

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik III
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt-Baildon

**Klinische und genetische Analysen von rezidierten akuten Leukämien
nach allogener Stammzelltransplantation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lorenz Christoph Leander Kraus

aus
München

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller:

Mitberichtersteller:

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:

Dekan:

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	5
Abstract.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	10
Tabellenverzeichnis.....	13
Abkürzungsverzeichnis.....	14
1 Einleitung.....	16
1.1 Leukämie.....	17
1.2 Die akute lymphatische Leukämie (ALL).....	18
1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	18
1.2.2 Pathogenese.....	18
1.2.3 Klassifikation und Genetik.....	18
1.2.4 Diagnostik und Klinisches Bild.....	19
1.2.5 Therapieoptionen.....	20
1.2.5.1 Induktionstherapie.....	20
1.2.5.2 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie.....	21
1.2.5.3 ZNS-Prophylaxe.....	21
1.2.5.4 Rezidivtherapie.....	21
1.3 Die akute myeloische Leukämie (AML).....	22
1.3.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	22
1.3.2 Pathogenese.....	23
1.3.3 Klassifikation.....	24
1.3.4 Diagnostik und klinisches Bild.....	27
1.3.5 Therapieoptionen.....	29
1.3.5.1 Induktionstherapie.....	29
1.3.5.2 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie.....	30
1.3.5.3 Rezidivtherapie.....	30
1.3.6 Nachsorge.....	31
1.3.7 Palliative Therapie und „Best supportive care“.....	31
1.3.8 Prognose und Genetik.....	31
1.4 Die allogene Stammzelltransplantation.....	34
1.4.1 Spendersuche und das HLA-System.....	35
1.4.2 Entnahme und Weiterverarbeitung der Stammzellen.....	36
1.4.2.1 Knochenmark.....	36
1.4.2.2 Peripheres Blut.....	36
1.4.2.3 Nabelschnurblut.....	36
1.4.3 Konditionierung.....	37
1.4.4 Transplantation.....	38
1.4.5 Outcome und Komplikationen.....	38
1.4.5.1 Chimärismus und Engraftment.....	38
1.4.5.2 Transplantationsassoziierte Infektionen.....	39
1.4.5.3 „Graft-vs-Host-Disease“ (GvHD).....	42
2 Wissenschaftlicher Hintergrund und Ziel der Arbeit.....	45
3 Material und Methoden.....	47

3.1	Patientenselektion und Einschlusskriterien	47
3.2	Datensammlung	49
3.3	Definitionen	50
3.4	Statistik	53
4	Ergebnisse	55
4.1	Gesamtkollektiv	55
4.1.1	Patientencharakteristika.....	55
4.1.2	Remissions- und Rezidivraten.....	59
4.1.3	Overall Survival (OS)	60
4.1.4	Relapse free Survival (RFS)	68
4.1.5	Non-Relapse-Mortalität (NRM)	71
4.2	AML-Subgruppe	76
4.2.1	Patientencharakteristika.....	76
4.2.2	Overall Survival (OS)	76
4.2.3	Relapse free Survival (RFS)	83
4.2.4	Non-Relapse-Mortalität (NRM)	87
4.2.5	„ARDESK“-Score	91
4.3	Vergleichskohorte mit hämatologischen Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation	95
5	Diskussion	96
5.1	Einordnung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext	96
5.2	Diskussion der Therapieoptionen	101
5.3	Die Rolle der haploidentischen Transplantation und RIC	105
5.4	Karyotyp, ARDESK-Score und Vergleichskohorte	106
5.5	Stärken und Schwächen der Arbeit	107
5.6	Ausblick	109
6	Literaturverzeichnis	112
	Danksagung	125
	Affidavit	126

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Outcome von insgesamt 59 Patienten/-innen mit rezidivierter akuter Leukämie nach erster allogener Stammzelltransplantation (allo-SZT) ausgewertet, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.06.2018 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Klinikum der Universität München-Campus Großhadern eine zweite allo-SZT erhalten haben. Die Kohorte beinhaltete 46/59 (78%) Patienten/-innen mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) und 13/59 (22%) mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), wobei der klinische Verlauf unter Berücksichtigung genetischer Analysen und fokussiert auf prognostische Faktoren und Spendertypen von 30 Frauen und 29 Männern mit einem medianen Alter von 42 Jahren zum Zeitpunkt der zweiten Transplantation untersucht wurde. Zudem wurden in dieser Situation die Ergebnisse alternativer Therapieverfahren (Chemotherapie, Best supportive care), die zu diesem Zeitpunkt verfügbar waren, vergleichend evaluiert.

Das mediane Overall Survival (OS) der Gesamtkohorte nach zweiter allo-SZT lag ebenso wie im Kollektiv der AML-Patienten/-innen bei fünf Monaten, für die ALL-Kohorte hingegen bei sieben Monaten. Die Überlebensrate der Gesamtkohorte nach zweiter allo-SZT betrug nach einem Jahr 42%, nach zwei 20% und nach fünf Jahren 11%. Ferner ergab sich für die korrespondierenden Zeitabschnitte ein Relapse free Survival (RFS) nach zweiter allo-SZT von 30%, 14% und schließlich 10%. Die Non-Relapse-Mortalität (NRM) lag ein Jahr nach zweiter allo-SZT bei 36% sowie nach zwei respektive fünf Jahren bei jeweils 42%. Für das Gesamtkollektiv wurde nach zweiter allo-SZT eine Rate von 81% mit kompletter Remission (CR) erreicht. Alle 11 Fälle in refraktärem Status nach der zweiten allo-SZT sind verstorben. Insgesamt 9/59 (15%) Patienten/-innen waren zum Ende des Beobachtungszeitraum noch am Leben. Von diesen wiederum erlitten sieben bis dahin kein Rezidiv nach der zweiten allo-SZT. Sechs Monate nach der zweiten Stammzelltransplantation lag die Cumulative Incidence of Relapse (CIR) bei 28%, nach einem Jahr bei 34%, nach zwei bei 44% und schließlich nach 5 Jahren bei 48%.

Parameter, für die ein signifikanter Einfluss auf das OS beobachtet wurde, sind der Remissionsstatus sowie der Allgemeinzustand des Patienten/ der Patientin vor zweiter allo-SZT. Außerdem konnten signifikante Unterschiede für die Dauer der Zeitspanne zwischen den

beiden Transplantationen festgestellt werden. Auch Patienten/-innen mit einem unvollständigen Chimärismus (<100%) sowie ohne Engraftment (sowohl Neutrophile als auch Thrombozyten) zeigten ein signifikant schlechteres OS. Im AML-Subkollektiv wurde dies zusätzlich für Patienten/-innen mit einem komplex-aberranten Karyotyp respektive der „Adverse“-Zuordnung nach Medical Research Council (MRC)-Klassifikation ermittelt.

In dieser Dissertation konnten die für die AML-Untergruppe prognostisch relevanten Parameter auf Basis der Lasso-Regression zu dem sog. „ARDESK-Score“ zusammengefasst werden, welcher vor der eventuellen Durchführung einer zweiten allo-SZT bestimmt werden kann. Er differenziert zwischen Patienten/-innen mit günstiger oder ungünstiger Prognose und kann für den behandelnden Arzt dadurch in Zukunft als Entscheidungshilfe fungieren.

Weiterhin wurde die Behandlungsoption einer erneuten allo-SZT einem Vergleichskollektiv mit anderen therapeutischen Maßnahmen wie Best-supportive care (BSC) oder Chemotherapie gegenübergestellt. Durch diese Analyse konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine zweite allo-SZT die beste Möglichkeit für prolongierte Überlebensraten bietet.

Durch die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit konnte zudem die Hypothese aufgestellt werden, dass Humanes Leukozytenantigen (HLA)-haploidentische Zweittransplantationen gegenüber HLA-identischen/-kompatiblen eine gleichwertige Option darstellen. Für Erstgenannte konnten mit 50%, 25% sowie 13% nach einem, zwei bzw. fünf Jahren gegenüber 25%, 13% und 0% sogar bessere Überlebensraten festgestellt werden.

Des Weiteren konnte in dieser Dissertation gezeigt werden, dass eine Zweittransplantation mit einem Konditionierungsprotokoll mit reduzierter Intensität (RIC) Vorteile im Gegensatz zu einer myeloablativen Konditionierung (MAC) aufweist.

Unsere Ergebnisse können für einige Prognosefaktoren im Vergleich mit anderen veröffentlichten Daten als Validierung dienen. Auch die Überlebensraten unserer Kohorte spiegelten die leider analog zu Schlussfolgerungen der zitierten Publikationen schlechte Prognose in der Situation einer rezidierten akuten Leukämie nach erster allo-SZT wider. Sie bieten daher eine valide Einschätzung des Outcomes für solche Patienten/-innen.

Dennoch konnte in der vorliegenden Arbeit auch deutlich gezeigt werden, dass für ausgewählte Patient/-innen eine realistische Chance auf Heilung nach zweiter allo-SZT besteht. Es bleibt die

Hoffnung, dass die Langzeitüberlebensrate in Zukunft auch durch Erkenntnisse retrospektiver Arbeiten wie dieser mit individualisierter Berücksichtigung von prognostischen Faktoren gesteigert werden kann.

.

Abstract

This dissertation contains an analysis of the outcome from overall 59 patients with relapsed acute leukemia after a first allogeneic stem cell transplantation (allo-SZT), who received a second allo-SZT at “Medizinische Klinik und Poliklinik III am Klinikum der Universität München-Campus Großhadern” in the period from 01.01.2006 until 31.06.2018. The cohort consists of 30 women and 29 men with a median age of 42 years at the time of the second allo-SZT. 46/59 (78%) patients were diagnosed with an acute myeloid (AML) and 13/59 (22%) with an acute lymphatic leukemia (ALL). The median overall survival (OS) of the whole cohort after the second allo-SZT was five months, respectively seven months for the ALL-subgroup. The overall One-, Two- and Five-year-survival-rates of the whole cohort after the second allo-SZT were 42%, 20% and lastly 11%. The Relapse free survival-rates (RFS) in the same periods were 30%, 14% and 10%. The Non-relapse-mortality-rates (NRM) one year, two years and five years after the second allo-SZT were 36%, 42% and 42% likewise. Overall, a complete remission-rate (CR) after the second allo-SZT from 81% could be determined. All remaining 11 patients in refractory status after the second allo-SZT died. At the end of the above-mentioned period in aggregate 9/59 were still alive, of which seven remained in CR. Furthermore, the Cumulative incidence of relapse-rates (CIR) six months, one year, two years and five years after the second allo-SZT were 28%, 34%, 44% and 48%.

Parameters with a significant impact on the OS were the disease status as well as the general state of health (ECOG) before the second allo-SZT. The same could be determined for the time between both allo-SZTs. Patients with incomplete chimerism or without engraftment showed a significant worse OS. This impact was also observed for patients in the AML-subgroup with complex-aberrant karyotype at the time of the first diagnosis respectively for those, who belong to the risk group “Adverse” according to the classification from the “Medical Research Council” (MRC).

Based on the results of a Lasso-regression-analysis of the AML-subcohort the so called “ARDESK-Score” was created. It combines the observed potentially prognostic parameters, which can be determined before performing the second allo-SZT. Depending on the value of the score, a patient belongs to the favourable or the unfavourable group, between which the

Kaplan-Meier-estimate could prove a significant difference in OS. Hence this score could be an easy tool to help the physician in taking the best individual treatment-decision.

In order to demonstrate the advantage of a second allo-SZT compared to other therapeutic options such as any chemotherapy or best supportive care (BSC), we performed a comparative analysis with our AML-subgroup and the remaining AML-patients who received one of the above-mentioned other treatments. Therewith could be clearly shown, that currently a second allo-SZT is the best option for long-term survival.

Moreover, based on the results of this dissertation the hypothesis could be made that second allogeneic stem cell transplantations with only haploidentical human leucocyte antigens (HLA) can be an equal alternative to HLA-identical transplantations.

This dissertation also reveals that a reduced intensity conditioning therapy (RIC) before second allo-SZT might have advantages in comparison with a myeloablative conditioning therapy (MAC).

Our results can help to further validate some predictive parameters that were already described in other studies.

The largely seen similarity of the compared results shows that our dissertation can be seen as representative for patients with acute leukemia, who relapsed after a first allo-SZT.

Considering the described OS-rates one must put on record, that the outcome for such patients unfortunately remains poor in general.

Nevertheless, this dissertation obviously also revealed that there is a realistic chance of cure for several patients.

However there remains hope, that also with the results of retrospective analyses like this the long-term survival rate of those patients can be optimized in the future.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Hämatopoese.....	17
Abbildung 2: Patientenselektion.....	48
Abbildung 3: Histogramm Alter bei Erstdiagnose.....	57
Abbildung 4: Histogramm Alter bei zweiter allo-SZT.....	57
Abbildung 5: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Übersicht Gesamtkohorte.....	61
Abbildung 6: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Subkohortenanalyse.....	61
Abbildung 7: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Remissionsstatus vor zweiter SZT	63
Abbildung 8: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter SZT.....	63
Abbildung 9: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Dauer zwischen beiden allo-SZT..	64
Abbildung 10: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Chimärismus nach zweiter allo- SZT.....	64
Abbildung 11: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT.....	65
Abbildung 12: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT.....	65
Abbildung 13: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Alter bei Erstdiagnose.....	66
Abbildung 14: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Graft-vs-Host-Disease nach zweiter allo-SZT.....	66
Abbildung 15: Relapse free Survival nach zweiter allo-SZT: Übersicht Gesamtkohorte..	69
Abbildung 16: Relapse free Survival nach zweiter allo-SZT: Remissionsstatus vor zweiter allo-SZT.....	69
Abbildung 17: Relapse free Survival nach zweiter allo-SZT: Dauer zwischen beiden allo- SZT.....	70
Abbildung 18: Relapse free Survival: Alter bei Erstdiagnose.....	70
Abbildung 19: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non- Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Übersicht Gesamtkohorte.....	72
Abbildung 20: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non- Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Alter bei zweiter allo-SZT.....	72
Abbildung 21: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non- Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter allo-SZT.....	73
Abbildung 22: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non- Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Graft-vs-Host-Disease nach zweiter allo- SZT.....	73
Abbildung 23: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non- Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Zeitpunkt der zweiten allo-SZT.....	74
Abbildung 24: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non- Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Chimärismus nach zweiter allo-SZT.....	74
Abbildung 25: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non- Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT (Fehlend = kein Engraftment).....	75

Abbildung 26: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT (Fehlend = kein Engraftment).....	75
Abbildung 27: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Übersicht.....	78
Abbildung 28: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Remissionsstatus vor zweiter SZT.....	78
Abbildung 29: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter allo-SZT.....	79
Abbildung 30: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT.....	79
Abbildung 31: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT.....	80
Abbildung 32: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Chimärismus nach zweiter allo-SZT.....	80
Abbildung 33: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Karyotyp bei Erstdiagnose.....	81
Abbildung 34: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: MRC-Klassifikation Erstdiagnose.....	81
Abbildung 35: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Übersicht.....	83
Abbildung 36: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter allo-SZT.....	84
Abbildung 37: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Dauer zwischen beiden allo-SZT.....	84
Abbildung 38: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Chimärismus nach zweiter allo-SZT.....	85
Abbildung 39: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT.....	85
Abbildung 40: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT.....	86
Abbildung 41: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Remissionsstatus vor zweiter allo-SZT.....	86
Abbildung 42: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Übersicht.....	87
Abbildung 43: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter allo-SZT.....	88
Abbildung 44: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Alter bei zweiter allo-SZT.....	88
Abbildung 45: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Graft-vs-Host-Disease nach zweiter allo-SZT.....	89
Abbildung 46: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT (Fehlend = kein Engraftment).....	89
Abbildung 47: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT (Fehlend = kein Engraftment).....	90
Abbildung 48: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Chimärismus nach zweiter allo-SZT.....	90
Abbildung 49: Lasso-Regression Gesamt.....	92

Abbildung 50: Lasso-Regression "ARDESK"	93
Abbildung 51: "ARDESK-Score"	94
Abbildung 52: Overall Survival AML-Patienten im Rezidiv nach erster allo-SZT: Übersicht Therapieoptionen.....	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Untergruppen ALL	19
Tabelle 2: FAB-Klassifikation AML	25
Tabelle 3: WHO-Klassifikation AML 2016	26
Tabelle 4: ELN Risikokategorien.....	32
Tabelle 5: Anwendungsgebiete allogene SZT	35
Tabelle 6: Konditionierungsregime	38
Tabelle 7: Glucksberg-Kriterien GvHD	43
Tabelle 8: ELN Remissionskriterien	51
Tabelle 9: Patientencharakteristika.....	56
Tabelle 10: Übersicht log-Rank Analyse und univariate Hazard Ratio Gesamtkohorte.....	67
Tabelle 11: Übersicht log-Rank Analyse und univariate Hazard Ratio AML-Kohorte.....	82
Tabelle 12: Lasso-Regression Gesamt.....	91
Tabelle 13: Lasso-Regression "ARDESK"	93
Tabelle 13: Übersicht Vergleichsstudien Charakteristika und Ergebnisse.....	99
Tabelle 14:Übersicht Vergleichsstudien Outcome-Parameter Overall Survival, Non-Relapse-Mortalität, Cumulative Incidence of Relapse	100

Abkürzungsverzeichnis

AL	akute Leukämie
ALL	akute lymphatische Leukämie
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
APL	akute Promyelozytenleukämie
ARDESK	Akronym: Age, Remission duration, Disease-status, ECOG, sAML, Karyotype
ATG	Antithymozytenglobulin
ATO	Arsentrioxid
ATRA	All-trans-Retinsäure
BSC	„best supportive care“
Bzw.	beziehungsweise
CBF	„core-binding-factor“
CEBPA	„CCAAT/enhancer-binding protein alpha“
CIR	„cumulative incidence of relapse“
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CR	komplette Remission
CRi	komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Rekonstitution
CRM RD	komplette Remission ohne minimale Resterkrankung
CTLA-4	„cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4“
del	Deletion
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
DLI	„Donor lymphocyte infusion“
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	„Eastern Cooperative Oncology Group“
ECP	„extracorporeal photophoresis“
ED	Erstdiagnose
ELN	„European LeukemiaNet“
FAB	French-American-British
FLAG-IDA	Chemotherapie aus Fludarabin, Cytarabin, Idarubicin und G-CSF
FLAMSA	Konditionierungstherapie aus Fludarabin, Amsacrin + Cytarabin
FLT3	„Fetal liver tyrosinkinase 3“
FLT3-ITD	interne FLT3-Tandemduplikation
G-CSF	„granulocyte colony-stimulating factor“
GM-CSF	„granulocyte macrophage colony-stimulating factor“
GvHD	„Graft-vs-Host-Disease“
GvL	„Graft-vs-Leukemia“
Gy	Gray
HAM	Chemotherapie aus Hochdosis-Cytarabin und Mitoxantron
HCT-CI	„Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index“
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HLA	„Human leukocyte antigen“
HR	„Hazard-Ratio“
HSV	Herpes-simplex-virus
HvG	„Host-vs-Graft“

Hyper-CVAD	Chemo aus Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin + Dexamethason
IL2	Interleukin 2
LDH	Laktatdehydrogenase
LFL	Labor für Leukämiediagnostik am Klinikum Großhadern
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MAC	„myeloablative conditioning“
MHC	„major histocompatibility complex“
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MMURD	„mismatched unrelated donor“
MRC	„Medical research council“
MRD	„Minimal residual disease“
MRT	„Magnetresonanztomographie“
MTX	Methotrexat
MURD	„matched unrelated donor“
NMA	„nonmyeloablative conditioning“
NOS	„not otherwise specified“
NRM	„Non-Relapse-Mortality“
OS	„Overall survival“
PBSCT	„peripheral blood stem cell transplantation“
Pc	Pneumocystis-jirovecii
PCR	„Polymerase chain reaction“
PET-CT	„Positronenemissionstomographie plus Computertomographie“
PR	partielle Remission
PTLD	„Post Transplant Lymphoproliferative Disease“
RFS	„Relapse-free-survival“
RIC	„reduced intensity conditioning“
RUNX1	„Runt-related transcription factor 1“
sAML	sekundäre akute myeloische Leukämie
sHAM	modifizierte Chemotherapie aus Hochdosis-Cytarabin und Mitoxantron
t	Translokation
TAD9	Chemotherapie aus Thioguanin, Cytarabin und Daunorubicin
tAML	therapieassoziierte akute myeloische Leukämie
TNF	Tumornekrosefaktor
TP53	Tumorsuppressorprotein 53
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World-Health-Organization
WT1	Wilms-Tumor-Protein 1
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVK	zentraler Venenkatheter
z.T.	zum Teil
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Maligne Tumorerkrankungen in ihren vielfältigen Ausprägungen haben aufgrund der hohen Letalität eine nicht zu unterschätzende soziale, kulturelle und gesundheitsökonomische Bedeutung. In absoluten Zahlen gefasst verstarben im Jahr 2015 in Deutschland insgesamt 925 200 Menschen, davon wiederum 356 616 (38,5%) an einer Krankheit des Herz-Kreislauf-Systems wie beispielsweise an einem Herzinfarkt. Mit 233 752 Fällen (25,3%) waren Tumore (1) bereits die zweithäufigste Todesursache, wovon die große Mehrheit mit 96,8% bösartig war. Weltweit verstarben laut einer Statistik der Global Burden of Disease Study (2) 2015 fast 56 Millionen Menschen. Davon war bei ungefähr 8,8 Millionen (15,7%) die Todesursache eine Tumorerkrankung und bei etwa 530 000 eine Leukämie. Diese Zahlen verdeutlichen die oben genannte Relevanz insbesondere für Industrienationen wie Deutschland, in denen andere Todesursachen wie zum Beispiel Infektionserkrankungen aufgrund fortschrittlicher medizinischer Versorgung von geringerer Bedeutung geworden sind.

Deshalb ist es äußerst wichtig, sich mit der Frage auseinanderzusetzen, warum und wie Krebserkrankungen entstehen. In den letzten Jahrzehnten haben sich zahlreiche Wissenschaftler damit beschäftigt. Bereits im Jahr 1914 beschrieb Theodor Boveri in seinem Buch „Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren“ eine Assoziation von chromosomalen Defekten und der Manifestation (3). 1953 wurde durch Carl O. Nordling die Annahme publiziert, dass eine erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen in Relation zum Alter besteht. Weiterhin beschrieb er, dass Krebs als Folge von mehreren konsekutiven Mutationen in der DNA der entsprechenden Zelle entsteht (4). Diese sogenannte „Two-hit-Hypothese“ wurde 1971 durch Alfred G. Knudson bestätigt (5).

Der menschliche Körper ist ein Netzwerk von miteinander interagierenden Organsystemen, die grundsätzlich alle von Krebserkrankungen in vielfältigen Manifestationen betroffen sein können. Neben der Haut ist das periphere Blut zusammen mit dem blutbildenden System das größte Organ. Dieses beinhaltet das (rote) Knochenmark sowie in der Fetalzeit zusätzlich Leber und Milz. Die Bandbreite der malignen Erkrankungen ist hier daher sehr groß.

Generell wird zwischen Leukämien, malignen Lymphomen sowie myeloproliferativen und myelodysplastischen Erkrankungen unterschieden.

Da in der vorliegenden Arbeit lediglich Daten von Patienten/-innen mit der Diagnose akute Leukämie untersucht wurden, wird im Folgenden ausschließlich hierauf näher eingegangen.

1.1 Leukämie

Der Fachausdruck „Leukämie“ ist griechischen Ursprungs und lautet übersetzt „weißes Blut“. Er wurde im Jahr 1845 von Rudolf Virchow geprägt, der im Blut von Erkrankten eine erhöhte Anzahl weißer Blutzellen beobachtet hatte (6). Für die Differenzierung dieser Erkrankung werden grundsätzlich vier Kriterien herangezogen. Zunächst berücksichtigt man den Krankheitsverlauf, anhand dessen sich akute und chronische Formen ergeben. Über den Ursprung der maligne transformierten Vorläuferzelle unterscheidet man weiterhin zwischen lymphatischen und myeloischen Leukämien. Zusätzlich wird der Differenzierungsgrad der pathologischen Zellen in Betracht gezogen, womit zwischen einer reifzelligen und einer unreifzelligen Form unterschieden wird. Zudem existiert neben einer primären auch eine sekundäre Leukämie (7), worauf in Kapitel 1.3.1 genauer eingegangen wird.

Die unterschiedlichen Zellreihen des peripheren Blutes wurden in ihrer Differenzierung erstmals im Jahr 1909 durch A. Maximow beschrieben (8). 1973 publizierten Messner et al. schließlich die Erkenntnis, dass alle Blutzellen von einer Stammzelle abstammen (9, 10). Eine schematische Übersicht über die Stufen der Hämatopoese zeigt Abbildung 1.

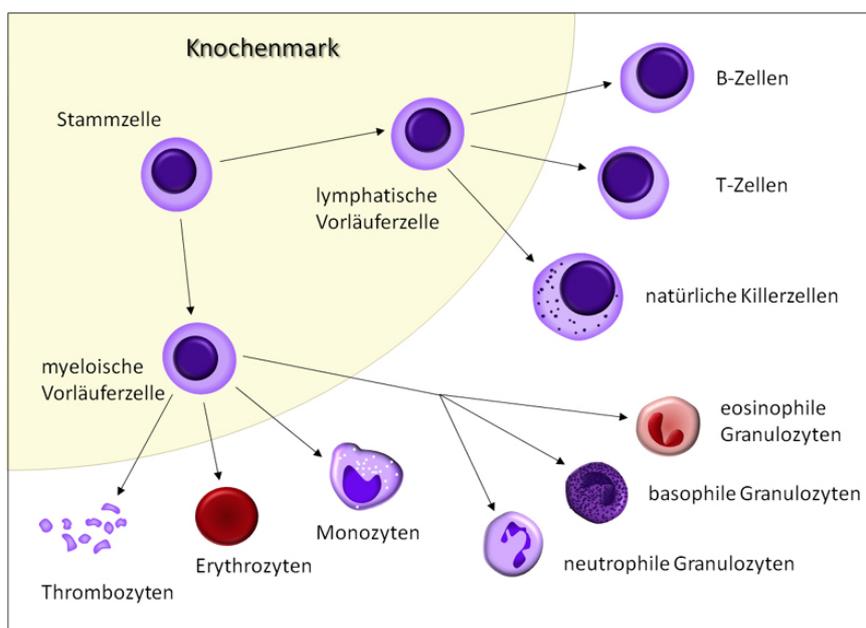


Abbildung 1: Übersicht über die Hämatopoese(11)

1.2 Die akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die ALL ist eine seltene maligne hämatologische Erkrankung. Unbehandelt endet sie innerhalb weniger Wochen letal (12). Der Therapieanspruch ist heutzutage jedoch kurativ.

1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die ALL ist in der Regel eine sporadische Erkrankung. Dies bedeutet, dass die zu Grunde liegenden somatischen Mutationen erst im Laufe des Lebens erworben werden (12).

Die ALL kann grundsätzlich in jeder Altersgruppe auftreten, jedoch sind in Deutschland mit einer Inzidenz von rund 5,3 Fällen aus 100 000 Einwohnern pro Jahr besonders Kinder unter fünf Jahren betroffen. Ab einem Alter von sechs Jahren nimmt die Anzahl der Neuerkrankungen ab. Andere Krebserkrankungen sind in dieser Bevölkerungsgruppe seltener, weshalb die ALL hier die häufigste maligne Erkrankung darstellt. Im Erwachsenenalter steigt die Inzidenz erst ab dem 50. Lebensjahr wieder kontinuierlich, erreicht aber mit 2,3/100 000/Jahr bei den über 80-Jährigen einen immer noch deutlich geringeren Wert als bei Kindern unter fünf Jahren (13). Aus bislang unbekanntem Gründen ist das männliche Geschlecht häufiger als das weibliche betroffen.

1.2.2 Pathogenese

Eine ALL ist durch eine unkontrollierte Proliferation unreifer lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark gekennzeichnet. Ursächlich sind unter anderem Aberrationen in Genen, die an der Signaltransduktion und -transkription, der Zellzykluskontrolle sowie an der Apoptose beteiligt sind. Diese Prozesse werden dadurch nachhaltig gestört und die Ausreifung der maligne transformierten Klone wird ermöglicht (7).

1.2.3 Klassifikation und Genetik

Analog der Linienzugehörigkeit der Lymphozyten unterscheidet man zunächst zwischen einer B-ALL und einer T-ALL. Bei beiden können anhand der Differenzierungsschritte reife und unreife Formen auftreten. Grundsätzlich sind B-ALL-Versionen wesentlich häufiger als T-ALL-Varianten. Unter diesen bildet die common B-ALL mit einem Gesamtanteil von 40% die prozentual größte Gruppe (12). Anders als bei anderen Varianten einer reifen B-ALL infiltrieren die Blasen beim sog. Burkitt-Lymphom statt des Knochenmarks vor allem die Lymphknoten. Aufgrund des raschen Wachstums besteht eine hohe Sensibilität auf Strahlen- und Chemotherapie, weshalb sich diese Tumoren unter Behandlung häufig rasch zurückbilden.

Eine Übersicht über die Varianten einer ALL gibt Tabelle 1.

Untergruppe	Häufigkeit (%)
B-Zell ALL	75
Pro-B ALL	20
Common ALL	40
Prä-B ALL	10
Reife B ALL	5
T-Zell ALL	25
Pro/prä-T ALL	6
Kortikale/thymische ALL	13
Reife T ALL	6

Tabelle 1: Untergruppen ALL(12)

Die mit einer Inzidenz von 25-40% (14) am häufigsten auftretende genetische Aberration bei einer adulten ALL ist die BCR-ABL-Tyrosinkinase Mutation. Diese spezielle Mutation, bei der durch eine Translokation t(9;22) das sogenannte Philadelphia-Chromosom gebildet wird, ist auch mit der Entstehung einer chronisch myeloischen Leukämie (CML) assoziiert. Anders als dort ist sie für die ALL hingegen mit einer schlechten Prognose verbunden, obgleich die Überlebensraten auch hier durch die Einführung der Therapie mit selektiven Inhibitoren wie *Imatinib* (15, 16) oder *Dasatinib* (17, 18) deutlich gesteigert werden konnten (19). Weitere Translokationen mit abgesehen vom, Burkitt-Lymphom, bewiesenem negativem prognostischem Einfluss sind beispielsweise t(4;11), t(1;19) und t(8;14) (20).

1.2.4 Diagnostik und Klinisches Bild

Ein zentraler Bestandteil der hämatologischen Diagnostik ist die Immunphänotypisierung (21, 22). Durch die Identifikation von zellmembranständigen sowie intrazellulären Antigenen gelingt eine sichere Differenzierung der akuten myeloischen von der akuten lymphatischen Leukämie. Zudem kann die Entwicklungsstufe der jeweiligen Zelle und somit die Entität bestimmt werden. Dies hat prognostische und therapeutische Bedeutung, wie in den folgenden Kapiteln dargestellt wird.

Auf die Symptomatik und weitere Diagnostik der ALL wird an dieser Stelle aufgrund der Ähnlichkeit zur in Kapitel 1.3 ausführlich vorgestellten akuten myeloischen Leukämie (AML) nicht näher eingegangen. Es soll lediglich erwähnt werden, dass die ALL prozentual häufiger

Lymphknotenschwellungen und Organvergrößerungen aufweist und öfter zu einem Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) führt (23).

1.2.5 Therapieoptionen

Unbehandelt überlebt ein Patient/ eine Patientin eine ALL nur wenige Wochen. Aufgrund erheblicher medizinischer Fortschritte in den letzten Jahren besteht mit einer Langzeitüberlebensrate von mehr als 50% (13) bei adäquater Therapie inzwischen aber eine vergleichsweise gute Prognose. Die einzelnen Therapiephasen werden im Folgenden erläutert.

1.2.5.1 Induktionstherapie

Bei vielen malignen Prozessen, wie auch bei der ALL, kann ein starker Zellzerfall (Lyse) auftreten. Zur Vermeidung eines daraus resultierenden sogenannten Tumorlyse-Syndroms erhalten alle ALL-Patienten/-innen deshalb zunächst eine Vorphase-Therapie mit einem Glukokortikoid wie *Dexamethason* oder *Prednisolon* und dem Immunsuppressivum *Cyclophosphamid* (13, 23). Anschließend erfolgt eine erste Induktionstherapie. Diese besteht häufig aus *Dexamethason* sowie zusätzlich *Vincristin* und *Asparaginase* in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat wie beispielsweise *Daunorubicin*. Daran schließt sich eine zweite Induktionsphase mit *Cytosin-Arabinosid*, *Cyclophosphamid* und *Mercaptopurin* an (13). Eine komplette Remission kann nach heutigem Stand je nach Alter in etwa 90% der Fälle erreicht werden (13, 24). Die Therapie der reifzelligen B-ALL entspricht der des Burkitt-Lymphoms, unterscheidet sich aber von der oben genannten Induktionstherapie, die für diese Formen einer ALL weniger wirksam ist (25). Hier erfolgt eine 6-monatige Blockchemotherapie in altersadaptiert hoher Dosisintensität. Häufig eingesetzte Substanzen sind *Methotrexat*, *Cytarabin*, *Cyclophosphamid*, *Ifosfamid* und *Rituximab* (13). Eine Besonderheit der B-Zellreihe der Lymphozyten ist die Oberflächenexpression des Lymphozytenantigens CD20. Dies betrifft rund 80-90% aller reifzelliger B-ALL bzw. Burkitt-Lymphom-Fälle und nur etwa 30-50% der Patienten/-innen mit einer Vorläufer-B-ALL (26). Der CD20-Antikörper *Rituximab* wirkt selektiv an Lymphozyten, die diesen immunphänotypischen Marker an ihrer Oberfläche exprimieren. Dies hat zur weiteren Verbesserung der Prognose bei der reifzelligen wie auch bei der Vorläufer- b-ALL geführt (13, 26). Mit *Blinatumomab* existiert ein weiterer selektiver Wirkstoff am Lymphozytenantigen CD19/CD3, der in Studien vielversprechende Ergebnisse (unter anderem eine 80%ige MRD-Eradikation) gezeigt hat (27, 28, 29).

1.2.5.2 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

Im Anschluss an das Erreichen einer kompletten Remission erhalten die Patienten/-innen eine Konsolidierungstherapie. Ziel ist die Prophylaxe eines Rezidivs sowie die zuverlässige Abtötung eventuell noch vorhandener Leukämiezellen (23). Hierfür gibt es keine einheitlichen Konzepte und Empfehlungen. Es werden verschiedene antiproliferative Substanzen wie *Methotrexat* oder Hochdosis-*Cytarabin* eingesetzt. Diese Therapien erfolgen blockweise mit anschließenden Pausen von etwa drei bis vier Wochen. Bei entsprechender Indikation kann eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) zur Konsolidierung durchgeführt werden. Diese Therapieoption wird ausführlich in Kapitel 1.4 aufgeführt. Alle Patienten/-innen, bei denen aufgrund ihres Risikoprofils keine Stammzelltransplantation erfolgen kann, benötigen im Anschluss an die Konsolidierung eine Erhaltungstherapie. Hierfür existieren ebenfalls keine einheitlichen Empfehlungen. Im Allgemeinen erhält der Patient/ die Patientin täglich *Mercaptopurin* oral sowie einmal wöchentlich *Methotrexat* intravenös. Um den Therapieerfolg nicht zu gefährden, ist dieser Schritt wie die im Folgenden vorgestellte ZNS-Prophylaxe essenziell und gehört daher zur Standardtherapie (13, 24).

1.2.5.3 ZNS-Prophylaxe

Bei der ALL kommt es mit ca. 6% bei Erstdiagnose vergleichsweise häufig zum Eindringen von leukämischen Blasten in den Liquorraum sowie zur Infiltration in andere Bereiche des ZNS. Dies manifestiert sich durch spezifische Symptome wie beispielsweise den Ausfall von Hirnnerven. Prophylaktisch können eine Bestrahlung des Schädels sowie eine intrathekale Gabe von Chemotherapeutika jeweils isoliert oder auch in Kombination erfolgen. Häufig eingesetzt wird das Medikament *Methotrexat* entweder als Monotherapie oder in einer Dreifachkombination mit *Cytarabin* und einem Steroid. Entscheidend für die Erfolgsrate ist ein frühzeitiger Beginn im Rahmen der Induktionstherapie (13).

1.2.5.4 Rezidivtherapie

In Abhängigkeit der durchgeführten Therapie sowie vorhandener Risikofaktoren kommt es in 24-70% (30, 31) der Fälle zu einem Rezidiv, also zu einem Wiederauftreten der Erkrankung. Publierte Studien beschreiben hier eine Langzeitüberlebensrate von zumeist unter 10% (32-34). Eine einheitliche Therapieempfehlung existiert nicht. Die Auswahl der bestmöglichen Option hängt vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten/ der Patientin, der Vortherapie, der Dauer der ersten Remission sowie der Art des Rezidivs ab. Nach langer Remissionsdauer können allein durch erneute Anwendung derselben Induktionstherapie sogar Remissionsraten

von bis zu 60% erreicht werden (13). Bei Patienten/-innen mit ausschließlich medikamentöser Konsolidierungstherapie bietet die allo-SZT nach erneuter Chemotherapie beispielweise mit *FLAG-IDA* die beste Chance auf Erfolg (35). Auch Patienten/-innen, die bereits eine allo-SZT erhalten haben, können von einer Wiederholung profitieren (36).

1.3 Die akute myeloische Leukämie (AML)

Die AML ist eine seltene maligne Erkrankung des hämatologischen Formenkreises, die unbehandelt innerhalb weniger Monate letal endet (37). Durch enorme Fortschritte in der Behandlung haben sich die Überlebenschancen sowohl in Europa (38) als auch in den USA (39) in den letzten Jahrzehnten verbessert. In einer 2013 im Bundesgesundheitsblatt publizierten Untersuchung wurde in Deutschland zwischen den Jahren 2008 bis 2010 eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 24,1% festgestellt (40). Besonders für Kinder und Jugendliche mit einer AML konnte diese kontinuierlich gesteigert werden. Entscheidend hierfür ist auch die bessere Supportivtherapie. Insgesamt bleibt die Prognose dieser Erkrankung aber leider vor allem für ältere Patienten/-innen schlecht (23).

1.3.1 Ätiologie und Epidemiologie

Relevant für die Ätiologie sind genetische Veränderungen, die in Kapitel 1.3.9 genauer vorgestellt werden. Auch eine positive Korrelation mit der Exposition durch ionisierende Strahlung (41), Benzol (42, 43) sowie nach erfolgter Strahlentherapie, welche unter Umständen sogar einige Jahre zurückliegen kann, ist bekannt. So verdoppelt sich das Lebenszeitrisiko an einer Leukämie zu erkranken bei Erwachsenen bereits ab einer Ganzkörperdosis von 1 Gy (7). Eine AML kann außerdem sekundär (sAML) z.B. aus einer anderen hämatologischen Grunderkrankung (7) wie einem myelodysplastischen Syndrom, einer aplastischen Anämie oder auch einer myeloproliferativen Erkrankung entstehen. Ebenso kann dies auftreten, falls beispielsweise im Rahmen einer früheren neoplastischen Erkrankung Chemotherapeutika wie Alkylantien und Topoisomerase-II-Inhibitoren (44) verabreicht wurden. Dies wird als therapieassoziiert (t-AML) bezeichnet. Für diese beiden Untergruppen einer AML wurde ein schlechteres Outcome im Vergleich zu einer de-novo-Variante nachgewiesen (45-47). Eine genetische Prädisposition sowohl für die AML als auch für die ALL besteht bei Patienten/-innen mit einer Trisomie 21 (48, 49). In den allermeisten Fällen ist die AML jedoch keine Erbkrankheit, sondern eine sporadische Erkrankung, die erst im Laufe des Lebens erworben wird. Ausnahmen sind beispielsweise die Fanconi-Anämie (50) oder eine Neurofibromatose (31).

Aktuelle Inzidenzen können dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ vom Robert-Koch-Institut entnommen werden. Dort werden diese getrennt nach Geschlechtern dargestellt. Außerdem wird zwischen Erwachsenen (>15 Jahre) und Kindern (≤ 15 Jahre) unterschieden. Insgesamt wurde eine AML bei 1810 Frauen, 2140 Männern, 39 Mädchen und 41 Jungen neu diagnostiziert. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 71 Jahren (51).

Deshalb macht die AML bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren mit nur rund 15 bis maximal 20% einen kleinen Anteil der akuten Leukämien aus, wohingegen dieser bei Erwachsenen zwischen 80 und 90% beträgt. Auch die Mortalität steigt deutlich von Werten um etwa $1/100000$ bei unter 45-Jährigen auf bis zu $67/100000$ bei über 75-Jährigen mit dazugehörigen 5-Jahres-Überlebensraten von 26% gegenüber 2% (52).

1.3.2 Pathogenese

Die Entstehung der AML beruht auf der klonalen Expansion myeloischer Vorläuferzellen (Blasten). Dieser Prozess wird durch genetische Veränderungen gefördert, welche zu einer Deregulation von Apoptose, Wachstum und Differenzierung führen. Vergleichbar mit anderen Neoplasien kommt es außerdem zu einer Aktivierung von Onkogenen bzw. einem Funktionsverlust von Tumorsuppressor-Genen. Das Resultat ist eine Akkumulation abnormer myeloischer Zellen im Blut und Knochenmark. Diese sind zwar teilungsfähig, jedoch funktionell unreif.

Die Pathogenese der AML ist ein mehrstufiger Prozess. Der erste Schritt besteht in der Entstehung einer transformierten leukämischen (Stamm-)Zelle. Hierdurch wird jedoch noch keine klinisch objektivierbare Erkrankung verursacht und ein Fortbestand in einer Remission ist möglich. Anschließend verliert diese Zelle ihre Fähigkeit zur regulären hämatopoetischen Differenzierung. Parallel erfährt sie einen Proliferationsvorteil. Diese beiden Faktoren sind wesentlich in der Pathogenese der AML. Heute weiß man, dass dieser Prozess nur durch die Kombination mindestens zweier kritischer genetischer Veränderungen abläuft (37, 52). Klassischerweise handelt es sich dabei um Mutationen in Rezeptortyrosinkinasen oder deren Signalmodulatoren (53) sowie für die AML spezifische Transkriptionsfaktoren wie das Fusionstranskript $t(8;21)(q22;q22)$ RUNX1-RUNX1 (54).

Aus dem PML-RAR α -Fusionsgen resultiert die sogenannte Promyelozytenleukämie (AML M3 nach FAB). Diese Veränderung entsteht durch eine reziproke Umlagerung dieser beiden Gene aufgrund einer Translokation $t(15;17)$. Das entstehende Fusionsprotein sorgt schließlich für eine Blockade der durch Vitamin A induzierten myeloischen Zelldifferenzierung. Durch diesen Erkenntnis konnte eine Therapie mit *All-Trans-Retinolsäure (ATRA)* als Vitamin A-Derivat in

Kombination mit einer anthrazyklinbasierten Chemotherapie entwickelt werden. Inzwischen soll bei geringem oder intermediärem Risiko eine Kombinationstherapie von *ATRA* und *Arsentrioxid* (*ATO*) ohne Zugabe klassischer Chemotherapeutika erfolgen (55, 56). Mittlerweile konnten hierdurch sogar Heilungsraten von über 80% erreicht werden. Seit dem Jahr 2017 ist mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor *Midostaurin* (57) eine weitere zielgerichtete Therapie für FLT3-mutierte AML in Deutschland zugelassen.

1.3.3 Klassifikation

Ursprünglich wurde die AML ausschließlich anhand morphologischer Kriterien klassifiziert. Daraus entstand 1976 die FAB-Klassifikation (58). Sie unterscheidet zwischen acht Formen der AML, die in Tabelle 2 aufgezeigt werden. Im Gegensatz zu aktuelleren Einteilungen bietet diese Klassifikation allerdings weniger prognostische Aussagen. Dennoch bestätigen aktuelle Studien (59, 60) deren Stellenwert, weshalb sie immer noch für jeden Patienten/ jede Patientin bestimmt wird.

FAB-Subtyp	Beschreibung	Morphologie	Häufigkeit
M0	AML mit minimaler Differenzierung	Myeloblasten ohne Granula	< 5%
M1	AML ohne Ausreifung	Myeloblasten +/- Granula	15-20%
M2	AML mit Ausreifung	Myeloblasten mit Granula, einzelne Myelozyten	25-30%
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)	Promyelozyten, deutlich granuliert	5-10%
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie	Myeloblasten und Promyelozyten > 20%	20-30%
M5a	Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung	Große Monoblasten	5%
M5b	Akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung	Monoblasten, Promonozyten und Monozyten; Monozytose im peripheren Blut	5-10%
M6	Akute Erythroleukämie	Megaloblastäre Erythropoese > 50%, Myeloblasten > 30%	5%
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie	Megakaryoblasten	5%

Tabelle 2: FAB-Klassifikation AML (58)

Durch enorme Fortschritte im Bereich der Zyto- und Molekulargenetik wurde sie um die WHO-Klassifikation von 2002 (61) bzw. in erweiterter Form von 2008 (62) ergänzt. Diese Einteilung konzentriert sich vielmehr auf die molekulargenetischen Veränderungen, die nach und nach mit der AML in Verbindung gebracht werden konnten. Die Grenze zur Differenzierung der AML vom myelodysplastischen Syndrom wurde zudem von $\geq 30\%$ (FAB) auf $\geq 20\%$ reduziert. Beim Nachweis charakteristischer zytogenetischer Veränderungen wie der Translokationen t(18;21), t(15;17) oder t(16;16) genügt bereits ein Anteil von unter 20%. Aufgrund weiterer Fortschritte in der Diagnostik hämatologischer Neoplasien wurde 2016 eine überarbeitete Version der WHO-Klassifikation für myeloische Neoplasien und akute Leukämien veröffentlicht (Tabelle 3). Spätestens dadurch hat die Genetik als äußerst wichtiges diagnostisches Kriterium in die Klassifikation der Erkrankung Einzug gehalten.

Subgruppe	Spezifikation
Acute Myeloid Leukemia with recurrent genetic aberrations	AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
	AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
	APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
	AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A
	AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
	AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM
	AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
	Provisional entity: AML with BCR-ABL1
	AML with mutated NPM1
	AML with biallelic mutations of CEBPA
	Provisional entity: AML with mutated RUNX1
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes	
Therapy-related myeloid neoplasms	
Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)	Acute myeloid leukemia with minimal differentiation
	Acute myeloid leukemia without maturation
	Acute myeloid leukemia with maturation
	Acute myelomonocytic leukemia
	Acute monoblastic/monocytic leukemia
	Pure erythroid leukemia
	Erythroleukemia, erythroid/myeloid
	Acute megakaryoblastic leukemia
	Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis (syn.: acute myelofibrosis; acute myelosclerosis)	
Myeloid sarcoma	
Myeloid proliferations related to Down-syndrome	Myeloid leukemia associated with Down syndrome
	Transient abnormal myelopoiesis (syn.: transient myeloproliferative disorder)
Acute leukemias of ambiguous lineage	Acute undifferentiated leukemia
	Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
	Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); MLL rearranged/KMT2A
	Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS
	Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS

Tabelle 3: WHO-Klassifikation AML 2016 (54)

1.3.4 Diagnostik und klinisches Bild

Auch bei der AML beginnt die Diagnostik mit einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik gibt es jedoch eine Vielzahl von Differentialdiagnosen. Das klinische Erscheinungsbild ist gekennzeichnet durch die zunehmende hämatopoetische Insuffizienz aufgrund der Infiltration des Knochenmarks durch Blasten (52).

Jede Ausreifungsstörung der drei zellulären Blutreihen führt zu bestimmten Symptomen. Durch einen Mangel an Erythrozyten (Anämie) kann es zu Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung, Tachykardie, Blässe (vor allem der Schleimhäute) sowie Kälte der Haut kommen. Eine sehr schwere Anämie kann sogar zur Bewusstlosigkeit führen. Häufiger liegt einer Anämie allerdings eine benigne Ätiologie zu Grunde (z.B. Eisen- oder Vitamin B12-Mangel).

Bei einer Thrombopenie, definiert durch eine Plättchenzahl $<150000/\mu\text{l}$, kann es zu blauen Flecken (Hämatome), sowie Nasen- oder Zahnfleischbluten kommen. Ab einer Zahl $<20000/\mu\text{l}$ treten zunehmend kleine punktförmigen Blutungen, sogenannte Petechien auf. Vom Patienten/ von der Patientin selbst werden solche Symptome häufig nicht erkannt oder verharmlost. Deshalb obliegt dem behandelnden Arzt/ der behandelnden Ärztin eine große Verantwortung bei Auftreten derartiger Beschwerden differentialdiagnostisch an eine Leukämie zu denken.

Die dritte Zellreihe, die bei der akuten Leukämie betroffen ist, sind die weißen Blutkörperchen (Leukozyten), deren unterschiedliche Zusammensetzung mittels Differentialblutbild untersucht werden kann. Im Gegensatz zu den beiden vorherigen Blutzellreihen können diese im Blut sowohl vermehrt (Leukozytose) als auch vermindert (Leukopenie) sein. Letzteres tritt häufiger bei sekundärer und therapieassoziierter Leukämie sowie bei älteren Patienten/-innen auf. Besteht eine Leukopenie bzw. Neutropenie, steigt die Anfälligkeit gegenüber Infekten und es kann Fieber auftreten. Neben der Immunschwäche besteht bei massiver Leukozytose ($>100000/\mu\text{l}$) zusätzlich die Gefahr einer Leukostase. Diese kann Dyspnoe, Schwindel, Sehstörungen, Myokardischämie bis hin zu Somnolenz und Koma verursachen. Trotz zahlenmäßig erhöhter Leukozyten ergibt sich aufgrund einer Granulozytopenie ebenso eine erhöhte Infektanfälligkeit (7, 31, 37, 52, 63, 64).

Eine Besonderheit ergibt sich für die bereits vorgestellte Promyelozytenleukämie. Diese manifestiert sich klinisch häufig durch massive Blutungen sowie eine disseminierte intravasale

Koagulopathie (DIC). Hier ist ein umgehender Ausgleich fehlender Gerinnungsfaktoren und ein frühzeitiger Beginn der Induktionstherapie essenziell (23).

Weiterhin kann die Infiltration von extramedullären Organen und Geweben mit Blasten verschiedene unspezifische Symptome wie beispielsweise eine Vergrößerung von Leber (Hepatomegalie) oder Milz (Splenomegalie) verursachen. Des Weiteren können Schwellungen von Lymphknoten (Lymphadenopathie) oder des Zahnfleischs (Gingivahyperplasie) auftreten. Resultierende Osteolysen können zudem zu lokalen Knochenschmerzen führen.

Die abhängig von der Zelllinie entstehenden myeloischen oder lymphatischen Blasten werden im Knochenmark sowie bei Ausschwemmung auch im peripheren Blut nachgewiesen. Eine Knochenmarkpunktion mit Knochenmarksaspiration sowie auch die Gewinnung einer Biopsie/Stanze ist bei Verdacht auf eine akute Leukämie zur Erstdiagnose unabdingbar. Zur weiteren Einordnung der Erkrankung nach der WHO-Klassifikation erfolgt aus dem entnommenen Material routinemäßig eine Bestimmung des Immunphänotyps sowie der Zyto- und Molekulargenetik (31). Auch im Therapieverlauf werden Knochenmarkpunktionen notwendig, um beispielsweise eine Remission oder ein mögliches Rezidiv frühzeitig diagnostizieren zu können. Insgesamt wird hieraus ersichtlich, dass die Punktion von Knochenmark in der hämatologischen Diagnostik eine entscheidende Rolle einnimmt (23). Außerdem existieren isolierte extramedulläre (Erst-)Manifestationen der AML, die durch obige Untersuchungsmethoden zumeist nicht erkannt werden können. Diese werden als Chlorome bzw. granulozytäre Sarkome bezeichnet und können prinzipiell jedes Organ wie beispielsweise die Haut befallen. Eine Diagnose gelingt hier mit einer Bildgebung wie Ultraschall, PET-CT oder MRT sowie einer histopathologischen Biopsie.

Zum Ausschluss prognose- und therapierelevanter Komorbiditäten wird zusätzlich generell eine internistische Grunddiagnostik mit Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsprüfung, Echokardiographie und –kardiogramm sowie eventuell eine Oberbauchsonographie empfohlen. Additiv können laborchemisch Hepatitis-Erkrankungen (A,B,C) überprüft und ein HIV-Test sowie eine CMV-Serologie erfolgen(23).

Die endgültige Diagnose sollte in einem spezialisierten Zentrum nach den oben genannten erweiterten Untersuchungsschritten gestellt werden.

1.3.5 Therapieoptionen

Die Therapie der AML gliedert sich wie bei der ALL in eine Induktions- sowie in eine Postremissionstherapie, was in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben werden soll.

1.3.5.1 Induktionstherapie

Eine Behandlungsleitlinie stellt das „European LeukemiaNet“ (ELN) dar (65). Patienten/-innen, die unter Berücksichtigung ihres Allgemeinzustandes und ihres biologischen Alters als körperlich geeignet für eine intensive Chemotherapie erachtet werden, sollten eine Induktionstherapie erhalten. Ziel dieser Maßnahme ist das Erreichen einer kompletten Remission. Generell sollte damit besonders bei jüngeren Betroffenen möglichst rasch nach Diagnosesicherung begonnen werden, da eine Verzögerung zu einer Verschlechterung der Prognose führt (66).

Der Standard für die Induktionstherapie ist das sogenannte 3+7-Schema (23, 37, 67). Dieses beinhaltet die Kombination einer dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins, gefolgt von einer siebentägigen kontinuierlichen Gabe von *Cytarabin*. Repräsentativ für erstgenannte Medikamentengruppe können beispielsweise *Daunorubicin*, *Idarubicin* oder *Mitoxantron* angewandt werden. Die jeweilige Dosierung und die Entscheidung für eine Einzel- oder Doppelinduktion werden individuell in Abhängigkeit des Allgemeinzustands und biologischen Alters des Patienten/ der Patientin festgelegt. Allerdings deuten Studien daraufhin, dass Patienten/-innen, die bis zum Erreichen einer CR zwei Zyklen benötigen, ein höheres Rezidivrisiko aufweisen. In diesen Fällen muss deshalb frühzeitig die Durchführung einer allo-SZT diskutiert werden (68). Die Kriterien anhand derer beurteilt wird, ob der Patient/ die Patientin nach der Induktion eine Remission erlangt, werden in Kapitel 1.3.8 vorgestellt.

In unserem Zentrum im Klinikum der Universität München wurde bei FLT3-negativen Patienten/-innen als Standard das sogenannte sHAM- Schema eingesetzt. Hierbei erfolgt eine sequenzielle Kombination aus *Hochdosis-Cytarabin* mit *Mitoxantron* an jeweils vier Tagen des Therapiezyklus. Im Unterschied zum regulären *HAM-Protokoll* werden hierfür zwei Blöcke *HAM* allerdings in einem Abstand von nur 5 Tagen appliziert. Dadurch konnten die

Remissionsraten nochmals auf 83% gesteigert sowie eine kürzere Neutropeniedauer und damit verbunden eine geringere Hospitalisierungszeit erreicht werden (69, 70).

Anschließend erfolgt eine Kontrollpunktion des Knochenmarks, um festzustellen, in wie weit die Induktionstherapie erfolgreich war. Nach Erreichen einer kompletten Remission wird eine Konsolidierungstherapie durchgeführt, da ohne diese ein Rezidiv nahezu immer auftritt (71, 72). Bei einer refraktären Erkrankung besteht einerseits die Möglichkeit einer erneuten Chemotherapie. Andererseits kann die Durchführung einer allo-SZT ggf. ohne vorausgehende Induktionstherapie diskutiert werden. Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass hierdurch eine Heilung für solche Patienten/-innen in manchen Fällen möglich ist (73-76).

Älteren, multimorbiden Patienten/-innen in generell schlechterem Allgemeinzustand wird eine intensive Chemotherapie aufgrund der hohen Risiken nicht empfohlen. Stattdessen besteht bei entsprechendem Therapiewunsch die Möglichkeit einer niedrigdosierten Chemotherapie mit *Cytarabin* oder mit hypomethylierenden Substanzen wie *Azacitidin* und *Decitabin* (77).

1.3.5.2 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

Die Auswahl der Konsolidierungstherapie hängt wiederum vom Allgemeinzustand des Patienten/ der Patientin, insbesondere aber auch von der Spendersituation und von der Einschätzung der Prognose ab (23).

In unserem Zentrum wurde bisher Patienten/-innen mit einer günstigen Risikoklassifikation (ELN 2017) bei körperlicher Eignung eine Konsolidierungstherapie nach dem *TAD9*-Schema gefolgt von zwei bis vier *HDAC*-Zyklen empfohlen. Dieses basiert auf hochdosiertem *Cytarabin* in Kombination mit *Thioguanin* und *Daunorubicin*. Bei Patienten/-innen mit einer intermediärer oder ungünstiger Risikokonstellation wird bei Vorhandensein eines geeigneten Spenders/ einer Spenderin eine allo-SZT empfohlen. Ansonsten erfolgt eine Einzelfallentscheidung im Expertengremium des interdisziplinären Tumorboards der Klinik.

1.3.5.3 Rezidivtherapie

Trotz adäquater Therapie erleiden ungefähr 30-40% ein Rezidiv der Erkrankung(78). In diesem Fall muss von einer ungünstigen Prognose (79) ausgegangen werden, bei der im Gegensatz zur Initialtherapie kein Standardverfahren, sondern lediglich Empfehlungen einzelner Studiengruppen existieren. Die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten werden im Dialog mit dem Patienten/ mit der Patientin diskutiert und eine geeignete Therapie im Rahmen einer Studie angestrebt. Relevant ist zudem, ob es sich bei dem Rezidiv um ein extramedulläres,

ein rein molekulares, oder ein hämatologisches mit leukämischen Blasten handelt. Erstgenannte können in Abhängigkeit von der Lokalisation mit einer Strahlentherapie oder einer Operation behandelt werden.

1.3.6 Nachsorge

In der Nachsorge ist es essenziell, dass sich der Patient/ die Patientin in regelmäßigen Abständen beim Hämatologen zur Blutabnahme und insbesondere bei klinischem Rezidiv-Verdacht auch zur Knochenmarkpunktion inklusive Chimärismusanalytik vorstellt. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv ist innerhalb der ersten 2-3 Jahren nach Abschluss der Therapie am höchsten. Daher gilt als Empfehlung, dass innerhalb der anschließenden ersten 6 Monate mindestens ein- bis zweimal im Monat eine ausführliche körperliche Untersuchung durchgeführt werden soll. Außerdem soll eine Kontrolle des Blutbilds inklusive Differentialblutbild mit Retikulozytenzahl, Globaltests der Blutgerinnung sowie eine Überprüfung der Elektrolytwerte, der LDH-Aktivität, der Nieren-Retentionsparameter und der Transaminasenaktivität erfolgen. Im Anschluss wird empfohlen, obige Kontrollen innerhalb der ersten zweieinhalb Jahre im Abstand von 1-3 Monaten und nach zwei Jahren alle 3-6 Monate durchzuführen (52).

1.3.7 Palliative Therapie und „Best supportive care“

Falls keine Aussicht auf Heilung besteht, kann eine palliative Therapie erfolgen. Hierbei sollte es sich immer um sorgfältig überlegte Einzelfallentscheidungen handeln. Es existieren verschiedene palliative chemotherapeutische Optionen. Ziel ist dabei eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen. Prinzipiell empfohlen werden niedrigdosiertes *Cytarabin*, *Hydroxyurea* (80) und die sogenannten hypomethylierenden Substanzen *5-Azacitidin* (81, 82) und *Decitabin* (83). Damit es nicht zu Infektionen, Blutungen oder weiterer daraus resultierender Komplikationen kommt, können Bluttransfusionen und eine Infektionsprophylaxe notwendig werden. Dies erfolgt zudem präventiv im Rahmen der „Best supportive care“ (BSC), deren weitere essentielle Bestandteile eine adäquate Schmerztherapie, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, eine antiemetische Therapie, sowie eine sorgfältige Hygiene sind (84). Das Ziel ist es, im Rahmen einer idealerweise ambulanten häuslichen Versorgung ein möglichst langes und beschwerdefreies Intervall bei guter Lebensqualität zu erreichen.

1.3.8 Prognose und Genetik

Die Genetik hat einen sehr großen Einfluss auf das Outcome der AML. Die molekulargenetischen Mutationen können in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Es

existieren aktivierende Mutationen der Signaltransduktion wie beispielsweise FLT3 oder Mutationen in Genen der myeloischen Transkriptionsaktoren wie RUNX1 und CEBPA. Weiterhin spielen Veränderungen in Tumorsuppressorgenen (TP53, WT1) eine Rolle. Bereits vorgestellt wurden die therapeutisch relevanten Fusionen von Transkriptionsfaktor-Genen wie PML-RARA. Eine prognostische Zusammenfassung dieser und weiterer genetischer Marker klassifizieren die ELN-Kriterien. Dort wird das Risiko in „Favourable“, „Intermediate“ und „Adverse“ differenziert (65). Die genaue Einteilung, welche Abnormalität in welche Gruppe fällt, kann Tabelle 4 entnommen werden.

Risk category	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21) (q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16) (p13.1q22) or t(16;16) (p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD (w/o adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EV11)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, monosomal karyotype Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD Mutated <i>RUNX1</i> Mutated <i>ASXL1</i> Mutated <i>TP53</i>

Tabelle 4: ELN Risikokategorien (65)

Durch die enormen Fortschritte in der Detektion patientenspezifischer genetischer Veränderungen wurde ein neuer prognoserelevanter Parameter entwickelt. Hierbei handelt es sich um die sogenannte „Minimale Resterkrankung“ oder „Minimal residual disease“ (MRD). Zur Bestimmung der MRD erfolgt eine genaue Quantifizierung residueller maligner Zellen mittels Real-time-PCR (85), Durchflusszytometrie (86)/Immunphänotypisierung (87) bei Patienten/-innen, die sich zytomorphologisch in kompletter Remission der Erkrankung befinden. Dabei korreliert das Ausmaß dieses Parameters häufig eng mit dem weiteren Krankheitsverlauf. Das regelmäßige Überwachen (Monitoring) der MRD ist deshalb optimal zur Steuerung einer risikoadaptierten Therapie geeignet (88, 89). Eine negative MRD bedeutet, dass ein zu Beginn nachweisbarer molekularer Marker wie beispielsweise NPM1 in den untersuchten Zellen nicht mehr vorhanden ist. Man spricht hier zudem davon, dass neben der zytologischen auch eine molekulare Komplettremission erreicht wurde. Dies gilt daraufhin als prognostisch günstiger Parameter. Im Gegenzug steigt die Wahrscheinlichkeit eines zytomorphologischen Rezidivs bei einem persistierenden MRD-Marker. Ein erneuter Anstieg dieses Parameters nach initialem Rückgang unter die quantitative Nachweisgrenze kann ebenfalls als Indikator eines bevorstehenden Rezidivs dienen (90, 91). Die Bestimmung der MRD liefert zudem wichtige Anhaltspunkte, welche Patienten/-innen von der Durchführung einer allo-SZT zur Konsolidierung profitieren könnten (92).

Andere wichtige Einflussfaktoren sind unter anderem das zunehmende Alter und der Allgemeinzustand des Patienten/ der Patientin. Mit steigendem Alter besteht eine höhere Inzidenz von genetischen Veränderungen an den Chromosomen 5,7 und 17, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen. Demgegenüber sinkt die Anzahl der Translokationen, die mit einem günstigen Verlauf assoziiert sind (93). Negative Auswirkungen hat zudem eine hohe Tumorlast, die sich durch eine Hepatosplenomegalie, einem erhöhten Serum-LDH-Wert oder einer Leukozytose zeigen kann (94). Außerdem haben Patienten/-innen mit einer sekundären oder therapieassoziierten AML eine schlechtere Prognose (45-47).

In die Beurteilung, ob eine allo-SZT zur Konsolidierung bei älteren Patienten/-innen angewandt werden sollte, kann der sogenannte „Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index“ (HCT-CI) nach Sorror einfließen. Als Prädiktor für Todesursachen wie infektiöse Komplikationen oder eine GvHD erlaubt dieser eine prognostische Aussage über die „Non-Relapse-Mortality“ (NRM) nach allo-SZT. Es werden Parameter, die eine mögliche Multimorbidität von Patienten/-innen beschreiben sollen, zu einem Prognosesystem zusammengefasst und schließlich in eine Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppe

eingeorordnet. Für eine ausführliche Betrachtung dieser Risikostratifizierung wird auf die dazugehörige Veröffentlichung verwiesen (95).

Im Rezidiv existieren weitere prognostische Marker und darauf aufbauende Scores. Auch hier spielt die Zyto- und die Molekulargenetik, sowie das Alter eine große Rolle. Zusätzliche Parameter sind das sogenannte „Relapse Free Survival from first complete Remission“ (RFS), sowie die Frage, ob bereits eine allo-SZT erfolgt ist. Ein längeres RFS sowie keine vorherige Transplantation führen zu einer besseren Prognose. Es existieren zwei unabhängige Scores, die diese und z.T. weitere Parameter zusammenfügen. Für genauere Informationen hierzu verweise ich auf die jeweiligen Veröffentlichungen (96, 97).

1.4 Die allogene Stammzelltransplantation

Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt heutzutage ein wesentliches Therapieelement für verschiedene Erkrankungen dar. Erstmals wurden menschliche Stammzellen im Jahr 1939 einer Person mit aplastischer Anämie transfundiert (98) und die erste allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation wurde 1957 von E. Donnall Thomas durchgeführt (99). Mitte der 1960er Jahre wurden schließlich die sogenannten „human leukocyte antigens“ (HLA) entdeckt, was Transplantationen mit identischen HLA-Merkmalen zwischen Spender/-in und Empfänger/-in ermöglichte (100). Allerdings war die Sterblichkeitsrate nach dieser Therapie zum damaligen Zeitpunkt noch extrem hoch. Ein weiterer Durchbruch gelang mit der ersten Transfusion von Stammzellen eines unverwandten Spenders/ einer Spenderin (101).

Im Jahr 1972 wurde das „International Bone Marrow Transplant Registry“ (IBMTR) und 1974 schließlich die „European Group for Blood and Marrow“ (EMBT) gegründet. Diese Institutionen haben heutzutage eine wichtige Bedeutung in der Koordination und Dokumentation von Stammzelltransplantationen. Weltweit sind mittlerweile über 33 Millionen Menschen im zentralen Register für Stammzellspenden (BMDW) gemeldet, davon etwa 8 Millionen aus dem Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZRKD) (102).

Der hämatopoetischen Stammzelltransplantation liegt das Prinzip der Übertragung pluripotenter hämatopoetischer Vorläuferzellen von einem Spender/ einer Spenderin auf einen Empfänger/ eine Empfängerin zu Grunde. Bei der autologen SZT sind Spender/-in und Empfänger/-in genetisch identisch (103), .d.h. der Patient spendet für sich selbst, während diese beiden bei einer allogenen SZT (allo-SZT) genetisch verschieden sind. Bei letztgenannter Form wird die Rekonstitution aller hämatopoetischer Zellreihen im Sinne einer Spenderhämatopoese angestrebt. Die aggressive und intensive Konditionierungstherapie hat das Ziel, die malignen

Stammzellen im Knochenmark zu bekämpfen und das insuffiziente Immun- und Hämatopoesesystem des Patienten/ der Patientin durch ein funktionsfähiges des Spenders/ der Spenderin zu ersetzen. Zudem greifen die Immunzellen des Spenders/ der Spenderin die Leukämiezellen im Empfänger/ in der Empfängerin an, was als Graft-vs-Leukemia-Effekt bezeichnet wird (104-106).

Weitere Anwendungsgebiete der allogenen Stammzelltransplantation sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Maligne	Nicht-Maligne
Akute myeloische Leukämie	Aplastische Anämie
Akute lymphatische Leukämie	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Chronisch lymphatische Leukämie	Fanconi-Anämie
Myelodysplastisches Syndrom	Diamond-Blackfan Anämie
Myeloproliferative Neoplasien	Thalassämia major
Non-Hodgkin Lymphom	Sichelzellanämie
Hodgkin-Lymphom	Severe combined immunodeficiency
Multiples Myelom	Wiskott-Aldrich Syndrom
Juvenile chronische myeloische Leukämie	Angeborene metabolische Erkrankungen

Tabelle 5: Anwendungsgebiete allogene SZT (107)

1.4.1 Spendersuche und das HLA-System

Bei der Spendersuche wird auf bestmögliche Kompatibilität geachtet. Zur Beurteilung der Eignung werden die HLA-Merkmale des Patienten/ der Patientin und des Spenders/ der Spenderin hinzugezogen. Kodiert werden diese von dem sogenannten „Major Histocompatibility Complex“ (MHC), einer Gruppe von Genen auf dem Chromosom 6 (105, 108). Es gilt eine möglichst gute Übereinstimmung zu finden (109,110), da sich mit steigender Disparität zwischen Spender/-in und Empfänger/-in das Risiko auf schwerwiegende immunologische Komplikationen wie einer starken GvHD bis hin zu Transplantatabstoßung erhöht (20, 111-113).

Zunächst werden die HLA-Merkmale in der Kernfamilie bestimmt. Nach der Mendelschen Vererbungsregel ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 25% für HLA-identische Geschwister („matched related sibling“). Entsprechend besteht für einen halbidentlichen Bruder oder Schwester, „haplo identical sibling“ genannt, eine Wahrscheinlichkeit von 50%. Findet sich in der Kernfamilie ein HLA-identischer Spender/ eine andere identische Spenderin, spricht man von „matched related Donor“. In Europa ergibt sich dies jedoch nur bei rund einem Drittel der Patienten/-innen (114). Parallel zur Spendersuche in der Kernfamilie wird im deutschen (ZKRD) bzw. europäischen zentralen Spenderzellregister nach Übereinstimmungen gesucht.

Ein HLA-identer Spender/ eine HLA-identen Spenderin wird in diesem Fall als „matched unrelated Donor“ (MURD) bezeichnet. Als letzte Option findet man im Register manchmal jedoch nur partiell kompatible Spender/-innen, sogenannte „mismatch unrelated Donor“ (MMURD).

1.4.2 Entnahme und Weiterverarbeitung der Stammzellen

Anschließend müssen dem Spender/ der Spenderin die Stammzellen entnommen werden, was auf drei verschiedenen Wegen erfolgen kann (20, 105).

1.4.2.1 Knochenmark

Zunächst gibt es die Möglichkeit der Bereitstellung aus adäquaten Mengen (etwa 1 -1,5l) aspirierten Knochenmarks, welches danach durch Filtration von groben Partikeln getrennt wird. Anschließend wird dieses Material bei Blutgruppen-/Rhesusgruppendifferenz mittels Plasmaseparation und/oder Erythrozytendepletion weiterverarbeitet. Der Spender/ die Spenderin wird stationär aufgenommen und kann in der Regel am darauffolgenden Tag entlassen werden. Die Entnahme erfolgt üblicherweise aus dem Beckenkamm und in Vollnarkose bzw. Periduralanästhesie. Dies war jahrzehntelang die übliche Vorgehensweise (115, 116).

1.4.2.2 Peripheres Blut

Weniger invasiv ist die Gewinnung der Stammzellen aus dem peripheren Blut des Spenders/ der Spenderin ohne Narkose entweder über einen peripheren Venenzugang oder einen zentralvenösen Venenkatheter. Die erstmalig erfolgreiche Anwendung dieser Methode erfolgte im Jahr 1981 bei Patienten/-innen mit chronisch myeloischer Leukämie (117). Da im peripheren Blut unter physiologischen Voraussetzungen der Anteil der Stammzellen für eine erfolgreiche Transplantation zu gering ist (<0.001%), muss der Spender/ die Spenderin mittels hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie G(M)-CSF (118, 119) vorbehandelt werden. Die Vorteile dieser Methode haben dazu geführt, dass derzeit rund 60-70% (115) aller Transplantationen mit Stammzellen aus peripherem Blut durchgeführt werden. Die absolute Gleichwertigkeit beider Verfahren konnte jedoch noch nicht abschließend gesichert werden.

1.4.2.3 Nabelschnurblut

Schließlich gibt es die Option einer Transplantation aus Nabelschnurblut. Die Stammzellen sind dort regelhaft vorhanden, obgleich in deutlich geringerer Anzahl als im Knochenmark oder

peripheren Blut. Daher wird hier häufig auf Material zweier verschiedener Nabelschnurpräparate („Doublecord-Transplantation“) zurückgegriffen (120).

Die Stammzellen müssen direkt nach der Entbindung isoliert und kryokonserviert werden (105). Von einer erfolgreichen kompletten hämatologischen Rekonstitution mit Stammzellen aus Nabelschnurblut wurde erstmals im Jahr 1989 für eine Person mit Fanconi-Anämie berichtet (121).

1.4.3 Konditionierung

Den Empfänger/ die Empfängerin gilt es auf die anstehende Transplantation vorzubereiten. Die Konditionierung findet unter stationären Bedingungen in einer spezialisierten Transplantationseinheit statt. Mittels Chemotherapie und/oder Ganzkörperbestrahlung wird neben einem direkten zytotoxischen Effekt auf die leukämischen Blasten auch eine Immunsuppression zur Unterdrückung einer übermäßigen Immunreaktion von Empfänger- und Spenderzellen erreicht. Eine Transplantatabstoßung im Sinne einer Host-vs-Graft-Reaktion (HvG) sowie gegensätzlich dazu eine starke GvHD, soll dadurch verhindert werden (122, 123). Es existiert kein Standardverfahren, sodass jeder Patient/ jede Patientin individuell beurteilt wird. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen einer myeloablativen (MAC) Konditionierung, einer mit reduzierter Intensität (RIC) und einer nichtmyeloablativen (NMA) Form (124). Eine MAC ist weitaus toxischer als eine RIC (125), weshalb diese vornehmlich jüngere Patienten/-innen in einem guten Allgemeinzustand erhalten. Eine Übersicht über die verschiedenen Konditionierungsregime gibt Tabelle 6.

Ein in unserem Zentrum am Klinikum der Universität München häufig und folglich auch bei den meisten Patienten/-innen dieser Kohorte angewandtes Verfahren ist das sogenannte FLAMSA-RIC-Protokoll. Dabei handelt es sich um eine sequentielle Therapie, die eine Kombination aus *Fludarabin* (30mg/m²), hochdosiertem *Cytarabin* (2g/m²) und *Amsacrin* (100mg/m²) beinhaltet, welche am Tag -12 bis -9 vor Transplantation verabreicht wird. Nach

dreitägiger Pause erhalten die Patienten/-innen dann eine Ganzkörperbestrahlung mit 4 Gy, gefolgt von *Cyclophosphamid (Cy)* sowie *Antithymozyten-Globulin (ATG)*.

Myeloablätiv (MAC)	Nonmyeloablätiv (NMA)	Reduzierte Intensität (RIC)
TBI ≥ 5 Gy Einzeldosis oder ≥ 8 Gy fraktioniert	TBI ≤ 2 Gy \pm Purin-Analogen	Andere
Busulfan > 8 mg/kg per os oder i.v. äquivalent	Fludarabin + Cyclophosphamid \pm Anti-Thymozytenglobulin	
	Fludarabin + Cytarabin + Idarubicin	
	Cladribin + Cytarabin	
	Totale lymphoide Bestrahlung	

Tabelle 6: Konditionierungsregime (124)

1.4.4 Transplantation

Der eigentliche Vorgang der allo-SZT besteht in der Verabreichung des vorbereiteten Stammzellpräparats über einen zentralen Venenkatheter. Anschließend gelangen die Stammzellen über die periphere Blutbahn ins Knochenmark und nisten sich dort in die leeren Nischen ein. Außerdem verbreiten sie sich in extramedullären Organen wie Milz und Leber. Nach Einnistung in der Knochenmarksnische erfolgt die hämatopoetische Rekonstitution.

1.4.5 Outcome und Komplikationen

Um den Erfolg einer allo-SZT zu beurteilen, werden verschiedene Parameter berücksichtigt, die im Folgenden einzeln vorgestellt werden sollen.

1.4.5.1 Chimärismus und Engraftment

Grundsätzliches Ziel einer allo-SZT ist die Rekonstitution aller hämatopoetischer Zellreihen im Sinne einer Spenderhämatopoese. In der Regel erfolgt spätestens am 28. Tag nach allo-SZT die sogenannte Chimärismusanalyse (126-128). Hierbei wird im Knochenmark des Patienten/ der Patientin beurteilt, ob die regenerierte Blutbildung vom Spender/ von der Spenderin oder vom Patienten/ von der Patientin selbst stammt. In Abhängigkeit des Erfolges der Stammzelltransplantation ergeben sich verschiedene Formen des hämatopoetischen Chimärismus. Im günstigsten Fall kommt es zu einem vollständigen Chimärismus, bei dem die gesamten blutbildenden Zellen vom Spender/ von der Spenderin abstammen. In der

vorliegenden Arbeit wird in den Analysen diese Variante allen anderen Ausprägungen gegenübergestellt. Für Details zu den anderen Formen (transient, stabil-gemischt, progressiv-gemischt, Chimärismusverlust, Splitschimärismus) wird deshalb auf weiterführende Literatur verwiesen (129).

Bereits in den 1990er Jahren gab es Hinweise darauf, dass ein gemischter Chimärismus zu einer Abschwächung des durch die Transplantation erzielten Graft-vs-Leukemia-Effektes (GvL) führt und so das Wiederauftreten der Grunderkrankung begünstigt wird (130-132). Eine immuntherapeutische Intervention bietet hier die Chance einer Konversion in einen vollständigen Chimärismus und somit einer Minimierung des Rezidivrisikos (133).

Generell wird der Chimärismus immer im Rahmen der Grunderkrankung (maligne/nicht maligne) und des Therapieziels beurteilt (126).

Mit dem sogenannten Engraftment wird überprüft, ob die Spenderzellen in den freien Knochenmarksnischen des Empfängers/ der Empfängerin angewachsen sind und mit der Bildung der Blutzellreihen begonnen haben. Folglich wird hierfür die Zahl der neutrophilen Granulozyten und der Thrombozyten im peripheren Blut gemessen. Von einem erfolgreichen Engraftment, auch Take genannt, wird ab einer über drei konsekutive Tage anhaltenden Überschreitung einer Granulozytenzahl von über 500/ μl gesprochen. Die Grenze für den Take der Blutplättchen liegt bei 20000/ μl , die auch hier über drei aufeinanderfolgende Tage ohne Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten stabil bleiben müssen.

Das Engraftment der Neutrophilen kann jedoch nicht mit einer vollständigen Wiederherstellung des Immunsystems gleichgesetzt werden. Es dauert zunächst bis zu 100 Tage, bis die wesentlichen zellulären Elemente der Immunabwehr wiederhergestellt sind. In diesem komplexen System interagieren die Neutrophilen auf vielfältige Weise miteinander und auch mit anderen Zelltypen wie beispielsweise den dendritischen Zellen. Daher ergibt sich eine Dauer der Wiederherstellung der vollständigen Immunkompetenz des Patienten/ der Patientin von bis zu einem Jahr(20) während der infektiöse Komplikationen gehäuft auftreten (134).

1.4.5.2 Transplantationsassoziierte Infektionen

Die Morbidität und Mortalität nach einer allo-SZT wird, abgesehen von Rezidiven, insbesondere durch Infektionen bakterieller, viraler oder fungaler Genese bestimmt (135). Gerade während des Transplantatwachstums in den ersten Tagen und Wochen nach allo-SZT ist das Immunsystem des Patienten/ der Patientin durch die Konditionierungstherapie noch stark geschwächt. Der Patient/ die Patientin ist bis zum Zeitpunkt des Engraftments neutropen und daher besonders infektanfällig. Dieser Phase dauert abhängig vom Konditionierungsregime (136) und der verwendeten Stammzellquelle in der Regel zwischen 9 und 14 Tagen nach

Transplantation (20). Untersuchungen konnten herausfinden, dass es bei Stammzellen aus peripherem Blut generell in kürzerer Zeit zum Engraftment und zur Rekonstitution der T-Zell-Funktion kommt (137-139). Weitere Einflussfaktoren, die diesen Prozess verzögern, sind zum Beispiel die Gabe von myelosuppressiv wirkenden Medikamenten zur Prophylaxe einer GvHD oder einer Virusinfektion (20).

Ursächlich für eine Infektion sind häufig Fremdkörper als Eintrittspforte für Erreger, wie zum Beispiel ein zentraler Venenkatheter (ZVK). Durch die starke Immunkompromittierung kann es auch zu einer Sepsis kommen, welche gehäuft letal ist.

Allgemein können drei Phasen mit jeweiliger Prädisposition zu unterschiedlichen Erregern abgegrenzt werden. Zunächst ist der Patient/ die Patientin in der Zeit zwischen Konditionierungstherapie und Engraftment besonders anfällig gegenüber bakteriellen oder fungalen Infektionen. Anschließend folgen Komplikationen durch Viren bis ca. 100 Tage nach Transplantation. Besonders häufig treten hierbei das Cytomegalievirus (CMV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV) sowie weitere Erreger aus der Gruppe der Herpesviren auf.

Danach folgt die letzte und längste Periode mit Prädisposition zu Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV), dem Erreger *Pneumocystis carinii* (Pc) sowie mit Pneumokokken. Zudem kann es zu einer Spätmanifestation oder einer Reaktivierung des CMV-Virus kommen. Deshalb wird routinemäßig vor Stammzelltransplantation der CMV-Status des Spenders/ der Spenderin sowie des Empfängers/ der Empfängerin bestimmt. Grundsätzlich kommt es jedoch zu einem signifikanten Rückgang der infektiösen Komplikationen.

In der Therapie transplantationsassoziiierter Infektionen können vier verschiedene Prinzipien differenziert werden. Nach Identifikation einer mikrobiellen Infektion kann zum einen eine erregerspezifische therapeutische Herangehensweise angewandt werden. Aufgrund der Häufigkeit und dem Letalitätsrisiko erfolgt zum anderen immer eine prophylaktische Behandlung. Zur Rechtfertigung dieser Maßnahme muss sie gezielt gegen wichtige Erreger wirksam sein und zudem die Toxizität und die Kosten in erträglichem Rahmen bleiben. Hierfür angewandte Arzneimittel sind niedrig dosiertes *Trimethoprim-Sulfamethoxazol*, welches einer möglichen Infektion mit *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes* oder *Toxoplasma gondii* entgegenwirkt, sowie *Aciclovir* zur Prävention einer Reaktivierung von VZV oder des Herpes-simplex-Virus (HSV). Eine empirische Therapie dagegen bedeutet, dass sie als Konsequenz klinischer Symptome (etwa Anzeichen einer Sepsis wie Fieber, Tachykardie und/oder

Hypotension) des Patienten/ der Patientin ohne vorherige Kenntnis des genauen Erregers begonnen wird.

Eine präemptive Therapie wiederum wird bei Patienten/-innen eingesetzt, die in Folge von Komorbiditäten oder anderer Faktoren besonders anfällig gegenüber Infektionen sind.

Eine Reaktivierung einer CMV-Infektion manifestiert sich klinisch häufig durch Fieber, eine Pneumonie, eine Gastroenteritis oder eine Retinitis sowie selten auch durch eine Enzephalitis. Mit 60-80% ist die Wahrscheinlichkeit hierfür bei der Konstellation eines positiv getesteten Empfängers/ einer Empfängerin und eines negativen Spenders/ einer Spenderin am größten. Vor der heutzutage empfohlenen antiviralen Therapie mit *Ganciclovir* führte eine solche Infektion in bis zu 80% der Fälle zum Tod. Eine prophylaktische Gabe dieses Wirkstoffs zeigte allerdings aufgrund der durch die medikamenteninduzierten Myelosuppression resultierenden konsekutiv erhöhten Anzahl bakterieller und fungaler Infektionen keinen signifikanten Vorteil (140).

Auch die Reaktivierung einer latenten EBV-Infektion spielt wegen der Beteiligung an der Pathogenese der sogenannten „Post Transplant Lymphoproliferative Disorder“ (PTLD) eine große Rolle. Die Behandlung beinhaltet die Reduktion der immunsuppressiven Medikation sowie eine antivirale Therapie (20) oder die Gabe von *Rituximab* (141). Eine weitere Option besteht in der Therapie mit EBV-spezifischen T-Zellen (142,143).

Die Anzahl der VZV-Infektionen ist aufgrund der prophylaktischen Einnahme von *Aciclovir* deutlich rückläufig (20). Bei seronegativen Patienten/-innen hingegen muss auf eine Expositionsprophylaxe geachtet werden. Bei Kontakt gilt es schnellstmöglich eine Therapie wie beispielsweise mit *Valacyclovir* (144) oder im Rahmen einer Studie mit einer passiven Immunisierung mit Anti-VCV-Immunglobulin (145) einzuleiten.

Eine Infektion mit *Pneumocystis carinii* verursacht häufig eine lebensbedrohliche interstitielle Pneumonie. Sie kann entweder early-onset oder aber late-onset bis zu einigen Monaten nach Transplantation auftreten. Durch die vorbeugende Gabe von *Trimethoprim-Sulfamethoxazol* konnte diese Komplikation eingedämmt werden (146). Dies sollte für mindestens 6 Monate und insbesondere bei andauernder Immunsuppression sogar für einen noch längeren Zeitraum fortgeführt werden (147).

Auch transplantationsassoziierte Pilzinfektionen führen zu hohen Mortalitätsraten und einer prolongierten Hospitalisierungsdauer. Vor allem die invasive Aspergillose ist häufig und führt trotz adäquater Therapie nach vier Monaten in mehr als 60% der Fälle zum Tod (148). Durch den Befall der Lunge äußert sich diese klinisch durch persistierendes Fieber, Tachypnoe, Hypoxämie, Hämoptysen oder auch Brustschmerz. Zur Behandlung einer invasiven

Aspergillose wird gemäß den Leitlinien eine Medikation mit *Voriconazol* oder *Isavuconazol* empfohlen. Den höchsten Evidenzgrad zur Therapie einer ebenfalls möglichen Candidämie erhielt die Substanzklasse der sogenannten Echinocandine, welcher beispielsweise die Wirkstoffe *Micafungin*, *Anidulafungin* oder *Caspofungin* angehören. Alternativ kann *liposomales Amphotericin B*, was auch als First-Line-Behandlung einer Mucormykose gilt, gegeben werden. Zusätzlich kann ggf. eine chirurgische Therapie sowie die Reduktion der Immunsuppression oder Neutropenie notwendig sein (149).

Eine weitere präventive Maßnahme ist beispielsweise die Verwendung eines speziellen Luftfiltersystems (135).

1.4.5.3 „Graft-vs-Host-Disease“ (GvHD)

Die GvHD ist eine potenziell sehr bedrohliche Reaktion nach allo-SZT. Konträr zur Abstoßungsreaktion, bei der das Immunsystem des Empfängers/ der Empfängerin gegen die gespendeten Zellen gerichtet ist, greifen hier die T-Lymphozyten des Spenders/ der Spenderin den Körper des Patienten/ der Patientin an. Voraussetzung für diese Reaktion ist das Anwachsen und der Beginn der Blutbildung der transplantierten Zellen in den freien Knochenmarksnischen des Patienten/ der Patientin. Zur genauen Pathogenese der GvHD wird auf weiterführende Literatur verwiesen (20, 150).

Anhand eines Grenzwertes von 100 Tagen wird historisch zwischen einer akuten und einer chronischen Form unterschieden. An der Haut kann eine GvHD durch eine leichte Rötung bis hin zu schweren entzündlichen Geschehnissen auffällig werden. Ist der Darm betroffen, sind Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Durchfälle, die von Bauchschmerzen begleitet sein können typische Symptome. Ansteigende Leberwerte im peripheren Blut können auf eine Beteiligung der Leber hinweisen (20). Nach Modifizierung der Stadien nach Glucksberg wird

die Schwere einer GvHD schließlich in Grad I-IV (151) eingeteilt. Eine Übersicht hierzu zeigt Tabelle 7.

Stadium	Haut	Leber (Bilirubin)	Darm
1	Makulopapulöser Ausschlag <25% der Körperoberfläche	34-50 µmol/l	>500ml Diarrhoe/Tag
2	Makulopapulöser Ausschlag 25-50% der Körperoberfläche	51-102 µmol/l	>1000ml Diarrhoe/Tag
3	Generalisierte Erythrodermie	103-255 µmol/l	>1500ml Diarrhoe/Tag
4	Generalisierte Erythrodermie mit Bullae + Desquamation	> 255 µmol/l	Schwere abdominelle Schmerzen +/- Ileus
Grad	Stadium des Organbefalls		
I	Stadium 1-2 Hautausschlag; kein Leber/Darmbefall; keine Verschlechterung des klinischen Zustandes		
II	Stadium 1-3 Hautausschlag; Stadium 1 Leber und/oder Darmbefall; milde Verschlechterung des klinischen Zustandes		
III	Stadium 2-3 Hautausschlag; Stadium 2-3 Darm- und/oder 2-4 Leberbefall; deutliche Verschlechterung des klinischen Zustandes		
IV	Ähnlich zu Grad III + extreme Verschlechterung des klinischen Zustandes		

Tabelle 7: Glucksberg-Kriterien GvHD (151)

Bei der chronischen Form, die sich als häufig als chronisch fibrosierend zeigt, kommen als Manifestationsort zusätzlich die Augen, die Mundschleimhaut, die Speicheldrüsen sowie die Lunge hinzu. Prinzipiell können aber praktisch alle Organe betroffen sein.

Eine GvHD tritt in Abhängigkeit von HLA-Status und Verwandtschaftsgrad des Spenders/ der Spenderin in zwischen 40 und 60% der Fälle (152) auf und bedarf einer sorgfältigen Therapie, da sich das Outcome der Patienten/-innen dadurch verschlechtert und die Hospitationsdauer steigt. Bei schweren Verläufen kann eine GvHD sogar zum Tod führen.

Eine immunsuppressive Prophylaxe kann dem entgegenwirken. Eine Option ist *Cyclosporin A*, dessen Wirkung auf einer Hemmung der Abwehrreaktion der Spenderlymphozyten gegen das Gewebe des Patienten/ der Patientin beruht. Es erfolgen regelmäßige Kontrollen des Wirkstoffspiegels, um eine stabile Immunsuppression zu gewährleisten. Nachteile in der Anwendung von *Cyclosporin A* sind die Nephro- und Hepatotoxizität. Weitere Wirkstoffe sind *Mycophenolat-Mofetil* (MMF), die Calcineurin-Inhibitoren *Tacrolimus* respektive der m-TOR Inhibitor *Sirolimus* sowie der Folsäureantagonist *Methotrexat* (MTX). Mit dem monoklonalen Antikörper *Alemtuzumab*, der seine Wirkung am menschlichen CD52-Antigen entfaltet, steht ein weiteres Medikament zur Verfügung (153). Außerdem kann mit *Anti-Thymozyten-Globulin* (ATG) ein Antikörper gegen die T-Lymphozyten des Spenders/ der Spenderin eingesetzt

werden (154). Möglich ist zudem eine Extraktion der T-Lymphozyten aus dem Transplantat, was als T-Zell-Depletion (155) bezeichnet wird. Nachteilig hieran ist jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit einer Transplantatabstoßung durch die Verschiebung der potenziellen Abwehrreaktionen zu Gunsten von Empfänger- auf Spenderzellen erhöht wird.

Die First-line-Therapie einer GvHD besteht aus Glucokortikoiden. Diese werden dem Patienten/ der Patientin hierbei so lange verabreicht, bis die Symptome eindeutig abgeklungen sind.

Bei ausbleibender Besserung stehen allerdings weitere Möglichkeiten zur Verfügung. Beispielsweise können die bereits bei der Prophylaxe gängigen Wirkstoffe *Cyclosporin*, *ATG*, *Tacrolimus* oder *MMF* eingesetzt werden (20). Auch für *Sirolimus* (*Rapamycin*) wurden in Studien Ansprechraten von mehr zu 50% beschrieben (156). Weiterhin wirksam sind Inhibitoren des Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) wie *Infliximab* (157, 158). Erfolgversprechende Ergebnisse zeigte zudem eine Kombination des TNF-alpha-Hemmers *Daclizumab* mit dem IL-2-Antikörper *Etanercept* (159).

Für den spezifischen Tyrosinkinasehemmer *Ruxolitinib* konnten sogar Erfolgsraten von 81,5% beobachtet werden (160). Weitere Möglichkeiten sind die Gabe des monoklonalen CD25-Antikörpers *Basiliximab* (161) oder die *extrakorporale Photophorese* (*ECP*) (162).

Zusammenfassend ergibt sich eine enorme Bedeutung der GvHD im Rahmen von allogenen Stammzelltransplantationen. Die Therapie dieser häufig auftretenden Komplikation gestaltet sich oft schwierig und kann äußerst langwierig sein.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund und Ziel der Arbeit

Eine Vielzahl wissenschaftlicher Studien hat sich bereits mit dem Thema der Therapie einer akuten Leukämie (AL) befasst. Nach aktuellem Stand der Forschung bietet eine allo-SZT als Konsolidierungstherapie für Patienten/-innen, innen mit ungünstigem Risikoprofil, die durch eine konventionelle Therapie eine Remission der Erkrankung erreicht haben, die bestmögliche Option, eine dauerhafte Remission zu erreichen bzw. einem Rezidiv der Erkrankung vorzubeugen und bestmögliche Überlebensraten zu erreichen. Für AML-Patienten/-innen mit rezidivierter oder Chemotherapie refraktärer Erkrankung ist die allo-SZT auch weiterhin die einzig kurative Option. Dennoch kommt es in Abhängigkeit der durchgeführten Therapie sowie vorhandener Risikofaktoren für AML-Patienten/-innen in etwa 30-40% (78, 79) und für solche mit einer ALL in rund 20-70% (30, 31, 163) der Fälle zu einem Rezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Diese prognostisch ungünstige Situation stellt weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. Die Behandlungsmöglichkeiten sind limitiert und es existiert derzeit kein Standardverfahren (164-167). Die Entscheidung, welche Maßnahme ergriffen wird, hängt von vielen Faktoren wie dem Allgemeinzustand, der Spendersituation sowie dem Therapiewunsch des Patienten/ der Patientin ab. Neben einer zweiten allo-SZT wird unter anderem die Option einer sogenannten „Donor-lymphocyte Infusion“ (DLI) diskutiert (168-170). Allerdings kommt eine Studie von Schmid et al. aus dem Jahr 2007 (169) zu der Schlussfolgerung, dass eine DLI nur für wenige AML-Patienten/-innen in dieser Situation Vorteile bringt.

Eine weitere therapeutische Möglichkeit ist *5-Azacytidine*. Czibere et al. (171) konnten für eine Kohorte von 22 Patienten/-innen, die damit behandelt wurden, eine mediane Überlebensrate von 144 Tagen feststellen.

Eine Studie von Arellano et al. (172). untersuchte die kombinierte Gabe von *GM-CSF* und *Interferon-α*. Mit einer medianen Überlebensrate nach dem Rezidiv von 442 Tagen hat diese Untersuchung gute Ergebnisse gezeigt. Eine deutliche Einschränkung der Aussagekraft ergibt sich jedoch durch die geringe Anzahl von nur 7 Patienten/-innen, die diese Therapie erhalten haben. Zudem zeigten innovative immunologische Substanzen wie *Ipilimumab* (173), welches durch eine Blockade von CTLA-4 wirkt, oder *Azacitidin* in Kombination mit *Sorafenib* (174), einem Tyrosinkinaseinhibitor für FLT3-mutierte AML, vielversprechende Effekte.

Für eine bestmögliche Einschätzung und einen direkten Vergleich der unterschiedlichen Therapieoptionen wären prospektive randomisiert-kontrollierte Studien geeignet. Bislang sind allerdings vor allem aufgrund ethischer Überlegungen und der geringen Fallzahl keine solchen Erhebungen vorhanden. Retrospektive Untersuchungen sind häufig durch eine geringe

Patientenzahl in ihrer Aussagekraft limitiert. Einige solcher Studien führen zu der Annahme, dass eine erneute allo-SZT die effektivste und womöglich einzige Chance auf Langzeitüberleben und adäquate Krankheitskontrolle bietet (36, 167, 175-178).

Sie unterscheiden sich teilweise jedoch deutlich, da die zugrunde liegende Erkrankung sowie die Spenderauswahl oder eingesetzte Konditionierungsprotokolle stark variieren. So wurden in vielen Erhebungen neben der AML auch beispielsweise Patienten/-innen mit MDS eingeschlossen oder ausschließlich RIC-Konditionierungsprotokolle angewandt. Eine generelle Empfehlung für eine Therapie konnte daher bislang nicht ausgesprochen werden.

Die Kohorte der vorliegenden Arbeit besteht aus insgesamt 59 Patienten/-innen mit einer akuten Leukämie im Rezidiv nach erster allo-SZT, die mit einer erneuten allo-SZT behandelt wurden. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Überlebensraten sowie weiterer Outcome-Parameter. Ziel war es, den Stellenwert einer zweiten allo-SZT zu analysieren. Es sollten potenzielle Risiko- und prognostisch günstige Faktoren für diese Kohorte unter besonderer Berücksichtigung der Genetik und der Spendertypen identifiziert werden.

Die vorliegende Dissertation sollte eine Einschätzung des Outcomes dieser speziellen Patientengruppe in der medizinischen Klinik III am Klinikum der Universität München im letzten Jahrzehnt (2006-2017) ermöglichen. Die Ergebnisse sollten daher einer Vergleichskohorte, die alternative Behandlungsmöglichkeiten erhalten haben, gegenübergestellt werden. In Zusammenschau sollte diese Arbeit somit schlussendlich als zukünftige Entscheidungshilfe in der Auswahl der geeigneten Therapieoption für AL-Patienten/-innen mit einem vorliegenden Rezidiv nach erster allo-SZT dienen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenselektion und Einschlusskriterien

In dieser unizentrischen Arbeit wurden retrospektiv Patienten/-innen mit einer akuten Leukämie untersucht, die eine zweite allo-SZT im Rezidiv nach erster allo-SZT erhielten. Generell wird die Mehrzahl aller allo-SZT im Rahmen der Therapie einer AML durchgeführt. Daher wurden zunächst alle Patienten/-innen mit dieser Diagnose betrachtet.

Im ersten Schritt der Patientenselektion wurde der 01.01.2006 als Beobachtungsbeginn festgelegt. Der Grund dafür war, dass Stammzelltransplantationen von einem haploidentischen Spender/ einer Spenderin erst seit dem Jahr 2006 am Klinikum der Universität München durchgeführt werden. Hierdurch konnte eine einheitliche Kohorte generiert werden, in der ein fehlender identischer Familien- oder Fremdspender/ eine fehlende identische Familien- oder Fremdspenderin keine Einschränkung darstellte. Das Mindestalter für unsere Studie betrug 18 Jahre. Eine Altersobergrenze wurde hingegen nicht festgelegt. Die Recherche begann im Dezember 2016 mit einer Datenbank aller AML-Patienten/-innen, die bis zu diesem Zeitpunkt eine zweite allo-SZT erhielten.

Zunächst wurde dieses Kollektiv nach dem Einschlusskriterium eines Rezidivs nach erster allo-SZT selektiert. Alle anderen Indikationen für eine zweite allo-SZT, wie beispielsweise ein Transplantatversagen nach erster allo-SZT, wurden für die weiteren Untersuchungen nicht berücksichtigt. Zusätzlich zu Patienten/-innen mit einem hämatologischen Rezidiv wurden solche mit einem rein extramedullärem Rezidiv hinzugefügt. Im Gegensatz dazu wurden Fälle mit rein molekularem Rezidiv oder ausschließlich abnehmendem Chimärismus ohne Vorliegen von Anzeichen eines gleichzeitigen hämatologischen Befalls ausgeschlossen.

Während der Recherche wurde die Datenbank mehrmals aktualisiert und neue Patienten/-innen hinzugefügt, die den Einschlusskriterien entsprachen.

Der Endpunkt am 31.06.2017 wurde nach dem Kriterium festgelegt, dass ab dem 01.07.2017 die Auswertungen erfolgen und dementsprechend keine neuen Patienten/-innen mehr in die Kohorte aufgenommen werden sollten. Hier wurde eine letztmalige Aktualisierung der Liste durch Überprüfung aller insgesamt 471 Fälle mit der Diagnose AML vorgenommen, die innerhalb des genannten Zeitraums eine allo-SZT am Klinikum der Universität München erhielten.

Wir identifizierten schließlich insgesamt 122 Patienten/-innen mit einer hämatologisch oder extramedullär rezidivierten AML nach erster allo-SZT. Dieses Kollektiv wurde näher betrachtet und konnte in zwei Gruppen eingeteilt werden. Erstere bildet unsere

Vergleichskohorte und besteht aus insgesamt 64 Patienten/-innen, von denen keiner eine zweite Stammzelltransplantation erhielt. Hiervon wiederum konnten 16 Fälle ohne jede therapeutische Maßnahme von 48 mit einer anderen Behandlung, wie beispielsweise einer Chemotherapie, abgegrenzt werden.

Die restlichen 58 Patienten/-innen erhielten eine zweite Übertragung von Stammzellen. Allerdings wurden davon wiederum 12 nur mit einem sogenannten „Stammzellboost“ therapiert. Die Besonderheit hierbei liegt darin, dass die Transplantation im Gegensatz zu den restlichen 46 Patienten/-innen dieser Gruppe ohne vorhergegangene Konditionierung erfolgte. Da diese Prozedur formal keine klassische allo-SZT darstellt, wurden diese Fälle ebenfalls aus der finalen Analyse ausgeschlossen.

Zusätzlich wurden alle Patienten/-innen mit einer ALL gleichermaßen evaluiert. Hierfür wurde auf die Datenbanken zurückgegriffen, die in Kapitel 3.2 vorgestellt werden. Auf diese Art konnten 13 weitere Fälle hinzugefügt werden.

Insgesamt ergab sich für diese Arbeit schlussendlich eine Gesamtkohorte von 59 Patienten/-innen mit akuter Leukämie, die alle im Rezidiv nach erster allo-SZT mit einer zweiten allo-SZT behandelt wurden.

Eine Übersicht zur Patientenselektion zeigt Abbildung 2.

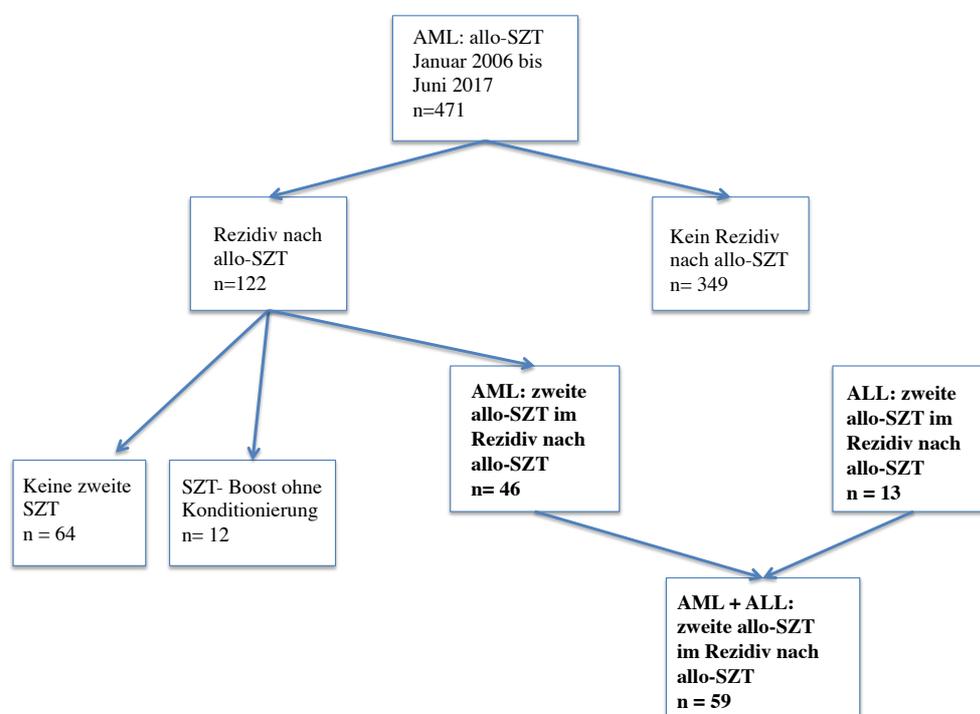


Abbildung 2: Patientenselektion

AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, allo-SZT = allogene Stammzelltransplantation, SZT = Stammzelltransplantation

3.2 Datensammlung

Nach Abschluss der Patientenselektion erfolgte die Datensammlung in einer Excel-Tabelle. Hierfür wurde auf (elektronische) Arztbriefe und klinikinterne Datenbanken zurückgegriffen. Zum Nachweis der Erkrankung sowie bei der gesamten Verlaufskontrolle wurden in bestimmten Zeitabschnitten Knochenmarkspunktionen vorgenommen. Das abgenommene Material wurde klinikintern im Labor für Leukämiediagnostik (LFL) untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen werden in einer Onlinedatenbank gespeichert und können jederzeit abgerufen werden. Mit Hilfe dieses Verzeichnisses wird der Krankheitsverlauf jedes Patienten/ jeder Patientin vereinheitlicht dargestellt. So war es möglich, Rezidive sowie den Remissionsstatus vor und nach Transplantation nachvollziehbar zusammenzutragen. Die Zytogenetik konnte hierdurch ebenfalls erfasst werden, falls sie im vorhandenen Material untersucht wurde. Die molekulargenetischen Marker der Erkrankung werden erst seit einigen Jahren zunehmend lückenlos bestimmt. Sie wurden aufgrund des langen Beobachtungszeitraums nicht für jeden Patienten/ jede Patientin gleichermaßen erfasst und konnten daher nicht einheitlich ausgewertet werden.

In manchen Fällen wurde der Patient/ die Patientin bei Erstdiagnose nicht an unserem Zentrum betreut, so dass beispielsweise erst ab dem Zeitpunkt des Rezidivs Einträge in unseren Datenbanken vorhanden waren. Die benötigten Daten wurden in diesen Fällen den vorliegenden Arztbriefen entnommen.

Neben dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Rezidive, welche besonders wichtig für die Analysen sind, wurden weitere Parameter einbezogen. So wurden die Initialtherapie, das Konditionierungsprotokoll, das Spendergeschlecht, der CMV- und HLA-Status vor der zweiten allo-SZT sowie das Datum der jeweiligen Transplantation erhoben. Weiterhin wurde festgehalten, ob es sich um einen Fremd- oder Familienspender/ eine Fremd- oder Familienspenderin handelte und in welchem Allgemeinzustand (ECOG) sich der Patient/ die Patientin bei der stationären Aufnahme vor der zweiten allo-SZT befand. Außerdem wurden der Zeitpunkt des Engraftments sowie das Auftreten und der maximale Schweregrad einer akuten oder chronischen GvHD protokolliert.

Das Todesdatum konnte bei den meisten Patienten/-innen über das klinikeigene System erfasst werden. In den restlichen Fällen wurde das Datum des letzten Klinikaufenthaltes für die Auswertung aufgenommen und als „loss to follow up“ gewertet.

Mithilfe des Datenbankprogramms Microsoft Excel konnten schließlich aus den gesammelten Daten quantitative Parameter wie das Alter bei Erstdiagnose sowie bei den jeweiligen Transplantationen, die Remissions- und vor allem die Überlebensdauer berechnet werden.

Diese Vorarbeit bildete die Grundlage der späteren Analysen, welche in Kapitel 3.4 aufgeführt werden. Vor der statistischen Analyse der gesammelten Daten erfolgte eine Anonymisierung, auf deren Grundlage unserem Projekt ein positives Votum der Ethikkommission der LMU erteilt wurde.

3.3 Definitionen

Wie bereits vorgestellt, existieren verschiedene Formen der AML und der ALL. Bei erstgenannter Erkrankung wird zwischen einer de-novo AML, einer sekundären (sAML) und einer therapieassoziierten (t-AML) differenziert. Aufgrund der geringen Fallzahl der t-AML wurde diese für die Analyse der s-AML hinzugefügt. Außerdem wurden aus demselben Grund die einzelnen ALL-Varianten nicht näher aufgeschlüsselt und diese daher als eine Gruppe zusammengefasst.

Die Kriterien, nach denen zwischen einer NMA und einer MAC differenziert wurde, können der Tabelle 6 in Kapitel 1.4.3 entnommen werden. Konditionierungsprotokolle, die keiner dieser Gruppen zugeordnet werden konnten, wurden als RIC gewertet.

Nach ELN wird zytomorphologisch zwischen einer kompletten Remission (CR), welche das Ziel der Behandlung ist, einer partiellen Remission und einer refraktären Erkrankung differenziert. Eine CR liegt vor, wenn die Blastenzahl im Knochenmark die 5%-Marke unterschreitet. Zusätzlich muss die absolute Neutrophilenzahl größer $1 \times 10^9/L$ und die Thrombozyten größer $100 \times 10^9/L$ sein sowie eine Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen bestehen. Außerdem darf es keine extramedulläre Manifestation und keine sogenannten Auerstäbchen geben, welche sich als kleine stäbchenförmige Granula im Zytoplasma von Myeloblasten und Promyelozyten darstellen. Zusätzlich existieren Unterformen der wie eine CR ohne minimale Resterkrankung (CRMRD-) und eine CR ohne komplette hämatologische Rekonstitution (CR_i). Wird keines der Kriterien erreicht, ergibt sich eine refraktäre Erkrankung. Eine Zusammenfassung sowie die genaue Beschreibung der Definitionen der Unterformen zeigt Tabelle 8. Neben der Leukämie oder der Radiochemotherapie selbst, können andere Faktoren wie eine GvHD oder eine Infektion zu Zytopenien sowie weiteren reaktiven Veränderungen im Blutbild führen. Deshalb wurden die

verschiedenen Typen einer CR in dieser Arbeit nicht voneinander abgegrenzt und eine Blastenzahl <5% als grundlegendes Kriterium einer Komplettremission festgelegt.

Kategorie	Definition
CR without minimal residual disease (CRM RD-)	If studied pre-treatment, CR with negativity for a genetic marker by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), or CR with negativity by multi-color flow cytometry
Complete remission (CR)	Bone marrow blasts <5%; absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; absolute neutrophil count $>1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L); platelet count $>100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)
CR with incomplete hematologic recovery (CR _i)	All CR criteria except for residual neutropenia [$<1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L)] or thrombocytopenia [$<100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)]
Morphologic leukemia-free state (MLFS)	Bone marrow blasts <5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required
Partial remission (PR)	All hematologic criteria of CR; decrease Especially important in the context of bone marrow blast percentage to 5% phase 1-2 clinical trials to 25%; and decrease of pretreatment bone marrow blast percentage by at least 50%
Primary refractory disease	No CR or CR _i after 2 courses of intensive induction treatment; excluding patients with death in aplasia or death due to indeterminate cause

Tabelle 8: ELN Remissionskriterien(65)

Ein Rezidiv wiederum ist analog zu den Responsekriterien nach ELN ab einer Blastenzahl $\geq 5\%$ im Knochenmark oder peripheren Blut definiert, die nicht auf reaktive Veränderungen im Rahmen einer Infektion oder einer sogenannten „Graft-vs-Host-Disease“ (GvHD) zurückzuführen ist. Weiterhin muss bei einem extramedullären Befall von einem Rezidiv ausgegangen werden (65).

In dieser Arbeit wurde ein hämatologisches Rezidiv durch einen Blastenanteil $\geq 20\%$ im Knochenmark oder peripherem Blut analog den Diagnosekriterien einer akuten Leukämie

definiert. Lediglich in Einzelfällen genügte hierfür ein Wert unter 20%, wenn zusätzlich zu dieser blastären Infiltration ein abnehmender Chimärismus und/oder ein molekulares Rezidiv festgestellt werden konnte. Für die Unterteilung der angewandten Therapien vor der zweiten allo-SZT wurden fünf Gruppen gebildet, welche in Tabelle 9 dargestellt sind. Als intensive Chemotherapie wurden zum Beispiel *Hyper-CVAD*, *FLAG-IDA* sowie die Kombination von *Idarubicin* und dem Antikörper *Gemtuzumab* gewertet. Die weniger intensiv behandelte Gruppe setzt sich aus low- und intermediate-dose *AraC* sowie *5-Azacytidin* zusammen. Bei der sogenannten „*Donor lymphocyte infusion*“ (*DLI*) erhielten Patienten/-innen Lymphozyten desselben Spenders/ derselben Spenderin. Eine allogene Stammzelltransplantation wurde allgemein definiert als Infusion von Stammzellen aus peripherem Blut, Nabelschnurblut oder aus dem Knochenmark. Dieser musste zudem eine Konditionierungstherapie sowie eine Immunsuppression zur Prophylaxe einer GvHD vorangegangen sein.

Der Karyotyp in der Subgruppe der AML-Patienten/-innen wurde in normal, aberrant und komplex-aberrant untergliedert. Hierbei wurden alle auftretenden Mutationen festgehalten, was zusätzlich eine Klassifikation nach dem „Medical Research Council“ (179) ermöglichte. Eine Unterteilung nach aktuellen ELN-Kriterien konnte aufgrund fehlender Bestimmung einzelner molekularer Marker bei einer signifikanten Anzahl der eingeschlossenen Patienten/-innen nicht vorgenommen werden, weshalb diese Klassifikation für die Auswertungen nicht verwendet werden konnte. Die sogenannte „Non Relapse Mortality“ (NRM) wurde als Zusammenfassung aller Todesursachen außer einem Rezidiv, wie beispielsweise transplantationsassoziierte Infektionen oder GvHD, definiert. Für die Remissionsdauer wurde die Zeit zwischen dem Erreichen einer CR bis zum Rezidiv nach der ersten allo-SZT und für die „Cumulative Incidence of Relapse“ (CIR) das Intervall von einer CR bis zu einem möglichen Rezidiv nach der zweiten allo-SZT bestimmt. Das „Relapse free Survival“ (RFS) hingegen, wurde als Zeitspanne von der zweiten allo-SZT bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, dem Tod des Patienten/ der Patientin oder dem „loss-to-follow-up“-Datum definiert. Das Gesamtüberleben oder „Overall Survival“ (OS) wurde über die Zeit zwischen der zweiten allo-SZT und dem Tod ermittelt. Für Patienten/-innen, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren oder nach der Transplantation nicht weiter an unserem Zentrum behandelt wurden, wurde der Tag des letzten bekannten Krankenhausaufenthalts am Klinikum der Universität München (loss-to-follow up) für die Berechnung des OS verwendet. Zur Analyse der AML-Patienten/-innen mit zweiter allo-SZT und der Vergleichskohorte wurde das OS vom Zeitpunkt des

Rezidives nach erster allo-SZT bis zum Todes- oder „loss-to-follow-up“-Datum des Patienten/ der Patientin bestimmt.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit musste in den angefügten Abbildungen, Tabellen und Verzeichnissen auf eine gendergerechte Sprache verzichtet werden. Sämtliche Formulierungen beziehen sich dabei aber gleichermaßen auf alle Geschlechter.

3.4 Statistik

Im folgenden Abschnitt werden die angewandten statistischen Verfahren näher erläutert. Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektive Analysen von Überlebensdaten durchgeführt. Zunächst war es hierfür essenziell, als Endpunkt ein Ereignis zu definieren, welches für jeden Patienten/ jede Patientin überprüft wurde. In dieser Arbeit wurde hierfür zunächst der Todeszeitpunkt des Patienten/ der Patientin bzw. das „loss-to-follow-up“-Datum festgelegt. Außerdem wurde das Auftreten eines Rezidivs nach der zweiten allo-SZT als Ereignis untersucht. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die NRM dabei als sogenannter „competing risk“ fungiert. Solche Patienten/-innen durften nicht als zensiert in der Analyse betrachtet werden, da die Ergebnisse sonst nicht die korrekten Verhältnisse widerspiegeln würden. Lediglich Betroffene, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren und bislang kein Rezidiv erlitten haben, durften zensiert werden.

Für etwaige statistische Analysen werden verschiedene Nullhypothesen auf (signifikante) Unterschiede mit Hilfe des p-Wertes überprüft. Dieser stellt das sogenannte Signifikanzniveau dar, anhand dessen entschieden wird, ob eine Nullhypothese abgelehnt ($p < 0,05$) oder akzeptiert ($p \geq 0,05$) wird. Analog allgemeiner Richtlinien wurde hierfür ein Wert von 5% (0,05) definiert. Gleichzeitig stellt dies den sogenannten Fehler erster Art dar, welcher der Wahrscheinlichkeit entspricht, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen, obwohl diese eigentlich zutrifft. Bei einem p-Wert $< 0,05$ kann gefolgert werden, dass mit einer großen Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang besteht. Unwiderlegbare Aussagen können hierdurch jedoch nicht getroffen werden. Die Analyse der „competing risks“ erfolgte über das sogenannte „Cumulative Incidence Model“. Der Einfluss verschiedener Variablen wurde mit Hilfe des „Gray Tests“ überprüft. Zur Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten zu bestimmten Zeitpunkten sowie zur Erstellung von Überlebenskurven wurde die Methode nach „Kaplan-Meier“ angewandt. Um eine Aussage über mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben treffen zu können, wurden mit Hilfe des „log-rank-Tests“ univariate Vergleichsanalysen verschiedener Variablen durchgeführt. Weiterhin ermöglichte die „Cox-Regressionsanalyse“ die Berechnung der „Hazard-Ratio“ (HR) der einzelnen Parameter bezogen auf den Tod als Ereignis. Ein Wert von 1 impliziert dabei, dass das Sterberisiko in den verglichenen Gruppen identisch ist, > 1 ein

größeres und <1 hingegen ein geringeres Risiko. Exemplarisch bedeutet eine HR von 1,5 eine um 50% höhere Wahrscheinlichkeit für Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B. Multivariate Analysen konnten aufgrund fehlender Werte einzelner, wichtiger Parameter und aufgrund der geringen Fallzahl nicht adäquat durchgeführt werden. Um die Validität der Ergebnisse zu überprüfen und den „ARDESK“-Score zu entwickeln, erfolgte mit der AML-Subkohorte zudem eine Lasso-Regressionsanalyse. Dies erfolgte in Absprache mit dem „Institut für medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie“ (IBE). Für alle numerischen Variablen wie Alter oder CIR wurden adäquate Lokalisations- und Streuungsmaße wie Median und Spanne (Minimum und Maximum) berechnet. Alle statistischen Analysen erfolgten mit den Programmen „R“ (Version 3.5.1) und „R-Studio“ (Version 1.1.456) für MacOSX. Das „R Studio-Tool“ „cmprsk“ (Version 2.2-7) wurde für die Auswertung der „competing risks“ angewandt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten und -kurven nach „Kaplan-Meier“ sowie die „Cox-Regressionsanalysen“ wurden mit Hilfe der Tools „survival“ (Version 2.42-6), „survminer“ (Version 0.4.3) und „ggplot2“ (Version 3.1.0) ermittelt (180, 181). Für die Lasso-Regression wurden zusätzlich die Tools „caret“ (Version 6.0-91) und „glmnet“ (Version 4.1-3) benötigt.

4 Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse dieser Arbeit für die einzelnen Subkohorten dargestellt.

4.1 Gesamtkollektiv

Zunächst wird die Auswertung der Kohorte aller 59 AL-Patienten/-innen mit Rezidiv nach erster allo-SZT erläutert, die eine zweite allo-SZT erhalten haben.

4.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über wichtige Parameter und die mediane Überlebensdauer. In den darauffolgenden Abschnitten wird zur genaueren Betrachtung auf einzelne Variablen näher eingegangen. Die mediane Follow-up-Dauer der überlebenden Patienten/-innen nach zweiter Transplantation lag bei 36 Monaten.

	Total n (%)	Median OS 2. SZT (Spannweite) in Monaten
	59 (100)	5 (0 – 114)
<u>Diagnose</u>		
De novo AML	32 (54)	6 (0 – 92)
sAML /tAML	14 (24)	3,5 (0 – 24)
ALL	13 (22)	7 (0 – 114)
<u>Geschlecht</u>		
Männlich	29 (49)	4 (0 – 114)
Weiblich	30 (51)	8 (0 – 65)
<u>Altersgruppe (Initialdiagnose)</u>		
1 (18-40)	32 (54)	7 (0 – 114)
2 (41-60)	23 (39)	3 (0 – 25)
3 (>60)	4 (7)	4 (2 – 18)
<u>Spenderübersicht 1. allo-SZT/2.allo-SZT</u>		
MRD/MURD	3 (5)	1 (0 – 7)
MRD/haplo	12 (20)	8 (1 – 41)
MURD/haplo	18 (31)	13 (0 – 65)
Haplo/haplo: unterschiedlicher Spender	4 (7)	8 (0 – 92)
MMURD/MURD	1 (2)	4
MURD/MMURD	1 (2)	0
Haplo/MMRD	1 (2)	15
MURD/MURD: gleicher Spender	5 (8)	20 (3 – 29)
MRD/MRD: gleicher Spender	7 (12)	4 (0 – 114)
Haplo/haplo: gleicher Spender	6 (10)	2,5 (0 – 114)
MMURD/MMURD: gleicher Spender	1 (2)	1
<u>Geschlecht Spender 2. allo-SZT</u>		
Männlich	32 (54)	6 (0 – 114)
Weiblich	27 (46)	3 (0 – 65)
<u>Stammzellquelle 2. allo-SZT</u>		
Peripheres Blut	34 (58)	4,5 (0 – 114)
Knochenmark	24 (40)	10 (0 – 65)
Nabelschnurblut	1 (2)	(4)

<u>GvHD-Grad nach 2 allo-SZT</u>		
0	23 (39)	7 (0 – 92)
1	2 (3)	24 (7 – 41)
2	10 (17)	4 (2 – 29)
3	12 (20)	3.5 (0 – 114)
4	6 (10)	3.5 (1 – 20)
fehlend	6 (10)	0 (0 – 18)
<u>Konditionierungsprotokoll 2. allo-SZT</u>		
MAC	9 (15)	3 (0 – 29)
RIC	49 (83)	7 (0 – 114)
NMA	1 (2)	0
<u>Therapie vor 2. allo-SZT</u>		
DLI	2 (3)	10 (5 – 15)
DLI + Chemo	11 (19)	7 (2 – 92)
Wenig intensive Chemo	27 (46)	6 (0 – 41)
Intensive Chemo	16 (27)	3.5 (0 – 114)
Nur SZT	3 (5)	3 (0 – 3)
<u>Krankheitsstatus vor 2. allo-SZT</u>		
Inaktiv (CR/CRi)	7 (12)	24 (1 – 41)
Aktiv	49 (83)	4 (0 – 114)
Extramedullär	3 (5)	7 (3 – 13)
<u>Remissionsdauer nach 1. allo-SZT</u>		
≤6 Monate	20 (34)	3 (0 – 65)
7-12 Monate	15 (25)	5 (0 – 41)
>12 Monate	24 (41)	10 (0 – 114)
<u>Intervall zwischen beiden SZT</u>		
≥ 1 Jahr	31 (53)	13 (0 – 114)
< 1 Jahr	28 (47)	3 (0 – 65)
<u>Jahr der 2. SZT</u>		
2006-2011	35 (59)	11 (0 – 41)
2012-2017	24 (41)	3 (0 – 114)
<u>Karyotyp AML (Initialdiagnose)</u>		
n = 46		
Normal	15 (33)	3 (0 – 25)
Aberrant	18 (39)	13.5 (0 – 92)
Komplex-aberrant	13 (28)	4 (0 – 20)

Tabelle 9: Patientencharakteristika

OS (Overall survival), AML (akute myeloische Leukämie), ALL (akute lymphatische Leukämie), sAML (sekundäre AML), tAML (therapieassoziierte AML), allo-SZT (allogene Stammzelltransplantation), MRD (matched related donor), MURD (matched unrelated donor, haplo (haploidentischer Donor), MMURD (mismatched unrelated donor), GvHD (Graft-vs-Host-Disease), MAC (myeloablative Konditionierung), RIC (Konditionierung mit reduzierter Intensität), NMA (nonmyeloablative Konditionierung), DLI (Donorlymphozyteninfusion), Chemo (Chemotherapie), CR (Komplette Remission), CRi (komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Rekonstitution), aus Übersichtsgründen wird hier auf geschlechtsneutrale Bezeichnungen verzichtet (Spender/Spenderin)

Ein wichtiges Kriterium stellt das Alter der Patienten/-innen dar. Abbildung 3 zeigt die Verteilung dieses Parameters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem Histogramm, Abbildung 4 bei zweiter allo-SZT. Der Median bei Erstdiagnose lag bei 40 Jahren und zum Zeitpunkt der zweiten allo-SZT bei 42 Jahren. Der/die jüngste Betroffene war bei Erstdiagnose 18 Jahre und der/die Älteste 66 Jahre alt. Bei zweiter allo-SZT lag die Spanne zwischen 20 und 68 Jahren. Zur weiteren Einteilung und der Frage, ob sich die Prognose ab einem bestimmten

Alter verschlechtert, wurden in den Analysen Unterscheidungen mit Grenzen von 40, 45 und 50 Jahren vorgenommen.

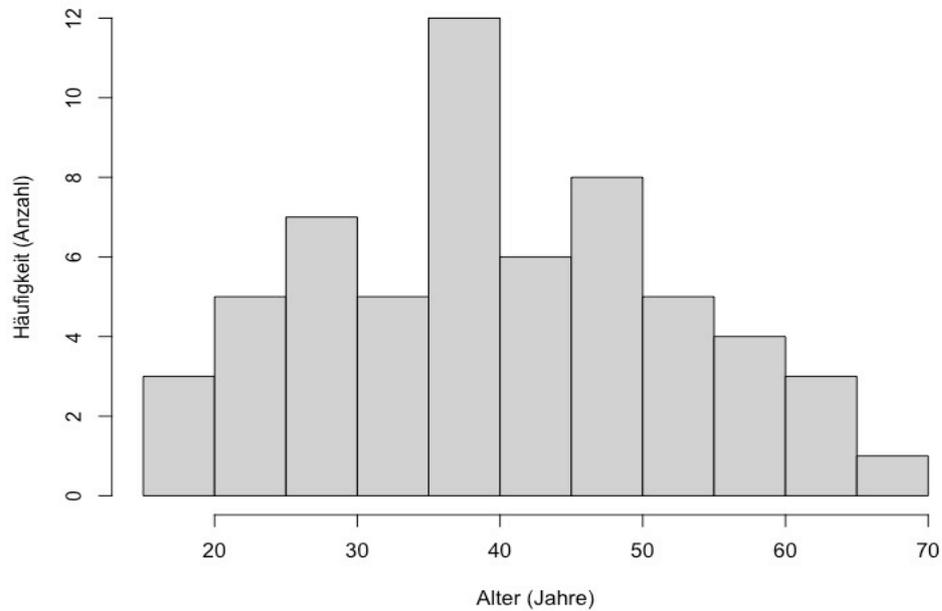


Abbildung 3: Histogramm Alter bei Erstdiagnose

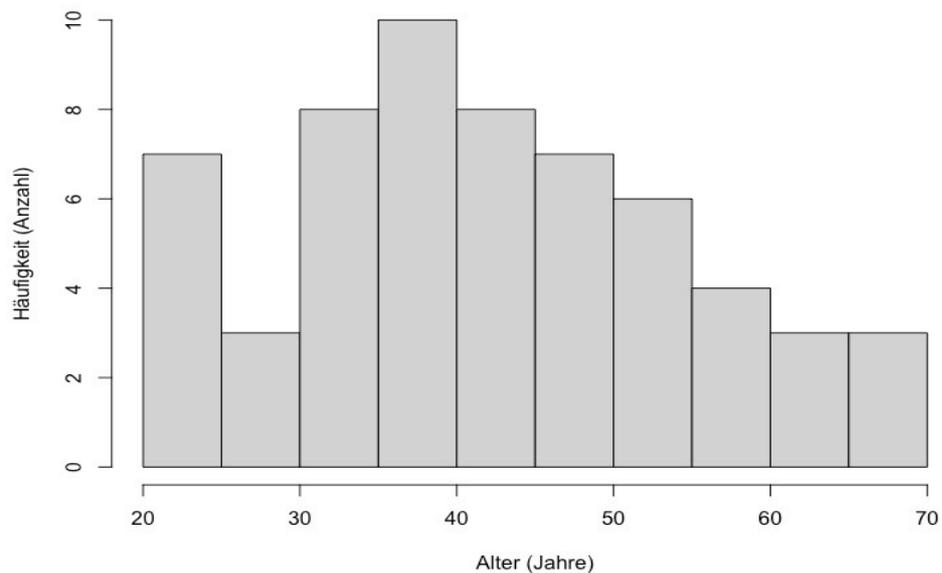


Abbildung 4: Histogramm Alter bei zweiter allo-SZT

Ein weiterer wichtiger Parameter, der auch in Tabelle 9 aufgeführt ist, ist die Remissionsdauer nach erster Stammzelltransplantation. Der Median dieser Variable lag bei 10,5 Monaten. Die Patienten/-innen wurden in drei Gruppen mit einer Remissionsdauer von 0-6 Monaten (Frührezidiv), 7-12 Monate und schließlich über einem Jahr eingeteilt. Die prozentuale Verteilung der drei Gruppen ist ebenfalls in Tabelle 9 dargestellt. Zusätzlich wurde die Zeit zwischen beiden Stammzelltransplantationen analysiert. Hierfür lag der Median bei 13,5 Monaten.

Im Zusammenhang mit der Stammzelltransplantation wurden in Kapitel 3.2 vielfache Parameter vorgestellt, von denen drei im Folgenden näher betrachtet werden sollen. Aus den angewandten Konditionierungsprotokollen bei zweiter allo-SZT erfolgte die Zusammenfassung in die bereits in Kapitel 1.4.3 unter Tabelle 6 dargestellte Einteilung nach MAC und RIC/NMA-Protokollen. Die Häufigkeiten der jeweiligen Protokolle sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Weiterhin wurde zwischen den verschiedenen Stammzellquellen unterschieden. 34 Patienten/-innen (58%) erhielten dabei Stammzellen aus peripherem Blut (PBSCT), 24 (40%) aus dem Knochenmark (KMT) des Spenders/ der Spenderin und in einem Fall (2%) wurde Nabelschnurblut (Cord-Blood) verwendet.

Neben dem Geschlecht wurde auch der Verwandtschaftsgrad bei der jeweiligen Stammzelltransplantation festgehalten. Generell wurde schließlich jeweils zwischen Fremd- und Familienspender/-in unter Berücksichtigung des HLA-Matches differenziert. Diese Kombination ergab die bereits erläuterten Optionen „Matched Related Donor“, MURD, MMRD, MMURD und haploidentisch, deren Konstellationen für die jeweiligen Transplantationen in Tabelle 9 zusammengefasst sind. Neben 40 Fällen, bei denen der Spender/ die Spenderin zwischen der ersten und der zweiten Transplantation unterschiedlich war, gab es 19 mit identischem Spender/ identischer Spenderin bei beiden Stammzellübertragungen. Eine genaue Differenzierung der in dieser Gruppe aufgetretenen Kombinationen enthält Tabelle 9. Zusammengefasst erhielten bei der ersten allo-SZT insgesamt 11 Patienten/-innen (19%) und bei der zweiten sogar 40 (68%) Stammzellen eines haploidentischen Familienspenders/ einer

haploidentischen Familienspenderin. In 10 Fällen (17%) erfolgte dies sowohl bei erster als auch bei zweiter allo-SZT.

Eine akute GvHD nach der zweiten Transplantation trat in insgesamt 31 Fällen (53%) auf. Der Anteil der jeweiligen Grade ist ebenfalls in Tabelle 9 aufgeführt.

Nicht dargestellt ist die mediane Dauer zwischen der Diagnose des Rezidivs und der zweiten Stammzelltransplantation. Diese beträgt 88,5 Tage bei einer Spanne von 14 bis maximal 264 Tagen. Weiterhin verblieben die Patienten/-innen im Median 47 Tage nach Therapie stationär, mindestens jedoch 26 und höchstens 190 Tage.

In Kapitel 1.4.5.1 wurde bereits auf die Definitionen von Chimärismus und Engraftment als Outcome-Parameter einer Stammzelltransplantation eingegangen. Die große Mehrheit der Patienten/-innen (86%) erreichte nach der zweiten allo-SZT dabei ein Engraftment der neutrophilen Granulozyten, wohingegen dies bei den Thrombozyten nur in rund 2/3 der Fälle (69%) beobachtet werden konnte. Bis zum Engraftment der Neutrophilen dauerte es im Median 17 Tage, mindestens jedoch sieben und maximal 67 Tage. Der Median für die Thrombozyten lag bei 24 Tagen bei einer Spanne von sieben bis 83 Tagen. Weiterhin zeigte sich bei 46% der Fälle an Tag 30, bei 15% erst nach Tag 30, spätestens aber an Tag 120 nach zweiter Transplantation ein vollständiger (100%) und in 19% ein unvollständiger (<100%) Chimärismus. Weitere 19% der Patienten/-innen verstarben, bevor dieser bestimmt werden konnte und in einem Fall fehlte diese Information gänzlich.

Die Analyse des Krankheitsstatus vor der zweiten allo-SZT ergab sieben Patienten/-innen (12%) mit einer CR/CR_i, 49 Fälle (83%) mit aktiver Erkrankung sowie eine Gruppe von drei Betroffenen mit ausschließlich extramedullärem Rezidiv. Für die Analysen wurden die beiden letztgenannten unter „refraktär“ zusammengefasst.

4.1.2 Remissions- und Rezidivraten

Von den verbleibenden 49 Patienten/-innen mit aktiver Erkrankung erreichten 38 (78%) ebenfalls eine CR/CR_i nach der Therapie. Deshalb lag die Remissionsrate des Gesamtkollektivs nach der zweiten allo-SZT schlussendlich bei 81% (48/59). Alle 11 Patienten/-innen in refraktärem Status nach der erneuten Stammzelltransplantation sind verstorben. Insgesamt überlebten 9/59 (15%) Patienten/-innen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Von diesen

erlitten wiederum sieben bislang kein erneutes Rezidiv. Einer der beiden übrigen Patienten/-innen mit erneutem Rezidiv erhielt im Verlauf sogar eine dritte allo-SZT.

Sechs Monate nach der zweiten allo-SZT lag die CIR bei 27%. Nach einem Jahr ergab sich hierfür ein Wert von 32%, nach zwei Jahren von 41% und nach fünf Jahren von 44%.

4.1.3 Overall Survival (OS)

Abbildung 5 veranschaulicht die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der 59 Patienten/-innen nach zweiter allo-SZT, Abbildung 6 differenziert in die AML-/ALL-Subkohorten. Das mediane OS der Gesamtkohorte lag ebenso wie im isoliert betrachteten Kollektiv der AML-Patienten/-innen bei fünf Monaten, für die ALL-Kohorte allein hingegen bei sieben Monaten. Die Überlebensrate des Gesamtkollektivs nach einem Jahr betrug 42%, nach zwei Jahren 20% und nach fünf Jahren 11%. Zwei der Langzeitüberlebenden (61-114 Monate) stammen dabei aus der ALL- und nur einer aus der AML-Subkohorte. Alle drei zählten mit unter 40 Jahren zu den jüngeren Patienten/-innen der Kohorte, erhielten eine haploidentische Zweittransplantation und befanden sich zum Zeitpunkt der zweiten allo-SZT in gutem Allgemeinzustand (ECOG1). Außerdem erhielten sie eine myeloablative Konditionierung vor der ersten und eine mit reduzierter Intensität vor der zweiten allo-SZT.

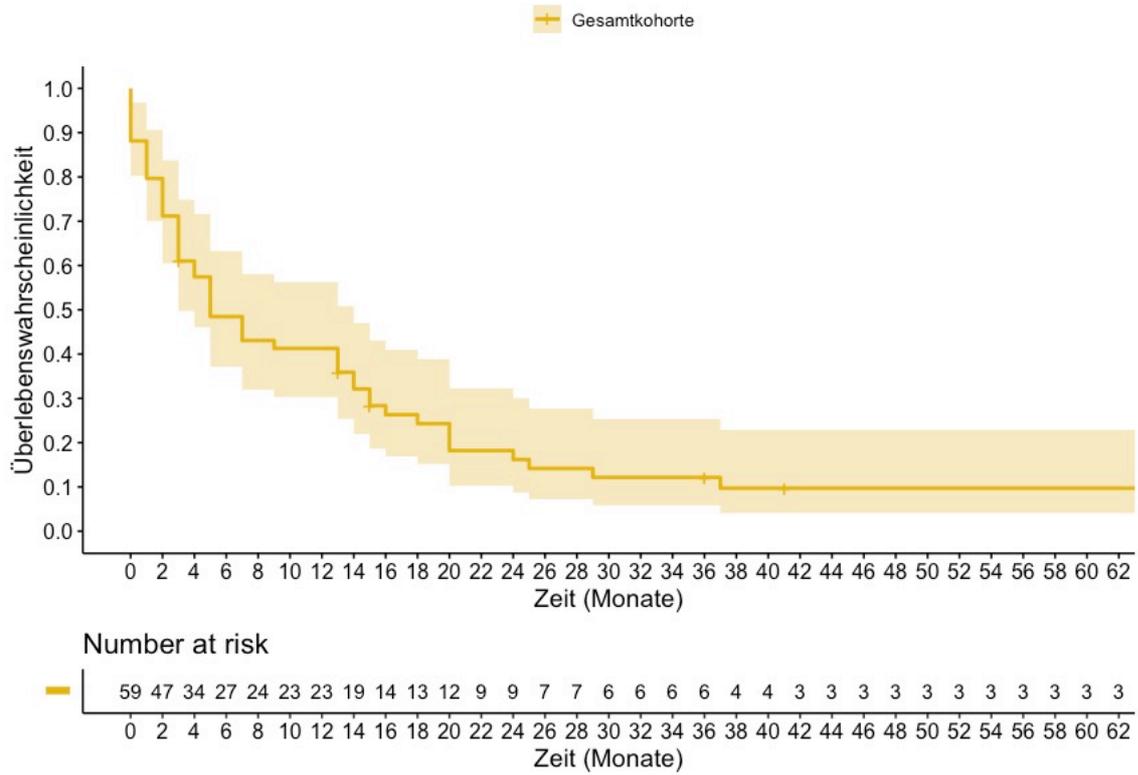


Abbildung 5: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Übersicht Gesamtkohorte

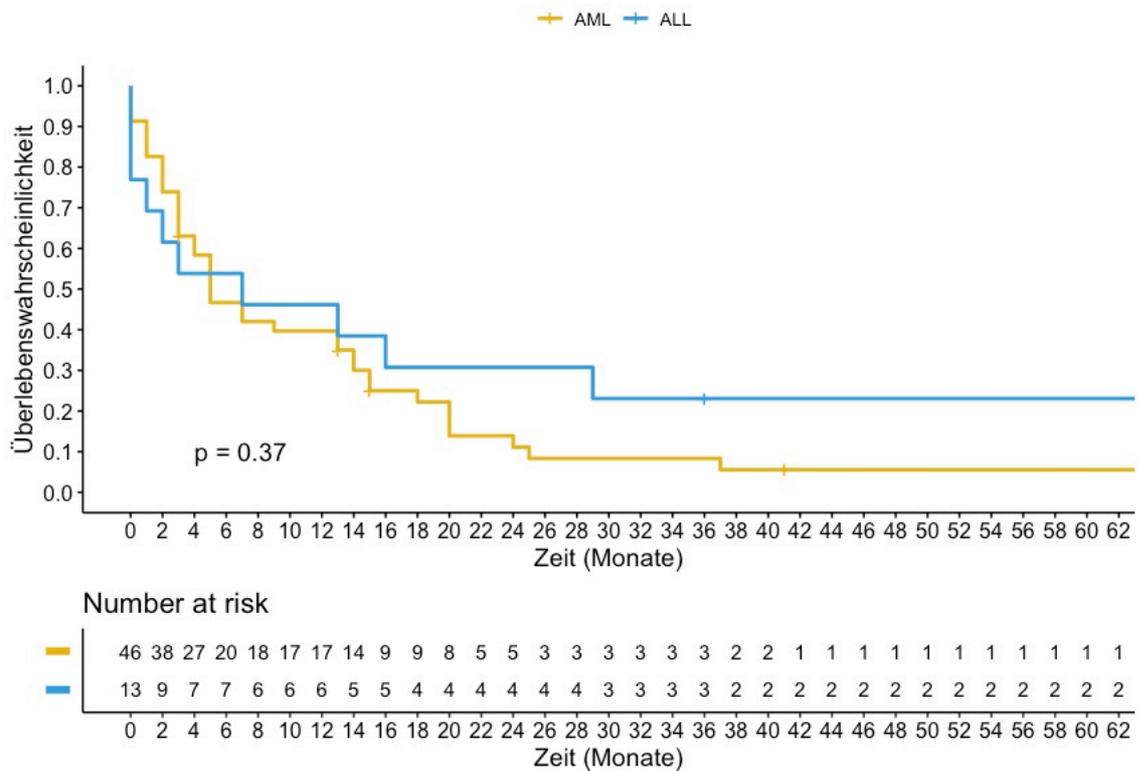


Abbildung 6: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Subkohortenanalyse

Variablen, die in der univariaten log-rank-Analyse einen signifikanten Einfluss auf das OS zeigten, waren unter anderem der Remissionsstatus (Abbildung 7) und der Allgemeinzustand (ECOG) vor der zweiten allo-SZT (Abbildung 8). Weiterhin konnten signifikante Unterschiede für die Zeit zwischen den beiden Transplantationen, eingeteilt entweder durch den Median oder auch durch einen Zeitraum von einem Jahr (Abbildung 9), festgestellt werden. Zusätzlich wurde ein signifikant schlechteres OS für Patienten/-innen mit einem unvollständigen Chimärismus (<100%, Abbildung 10) sowie ohne Engraftment (Abbildung 11 und Abbildung 12) und für Patienten/-innen, die bei Erstdiagnose über 40 Jahre waren (Abbildung 13) beobachtet. Eine deutliche Tendenz zu einem negativen Einfluss ($p \leq 0,1 \geq 0,05$) zeigten die Parameter Alter über 40 Jahre zum Zeitpunkt der zweiten allo-SZT und eine darauffolgende akute GvHD mit einem Grad III oder IV (Abbildung 14). Zu weiteren Variablen, die mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind, gehörten eine Remissionsdauer ≤ 12 Monate nach der ersten allo-SZT ($p=0,12$), sowie die Verwendung von MAC ($p=0,28$) oder Stammzellen eines weiblichen Spenders ($p=0,2$) im Rahmen der zweiten allo-SZT. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der log-rank-Analyse sowie die der univariaten Hazard-Ratio (Endpunkt Overall Survival nach zweiter allo-SZT) aufgeführt.

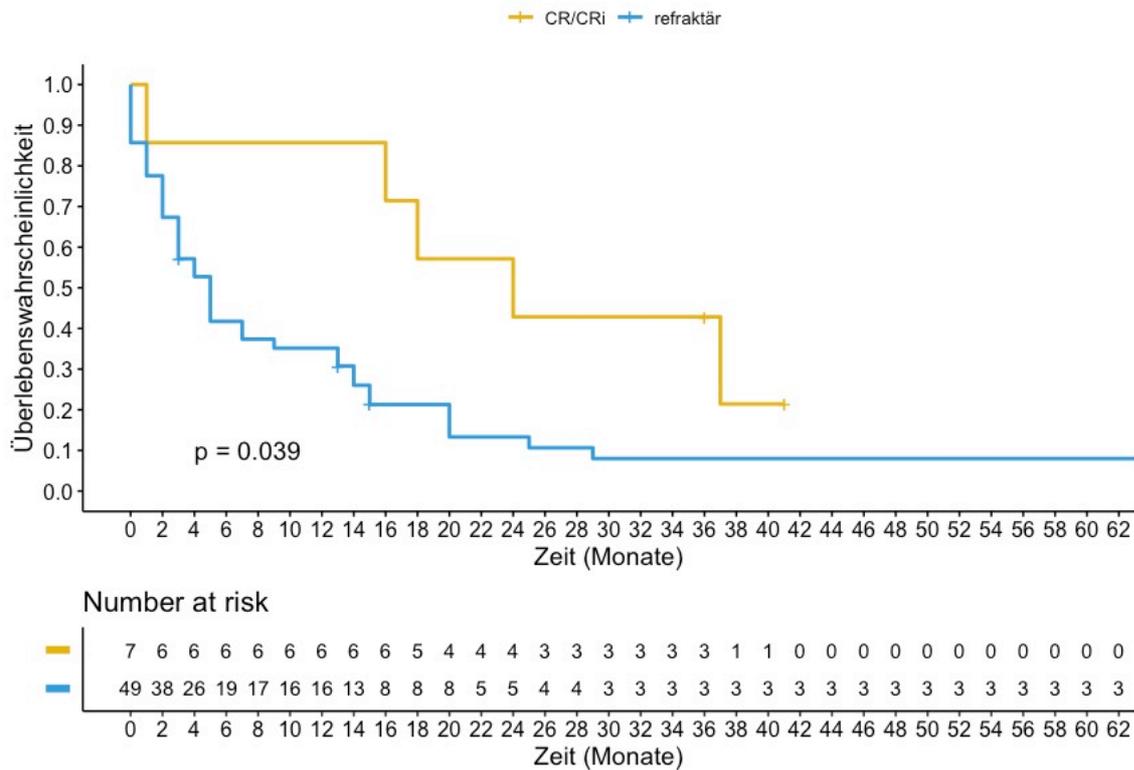


Abbildung 7: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Remissionsstatus vor zweiter SZT

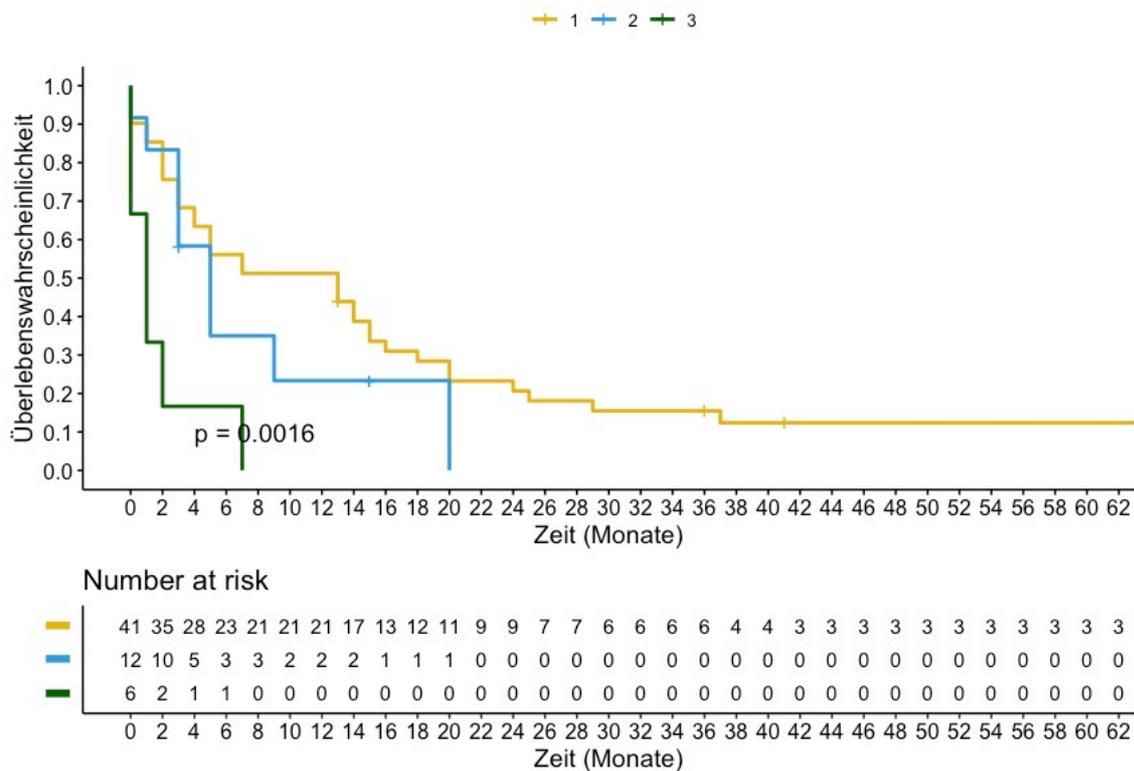


Abbildung 8: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter SZT

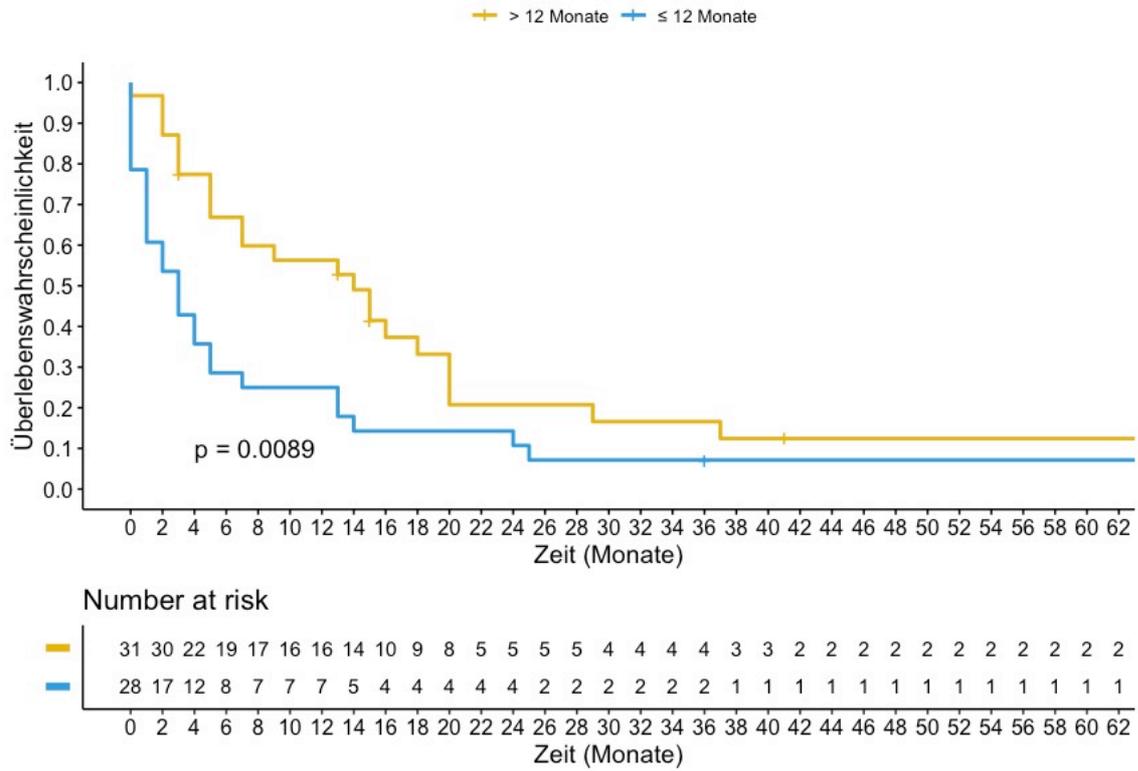


Abbildung 9: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Dauer zwischen beiden allo-SZT

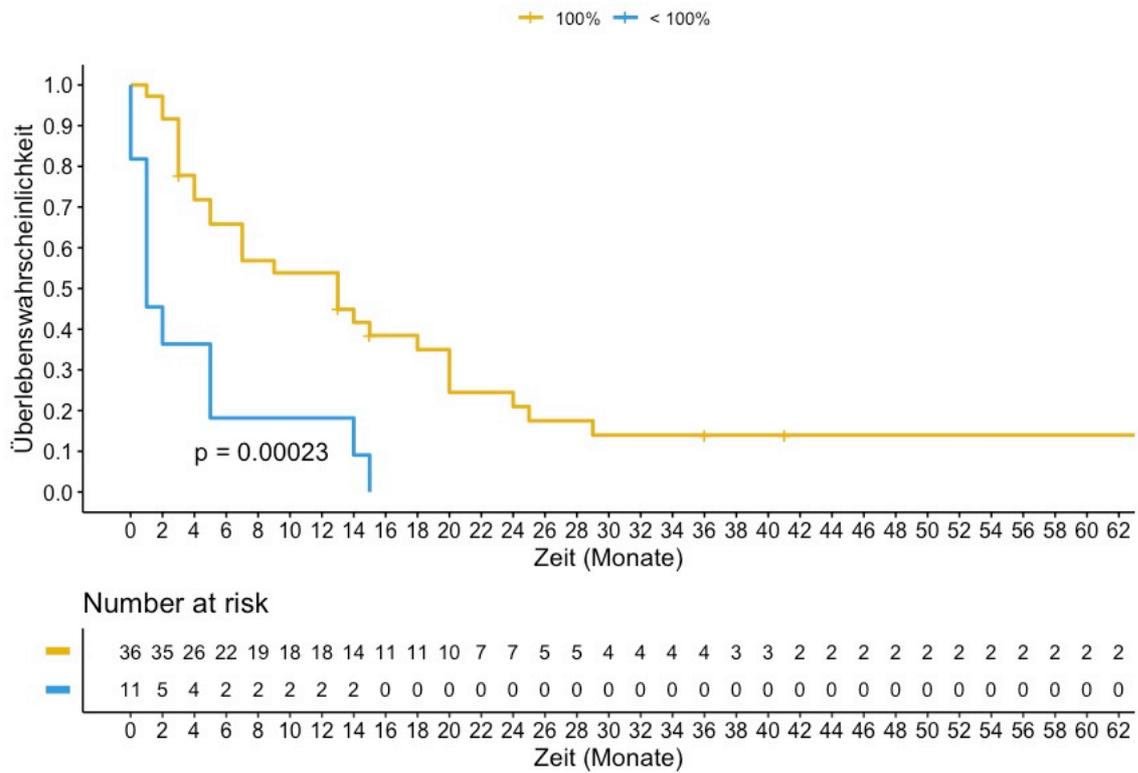


Abbildung 10: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Chimärismus nach zweiter allo-SZT

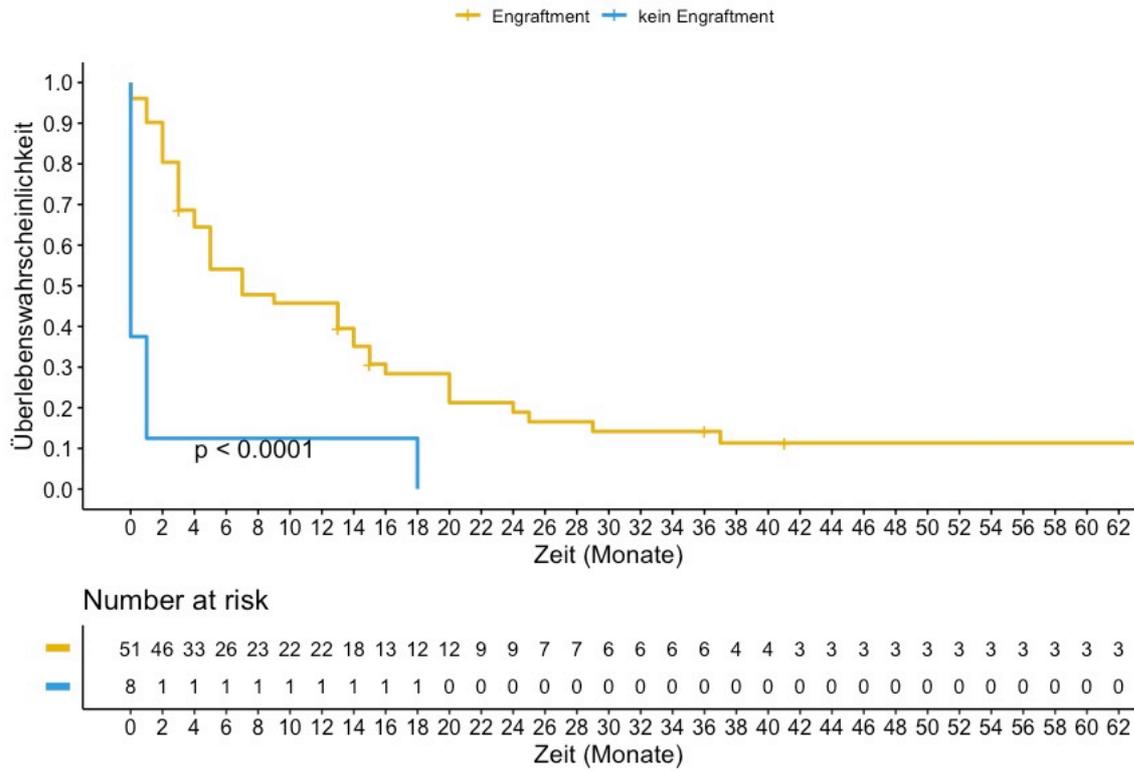


Abbildung 11: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT

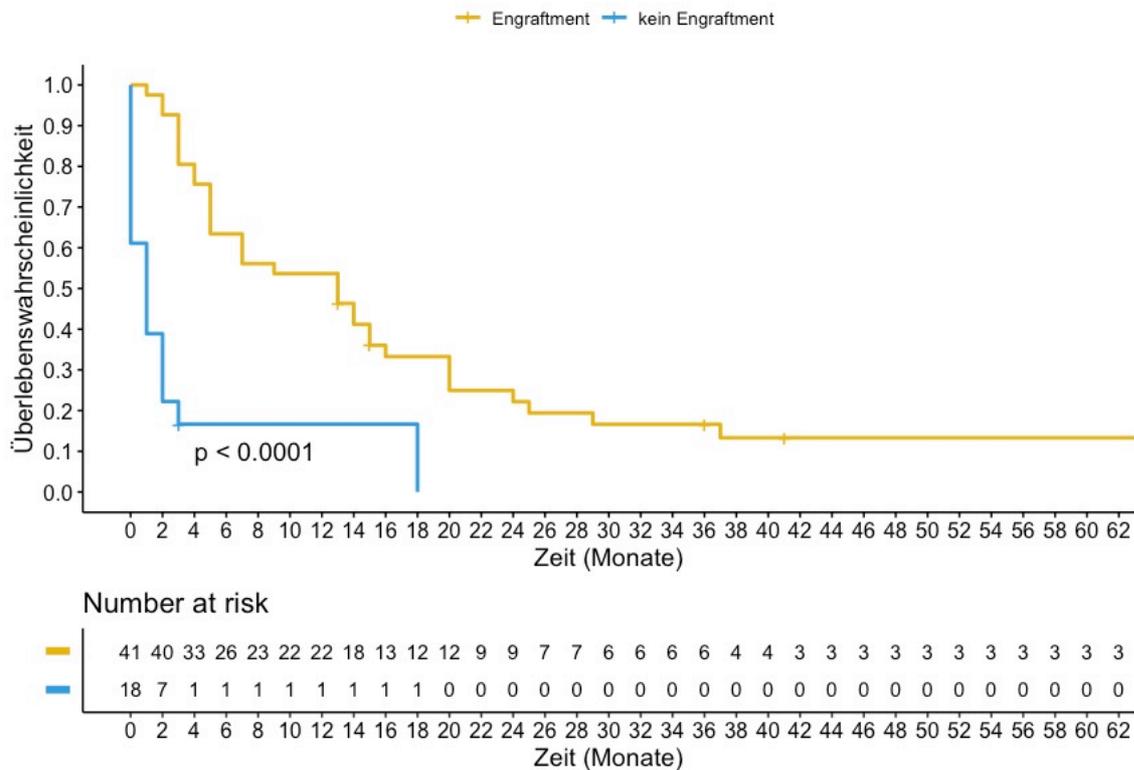


Abbildung 12: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT

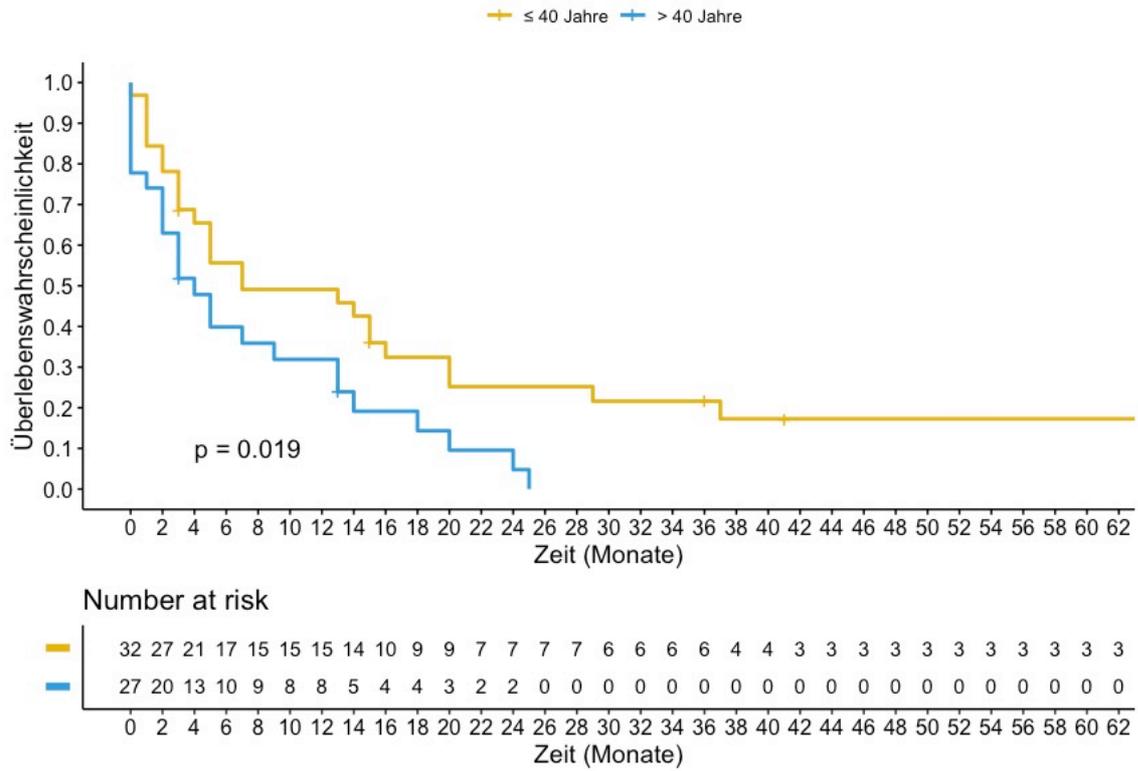


Abbildung 13: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Alter bei Erstdiagnose

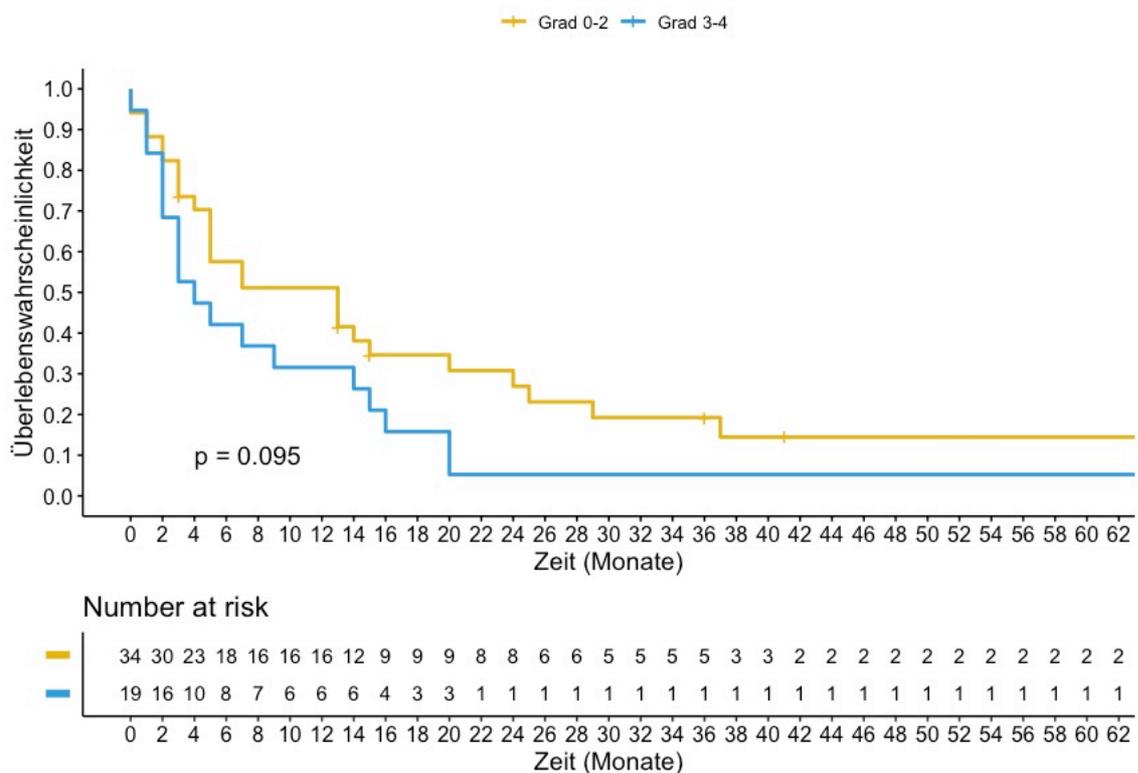


Abbildung 14: Overall Survival nach zweiter allo-SZT: Graft-vs-Host-Disease nach zweiter allo-SZT

Gesamtkohorte n = 59	Log-rank-Analyse p-Wert	Univariate Hazard-Ratio (Overall Survival nach zweiter allo-SZT)
<u>Diagnose</u> De novo AML sAML /tAML ALL	0.37	1.37 0.72
<u>Altersgruppe (Initialdiagnose)</u> 18-40 Jahre > 40 Jahre	0.019	1.95
<u>Allgemeinzustand vor zweiter allo-SZT</u> ECOG 1 ECOG 2 ECOG 3	0.00055	1.50 5.50
<u>Stammzellquelle zweite allo-SZT</u> PBSCT KMT Cord-Blood (CAVE n=1)	0.74	0.90 1.83
<u>GvHD-Grad nach zweiter allo-SZT</u> 0-2 >2	0.095	1.67
<u>Konditionierung vor zweiter allo-SZT</u> MAC RIC/NMA	0.31	1.48
<u>Remissionsstatus vor zweiter allo-SZT</u> CR/CRi Refraktär	0.039	2.63
<u>Remissionsdauer nach erster allo-SZT</u> ≤ 6 Monate 7-12 Monate > 12 Monate	0.12	1.57 1.56
<u>Zeit zwischen beiden allo-SZT</u> > 12 Monate ≤ 12 Monate	0.0089	2.07
<u>Jahr zweite allo-SZT</u> 2006-2011 2012-2017	0.26	1.40
<u>Spender-Chimärismus nach zweiter allo-SZT</u> 100% Tag 30 100% nach Tag 30 <100%	0.00023	0.79 3.52
<u>Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT</u> Ja Nein	<0.0001	4.66
<u>Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT</u> Ja Nein	<0.0001	5.58

Tabelle 10: Übersicht log-Rank Analyse und univariate Hazard Ratio Gesamtkohorte

OS (Overall survival), AML (akute myeloische Leukämie), ALL (akute lymphatische Leukämie), sAML (sekundäre AML), tAML (therapieassoziierte AML), allo-SZT (allogene Stammzelltransplantation), SZT (Stammzelltransplantation), ECOG (Eastern Cooperative of Oncology Group), PBSCT (SZT aus peripherem Blut), KMT (SZT aus Knochenmark), Cord-Blood(SZT aus Nabelschnurblut), GvHD (Graft-vs-Host-Disease), MAC (myeloablative Konditionierung), RIC (Konditionierung mit reduzierter Intensität), NMA (nonmyeloablative Konditionierung), CR (Komplette Remission), Cri (komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Rekonstitution)

4.1.4 Relapse free Survival (RFS)

Abbildung 15 veranschaulicht das RFS nach der zweiten allo-SZT. Nach einem Jahr ergab sich ein Wert von 30%, nach zwei Jahren von 14% und nach fünf von 10%. Insgesamt erlitten sieben Patienten/-innen der Gesamtkohorte (12%) nach der zweiten allo-SZT kein Rezidiv und waren am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben. Die mediane Follow up-Dauer nach der zweiten allo-SZT lag bei 15 Monaten. Variablen mit einem signifikanten Einfluss auf die RFS waren neben einem unvollständigem Chimärismus und fehlendem Engraftment der Remissionsstatus vor der zweiten allo-SZT (Abbildung 16). Zudem wurde dies für die Dauer zwischen beiden allo-SZT mit einem Cut-off von 12 Monaten (Abbildung 17) sowie für den Parameter Alter über 40 Jahre bei Erstdiagnose (Abbildung 18) beobachtet.

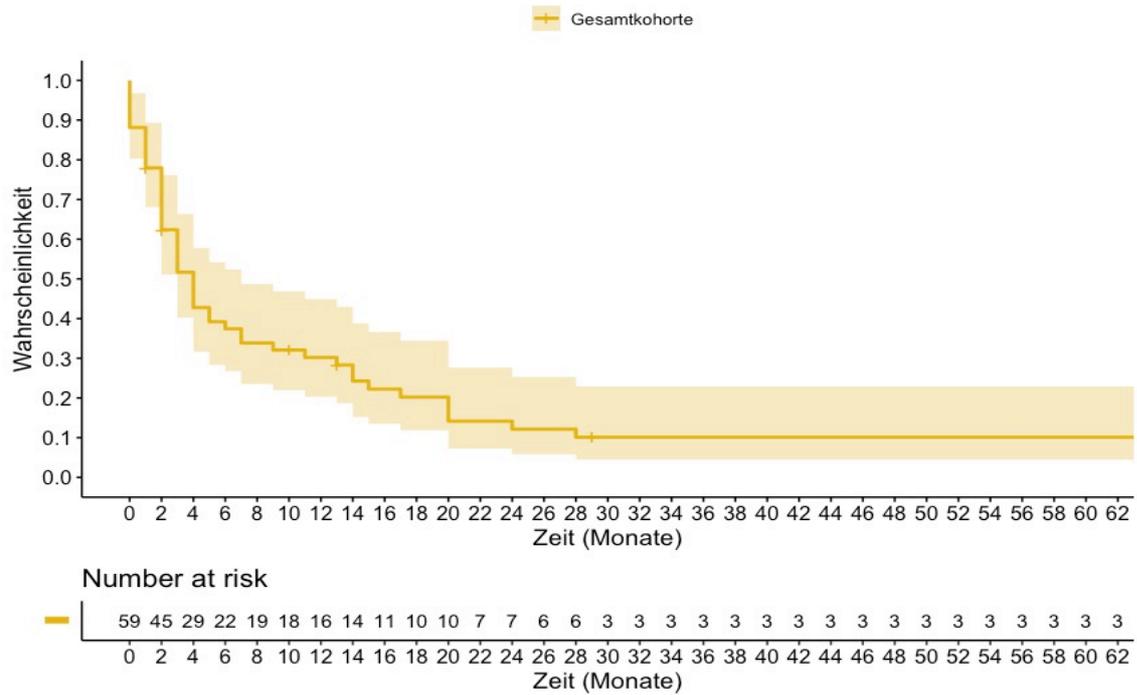


Abbildung 15: Relapse free Survival nach zweiter allo-SZT: Übersicht Gesamtkohorte

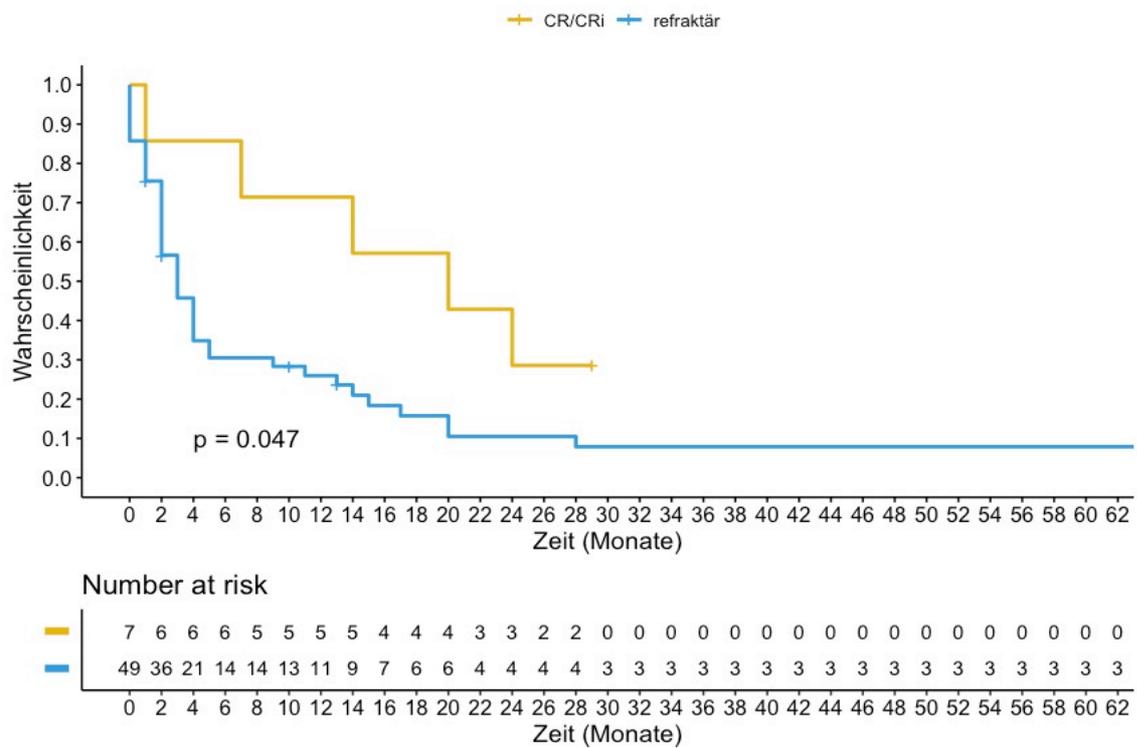


Abbildung 16: Relapse free Survival nach zweiter allo-SZT: Remissionsstatus vor zweiter allo-SZT

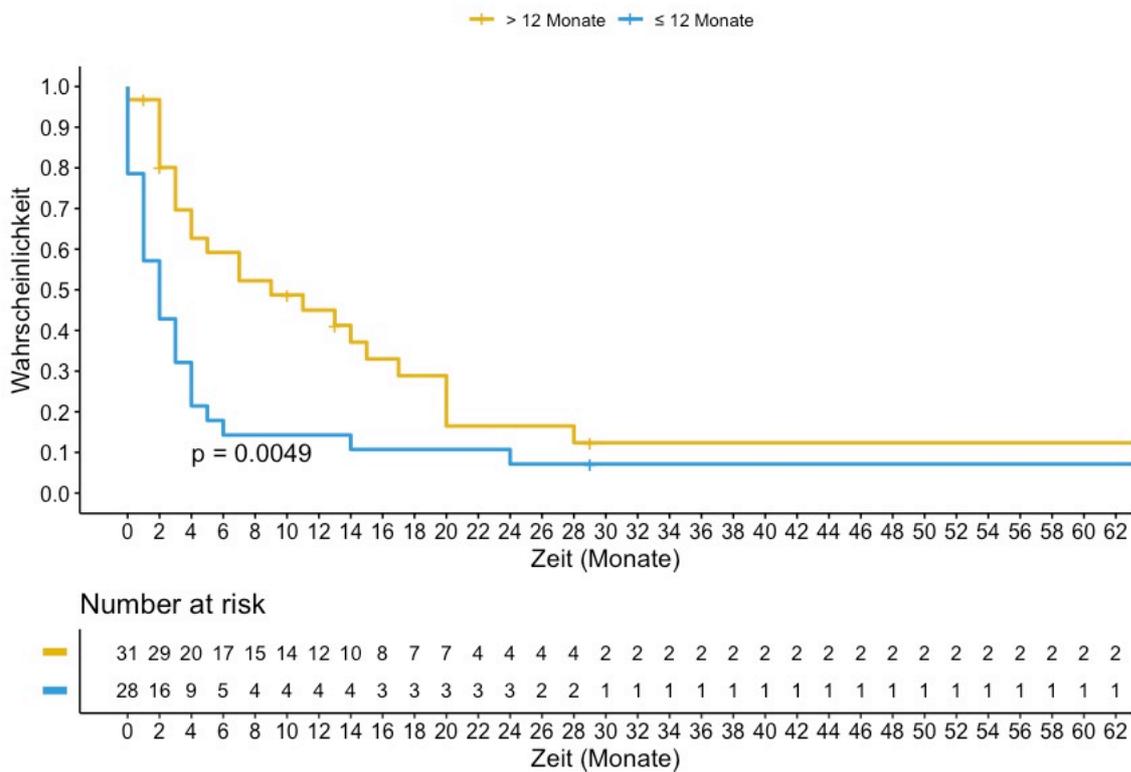


Abbildung 17: Relapse free Survival nach zweiter allo-SZT: Dauer zwischen beiden allo-SZT

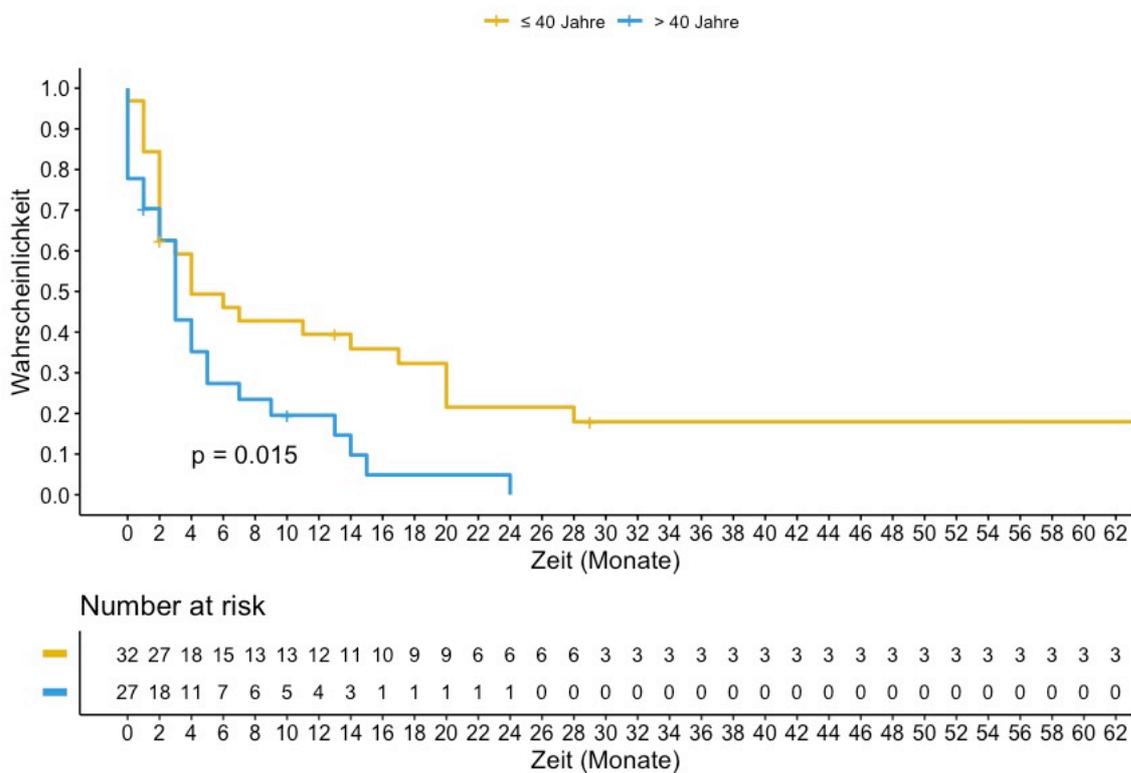


Abbildung 18: Relapse free Survival: Alter bei Erstdiagnose

4.1.5 Non-Relapse-Mortalität (NRM)

Die Ein-Jahres-NRM nach der zweiten allo-SZT lag bei 36% und nach zwei sowie fünf Jahren war diese bei jeweils 42%. Abbildung 19 veranschaulicht diesen Outcome-Parameter im Vergleich zu seinem korrespondierenden „competing risk“, der CIR nach zweiter allo-SZT. Mit Hilfe des „Gray-Tests“ konnten mehrere Variablen mit einem signifikanten Einfluss auf die NRM aufgezeigt werden. Patienten/-innen über 50 Jahre (Abbildung 20, $p=0,020$), mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 3-4; Abbildung 21, $p= 0,001$) und solche, die nach zweiter allo-SZT eine GvHD Grad III/IV erlitten (Abbildung 22, $p=0,031$) zeigten deutlich höhere Mortalitätsraten, die nicht auf ein Rezidiv zurückzuführen waren. Auffällig war auch eine signifikante Korrelation mit einem späteren Transplantationszeitpunkt (Abbildung 23, $p=0,023$) sowie unvollständigem Chimärismus (Abbildung 24, $p=0,00008$) oder fehlendem Engraftment (Abbildung 25 und Abbildung 26, $p<0,00001$). Außerdem konnte eine deutlich höhere NRM-Rate für die Variable Remissionsdauer nach erster allo-SZT mit einem Cut-off unterhalb von 12 Monaten ($p=0,068$).

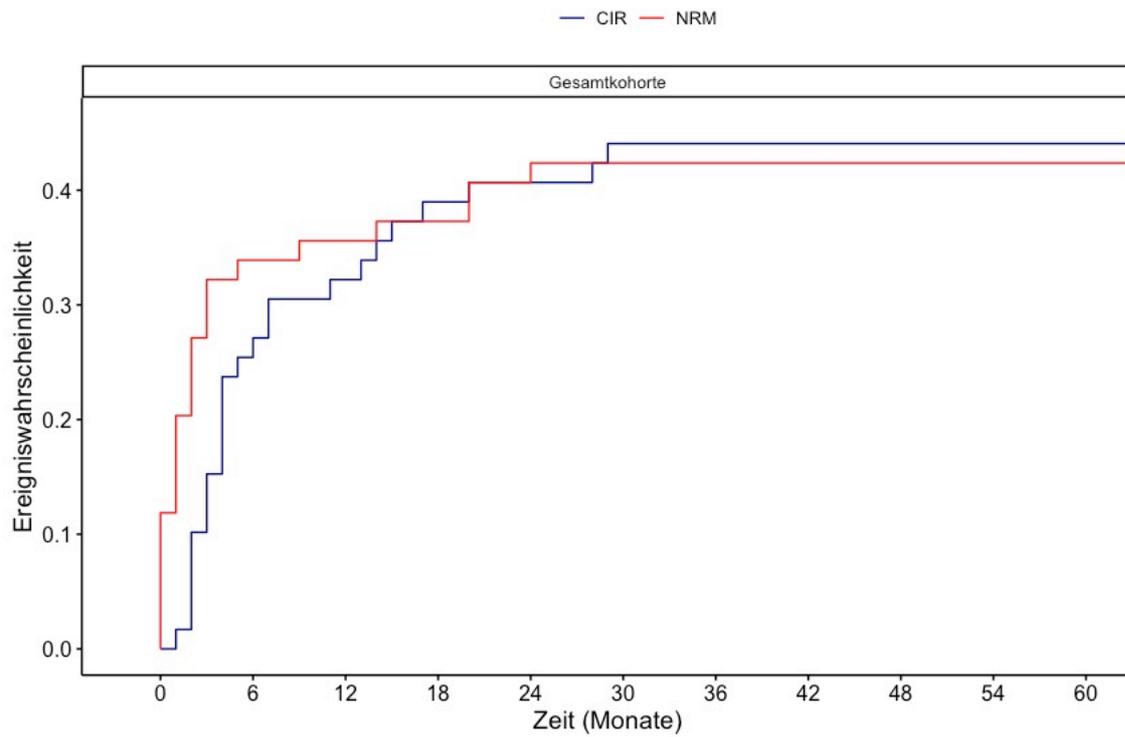


Abbildung 19: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Übersicht Gesamtkohorte

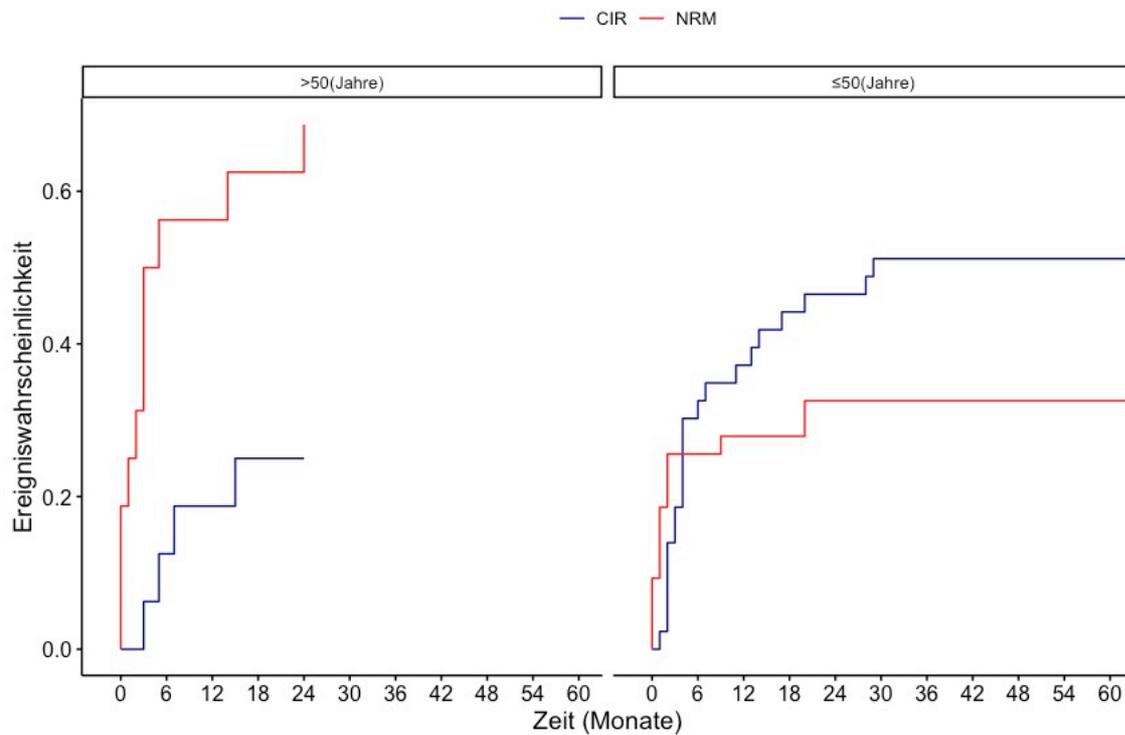


Abbildung 20: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Alter bei zweiter allo-SZT

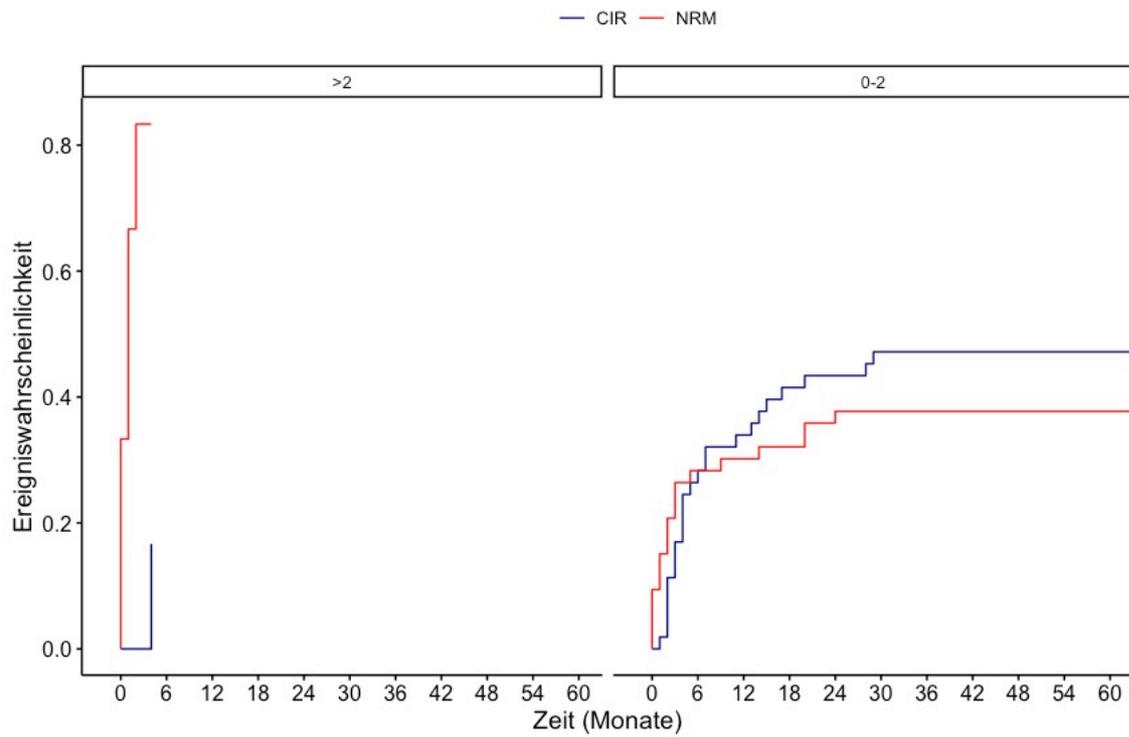


Abbildung 21: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter allo-SZT

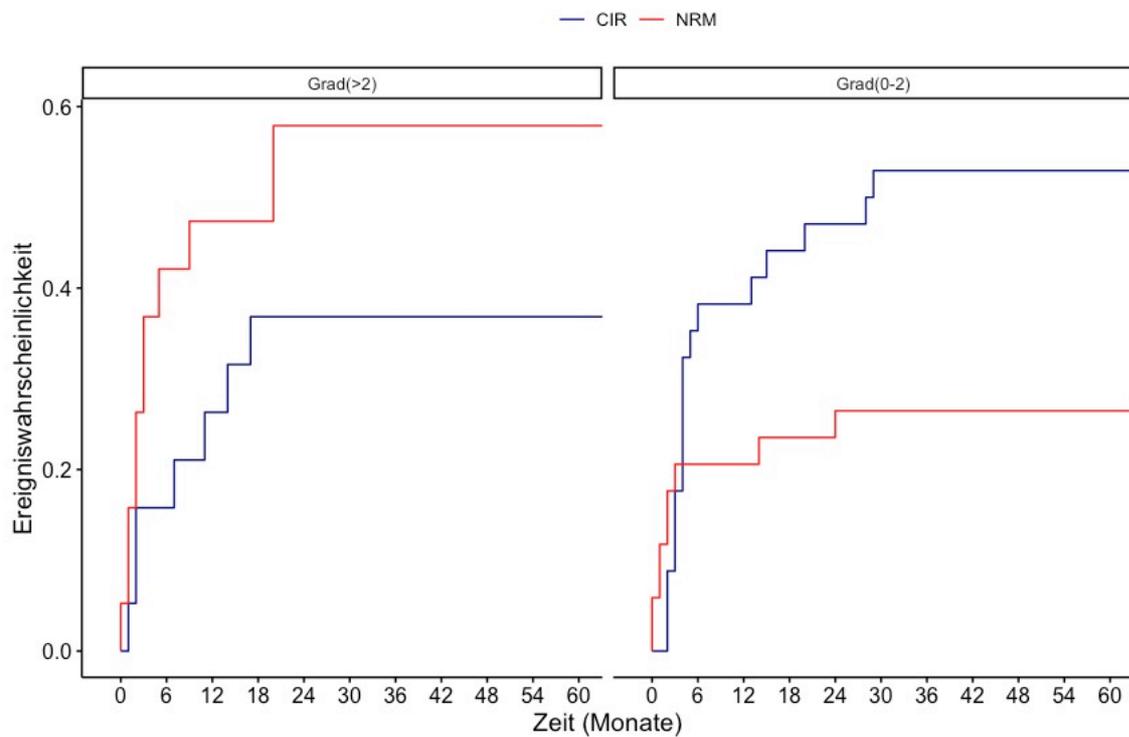


Abbildung 22: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Graft-vs-Host-Disease nach zweiter allo-SZT

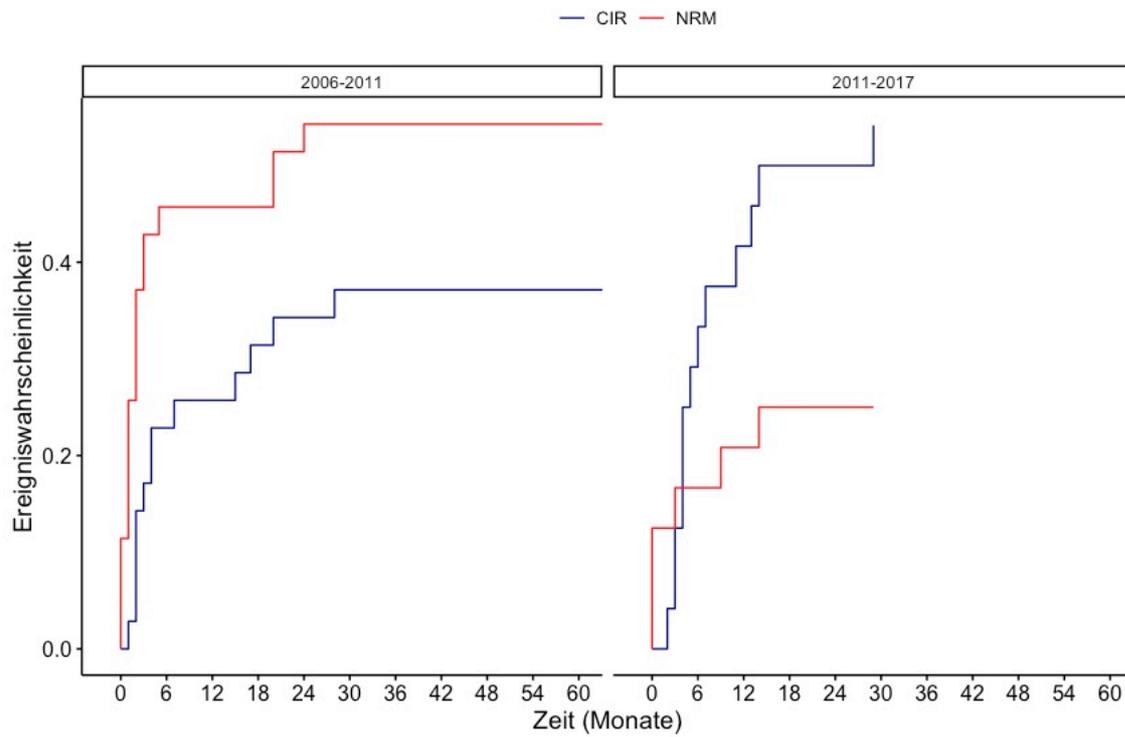


Abbildung 23: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Zeitpunkt der zweiten allo-SZT

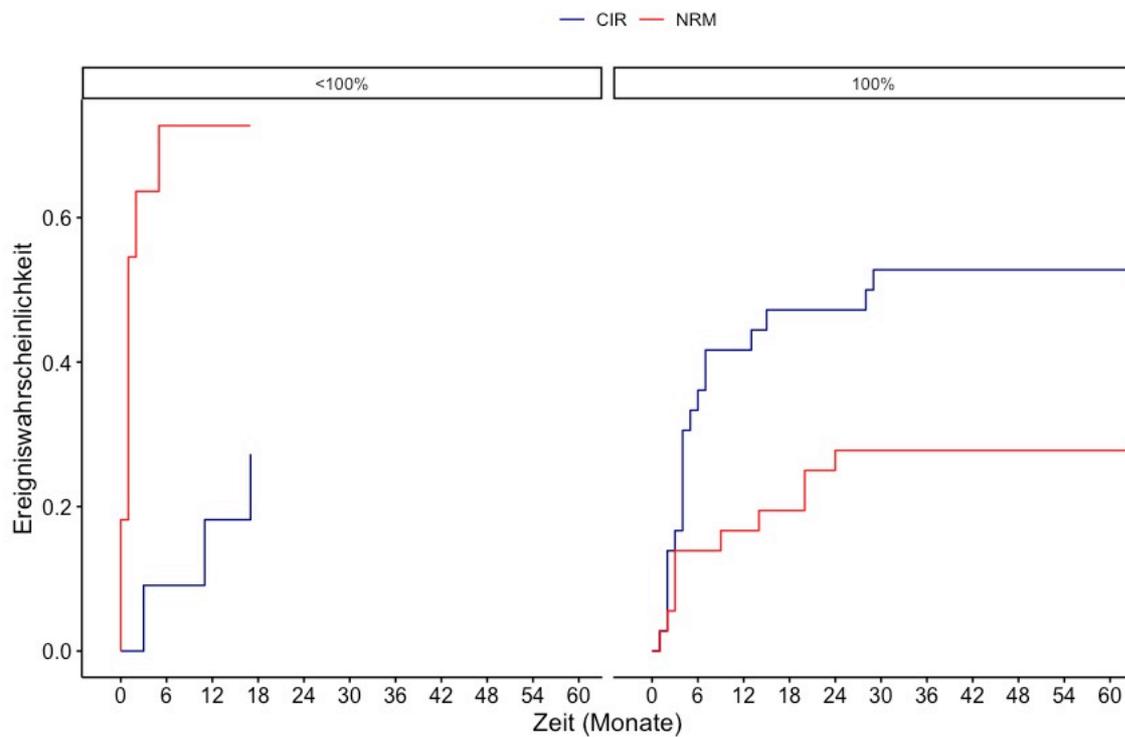


Abbildung 24: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Chimärismus nach zweiter allo-SZT

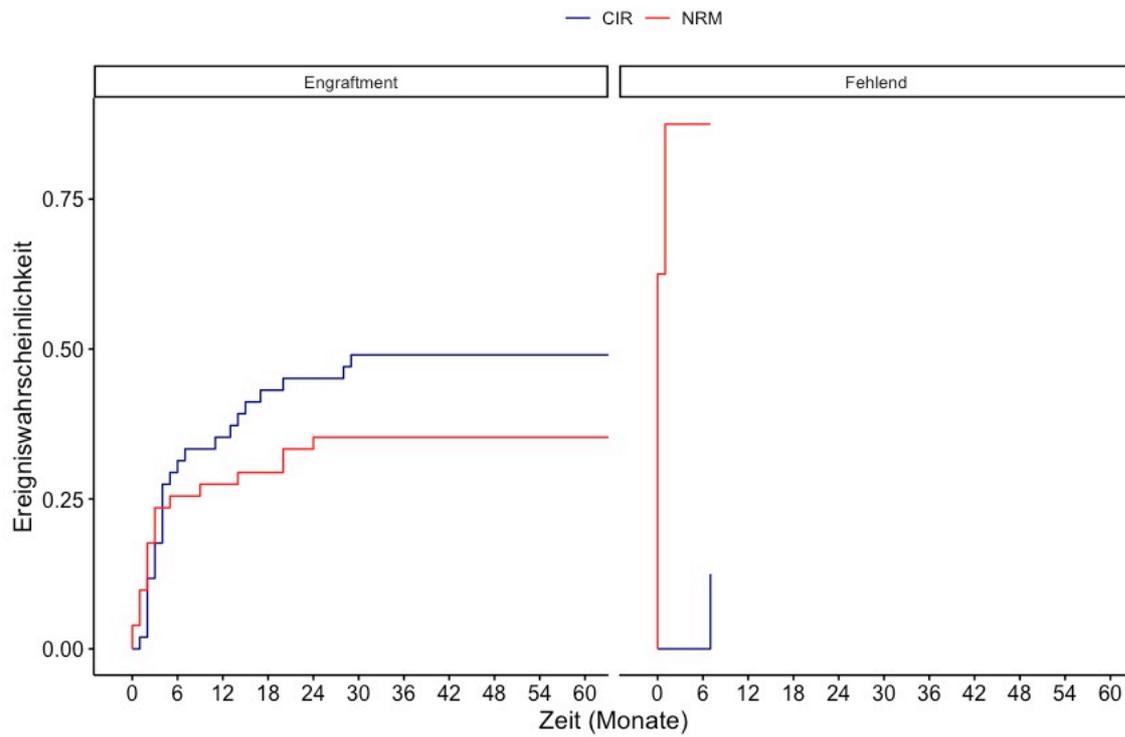


Abbildung 25: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT (Fehlend = kein Engraftment)

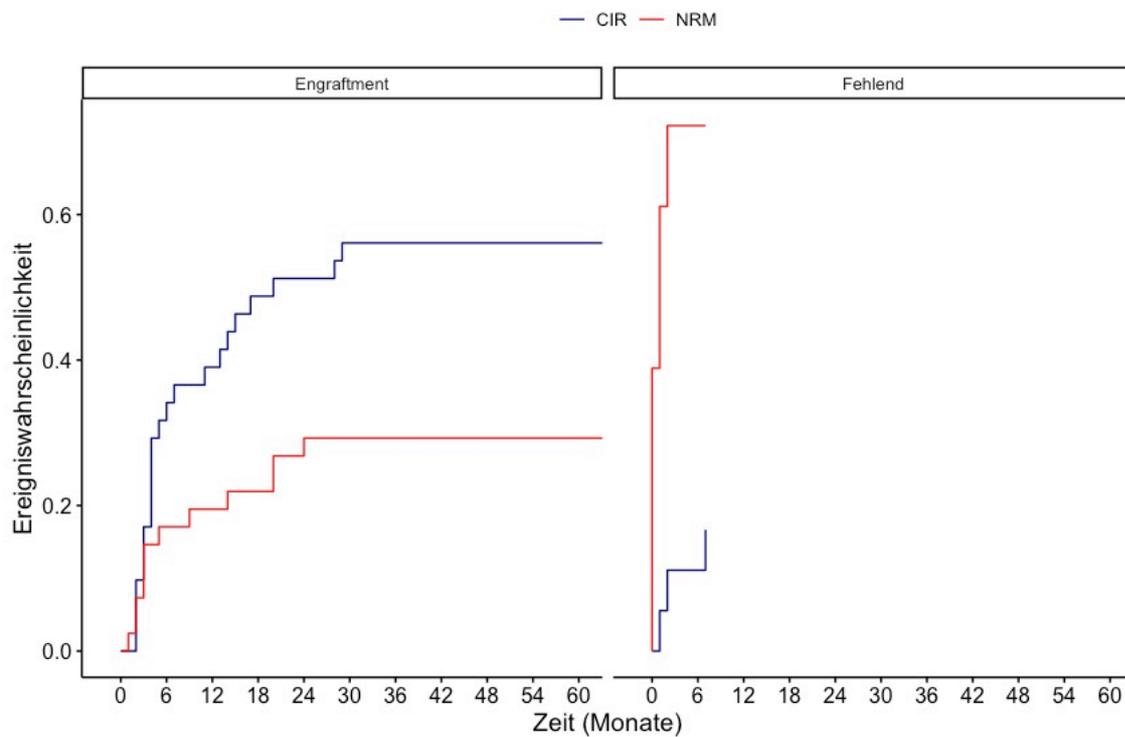


Abbildung 26: Competing Risk Analyse Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT (Fehlend = kein Engraftment)

4.2 AML-Subgruppe

Da Patienten/-innen mit einer AML die Mehrzahl der Gesamtkohorte (78%) darstellten und einige Parameter wie die Zytogenetik separat berücksichtigt werden sollten, wird die isolierte Analyse dieses Subkollektivs in den folgenden Abschnitten aufgeführt.

4.2.1 Patientencharakteristika

Das mediane Alter der 46 AML-Patienten/-innen lag bei 47 Jahren und die mediane Remissionsdauer nach erster allo-SZT bei 10,5 Monaten.

Eine Variable, die ausschließlich für das AML-Subkollektiv analysiert wurde, ist der Karyotyp bei Erstdiagnose. Es wurden schließlich die drei Untergruppen normal mit insgesamt 15 (33%), aberrant mit 18 (39%) und komplex-aberrant mit 13 (28%) Fällen differenziert. Die sogenannten „Core-Binding-Factor“ Karyotypen (CBF) zu denen die chromosomalen Aberrationen t(8,21) (q22,q22) mit dem Fusionsskript RUNX1-RUNX1 (AML-ETO) und inv16/(t16,16) (p13.1;q22) mit dem Fusionsgen CBFβ-MYH11 zählen, traten in dieser Kohorte nur in zwei Fällen auf. Sie wurden folglich nicht gesondert betrachtet und zur Gruppe mit aberranten Karyotyp hinzugezählt. Für die Auswertung nach MRC wurden die übrigen Gruppen zusammengefasst und der Klasse „adverse“ gegenübergestellt. Zum Rezidivzeitpunkt konnte der Karyotyp nur bei 28 Patienten/-innen erfasst werden. Bei den Übrigen fehlten die entsprechenden Eintragungen oder die Analysen konnten technisch nicht durchgeführt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten keine validen Aussagen erwartet werden, weshalb keine statistischen Auswertungen erfolgten.

4.2.2 Overall Survival (OS)

Für das Kollektiv der AML-Patienten/-innen lag das OS nach einem Jahr bei 41%, nach zwei bei 17% und nach fünf Jahren bei 7%. Die dazugehörige Überlebenskurve zeigt Abbildung 27. Der Vergleich zwischen den AML- und den ALL-Fällen in Abbildung 6 verdeutlicht, dass nur ein Langzeitüberlebender aus der AML-Untergruppe stammt. Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das OS waren der Krankheitsstatus vor der zweiten allo-SZT (Abbildung 28) sowie der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der zweiten allo-SZT (Abbildung 29). Patienten/-innen mit CR/CR_i vor der zweiten Transplantation haben eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 56% gegenüber 16% für diejenigen mit aktiver Erkrankung. Außerdem hatten Patienten/-innen ohne Engraftment der neutrophilen Granulozyten (Abbildung 30) bzw. der Thrombozyten

(Abbildung 31) sowie Fälle mit unvollständigem Cbimärismus (Abbildung 32) ein signifikant schlechteres Outcome. Beim Karyotyp wurden ebenfalls signifikante Unterschiede im OS zwischen einer normalen/aberranten und einer komplex-aberranten Version festgestellt, wie Abbildung 33 veranschaulicht. Die Ein-Jahres-Überlebensrate für letztgenannte lag mit 8% deutlich niedriger im Vergleich zu den anderen beiden mit 53%. Nach zwei Jahren lebten noch 22% mit normalem oder aberranten Karyotyp während zu diesem Zeitpunkt bereits kein Patient/ keine Patientin mit komplex-aberranter Version mehr am Leben war. Abbildung 34 veranschaulicht, dass auch für die Untergruppe „adverse“ nach MRC signifikant geringere OS-Raten beobachtet wurden. Weiterhin zeigten Patienten/-innen mit einer GvHD nach der zweiten allo-SZT vom Grad III/IV ($p=0,068$) eine deutliche Tendenz zu einem geringeren OS. Als weitere nicht signifikante Parameter von prognostischer Relevanz konnten die Remissionsdauer nach erster allo-SZT ($p=0,18$) sowie die Konditionierung vor zweiter allo-SZT ($p=0,13$) und ein Alter über 50 Jahre zum Zeitpunkt der zweiten allo-SZT ($p=0,15$) festgestellt werden. Einen Überblick über die Ergebnisse der log-rank Analyse und der univariaten Hazard-Ratio (Endpunkt Overall Survival nach zweiter allo-SZT) zeigt Tabelle 11.

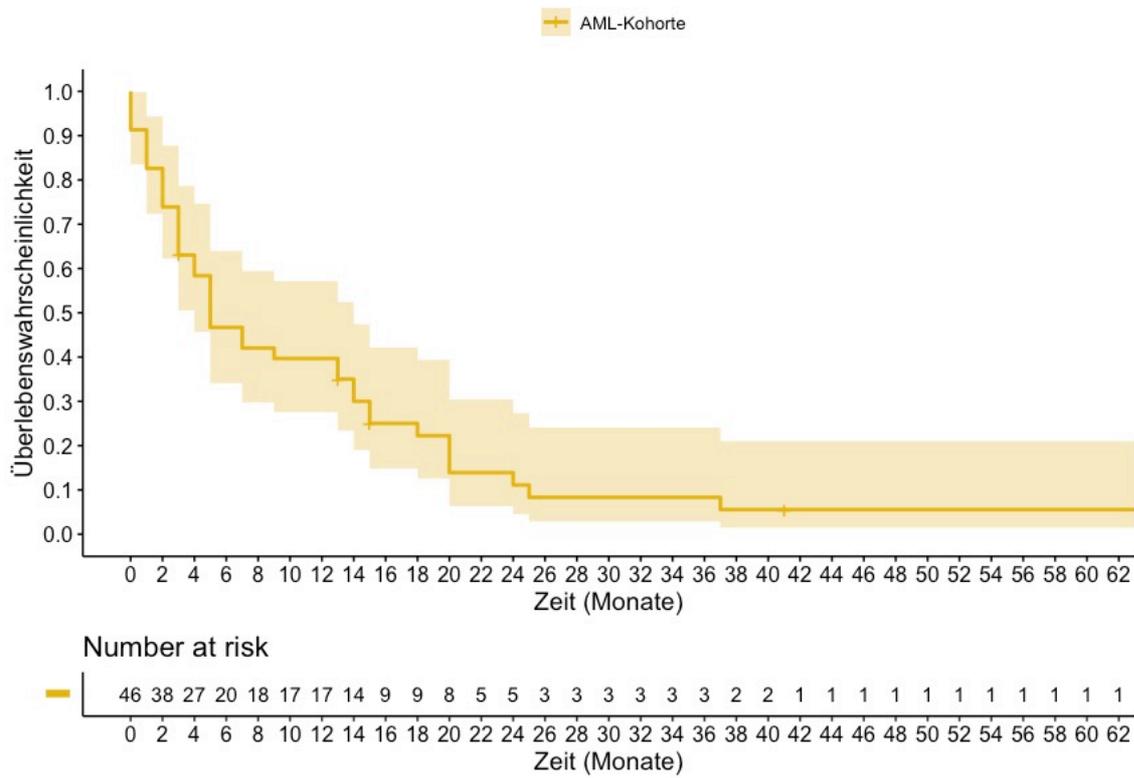


Abbildung 27: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Übersicht

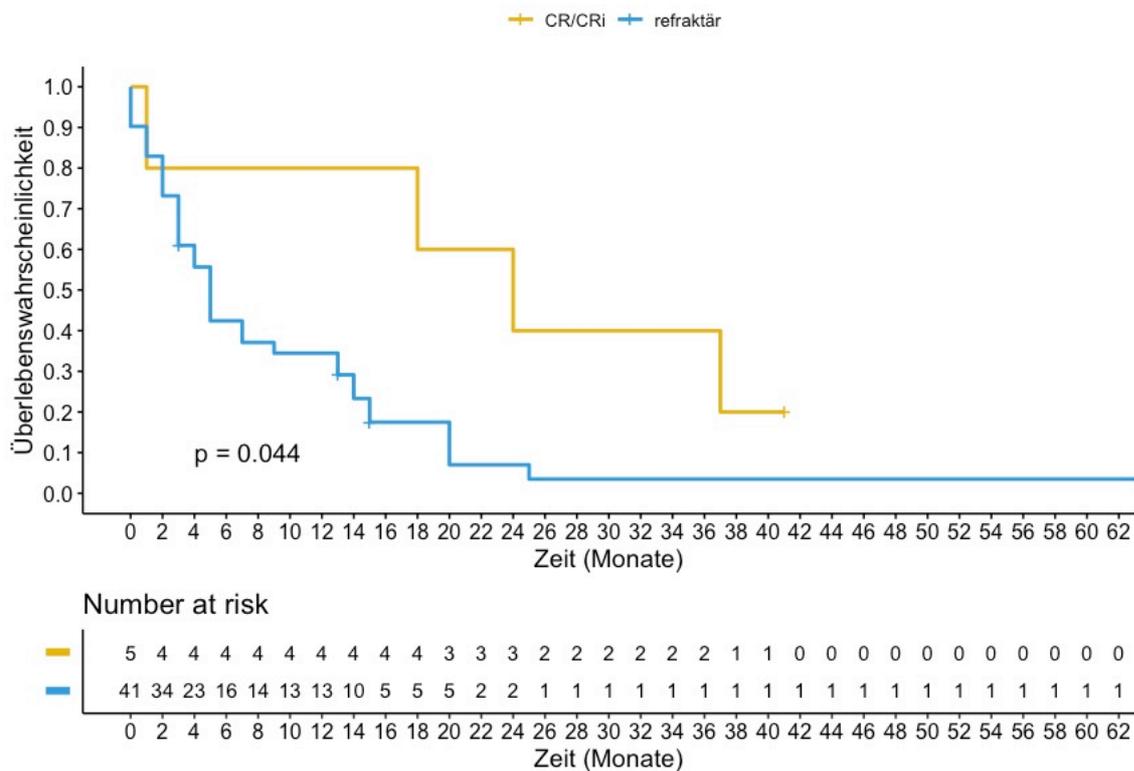


Abbildung 28: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Remissionsstatus vor zweiter SZT

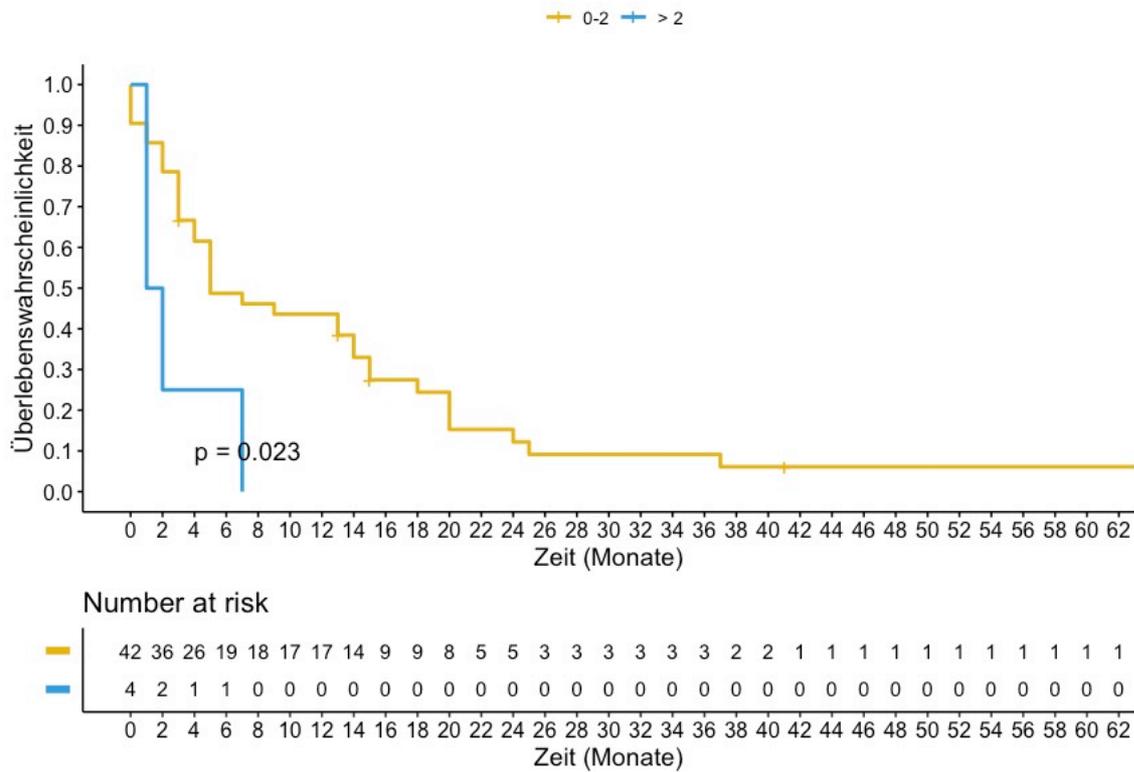


Abbildung 29: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter allo-SZT

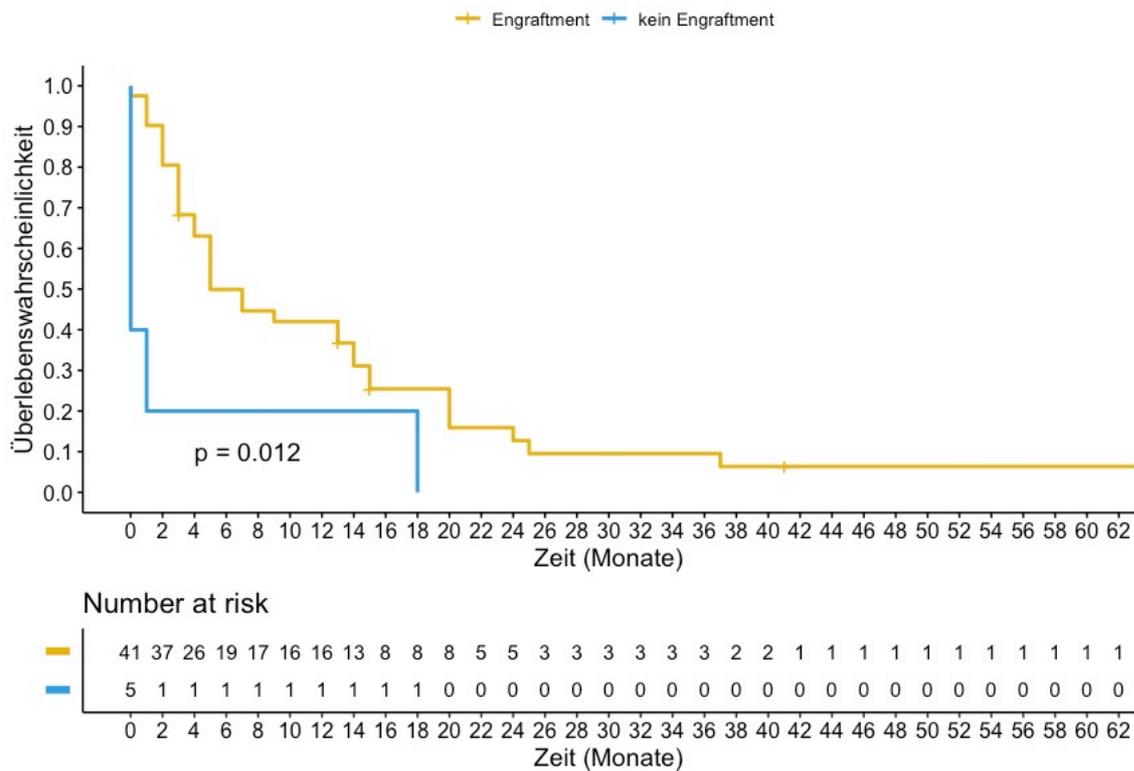


Abbildung 30: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT

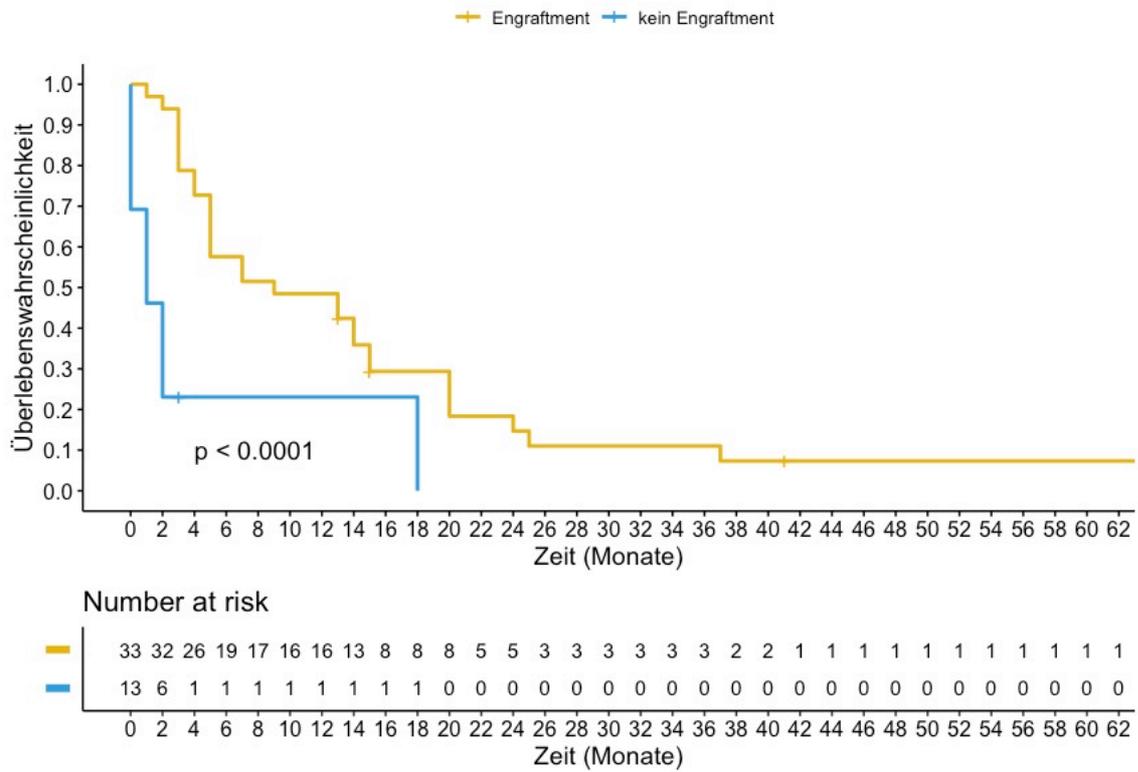


Abbildung 31: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT

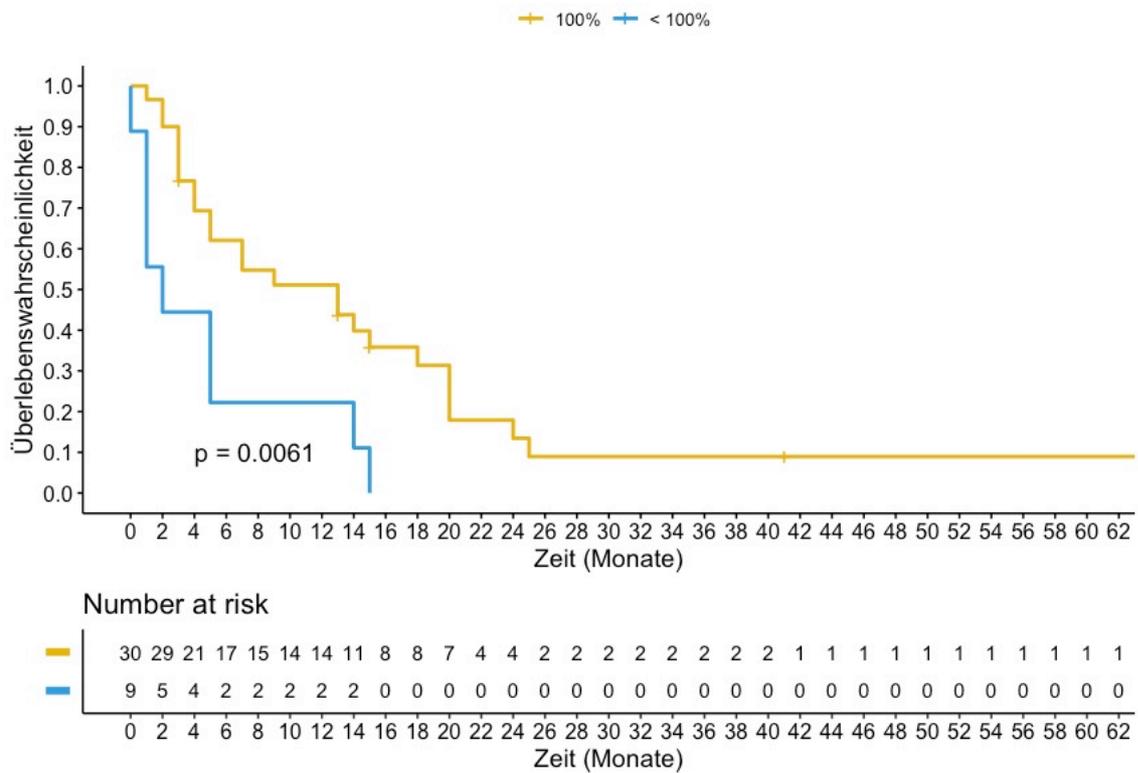


Abbildung 32: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Chimärismus nach zweiter allo-SZT

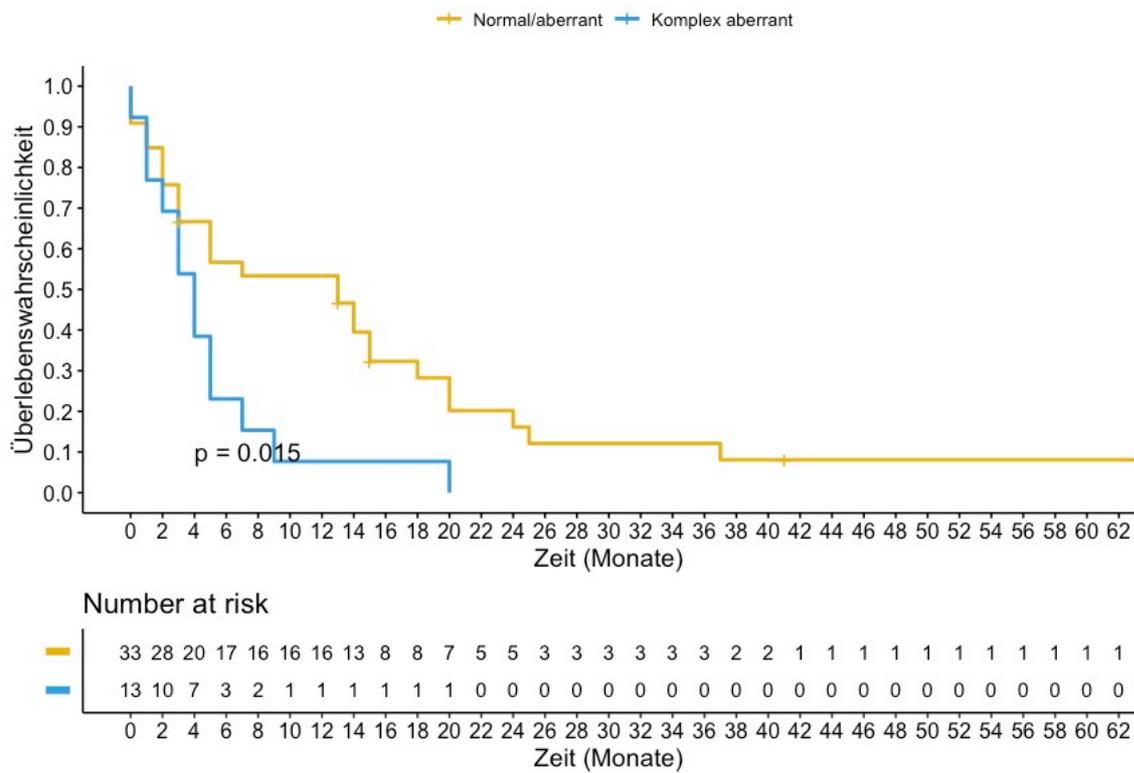


Abbildung 33: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Karyotyp bei Erstdiagnose

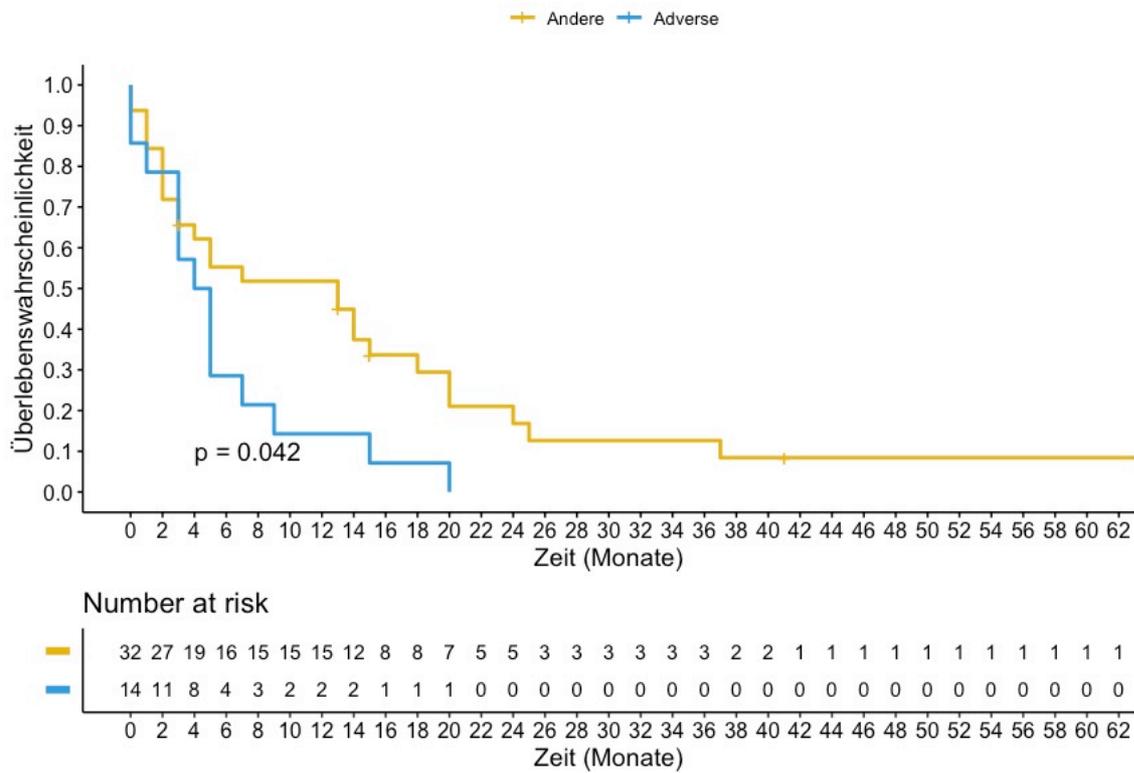


Abbildung 34: Overall Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: MRC-Klassifikation Erstdiagnose

AML-Kohorte n = 46	Log-rank-Analyse p-Wert	Univariate Hazard-Ratio (Overall Survival nach zweiter allo-SZT)
<u>Diagnose</u> De novo AML sAML /tAML	0.37	1.37
<u>Altersgruppe (Initialdiagnose)</u> 18-40 Jahre > 40 Jahre	0.10	1.67
<u>Altersgruppe (Rezidiv vor zweiter allo-SZT)</u> 18-40 Jahre 41-50 Jahre > 50 Jahre	0.38	1.11 1.65
<u>GvHD-Grad nach erster allo-SZT</u> ≥ 1 0	0.39	1.32
<u>Allgemeinzustand vor zweiter allo-SZT</u> ECOG 1 ECOG 2 ECOG 3	0.023	1.29 3.53
<u>Stammzellquelle zweite allo-SZT</u> PBSCT KMT Cord-Blood (CAVE: n=1)	0.66	0.86 1.90
<u>GvHD-Grad nach zweiter allo-SZT</u> 0-2 > 2	0.068	1.92
<u>Konditionierung vor zweiter allo-SZT</u> MAC RIC/NMA	0.13	2.00
<u>Remissionsstatus vor zweiter allo-SZT</u> CR/CRi Refraktär	0.044	2.95
<u>Remissionsdauer nach erster allo-SZT</u> ≤ 6 Monate 7-12 Monate > 12 Monate	0.18	1.70 1.39
<u>Zeit zwischen beiden allo-SZT</u> > 12 Monate ≤ 12 Monate	0.003	2.48
<u>Jahr zweite allo-SZT</u> 2006-2011 2012-2017	0.17	1.60
<u>Spender-Chimärismus nach zweiter allo-SZT</u> 100% Tag 30 100% nach Tag30 <100%	0.0061	0.73 2.75
<u>Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT</u> Ja Nein	0.012	3.18
<u>Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT</u> Ja Nein	<0.0001	4.22
<u>Karyotyp (Initialdiagnose)</u> Normal Aberrant Komplex-aberrant	0.024	0.68 1.79

Tabelle 11: Übersicht log-Rank Analyse und univariate Hazard Ratio AML-Kohorte

OS (Overall survival), AML (akute myeloische Leukämie), ALL (akute lymphatische Leukämie), sAML (sekundäre AML), tAML (therapieassoziierte AML), allo-SZT (allogene Stammzelltransplantation), SZT (Stammzelltransplantation), ECOG (Eastern Cooperative of Oncology Group), PBSCT (SZT aus peripherem Blut), KMT (SZT aus Knochenmark), Cord-Blood(SZT aus Nabelschnurblut), GvHD (Graft-vs-Host-Disease), MAC (myeloablative Konditionierung), RIC (Konditionierung mit reduzierter Intensität), NMA (nonmyeloablative Konditionierung), CR (Komplette Remission), Cri (komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Rekonstitution)

4.2.3 Relapse free Survival (RFS)

Nach einem Jahr lag die RFS bei 28%, nach zwei bei 8% und nach fünf Jahren bei 5%, was Abbildung 35 veranschaulicht.

Signifikante Faktoren waren aufgrund der hohen Mortalitätsrate erneut der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt vor zweiter allo-SZT (Abbildung 36), die Dauer zwischen beiden allo-SZT mit einem Cut-off von 12 Monaten (Abbildung 37) sowie der Chimärismus (Abbildung 38) und das Engraftment (Abbildung 39 und Abbildung 40). Der Remissionsstatus vor der zweiten Stammzelltransplantation zeigte ebenfalls einen deutlichen Einfluss (Abbildung 41). Eine Tendenz zu einer geringeren RFS zeigten weiterhin Patienten/-innen mit einem Alter über 45 ($p=0,14$) sowie mit einer Remissionsdauer nach erster allo-SZT unterhalb eines Cut-offs von 12 Monaten ($p=0,18$).

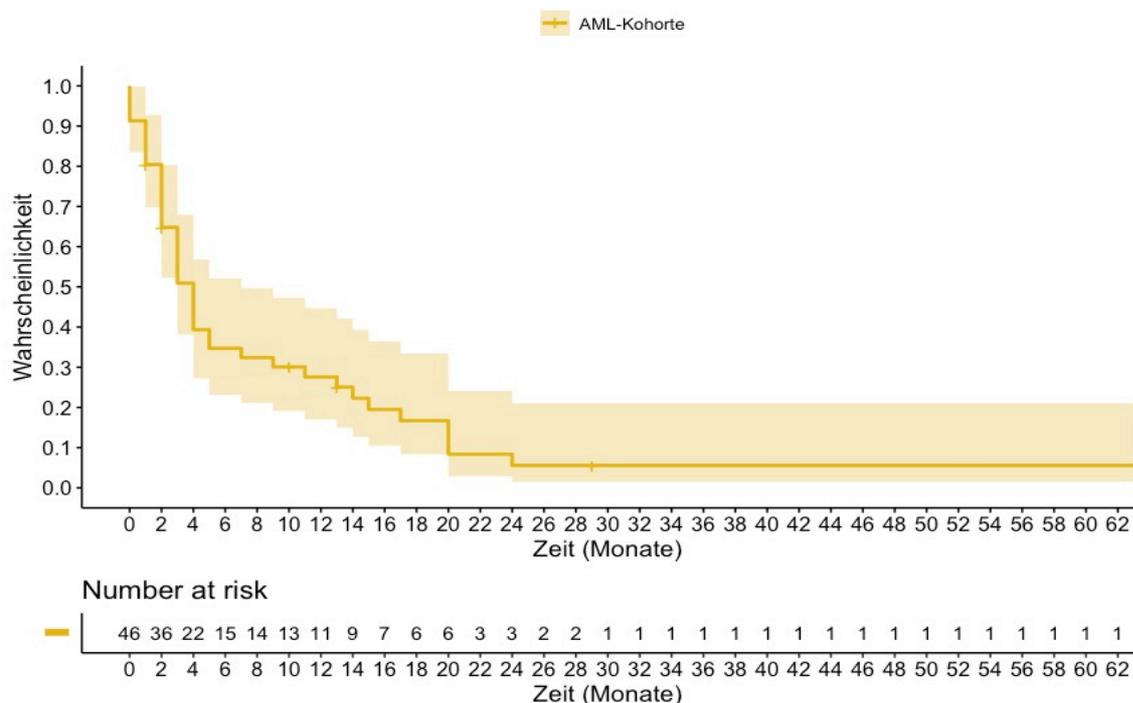


Abbildung 35: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Übersicht

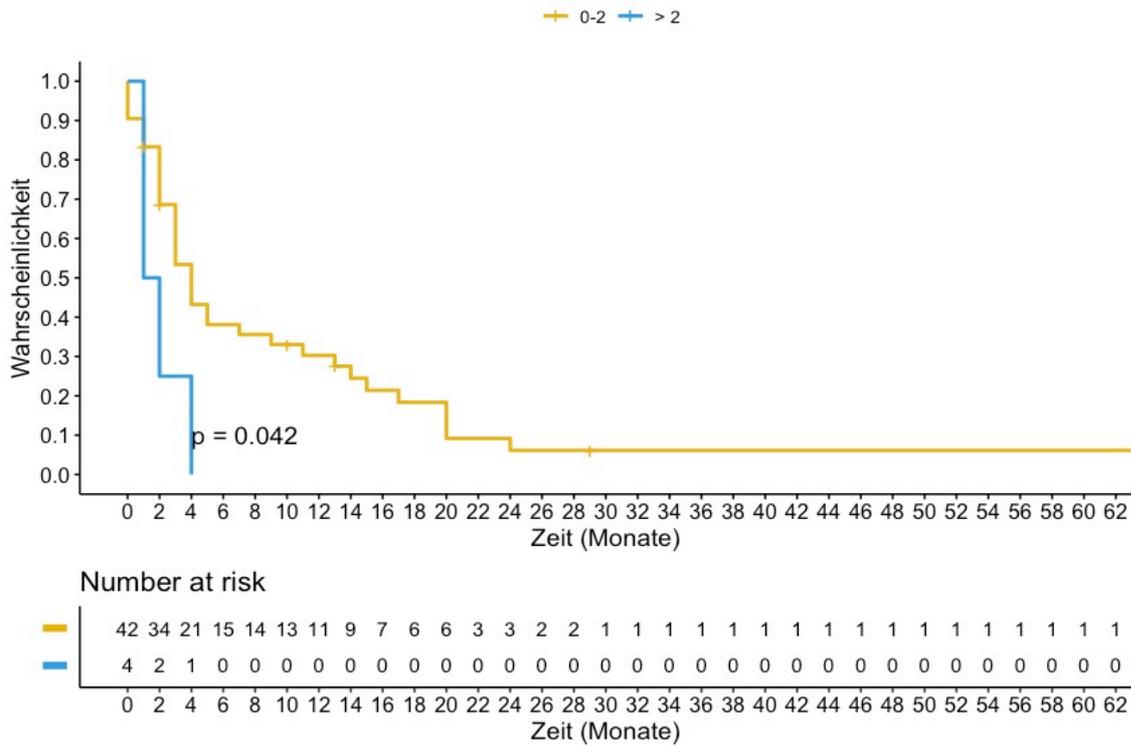


Abbildung 36: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter allo-SZT

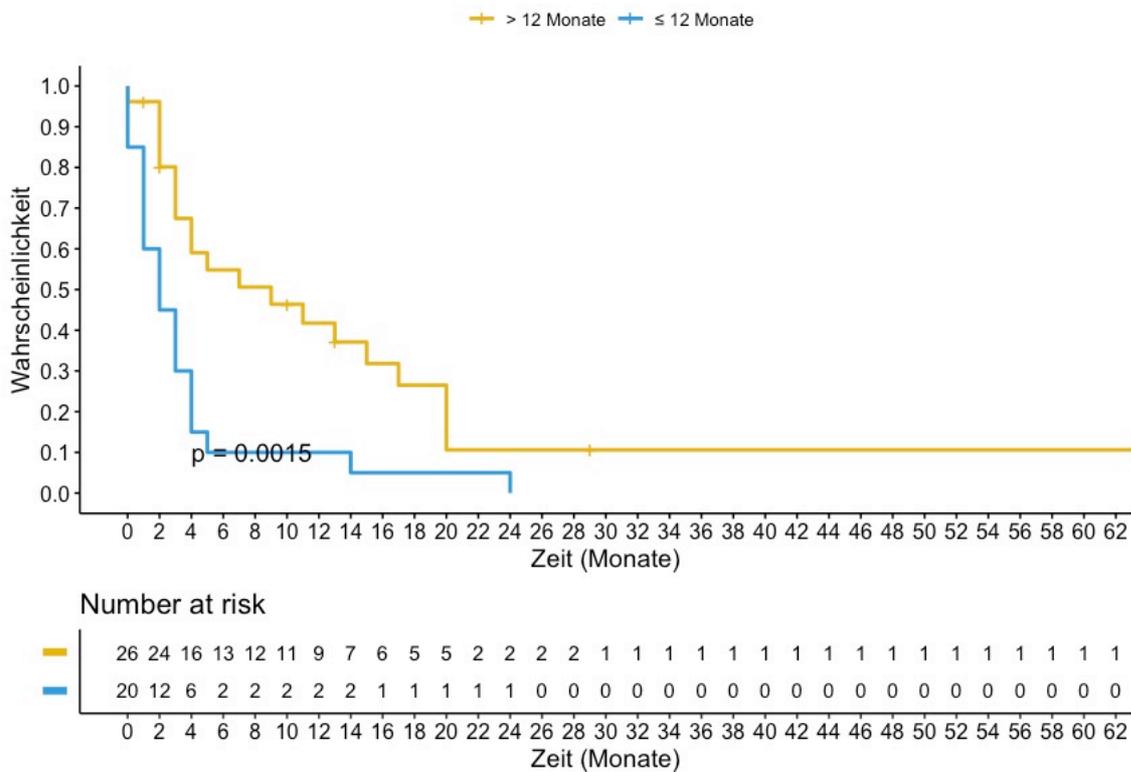


Abbildung 37: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Dauer zwischen beiden allo-SZT

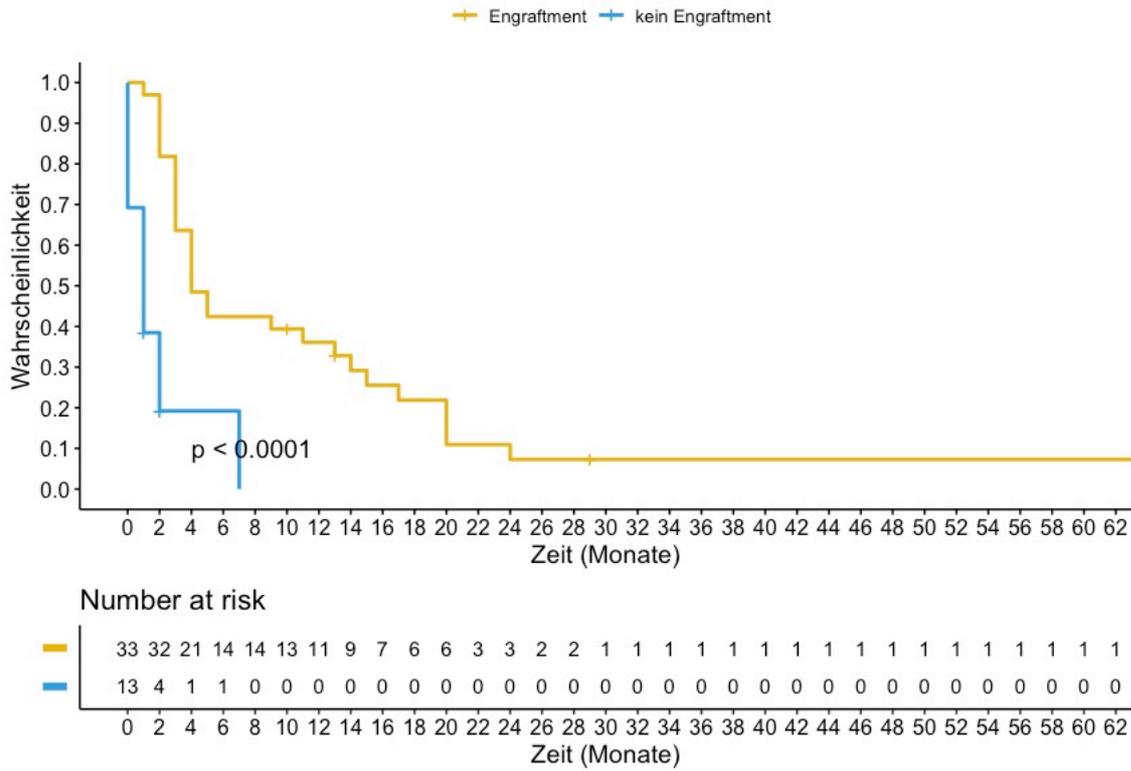


Abbildung 40: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT

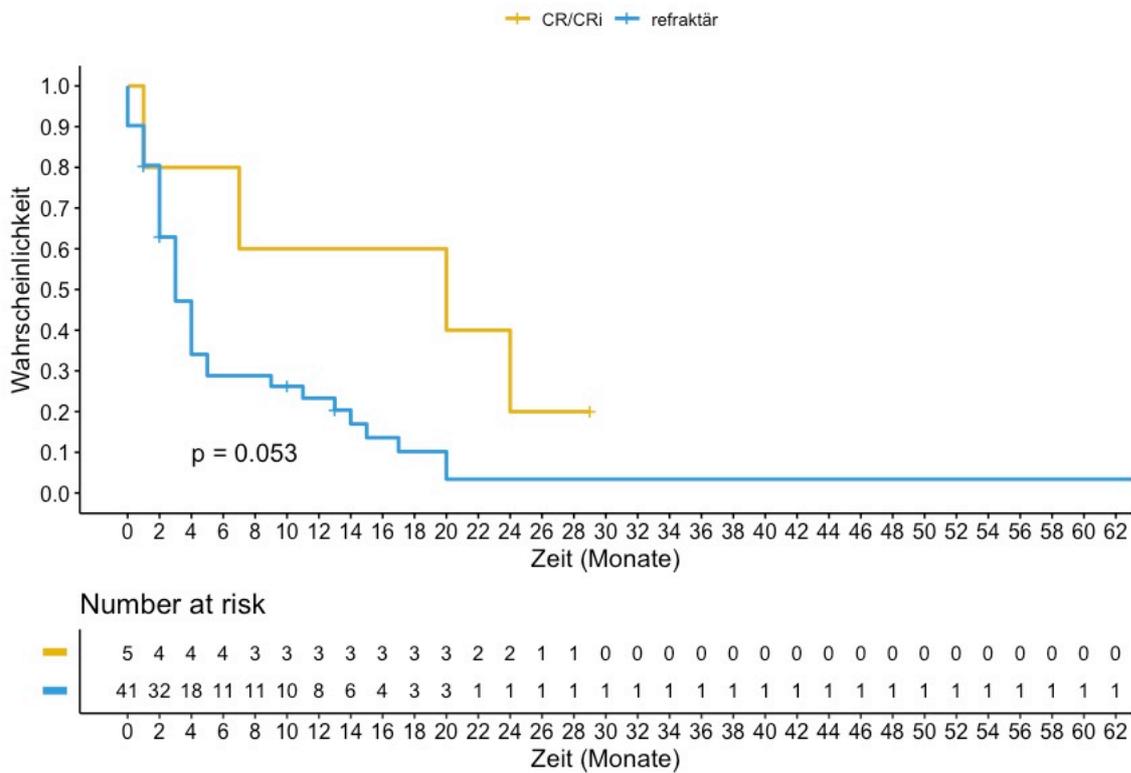


Abbildung 41: Relapse free Survival AML-Kohorte nach zweiter allo-SZT: Remissionsstatus vor zweiter allo-SZT

4.2.4 Non-Relapse-Mortalität (NRM)

Für das Subkollektiv der 46 AML-Patienten/-innen betrug die NRM nach sechs Monaten 33%, nach einem Jahr 35% und nach zwei sowie fünf Jahren schließlich 43% (Abbildung 42). Dieser Wert lag damit etwas höher als für die Gesamtkohorte. Faktoren mit einer signifikant höheren NRM-Rate waren auch hier der Allgemeinzustand vor der zweiten allo-SZT (ECOG 3-4, Abbildung 43, $p=0,032$) und das Alter über 50 Jahre (Abbildung 44, $p=0,015$) zum Zeitpunkt der zweiten allo-SZT. Ferner zeigten Fälle mit einer GvHD vom Grad III/IV nach der zweiten allo-SZT eine signifikant höhere NRM (Abbildung 45 $p=0,025$). Hierfür ergaben sich Werte von bereits 50% nach einem Jahr und 64% nach zwei Jahren. Zudem waren signifikante Differenzen bei den Parametern Engraftment (Abbildung 46 und Abbildung 47, $p<0,0001$, $p=0,0002$) sowie Chimärismus (Abbildung 48, $p=0,004$) festzustellen. Eine höhere NRM-Rate zeigte sich auch für Patienten/-innen, die bei Erstdiagnose über 40 Jahre alt waren ($p =0,074$).

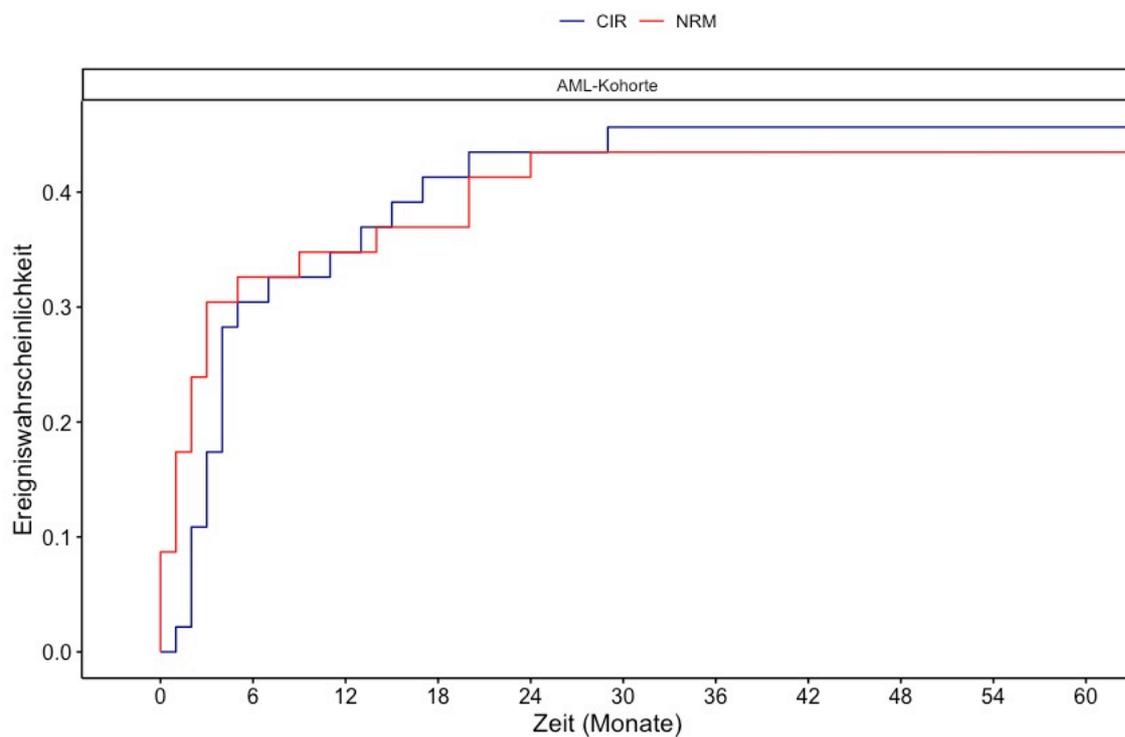


Abbildung 42: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Übersicht

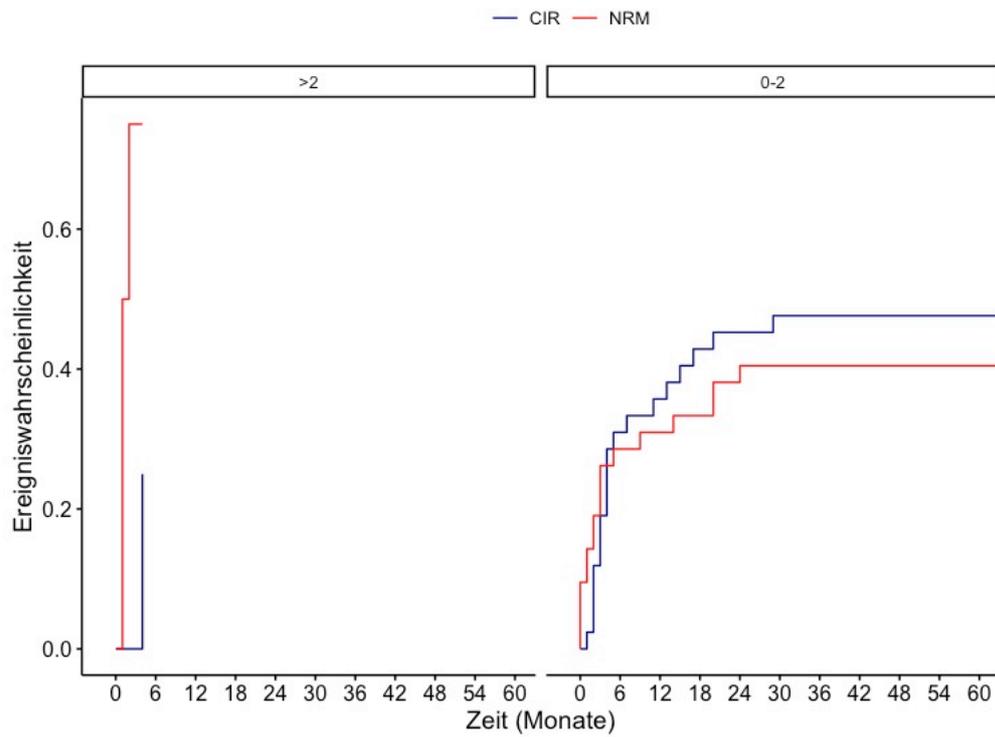


Abbildung 43: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortality: Allgemeinzustand (ECOG) vor zweiter allo-SZT

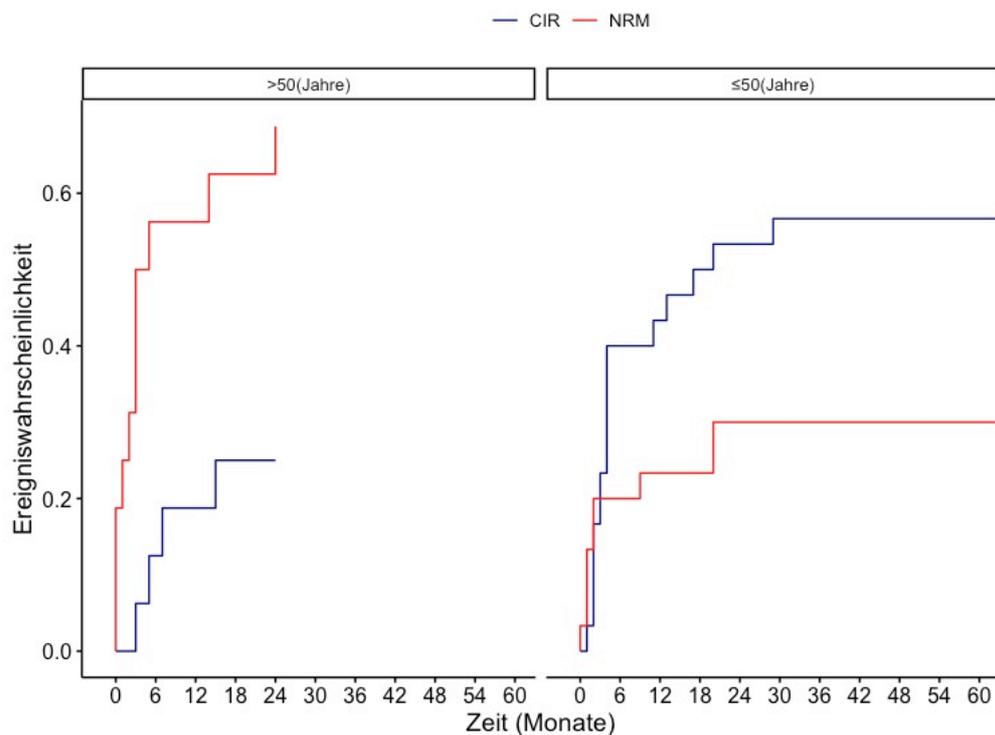


Abbildung 44: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortality: Alter bei zweiter allo-SZT

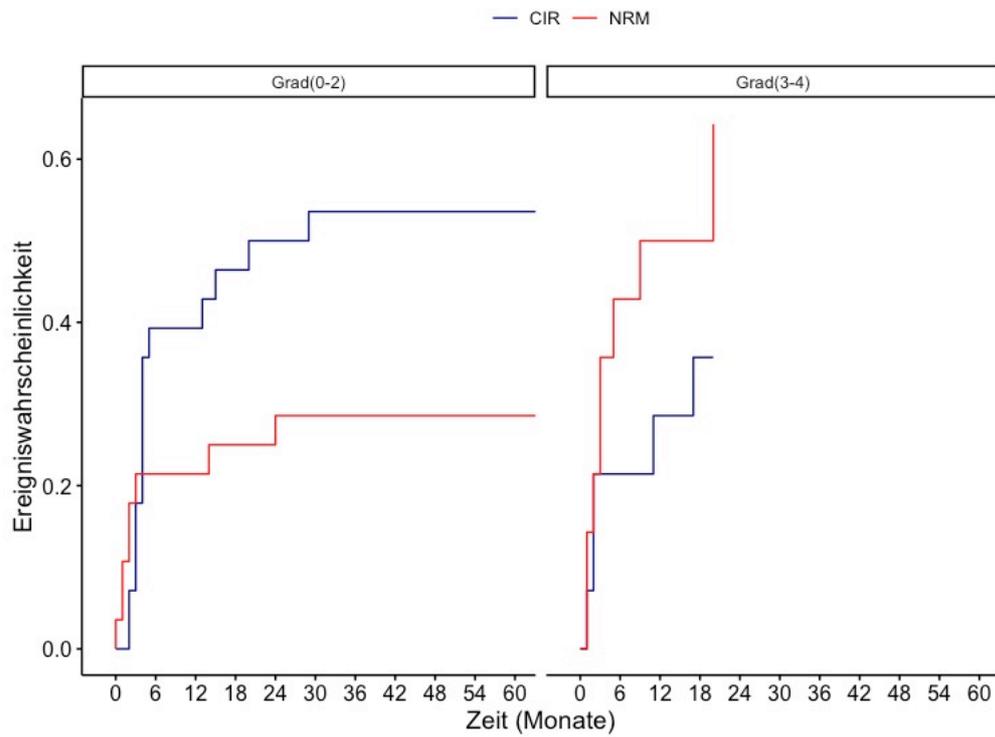


Abbildung 45: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Graft-vs-Host-Disease nach zweiter allo-SZT

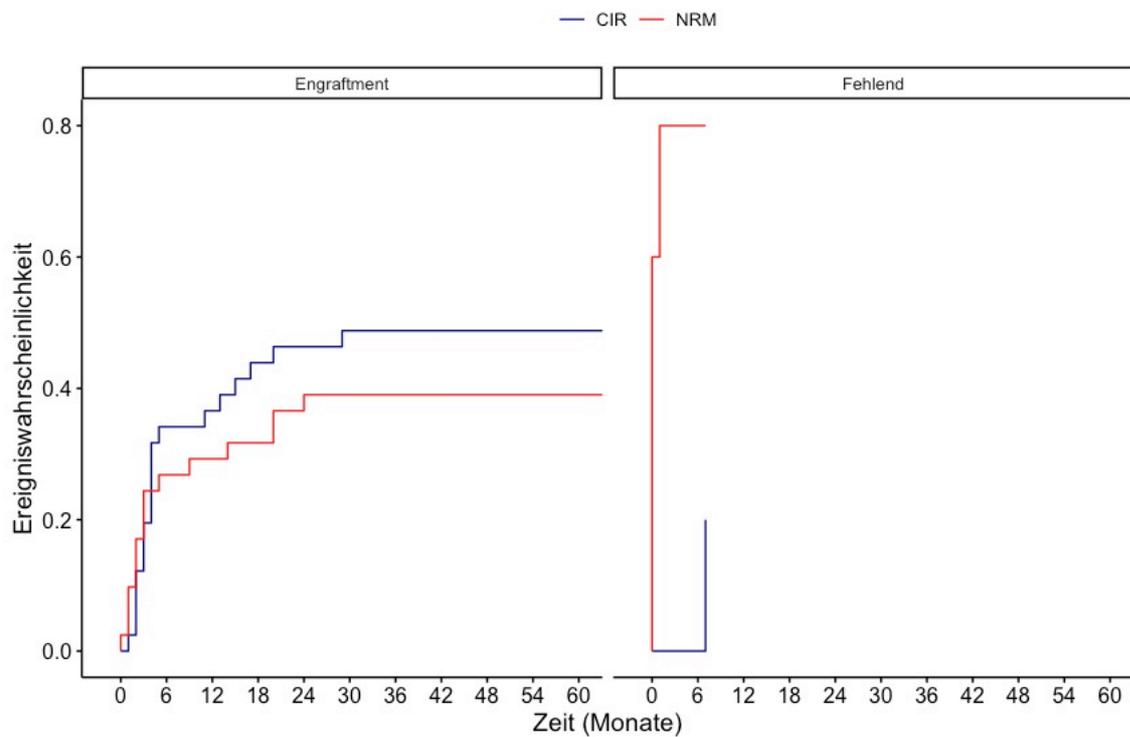


Abbildung 46: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Engraftment Neutrophile nach zweiter allo-SZT (Fehlend = kein Engraftment)

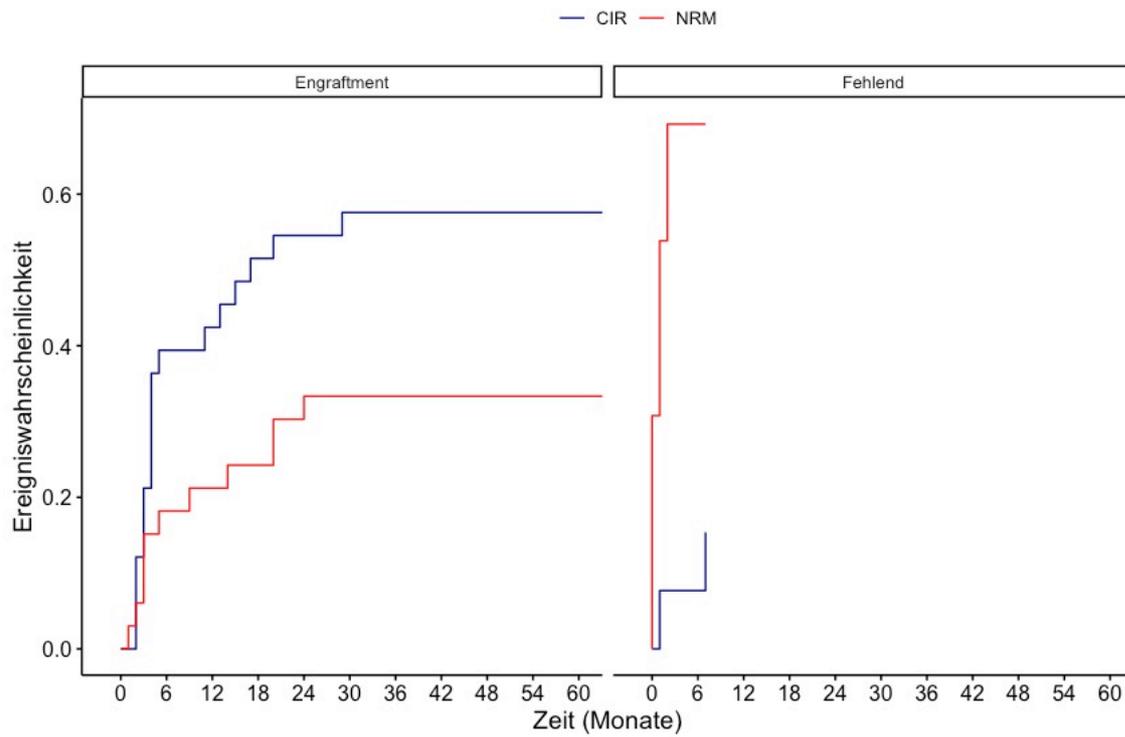


Abbildung 47: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Engraftment Thrombozyten nach zweiter allo-SZT (Fehlend = kein Engraftment)

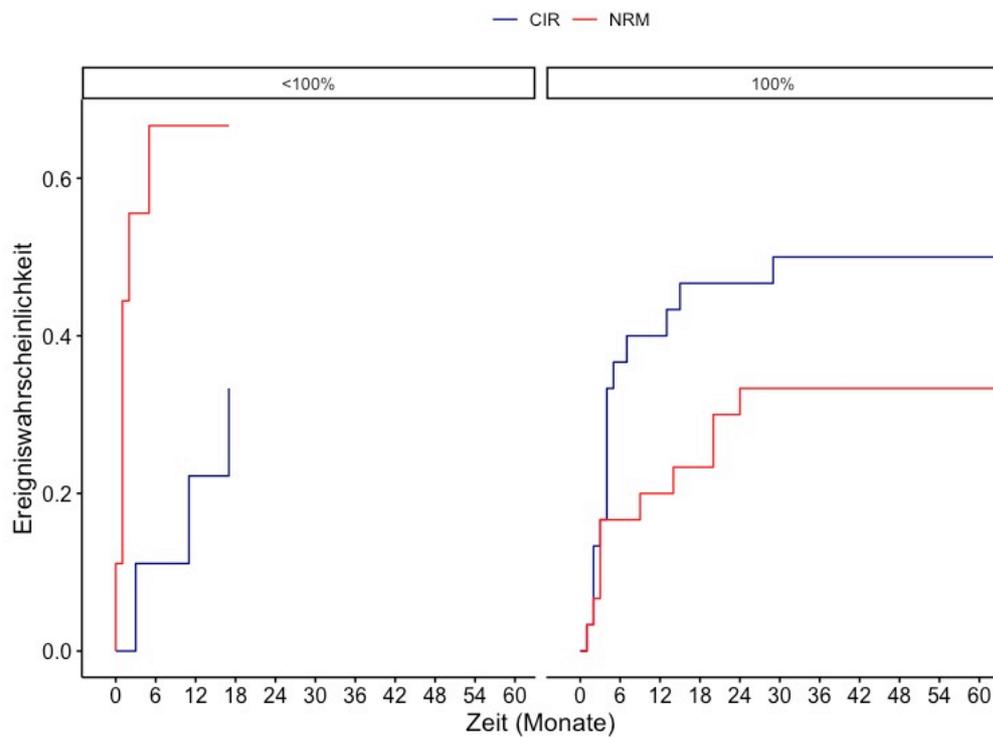


Abbildung 48: Competing Risk Analyse AML-Kohorte: Cumulative Incidence of Relapse vs. Non-Relapse-Mortalität: Chimärismus nach zweiter allo-SZT

4.2.5 „ARDESK“-Score

Der sogenannte „ARDESK-Score“ steht als Akronym für die die darin enthaltenen prognoserelevanten Kriterien „Age“, „Remission duration“, „Disease status“, „ECOG“, „sAML“ und „Karyotyp“. Ziel war es, mit Hilfe der Ergebnisse dieser Arbeit eine einfache Entscheidungshilfe zu generieren, welche Patienten/-innen von einer zweiten allo-SZT möglicherweise profitieren würden. Zunächst war die Überlegung diesen Score anhand der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zu entwickeln. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten jedoch ausschließlich univariate Analysen vorgenommen werden. Um die Validität der Ergebnisse zu erhöhen, wurde nach Beratung durch das Institut für „Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie“ (IBE) der LMU zusätzlich eine Lasso-Regressionsanalyse vorgenommen. Hierfür wurden zunächst alle potenziell prognoserelevanten Parameter gemeinsam untersucht (siehe Tabelle 12 und Abbildung 49), vorausgesetzt diese konnten lückenlos erfasst werden. Mit denjenigen, die hier eine Prognoserelevanz aufwiesen (Koeffizient > 0) und grundsätzlich für einen Score vor zweiter allo-SZT in Fragen kamen, wurde anschließend eine separate Analyse vorgenommen. Die Gewichtung der Parameter im Score erfolgte anhand der Koeffizienten der Lasso-Regression (siehe Tabelle 13 und Abbildung 50).

Parameter	Koeffizient (Lasso-Regression)
sAML	-0.001
Alter	-0.400
Remissionsstatus	-5.191
Remissionsdauer	-0.381
ECOG	-0.170
Karyotyp	-0.557
GvHD 1.SZT	0.000
Geschlecht	-1.700
SZTRezidiv	0.000
HLA	2.691
MRD	0.000
Familienspender	0.000
Geschlecht Spender 2.SZT	1.096
Konditionierung	0.000
Engraftment Neutrophile	0.000
Engraftment Thrombozyten	-4.275
Zeit zwischen SZT	-1.540
SZT Time	0.769

Tabelle 12: Lasso-Regression Gesamt

sAML: sekundäre AML (nein vs. ja), Alter: bei Erstdiagnose, 18-40 vs. > 40 Jahre, Remissionsstatus: vor zweiter allo-SZT, CR/Cri vs. Refraktär, Remissionsdauer: 0-6, 7-12, > 12 Monate, ECOG: Eastern Cooperative Onkology Group, Karyotyp: Aberrant/normal vs. komplex-aberrant bei Erstdiagnose, GvHD_SZT: Graft-vs-Host-Disease nach erster allo-SZT, ≥ 1 vs 0, SZTRezidiv: erste allo-SZT als Konsolidierung vs. erste allo-SZT als Therapie im Rezidiv nach initialer Remission durch alleinige Chemotherapie, HLA: HLA-ident vs. HLA-haploident bei zweiter allo-SZT, MRD: matched-related donor vs. Andere bei zweiter allo-SZT,

Familienspender: Fremdspender vs. Familienspender bei zweiter allo-SZT, Geschlecht_Spender_2.SZT: männlich vs. weiblich, Konditionierung: MAC vs. RIC bei zweiter allo-SZT, Engraftment_Neutrophile: nach zweiter allo-SZT, ja vs. nein, Engraftment_Thrombozyten: nach zweiter allo-SZT, ja vs. nein, Zeit_zwischen_SZT: Dauer in Monaten zwischen erster und zweiter allo-SZT, >12, vs ≤ 12 Monate, SZT_Time: Zeitpunkt der Durchführung der zweiten allo-SZT am Klinikum Großhadern, 2012-2017 vs. 2006-2011

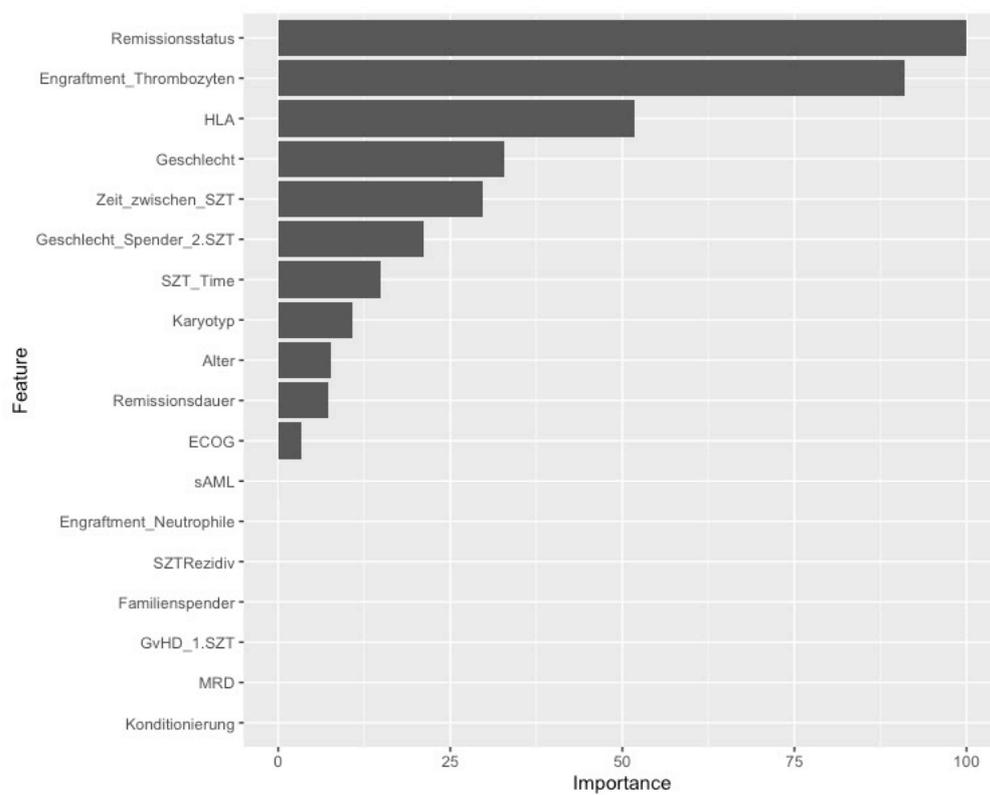


Abbildung 49: Lasso-Regression Gesamt

Parameter	Koeffizient Lasso-Regression
Alter	0.000
Alter2	1.18
Remissionsstatus	4.52
Remissionsdauer	0.000
Remissionsdauer2	1.33
ECOG	0.57
Karyotyp	0.88
sAML	0.19
Geschlecht	0.000

Tabelle 13: Lasso-Regression "ARDESK"

Alter: bei Erstdiagnose, 41-50 Jahre vs. Rest, Alter2: bei Erstdiagnose >50, vs. ≤50 Jahre, Remissionsstatus: vor zweiter allo-SZT, CR/CRi vs. Refraktär, Remissionsdauer: 7-12 Monate vs. Rest, Remissionsdauer2: 0-6 vs >6 Monate, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): vor zweiter allo-SZT >1 vs. ≤1, Karyotyp: bei Erstdiagnose, komplex-aberrant vs. normal/aberrant, sAML: ja vs. nein, Geschlecht: männlich vs. weiblich

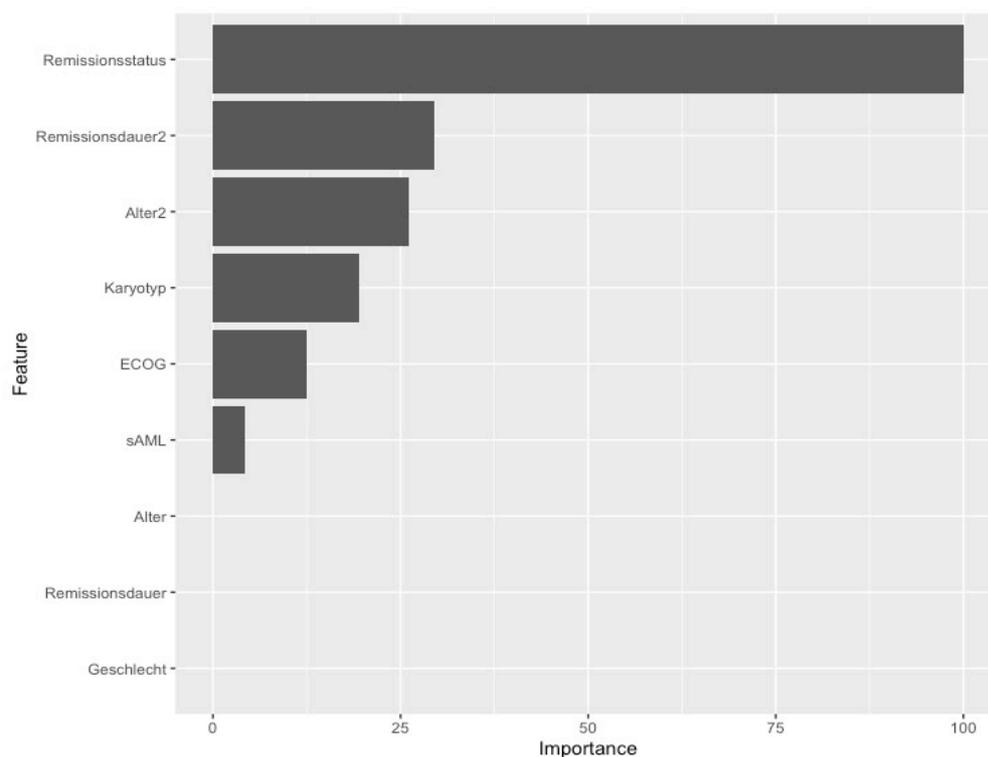


Abbildung 50: Lasso-Regression "ARDESK"

Alter: bei Erstdiagnose, 41-50 Jahre vs. Rest, Alter2: bei Erstdiagnose >50, vs. ≤50 Jahre, Remissionsstatus: vor zweiter allo-SZT, CR/CRi vs. Refraktär, Remissionsdauer: 7-12 Monate vs. Rest, Remissionsdauer2: 0-6 vs >6 Monate, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): vor zweiter allo-SZT >1 vs. ≤1, Karyotyp: bei Erstdiagnose, komplex-aberrant vs. normal/aberrant, sAML: ja vs. nein, Geschlecht: männlich vs. weiblich

Anhand des Mittelwerts als Cut-off (5,31) wurde zwischen den beiden Gruppen günstig (<5,31) vs. ungünstig (>5,31) differenziert. Abbildung 51 verdeutlicht die signifikanten Unterschiede der Überlebensraten. Nach sechs Monaten lag dieser Wert in der ungünstigen Gruppe bei 31%, nach einem Jahr bei 22 und nach zwei Jahren bei 7%. Im Vergleich betrug das OS in der günstigen Gruppe nach sechs Monaten 66%, nach einem Jahr 61%, nach zwei Jahren 17% und nach fünf Jahren 11%.

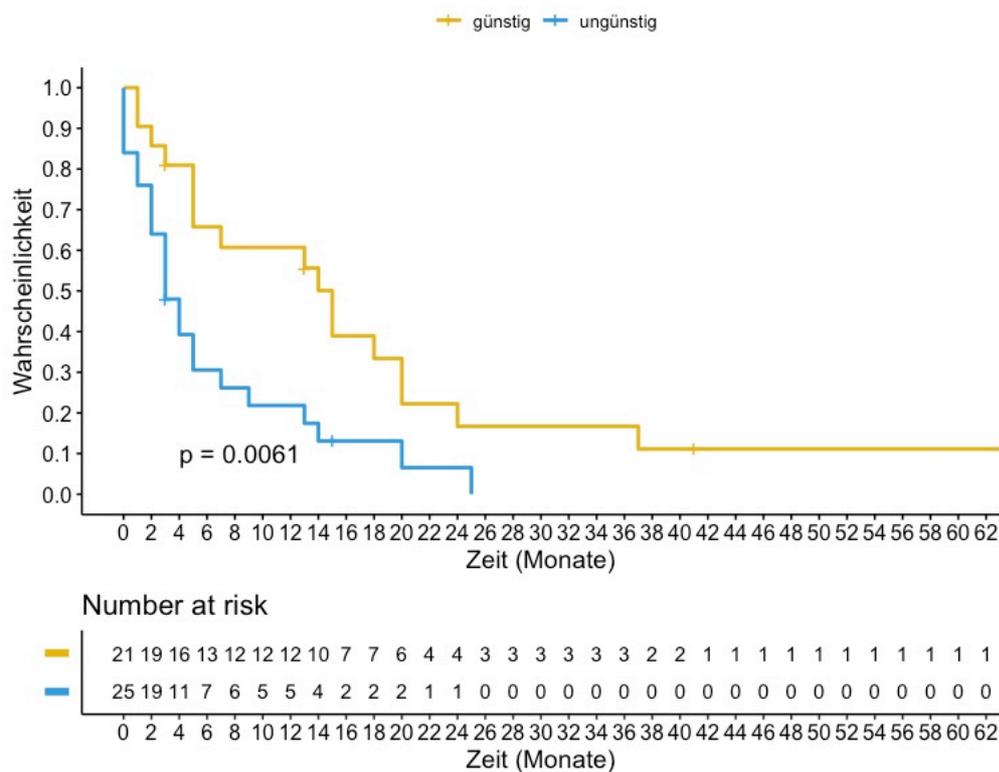


Abbildung 51: "ARDESK-Score"

4.3 Vergleichskohorte mit hämatologischen Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation

Um eine bessere Aussage über die Rolle der zweiten allo-SZT als Therapieoption im hämatologischen Rezidiv nach erster allo-SZT treffen zu können, wurde das oben beschriebene Subkollektiv der 46 AML-Patienten/-innen einer Vergleichsgruppe von 64 AML-Fällen mit „Best supportive care“ oder anderen Therapien gegenübergestellt. Letztgenannte setzte sich aus palliativer oder einer Hochdosis-Chemotherapie, DLI sowie anderer experimenteller Optionen zusammen. Abbildung 52 veranschaulicht die signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Möglichkeiten. Anhand der Ein-Jahres-Überlebensrate von 45% und einem OS nach zwei Jahren von 14% im Vergleich zu 8%, respektive 4% mit anderer Therapie, wird ersichtlich, dass die zweite allo-SZT die beste Option für ein Langzeitüberleben und eine adäquate Krankheitskontrolle bietet.

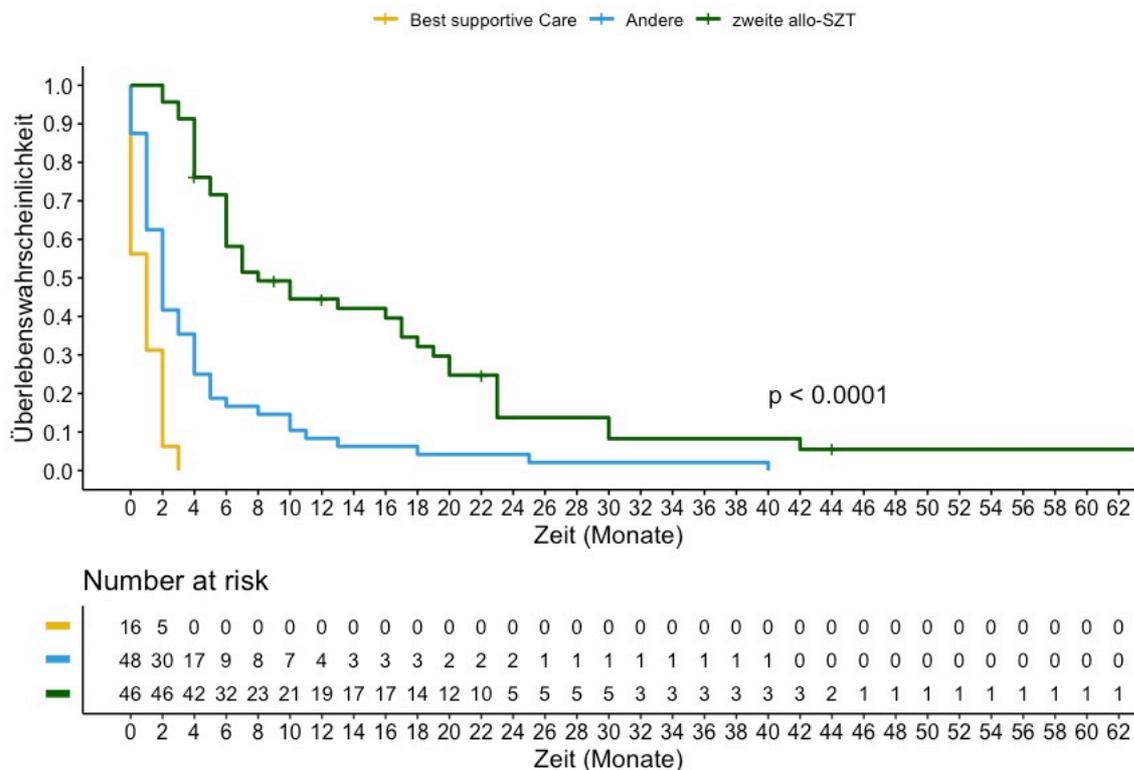


Abbildung 52: Overall Survival AML-Patienten im Rezidiv nach erster allo-SZT: Übersicht Therapieoptionen

5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war, die Rolle einer zweiten allo-SZT für Patienten/-innen mit rezidivierter akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation zu untersuchen. Die AML stellt gegenwärtig grundsätzlich die häufigste Indikation zu einer allo-SZT dar. Auch am Klinikum der Universität München erfolgt die Mehrzahl aller allo-SZT im Rahmen der Therapie einer AML gefolgt von der ALL an zweiter Stelle. Es wurden retrospektiv Daten von insgesamt 59 Patienten/-innen mit einem medianen Alter von 42 Jahren zum Zeitpunkt der zweiten allo-SZT erhoben und anschließend analysiert. Im Gegensatz zu anderen publizierten Studien (164, 182-185), die sich ebenfalls mit diesem Thema beschäftigten, beschränkten wir uns auf Patienten/-innen mit akuten Leukämien. In dieser Arbeit wurden die Behandlungsergebnisse OS, RFS und NRM betrachtet. Es konnten prädiktive Faktoren für eine möglichst lange, krankheitsfreie Überlebenszeit herausgearbeitet werden. Anhand dieser konnte ein klinisch basierter Risiko-Score entwickelt werden, der in dieser Arbeit erstmals vorgestellt wird.

5.1 Einordnung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

Das mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode gemessene OS unserer Kohorte lag nach einem Jahr bei 42%, nach zwei Jahren bei 20% und nach 5 bei 11%. Die korrespondierenden Raten der NRM lagen bei 36% und jeweils 42%. In vergleichbaren Studien variierten diese Endpunktparameter aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Kohorten. Orti et al. (184) beschrieben eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 35%, Ruutu et al. (166) von 20% bzw. 17% für deren AML-Subkohorte und Hosing et al. (183) von 14%. Die korrespondierenden NRM-Raten lagen zwischen 32% und 42%. Für unsere AML-Subgruppe lag die Zwei-Jahres-Überlebensrate bei 14% vergleichbar zu 18% von Shaw et al. (185).

Eine im Juli 2018 veröffentlichte Studie von Schneidawind et al. (186) von der Universität Tübingen untersuchte dieselbe Fragestellung mit einer analogen Kohorte von ausschließlich AL-Patienten/-innen. Dort wurden insgesamt 40 solcher Fälle im Zeitraum 2002 bis 2015 mit einem medianen Alter von 41 Jahren analysiert. Hiervon hatten 29 die Diagnose einer AML und 11 die einer ALL. Wie auch in der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Patienten/-innen in die Studie eingeschlossen, bei denen ein Rezidiv die Indikation der zweiten allo-SZT war. Analog zur Kohorte dieser Dissertation erhielt die überwiegende Mehrzahl der Patienten/-innen (82,5%) eine RIC-Konditionierung vor zweiter allo-SZT sowie Stammzellen eines

haploidentischen Spenders/ einer haploidenten Spenderin (60%). Im Gegensatz zu lediglich 11% in unserer Kohorte wurden in dieser Studie jedoch 48% der Fälle in CR zweitransplantiert. Zudem konnten einige Patienten/-innen der prognostisch günstigen Gruppe nach ELN zugeordnet werden und 80% befanden sich in sehr gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). Schneidawind et al. beschrieben für ihre Kohorte eine Zwei- respektive Fünf-Jahres-Überlebensrate von 32% bzw. 28%. Im Vergleich übertreffen diese unsere Beobachtungen mutmaßlich aufgrund oben genannter Unterschiede. Auch die korrespondierenden NRM-Raten nach zweiter allo-SZT waren mit 31% bzw. 37% besser, ebenso die entsprechenden Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten mit 31% respektive 40%. Interessanterweise beobachteten Schneidawind et al. gegensätzlich zu unseren Analysen prolongierte Überlebensraten mit signifikanten Differenzen für ihre AML-Subgruppe.

Im Einklang mit weiteren Studien (166, 183-187) konnte in dieser Dissertation ein signifikanter Einfluss des Remissionsstatus vor der zweiten allo-SZT aufgezeigt werden. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten/-innen mit refraktärer Erkrankung bei lediglich 16%, wohingegen diese bei Erreichen einer CR 57% betrug. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit der Analyse von Orti et al., welche korrespondierende Werte von 26% respektive 65% beobachteten (184). Auch die Untersuchung von Schneidawind et al. zeigte mit 17% bzw. 60% ähnliche Werte (186). Daraus ergab sich die klare Schlussfolgerung, dass Patienten/-innen davon profitieren, eine CR/CR_i vor zweiter Transplantation zu erreichen.

In unserer Kohorte wurde eine CR sowohl mit hochdosierter Chemotherapie als auch mit niedrigdosiertem *Cytarabin* erzielt. Insgesamt konnte eine CR/CR_i allerdings nur bei 7 von 59 Patienten/-innen erreicht werden.

Zusätzlich zeigten unsere Analysen analog zu Vergleichsstudien (166, 184, 186, 188) einen signifikanten Zusammenhang der Überlebensdauer mit der Zeit zwischen den beiden allo-SZT. In unserer Kohorte lebten Patienten/-innen durchschnittlich deutlich länger, bei denen dieser Zeitraum mehr als ein Jahr betrug.

Ein Parameter, für den eine Tendenz zu einem schlechteren Outcome beobachtet wurde, war eine Remissionsdauer nach erster Stammzelltransplantation von weniger als 12 Monaten. Im Gegensatz zu Shaw et al. (185), Spitzer et al. (189) sowie Kishi et al. (188) zeigten unsere Analysen allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen Frührezidiven und solchen zu einem späteren Zeitpunkt. Als Konsequenz und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen

weiterer Studien (166, 184, 185) lässt sich schlussfolgern, diesen einfach zu bestimmenden Parameter in die Entscheidung einer adäquaten Therapiemaßnahme einfließen zu lassen.

Weiterhin zeigte sich eine Tendenz zu schlechteren Überlebensraten für Patienten/-innen, die zum Zeitpunkt der zweiten allo-SZT über 40 Jahre alt waren. Im isoliert betrachtetem Subkollektiv der AML-Patienten/-innen war der Cut-off bei 50 Jahren analog zu Platzbecker et al., die für Fälle mit maligner hämatologischer Erkrankung sogar ein signifikant kürzeres OS beschrieben, falls diese über 50 Jahre alt waren(190).

Demzufolge zeigten in unserer Kohorte vor allem Patienten/-innen, die zum Zeitpunkt der zweiten allo-SZT über 50 Jahre alt oder in schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 3-4) waren, auch eine hohe Ein-Jahres-NRM von 56% bzw. 83%. Aus letzterer Gruppe starben fünf von insgesamt sechs innerhalb eines Jahres nach der zweiten allo-SZT aufgrund von transplantationsassoziierten Komplikationen. Außerdem überlebten nur fünf von 16 Patienten/-innen über 50 Jahre länger als ein Jahr und lediglich einer mehr als zwei Jahre. Diese befanden sich alle in gutem Allgemeinzustand und derjenige mit der längsten Überlebenszeit erreichte eine CR vor zweiter allo-SZT. Dies unterstreicht die oben diskutierte Bedeutung dieser Parameter. Man kann aufgrund dieser Daten die Hypothese aufstellen, dass eine erneute allo-SZT für Patienten/-innen über 50 Jahre oder in schlechterem Allgemeinzustand nur nach reiflicher Überlegung und ausführlicher Aufklärung über mögliche Risiken in Frage kommt. Als zusätzlichen Einflussfaktor auf die NRM beobachteten wir eine Remissionsdauer ≤ 12 Monate, was bereits von Andreola et al. (175) und Shaw et al. (185) in ähnlicher Weise beschrieben wurde. Mit im Median 17 bzw. 24 Tagen war die Zeit bis zum Engraftment der Neutrophilen respektive der Thrombozyten in unserer Kohorte fast identisch mit den Ergebnissen von Eapen et al (182). Eine Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika und Ergebnisse dieser Arbeit im Vergleich mit o.g. Studien zeigen Tabelle 13 und 14.

	Wesentliche Charakteristika	Signifikante Ergebnisse p < 0,05 (Overall Survival nach zweiter allo-SZT)	Signifikante Ergebnisse p < 0,05 (Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allo-SZT)
Vorliegende Arbeit	n= 59 (46 AML + 13 ALL), Median Alter bei 2. SZT 42 Jahre Median RFS nach 1. SZT 10,5 Monate Median OS nach 2. SZT 5 Monate 68% HLA-haploident bei 2.SZT 85% RIC/NMA vor 2. SZT 12% CR/CRi vor 2. SZT 32% gleicher Spender 1. + 2. SZT	ECOG vor 2.SZT Remissionsstatus vor 2.SZT Median zw. beiden SZT > 1 Jahr Unvollständiger Chimärismus Kein Engraftment	ECOG vor 2. SZT GvHD nach 2. SZT Alter > 50 Jahre 2. SZT später im Beobachtungszeitraum Unvollständiger Chimärismus Kein Engraftment
Orti et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation	n= 116 (88 AML + 28 MDS/MPN) Median Alter bei 2. SZT 38 Jahre Median RFS nach 1. SZT 242 Tage (ca. 20 Monate) CR vor 2. SZT 30% 100% HLA-ident bei 2. SZT 58% NMA vor 2. SZT	Remissionsstatus vor 2. SZT Median zw. beiden SZT HLA-identer Geschwisterspender	Remissionsstatus vor 2. SZT MAC vor 2. SZT HLA-identer Geschwisterspender
Ruutu et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT	n= 2632 (38% pAML, 22% pALL, 50% MDS/MPN, CML, Lymphome, MM + Weitere) ca. 85% HLA-ident bei 2.SZT 40% RIC vor 2. SZT 31% low disease burden vor 2.SZT	Low disease burden RFS/ Dauer zw. beiden SZT EBMT-Score/CML Alter GvHD nach 1. SZT Zweite SZT später im Beobachtungszeitraum	Disease burden Alter RFS nach 1. SZT/ Dauer zw. SZT GvHD nach 1. SZT EBMT-Score Spender SZT-Quelle
Hosing et al. Disease burden may identify patients more likely to benefit from second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to treat relapsed acute myelogenous leukemia	n=72 (AML + MDS) Median RFS nach 1. SZT 6,3 Monate Median OS nach 2. SZT 6 Monate 82% HLA-ident bei 2. SZT 47% RIC vor 2. SZT 3% CR vor 2. SZT	RFS > 12 Monate Remissionsstatus vor 2. SZT	na
Schneidawind et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation enables long-term disease-free survival in relapsed acute leukemia	n= 40 (29 AML, 11 ALL) Median Alter 41 Jahre 100% SZT aus peripherem Blut 82,5% RIC vor 2. SZT 60% HLA-haploident bei 2. SZT CR vor 2. SZT 48%	Remissionsstatus vor 2. SZT > 6 Monate zw. beiden SZT AML Karnofsky-Index Chronische GvHD nach 1. SZT	Karnofsky-Index
Eapen et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant	n= 279 (125 AML, 72 ALL, 82 CML) 100% HLA-identer Geschwisterspender Graft-failure und Rezidiv nach erster SZT eingeschlossen Median RFS nach 1. SZT 14 Monate 16% RIC vor 2. SZT 85% gleicher Spender 1. + 2. SZT	RFS nach 1. SZT > 6 Monate < 20 Jahre	RFS nach 1. SZT < 20 Jahre Remissionsstatus vor 2. SZT RIC/non TBI-MAC vor 2. SZT

Tabelle 14: Übersicht Vergleichsstudien Charakteristika und Ergebnisse

AML= akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, MDS = Myelodysplastisches Syndrom, MPN = Myeloproliferatives Syndrom, CML = chronisch lymphatische Leukämie, MM = Multiples Myelom, SZT= allogene Stammzelltransplantation, RFS = Relapse free Survival, OS = Overall Survival, HLA = humanes Leukozytenantigen, RIC (Konditionierung mit reduzierter Intensität), NMA (nonmyeloablative Konditionierung), CR (Komplette Remission), Cri (komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Rekonstitution), MAC (myeloablative Konditionierung), non TBI-MAC (myeloablative Konditionierung ohne Bestrahlung), ECOG (Eastern Cooperative of Oncology Group), zw. = zwischen, na = nicht angegeben

	OS 1 Jahr (%)	OS 2 Jahre (%)	OS 5 Jahre (%)	NRM 1 Jahr (%)	NRM 5 Jahre (%)	CIR 1 Jahr (%)	CIR 5 Jahre (%)
Vorliegende Arbeit	42	20	11	36	42	32	44
Orti et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation	na	na	32	na	32	na	37,8
Ruutu et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT	na	na	20 pAML (17%), pALL (14%)	33	40	36	45
Hosing et al. Disease burden may identify patients more likely to benefit from second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to treat relapsed acute myelogenous leukemia	na	na	14	36	na	na	40
Schneidawind et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation enables long-term disease-free survival in relapsed acute leukemia	na	32	28	na	31	na	40
Eapen et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant	41	na	28	26	30	36	42

Tabelle 15: Übersicht Vergleichsstudien Outcome-Parameter Overall Survival, Non-Relapse-Mortalität, Cumulative Incidence of Relapse

OS= Overall Survival nach zweiter allogener Stammzelltransplantation, NRM = Non-Relapse-Mortalität nach zweiter allogener Stammzelltransplantation, CIR = Cumulative Incidence of Relapse nach zweiter allogener Stammzelltransplantation, pAML= primäre akute myeloische Leukämie, pALL = primäre akute lymphatische Leukämie, na= nicht angegeben

5.2 Diskussion der Therapieoptionen

Da für jeden Patienten/ jede Patientin mit Rezidiv nach einer allo-SZT ein individuelles Konzept einer erneuten Chemotherapie erarbeitet wird, konnte bislang keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden, welches Protokoll die beste Chance auf Erreichen und die Erhaltung einer CR bietet. Czibere et al.(171) beobachteten CR-Raten von nur 23% der insgesamt 22 Patienten/-innen, die eine Monotherapie mit *Azacytidin* erhielten. Die CR konnte im Median 433 Tage gehalten werden. Für dasselbe Chemotherapeutikum wurde von Bolanos-Meade et al. (191) eine CR-Rate von 60% (6/10 Patienten/-innen) beschrieben. Eine prolongierte Überlebensdauer konnte hierdurch allerdings auch nicht erreicht werden (Median 422,5 Tage). Ebenfalls für dieses Medikament wurde von Tessoulin et al. (192) eine sogar noch deutlich geringere CR-Rate von nur 13% bei einer medianen CR-Dauer von 209 Tagen festgestellt. Dementsprechend ergab sich in deren Analyse mit 14% eine äußerst geringe Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Diese Zahlen verdeutlichen, dass eine Monotherapie mit *Azacytidin* bis auf wenige Einzelfälle eher geringe Aussichten auf eine erfolgsversprechende Therapie bietet.

Die Kombination von *Azacytidin* mit *Sorafenib* bei FLT3-mutierter AML, gefolgt von zum Teil multiplen DLI-Behandlungen, zeigte in einer Analyse von Rautenberg et al. (174) CR-Raten von 50% (4/8 Patienten/-innen). Die mediane CR-Dauer betrug hier allerdings auch nur 182 und die des Überlebens 322 Tage, weshalb auch diese Therapie wahrscheinlich keine sinnvolle Alternative darstellt.

Schroeder et al. (193) untersuchten die kombinierte Gabe von *Azacytidin* und *DLI* für insgesamt 30 Patienten/-innen (28 AML, 2 MDS). Hiermit konnte zwar in nur 23% der Fälle (sieben Patienten/-innen) eine CR erreicht werden, allerdings zeigten fünf dieser sieben im Anschluss eine prolongierte Remissionsdauer von im Median 777 Tagen.

Die verschiedenen, eben vorgestellten Veröffentlichungen unterscheiden sich zwar in der Größe und Zusammensetzung der Kohorten, kommen jedoch alle zu der Schlussfolgerung, dass *Azacytidin*, ggf. in Kombination mit *DLI*, eine vielversprechende Alternative darstellen kann.

Studien mit größeren Fallzahlen zu diesem Thema wären in Zukunft wünschenswert, um diese Hypothese validieren zu können.

Einen anderen Ansatz verfolgten Takami et al. (194). In ihrer prospektiven Untersuchung erhielten insgesamt 12 AL-Patienten im Rezidiv nach erster allo-SZT hochdosiertes *Cytarabin*, gefolgt von *DLI*. Sie beobachteten eine CR-Rate von 33% mit einer medianen Remissionsdauer von 4 Monaten nach erster *DLI*. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich allerdings eher keine validen Aussagen zur Wirksamkeit dieser Therapie ableiten.

Devillier et al. (195) untersuchten ein Kollektiv von 54 AML-Patienten/-innen. Hiervon wurden 13 supportiv und 17 mit einer nicht intensivierten Chemotherapie behandelt. In diesen beiden Gruppen wurde abgesehen von zwei Fällen mit ausschließlich ZNS-Befall keine weitere CR beobachtet. Die restlichen 24 Patienten/-innen wiederum erhielten alle eine intensiviert Chemotherapie, welche entweder aus einer Monotherapie von intermediär oder hoch dosiertem *Cytarabin* oder aus einer Kombination dieses Medikaments mit *Gemtuzumab* und/oder einem Anthrazyklinderivat bestand. Damit konnte eine CR-Rate von 71% (17/24) erreicht werden. Im Anschluss daran erhielten davon sechs Patienten/-innen eine zweite allo-SZT und zwei eine *DLI* zur Konsolidierung. In Remission verblieben hiervon zwei der sechs bzw. einer der zwei Fälle. Die übrigen (5/8) sowie alle anderen (9/17), bei denen ausschließlich eine medikamentöse Konsolidierungstherapie eingesetzt wurde, verstarben an einem Rezidiv und in einem Fall an einer GvHD. Dennoch kamen die Autoren dieser Studie zu der Schlussfolgerung, dass durch eine intensiviert Chemotherapie in bestimmten Fällen eine CR erreicht werden kann. Diese sollte insbesondere jüngeren Patienten/-innen mit einer prolongierten CR-Dauer nach erster allo-SZT angeboten werden.

Eine Analyse von Oran et al. (196) untersuchte insgesamt 39 Patienten/-innen mit rezidivierter MDS oder AML nach erster allo-SZT, von denen insgesamt 18 eine zweite allo-SZT und 21 eine Chemotherapie und/oder *DLI* erhielten. In insgesamt sieben der 18 Fälle war keine Chemotherapie vorangegangen, bei denen wiederum nur 44% eine CR erreichten. Weiteren 24 Patienten/-innen wurde initial Chemotherapie verabreicht. Hier lag die CR-Rate interessanterweise ebenfalls bei 44%. Die verbleibenden 8 Patienten/-innen wurden ausschließlich mit einer *DLI* therapiert, wodurch in keinem Fall eine CR erreicht werden konnte. Oran et al. konnten aufzeigen, dass die CR-Raten vor allem vom Remissionsstatus vor der ersten allo-SZT abhingen. Alle Patienten/-innen, die in CR nach Chemotherapie zur Konsolidierung mittels Stammzelltransplantation (n=7) oder *DLI* (n=1) behandelt wurden,

verblieben auch bis zum Ende der Beobachtungszeit in Remission. Für die allo-SZT ergab sich, zusammengenommen als Konsolidierung oder initiale Therapie, eine mediane Überlebensdauer von 25,3 Monaten gegenüber 2,4 Monaten für alle anderen Optionen. Diese Zahlen verdeutlichen ähnlich zu der Analyse von Devillier et al., dass gerade die zellbasierten Therapien (DLI und allo-SZT) im Anschluss an das Erreichen einer CR eine gute Chance auf ein prolongiertes OS bieten können. Eine alleinige DLI-Therapie zeigte allerdings bei AML-Patienten/-innen im Gegensatz zur Anwendung bei einer CML oder bei indolenten Lymphomen eher mäßigen Erfolg.

Zu einem ähnlich erfolgsversprechenden Ergebnis kommt eine Analyse von Pawson et al. (197) aus dem Jahr 2001. Deren Studie beinhaltete 14 Patienten/-innen mit rezidivierter AL, die im Anschluss an eine Konditionierung mit *Fludarabin*, *Cytarabin*, *G-CSF* und ggf. *Idarubicin* oder *Daunorubicin* eine zweiten allo-SZT mit Stammzellen desselben Spenders/ derselben Spenderin erhielten. Daraus resultierte eine CR-Rate von 93% und eine mediane Überlebensdauer von 15,5 Monaten. Nach 58 Monaten lebten noch 60% aller Patienten/-innen bei einer RFS von 26%. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine Therapie mit *FLAG-IDA* und anschließender zweiter allo-SZT eine vielversprechende Option darstellt.

Zudem untersuchte eine groß angelegte Studie vom „Center for International Blood & Marrow Transplant Research“ (CIBMTR) insgesamt 1788 AML-Patienten/-innen im Rezidiv nach allo-SZT im Zeitraum 1990 bis 2010 (79), von denen 1231 (69%) mit einer nicht rein supportiven Therapie behandelt wurden. In 660 Fällen wurde ausschließlich Chemotherapie verabreicht und in 202 Fällen eine DLI allein oder in Zusammenhang mit der Gabe von Chemotherapeutika. Die übrigen 369 Patienten/-innen wurden entweder ausschließlich mit einer zweiten allo-SZT oder in Kombination mit Chemotherapie und/oder DLI therapiert. Die Analyse der CR-Raten offenbarte mit 37% (DLI) bzw. 44% (zweite allo-SZT) eine deutliche Überlegenheit der zellbasierten Therapieoptionen gegenüber alleiniger Chemotherapie mit 16%. Auffällig war, dass diese in Zusammenhang mit der Remissionsdauer nach der ersten Transplantation lagen. Der Vergleich der medianen Überlebensdauer ergab für Patienten/-innen mit zweiter allo-SZT mit 12 Monaten deutlich bessere Ergebnisse als für solche, die eine DLI erhielten (sieben Monate). Daraus folgt, dass eine erneute allo-SZT die bestmögliche Option für Langzeitüberleben darstellen könnte. Allerdings blieb unklar, ob zuvor eine erneute

Chemotherapie erfolgen soll, da die Ergebnisse der bislang vorgestellten Studien diesbezüglich nicht einheitlich sind.

Zur weiteren Einordnung steht außerdem eine Analyse von Pollyea et al. (198) aus dem Jahr 2007 zur Verfügung. Sie untersuchten eine Kohorte von insgesamt 25 Patienten/-innen mit rezidivierter AML respektive MDS nach erster allo-SZT. Von diesen erhielten fünf als Initialtherapie eine zweite allo-SZT, zwei eine DLI und 14 ausschließlich eine Chemotherapie. Von letztgenannten wurden im Anschluss wiederum acht ebenfalls einer zweiten allo-SZT zugeführt. Ausgenommen der beiden Patienten/-innen, die sich bereits zuvor in CR befanden, konnte durch die erneute Transplantation eine Remissionsrate von 73% bei einer NRM von lediglich 15% erreicht werden. Es gab fünf Langzeitüberlebende, von denen vier in Remission blieben. Hiervon war die Initialtherapie bei zwei Patienten/-innen eine allo-SZT sowie in jeweils einem Fall eine DLI bzw. ausschließlich eine Chemotherapie. Die Autoren konnten entgegen den zuvor beschriebenen Studien dementsprechend keine Überlegenheit der zweiten allo-SZT feststellen.

Orti et al. (199) verglichen in einer im März 2018 publizierten Studie die beiden Therapieoptionen DLI und erneute allo-SZT. Die Kohorte beinhaltete 46 AL-Patienten/-innen, von denen 27 eine zweite Stammzellübertragung und 19 eine DLI erhielten. In univariaten Analysen konnte für erstgenannte Option ein signifikant besseres Outcome mit längeren Überlebens- und geringeren Rezidivraten festgestellt werden. Interessanterweise konnte dies durch multivariate Erhebungen jedoch nicht bestätigt werden. Der darin einzig verbliebene signifikante Einflussfaktor war die Remissionsdauer nach erster allo-SZT. Anhand dieser Veröffentlichung lässt sich die Hypothese aufstellen, dass eine allo-SZT gegenüber einer DLI für solche Patienten/-innen möglicherweise die bessere Alternative darstellt. Aufgrund der fehlenden Signifikanz in der multivariaten Analyse lässt sich eine valide Aussage diesbezüglich jedoch schwer treffen. Daher wären weitere Untersuchungen wünschenswert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass aufgrund der Variabilität der Ergebnisse die generelle Empfehlung einer der vorgestellten Optionen schwierig ist. Die Entscheidung für eine etwaige Therapie muss weiterhin kritisch hinterfragt und kann nur individuell getroffen werden.

5.3 Die Rolle der haploidentischen Transplantation und RIC

Analog zu anderen Publikationen (184, 200, 201) zeigte ein Spenderwechsel zwischen beiden Stammzellübertragungen in den im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Analysen keinen wesentlichen Unterschied. In unserer Kohorte erhielten für die zweite allo-SZT insgesamt 40 von 59 Patienten/-innen (67%) Stammzellen eines haploidenten Spenders/ einer haploidenten Spenderin. Im Vergleich mit einem HLA-identem Setting zeigten diese sogar eine längere Überlebensdauer. Sie lag nach einem, zwei bzw. fünf Jahren bei 50%, 25% sowie 13% (HLA-haploident) gegenüber 25%, 13% und 0% (HLA-ident). Zur Einordnung muss allerdings angemerkt werden, dass die Patienten/-innen in der haploidenten Gruppe im Mittel 5,5 Jahre jünger sowie in eher besserem Allgemeinzustand waren und auch eine um 1,5 Monate längere Remissionsdauer aufwiesen. Unsere Daten unterstützen dennoch die These, dass haploidentische Zweittransplantationen zur Rezidivtherapie nach allo-SZT als mindestens gleichwertige Option zu einem HLA-identem Setting betrachtet werden können. Diese Aussage deckt sich mit Studien von Tischer et al. (202) und Koh et al. (203), welche zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommen. Auch Imus et al. (204) beschäftigte sich mit der Frage der Auswahl des richtigen Spenders für eine zweite allo-SZT. Dort wurden insgesamt 40 Patienten/-innen mit unterschiedlichen hämatologischen Grunderkrankungen im Rezidiv nach erster allo-SZT analysiert. Die meisten erhielten dabei eine haploidentische Zweittransplantation und hierfür wurden prolongierte Überlebensraten beobachtet.

In unserer retrospektiven Analyse erhielt die Mehrzahl der Patienten/-innen eine RIC-Konditionierung vor der zweiten allo-SZT. Diese zeigten ein medianes Überleben von 7 Monaten bei einer Spanne von 0 bis maximal 114 Monaten und eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 47%. Im Vergleich lag der Median für MAC-Konditionierungsprotokolle bei nur 3 Monaten mit einer Spanne von 0 bis höchstens 29 Monaten. Außerdem überlebten hier nur insgesamt 22% aller Patienten/-innen mindestens 1 Jahr. In der Gesamtschau der Daten war auffällig, dass alle drei Langzeitüberlebenden eine RIC vor zweiter allo-SZT erhalten haben. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien wie beispielsweise von Vhrovac et al. (205), welche für eine RIC-Zweittransplantation im Vergleich zu solchen mit myeloablativen Konditionierungsprotokollen ebenfalls längere Überlebensraten beschrieben.

5.4 Karyotyp, ARDESK-Score und Vergleichskohorte

Im Subkollektiv der AML-Patienten/-innen zeigte sich bei unseren Erhebungen zusätzlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Karyotyp bei Erstdiagnose und der Überlebensdauer. So stellte sich heraus, dass Patienten/-innen mit einem komplex-aberranten Karyotyp oder aus der „Adverse“-Gruppe nach MRC-Klassifikationstyp eine deutlich schlechtere Prognose nach zweiter allo-SZT aufwiesen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag hierfür lediglich bei 8% im Vergleich zu 47% für einen normalen oder aberranten Karyotyp. Dieser Zusammenhang zwischen der Zytogenetik bei Erstdiagnose und dem Überleben nach zweiter allo-SZT war nach unserer Literaturrecherche in dieser Form bislang nicht beschrieben. Um die Aussagekraft dieses prognostischen Markers zu bestätigen, sind jedoch zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich. Bislang konnte durch vielfache Arbeiten (65, 94, 206) lediglich bewiesen werden, dass die Zytogenetik einen großen Einfluss auf das generelle Outcome einer AML besitzt, sodass unsere Hypothese schlüssig erscheint. Leider konnte aufgrund der zu geringen Anzahl an vorhandener Dokumentation keine sinnvolle Auswertung des Karyotyps zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose nach allo-SZT erfolgen. Da hier jedoch mutmaßlich durchaus eine Prognoserelevanz bestehen könnte, sollte zukünftig darauf geachtet werden, diesen Parameter immer zu bestimmen. In einigen Jahren kann dann ggf. eine erneute retrospektive Analyse einer vergleichbaren Kohorte mit dem Fokus auf diese Fragestellung erfolgen.

Auf der Grundlage dieser Arbeit wurde der oben vorgestellte „ARDESK“-Score als einfach zu bestimmendes Hilfsmittel zur individuellen Abschätzung der Prognose vor zweiter allo-SZT erstellt. Dieser verbindet diejenigen Parameter, für die, durch sowohl unsere Analysen als auch vielfache weitere Studien(166, 183-185, 190), ein deutlicher Einfluss auf die Überlebensraten festgestellt werden konnte. In Abbildung 51 wird deutlich, dass der Score die beiden Gruppen „günstig“ und „ungünstig“ deutlich differenziert ($p \leq 0,0061$). Zur Einordnung der Aussagekraft dieses Scores muss allerdings angemerkt werden, dass dieser auf der Grundlage einer einzelnen retrospektiven Arbeit und eines Kollektivs von lediglich 46 Patienten/-innen erstellt wurde. Um den Score validieren zu können, muss in Zukunft eine Überprüfung anhand einer separaten, weitaus größeren Kohorte, vorgenommen werden. Dennoch bietet der ARDESK-Score eine

Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse der erfolgten Analysen, weshalb er in dieser Dissertation vorgestellt wird.

Zu Beginn dieser Arbeit stellten wir uns die Frage, wie die Rolle der zweiten allo-SZT in der Situation eines Rezidivs nach erster allo-SZT bestmöglich eingeordnet werden könne. Hierfür wurde innerhalb desselben Zeitraums ein Vergleichskollektiv von insgesamt 64 Patienten/-innen zusammengetragen, welche andere Therapien erhalten haben. Dabei handelt es sich um BSC sowie weiterer Behandlungen wie palliative oder hochdosierte Chemotherapie, welche für die Auswertungen zusammengefasst wurden. Abbildung 52 verdeutlicht unsere Hypothese, dass eine zweite allo-SZT die beste Option für ein längeres Überleben darstellt. Die Ein-respektive Zwei-Jahres-Überlebensrate unterscheidet sich mit 45% und 14% deutlich gegenüber 8% und 4% bei den anderen genannten Optionen. Somit kann diese Hypothese, welche bereits durch andere Studien aufgestellt wurde, durch unsere Analysen nochmals bestätigt werden. Definitive Aussagen können jedoch nur durch eine randomisierte Studie erfolgen. Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen allerdings auch, dass es einige Restriktionen aufgrund der Toxizität (NRM) dieser Therapie gibt.

5.5 Stärken und Schwächen der Arbeit

Obgleich die vorliegende Arbeit viele Stärken aufweist, sind auch einige Schwächen offenkundig.

Zunächst handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Um die konkrete Fragestellung dieser Dissertation bestmöglich untersuchen zu können, wäre prinzipiell ein prospektiver Ansatz wünschenswert. Bislang existieren nach unserer Literaturrecherche jedoch keine solcher Studien vor allem aufgrund ethischer Überlegungen und der geringen Fallzahl.

Weiterhin ergibt sich eine sogenannte inhärente Bias in der Selektion, da alle Patienten/-innen grundsätzlich lange genug mit dem diagnostizierten Rezidiv überleben mussten, um für eine zweite allo-SZT überhaupt in Frage zu kommen. Dies rekrutiert im Vorhinein vornehmlich Betroffene in besserem Allgemeinzustand und tendenziell jüngere Patienten/-innen als beispielsweise aus unserer Vergleichskohorte mit einem medianen Alter von 60 Jahren.

Als weitere Schwäche muss genannt werden, dass die Rolle der genetischen Faktoren, insbesondere die der Molekulargenetik, aufgrund in der Mehrzahl unvollständiger Daten v.a.

zum Zeitpunkt des Rezidivs nach erster allo-SZT nicht wie ursprünglich gewünscht analysiert werden konnte.

Mit der im Vergleich zu multizentrischen Studien in unserer Single-Center-Analyse geringeren Fallzahl ergibt sich eine weitere Schwäche.

Dennoch liegt darin auch eine Stärke, da eine unizentrische Analyse gleichzeitig die Qualität der zusammengetragenen Daten erhöht, indem die über die Jahre erarbeiteten, standardisierten Konzepte und die Expertise des Klinikums der Universität München widergespiegelt werden. So wird jeder Patient/ jede Patientin interdisziplinär in einem Tumorboard vorgestellt, um ein individuelles Therapiekonzept zu erarbeiten. Im Anschluss an die Entscheidung zu einer erneuten allo-SZT wird über die Spenderoptionen, Konditionierungsprotokolle und Dosierungen der angewandten Medikamente sowie über die anzuwendende Prophylaxe einer GvHD diskutiert. Weiterhin ist durch eine Single-Center-Analyse und die Beschränkung auf wenige beteiligte Personen besser gewährleistet, dass die Daten detailliert zusammengetragen und interpretiert werden. Zusätzlich verhindert dies, dass beispielsweise durch Kommunikationsfehler zwischen verschiedenen Institutionen Daten verfälscht werden oder verloren gehen.

Außerdem konnte durch den Ausschluss von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und durch die Fokussierung auf die akute Leukämie eine einheitliche Kohorte generiert werden, da sowohl die Kriterien für die Diagnose als auch die eines Rezidivs für die AML und die ALL übereinstimmen. Ferner werden dadurch die prognostischen Aussagen nicht verfälscht, da Patienten/-innen mit anderen hämatologischen Grunderkrankungen wie einem myelodysplastischen Syndrom oder einer CML sowie vor allem Kinder eine deutlich bessere Prognose aufweisen.

Die Auswertung bislang nicht bekannter prognostischer Faktoren inklusive der Analyse der Zytogenetik bei Erstdiagnose und die Untersuchung einer Vergleichskohorte stellen weitere Stärken dieser Arbeit dar.

5.6 Ausblick

In Anbetracht der, trotz vielfacher Neuerungen und Verbesserungen der letzten Jahre, persistierend hohen Rezidiv- und Mortalitätsraten von allogenen transplantierten Patienten/-innen mit AL hat die Fragestellung dieser Dissertation eine hohe Relevanz. Mit dieser Arbeit werden vielfache bereits in anderen Veröffentlichungen publizierte Annahmen, wie beispielsweise der Einfluss des Remissionsstatus vor zweiter allo-SZT, bestätigt. Weiterhin werden die prognostische Relevanz des Alters, des Allgemeinzustandes des Patienten/ der Patientin sowie die der Remissionsdauer erneut ersichtlich. Diese Dissertation bietet daher im Kontext mit den darin vorgestellten Studien eine sehr gute Entscheidungshilfe für individuelle Therapieempfehlungen im Rezidiv nach allo-SZT. Unsere Ergebnisse zeigen deutlich, dass die zweite allo-SZT hier aktuell die einzige potenziell kurative Therapieoption darstellt, selbst wenn die Prognose dieser Patient/-innen leider weiterhin häufig limitiert ist.

Möglicherweise kann durch die neuen Erkenntnisse dieser Arbeit in Verbindung mit dem „ARDESK-Score“ zukünftig die Selektion derjenigen Patienten/-innen, die für eine zweite allo-SZT infrage kommen, vereinfacht werden. Unsere Daten können dem behandelnden Arzt/ der behandelnden Ärztin im Einvernehmen mit dem Patienten/ der Patientin bei dieser Entscheidung als Anhaltspunkt dienen. Im Hinblick auf den „ARDESK-Score“ sei angemerkt, dass dieser in Zukunft durch eine weitere unabhängige Analyse mit größerer Fallzahl zu validieren ist und damit im klinischen Alltag breite Anwendung finden könnte.

Die zitierten Studien zu RIC könnten zusammen mit dieser Arbeit in Zukunft dazu führen, dass deren Stellenwert gerade für solche Fälle weiter zunimmt. Dadurch kann die Prognose hoffentlich gebessert und die NRM-Rate gesenkt werden. Möglicherweise wird in den nächsten Jahren sogar die generelle Empfehlung ausgesprochen werden, RIC-Protokolle solchen mit MAC in diesem Setting vorzuziehen.

Durch den vielfach validierten, starken Einfluss des Remissionsstatus vor zweiter allo-SZT sollte grundsätzlich für jeden Patienten/ jede Patientin sorgfältig überlegt werden, ob und wie eine CR oder CR_i vor erneuter allogener Stammzelltransplantation erreicht werden kann. Hier sollten auch alle neueren Therapieoptionen außerhalb der einer intensiven Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Beispiele hierfür wären molekular zielgerichtete und selektive Inhibitoren wie z.B. FLT3 und BCL-2 Inhibitoren, ggf. auch in Kombination mit hypomethylierende Substanzen wie z.B. Azacitidin und Decitabin sowie weitere

immuntherapeutische Ansätze wie beispielsweise die einer CART-Therapie. Prospektive Studien könnten dazu beitragen, den Stellenwert dieser einzelnen therapeutischen Ansätze zur erneuten Remissionsinduktion besser einzuordnen. Gerade in Hinblick auf den Allgemeinzustand des Patienten/ der Patientin muss im Vorfeld allerdings gründlich geprüft werden, wer für eine zweite allo-SZT überhaupt in Frage kommt. Erscheint die Durchführung einer erneuten allo-SZT in Abwägung der Risiken jedoch sinnvoll, könnte die vorherige Behandlung mit einer intensivierten Chemotherapie, verbunden mit der damit höheren Chance einer CR und damit einer besseren Prognose, eine gute Option darstellen.

Des Weiteren konnte durch diese Dissertation die positive Rolle der HLA-haploidentischen Transplantationen im Vergleich zu einem HLA-identen Setting bestätigt werden. Innerhalb der nächsten Jahre wird möglicherweise eine endgültig valide Aussage erfolgen können, ob eine HLA-haploidentische Transplantation eine gleichwertige Option darstellt.

Da unsere Kohorte allogene Transplantationen seit 2006 mit einbezog, konnte die Molekulargenetik nicht einheitlich ausgewertet und dementsprechend nicht nach aktuellen ELN-Guidelines klassifiziert werden. Daher war es auch nicht möglich, eine Aussage über potenziell prognostisch relevante, molekulargenetische Marker zu treffen. Da die enorme Bedeutung dieser Parameter seit einigen Jahren bekannt ist, werden sie in den Datenbanken am Klinikum der Universität München zunehmend lückenlos erfasst. Deshalb könnte in Zukunft eine Analyse mit Teilen dieser Kohorte sowie möglicherweise weiterer Patienten/-innen mit expliziter Fokussierung auf die Molekulargenetik zusätzliche Erkenntnisse bringen. Hierdurch könnte der „ARDESK-Score“ beispielsweise um einen oder mehrere Parameter erweitert werden, um eine noch bessere Einschätzung prognoserelevanter Faktoren zu generieren.

Zur Optimierung der Prognose mit prolongierten Überlebensraten nach zweiter allo-SZT bieten vertiefende Untersuchungen über die Anwendung neuer Chemotherapeutika mit zielgerichtetem Therapieansatz eine vielversprechende Chance. Stellvertretend für solche Medikamente kann *Midostaurin* als selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase FLT3 genannt werden. Hierfür konnte bereits placebokontrolliert eine deutliche Verbesserung der Prognose aufgezeigt werden. Der Autor einer Veröffentlichung zu diesem Thema äußerte bereits die Hoffnung, dass dieses Medikament den Anfang einer neuen Ära molekular zielgerichteter Therapien darstellt (57).

Als Fazit dieser Arbeit lässt sich festhalten, dass durch den Einsatz und die Kombination mit neueren Substanzen und Therapieansätzen sowie Verbesserungen in der Qualität der

Spenderauswahl, Konditionierungsbehandlung sowie Patientenselektion auch ein größerer Benefit für AL-Patienten mit Rezidiv nach erster allo-SZT erreicht werden kann. Zudem konnte aufgezeigt werden, dass die Behandlungsstrategie einer zweiten allo-SZT für solche Patienten/-innen auch weiterhin die einzig kurative Option darstellt.

6 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fachserie 12, Reihe 4 [Internet]. 2015.
2. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
3. Hansford S, Huntsman DG. Boveri at 100: Theodor Boveri and genetic predisposition to cancer. *J Pathol*. 2014;234(2):142-5.
4. Nordling CO. A new theory on cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer*. 1953;7(1):68-72.
5. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820-3.
6. Virchow R. Weisses Blut. *Froriep's Notizen*, 36. 1845:151-6.
7. Herold G. *Innere Medizin*, Kapitel: Akute Leukämie, Seiten 95-101. 2016.
8. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. *Folia Haematologica*. 1909:125-34.
9. Messner HA, Fauser AA, Lepine J, Martin M. Properties of human pluripotent hemopoietic progenitors. *Blood Cells*. 1980;6(4):595-607.
10. Messner HA, McCulloch EA. Interacting cell populations affecting granulopoietic colony formation by normal and leukemic human marrow cells. *Blood*. 1973;42(5):701-10.
11. (Informationszentrum) H. Blut und Blutbildung Kompetenznetz Leukämie2014 [updated 31.03.2015. Available from: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/blut_und_blutbildung/.
12. (Informationszentrum) H. Akute lymphatische Leukämie (ALL) Kompetenznetz Leukämie2014 [updated 23.01.2017. Available from: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/e8896/index_ger.html.
13. Gökbüget N, Ottmann O. Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. *Der Onkologe*. 2012;18(12):1093-104.
14. Leoni V, Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(3):295-9.
15. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, Di Bona E, Angelucci E, Cavattoni I, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3644-52.
16. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(6):843-50.
17. Foa R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118(25):6521-8.
18. Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, Gambacorti Passerini C, Hayette S, Cayuela JM, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016;128(6):774-82.
19. Maino E, Sancetta R, Viero P, Imbergamo S, Scattolin AM, Vespignani M, et al. Current and future management of Ph/BCR-ABL positive ALL. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2014;14(6):723-40.

20. Soiffer RJ. Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Contemporary Hematology). Humana Press; Auflage: 2nd ed. 2008 (1. Oktober 2008). 736 p.
21. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014073.
22. Bene MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia.* 2011;25(4):567-74.
23. Eigendorff E, Hochhaus A. Akute Leukämien des Erwachsenen. *Der Onkologe.* 2015;21(6):533-50.
24. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):532-43.
25. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassmann W, Loffler H, Fonatsch C, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1996;87(2):495-508.
26. Kumar J, Khan AA, Saraf A, Bhargava M. Expression of CD20 in B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(1):16-8.
27. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2015;16(1):57-66.
28. Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2493-8.
29. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(9):836-47.
30. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood.* 2008;111(4):1827-33.
31. Estey EH, Faderl SH, Kantarjian HM. Hematologic Malignancies: Acute Leukemias. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008. 294 p.
32. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007;109(3):944-50.
33. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica.* 2010;95(4):589-96.
34. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsovic T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia.* 2007;21(9):1907-14.
35. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood.* 2012;120(10):2032-41.
36. Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, Volin L, Yakoub-Agha I, Stadler M, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia.* 2012;26(6):1211-7.

37. Spiekermann K, Fiegl M, Greif PA, Metzeler K, Struve S, Wendtner C, et al. Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Manuale Tumorzentrum München). Kapitel: Akute myeloische Leukämie Seiten 19-74. W. Zuckschwerdt Verlag München; Auflage: 4 (25. März 2015)2015. 252 p.
38. Carli PM, Coebergh JW, Verdecchia A. Variation in survival of adult patients with haematological malignancies in Europe since 1978. EUROCARE Working Group. *Eur J Cancer*. 1998;34(14 Spec No):2253-63.
39. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. [Internet]. 2018.
40. Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K. [Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(1):93-102.
41. Ishimaru T, Okada H, Tomiyasu T, Tsuchimoto T, Hoshino T, Ichimaru M. Occupational factors in the epidemiology of leukemia in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Epidemiol*. 1971;93(3):157-65.
42. Austin H, Delzell E, Cole P. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *Am J Epidemiol*. 1988;127(3):419-39.
43. Yin SN, Li GL, Tain FD, Fu ZI, Jin C, Chen YJ, et al. Leukaemia in benzene workers: a retrospective cohort study. *Br J Ind Med*. 1987;44(2):124-8.
44. Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood*. 1994;83(10):2780-6.
45. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, Norgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3641-9.
46. 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.
47. Kayser S, Dohner K, Krauter J, Kohne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137-45.
48. Rosner F, Lee SL. Down's syndrome and acute leukemia: myeloblastic or lymphoblastic? Report of forty-three cases and review of the literature. *Am J Med*. 1972;53(2):203-18.
49. Tomizawa D, Endo A, Kajiwara M, Sakaguchi H, Matsumoto K, Kaneda M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in patients with Down syndrome with a previous history of acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(8).
50. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014;27(3-4):214-21.
51. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016 [updated 29.11.2016].
52. Ehninger G, Link H, Berdel WE. Akute myeloische Leukämie: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie, Prognose Deutscher Ärzte-Verlag; Auflage: 1 (1. Juli 2008). 280 p.

53. Stirewalt DL, Meshinchi S. Receptor Tyrosine Kinase Alterations in AML – Biology and Therapy. In: Nagarajan L, editor. *Acute Myelogenous Leukemia: Genetics, Biology and Therapy*. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 85-108.
54. 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.
55. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):111-21.
56. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):605-12.
57. Levis M. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. *Blood*. 2017;129(26):3403-6.
58. 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.
59. Canaani J, Beohou E, Labopin M, Socie G, Huynh A, Volin L, et al. Impact of FAB classification on predicting outcome in acute myeloid leukemia, not otherwise specified, patients undergoing allogeneic stem cell transplantation in CR1: An analysis of 1690 patients from the acute leukemia working party of EBMT. *Am J Hematol*. 2017;92(4):344-50.
60. Sachdeva MU, Ahluwalia J, Das R, Varma N, Garewal G. Role of FAB classification of acute leukemias in era of immunophenotyping. *Indian J Pathol Microbiol*. 2006;49(4):524-7.
61. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
62. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
63. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(14):1051-62.
64. Shephard EA, Neal RD, Rose PW, Walter FM, Hamilton W. Symptoms of adult chronic and acute leukaemia before diagnosis: large primary care case-control studies using electronic records. *Br J Gen Pract*. 2016;66(644):e182-8.
65. 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.
66. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009;113(1):28-36.
67. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(7):926-57.
68. Tallman MS, Kopecky KJ, Amos D, Dahlberg S, Hewlett JS, Files JC, et al. Analysis of prognostic factors for the outcome of marrow transplantation or further chemotherapy for patients with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(3):326-37.
69. Braess J, Spiekermann K, Staib P, Gruneisen A, Wormann B, Ludwig WD, et al. Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and mitoxantone (S-HAM) and pegfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG. *Blood*. 2009;113(17):3903-10.

70. Braess J, Amler S, Kreuzer KA, Spiekermann K, Lindemann HW, Lengfelder E, et al. Sequential high-dose cytarabine and mitoxantrone (S-HAM) versus standard double induction in acute myeloid leukemia—a phase 3 study. *Leukemia*. 2018;32(12):2558-71.
71. Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Löffler H, Ludwig WD, Schoch C, et al. Acute myeloid leukemia in adults: is postconsolidation maintenance therapy necessary? *Int J Hematol*. 2000;72(3):285-9.
72. Buchner T, Urbanitz D, Hiddemann W, Ruhl H, Ludwig WD, Fischer J, et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1985;3(12):1583-9.
73. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, Helbig W, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood*. 1992;80(4):1090-3.
74. Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP, Amylon MD, Chao NJ, Fahey JL, et al. Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1570-4.
75. Mehta J, Powles R, Horton C, Milan S, Treleaven J, Tait D, et al. Bone marrow transplantation for primary refractory acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14(3):415-8.
76. Oyekunle AA, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Schieder H, Renges H, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(1):45-50.
77. Podoltsev NA, Stahl M, Zeidan AM, Gore SD. Selecting initial treatment of acute myeloid leukaemia in older adults. *Blood Rev*. 2017;31(2):43-62.
78. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Niederwieser D, Castagna L, Tabrizi R, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;119(6):1599-606.
79. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang HL, Devine SM, de Lima M, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):454-9.
80. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24.
81. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(4):562-9.
82. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9.
83. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2670-7.
84. Maschmeyer G, Ostermann H. Empfehlung zur supportiven Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) Kompetenznetz Leukämie2007 [updated 14.02.2008. Available from: <https://www.leukemia-net.org/kompetenznetz->

leukaemie/content/aerzte/therapie/supportive_therapie/empfehlungen/empfehlung_aml/index_ger.html.

85. Schuler F, Dolken G. Detection and monitoring of minimal residual disease by quantitative real-time PCR. *Clin Chim Acta*. 2006;363(1-2):147-56.
86. Chatterjee T, Mallhi RS, Venkatesan S. Minimal residual disease detection using flow cytometry: Applications in acute leukemia. *Med J Armed Forces India*. 2016;72(2):152-6.
87. San Miguel JF, Martinez A, Macedo A, Vidriales MB, Lopez-Berges C, Gonzalez M, et al. Immunophenotyping investigation of minimal residual disease is a useful approach for predicting relapse in acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 1997;90(6):2465-70.
88. Gomez-Arteaga A, Guzman ML. Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1100:111-25.
89. Coltoff A, Houldsworth J, Keyzner A, Renteria AS, Mascarenhas J. Role of minimal residual disease in the management of acute myeloid leukemia-a case-based discussion. *Ann Hematol*. 2018;97(7):1155-67.
90. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, Di Veroli A, De Bellis E, Biagi A, et al. Minimal residual disease as a biomarker for outcome prediction and therapy optimization in acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(4):307-13.
91. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1189-99.
92. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):185-93.
93. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-5.
94. Smith ML, Hills RK, Grimwade D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia. *Blood Rev*. 2011;25(1):39-51.
95. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
96. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele 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.
97. Schlenk RF, Frech P, Weber D, Brossart P, Horst HA, Kraemer D, et al. Impact of pretreatment characteristics and salvage strategy on outcome in patients with relapsed acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017;31(5):1217-20.
98. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report*. *Annals of Internal Medicine*. 1939;13(2):357-67.
99. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491-6.
100. van Rood JJ. The detection of transplantation antigens in leukocytes. *Semin Hematol*. 1968;5(2):187-214.
101. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med*. 1980;303(10):565-7.
102. (WMDA) TWMDA. Total Number of Donors and Cord blood units [updated 06.01.2019. Available from: <https://statistics.wmda.info/>.
103. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Smith DM, Weisenburger DD. Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood*. 1988;71(3):723-7.

104. Armitage JO. Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(12):827-38.
105. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(17):1813-26.
106. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation*. 2006;37:439.
107. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5(4):e0028.
108. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009;54(1):15-39.
109. Petersdorf EW. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2004;11(6):386-91.
110. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood*. 2002;99(11):4200-6.
111. Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JH, Vossen J, et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1996;334(5):281-5.
112. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, Woolfrey A, Malkki M, Gooley T, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1794-800.
113. Petersdorf EW. The major histocompatibility complex: a model for understanding graft-versus-host disease. *Blood*. 2013;122(11):1863-72.
114. Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland. Informationen für Knochenmarkspender: Wo wird gesucht? [Available from: https://www.zkrd.de/de/informationen_fuer_knochenmarkspender/wo_wird_gesucht.php.
115. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Joint Accreditation Committee ISfCT, European Group for B, et al. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(12):1069-85.
116. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1957;257(11):491-6.
117. Korbling M, Burke P, Braine H, Elfenbein G, Santos G, Kaizer H. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 1981;9(6):684-90.
118. Gianni AM, Siena S, Bregni M, Tarella C, Stern AC, Pileri A, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet*. 1989;2(8663):580-5.
119. Hopman RK, DiPersio JF. Advances in Stem Cell Mobilization. *Blood Rev*. 2014;28(1):31-40.
120. Tse W, Laughlin MJ. Umbilical cord blood transplantation: a new alternative option. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2005:377-83.
121. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989;321(17):1174-8.

122. Truitt RL, Atasoylu AA. Impact of pretransplant conditioning and donor T cells on chimerism, graft-versus-host disease, graft-versus-leukemia reactivity, and tolerance after bone marrow transplantation. *Blood*. 1991;77(11):2515-23.
123. Vriesendorp HM. Aims of conditioning. *Exp Hematol*. 2003;31(10):844-54.
124. 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.
125. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb H-J. Sequential Regimen of Chemotherapy, Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation, and Prophylactic Donor Lymphocyte Transfusion in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5675-87.
126. Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplantation*. 2004;35:107.
127. Kröger N, Bacher U, Bader P, Böttcher S, Borowitz MJ, Dreger P, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Disease-Specific Methods and Strategies for Monitoring Relapse following Allogeneic Stem Cell Transplantation. Part I: Methods, Acute Leukemias, and Myelodysplastic Syndromes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(9):1187-211.
128. Lange T, Hubmann M, Burkhardt R, Franke GN, Cross M, Scholz M, et al. Monitoring of WT1 expression in PB and CD34+ donor chimerism of BM predicts early relapse in AML and MDS patients after hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Leukemia*. 2010;25:498.
129. Bader P, Bornhäuser M, Grigoleit U, Kröger N. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) [updated Juni 2016. Available from: https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-10_Monitoring%20nach%20allogener%20SZT.pdf.
130. Korver K, de Lange GG, van den Bergh RL, Schellekens PT, van Loghem E, van Leeuwen F, et al. Lymphoid chimerism after allogeneic bone marrow transplantation. Y-chromatin staining of peripheral T and B lymphocytes and allotyping of serum immunoglobulins. *Transplantation*. 1987;44(5):643-50.
131. Lawler SD, Baker MC, Harris H, Morgenstern GR. Cytogenetic studies on recipients of allogeneic bone marrow using the sex chromosomes as markers of cellular origin. *Br J Haematol*. 1984;56(3):431-43.
132. Walker H, Singer CR, Patterson J, Goldstone AH, Prentice HG. The significance of host haemopoietic cells detected by cytogenetic analysis of bone marrow from recipients of bone marrow transplants. *Br J Haematol*. 1986;62(2):385-91.
133. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltmann F, Kiani A, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia*. 2011;26:381.
134. Jan S, Ted G, P. WR, M. SK, Rainer S. Infectious morbidity in long-term survivors of allogeneic marrow transplantation is associated with low CD4 T cell counts. *American Journal of Hematology*. 1997;54(2):131-8.
135. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(2):139-44.
136. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional

- bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91(3):756-63.
137. Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*. 2001;98(10):2900-8.
138. Abrahamsen IW, Somme S, Heldal D, Egeland T, Kvale D, Tjonnfjord GE. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2005;90(1):86-93.
139. Storek J, Dawson MA, Storer B, Stevens-Ayers T, Maloney DG, Marr KA, et al. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood*. 2001;97(11):3380-9.
140. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med*. 1993;118(3):173-8.
141. Kuehnlé I, Huls MH, Liu Z, Semmelmann M, Krance RA, Brenner MK, et al. CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2000;95(4):1502-5.
142. Moosmann A, Bigalke I, Tischer J, Schirrmann L, Kasten J, Tippmer S, Leeping M, Prevalsek D, Jaeger G, Ledderose G, Mautner J, Hammerschmidt W, Schendel DJ, Kolb HJ. Effective and long-term control of EBV PTLD after transfer of peptide-selected T cells. *Blood*. 2010 Apr 8;115(14):2960-70. doi: 10.1182/blood-2009-08-236356. Epub 2010 Jan 26. PMID: 20103780.
143. Bollard CM, Rooney CM, Heslop HE. T-cell therapy in the treatment of post-transplant lymphoproliferative disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Sep;9(9):510-9. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.111. Epub 2012 Jul 17. PMID: 22801669; PMCID: PMC3743122.
144. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Annals of Hematology*. 2016;95(9):1435-55.
145. Weinstock DM, Boeckh M, Sepkowitz KA. Postexposure prophylaxis against varicella zoster virus infection among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(10):1096-7.
146. Williams KM, Ahn KW, Chen M, Aljurf MD, Agwu AL, Chen AR, et al. The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):573-80.
147. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, et al. Occurrence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(10):879-83.
148. Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, Milpied N, Valteau-Couanet D, Morgan C, et al. Prognostic Factors for Death Due to Invasive Aspergillosis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A 1-Year Retrospective Study of Consecutive Patients at French Transplantation Centers. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(7):955-63.
149. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-44.
150. Petersdorf EW. Genetics of graft-versus-host disease: the major histocompatibility complex. *Blood Rev*. 2013;27(1):1-12.
151. A. RP, Donna P, P. KJ, Peter GR, R. PJ, P. JHD, et al. IBMTR Severity INDEX FOR GRADING ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE: RETROSPECTIVE COMPARISON WITH GLUCKSBERG GRADE. *British Journal of Haematology*. 1997;97(4):855-64.

152. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(1):296-307.
153. Ram R, Storb R. Pharmacologic prophylaxis regimens for acute graft-versus-host disease: past, present and future. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1591-601.
154. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(9):855-64.
155. Busca A, Aversa F. In-vivo or ex-vivo T cell depletion or both to prevent graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert opinion on biological therapy*. 2017;17(11):1401-15.
156. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, Anasetti C, Appelbaum FR, Doney K, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2001;72(12):1924-9.
157. Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, de Lima M, Hosing C, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. 2004;104(3):649-54.
158. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, Morreale G, Bonifazi F, Olivieri A, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2004;89(11):1352-9.
159. Wolff D, Roessler V, Steiner B, Wilhelm S, Weirich V, Brenmoehl J, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with daclizumab and etanercept. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(10):1003-10.
160. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015;29(10):2062-8.
161. Wang JZ, Liu KY, Xu LP, Liu DH, Han W, Chen H, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1928-33.
162. Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(5):320-34.
163. Poon LM, Hamdi A, Saliba R, Rondon G, Ledesma C, Kendrick M, et al. Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1059-64.
164. de Lima M, Porter DL, Battiwalla M, Bishop MR, Giralt SA, Hardy NM, et al. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(1):4-13.
165. Kazuhiko K, Masahiro K, Naoko M, Eiji K, Yukiko K, Tamae H, et al. Outcomes of patients with acute leukaemia who relapsed after reduced-intensity stem cell transplantation from HLA-identical or one antigen-mismatched related donors. *British Journal of Haematology*. 2005;129(6):795-802.
166. Ruutu T, de Wreede LC, van Biezen A, Brand R, Mohty M, Dreger P, et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12):1542-50.
167. Sauer T, Silling G, Groth C, Rosenow F, Krug U, Gorlich D, et al. Treatment strategies in patients with AML or high-risk myelodysplastic syndrome relapsed after Allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(4):485-92.

168. Porter DL, Roth MS, Lee SJ, McGarigle C, Ferrara JL, Antin JH. Adoptive immunotherapy with donor mononuclear cell infusions to treat relapse of acute leukemia or myelodysplasia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation.* 1996;18(5):975-80.
169. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhauser M, Finke J, Fassas A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2007;25(31):4938-45.
170. Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, et al. Donor Lymphocyte Infusion for the Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis by the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2014;20(11):1785-90.
171. Czibere A, Bruns I, Kroger N, Platzbecker U, Lind J, Zohren F, et al. 5-Azacytidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who relapse after allo-SCT: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(5):872-6.
172. Arellano ML, Langston A, Winton E, Flowers CR, Waller EK. Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(1):116-23.
173. Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, Costello C, Liguori R, Savell A, et al. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(2):143-53.
174. Christina R, Kathrin N, Ariane D, Verena SP, Claudia H, Mustafa K, et al. Sorafenib and azacitidine as salvage therapy for relapse of FLT3-ITD mutated AML after allo-SCT. *European Journal of Haematology.* 2017;98(4):348-54.
175. Andreola G, Labopin M, Beelen D, Chevallier P, Tabrizi R, Bosi A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of 10 years. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(12):1508-12.
176. Mielcarek M, Storer BE, Flowers ME, Storb R, Sandmaier BM, Martin PJ. Outcomes among patients with recurrent high-risk hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(10):1160-8.
177. Savani BN, Mielke S, Reddy N, Goodman S, Jagasia M, Rezvani K. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(12):769-77.
178. Thanarajasingam G, Kim HT, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Outcome and prognostic factors for patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(12):1713-8.
179. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood.* 1998;92(7):2322-33.
180. Iacobelli S, Committee ES. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48 Suppl 1:S1-37.
181. Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(4):381-7.
182. Eapen M, Giralt SA, Horowitz MM, Klein JP, Wagner JE, Zhang MJ, et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(8):721-7.

183. Hosing C, Saliba RM, Shahjahan M, Estey EH, Couriel D, Giralt S, et al. Disease burden may identify patients more likely to benefit from second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to treat relapsed acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(2):157-62.
184. Orti G, Sanz J, Bermudez A, Caballero D, Martinez C, Sierra J, et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort on Behalf of the Grupo Espanol de Trasplante Hematopoyetico. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):584-8.
185. Shaw BE, Mufti GJ, Mackinnon S, Cavenagh JD, Pearce RM, Towlson KE, et al. Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(12):783-9.
186. Schneidawind C, Hagmaier V, Faul C, Kanz L, Bethge W, Schneidawind D. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation enables long-term disease-free survival in relapsed acute leukemia. *Ann Hematol.* 2018;97(12):2491-500.
187. Bosi A, Laszlo D, Labopin M, Reffeirs J, Michallet M, Gluckman E, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3675-84.
188. Kishi K, Takahashi S, Gondo H, Shiobara S, Kanamaru A, Kato S, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation for post-transplant leukemia relapse: results of a survey of 66 cases in 24 Japanese institutes. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(5):461-6.
189. Spitzer B, Perales MA, Kernan NA, Prockop SE, Zabor EC, Webb N, et al. Second Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia Using a Chemotherapy-Only Cytoreduction with Clofarabine, Melphalan, and Thiotepe. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(8):1449-54.
190. Platzbecker U, Binder M, Schmid C, Rutt C, Ehninger G, Bornhauser M. Second donation of hematopoietic stem cells from unrelated donors for patients with relapse or graft failure after allogeneic transplantation. *Haematologica.* 2008;93(8):1276-8.
191. Bolanos-Meade J, Smith BD, Gore SD, McDevitt MA, Luznik L, Fuchs EJ, et al. 5-azacytidine as salvage treatment in relapsed myeloid tumors after allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(5):754-8.
192. Tessoulin B, Delaunay J, Chevallier P, Loirat M, Ayari S, Peterlin P, et al. Azacitidine salvage therapy for relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(4):567-71.
193. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2013;27(6):1229-35.
194. Takami A, Okumura H, Yamazaki H, Kami M, Kim SW, Asakura H, et al. Prospective trial of high-dose chemotherapy followed by infusions of peripheral blood stem cells and dose-escalated donor lymphocytes for relapsed leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2005;82(5):449-55.
195. Devillier R, Crocchiolo R, Etienne A, Prebet T, Charbonnier A, Furst S, et al. Outcome of relapse after allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(6):1228-34.
196. Oran B, Giralt S, Couriel D, Hosing C, Shpall EJ, de Meis E, et al. Treatment of AML and MDS relapsing after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2007;21(12):2540-4.

197. Pawson R, Potter MN, Theocharous P, Lawler M, Garg M, Yin JA, et al. Treatment of relapse after allogeneic bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning (FLAG +/- Ida) and second allogeneic stem cell transplant. *Br J Haematol.* 2001;115(3):622-9.
198. Pollyea DA, Artz AS, Stock W, Daugherty C, Godley L, Odenike OM, et al. Outcomes of patients with AML and MDS who relapse or progress after reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(11):1027-32.
199. Orti G, Sanz J, Garcia-Cadenas I, Sanchez-Ortega I, Alonso L, Jimenez MJ, et al. Analysis of relapse after transplantation in acute leukemia: A comparative on second allogeneic hematopoietic cell transplantation and donor lymphocyte infusions. *Exp Hematol.* 2018;62:24-32.
200. Christopeit M, Kuss O, Finke J, Bacher U, Beelen DW, Bornhauser M, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3259-71.
201. Duncan CN, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Cahn JY, Frangoul HA, et al. Long-term survival and late effects among one-year survivors of second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(1):151-8.
202. 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.
203. Koh LP, Rizzieri DA, Chao NJ. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant using mismatched/haploidentical donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(11):1249-67.
204. Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, Iglehart B, Dietrich A, Tucker N, et al. Major Histocompatibility Mismatch and Donor Choice for Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1887-94.
205. Vrhovac R, Labopin M, Ciceri F, Finke J, Holler E, Tischer J, et al. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(2):186-93.
206. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 2010;116(3):354-65.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Karsten Spiekermann für die Möglichkeit und das Vertrauen, dieses praxisrelevante Thema in einer Doktorarbeit erforschen zu können.

Zudem danke ich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Anne-Sophie Sandner, die mich gerade in der Anfangsphase der Arbeit sehr unterstützt hat.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Johanna Tischer bedanken, die mich mit ihrer Expertise aus ihrer täglichen Arbeit als Leiterin der KMT-Ambulanz bei meiner Forschung und schließlich bei der Diskussion der Ergebnisse im Team ebenfalls begleitet hat.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben sowie bei meiner Partnerin, die mich immer unterstützt hat.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Kraus, Lorenz Christoph Leander

Name, Vorname

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

Klinische und genetische Analysen von rezidierten akuten Leukämien nach allogener Stammzelltransplantation

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.

München, 01.12.2024

Ort, Datum

Lorenz Kraus

Unterschrift Lorenz Christoph Leander Kraus