komponente gefolgt von einer durchschnittlichen Therapiepause von fünf Tagen und anschließender Applikation von Fludarabin/TBI oder Fludarabin/Treosulfan (62). Auch im Rahmen von haploidenten Transplantationen wurde das sequenzielle Therapiekonzept bei fortgeschrittenen akuten Leukämien erfolgreich eingesetzt (63).

### 1.2.6 Spenderauswahl und haploidente Transplantation

Der Auswahl des Stammzellspenders kommt bei dem Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation eine entscheidende Rolle zu. Dabei sind vor allem Oberflächenmerkmale der Leukozyten, sogenannte „Human-Leukocyte-Antigens“ (HLA), bedeutungsvoll. Diese Gene liegen fast alle auf Chromosom 6 und kodieren für Proteine des Haupthistokompatibilitätskomplexes (engl. major histocompatibility complex, MHC). Die Vererbung erfolgt blockweise als „Haplotyp“, sodass je ein Allel eines HLA-Merkmals von jeweils einem Elternteil vererbt wird. Demnach besteht unter Geschwistern mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% eine HLA-Identität.

Stimmen die HLA-Merkmale des Empfängers mit denen des Spenders überein ist von einem niedrigen Risiko einer Transplantatabstoßung auszugehen. Je stärker die Merkmale differieren, desto eher wird

das übertragene Gewebe als fremd erkannt und durch das Immunsystem des Empfängers attackiert. Daraus resultiert, dass bei Verfügbarkeit eines HLA-identen Familienspenders diese die präferierte Spender-Empfänger-Konstellation darstellt. Ein derartiger Spender steht nur für circa 30% der Patienten zur Verfügung.

Sofern kein HLA-identer Familienspender verfügbar ist, wird die Suche auf internationale Stammzelldatenbanken ausgeweitet. Entscheidend für die Fremdspenderauswahl ist auch hier der Grad der Übereinstimmung der HLA-Merkmale. Betrachtet werden jeweils beide Allele der Gene HLA-A, -B, -C, -DRB1, und -DQB1, sodass insgesamt zehn für MHC-Proteine kodierende genetische Merkmale verglichen werden. Bei Übereinstimmung aller Allele spricht man von einem vollständig HLA-kompatiblen Spender („matching“). Aus der Analyse eines amerikanischen Stammzellregisters des „National Marrow Donor Program“ (NMDP) geht hervor, dass in Abhängigkeit der ethnischen Zugehörigkeit in 16-75% der Fälle ein vollständig HLA-kompatibler Spender zur Verfügung steht (64). Nicht kompatible HL-Antigene werden durch mit dem Transplantat übertragenen alloreaktiven T-Zellen auf direkte oder indirekte Weise als fremd erkannt und führen zur Elimination der exprimierenden Zellen. Dieser Vorgang äußert sich klinisch als GVHD. Mit steigender Disparität („mismatches“) der HLA-Gene A, B, C und DRB1 zwischen Spender und Empfänger zeigt sich ein Anstieg der GVHD- und Mortalitätsrate (65). Falls kein Spender mit vollständiger HLA-Kompatibilität zur Verfügung steht, wird im Allgemeinen ein mismatch (9/10) akzeptiert. Sofern nur ein Spender mit doppeltem mismatch (8/10) zur Verfügung steht, kann bei hohem Therapiedruck, im Sinne einer klinischen Hoch-Risiko-Situation in dieser Konstellation, auch eine Transplantation in dieser Konstellation erfolgen.

Stehen mehrere gleichermaßen HLA-kompatible Spender zur Verfügung erfolgt die Spenderauswahl anhand weiterer Kriterien wie Geschlecht, Spenderalter, ABO-Kompatibilität, vorangegangene Schwangerschaften und CMV-Serostatus.

Sofern auch die Fremdspendersuche erfolglos bleibt, stehen weitere Stammzellquellen wie Nabelschnurblut (Cord Blood, CB) oder teilweise gematchte Familienspender zur Verfügung. Bei letztgenannter Form der Transplantation stimmen die HLA-Merkmale von Spender und Empfänger in einem Haplotyp, also mindestens zur Hälfte, überein. Biologische Kinder besitzen immer mindestens einen identischen Haplotyp wie die Eltern, Geschwister untereinander tragen in 50% mindestens einen identischen Haplotyp. Damit vergrößert sich der Pool an potenziellen Spendern auf den erweiterten Familienkreis. Aufgrund der hochgradigen HLA-Disparität ist jedoch bei der Übertragung eines haploidenten Transplantats mit einer ausgeprägten T-Zell-Alloreaktivität, also auch mit einem stärkeren GVH-Effekt zu rechnen. Ansätze zur Reduktion dieser Alloreaktivität beschränkten sich zunächst auf ex-vivo Methoden wie die positive bzw. negative Selektion von CD34<sup>+</sup>-Stammzellen bzw.

alloreaktiven CD3<sup>+</sup>-T- und CD19<sup>+</sup>-B-Zellen. Diese Transplantat-Manipulationen resultierten zwar in minimalen GVHD-Raten, brachten jedoch auch erhöhte Rezidiv- sowie Transplantations-assoziierte Mortalitätsraten (66, 67) mit sich. Ursächlich hierfür waren einerseits ein schwacher GVL-Effekt sowie andererseits eine protrahierte Immunrekonstitution mit konsekutiven Infektkomplikationen. Daher wurde in der Folge versucht, Transplantationsprotokolle zu entwickeln, die trotz Haplo-Disparität auf die T-Zell-Depletion des Transplantats verzichten sollten. Die Einführung der in-vivo Elimination alloreaktiver T-Zellen durch Applikation von hochdosiertem Cyclophosphamid (50 mg/kg KG) (engl. Post-Transplant Cyclophosphamide, PTCY) zum Zeitpunkt der maximalen T-Zell-Expansion im Empfängerorganismus drei bzw. vier Tage nach Transplantation (d+3/4) stellte hierbei einen Meilenstein in der haploidenten Transplantation dar (68). Durch diese Modifikation konnte die toxische Alloreaktion übertragener T-Zellen effektiv supprimiert werden, was wiederum zu beachtlichen Ergebnissen bezüglich GVHD-, Rezidiv- und Überlebensraten führte (69-71).

Dies wiederum spiegelt sich in einem seit 2005 verzeichnetem, kontinuierlichem Anstieg der durchgeführten haploidenten Transplantationen wider (72). Zahlreiche retrospektive Studien legen eine Gleichwertigkeit zwischen haploidentem Familien- und HLA-kompatiblen Fremdspender nahe (73). Dennoch fehlen in der Frage der Gleichwertigkeit der Spendertypen randomisierte prospektive Studienergebnisse, sodass HLA-identen oder kompatiblen Familien- bzw. Fremdspender, sofern verfügbar, weiterhin favorisiert werden. Durch die hohe Spenderverfügbarkeit kann die haploidente Transplantation aber in bestimmten klinischen Situationen, die ein rasches Handeln erfordern, in Erwägung gezogen werden. Vor allem bei Hoch-Risiko-AML Erkrankungen besteht häufig ein hoher Remissionsdruck, der die rasche Entwicklung eines Transplantationskonzeptes sowie dessen Umsetzung erfordert und eine zeitintensive Fremdspendersuche nicht zulässt. Haploidente Spender sind für den Großteil der Patienten vorhanden und meist schnell mobilisierbar. Für diese Erkrankungen, in der die klinische Situation keine weitere Verzögerung erlaubt, stellt die haploidente Transplantation eine wertvolle Alternative dar.

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Das Konzept der sequenziellen Konditionierungstherapie bei Hoch-Risiko-AML Patienten hat sich in den vergangenen Jahren in der HLA-gematchten Transplantation bewährt und beachtliche Ergebnisse erzielt (Vgl. Kapitel 1.2.6). Gepaart mit dem Vorteil der raschen Spenderverfügbarkeit hat diese Therapieform auch in den Bereich der haploidenten Transplantation Einzug gefunden. Eine vergleichende Analyse der Spendertypen im Kollektiv der Hoch-Risiko-AML Patienten unter Anwendung eines sequenziellen Therapiekonzeptes liegt bislang in der Literatur nicht vor. Die vorliegende Arbeit untersucht anhand eines retrospektiven *matched-pair* Vergleichs den Stellenwert der haploidenten allogenen Stammzelltransplantation nach sequenzieller Konditionierung bei Hoch-Risiko AML. Dabei sollen die Ergebnisse Grundlagen und Hilfestellung für die klinische Entscheidungsfindung bezüglich Spender- und Therapiewahl in der Hoch-Risiko-Konstellation darstellen.



## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1 Datenerhebung und Ethikvotum**

Die Analysen dieser Studie basieren ausschließlich auf der retrospektiven Auswertung von Krankenakten und Arztbriefen. Alle Patienten erteilten vor der Transplantation ihr schriftliches Einverständnis zur wissenschaftlichen Aufarbeitung ihrer Krankheitsdaten. Vor Durchführung der Analysen wurde eine irreversible Anonymisierung der Daten vorgenommen. Ein positives Votum der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde vor Beginn der Datenakquise eingeholt.

### **3.2 Einschlusskriterien und Matching**

Die Erhebung der Rohdaten erfolgte retrospektiv aus Transplantationslisten und Patientenakten von zwei deutschen Transplantationszentren (Klinikum der Universität München, Campus Großhadern und Klinikum der Universität Augsburg). Alle volljährigen Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.

- a. Gesicherte Diagnose einer Hoch-Risiko AML, definiert als primär refraktäre oder rezidierte Erkrankung, als sekundäre AML, als AML mit ungünstigen oder intermediär-hohem Risikoprofil gemäß der ELN-Risiko-Klassifikation von 2010
- b. Erste allogene Stammzelltransplantation zwischen 01. Januar 2009 und 31. Juli 2016
- c. Einsatz einer sequenziellen Konditionierungstherapie vor haploidenter oder HLA-identer bzw. gematchter allogener Stammzelltransplantation

Die Gesamtkohorte aller eingeschlossenen Patienten wurde nach unterschiedlichen Stammzellspendertypen aufgeteilt. Dabei wurde die Gruppe der SZT vom HLA-identen Familienspender mit den der HLA-kompatiblen Fremdspendern (HLA-Übereinstimmung 9/10 und 10/10) aufgrund aus der Literatur bekannten vergleichbarem Outcome nach sequenzieller Konditionierung zusammengefasst und wird im Folgenden als HLA-kompatible Kohorte bezeichnet (55). Aus der Kohorte der haploidenten SZT wurde mit der Kohorte der HLA-kompatiblen SZT möglichst gleiche Paare nach den folgenden Kriterien in absteigender Rangordnung gebildet.

- a. Remissionsstatus der Erkrankung vor allogener Stammzelltransplantation
- b. Genetische Risikokategorie gemäß den ELN-Kriterien von 2010
- c. Patientenalter  $\pm$  fünf Jahre zum Zeitpunkt der Transplantation

### 3.3 Definitionen

#### Komplette hämatologische Remission (11):

Weniger als 5% leukämische Blasten in einem repräsentativen Knochenmarksausstrich, peripheres Blutbild ohne Blastennachweis, Neutrophilenzahl  $>1000/\mu\text{l}$ , Thrombozytenzahl  $>100.000/\mu\text{l}$ , keine transfusionspflichtige Anämie.

#### Komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration (11):

Weniger als 5% leukämische Blasten in einem repräsentativen Knochenmarksausstrich, peripheres Blutbild ohne Blastennachweis, Neutrophilenzahl  $<1000/\mu\text{l}$ , Thrombozytenzahl  $<100.000/\mu\text{l}$ , transfusionspflichtige Anämie.

#### Primäres Induktionsversagen:

Keine CR oder CRi nach zwei Zyklen Standard-Induktionstherapie oder nach mindestens einem Zyklus Chemotherapie mit Hochdosis-Cytarabin.

#### Rezidiv:

Erneutes Auftreten von Blasten im peripheren Blut oder Überschreiten des Blastenanteils  $>5\%$  im Knochenmark, jede neue extramedulläre Manifestation der AML.

#### Graft-versus-Host disease (GVHD) akut (45) und chronisch (43):

Die Klassifikation der GVHD erfolgte nach Standard-Kriterien.

#### Engraftment:

Absolute Neutrophilenzahl  $>500/\mu\text{l}$  im peripheren Blut.

#### Gesamtüberleben oder Overall Survival (OS):

Zeitliches Intervall von der Transplantation bis zum Tod bzw. last-follow-up.

#### Leukämie-freies Überleben oder Leukemia-free survival (LFS):

Zeitliches Intervall von der Transplantation bis zum Rezidiv bzw. Tod in Remission oder last-follow-up in Remission.

#### GVHD-freies, Rezidiv-freies Überleben (GFRS) (74):

Zeitliches Intervall von der Transplantation bis zum Auftreten einer akuten GVHD Grad III-IV, eine systemische Therapie bedürftigen chronischen GVHD, eines Rezidivs oder Tod.

Chronische GVHD-freies, Rezidiv-freies Überleben (cGFRS) (75):

Zeitliches Intervall von der Transplantation bis zum Auftreten einer moderaten oder schweren chronischen GVHD, eines Rezidivs oder Tod.

Nicht-leukämieassoziierte Mortalität oder Non-Relapse-Mortality (NRM):

Tod ohne Hinweis auf eine aktive Leukämie.

Leukämieassoziierte Mortalität:

Tod jedweder Ursache bei Nachweis einer aktiven Leukämie.

Mögliche Aspergillose (76):

Nachweis eines positiven Aspergillus-Antigens im Serum in Verbindung mit entsprechenden klinischen Anhaltspunkten.

Wahrscheinliche Aspergillose (77):

Nachweis eines positiven Aspergillus-Antigens aus der bronchoalveolären Lavage und Nachweis typischer Veränderungen in der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) ebenfalls in Verbindung mit klinischen Anhaltspunkten.

### **3.4 Transplantations-Scores**

Für alle Patienten wurde der Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) nach Sorror (78) erhoben. Dieser bezieht eine Vielzahl von organbezogenen Parametern ein und erlaubt eine Abschätzung der nicht-leukämieassoziierten Mortalität (NRM) in Abhängigkeit der vorbestehenden Komorbiditäten. Die zeitliche Bestimmung des Scores vor der allogenen Stammzelltransplantation erlaubt eine bessere Vergleichbarkeit der zu untersuchenden Kohorten in Bezug auf relevante Komorbiditäten.

Neben dem HCT-CI wurde im Rahmen dieser Analyse zusätzlich der refined Disease Risk Index (DRI) (79) bestimmt. Dieser Index wurde zur Risikostratifizierung vor allogener Stammzelltransplantation entwickelt und bezieht die Erkrankungsart sowie den Remissions-Status ein. Der DRI diskriminiert schließlich anhand oben genannter Parameter in vier verschiedene Risikogruppen, die jeweils eine signifikant unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit zeigen. Der Index eignet sich ebenfalls zum Vergleich und Charakterisierung von verschiedenen Kohorten im Rahmen von klinischen und retrospektiven Studien.

### 3.5 Statistik

Time-to-event Outcome-Parameter wurden anhand der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Univariate Analysen für Variablen, die Outcome-Parameter beeinflussen, wurden anhand des log-rank Test durchgeführt. Die kumulativen Inzidenzen für Rezidiv und Nicht-leukämie-assoziiertes Mortalität (NRM) wurden als konkurrierenden Ereignisse betrachtet und auf Basis dieser Annahme berechnet. Ebenso wurde Tod als konkurrierendes Ereignis zu akuter und chronischer GVHD betrachtet. Die Unterschiede der zu vergleichenden Gruppen wurden mit dem Gray's-Test berechnet. Zur Berechnung wurden SPSS Version 18 und 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie R Version 3.2.3 (R Core Team 2017, R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL: <https://www.r-project.org>) verwendet.

## 4. Ergebnisse

### Patienten und Matching

Von allen Patienten, die an oben genannten Zentren transplantiert wurden, erfüllten einundvierzig Empfänger von haploidenten Stammzelltransplantaten und 166 Empfänger von HLA-gematchten Transplantaten die oben genannten Einschlusskriterien. Mithilfe der genannten Paarbildungs-Kriterien konnten 34 Paare gebildet werden, die in den Matching-Kriterien hochgradig übereinstimmen (Remissionsstatus  $p = 0,987$ ; Genetisches Risikoprofil  $p = 0,945$ ; Alter  $p = 0,87$ ). In der Gruppe der HLA-gematchten Transplantationen erhielten 25 Patienten ein HLA-kompatibles Fremdspendertransplantat (10/10  $n=21$ , 9/10  $n=4$ ) und neun Patienten ein HLA-identisches Transplantat vom Familienspender (engl. Matched Sibling Donor, MSD). Auch außerhalb der zur Paarbildung herangezogenen Kriterien zeigten sich die beiden Kohorten ausgewogen. Statistisch signifikante Missverhältnisse zwischen den Gruppen betreffen lediglich die verwendete zytoreduktive Therapie im Rahmen der sequenziellen Konditionierung sowie die verwendete Stammzellquelle zur Herstellung der Transplantate: Alle Konditionierungstherapien HLA-gematchter Transplantationen enthielten eine vorgeschaltete zytoreduktive Komponente, die auf dem FLAMSA-Regime basiert (ein Patient erhielt anstelle von Amsacrin Mitoxantron) wohingegen je die Hälfte der Empfänger haploidenter Transplantate eine Zytoreduktion gemäß dem FLAMSA-Regime oder Clofarabin-basiert erhielten ( $p < 0,001$ ). Alle haploidenten Transplantationen waren nicht T-Zell depletiert und erhielten an d+3/4 PTCY. Für die Herstellung HLA-gematchter Transplantate wurde ausschließlich peripheres Blut verwendet wohingegen haploidente Transplantate zu 35% aus Knochenmark-Aspiraten gewonnen wurden ( $p < 0,001$ ). Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 - Patientencharakteristika

Variable	Gesamt	HLA-gematched	haploident	p-Wert
Patienten (n)	68	34	34	
Alter bei Transplantation in Jahren *				0,87
medianes Alter, Jahre (Spannweite)	54 (28-71)	54.5 (31-71)	54 (28-71)	
Alter < 40 Jahre, n (%)	10 (15)	5 (15)	5 (15)	
Alter = 40-59 Jahre, n (%)	32 (47)	17 (50)	15 (44)	
Alter ≥ 60 years, n (%)	26 (38)	12 (35)	14 (41)	
Geschlecht: männlich, n (%)	33 (49)	14 (21)	19(56)	0,332
Weiblicher Spender/männlicher Empfänger, n (%)	11 (16)	3 (9)	8 (24)	0,1
Diagnose, n (%)				0,296
de novo AML	46 (68)	26 (76)	20 (59)	
sekundäre AML	19 (28)	7 (21)	12 (35)	
therapie-assoziierte AML	3 (4)	1 (3)	2 (6)	
Jahr der Transplantation				0,804
2009-2012, n (%)	27 (40)	14 (41)	13 (38)	
2013-2016, n (%)	41 (60)	20 (59)	21 (62)	
median, Jahr	2013	2013	2013	
Spannweite, Jahre	2009-2016	2009-2016	2010-2016	
Stammzellquelle, n (%)				<0,001
Knochenmark	12 (18)	0 (0)	12 (35)	
Peripheres Blut	56(82)	34 (100)	22 (65)	
Spendertyp, n (%)				
verwandt		9 (26)		
unverwandt		25 (74)		
CMV-Serostatus Empfänger, n (%)				0,804
CMV positiv	27 (40)	13 (38)	14 (41)	
CMV negativ	41 (60)	21 (62)	20 (59)	
CMV-Serostatus Spender/Empfänger, n (%)				0,78
negativ/negativ	24 (35)	12 (35)	12 (35)	
negativ/positiv	15 (22)	9 (26)	6 (18)	
positiv/negativ	3 (4)	1 (3)	2 (6)	
positiv/positiv	26 (38)	12 (35)	14 (41)	
Genetische Risikoklassen gemäß ELN-Klassifikation*, n (%)				0,945
günstig	10 (15)	5 (15)	5 (15)	
Intermediär-I	37 (54)	18 (53)	19 (56)	
intermediär-II	5 (7)	3 (9)	2 (6)	
ungünstig	16 (24)	8 (24)	8 (24)	
komplexer Karyotyp	11 (16)	6 (18)	5 (15)	0,945
Remissionsstatus*, n (%)				0,987
CR	9 (13)	5 (15)	4 (12)	
Primäres Induktionsversagen (PIF)	12 (18)	6 (18)	6 (18)	
Rezidiv	41 (60)	20 (59)	21 (62)	
Unbehandelt	6 (9)	3 (9)	3 (9)	
Zytoreduktive Chemotherapie, n (%)				<0,001
FLAMSA-basiert	51 (75)	34 (100)	17 (50)‡	
Clofarabin	17 (25)	0 (0)	17 (50)	

Disease-Risk-Index (DRI), n (%)				0,867
Intermediär	9 (13)	5 (15)	4 (12)	
Hoch	48 (71)	23 (68)	25 (73)	
Sehr hoch	11 (16)	6 (18)	5 (15)	
HCT-CI, n (%)				0,145
0-1	32 (47)	19 (56)	13 (38)	
≥2	36 (53)	15 (44)	21 (62)	

\* Paarbildungskriterien

‡ Ein Patient erhielt Mitoxantron anstelle von Amsacrin

### Engraftment, Ansprechen und Chimerismus

Für die gesamte Kohorte betrug die mediane Zeit bis zum Engraftment 18 Tage (12-40). Zwischen den Gruppen zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied (HLA-matched 17,5 Tage, haploident 18 Tage;  $p = 0,742$ ). Zwei Patienten verstarben rasch nach haploidenter Transplantation in hämatopoetischer Aplasie. Ein weiterer Patient der HLA-gematchten Gruppe verstarb früh nach dokumentiertem Engraftment an einem septischen Krankheitsbild. Eine Transplantat-Abstoßung oder ein Transplantatversagen aus anderer Ursache wurde bei keinem Patienten erfasst. An Tag +30 nach Transplantation erreichten 91% der HLA-matched Gruppe und 94% der haplo-SCT Gruppe im Knochenmark einen Gesamt-Chimärismus über 95% ( $p = 0,99$ ). 65 Patienten (95%) erreichten eine komplette oder inkomplette hämatologische Remission (HLA-matched: 97%, haplo-SCT: 94%,  $p = 0,99$ ). An Tag +90 lag die Rate kompletter bzw. inkompletter hämatologischer Remissionen jeweils bei 91% und 82% ( $p = 0,48$ ).

### Infektionen

Infektiöse Komplikationen wurden bis Tag+100 erfasst und ausgewertet. Zwischen den Gruppen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied für alle in Tabelle 6 aufgeführten infektiologischen Kategorien. Insgesamt traten nach HLA-gematchter Transplantation 20 und nach haploidenter Transplantation 21 Therapie-bedürftige Infektionen auf. CMV-Reaktivierungen, definiert als messbarer Anstieg von CMV-DNA im peripheren Blut, zeigten sich bei 12 Patienten der HLA-gematchten Gruppe und 14 Patienten der haplo-SCT-Gruppe. Nach haploidenter Transplantation zeigten sich tendenziell etwas mehr mögliche als wahrscheinliche invasive Aspergillosen ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

**Tabelle 6 - Infektiöse Komplikationen bis Tag +100**

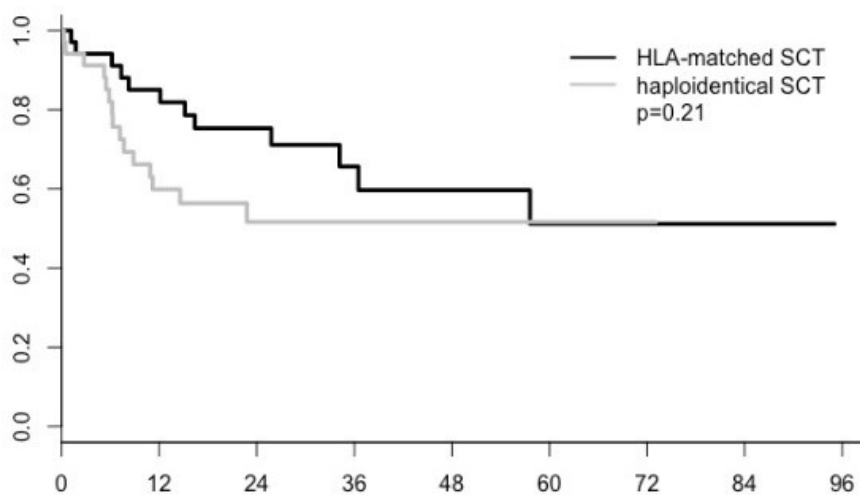
	Gesamt	HLA-matched SCT	Haplo-SCT	p-Wert
CMV-Reaktivierungen* (%)	26 (59)	12 (55)	14 (64)	0,76
Invasive Aspergillose (%)				0,14
möglich	19 (28)	7 (21)	13 (38)	
wahrscheinlich	8 (12)	3 (9)	5 (15)	
Sepsis (%)	20 (29)	8 (24)	12 (35)	0,29
Pulmonale Infektionen (%)	20 (29)	10 (29)	10 (29)	1
Intestinale Infektionen (%)	16 (24)	9 (26)	7 (21)	0,57

\* Ausgeschlossen: Patienten mit negativen CMV-Serostatus und negativen CMV-Serostatus des Spenders (n= 44, je 22/Gruppe)

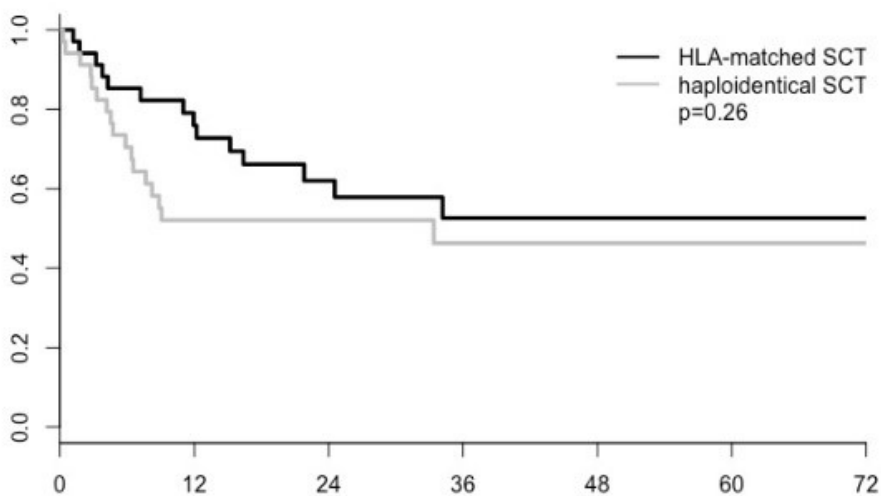
## Überleben

Das mediane Follow-Up aller Überlebenden betrug 35 Monaten (Spannweite: 4-95 Monate). Das Gesamtüberleben nach drei Jahren betrug  $56\pm 7\%$  für die Gesamtkohorte und wies zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (haploidente SZT=  $52\pm 9\%$ , HLA-gematchte SZT=  $66\pm 9\%$ ,  $p= 0,21$ , Abbildung 1). Das entsprechende Leukämie-freie Überleben nach drei Jahren betrug  $49\pm 7\%$  für alle Patienten und zeigte ebenfalls keine Unterschiede zwischen haploidenter SZT ( $46\pm 9\%$ ) und HLA-gematchter SZT ( $53\pm 10\%$ ,  $p= 0,26$ , Abbildung 2). In Analogie waren die Ergebnisse des 3-Jahres-GFRS (haploidente SZT=  $34\pm 8\%$ , HLA-gematchte SZT=  $28\pm 8\%$ ,  $p=0,78$ , Abbildung 3) und- cGFRS ( $40\pm 9\%$ ,  $37\pm 9\%$ ,  $p=0,98$ , Abbildung 4) zwischen den Gruppen vergleichbar.

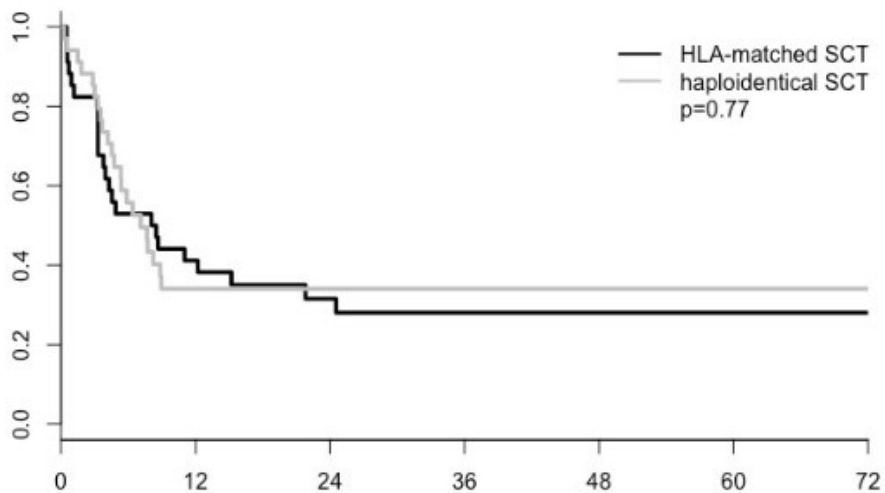




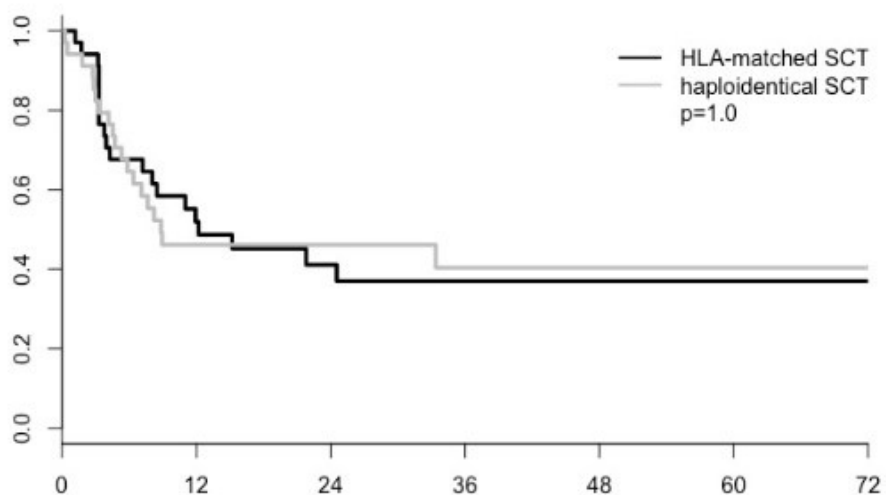
**Abbildung 1 – Gesamtüberleben.** X-Achse Monate nach Transplantation, Y-Achse Überlebenswahrscheinlichkeit.



**Abbildung 2 – Leukämie-freies Überleben.** X-Achse Monate nach Transplantation, Y-Achse Überlebenswahrscheinlichkeit.



**Abbildung 3 – GVHD-freies, Rezidiv-freies Überleben (GFRS).** X-Achse Monate nach Transplantation, Y-Achse Überlebenschance.



**Abbildung 4 – Chronische GVHD-freies, Rezidiv-freies Überleben (cGFRS).** X-Achse Monate nach Transplantation, Y-Achse Überlebenschance.

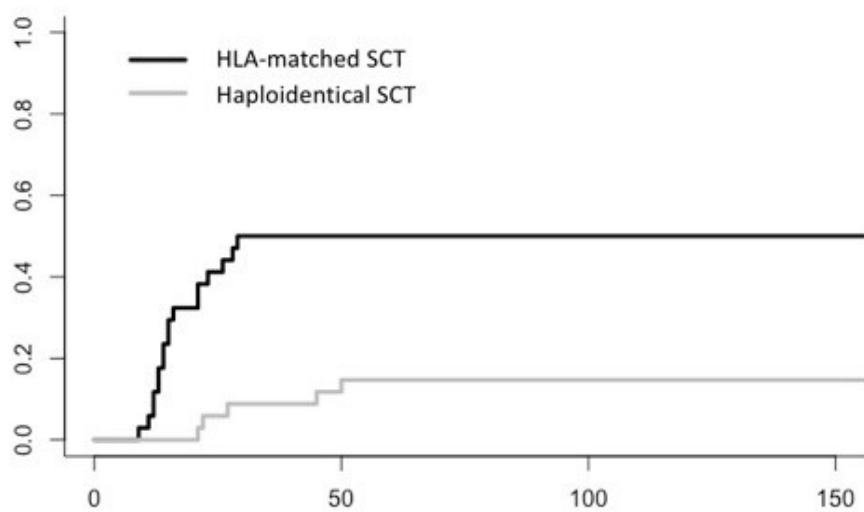
### **GVHD, Rezidive und Nicht-leukämieassoziierte Mortalität (NRM)**

27 Empfänger von HLA-gematchten Transplantaten entwickelten eine akute GVHD (aGVHD) der Grade I (n= 10), II (n= 12), III (n=4) und IV (n=1). Hierbei zeigten sich zwischen Patienten mit einem Mismatch (9/10) und Patienten ohne Mismatch keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nach haploidenter SZT traten bei 23 Patienten eine aGVHD auf die bei 18 Patienten Grad I, bei zwei Patienten Grad II und bei jeweils einem Patienten Grad III und IV erreichte. Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die kumulative Inzidenz einer aGVHD  $\geq$  Grad II zum Zeitpunkt Tag +100 nach Transplantation (HLA-matched SZT= 50 $\pm$ 8%, haploidente SZT= 13 $\pm$ 4%,  $p < 0.001$ , Abbildung 5). Im Gegensatz dazu ergaben sich bei den kumulativen Inzidenzen sowie den Schweregraden einer chronischen GVHD (cGVHD) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die kumulative 3-Jahres-Inzidenz der cGVHD betrug für HLA-gematchte bzw. haploidente SZT je 35 $\pm$ 2% bzw. 27 $\pm$ 2% ( $p = 0,32$ ) wobei die kumulativen Inzidenzen moderater und schwerer Ausprägungen einer cGVHD in der HLA-gematchten Gruppe nicht signifikant höher lag (24 $\pm$ 2% und 15 $\pm$ 2%,  $p = 0,35$ , Abbildung 6).

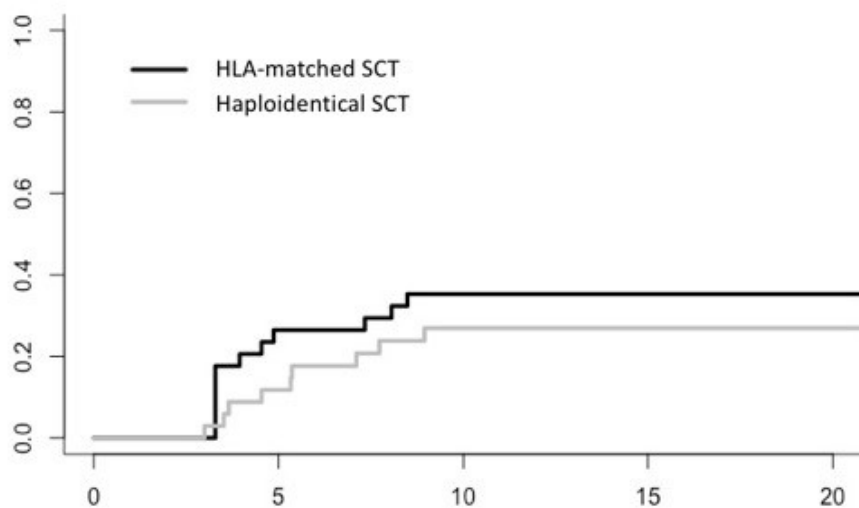
Die kumulative 3-Jahres-Inzidenz für das Auftreten eines Rezidivs lag für die gesamte Kohorte bei 34 $\pm$ 4% und wurde bei zehn Patienten nach HLA-gematchter- sowie bei elf Patienten nach haploidenter SZT erfasst. Tendenziell traten Rezidive nach haploidenter SZT früher auf (4,7 Monate vs. 11,0 Monate nach HLA-gematchter SZT,  $p = 0,12$ ). Nach drei Jahren zeigten sich die kumulativen Inzidenzen jedoch vergleichbar (33 $\pm$ 8% nach HLA-gematchter, 36 $\pm$ 9% nach haploidenter SZT,  $p = 0,63$ , Abbildung 7).

Für die Gesamtkohorte lag die kumulative 3-Jahres-Inzidenz der Nicht-leukämieassoziierten Mortalität (NRM) bei 16 $\pm$ 2%. Dies betraf vier Patienten nach HLA-gematchter und sechs Patienten nach haploidenter SZT mit den entsprechenden kumulativen 3-Jahres-Inzidenzen von 14 $\pm$ 5% und 18 $\pm$ 5% ( $p = 0,45$ ). Die häufigsten nicht-leukämie-assoziierten Todesursachen stellten Infektionen dar.

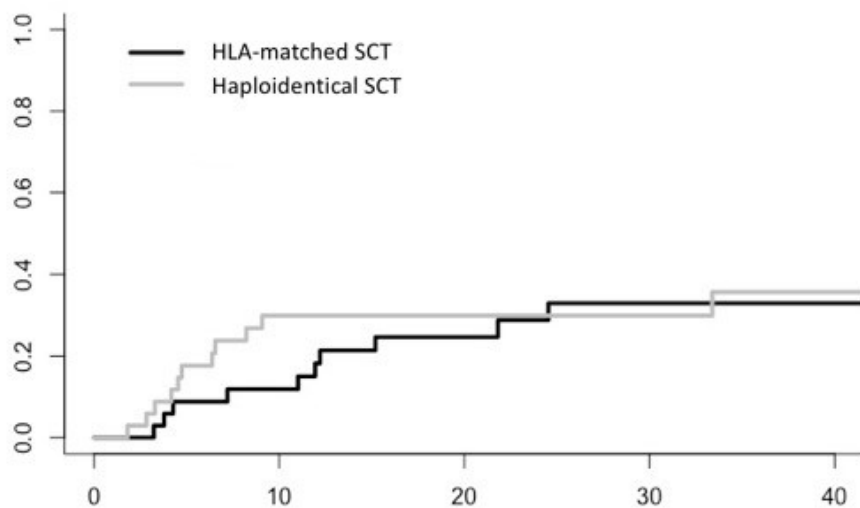
Insgesamt verstarben 27 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum, wobei Rezidive die häufigsten Todesursachen in beiden Gruppen darstellten (9 nach HLA-gematchter und 8 nach haploidenter SZT). Tabelle 7 zeigt eine detaillierte Auflistung aller Todesursachen auf.



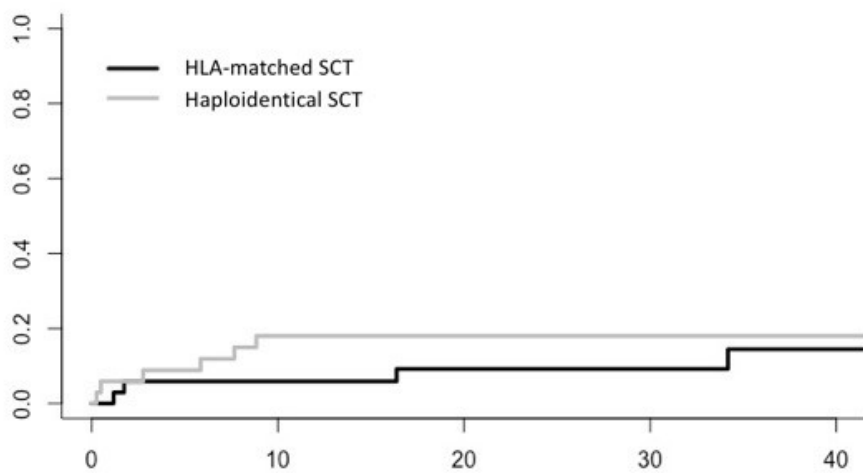
**Abbildung 5 – Akute GVHD.** X-Achse Tage nach Transplantation, Y-Achse kumulative Inzidenz.



**Abbildung 6 – Chronische GVHD.** X-Achse Monate nach Transplantation, Y-Achse kumulative Inzidenz.



**Abbildung 7 – Rezidive.** X-Achse Monate nach Transplantation, Y-Achse kumulative Inzidenz.



**Abbildung 8 – Nicht-leukämieassoziierte Mortalität (NRM).** X-Achse Monate nach Transplantation, Y-Achse kumulative Inzidenz.

**Tabelle 7 - Todesursachen**

Todesursachen	gesamt	HLA-gematchte SZT	haploidente SZT
Alle Todesfälle, n	27	12	15
Rezidiv, n (n%)	17 (63)	8 (67)	9 (60)
Nicht-leukämie assoziiert, n (%)	10 (37)	4 (33)	6 (40)
Infektionen, n	4	1	3
Infektionen und aGVHD, n	2	1	1
Infektionen und cGVHD, n	1	1	0
cGVHD, n	1	1	0
Organversagen, n	2	0	2

### Prognostische Faktoren

Zur Detektion relevanter prognostischer Faktoren erfolgte eine univariate Analyse der aus der Literatur bekannten Risikofaktoren. In dieser Hoch-Risiko Kohorte bestätigte der HCT-CI seine prognostische Bedeutung und zeigte einen grenzwertig statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben zwischen den erzeugten Risikogruppen ( $p=0,05$ ). Darüber hinaus ergaben sich, möglicherweise infolge der relativ niedrigen Patientenzahlen, keine weiteren signifikanten Unterschiede in Bezug auf Überlebensparameter (Tabelle 8).

**Tabelle 8 – Univariate Analyse Prognosefaktoren**

Prognosefaktor	Patienten (n)	Medianes OS (Spannweite)	p-Wert	Medianes LFS (Spannweite)	p-Wert
CMV-Serostatus Spender/Empfänger			0,568		0,904
negativ/negativ	24	717 (210-2176)		545 (55-2176)	
alle anderen	44	516 (8-2889)		472 (8-2889)	
Geschlecht Spender/Empfänger			0,633		0,586
Weiblich/männlich	11	447 (166-2052)		447 (115-2052)	
alle anderen	57	588 (8-2889)		516 (8-2889)	
ELN-Klassifikation			0,098		0,092
Günstig	10	813 (15-2889)		472 (15-2889)	
Intermediär-I	37	650 (84-2650)		627 (84-2650)	
Intermediär-II	5	587 (233-2123)		587(233-2123)	
Ungünstig	16	354 (8-1791)		301 (8-1791)	
Remissionsstatus			0,907		0,776
CR	9	784 (84-2650)		784 (84-2650)	
Unbehandelt	6	1521 (53-2222)		1521 (53-2222)	
Primäres Induktionssversagen (PIF)	12	507 (8-2123)		480 (8-2123)	
Rezidiv	41	548 (15-2889)		447 (15-2889)	
Disease-Risk Index			0,636		0,408
Intermediär	9	784 (84-2650)		784 (84-2650)	
Hoch	48	587 (8-2889)		516 (8-2889)	
Sehr hoch	11	371 (53-1791)		325 (53-1791)	
HCT-Komorbiditäts Index			0,052		0,111
0-1	32	717 (8-2889)		625 (8-2889)	
≥2	36	452 (15-2222)		330 (15-2222)	
Alter			0,997		0,706
< 54 Jahre	34	568 (8-2889)		480 (8-2889)	
≥ 54 Jahre	34	551 (15-2650)		509 (15-2650)	
Stammzellquelle			0,261		0,381
Knochenmark	12	510 (8-2889)		273 (100-2052)	
Peripheres Blut	56	588 (8-2889)		480 (189-2052)	
Zytoreduktive Chemotherapie			0,226		0,378
FLAMSA-basiert	51	587 (15-2889)		516 (15-2889)	
Clofarabin	17	447 (8-2222)		269 (8-2222)	

## 5. Diskussion

Das Konzept der sequenziellen Konditionierungstherapie beabsichtigt, durch die zusätzliche vorzeitige Applikation einer intensiven Chemotherapie, die Tumorlast einige Tage vor der eigentlichen Konditionierung entscheidend zu reduzieren. Der Einsatz dieser Therapie hat im Bereich der HLA-kompatiblen SZT bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt (80). Infolgedessen wurde das Modell auch im Rahmen haploidenter Transplantationen angewendet und brachte bei Patienten mit aktiven Leukämieerkrankungen zufriedenstellende Überlebensraten sowie vergleichsweise niedrige nicht-leukämie-assoziierte Mortalitätsraten (NRM) hervor (63). Das sequenzielle Konditionierungskonzept fand in der Folge breiten Einsatz in der Transplantationsmedizin (61, 81-83) und etablierte sich in unseren Zentren als Standardtherapie bei hoch-Risiko-AML sowohl für die haploidente SZT als auch für die HLA-kompatible SZT. Anhand der hier vorgelegten Matched-Pair-Analyse sollte der Stellenwert des sequenziellen Konditionierungskonzeptes im Rahmen der nicht-T-Zell-depletierten haploidenten SZT mit PTCY bei Hoch-Risiko-AML näher beleuchtet werden. Aufgrund Matching-Prozesses standen dafür zwei sehr gut vergleichbare Gruppen zur Analyse zur Verfügung.

Bei den retrospektiv untersuchten Fällen erzielte der Einsatz der sequenziellen Konditionierung insgesamt ermutigende Überlebensraten, sowohl im Rahmen der HLA-kompatiblen als auch der haploidenten Transplantation. Zum Zeitpunkt der Transplantation waren 87% der Patienten nicht in Remission. Ebenfalls 87% der Gesamtkohorte wurden mittels DRI den Risikoklassen hoch und sehr hoch zugeordnet. Angesichts des ausgeprägten Risikoprofils der Gesamtkohorte stellen die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate (56%) und die entsprechende Leukämie-freie-Überlebensrate (49%) bemerkenswerte Ergebnisse dar, die wiederum auf vergleichsweise niedrigen 3-Jahres-Rezidiv- und -NLM-Raten ( $34\pm 4\%$  und  $16\pm 2\%$ ) basieren. Die kumulativen Inzidenzen für Rezidiv und NLM unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht, dennoch traten Rezidive nach haploidenter SZT früher auf. Dieser Umstand könnte sich durch die unterschiedliche Dauer der medikamentösen Immunsuppression nach HLA-kompatibler (90 Tage) und haploidenter SZT (180 Tage) erklären. Eine weitere retrospektive Analyse haploidenter Transplantationen im Kontext der sequenziellen Konditionierungstherapie (FLAMSA n= 21, Clofarabin n= 12) bei hoch-Risiko AML-/MDS-Patienten von Fraccaroli et al. zeigt konsistente Ergebnisse (84). Bei dem etwas älteren Patientenkollektiv (medianes Alter 58J, Spannweite 32-71J) lag das OS und LFS nach 3 Jahren bei 48% bzw. 40%, die entsprechenden Rezidiv- und NLM-Raten bei 35% und 15%. Einschränkend muss hervorgehoben werden, dass sich die hier analysierte Patientenkohorte, aufgrund einer Kooperation der Arbeitsgruppen, teilweise mit der dieser Arbeit überschneidet.

Ebenfalls konsistent mit bereits publizierten Daten (85, 86) zeigten sich nach haploidenter SZT signifikant weniger Fälle von aGVHD Grad II-IV. Der Einschluss von einfachen HLA-Mismatches sowie



der ausschließliche Einsatz von peripheren Blut-Stammzellen (PBSC) als Stammzellquelle in die HLA-kompatible Gruppe könnten diese Ergebnisse teilweise erklären (87). Daten der EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) zum Einfluss der Stammzellquelle auf die Häufigkeit von aGVHD zeigten ein signifikant häufigeres Auftreten von aGVHD Grad II-IV für PBSC bei haploidenten SCT mit PTCY (21% vs 38%) (88). Eine weitere Publikation der EBMT zeigte bei refraktären und rezidierten AML-Erkrankungen unabhängig vom Donor-Typ (haplo vs MSD) unter Verwendung von PBSC höhere kumulative Inzidenzen von aGVHD Grad II-IV (89). Dagegen blieb in einer großen retrospektiv vergleichenden Donor-Studie des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) von 1205 AML-Patienten in CR1 die Stammzellquelle ohne Einfluss auf die Häufigkeiten von aGVHD Grad II-IV (90).

Die kumulative Inzidenz aller Schweregrade der cGVHD unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Dennoch zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu niedrigeren Raten moderater und schwerer cGVHD bei den haploidenten Transplantation. Dieser Zusammenhang findet sich in zahlreichen vergleichenden Donor-Studien in der Literatur wieder und ist durch die effektive Suppression alloreaktiver T-Zellen durch PTCY zu erklären (86, 90-92).

Vergleiche zwischen PTCY-basierter haploidenter SZT und HLA-kompatibler SZT wurden bereits in vielfachen Variationen publiziert. So berichteten Di Stasi et al. vergleichbare Ergebnisse in einer Gesamtkohorte von 227 AML- und MDS-Patienten die verschiedenen Transplantate erhielten (MSD n=87, MUD n=108, haplo n= 32). Das Gesamt- und progressionsfreie Überleben sowie die kumulativen Inzidenzen für Rezidiv, NLM, akute und chronische GVHD unterschieden sich zwischen den Gruppen weder innerhalb der Gesamtkohorte noch in einer Subanalyse von 70 Patienten, die in kompletter Remission transplantiert wurden. Die Ergebnisse der Patienten, die nicht in kompletter Remission transplantiert wurden, waren unabhängig vom Spendertyp ernüchternd. Die Arbeit wies in Bezug auf Remissionstatus, Komorbiditäten, Stammzellquelle und Alter deutliche Imbalancen zwischen den Gruppen auf (93). Ciurea et al. verglichen 2015 haploidente Transplantationen mit vollständig HLA-kompatiblen Transplantationen vom Fremdspender in einer großen Gruppe von AML-Patienten aus dem CIBMTR. Zwischen den beiden Gruppen (MUD n= 1882, haplo n= 192) stellte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben weder nach myeloablativer Konditionierung (MAC) noch nach RIC ein signifikanter Unterschied dar. Subanalysen bezüglich des genetischen Risikoprofils oder des Remissionstatus vor Transplantation wurden nicht publiziert. Auch diese Arbeit zeigte Imbalancen zwischen den Gruppen bezüglich Alter, Remissionsstatus und Konditionierungstherapie (86). Die ALWP (Acute Leukemia Working Party) der EBMT berichtete 2017 anhand einer retrospektiven Studie unterlegene Ergebnisse für AML-Patienten in CR1 oder CR2 nach haploidenter Transplantation im Vergleich zu vollständig HLA-kompatibler Transplantation vom Fremdspender (HLA-Übereinstimmung 10/10). Diese Ergebnisse

kamen aufgrund einer niedrigeren NRM bei den HLA-kompatiblen Fremd-Transplantaten zu Stande. Im Gegensatz dazu fanden sich zwischen haploidenter und unvollständig HLA-kompatibler (HLA-Übereinstimmung 9/10) Transplantation vergleichbare Ergebnisse (94). Auf Datenbasis des CIBMTR publizierten Rashidi et al. 2019 eine Spendertyp vergleichende Studie bei 1205 AML-Patienten in CR1. Diese oben bereits im Kontext der Stammzellquellen zitierte Studie zeigte zwischen den Gruppen (MSD vs haplo) vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf OS, LFS, NLM, Rezidive und Häufigkeit von aGVHD Grad II-IV (90). Verluise et al. zeigten auch bei Patienten mit hoch-Risiko AML in CR1 vergleichbare Ergebnisse zwischen den Spendertypen (MRD vs MSD vs haplo) (95). Die ALWP der EBMT publizierte 2018 einen retrospektiven Vergleich von HLA-identen Geschwistertransplantationen mit haploidenten Transplantationen in einem großen Kollektiv refraktärer und rezidivierter AML-Erkrankungen. In der Gesamtanalyse stellte sich die haploidente Transplantation in Bezug auf OS, LFS, GFRS und NRM gegenüber der HLA-identen Transplantation signifikant unterlegen dar. Betrachtet man jedoch nur die PTCY-basierten haploidenten Transplantationen ergibt sich in Bezug auf alle Endpunkte kein signifikanter Unterschied zwischen den Spendertypen (89).

Trotz der Limitierungen, die der retrospektive Charakter dieser zitierten Studien mit sich bringt, stehen die Ergebnisse im Einklang mit den hier vorgelegten Daten und legen eine weitestgehende Vergleichbarkeit von HLA-kompatibler und nicht T-Zell-depletierter, PTCY-basierter, haploidenter Transplantation nahe. Erstmals wurde dies in der vorliegenden Arbeit vor dem Hintergrund einer weitgehend einheitlich durchgeführten sequenziellen Konditionierungstherapie geteilt. Im Vergleich zu Resultaten früherer Studien, die im haploidenten Setting mit ex-vivo T-Zell-depletierten Transplantaten durchgeführt wurden, sind diese gleichwertigen Ergebnisse zwischen den Spendertypen bemerkenswert. Eine 2008 von der EBMT vorgestellte Studie berichtete für eine Subgruppe von hoch-Risiko AML-Patienten nach ex-vivo T-Zell-depletierter haploidenter Transplantation eine 2-Jahres kumulative Inzidenz für Rezidive und NLM von 32% und 66% sowie eine 2-Jahres-Leukämiefreies-Überlebensrate von 1% (96).

Die Frage nach dem Stellenwert der haploidenten Transplantation im Rahmen einer sequenziellen Konditionierung adressiert eine französische Studie von Dulery et al. Die retrospektive Multicenter-Analyse untersuchte eine Kohorte von 72 intensiv vortherapierten Patienten, allerdings mit uneinheitlichen malignen hämatologischen Grunderkrankungen. Die Autoren stellen hier erstmalig ein neues sequenzielles Therapiekonzept vor, das aus einem vorgeschalteten Block intensiver Chemotherapie, zusammengesetzt aus Thiotepa, Etoposid und Cyclophosphamid (TEC), sowie einer klassischen Konditionierungstherapie mit Fludarabin/Busulfan, besteht. 27 Patienten, davon 17 mit AML, erhielten im Anschluss ein PTCY-basierte haploidente SZT. 45 Patienten erhielten eine HLA-kompatible Transplantation vom Fremd- oder Familienspender (10/10 MUD n= 22, 9/10 MUD n= 7,

MRD n= 16). Alle Patienten erhielten ATG und die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 21 Monate. Erkrankungsspezifische Daten wurden im Rahmen dieser Analyse nicht vorgelegt, die Entität der hämatologischen Grunderkrankung zeigte jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. In Übereinstimmung zu den zu den hier vorgelegten Daten zeigte sich im Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen den Spendertypen sowie eine signifikant niedrigere kumulative Inzidenz für akute GVHD Grad III-IV in der haploidenten SZT Gruppe im Vergleich zur Gruppe der HLA-kompatiblen SZT (3,7% vs. 31%,  $p = 0.003$ ). Trotz der heterogenen Zusammensetzung der Studienpopulation in Bezug auf Krankheitsentitäten, Alter und Performance-Score, stützt auch diese Arbeit den Einsatz sequenzieller Therapiekonzepte im Rahmen der nicht-T-Zell-depletierten haploidenten Transplantation mit PTCY bei fortgeschrittenen hämatologischen Erkrankungen. Die im Vergleich zur Literatur deutlich besseren Langzeitergebnisse der hier untersuchten Patienten identifizieren die sequenzielle Konditionierung auch im Rahmen der haploidentischen Transplantation als ein hoch attraktives Therapiekonzept.

#### *Limitationen der Methodik*

Die hier vorgelegte Matched-pair Analyse zeigt insgesamt vergleichbare Ergebnisse zu bereits publizierten Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung, dennoch sollten bei der Interpretation dieser Daten die Limitationen der Studie in Betracht gezogen werden. Zunächst ist als inhärentes Risiko einer retrospektiven Datenanalyse die unbeabsichtigte Stichprobenverzerrung zu nennen. Um diesen Fehler zu minimieren wurden alle Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien für den Paarbildungsprozess in Betracht gezogen. Das angewendete sequenzielle Konditionierungskonzept hat in beiden Transplantationszentren bereits über viele Jahre den Stellenwert einer Standardtherapie für das untersuchte Patientenkollektiv. Trotz der Anwendung der Paarbildungs-Methode ergaben sich auch in diesem Patientenkollektiv signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen in Bezug auf die angewendete zytoreduktive Chemotherapie (Clofarabin- vs. FLAMSA-basiert) und die verwendete Stammzellquelle (PBSC vs. Knochenmark). Für keinen der beiden ungleich verteilten Parameter konnte allerdings ein Einfluss auf eine Outcome Variable beobachtet werden. Ruggeri et al. untersuchten mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Stammzellquellen nach PTCY-basierter haploidenter Transplantation an einer größeren Register-Kohorte von 451 Patienten (PBSC n= 191, Knochenmark n= 260) (88). Diese Untersuchung fand ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Stammzellquelle und Überlebensparametern und stützt somit die oben beschriebene Beobachtung. Eine weitere Limitation der Studie ist die geringe Patientenzahl. Dagegen sicherten die präzise Definition von Hoch-Risiko AML sowie die hohe Qualität des Paarbildungsprozesses eine adäquate Vergleichbarkeit beider Gruppen und erhöhten die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten.

Prospektiv randomisierte Studien wären zur Bestätigung dieser Ergebnisse wünschenswert, sind jedoch aufgrund des hoch-Risiko Patientenkollektivs und dem damit verbundenen Therapiedruck schwer realisierbar. Insbesondere wäre ein Randomisierungsprozess mit anschließender zeitintensiver Fremdspendersuche für die meisten hier eingeschlossenen Patienten aufgrund der biologischen Dynamik der rasch voranschreitenden Erkrankung nicht denkbar. Die vergleichende retrospektive Datenanalyse zweier annähernd optimal balancierten Gruppen wie die hier vorgelegte Matched-Pair-Analyse sind in der Transplantationsmedizin eine hochwertige und realisierbare Alternative zu prospektiv randomisierten Studien.

## Literaturverzeichnis

1. SEER Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> [
2. Stenehjem JS, Kjaerheim K, Bratveit M, Samuelsen SO, Barone-Adesi F, Rothman N, et al. Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1603-12.
3. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
4. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Am J Hematol*. 2014;89(8):E125-32.
5. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1090-8.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
7. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, Fulton B, McLellan MD, Chen K, et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature*. 2008;456(7218):66-72.
8. Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059-74.
9. Schoch C, Haferlach T, Haase D, Fonatsch C, Löffler H, Schlegelberger B, et al. Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. *Br J Haematol*. 2001;112(1):118-26.
10. Martelli MP, Sportoletti P, Tiacci E, Martelli MF, Falini B. Mutational landscape of AML with normal cytogenetics: biological and clinical implications. *Blood Rev*. 2013;27(1):13-22.
11. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
12. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, Ribera JM, Tormo M, Duarte R, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood*. 2013;121(14):2734-8.
13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985;103(4):620-5.
15. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Lowenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*. 2013;121(13):2424-31.
16. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
17. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-92.
18. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29.

19. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive Postremission Chemotherapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(14):896-903.
20. Sperr WR, Piribauer M, Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer-Scherrer R, Schwarzinger I, et al. A Novel Effective and Safe Consolidation for Patients Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia. Intermediate Dose Cytarabine ( $2 \times 1 \text{ g/m}^2$  on Days 1, 3, and 5). 2004;10(12):3965-71.
21. Lambert J, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-9.
22. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986-96.
23. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):454-64.
24. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012;119(17):3890-9.
25. Estey EH. How to manage high-risk acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(5):861-9.
26. Schiller GJ. High-risk acute myelogenous leukemia: treatment today ... and tomorrow. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:201-8.
27. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791-7.
28. Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WL, Gratwohl AA, Passweg JR, Pabst T, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2140-6.
29. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29-41.
30. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2776-84.
31. Dohner K, Thiede C, Jahn N, Panina E, Gambietz A, Larson RA, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(5):371-80.
32. Cheung E, Perissinotti AJ, Bixby DL, Burke PW, Pettit KM, Benitez LL, et al. The leukemia strikes back: a review of pathogenesis and treatment of secondary AML. *Ann Hematol*. 2019;98(3):541-59.
33. Hulegardh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf A, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208-14.
34. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood*. 2003;101(1):64-70.
35. Koenig K, Mims A. Relapsed or primary refractory AML: moving past MEC and FLAG-ida. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(2):108-14.
36. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkuppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1969-78.
37. Rashidi A, Weisdorf DJ, Bejanyan N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol*. 2018;181(1):27-37.

38. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, Milligan D, Prentice A, Yin J, et al. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1293-301.
39. Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ, Rohan SD, Lagassa CB, Ippoliti C, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(9):2003-7.
40. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555-62.
41. Ruutu T, Carreras E. Hepatic Complications. In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH)2019. p. 373-9.
42. Tichelli A. Secondary Neoplasia (Other than PTLPS). In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH)2019. p. 357-63.
43. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945-56.
44. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9.
45. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-304.
46. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(2):211-34.
47. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.e1.
48. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1628-33.
49. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, 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):3390-400.
50. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood*. 2003;101(4):1620-9.
51. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005;19(12):2304-12.
52. Estey EH. Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2000;14(3):476-9.
53. Edenfield WJ, Gore SD. Stage-specific application of allogeneic and autologous marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 1999;26(1):21-34.
54. Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR, Jamaluddin FW, Tumian N, Sze-Wei EY, et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Stem Cells Dev.* 2014;23(21):2535-52.

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

56. Saure C, Schroeder T, Zohren F, Groten A, Bruns I, Czibere A, et al. Upfront Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation for Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Secondary Acute Myeloid Leukemia Using a FLAMSA-Based High-Dose Sequential Conditioning Regimen. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2012;18(3):466-72.

57. Schneidawind D, Federmann B, Faul C, Vogel W, Kanz L, Bethge WA. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning following FLAMSA for primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Annals of Hematology.* 2013;92(10):1389-95.

58. Holtick U, Shimabukuro-Vornhagen A, Chakupurakal G, Theurich S, Leitzke S, Burst A, et al. FLAMSA reduced-intensity conditioning is equally effective in AML patients with primary induction failure as well as in first or second complete remission. *European journal of haematology.* 2016;96(5):475-82.

59. Ringdén O, Labopin M, Schmid C, Sadeghi B, Polge E, Tischer J, et al. Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *British journal of haematology.* 2017;176(3):431-9.

60. Sheth V, Labopin M, Canaani J, Volin L, Brecht A, Ganser A, et al. Comparison of FLAMSA-based reduced intensity conditioning with treosulfan/fludarabine conditioning for patients with acute myeloid leukemia: an ALWP/EBMT analysis. *Bone marrow transplantation.* 2019;54(4):531-9.

61. Malard F, Labopin M, Stuhler G, Bittenbring J, Ganser A, Tischer J, et al. Sequential Intensified Conditioning Regimen Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Intermediate- or High-Risk Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):278-84.

62. Steckel NK, Groth C, Mikesch J-H, Trenscher R, Ottinger H, Kordelas L, et al. High-dose melphalan-based sequential conditioning chemotherapy followed by allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology.* 2018;180(6):840-53.

63. Tischer J, Stemmler HJ, Engel N, Hubmann M, Fritsch S, Prevalsek D, et al. Feasibility of clofarabine cyto-reduction followed by haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory advanced acute leukemia. *Ann Hematol.* 2013;92(10):1379-88.

64. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(4):339-48.

65. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood.* 2004;104(7):1923-30.

66. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med.* 1998;339(17):1186-93.

67. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3447-54.

68. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641-50.



69. Munchel A, Kesserwan C, Symons HJ, Luznik L, Kasamon YL, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Pediatr Rep.* 2011;3 Suppl 2:e15.
70. Chiusolo P, Bug G, Olivieri A, Brune M, Mordini N, Alessandrino PE, et al. A Modified Post-Transplant Cyclophosphamide Regimen, for Unmanipulated Haploidentical Marrow Transplantation, in Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1243-9.
71. Ruggeri A, Sun Y, Labopin M, Bacigalupo A, Lorentino F, Arcese W, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft- versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica.* 2017;102(2):401-10.
72. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(6):811-7.
73. Fuchs EJ. Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: Point. *Blood Adv.* 2017;1(6):397-400.
74. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, Bejanyan N, Arora M, Brunstein CG, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2015;125(8):1333-8.
75. Solomon SR, Sizemore C, Zhang X, Ridgeway M, Solh M, Morris LE, et al. Current Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival: A Dynamic Endpoint to Better Define Efficacy after Allogeneic Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(7):1208-14.
76. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1):7-14.
77. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-21.
78. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3249-56.
79. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2014;123(23):3664-71.
80. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2006;108(3):1092-9.
81. Schmid C, Schleuning M, Tischer J, Holler E, Haude KH, Braess J, et al. Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype--results from a prospective pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(1):46-53.
82. Ringden O, Labopin M, Schmid C, Sadeghi B, Polge E, Tischer J, et al. Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol.* 2017;176(3):431-9.
83. Tischer J, Engel N, Fritsch S, Prevalsek D, Hubmann M, Schulz C, et al. Second haematopoietic SCT using HLA-haploidentical donors in patients with relapse of acute leukaemia after a first allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(7):895-901.
84. Fraccaroli A, Prevalsek D, Fritsch S, Haebe S, Bucklein V, Schulz C, et al. Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS. *Am J Hematol.* 2018;93(12):1524-31.
85. Raiola AM, Dominiotto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibaty A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(10):1573-9.

86. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljritawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(8):1033-40.
87. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR, St Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3002-9.
88. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Gulbas Z, Koc Y, Blaise D, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer*. 2018.
89. Battipaglia G, Boumendil A, Labopin M, Ciceri F, Tischer J, Stelljes M, et al. Unmanipulated haploidentical versus HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a retrospective study on behalf of the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(9):1499-510.
90. Rashidi A, Hamadani M, Zhang MJ, Wang HL, Abdel-Azim H, Aljurf M, et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood Adv*. 2019;3(12):1826-36.
91. Bashey A, Zhang X, Jackson K, Brown S, Ridgeway M, Solh M, et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):125-33.
92. Bashey ZA, Zhang X, Brown S, Jackson K, Morris LE, Holland HK, et al. Comparison of outcomes following transplantation with T-replete HLA-haploidentical donors using post-transplant cyclophosphamide to matched related and unrelated donors for patients with AML and MDS aged 60 years or older. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(6):756-63.
93. Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, Hamdi A, Rondon G, Chen J, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1975-81.
94. Piemontese S, Ciceri F, Labopin M, Arcese W, Kyrz-Krzemien S, Santarone S, et al. A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical and unrelated donors in acute leukemia. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):24.
95. Versluis J, Labopin M, Ruggeri A, Socie G, Wu D, Volin L, et al. Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood Adv*. 2017;1(7):477-85.
96. Ciceri F, Labopin M, Aversa F, Rowe JM, Bunjes D, Lewalle P, et al. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. *Blood*. 2008;112(9):3574-81.

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Doppelhammer, Maximilian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

*Retrospektive matched-pair Analyse zum Vergleich einer sequenziellen  
Konditionierung vor HLA-kompatibler vs. haploidentischer Stammzelltransplantation  
bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und hohem Risiko*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Aichach, 07.02.2023

Ort, Datum

Maximilian Doppelhammer

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

---

Geburtsdatum 04. Juli 1987

Geburtsort München

## Beruflicher Werdegang

---

09/2020 Anerkennung zum Facharzt für Innere Medizin

seit 05/2020 Weiterbildung Quereinstieg Allgemeinmedizin  
Ärztehaus Aichach

08/2014 bis 04/2020 Assistenzarzt in Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin  
II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg  
Hämatologie und Onkologie, Nephrologie  
Direktor: Prof. Dr. Martin Trepel

10/2015 bis 06/2016 Rotation IV. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg  
Notaufnahme

07 bis 12/2018 Rotation I. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg  
Kardiologie, Pneumologie, Endokrinologie

01 bis 06/2019 Rotation III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg  
Gastroenterologie, Rheumatologie, Infektiologie

## Promotionsarbeit

---

*Retrospektive matched-pair Analyse zum Vergleich einer sequenziellen Konditionierung HLA-kompatibler vs. haploidentischer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und hohem Risiko*

Arbeitsgruppe Prof. Dr. Christoph Schmid  
II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg

## Preise

---

03/2017 Best Young Abstract Award  
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

11/2019 Dr. Wolfbauer-Stiftungspreis für herausragende wissenschaftliche Arbeit

**Studium**

---

10/2007 bis 04/2014	Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München
08/2009	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note gut (2,5)
04/2014	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note gut (2,0)

**Praktisches Jahr**

---

03 bis 06/2013	Medizinische Klinik III und IV, Klinikum Großhadern
06 bis 09/2013	Klinik für Thoraxchirurgie, Asklepiosfachklinik München-Gauting
09 bis 12/2013	Institut für Klinische Radiologie, Klinikum Großhadern

**Famulaturen**

---

03/2011	Internistische Facharztpraxis Gilching, Kardiologie und Gastroenterologie
04/2011	Internistische Klinik des Universitätskrankenhauses, Ho-Chi-Minh-Stadt, Vietnam
04/2012	Internistische Facharztpraxis Gilching, Kardiologie und Gastroenterologie
09/2012	Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Hämatologie und Onkologie

**Zivildienst**

---

09/2006 bis 05/2007	Individuelle Schwerstbehinderten Betreuung im Förderzentrum am Gärtnerplatz mit Förderschwerpunkt geistige Entwicklung
---------------------	--

**Schulabschluss**

---

06/2006	Allgemeine Hochschulreife Carl-Spitzweg-Gymnasium, Germering-Unterpfaffenhofen Note: 2,4
---------	--

## Publikationsliste

- 03/2019 *Comparable outcome after haploidentical and HLA-matched allogeneic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia following sequential conditioning—a matched pair analysis*
- Doppelhammer, M., Fraccaroli, A., Prevalsek, D. et al. Ann Hematol (2019) 98: 753.<https://doi.org/10.1007/s00277-019-03593-2>
- 08/2017 *Prolyl-hydroxylase inhibition induces SDF-1 associated with increased CXCR4+/CD11b+ subpopulations and cardiac repair*
- Ghadge, S.K., Messner, M., Van Pham, T., Doppelhammer, M, et al. J Mol Med (2017) 95: 825.<https://doi.org/10.1007/s00109-017-1543-3>