

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Michael von Bergwelt

**ALLOGENE BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION BEI
PATIENT:INNEN MIT HÄMATOLGISCHER NEOPLASIE:
TRANSPLANTATIONSSTRATEGIEN IN DER BESONDEREN
THERAPIESITUATION**



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung für Innere Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Dr. med. Alessia Fraccaroli
(Bruneck, Italien)

2025

FACHMENTORAT:

Prof. Dr. Dr. med. Michael von Bergwelt (Geschäftsführender Mentor)

Priv. Doz. Dr. med. Johanna Tischer

Prof. Dr. med. Michael Albert

Inhaltsverzeichnis

<u>VORWORT UND ZIELSETZUNG.....</u>	4
<u>EINLEITUNG.....</u>	5
<u>ERGEBNISSE.....</u>	8
1. PERSONALISIERTE INDIKATIONSSTELLUNG	8
<i>Teilprojekt 1: Die allogene Blutzelltransplantation in der MRD Situation bei Patient:Innen mit NPM1 positiver AML</i>	<i>8</i>
2. OPTIMIERUNG TRANSPLANTATIONSSPEZIFISCHER FAKTOREN.....	11
<i>Teilprojekt 2: Treosulfan-basierte Konditionierung in der HLA-haploidentischen Transplantationssituation bei älteren Patienten:Innen mit Hochrisikoerkrankung</i>	<i>12</i>
<i>Teilprojekt 3 und 4: Sequenzielle Konditionierung bei älteren Patient:innen mit aktiver Erkrankung vor haploidenter Transplantation</i>	<i>15</i>
3. TRANSPLANTATION BEI PATIENT:INNEN MIT BESONDEREN RISIKOPROFILEN	19
<i>Teilprojekt 5: Sequenzielle Konditionierung bei Patient:innen mit Extramedullärer AML</i>	<i>20</i>
4. REZIDIV- UND KOMPLIKATIONSMANAGEMENT	21
<i>Teilprojekt 6: Checkpoint Inhibitoren im Rezidiv nach allo-HSZT</i>	<i>22</i>
<i>Teilprojekt 7: Komplikationsmanagement</i>	<i>24</i>
<u>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</u>	26
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	29
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	31
<u>DANKSAGUNG</u>	34
<u>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</u>	35
<u>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS</u>	36
<u>CURRICULUM VITAE</u>	42

Vorwort und Zielsetzung

Die allogene Blutstammzelltransplantation (allo-HSZT) stellt ein essenzielles und zugleich hochkomplexes Verfahren in der Behandlung hämatologischer Neoplasien dar.

Seit 1979 werden in der Einheit für hämatopoetische Zelltransplantation der LMU in München allo-HSZTs durchgeführt. Als eines der ältesten Zentren dieser Art in Deutschland verfügt unsere Einrichtung über eine einzigartige Tradition und Expertise, die maßgeblich zu der Weiterentwicklung dieses hochspezialisierten Therapieverfahrens beigetragen hat. Aufbauend auf dieser langjährigen Erfahrung widmet sich die Arbeitsgruppe Hämatopoetische Zelltransplantation/KMT unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Johanna Tischer der Erforschung und Optimierung von Behandlungsstrategien für Hochrisikoerkrankungen, dem sequenziellen Therapiekonzept sowie der HLA-haploidentischen allo-HSZT.

Ziel dieser Arbeit ist es, die komplexen Herausforderungen der allo-HSZT durch die gezielte Modulation von krankheits- und transplantationsspezifischen Faktoren besser zu adressieren. Im Mittelpunkt steht dabei die präzisere Anpassung des Verfahrens an die individuellen Bedürfnisse der Patient:innen, um potenzielle Komplikationen während und nach der Transplantation besser vorhersehen, vermeiden und die Therapieergebnisse nachhaltig verbessern zu können.

Es wird eine kumulative Habilitationsleistung angestrebt, welche die Inhalte der Originalarbeiten umfasst und in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext einordnet.

Einleitung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) ist nicht nur eine der invasivsten und anspruchsvollsten Behandlungsformen in der Hämato-Onkologie, sondern zugleich auch eine der ersten etablierten Formen der Immuntherapie (Thomas et al., 1957). Ihre einzigartige Wirkweise beruht auf der Fähigkeit des Spenderimmunsystems, durch die sogenannte Graft-versus-Leukämie- (GvL) bzw. Graft-versus-Lymphom-Reaktion verbliebene maligne Zellen des Empfängers aktiv zu eliminieren (Cornelissen et al., 2012; Mathe et al., 1965). Diese immuntherapeutische Wirkung eröffnet für viele Patient:innen mit malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen – insbesondere für solche mit hohem Rezidivrisiko oder einer refraktären Erkrankung – eine langfristige Perspektive auf Heilung, selbst bei ansonsten infauster Prognose. Damit stellt die allo-HSZT nicht nur eine effektive und hochkomplexe Therapieform dar, sondern auch ein fundamentales Konzept der personalisierten Immuntherapie in der Hämatologie, das weit über die rein zytotoxischen Effekte von Chemo- oder Strahlentherapien hinausgeht.

Das Ziel der allo-HSZT ist es, die zugrunde liegende hämatologische Erkrankung nachhaltig zu bekämpfen. Dies wird durch drei wesentliche Mechanismen erreicht:

1. die **intensive chemo- und/oder strahlentherapeutische Konditionierung**, die das Knochenmark des Empfängers vorbereitet und die maligne Grunderkrankung bekämpft,
2. die **Induktion der GvL-Reaktion**, die durch die immunologischen Effekte der Spenderzellen (wie z.B. CD3+ T-Lymphozyten, CD56+/CD3- NK Zellen) vermittelt wird, und
3. die **vollständige Rekonstitution einer gesunden Spenderhämatopoese** sowie eines **funktionsfähigen Immunsystems** mit langfristiger immunologischer Toleranz.

Durch diesen immunologischen Ansatz unterscheidet sich die allo-HSZT fundamental von anderen Therapiemodalitäten, da sie das körpereigene Immunsystem des Patient:innen aktiv durch ein gesundes Spenderimmunsystem ersetzt und gezielt für antitumorale Effekte nutzt.

Die Indikationsstellung zur allo-HSZT basiert auf einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung, die sowohl tumorbiologische Merkmale (wie genetische und molekulare Marker) als auch patientenspezifische Faktoren (z. B. Alter, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen) einbezieht. Ziel ist es, den zunehmenden Fortschritt in der molekularbiologischen und zytogenetischen Charakterisierung von Erkrankungen in die präzisere Selektion für die Transplantation geeigneter Patient:innen zu übertragen und so die individuelle Therapieplanung zu verbessern (Abbildung 1).

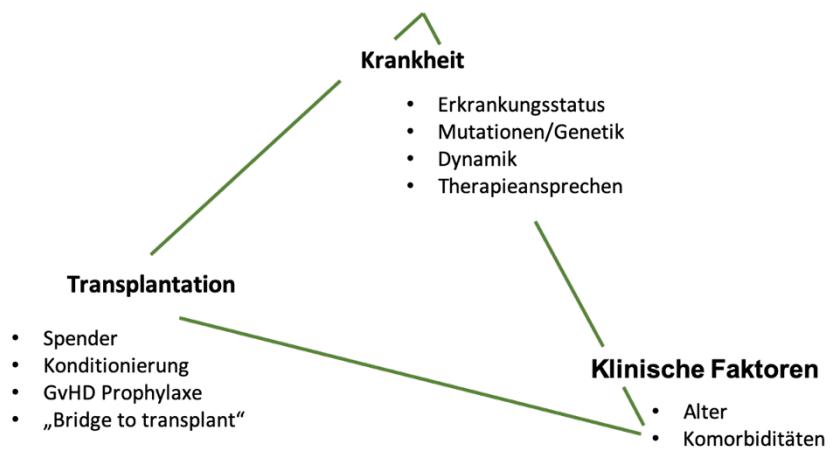


Abbildung 1: Indikationsstellung. Abwägungen von Nutzen und Risiko bei der Indikationsstellung zur allogenen Blutstammzelltransplantation.

In den vergangenen Jahren konnten die Ergebnisse der allo-HSZT durch Fortschritte in der unterstützenden Therapie, die Entwicklung dosisreduzierter Konditionierungsschemata und den Einsatz alternativer Spenderquellen (wie HLA-haploidentische Stammzellspender) signifikant verbessert werden. Diese Entwicklungen haben nicht nur die Überlebensraten erhöht, sondern auch die Transplantationszahlen gesteigert. Dennoch bleibt die allo-HSZT eine Hochrisikotherapie, deren potenziell lebensrettende Effektivität durch erhebliche Komplikationen – wie etwa der Graft-versus-Host-Erkrankungen (GvHD), von Infektionen oder Rückfällen der Grunderkrankung – eingeschränkt wird. Daher ist es wichtig diejenigen Patient:Innen zu identifizieren, die zum einen aus individuellen Patientenparametern wie Allgemeinzustand, Vorerkrankungen und tumorbiologischen Gesichtspunkten für eine allo-HSZT als einzig kurativen Ansatz qualifizieren und davon profitieren können.

Neben der Auswahl geeigneter Patient:innen spielt die Modulation transplantationsspezifischer Faktoren eine entscheidende Rolle, um Komplikationsraten zu verringern und das Therapieergebnis zu optimieren. Dazu gehören unter anderem die maßgeschneiderte Spenderauswahl, die Anpassung der Konditionierungsintensität sowie der Einsatz neuer Strategien zur Prävention von GvHD und Infektionen. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Posttransplantationsansätze wie die Gabe von Erhaltungstherapien, sowie die Gabe von Spenderlymphozyten (Donorlymphozytengabe; DLI) ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Prognose haben können.

Die vorliegende Arbeit widmet sich den zentralen Herausforderungen der allo-HSZT, insbesondere der Anpassung und Modulation von krankheits- und transplantationsspezifischen Faktoren, um Komplikationen zu reduzieren und die Therapieergebnisse zu verbessern. Im Fokus stehen hierbei fünf zentrale Themenfelder, die wesentliche Aspekte der modernen Transplantationsmedizin umfassen:

1. **Transplantation bei Patient:innen mit besonderen Risikoprofilen:** Dazu zählen ältere Patient:innen, Personen mit aktiver oder extramedullärer Erkrankung sowie solche mit aggressivem Krankheitsverlauf.
2. **Personalisierte Indikationsstellung:** Die Integration molekularbiologischer Parameter, wie zum Beispiel „measurable residual disease“ (MRD), zur präziseren Selektion und Therapieplanung.
3. **Optimierung der transplantationsspezifischen Faktoren:** Die maßgeschneiderte Auswahl von Spendern, Konditionierungsschemata und GvHD-Prophylaxe zur Minimierung von Komplikationen.
4. **Komplikationsmanagement und Rezidivprävention:** Strategien zur frühzeitigen Erkennung und Behandlung transplantationsassozierter Komplikationen sowie der Einsatz von Erhaltungstherapien zur Senkung des Rückfallrisikos.
5. **Langzeitperspektiven:** Verbesserung der Lebensqualität und des Langzeitüberlebens durch ein interdisziplinäres Management, das alle Aspekte der Posttransplantationsbetreuung berücksichtigt.

Eine besondere Herausforderung der allo-HSZT ist und bleibt die Behandlung von Patient:innen, die mit einer aktiven Erkrankung, einer extramedullären Leukämienmanifestation oder in der MRD positiven Situation transplantiert werden. Auch ältere Patient:innen, sowie solche mit einem refraktären oder rezidivierten Krankheitsverlauf stellen eine vulnerablere Patientengruppe dar, die eine besonders sorgfältige Anpassung der Therapie erfordert. Ziel dieser Arbeit ist es, durch eine gezielte Modifikation dieser und anderer krankheits- und transplantationsspezifischer Faktoren das Verfahren der allo-HSZT weiter zu personalisieren und die Therapieergebnisse merkbar zu verbessern.

Ergebnisse

1. Personalisierte Indikationsstellung

Die messbare Resterkrankung (MRD) ist ein wichtiger Parameter bei der Indikationsstellung zur allo-HSZT bei Patient:innen mit AML. Sie dient sowohl der Beurteilung des Therapieansprechens als auch der Risikostratifizierung im Behandlungsverlauf. Ein wesentlicher Vorteil des MRD-Monitorings liegt in der frühzeitigen Erkennung eines drohenden Rezidivs, wodurch gezielte therapeutische Maßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden können (Craddock, 2022).

Während dieses Konzept bei der akuten promyelozytären Leukämie (APL) bereits etabliert ist, gewinnt es zunehmend auch für andere molekulare Subgruppen der AML an Bedeutung. Dennoch fehlen bislang einheitliche klinische Leitlinien, die den Umgang mit MRD-Daten standardisieren. Eine der größten Herausforderungen bleibt die biologische Heterogenität der AML, sowie die fehlende Standardisierung und Harmonisierung der MRD-Methodik, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse und die Ableitung therapeutischer Konsequenzen erschwert.

Ähnlich wie bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und der chronischen myeloischen Leukämie (CML) deuten Studien darauf hin, dass eine MRD Positivität vor einer allo-HSZT mit einem erhöhten Risiko für Rezidive und Mortalität verbunden ist (Beldjord et al., 2014; Cross et al., 2023). Allerdings erfassen die bisherigen Untersuchungen meist alle AML-Subtypen gemäß WHO-Klassifikation, während eine standardisierte und hochsensitive MRD Diagnostik bislang fehlt (Buckley et al., 2017; Craddock et al., 2020; Dillon et al., 2023; Dillon et al., 2020).

Teilprojekt 1: Die allogene Blutstammzelltransplantation in der MRD Situation bei Patient:Innen mit NPM1 positiver AML

Pre-Transplant MRD Does Not Seem To Impact Survival in NPM1-Mutated AML Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation.

Fraccaroli A, Jurinovic V, Hirschbühl K, Stauffer E, Koch K, Breitkopf S, Haebe S, Drolle H, Rothenberg-Thurley M, Dufour A, Metzeler KH, Spiekermann K, Henrich M, Hausmann A, Verbeek M, Schmid C, Herold T and Tischer J. Blood Adv. 2025 Feb 4:bloodadvances.2024014767. doi: 10.1182

Zur Untersuchung der Fragestellung, welchen Einfluss der MRD Status prä-allo-HSZT auf das Outcome nach Transplantation hat, fokussierten wir uns im Zuge dieses wissenschaftlichen

Projektes auf die MRD Bestimmung mittels quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (q-RT-PCR) bei einer biologisch distinkten Entität innerhalb der WHO Klassifikation: der **AML mit Nachweis einer Nucleophosmin 1 (NPM1) Mutation.**

Die *NPM1* Mutation ist eine Mutation, die mittels q-RT-PCR hochsensitiv detektiert und quantifiziert werden kann. Sie ist häufig und kann bei ca. 30-35% aller AMLs detektiert werden. Zudem gilt sie als AML spezifische Mutation, die stabil im Rezidiv bleibt und keine Assoziation zur klonalen Hämatopoiese aufweist. Zusammenfassend bietet sich aus eben genannten Gründen *NPM1* als sehr gut geeigneter MRD Marker an (Ivey et al., 2016).

Im Rahmen einer multizentrischen, retrospektiven Analyse konnten wir insgesamt 172 Patient:innen identifizieren, welche bei *NPM1* positiven AML zwischen 2011 – 2022 erstmalig allogen transplantiert wurden. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob die Präsenz von *NPM1^{mut}-MRD* im Knochenmark (KM), nachgewiesen mittels einer RT-qPCR vor Transplantation (Sensitivität von 10^{-5}), das Outcome einer allo-HSZT beeinflusst (Papadaki et al., 2009).

Für die Analyse wurden die Patient:innen, je nach Remissionsstatus in drei Gruppen unterteilt: (1) Patient:innen mit aktiver Erkrankung, (2) Patient:innen in CR molekular positiv, (3) Patient:innen in CR molekular neg. (Abbildung 2). Während sich die Anzahl der Chemotherapiezyklen vor der allo-HSZT nicht signifikant unterschied, hatten Patient:innen, die mit aktiver Erkrankung transplantiert wurden, seltener eine *FLT3*-Inhibition vor Transplantation erhalten. Die Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) war das vorherrschende Regime (146 Patient:innen), wobei eine sequenzielle Konditionierung bei Patient:innen mit aktiver Erkrankung signifikant häufiger angewendet wurde ($p<0,001$).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen wurde Abbildung 2 entfernt. Es wird auf Figure 1 der folgende Originalpublikationen verwiesen:

FRACCAROLI A, JURINOVIC V, HIRSCHBÜHL K, STAUFFER E, KOCH K, BREITKOPF S, HAEBE S, DROLLE H, ROTHENBERG-THURLEY M, DUFOUR A, METZELER KH, SPIEKERMANN K, HENTRICH M, HAUSMANN A, VERBEEK M, SCHMID C, HEROLD T, TISCHER J. Pre-Transplant MRD Does Not Seem to Impact Survival in NPM1-Mutated AML Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation

Blood Adv. 2025 Feb 4:bloodadvances.2024014767. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014767.

Abbildung 2: Flussdiagramm zu den Patient:innencharakteristika hinsichtlich MRD Status.

Wie erwartet, zeigten Patient:innen, welche mit aktiver Erkrankung transplantiert worden sind, ein deutlich schlechteres Outcome. Es konnte aber kein signifikanter Unterschied in der leukämiefreien Überlebenszeit (LFS) und dem Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Prätransplantations MRD Status bei Patient:innen in CR beobachtet (3-Jahres-LFS: CR MRD+ 60 % vs. CR MRD- 74 %, HR 1,5, p=0,28; 3-Jahres-OS: CR MRD+ 68 % vs. CR MRD- 78 %, HR 1,42, p=0,39) (Abbildung 3).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen wurde Abbildung 3 entfernt. Es wird auf Figure 2 der folgende Originalpublikationen verwiesen:

FRACCAROLI A, JURINOVIC V, HIRSCHBÜHL K, STAUFFER E, KOCH K, BREITKOPF S, HAEBE S, DROLLE H, ROTHENBERG-THURLEY M, DUFOUR A, METZELER KH, SPIEKERMANN K, HENTRICH M, HAUSMANN A, VERBEEK M, SCHMID C, HEROLD T, TISCHER J. Pre-Transplant MRD Does Not Seem to Impact Survival in NPM1-Mutated AML Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation

Blood Adv. 2025 Feb 4:bloodadvances.2024014767. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014767.

Abbildung 3: Einfluss des Remissionsstatus vor allo-HSZT bei NPM1 pos. AML auf das klinische Outcome. Kaplan-Meier-Kurven für (A) das Gesamtüberleben (OS) und (B) das leukämiefreie Überleben (LFS). Kumulative Inzidenzen (Cis) für (C) die nicht-rezidivbedingte Mortalität (NRM) und (D) das Rezidivrisiko.

Wir untersuchten zudem die MRD Dynamik vor allo-HSZT und ihren möglichen Einfluss auf das Outcome. Hierbei unterschied sich das Überleben nicht in Abhängigkeit von MRD Abfall und MRD Anstieg im Sinne eines molekularen Rezidivs ($p=0,8$).

Während molekulare Risikofaktoren (HR 4,69, $p=0,003$) und eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung (HR 2,83/3,59, $p=0,005/0,001$) mit einer ungünstigen Prognose assoziiert waren, verbesserte die Erhaltungstherapie nach Transplantation das Outcome (HR 0,48, $p=0,06$).

Hinsichtlich des MRD Verlaufs nach allo-HSZT zeigte sich bezogen auf diejenigen Patient:innen, welche in einer hämatologischen CR molekular positiv in die allo-HSZT gestartet sind, eine kumulative Rate der KM-MRD Negativität von 65% an Tag 30. Diese stieg bis Tag +100 auf 73% an, wobei FLT3-ITD und das ELN-Risikoprofil einen signifikanten Einfluss auf die MRD Konversion an Tag +30 hatten. Weder die Konditionierungsintensität, noch die Konditionierungsmodalität oder der Spendertyp zeigten hierbei einen signifikanten Einfluss auf die Konversionsrate an Tag +30.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass bei Patient:innen mit *NPM1^{mut}*-AML die MRD Positivität zum Zeitpunkt der Transplantation, gemessen mittels q-RT-PCR, anders als bei Flow basierte MRD Messung, keinen wesentlichen Einfluss auf die Posttransplantationsergebnisse hat.

2. Optimierung transplantationsspezifischer Faktoren

Der allo-HSZT voraus geht die Konditionierungstherapie, die aus Chemotherapie und/oder Bestrahlung (Ganzkörperbestrahlung) und ggf. Antikörperbehandlung (z.B. ATG) besteht. Ihre Zusammensetzung ist abhängig von der Grunderkrankung, Alter und Allgemeinzustand des Patient:innen mit dem Ziel: (1) Induktion einer Immunsuppression bei Empfänger:innen, um das Engraftment zu sichern und eine primäre Abstoßung zu verhindern und (2) eine antineoplastische Wirksamkeit zu vermitteln (Abbildung 4A). Das Knochenmark- oder das periphere Blutstammzelltransplantat wird intravenös über einen zentralen Venenkatheter infundiert und eine zusätzliche GvHD Prophylaxe mit z.B. einem Calcineurininhibitor wie Cyclosporin A oder Tacrolimus und Methotrexat oder Mycophenolat mofetil und ggf. Post-Transplantations-Cyclophosphamid (PTCy) eingeleitet.

Die allo-HSZT ist mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität verbunden. In der Prä-Transplantationsphase werden die Komplikationen bestimmt durch die toxische Wirkung der Konditionierungstherapie, mit Chemotherapie-/Radiotherapie spezifischen Nebenwirkungen, bis hin zum Organversagen. Daher werden Konditionierungsschemata grundsätzlich in Intensität (Abbildung 4A) und medikamentöser Zusammensetzung dem patientenindividuellen Risiko angepasst (Abbildung 4B).

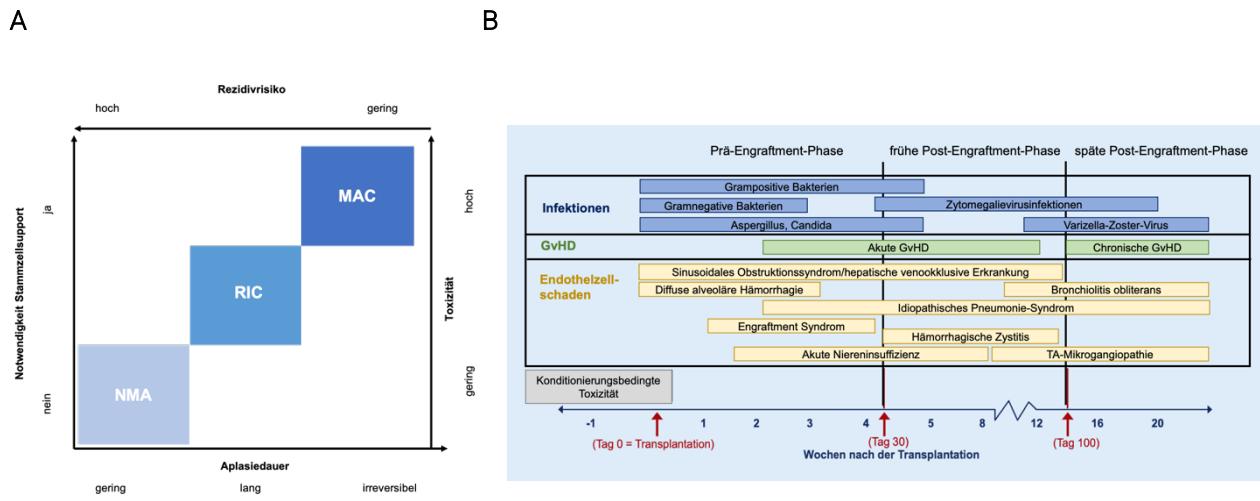


Abbildung 4: Intensität der Konditionierungsregime (A). NMA, nicht myeloablativ Konditionierung; RIC, Konditionierung mit reduzierter Intensität; MAC, myeloablative Konditionierung. **Komplikationen der allo-HSCT im zeitlichen Verlauf (B) aus (Stecher et al., 2021).** GvHD, Graft-versus-Host Disease.

Teilprojekt 2: Treosulfan-basierte Konditionierung in der HLA-haploidentischen Transplantationssituation bei älteren Patienten:innen mit Hochrisikoerkrankung
 Treosulfan- versus melphalan-based reduced intensity conditioning in HLA–haploidentical transplantation for patients ≥50 years with advanced MDS/AML.

Fraccaroli A, Stauffer E, Haebe S, Prevalsek D, Weiss L, Dorman K, Drolle H, von Bergwelt-Baildon M, Stemmler HJ, Herold T and Tischer J

Standard-Konditionierungsregime vor einer allo-HSCT sind oft mit einem hohen Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden – insbesondere bei älteren Patient:innen mit Hochrisiko-MDS (HR-MDS) oder AML (Ringdén et al., 1993; Todisco et al., 2013). In den letzten Jahren lag der Fokus der Forschung verstärkt darauf, diese Regime so zu optimieren, dass ihre Toxizität bei gleicher Wirksamkeit reduziert wird. Hierbei gewann in den letzten Jahren das Alkylans Treosulfan an Bedeutung.

Neueste Daten einer großen randomisierten Phase-III-Studie belegen, dass eine Konditionierung mit Fludarabin und Treosulfan (FluTreo) gegenüber dem herkömmlichen Fludarabin und Busulfan-Regime (FluBu) bei älteren Patient:innen mit MDS/AML in Remission in der HLA-gematchten HSCT überlegen ist (Beelen et al., 2022; Beelen et al., 2020). Diese Ergebnisse wurden durch zahlreiche Registerstudien bestätigt (Casper et al., 2012; Ruutu et al., 2011; Sheth et al., 2019).

Trotz dieser Fortschritte liegen bisher nur begrenzte Daten zur Anwendung von Treosulfan-basierten Konditionierungsregimen im unmanipulierten HLA-haploidentischen Transplantations-Setting bei Patient:innen mit Hochrisiko-AML/MDS vor.

Ziel dieses Teilprojektes war es, die optimale Konditionierungsstrategie für ältere Patient:innen (≥ 50 Jahre) mit Hochrisiko AML/MDS zu ermitteln, die ein HLA-haploidentisches Transplantationsverfahren durchlaufen. Hierfür wurden ein Treosulfan-basiertes Regime (FC-Treo) und ein Melphalan-basiertes Regime (FC-Mel) im Rahmen einer „matched-pair“ Analyse hinsichtlich Durchführbarkeit, Verträglichkeit, Toxizität und Krankheitskontrolle untersucht. Ziel war es, das verträglichste und zugleich effektivste Regime zu identifizieren.

An unserem Zentrum wurden alle Patient:innen ≥ 50 Jahre, mit (1) Hochrisiko AML, definiert als primär refraktäre oder rezidivierte AML, sekundäre AML oder AML mit genetischen Aberrationen, die gemäß ELN 2017 (Dohner et al., 2017) als ungünstig klassifiziert wurden, (B) Hochrisiko-MDS (HR-MDS) mit einem IPSS-R-Score (Greenberg et al., 2012) $> 4,5$, (C) Durchführung einer ersten HLA-haploidentischen Stammzelltransplantation im Zeitraum von 2009 bis 2021, und (D) Konditionierung mit entweder Treosulfan (30 g/m^2) oder Melphalan (110 mg/m^2), eingeschlossen. Anhand dieser Kriterien konnten 80 Patient:innen identifiziert werden, die in eine matched-pair Analyse eingebbracht wurden. Dabei wurden die folgenden Matching Kriterien angewendet: (1) hämatologischer Remissionsstatus ($\geq 5\%$ Blasten, ja oder nein) zu Beginn der Konditionierung, (2) Indikation für die Transplantation (Rezidiv, refraktäre Erkrankung, Hochrisiko-Genetik in erster CR zu Beginn der Konditionierung), (3) hämatopoetischer Zelltransplantations-spezifischer Komorbiditätsindex (HCT-CI), und (4) Alter ($+/- 5$ Jahre) (Abbildung 5).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen wurde Abbildung 5 entfernt. Es wird auf Figure 1 der folgende Originalpublikationen verwiesen:

FRACCAROLI A, STAUFFER E, HAEBE S, PREVALSEK D, WEISS L, DORMAN K, DROLLE H, VON BERGWELT-BAILDON M, STEMMER HJ, HEROLD T, TISCHER J. Treosulfan-Versus Melphalan-Based Reduced Intensity Conditioning in HLA-Haploidential Transplantation for Patients ≥ 50 Years with Advanced MDS/AML

Cancers (Basel). 2024 Aug 16;16(16):2859.

Abbildung 5: Consort-Flussdiagramm.

Insgesamt konnten 21 Patient:innen-Paare identifiziert werden. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,3 Jahren (5 Monate – 12,3 Jahre) betrug das geschätzte 2-Jahres-OS für die gesamte Kohorte 66 % (95 % CI: 53–82). Ebenso lag das 2-Jahres LFS bei 66 % (95 % CI: 53–82), wobei mehr als die Hälfte der Patient:innen, unabhängig vom verwendeten Konditionierungsregime, eine dauerhafte Remission erreichten (OS: FC-TreO: 2 Jahre 66 % (95 % CI: 0,49–0,90), FC-Mel: 2 Jahre 66 % (95 % CI: 0,49–0,90), HR 1,13, p = 0,8; LFS: FC-TreO: 1 Jahr 66 % (95 % CI: 0,48–0,90), FC-Mel: 1 Jahr 66 % (95 % CI: 0,49–0,90), HR 1,35, p = 0,57, siehe Abbildung 6). Allerdings zeigte sich zwischen den beiden Kohorten ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der transplantationsbedingten Mortalität (NRM, p = 0,05) und der Rezidivinzidenz (p = 0,006) (Abbildung 6). Die 2-Jahres-Kumulativinzidenz (CI) der NRM lag bei 33 % für Patient:innen, die mit FC-Mel behandelt wurden, und bei 10 % bei denjenigen, die FC-TreO erhielten. Ursachen der transplantationsbedingten Mortalität umfassten Infektionen bei fünf Patient:innen (FC-Mel), Organtoxizität bei zwei Patient:innen (FC-Mel) und einer Patient:in (FC-TreO) sowie GvHD bei jeweils einer Patient:in in beiden Kohorten. Die Zeit bis zum Engraftment sowie die Inzidenzen von akuter und chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) unterschieden sich nicht signifikant.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen wurde Abbildung 6 entfernt. Es wird auf Figure 2 der folgende Originalpublikationen verwiesen:

FRACCAROLI A, STAUFFER E, HAEBE S, PREVALSEK D, WEISS L, DORMAN K, DROLLE H, VON BERGWELT-BAILDON M, STEMMER HJ, HEROLD T, TISCHER J. Treosulfan-Versus Melphalan-Based Reduced Intensity Conditioning in HLA-Haploididential Transplantation for Patients ≥ 50 Years with Advanced MDS/AML

Cancers (Basel). 2024 Aug 16;16(16):2859.

Abbildung 6: Vergleich der Transplantationsergebnisse nach FC-Melphalan und FC-Treosulfan Konditionierungsregime vor haploidentischer Transplantation. (A) Gesamtüberleben. (B) Leukämiefreies Überleben. (C) kumulative Inzidenz der Non-Relapse Mortality. (D) Kumulative Inzidenz des Rezidivs.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die HLA-haploidentische Transplantation mit FC-Treosulfan in Kombination mit PTcY eine sichere und wirksame Therapieoption für Patient:innen ab 50 Jahren mit HR-MDS/AML darstellt – insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Das erneut bestätigte günstige extramedulläre Toxizitätsprofil von Treosulfan eröffnet darüber hinaus die Möglichkeit einer Dosisescalation, um die antileukämische Wirksamkeit weiter zu optimieren.

Teilprojekt 3 und 4: Sequenzielle Konditionierung bei älteren Patient:innen mit aktiver Erkrankung vor haploidenter Transplantation

Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS. Am J Hematol. 2018 Dec;93(12):1524-1531.

Fraccaroli A, Prevalsek D, Fritsch S, Haebe S, Bücklein V, Schulz C, Hubmann M, Stemmler HJ, Ledderose G, Hausmann A, Schmid C, Tischer J.

Comparable outcome after haploidentical and HLA-matched allogeneic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia following sequential conditioning-a matched pair analysis. Ann Hematol. 2019 Mar;98(3):753-762.

Doppelhammer M*, Fraccaroli A*, Prevalsek D, Bücklein V, Häbe S, Schulz C, Hubmann M, Hausmann A, Claus R, Rank A, Schmid C, Tischer J. *contributed equally.

Die allo-HSZT ist die einzige kurative Therapieoption für Hochrisiko AML und MDS Patient:innen (de Witte et al., 2017; Duval et al., 2010). Der Behandlungserfolg wird jedoch oft durch eine begrenzte Spenderverfügbarkeit, insbesondere bei aktiver Erkrankung, eingeschränkt (Koh et al., 2011; Ravandi et al., 2010).

Bereits vor zwanzig Jahren entwickelte unsere Münchener Arbeitsgruppe am LMU Klinikum ein innovatives Therapiekonzept für Patient:innen mit Hochrisiko-AML/MDS oder refraktärer AML, die eine HLA-kompatible Transplantation von verwandten oder unverwandten Spendern erhalten sollten (Schmid et al., 2006).

Das Konzept basiert auf einer sequenziellen Therapie, bei der eine intensive zytoreduktive Chemotherapie unmittelbar vor einer reduzierten, intensitätsmodulierten Konditionierung (RIC)

verabreicht wird. Ziel ist es dabei, durch die Chemotherapie die Krankheitskontrolle zu verbessern und gleichzeitig mehr Zeit für die Entwicklung eines GvL-Effekts zu schaffen. Zusätzlich ist der Einsatz von Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) vorgesehen, um den GvL-Effekt weiter zu verstärken (Abbildung 7). Diese Strategie hat bei Patient:innen mit Hochrisiko AML/MDS zu einem langfristigen Überleben geführt (Ringden et al., 2016; Schmid et al., 2006).

Vor einigen Jahren haben wir begonnen, das Konzept der sequentiellen Therapie in die HLA-haploidentische Transplantation mit PTCy-basierter GvHD Prophylaxe bei Patient:innen mit myeloischen und lymphatischen Hochrisiko-Neoplasien zu integrieren (Tischer et al., 2013; Zoellner et al., 2015). Lange Zeit lagen nur wenige Daten zu dem Ansatz der sequentiellen Therapie in der HLA-haploidentische Transplantation vor (Devillier et al., 2016; Dulery et al., 2018).

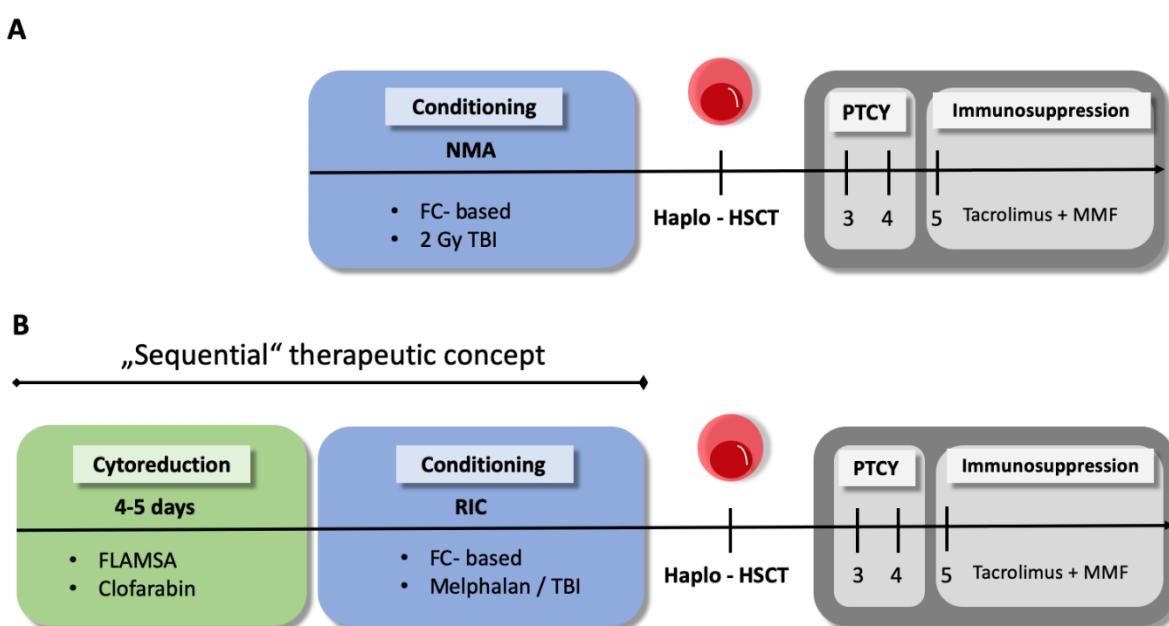


Abbildung 7: Das sequenzielle Therapiekonzept (B) wird bei Hochrisikoerkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation eingesetzt, um die Krankheitskontrolle besser gewährleisten zu können. Die Unterschiede zur Standardkonditionierung (A) sind – in grün – hinterlegt: Es beinhaltet eine Zytoreduktion mittels FLAMSA oder Clofarabin, eine Konditionierung in reduzierter Intensität, sowie die prophylaktische Spenderlymphozytentengabe (DLI) nach Beendigung der Immunsuppression bei Abwesenheit von GvHD (Graft-versus-Host-Erkrankung).

Wir analysierten den klinischen Verlauf von 33 Patient:innen, welche bei AML/MDS mit aktiver Erkrankung HLA-haploidentisch transplantiert wurden (AML n=30; MDS n=3; medianes Alter 58

Jahre, Spanne 32–71). Die sequenzielle Therapie bestand aus einer zytoreduktiven Chemotherapie (FLAMSA n=21; Clofarabin n=12), die kurz vor einer RIC für eine nicht T-Zell depletierte HLA-haploidentische HSZT mit PTCy als GvHD Prophylaxe verabreicht wurde. Eine Transplantatabstoßung wurde nicht beobachtet. Eine vollständige Remission bis Tag +30 wurde bei 97 % der Patient:innen erreicht. Die kumulative Inzidenz (CI) einer akuten GvHD Grad II-IV betrug 24 % (kein Grad IV), die CI für eine chronische GvHD lag bei 23 %. Die NRM lag nach 1 und 3 Jahren bei jeweils 15 %. Schwere therapiebedingte Toxizitäten (Grad III-IV) traten bei 58 % auf, und betrafen vor allem im Gastrointestinaltrakt (Mukositis 15 %, Diarrhoe 48 %, vorübergehende Transaminasenerhöhung 18 %). Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls lag nach 1 und 3 Jahren bei 28 % bzw. 35 %. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten betrugen das geschätzte OS nach 1 und 3 Jahren 56 % bzw. 48 %, und das DFS lag bei 49 % bzw. 40 %. Nach 3 Jahren betrug das GvHD- und rezidivfreie Überleben (GRFS) 24 %, während das chronische GvHD- und rezidivfreie Überleben (CRFS) 29 % betrug (Abbildung 8).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen wurde Abbildung 8 entfernt. Es wird auf Figure 1 der folgende Originalpublikationen verwiesen:

FRACCAROLI A, PREVALSEK D, FRITSCH S, HAEBE S, BÜCKLEIN V, SCHULZ C, HUBMANN M, STEMMER HJ, LEDDEROSE G, HAUSMANN A, SCHMID C, TISCHER J. Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS.

Am J Hematol. 2018 Dec;93(12):1524-1531

Abbildung 8: Outcome bei sequentieller HLA-haploidentischer Transplantation bei Höchstrisiko AML Patient:innen mit aktiver Erkrankung.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die sequenzielle HLA-haploidentische HSZT eine effektive Salvage-Therapie darstellt, die eine hohe antileukämische Aktivität, gute Verträglichkeit und akzeptable Toxizität bei Patient:innen mit fortgeschrittener AML/MDS Erkrankung bietet.

Zur weiteren Evaluation der sequentiellen Konditionierung im Rahmen der HLA-haploidentischen HSZT führten wir in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Augsburg eine retrospektive Matched-Pair-Analyse durch. Dabei wurden transplantationsspezifische

Ergebnisse einer sequentiellen Konditionierung vor HLA-gematchter im Vergleich zur HLA-haploidentischen HSZT untersucht.

Von insgesamt 200 Patient:innen konnten 39 Paare identifiziert werden, die hinsichtlich Alter ($p = 0,9$), Krankheitsstatus ($p = 1,0$) und genetischer Subgruppe ($p = 1,0$) gematcht waren. Die gematchte Kohorte umfasste 12 Geschwister- und 27 Fremdspendertransplantationen. Das mediane Alter der Patient:innen betrug 57 Jahre (Spanne: 24–70 Jahre). Zum Zeitpunkt der Konditionierung befanden sich 20 % in CR, 18 % wiesen eine refraktäre, 52 % eine rezidierte und 10 % eine bislang unbehandelte Erkrankung auf. Die genetische Risikoeinstufung verteilte sich wie folgt: günstig (16 %), intermediär I (51 %), intermediär II (12 %) und ungünstig (21 %).

Die HLA-kompatiblen Transplantationen wurden einheitlich nach dem FLAMSA-RIC-Protokoll durchgeführt. In der HLA-haploidentischen HSZT PTCy-Gruppe erhielten 34 Patient:innen (87 %) vor Einleitung der RIC eine zytoreduktive Chemotherapie mit FLAMSA ($n = 16$) oder Clofarabin ($n = 18$). Die mediane Nachbeobachtungszeit bei den Überlebenden betrug 33 Monate. Die CR am Tag +30 lag bei 95 %, wobei 4 Patient:innen entweder eine refraktäre Erkrankung entwickelten oder früh verstarben (jeweils $n=2$). Die OS der gesamten Kohorte lag bei 74 % nach einem Jahr und 53,9 % nach drei Jahren nach der Transplantation. Die entsprechenden 1- und 3- Jahres LFS betrugen 63,5 % und 46,6 %.

Die mediane Zeit bis zum Engraftment betrug 18,0 Tage nach HLA-kompatibler allo-HSZT und 17,5 Tage nach HLA-haploidentischen HSZT ($p=0,8$). Bezuglich des Outcomes ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: Das OS nach 1 und 3 Jahren lag bei 78,5 % bzw. 54,5 % nach HLA-kompatibler allo-HSZT und bei 61,5 % bzw. 55,2 % nach HLA-haploidentischer HSZT/PTCy ($p=0,71$, siehe Abbildung 9). Das LFS nach einem und drei Jahren betrug 76,2 % bzw. 42,6 % in der HLA-kompatiblen Gruppe und 56,4 % bzw. 50,8 % in der HLA-haploidentischen Gruppe ($p=0,99$).

Patient:innen nach HLA-haploidentischer HSZT zeigten eine höhere Inzidenz von akuter GvHD \geq Grad II (46 % vs. 18 %, $p=0,014$) sowie einen Trend zu einer diskret höheren NRM innerhalb eines Jahres (18 % vs. 5 %, $p=0,08$). Die 1-Jahres-Rezidivrate war zwischen den Gruppen vergleichbar (23 % nach HLA-haploidentische HSZT/PTCy vs. 26 % nach HLA-kompatibler allo-HSZT, $p=0,5$). In beiden Kohorten stellte das ein Rezidiv die häufigste Todesursache dar, während GvHD und Infektionen die Hauptursachen für die transplantsbedingte Mortalität waren (keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen) (Abbildung 9).

Die allo-HSZT nach sequenzieller Konditionierung kann bei Hochrisiko-AML/MDS Erkrankungen ausgezeichnete Ergebnisse erzielen. In unserer Studie waren die Ergebnisse nach HLA-haploidentischer HSZT vergleichbar mit denen nach einer HLA-kompatiblen allo-HSZT. Daher

kann die haplo-HSCT mit PTCy nach sequenzieller Konditionierung als sinnvolle Behandlungsoption für Patient:innen mit Hochrisiko-AML/MDS angesehen werden.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen wurde Abbildung 9 entfernt. Es wird auf Figure 1 der folgende Originalpublikationen verwiesen:

DOPPELHAMMER M*, **FRACCAROLI A***, PREVALSEK D, BÜCKLEIN V, HÄBE S, SCHULZ C, HUBMANN M, HAUSMANN A, CLAUS R, RANK A, SCHMID C, TISCHER J.

Comparable outcome after haploidentical and HLA-matched allogeneic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia following sequential conditioning-a matched pair analysis.

Ann Hematol. 2019 Mar;98(3):753-762

Abbildung 9: Outcome bei sequentieller Therapie abhängig von Spenderplatform.

3. Transplantation bei Patient:innen mit besonderen Risikoprofilen

Eine besondere Therapieherausforderung stellen Patient:Innen mit extramedullärer AML (emAML) dar, bei denen die malignen myeloischen Zellen außerhalb des Knochenmarks, in anderen Geweben oder Organen, auftreten. Mit einer Inzidenz von 2-9% handelt es sich um eine sehr seltene Manifestation einer Leukämie, die besonders schwierig zu behandeln ist. Chemotherapieregime analog der AML Behandlung, Bestrahlung, sowie die allo-HSZT sind effektive Therapieansätze mit der Intention zur Kuration. In der Indikationsstellung zur allo-HSZT variieren die Empfehlungen der Fachgesellschaften aber.

Eines unserer Projekte widmete sich den Patient:Innen mit emAML und der Effektivität der sequentiellen Konditionierung mit FLAMSA zur Vorbereitung auf die allo-HSZT (Schmid et al., 2005).

Teilprojekt 5: Sequenzielle Konditionierung bei Patient:innen mit Extramedullärer AML

Impact of extramedullary disease in AML patients undergoing sequential RIC for HLA-matched transplantation: occurrence, risk factors, relapse patterns, and outcome. Ann Hematol. 2023 Aug;102(8):2213-2223.

Fraccaroli A, Vogt D, Rothmayer M, Spiekermann K, Pastore F, Tischer J.

Zwischen 2006 und 2010 wurden an unserem Zentrum 144 erwachsene Patient:innen mit AML nach einer sequentiellen Konditionierung gemäß dem FLAMSA-RIC-Protokoll HLA-kompatibel allogen blutstammzelltransplantiert – entweder von Familien- oder unverwandten Fremdspendern. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 49 Jahren (Spanne: 18–71 Jahre), 49 % der Patient:innen waren weiblich. Ein guter Allgemeinzustand zeigte sich bei 85 % der Patient:innen mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die zugrunde liegende AML war in 70 % der Fälle de novo, in 19 % sekundär (sAML) und in 10 % therapieassoziiert (tAML). Die Mehrheit der Patient:innen wies ein intermediäres (68 %) oder ungünstiges (24 %) zytogenetisches Risikoprofil auf; bei 52 % wurde eine zytogenetisch normale AML diagnostiziert. Insgesamt wurden 51 % der Transplantationen bei Patient:innen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung durchgeführt.

Insgesamt bestand bei 26 Patient:innen zum Zeitpunkt der allo-HSZT eine emAML, 10 davon wiesen diese bereits bei Erstdiagnose auf, 16 entwickelten diese erst im Zuge eines Rezidivs oder refraktärer Erkrankung.

Im Vergleich zwischen den Patientengruppen mit und ohne em Befall zeigte sich bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,6 Jahren (95% CI: 10,9–12,3 Jahre) eine gleiche Effektivität der FLAMSA basierten Konditionierung in der allo-HSZT. Das Vorliegen einer emAML vor der allo-HSZT hatte keinen Einfluss auf das OS im Vergleich zur Gruppe ohne emAML (medianes OS 3,8 Jahre [95 % CI: nicht angegeben] vs. 4,8 Jahre [95 % CI: 0,0–9,9 Jahre]; 3-Jahres-OS 58 % vs. 57 %). Das mediane LFS wurde nicht erreicht, und es konnte kein statistischer Unterschied zwischen Patient:innen mit EMD zum Zeitpunkt der allo-HSZT und solchen ohne EMD festgestellt werden. Das 3-Jahres-LFS betrug 76 % bzw. 75 %.

Die Gesamtrezidivrate betrug 25 % (n = 36/144), wobei 15 % (n = 21/144) aller Patient:innen ein isoliertes Knochenmarkrezidiv entwickelten und 10 % (n = 15/144) ein emAML-Rezidiv mit oder ohne gleichzeitiges Knochenmarkrezidiv aufwiesen. Die Manifestation eines extramedullären Rezidivs nach der allo-HSZT unterschied sich bezüglich Lokalisation und Ausdehnung im

Vergleich zum em-Befall vor der allo-HSZT, so trat dieser nach der Transplantation häufig an mehreren Lokalisationen auf und zeigte sich überwiegend als solide Tumormasse (Abbildung 10).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen wurde Abbildung 10 entfernt. Es wird auf Figure 2 der folgende Originalpublikationen verwiesen:

FRACCAROLI A, VOGT D, ROTHMAYER M, SPIEKERMANN K, PASTORE F, TISCHER J. Impact of extramedullary disease in AML patients undergoing sequential RIC for HLA-matched transplantation: occurrence, risk factors, relapse patterns, and outcome

Ann Hematol. 2023 Aug;102(8):2213-2223

Abbildung 10: Organbeteiligung bei extramedullärer AML. (A) Extramedulläre Manifestationen bei 26 Patient:innen mit EMD vor der allo-HSZT. (B) Extramedulläre Manifestationen bei 15 Patient:innen mit EM ± KM-Rezidiv nach allo-HSZT. Grüne Kästchen kennzeichnen Manifestationen vor der allo-HSZT. Lila Quadrate stellen Rezidivmanifestationen dar. Unterstrichene Patient:innen hatten bereits bei Erstdiagnose eine extramedulläre AML ($n = 10$).

Als Risikofaktoren für das Rezidiv nach allo-HSZT konnten wir ein jüngeres Alter und eine höhere Anzahl an Vortherapien im Rahmen der Initialbehandlung identifiziert. Protektiv hinsichtlich eines Rezidivs war die Entwicklung einer chronischen GvHD.

Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass das Vorliegen von EMD vor einer allo-HSZT keinen Einfluss auf die Ergebnisse nach einer sequentiellen FLAMSA-RIC Transplantation hat, was die Wirksamkeit dieser Strategie als kurative Behandlungsoption auch für Patient:innen mit emAML unterstreicht. Zudem zeigte sich, dass EMD in diesem Setting nach der Transplantation sich biologisch anders ausdehnt und verhält als vor der Transplantation.

4. Rezidiv- und Komplikationsmanagement

Die allo-HSZT stellt eine kurative Therapieoption für eine Vielzahl von hämatologischen Neoplasien dar. Allerdings bleibt das Rezidiv weiterhin die häufigste Ursache für das Scheitern der Therapie und ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die Rezidivsituation nach Transplantation stellt eine komplexe therapeutische Herausforderung dar, in der sowohl die Krankheitsbiologie, als auch immunologische Faktoren eine Rolle spielen. Zu den Behandlungsansätzen zählen unter anderem klassische Chemotherapien und zielgerichtete Therapien, sowie die Therapie mit hypomethylierenden Substanzen auch in Kombination mit Apoptoseinduktoren. Daneben kommen weitere immunmodulatorische Strategien zum Einsatz, wie beispielsweise die Applikation von DLI (Kolb, 2008; Kolb et al., 1990).

In Kooperation mit Dr. T. Holderried aus Bonn (Zentrum für Zelltherapie und Stammzelltransplantation) und Prof. Dr. D. Wolf (Medizinische Universität Innsbruck) untersuchten wir Fragestellungen zu neuen, innovativen Ansätzen der Rezidivtherapie nach allo-HSZT, unter maximaler Ausnutzung und Manipulation des GvL Effektes durch den Einsatz von verschiedenen Immun-Checkpoint Inhibitoren. Beteiligt waren acht deutsche Transplantationszentren.

Teilprojekt 6: Checkpoint Inhibitoren im Rezidiv nach allo-HSZT

The role of checkpoint blockade after allogeneic stem cell transplantation in diseases other than Hodgkin's Lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2019 Oct;54(10):1662-1667.

Holderried TAW*, Fraccaroli A*, Schumacher M, Heine A, Brossart P, Stelljes M, Klobuch S, Kröger N, Apostolova P, Finke J, Zeiser R, Heinicke T, Bornhäuser M, von Bergwelt-Baildon M, Tischer J*, Wolf D*. *contributed equally

Der Schwerpunkt der Analyse lag primär auf der Verträglichkeit, sekundär auch auf der Wirksamkeit der Rezidivtherapie mit Einsatz von Checkpoint Inhibitoren (CI). Insgesamt wurden 21 Patient:innen identifiziert, welche aufgrund eines Rezidivs ihrer malignen hämatologischen Erkrankung (AML/MDS n=12; ALL n=2; Non-Hodgkin Lymphom n=5, Myelofibrose n=2) mit Checkpoint Inhibitoren behandelt wurden. Appliziert wurden entweder Ipilimumab (n=10), Nivolumab (n=10) oder eine Kombination von beiden in unterschiedlichen Dosisstufen (n=1), sowie in 5 Fällen zusammen mit DLI. Im Median wurde die Rezidivtherapie 136 Tage (1-1191) nach Diagnosestellung eingeleitet. In den meisten Fällen (n=17) stellte dies nicht die Erstlinientherapie dar. Die mediane Nachbeobachtungszeit der überlebenden Patient:innen betrug 337 Tage (36-894). Die Gesamtansprechrate (ORR, definiert als CR + PR) lag bei 43 % (3 CR, 6 PR). Während eine Bewertung des Ansprechens aufgrund einer NRM nicht möglich war,

zeigten 10 Patient:innen eine progressive Erkrankung und eine Patient:in eine stabile Erkrankung unter CI-Therapie. Die ORR betrug 40 % bei Patient:innen, die Nivolumab erhielten, 80 % bei Patient:innen, die Nivolumab in Kombination mit einer DLI erhielten, und 20 % bei Patient:innen, die mit Ipilimumab behandelt wurden. Das mediane OS betrug 79 Tage (11–894); Responder hatten ein medianes Überleben von 383 Tagen (50–816), während Patient:innen mit stabiler oder progressiver Erkrankung ein medianes Überleben von 52 Tagen (11–894) aufwiesen.

Allerdings zeigte sich bei 29% der Patienten:innen, dass über die Aktivierung der Spenderlymphozyten die Induktion einer mäßig-schweren GvHD angestoßen wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CI-Therapie bei rezidivierten Patient:innen nach einer allo-HSZT, insbesondere in Kombination mit DLI, wirksam ist, jedoch bei einem beträchtlichen Anteil der Patient:innen eine höhergradige GvHD auslöst. Daher sind dringend prospektive Studien oder EBMT-Register-basierte Validierungen zu unterschiedlichen Dosierungs- und Anwendungsschemata in dieser Patientengruppe erforderlich.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen wurde Abbildung 11 entfernt. Es wird auf Figure 1 der folgende Originalpublikationen verwiesen:

HOLDERRIED TAW*, **FRACCAROLI A***, SCHUMACHER M, HEINE A, BROSSART P, STELLJES M, KLOBUCH S, KRÖGER N, APOSTOLOVA P, FINKE J, ZEISER R, HEINICKE T, BORNHÄUSER M, VON BERGWELT-BAILDON M, TISCHER J*, WOLF D*. The role of checkpoint blockade after allogeneic stem cell transplantation in diseases other than Hodgkin's Lymphoma.

Bone Marrow Transplant. 2019 Oct;54(10):1662-1667.

Abbildung 11: Outcome nach Checkpointblockade. (a) Overall response rate (ORR) und GvHD Raten abhängig vom Checkpointinhibitor. (b) Überleben. (c) Swimmer Plot der 21 untersuchten Patient:innen.

Teilprojekt 7: Komplikationsmanagement

The feasibility of electromagnetic sensing aided post pyloric feeding tube placement (CORTRAK) in patients with thrombocytopenia with or without anticoagulation on the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 Jul;46(5):1183-1190

Stecher SS, Barnikel M, Drolle H, Pawlikowski A, Tischer J, Weiglein T, Alig A, Anton S, Stemmler HJ, Fraccaroli A.

Als invasive, aggressive therapeutische Maßnahme in der Behandlung von Patienten:innen mit hämatologischer Erkrankung ist die allo-HSZT mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert. Ein Teil der Patienten:innen wird aufgrund von infektiösen, immunologischen und/oder toxischen Komplikationen intensivpflichtig.

Die ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) Arbeitsgruppe für gastrointestinale Funktion empfiehlt die frühzeitige enterale Ernährung (EEN) bei kritisch kranken Patient:innen, da sie nachweislich Infektionen vorbeugen kann. Die EEN sollte so früh wie möglich in niedriger Dosis begonnen werden, es sei denn, es liegen Kontraindikationen wie unkontrollierter Schock, schwere Hypoxie, Azidose oder schwerwiegende gastrointestinale Probleme/Blutungen vor. Insbesondere bei hämatologischen Patient:innen, etwa nach allo-HSZT, wird die EEN als bevorzugte Ernährungsstrategie empfohlen. Häufig wird die rechtzeitige Einleitung jedoch durch eine bestehende Thrombozytopenie oder Mukositis erschwert, die das Risiko für ernährungsbedingte Komplikationen erhöht. Gleichzeitig gibt es die Hypothese, dass eine EEN durch die Stabilisierung der Darmmikrobiota das Risiko einer akuten GvHD verringern kann.

Die gastrale Ernährung wird als Standardmethode bevorzugt, da sie technisch einfacher und schneller umzusetzen ist. Bei erhöhtem Aspirationsrisiko kann eine postpylorische (PP) Ernährung sinnvoll sein, doch erfordert diese oft eine endoskopische Platzierung. Gerade bei Patient:innen mit Thrombozytopenie, Mukositis oder Gerinnungsstörungen birgt dies jedoch zusätzliche Risiken. Das CORTRAK-System (CEAS) bietet hier eine innovative Alternative. Mithilfe elektromagnetischer Technologie ermöglicht das CEAS eine präzise, sichere und schnelle Platzierung von Ernährungssonden, reduziert Komplikationen und minimiert den Röntgenbedarf. Studien zeigen, dass das CEAS, insbesondere bei Patient:innen mit Thrombozytopenie oder Antikoagulation, eine zuverlässige und schonende Methode darstellt.

In dieser retrospektiven Analyse wurde untersucht, wie sicher, effektiv und praktikabel der Einsatz von CEAS für die nasojejunale Ernährung bei kritisch kranken Patient:innen ist, insbesondere bei solchen mit hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen und bestehenden Gerinnungsstörungen.

Insgesamt wurden 56 mechanisch beatmete Patient:innen analysiert, von denen 24 zuvor eine allo-HSZT erhalten hatten. Bei 16 Patient:innen wurde aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) durchgeführt. Der mediane Thrombozytenwert zum Zeitpunkt der postpylorischen Sondenplatzierung lag bei 26 G/L (Bereich: 4–106 G/L). Zudem erhielten 16 Patient:innen eine therapeutische Antikoagulation (aktivierte partielle Thromboplastinzeit, 50–70 Sekunden).

Die PP-Sondenplatzierung mit Unterstützung des CORTRAK-Systems (CEAS) war bei allen Patient:innen erfolgreich. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Epistaxis, die bei 27 Patient:innen (48,2 %) auftrat und überwiegend mild ausfiel (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad 1: n = 21 [77,8 %], Grad 2: n = 6). Eine signifikante Korrelation zwischen niedrigen Thrombozytenwerten und Blutungskomplikationen wurde beobachtet ($P < 0,001$).

Durch einen erfahrenen Anwender durchgeführt, stellt das CEAS ein simples, schnell verfügbares und effektives Instrument dar, um postpylorische Ernährungssonden sicher am Krankenbett bei Patient:innen mit Thrombozytopenie zu platzieren – selbst bei vorliegender, anderweitig bedingter Koagulopathie auf der Intensivstation. Höhergradige Blutungskomplikationen traten nicht auf, auch in einer thrombozytopenen Patient:innenkohorte.

Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel der Habilitationsschrift war es, neue Erkenntnisse und Strategien zur Optimierung der allo-HSZT bei Patient:innen mit malignen hämatologischen Erkrankungen zu erarbeiten. Im Fokus stehen dabei die Untersuchung von innovativen Konditionierungskonzepten, der Einsatz moderner Spender- bzw. GvHD-Prophylaxestrategien sowie die Behandlung von Rezidiven nach allo-HSZT. Besonderes Augenmerk wird auf die Verträglichkeit und die Verbesserung der Langzeitergebnisse gelegt, insbesondere bei Hochrisikopatient:innen, älteren Patienten:innen und AML Patient:innen mit extramedullären Manifestationen sowie molekularen Rezidiven, aber auch bei kritisch kranken Patient:innen mit komplexen Begleiterkrankungen.

1. NPM1-positive AML und Rolle der MRD

In einer retrospektiven, multizentrischen Studie konnten wir erstmalig zeigen, dass bei *NPM1*-mutierter AML ein molekulares Rezidiv ohne Erreichen der MRD Negativität vor Transplantation kein Nachteil für das Überleben darstellt. Patient:innen in MRD positiver CR zeigten vergleichbare Ergebnisse wie MRD negative, jedoch deutlich bessere als Patient:innen im Rezidiv oder in CR2. Es ist die bisher größte publizierte *NPM1* Kohorte, die sich auf die MRD Messung mittels RT-qPCR konzentriert. Die Arbeit liefert eine praxisrelevante Empfehlung für die unmittelbare allo-HSZT ungeachtet des MRD Status in CR und betont den Stellenwert einer Erhaltungstherapie auf Basis der Immunogenität der *NPM1* Mutation. Geplant ist unsere Ergebnisse an einer Validierungskohorte zu bestätigen und im weiteren Verlauf die posttransplantations MRD Verläufe genauer zu untersuchen.

2. Vergleich von Treosulfan- vs. Melphalan-basierten Konditionierungen in der HLA-haploidentischen HSZT

Ein retrospektiver Vergleich von Treosulfan- und Melphalan-basierten Konditionierungen vor HLA-haploidentischer HSZT mit PT Cy ergab vergleichbare Überlebensraten, jedoch signifikant unterschiedliche Toxizitätsprofile. Treosulfan zeigte sich gut verträglich, während Melphalan häufiger schwere Komplikationen verursachte. Dies liefert wertvolle Hinweise für die individualisierte Konditionierungswahl, erstmalig im HLA-haploidentischen Transplantationssetting, insbesondere bei älteren und vulnerablen Patient:innen. In der Praxis zeigt sich zudem, dass möglicherweise die gewählte Treosulfan Dosierung von $3 \times 10 \text{ g/m}^2$ bei Patient:innen mit aktiver Erkrankung zum Zeitpunkt der allo-HSZT bei dem sicheren

Toxizitätsprofil weiter moduliert werden sollte um die antileukämische Wirksamkeit zu steigern. Geplant ist auch hier, verschiedene Dosisstufen im HLA-haploidentischen Setting weiter zu untersuchen.

3. und 4. Sequentielle Transplantationsstrategien mit alternativen Spendern

Ein weiterer Fokus lag bei der Weiterentwicklung der sequentiellen Therapiestrategie in Hinblick auf alternative Spender bei Patient:innen mit myeloischen Hochrisikoerkrankungen. Als Meilenstein konnten wir herausarbeiten, dass die Integration dieses Konzept in die HLA-haploidentische HSZT mit Einsatz von PTCy bei Patient:innen mit Hochrisiko AML/MDS und auch aktiver Erkrankung sicher und effektiv möglich ist. Das Outcome war in diesem Höchstrisiko-Patient:innenenkollektiv mit einem OS und LFS sowie einer NRM besonders ermutigend. Dies bereitete den Weg für die Hypothese, dass die sequentielle HLA-haploidentische HSZT als gleichwertig gegenüber einer sequentiellen Therapiestrategie im HLA-kompatiblen Setting zu betrachten ist. Dies konnten wir in einem weiteren Projekt bestätigen. Hier konnten wir über eine Matched-Pair Analyse zeigen, dass vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können. Somit eine weitere Bestätigung der HLA-haploidentischen Transplantation mit PTCy als kurative Option, die auch im Kontext des sequentiellen Therapiekonzepts als wertvolle Therapiealternative bei Patient:innen mit fehlendem HLA kompatiblen Spender oder mit hohem Behandlungsdruck aufgrund einer extrem aggressiv verlaufenden Erkrankung zu sehen ist.

5. Transplantation bei AML mit extramedullärer Erkrankung (EMD)

Patient:innen mit AML und extramedullärer Erkrankung (EMD) stellen eine besondere Risikogruppe dar, die in der Regel multimodale Therapiestrategien – einschließlich einer allo-HSZT – erfordert. In einer homogen sequentiell konditionierten Kohorte, transplantiert von HLA-identischen Familien- oder HLA-kompatiblen Fremdspendern, konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer EMD vor allo-HSZT keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Eine differenzierte Risikofaktoranalyse ergab jedoch, dass insbesondere jüngeres Alter sowie eine hohe Anzahl an Vortherapien mit einem erhöhten Risiko für ein EMD-Rezidiv nach Transplantation assoziiert sind. Interessanterweise zeigte sich das Auftreten einer chronischen GvHD als protektiver Faktor. Die Analyse des Rezidivmusters verdeutlichte zudem ein verändertes biologisches Verhalten der EMD nach Transplantation – mit häufig multiorganaler Beteiligung und soliden Tumormanifestationen. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer angepassten Nachsorge und gezielten Immunüberwachung bei dieser Patient:innengruppe.

6. Immuncheckpoint-Inhibition nach allo-HSZT

Ein Ansatz zur Intensivierung der T-Zell vermittelten immunologischen Kontrolle nach allo-HSZT und damit maximalen Ausnutzung dieser immuntherapeutischen Plattform, ist der Einsatz von CI im Rezidiv nach Transplantation. Unsere multizentrische Analyse des Einsatzes von CI bei Rezidiv nach allo-HSZT bestätigte die Wirksamkeit, zeigte jedoch auch ein hohes Risiko für schwere immunvermittelte Komplikationen, d.h. in diesem Kontext schwere GvHD Reaktionen. Diese Ergebnisse verdeutlichen den dringenden Bedarf an präzisen Ansätzen zur Patientenselektion, um den Nutzen der Immuntherapie im post-allo-HSZT-Setting zu maximieren. Zukünftig sollte hier eine präzise Indikationsstellung erfolgen und möglichst in einer prospektiven Studie der Einsatz des nun auch breiteren Spektrums an Immun Checkpoint Inhibitoren untersucht werden.

7. Enterale Ernährung in der Intensivmedizin mittels CORTRAK-Technologie

Ein innovativer Beitrag zur supportiven Therapie war der Einsatz der CORTRAK-Technologie zur sicheren Jejunalsondenplatzierung bei kritisch kranken hämatologischen Patient:innen. Die Studie zeigte eine komplikationsarme Anwendung selbst unter Risikobedingungen (Mukositis, Thrombozytopenie, Antikoagulation), was den Stellenwert dieser Methode im intensivmedizinischen Management unterstreicht. Gerade in Hinblick auf die Wichtigkeit der enteralen Ernährung zur Erhaltung der Homöostase des Darms und damit eingehoregenden Infektionsreduktion, erscheint dies insbesondere für transplantierte Patient:innen von Relevanz.

Ausblick

Zukünftig liegt der Fokus meiner wissenschaftlichen Arbeit auf der weiteren Optimierung der Konditionierungstherapie vor allo-HSZT und der präzisen Indikationsstellung im Sinne eines personalisierten Therapieansatzes. Im Zentrum steht dabei die gezielte Modulation des Immunsystems durch Berücksichtigung individueller Patient:innen-, Erkrankungs- und Transplantationsfaktoren. Parallel soll das Komplikationsmanagement systematisch verbessert und innovative Erhaltungsstrategien weiterentwickelt werden, um nicht nur das Überleben, sondern auch die Lebensqualität von Patient:innen nach Transplantation langfristig zu verbessern.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APL	Akute Promyelozyten Leukämie
ARDS	Acute respiratory distress syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
CD	Cluster of differentiation
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	Komplette Remission
CRFS	chronische GvHD- und Rezidivfreies Überleben
DLI	Donor lymphocyte infusion (Spenderlymphozyten)
EEN	Enterale Ernährung
ELN	European Leukemia Net
emAML	Extramedulläre aktue myeloische Leukämie
EMD	Extramedullary disease
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
GRFS	GvHD- und Rezidivfreie sÜberleben
GvHD	Graft-versus-host disease
GvL	Graft-versus leukemia effect
Haplo-T	HLA-haploidentische Transplantation
HLA	Human leukocyte antigen
HR	Hazard ratio
KM	Knochenmark
LFS	Leukemia-free survival (Leukämiefreies Überleben)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRD	messbare Resterkrankung
MSD	Matched sibling donor
NRM	Non-relapse mortality
NPM1	Nucleophosmin 1
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PP	postpylorisch
PTCy	Posttransplantations-Cyclophosphamid
q-RT-PCR	quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RIC	Konditionierung mit reduzierter Intensität

sAML	Sekundäre akute myeloische Leukämie
tAML	Therapieassoziierte akute myeloische Leukämie

Literaturverzeichnis

- Beldjord, K., Chevret, S., Asnafi, V., Huguet, F., Boulland, M. L., Leguay, T., Thomas, X., Cayuela, J. M., Grardel, N., Chalandon, Y., Boissel, N., Schaefer, B., Delabesse, E., Cavé, H., Chevallier, P., Buzyn, A., Fest, T., Reman, O., Vernant, J. P., ... Dombret, H. (2014). Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 123(24), 3739-3749. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-547695>
- Buckley, S. A., Wood, B. L., Othus, M., Hourigan, C. S., Ustun, C., Linden, M. A., DeFor, T. E., Malagola, M., Anthias, C., Valkova, V., Kanakry, C. G., Gruhn, B., Buccisano, F., Devine, B., & Walter, R. B. (2017). Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica*, 102(5), 865-873. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.159343>
- Cornelissen, J. J., Breems, D., van Putten, W. L., Gratwohl, A. A., Passweg, J. R., Pabst, T., Maertens, J., Beverloo, H. B., van Marwijk Kooy, M., Wijermans, P. W., Biemond, B. J., Vellenga, E., Verdonck, L. F., Ossenkoppele, G. J., & Löwenberg, B. (2012). Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol*, 30(17), 2140-2146. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.6499>
- Craddock, C. (2022). Transplant in AML with measurable residual disease: proceed or defer? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022(1), 528-533. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000353>
- Craddock, C., Jackson, A., Loke, J., Siddique, S., Hodgkinson, A., Mason, J., Andrew, G., Nagra, S., Malladi, R., Peniket, A., Gilleece, M., Salim, R., Tholouli, E., Potter, V., Crawley, C., Wheatley, K., Protheroe, R., Vyas, P., Hunter, A., ... Freeman, S. D. (2020). Augmented Reduced-Intensity Regimen Does Not Improve Postallogeneic Transplant Outcomes in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, Jco2002308. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02308>
- Cross, N. C. P., Ernst, T., Branford, S., Cayuela, J. M., Deininger, M., Fabarius, A., Kim, D. D. H., Machova Polakova, K., Radich, J. P., Hehlmann, R., Hochhaus, A., Apperley, J. F., & Soverini, S. (2023). European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 37(11), 2150-2167. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02048-y>
- de Witte, T., Bowen, D., Robin, M., Malcovati, L., Niederwieser, D., Yakoub-Agha, I., Mufti, G. J., Fenaux, P., Sanz, G., Martino, R., Alessandrino, E. P., Onida, F., Symeonidis, A., Passweg, J., Kobbe, G., Ganser, A., Platzbecker, U., Finke, J., van Gelder, M., ... Kroger, N. (2017). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129(13), 1753-1762. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-724500>
- Devillier, R., Bramanti, S., Furst, S., Sarina, B., El-Cheikh, J., Crocchiolo, R., Granata, A., Chabannon, C., Morabito, L., Harbi, S., Faucher, C., Santoro, A., Weiller, P. J., Vey, N., Carlo-Stella, C., Castagna, L., & Blaise, D. (2016). T-replete haploidentical allogeneic transplantation using post-transplantation cyclophosphamide in advanced AML and myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant*, 51(2), 194-198. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.270>
- Dillon, L. W., Gui, G., Page, K. M., Ravindra, N., Wong, Z. C., Andrew, G., Mukherjee, D., Zeger, S. L., El Chaer, F., Spellman, S., Howard, A., Chen, K., Auletta, J., Devine, S. M., Jimenez Jimenez, A. M., De Lima, M. J. G., Litzow, M. R., Kebriaei, P., Saber, W., ... Hourigan, C. S. (2023). DNA Sequencing to Detect Residual Disease in Adults With Acute Myeloid Leukemia Prior to Hematopoietic Cell Transplant. *Jama*, 329(9), 745-755. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.1363>
- Dillon, R., Hills, R., Freeman, S., Potter, N., Jovanovic, J., Ivey, A., Kanda, A. S., Runglall, M., Foot, N., Valganon, M., Khwaja, A., Cavenagh, J., Smith, M., Ommen, H. B., Overgaard, U. M., Dennis, M., Knapper, S., Kaur, H., Taussig, D., ... Grimwade, D. (2020). Molecular MRD status and outcome after transplantation in NPM1-mutated AML. *Blood*, 135(9), 680-688. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002959>
- Dohner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Buchner, T., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Larson, R. A., Levine, R. L., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Sanz, M., Sierra, J., Tallman, M. S., Tien, H. F., ... Bloomfield, C. D. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129(4), 424-447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
- Dulery, R., Menard, A. L., Chantepie, S., Cheikh, J. E., Francois, S., Delage, J., Giannotti, F., Ruggeri, A., Brissot, E., Battipaglia, G., Malard, F., Belhocine, R., Sestili, S., Vekhoff, A., Delhommeau, F., Reman, O., Legrand,

- O., Labopin, M., Rubio, M. T., & Mohty, M. (2018). Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell-Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.01.005>
- Duval, M., Klein, J. P., He, W., Cahn, J. Y., Cairo, M., Camitta, B. M., Kamble, R., Copelan, E., de Lima, M., Gupta, V., Keating, A., Lazarus, H. M., Litzow, M. R., Marks, D. I., Maziarz, R. T., Rizzieri, D. A., Schiller, G., Schultz, K. R., Tallman, M. S., & Weisdorf, D. (2010). Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*, 28(23), 3730-3738. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.8852>
- Greenberg, P. L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Sole, F., Bennett, J. M., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., Kantarjian, H., Kuendgen, A., Levis, A., Malcovati, L., Cazzola, M., Cermak, J., Fonatsch, C., Le Beau, M. M., Slovak, M. L.,...Haase, D. (2012). Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120(12), 2454-2465. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>
- Ivey, A., Hills, R. K., Simpson, M. A., Jovanovic, J. V., Gilkes, A., Grech, A., Patel, Y., Bhudia, N., Farah, H., Mason, J., Wall, K., Akiki, S., Griffiths, M., Solomon, E., McCaughey, F., Linch, D. C., Gale, R. E., Vyas, P., Freeman, S. D.,...Grimwade, D. (2016). Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med*, 374(5), 422-433. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507471>
- Koh, H., Nakamae, H., Haghjara, K., Nakane, T., Manabe, M., Hayashi, Y., Nishimoto, M., Umemoto, Y., Nakamae, M., Hirose, A., Inoue, E., Inoue, A., Yoshida, M., Bingo, M., Okamura, H., Aimoto, R., Aimoto, M., Terada, Y., Koh, K. R.,...Hino, M. (2011). Factors that contribute to long-term survival in patients with leukemia not in remission at allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Exp Clin Cancer Res*, 30, 36. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-36>
- Kolb, H. J. (2008). Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*, 112(12), 4371-4383. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-077974>
- Kolb, H. J., Mittermann, J., Clemm, C., Holler, E., Ledderose, G., Brehm, G., Heim, M., & Wilmanns, W. (1990). Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*, 76(12), 2462-2465.
- Mathe, G., Amiel, J. L., Schwarzenberg, L., Cattan, A., Schneider, M., Devries, M. J., Tubiana, M., Lalanne, C., Binet, J. L., Papiernik, M., Seman, G., Matsukura, M., Mery, A. M., Schwarzmann, V., & Flaisler, A. (1965). SUCCESSFUL ALLOGENIC BONE MARROW TRANSPLANTATION IN MAN: CHIMERISM, INDUCED SPECIFIC TOLERANCE AND POSSIBLE ANTI-LEUKEMIC EFFECTS. *Blood*, 25, 179-196.
- Papadaki, C., Dufour, A., Seibl, M., Schneider, S., Bohlander, S. K., Zellmeier, E., Mellert, G., Hiddemann, W., & Spiekermann, K. (2009). Monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukaemia with NPM1 mutations by quantitative PCR: clonal evolution is a limiting factor. *Br J Haematol*, 144(4), 517-523. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07488.x>
- Ravandi, F., Cortes, J., Faderl, S., O'Brien, S., Garcia-Manero, G., Verstovsek, S., Santos, F. P., Shan, J., Brandt, M., de Lima, M., Pierce, S., & Kantarjian, H. (2010). Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukemia refractory to 1 cycle of high-dose cytarabine-based induction chemotherapy. *Blood*, 116(26), 5818-5823; quiz 6153. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-296392>
- Ringdén, O., Horowitz, M. M., Gale, R. P., Biggs, J. C., Gajewski, J., Rimm, A. A., Speck, B., Veum-Stone, J. A., de Witte, T., & Bortin, M. M. (1993). Outcome after allogeneic bone marrow transplant for leukemia in older adults. *Jama*, 270(1), 57-60. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510010063030>
- Ringden, O., Labopin, M., Schmid, C., Sadeghi, B., Polge, E., Tischer, J., Ganser, A., Michallet, M., Kanz, L., Schwerdtfeger, R., Nagler, A., & Mohty, M. (2016). Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. <https://doi.org/10.1111/bjh.14428>
- Schmid, C., Schleuning, M., Ledderose, G., Tischer, J., & Kolb, H. J. (2005). Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*, 23(24), 5675-5687. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.07.061>
- Schmid, C., Schleuning, M., Schwerdtfeger, R., Hertenstein, B., Mischak-Weissinger, E., Bunjes, D., Harsdorf, S. V., Scheid, C., Holtick, U., Greinix, H., Keil, F., Schneider, B., Sandherr, M., Bug, G., Tischer, J., Ledderose, G., Hallek, M., Hiddemann, W., & Kolb, H. J. (2006). Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 108(3), 1092-1099. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4165>

- Stecher, S. S., Stemmler, H. J., Tischer, J., von Bergwelt-Bailedon, M., Liebregts, T., & Fraccaroli, A. (2021). [Bone marrow transplantation patients in the intensive care unit]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 116(2), 111-120. <https://doi.org/10.1007/s00063-021-00782-8> (Der knochenmarktransplantierte Patient auf der Intensivstation.)
- Thomas, E. D., Lochte, H. L., Jr., Lu, W. C., & Ferrebee, J. W. (1957). Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*, 257(11), 491-496. <https://doi.org/10.1056/nejm195709122571102>
- Tischer, J., Stemmler, H. J., Engel, N., Hubmann, M., Fritsch, S., Prevalsek, D., Schulz, C., Zoellner, A. K., Bucklein, V., Hill, W., Ledderose, G., & Hausmann, A. (2013). Feasibility of clofarabine cytoreduction followed by haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory advanced acute leukemia. *Ann Hematol*, 92(10), 1379-1388. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1862-6>
- Todisco, E., Ciciri, F., Oldani, E., Boschini, C., Micò, C., Vanlint, M. T., Donnini, I., Patriarca, F., Alessandrino, P. E., Bonifazi, F., Arcese, W., Barberi, W., Marenco, P., Terruzzi, E., Cortelazzo, S., Santarone, S., Proia, A., Corradini, P., Tagliaferri, E.,...Rambaldi, A. (2013). The CIBMTR score predicts survival of AML patients undergoing allogeneic transplantation with active disease after a myeloablative or reduced intensity conditioning: a retrospective analysis of the Gruppo Italiano Trapianto Di Midollo Osseo. *Leukemia*, 27(10), 2086-2091. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.208>
- Zoellner, A. K., Fritsch, S., Prevalsek, D., Engel, N., Hubmann, M., Reibke, R., Rieger, C. T., Hellmuth, J. C., Haas, M., Mumm, F., Herold, T., Ledderose, G., Hiddemann, W., Dreyling, M., Hausmann, A., & Tischer, J. (2015). Sequential therapy combining clofarabine and T-cell-replete HLA-haploidential haematopoietic SCT is feasible and shows efficacy in the treatment of refractory or relapsed aggressive lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 50(5), 679-684. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.328>

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Johanna Tischer, die mich mit außergewöhnlichem Engagement, klugem Rat und unerschütterlicher Unterstützung auf meinem klinischen und wissenschaftlichen Weg begleitet hat. Sie ist nicht nur eine Mentorin, sondern auch eine inspirierende Wegbegleiterin, die mich mit ihrer Expertise, Geduld und Herzlichkeit stets gefördert und ermutigt hat. Ihre Begeisterung für die KMT und ihr Vertrauen in mich haben meine fachliche und persönliche Entwicklung nachhaltig geprägt..

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Joachim Stemmler, der mich in allen klinischen und wissenschaftlichen Belangen stets zielstrebig und zuverlässig unterstützt und gefördert hat.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Michael von Bergwelt, Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III für die fachärztliche Weiterbildung und die Möglichkeit, meine wissenschaftliche Tätigkeit in seiner Klinik ausführen zu können. Zusammen mit Frau Priv.-Doz. Dr. med. Johanna Tischer und Herrn Prof. Michael Albert danke ich ihm für die Betreuung im Rahmen des Fachmentorats.

Ein besonderer Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen, die mich mit ihrer Expertise, ihrem Engagement und ihrer vertrauensvollen Zusammenarbeit in den letzten Jahren begleitet und bereichert haben. Ihre Unterstützung war essenziell für den Erfolg dieser Arbeit. Sarah, Elena, vielen lieben Dank dafür. Ein besonderer Dank gilt der KMT-Ambulanz für das wunderbare Arbeitsumfeld, das nicht nur von Professionalität, sondern auch von Herzlichkeit, Humor und echter Freundschaft geprägt ist: Isabel, Sofia, Sandra und Margret Dankeschön.

Herzlich danke ich auch den Kolleginnen und Kollegen der AG KMT München für die inspirierenden Diskussionen und die familiäre Atmosphäre.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mir mit ihrer steten Unterstützung und ihrem Vertrauen den nötigen Rückhalt gegeben haben.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Alessia Fraccaroli, dass die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst wurde und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde. Zudem erkläre ich, dass außer dem derzeitigen kein weiteres Habilitationsgesuch im gleichen oder einem anderen Fach an der LMU München oder einer anderen Hochschule eingereicht wurde. Mir ist bisher kein akademischer Grad entzogen worden oder ein Verfahren gegen mich anhängig, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte. Ich habe noch kein Habilitationsverfahren im gleichen Fach erfolglos beendet.

München, den 06. April 2025

Dr. med. Alessia Fraccaroli

Publikationsverzeichnis

24 publizierte Arbeiten mit einem **kumulativen Impact Faktor (IF)** von 118,25. Davon 16/24 Arbeiten in akademischen Journalen des obersten Quartils (= Q1).

9 Originalarbeiten als Erst- bzw. Letztautorin (inkl. 3 geteilte Erstautorenschaften), **kumulativer IF 48,2, 7/9 Arbeiten Q1.**

11 Originalarbeiten als Ko-autorin, **kumulativer IF 70,05**

4 Reviews (3 als Erstautorin, 1 als Letztautorin), 2 Kasuistiken (1 als Erstautorin), 2 Buchkapitel.

a. Originalarbeit als Erst- oder Letztautorin (chronologisch)

9. **FRACCAROLI A**, JURINOVIC V, HIRSCHBÜHL K, STAUFFER E, KOCH K, BREITKOPF S, HAEBE S, DROLLE H, ROTHENBERG-THURLEY M, DUFOUR A, METZELER KH, SPIEKERMANN K, HENTRICH M, HAUSMANN A, VERBEEK M, SCHMID C, HEROLD T, TISCHER J. **IF 7.6 (2023) Q1**
Pre-Transplant MRD Does Not Seem to Impact Survival in NPM1-Mutated AML Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation
Blood Adv. 2025 Feb 4:bloodadvances.2024014767. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014767. Online ahead of print.
8. **FRACCAROLI A**, STAUFFER E, HAEBE S, PREVALSEK D, WEISS L, DORMAN K, DROLLE H, VON BERGWELT-BAILDON M, STEMMLER HJ, HEROLD T, TISCHER J. **IF 4.5 (2023) Q1**
Treosulfan-Versus Melphalan-Based Reduced Intensity Conditioning in HLA-Haploididential Transplantation for Patients ≥ 50 Years with Advanced MDS/AML
Cancers (Basel). 2024 Aug 16;16(16):2859.
7. **FRACCAROLI A**, VOGT D, ROTHMAYER M, SPIEKERMANN K, PASTORE F, TISCHER J. **IF 3.0 Q2**
Impact of extramedullary disease in AML patients undergoing sequential RIC for HLA-matched transplantation: occurrence, risk factors, relapse patterns, and outcome
Ann Hematol. 2023 Aug;102(8):2213-2223.

6. STECHER SS, BARNIKEL M, DROLLE H, PAWLICKOWSKI A, TISCHER J, WEIGLEIN T,
ALIG A, ANTON S, STEMMLER HJ, **FRACCAROLI A.** **IF 4.02**
Q1

The feasibility of electromagnetic sensing aided post pyloric feeding tube placement (CORTRAK) in patients with thrombocytopenia with or without anticoagulation on the intensive care unit.

JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022 Jul;46(5):1183-1190

5. HOLDERRIED TAW*, **FRACCAROLI A***, SCHUMACHER M, HEINE A, BROSSART P,
STELLJES M, KLOBUCH S, KRÖGER N, APOSTOLOVA P, FINKE J, ZEISER R, HEINICKE
T, BORNHÄUSER M, VON BERGWELT-BAILDON M, TISCHER J*, WOLF D*. **IF 4.840**
Q1

The role of checkpoint blockade after allogeneic stem cell transplantation in diseases other than Hodgkin's Lymphoma.

Bone Marrow Transplant. 2019 Oct;54(10):1662-1667.

* contributed equally

4. DOPPELHAMMER M*, **FRACCAROLI A***, PREVALSEK D, BÜCKLEIN V, HÄBE S, SCHULZ
C, HUBMANN M, HAUSMANN A, CLAUS R, RANK A, SCHMID C, TISCHER J. **IF 2.9**
Q2

Comparable outcome after haploidentical and HLA-matched allogeneic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia following sequential conditioning-a matched pair analysis.

Ann Hematol. 2019 Mar;98(3):753-762.

* contributed equally

3. **FRACCAROLI A**, PREVALSEK D, FRITSCH S, HAEBE S, BÜCKLEIN V, SCHULZ C,
HUBMANN M, STEMMLER HJ, LEDDEROSE G, HAUSMANN A, SCHMID C, TISCHER J. **IF 6.14**
Q1

Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS.

Am J Hematol. 2018 Dec;93(12):1524-1531.

2. **FRACCAROLI A***, PITTER B*, TAHAA AA, SEEBACH J, HUVENEERS S, KIRSCH J,
CASAROLI-MARANO RP, ZAHLER S, POHL U, GERHARDT H, SCHNITTNER HJ,
MONTANEZ E. **IF 11.5**
Q1

Endothelial alpha-parvin controls integrity of developing vasculature and is required for maintenance of cell-cell junctions.

Circ Res. 2015 Jun 19;117(1):29-40.

* contributed equally

1. **FRACCAROLI A**, FRANCO CA, ROGNONI E, NETO F, REHBERG M, ASZODI A, WEDLICH-SÖLDNER R, POHL U, GERHARDT H, MONTANEZ E. **IF 3.73**

Q1

Visualization of endothelial actin cytoskeleton in the mouse retina.

PLoS One. 2012;7(10):e47488.

b. Originalarbeit als Ko-autorin (chronologisch)

11. SOCKEL K, NEU A, GOECKENJAN M, DITSCHKOWSKI M, HILGENDORF I, KROEGER N, AYUK FA, STÖLZEL F, MIDDEKE JM, EDER M, BETHGE WA, FINKE J, BERTZ H, KOBBE G, KAUFMANN M, PLATZBECKER U, BEVERUNGEN D, SCHMID C, VON BONIN M, EGGER-HEIDRICH K, HEBERLING L, TRAUTMANN-GRILL K, TEIPEL R, BUG G, TISCHER J, **FRACCAROLI A**, FANTE MA, WOLFF D, LUFT T, WINKLER J, SCHÄFER-ECKART K, SCHEID C, HOLTICK U, KLEIN S, BLAU I, BURCHERT A, WULF GG, HASENKAMP J, SCHWERDTFEGER R, KAUN S, JUNGHANSS C, WORTMANN F DR MED, WINTER S, NEIDLINGER H, THEUSER C, BEYERSMANN J, BORNHÄUSER M, SCHMELLER S, SCHETELIG J. **IF 22.13 (2023)**

Q1

Hope for Motherhood: Pregnancy After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - a National Multicenter Study

Blood. 2024 Jul 12:blood.2024024342.

10. FELICITAS SCHULZ, PAUL JÄGER, JOHANNA TISCHER, **ALESSIA FRACCAROLI**, GESINE BUG, ANDREAS HAUSMANN, BEN-NIKLAS BAERMANN, PATRICK TRESSIN, ALEXANDER HOELSCHER, ANNICKA KASPRZAK, KATHRIN NACHTKAMP, JOHANNES SCHETELIG, INKEN HILGENDORF, ULRICH GERMING, SASCHA DIETRICH AND GUIDO KOBBE **IF 4.5 (2023)**

Q1

Smart Conditioning with Venetoclax Enhanced Sequential FLAMSA + RIC in Patients with High-Risk Myeloid Malignancies

Cancers (Basel). 2024 Jan 26;16(3):532.

9. HAEBE S, **FRACCAROLI A**, STAUFFER E, PREVALSEK D, ZOELLNER AK, DROLLE H, STEMMER HJ, DREYLING M, VON BERGWELT-BAILDON M, TISCHER J. **IF 4.5**

Q1

PTCY-Based Haploidentical Donor Transplantation versus HLA-Matched Related and Unrelated Donor Transplantations in Patients with Refractory or Relapsed Lymphoma-A Matched-Pair Analysis

Cancers (Basel). 2023 Oct 31;15(21):5246.

8. NAGLER A, LABOPIN M, DHOLARIA B, CICERI F, FRACCAROLI A, BLAISE D, FANIN R, BRUNO B, FORCADE E, VYDRA J, CHEVALLIER P, BULABOIS CE, JINDRA P, BORNHÄUSER M, CANAANI J, SANZ J, SAVANI BN, SPYRIDONIDIS A, GIEBEL S, BRISSOT E, BAZARBACHI A, ESTEVE J, MOHTY M. **IF 5.61 Q1**
Impact of Cytogenetic Risk on Outcomes of Non-T-Cell-Depleted Haploididential Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia.
Transplant Cell Ther. 2022 Nov;28(11):773.e1-773.e8.
7. BARNIKEL M, ALIG AHS, ANTON S, ARENZ L, BENDZ H, FRACCAROLI A, GÖTSCHKE J, VORNHÜLZ M, PLOHMANN P, WEIGLEIN T, STEMMLER HJ, STECHER SS. **IF 3.24 Q1**
Follow-up lung ultrasound to monitor lung failure in COVID-19 ICU patients.
PLoS One. 2022 Jul 14;17(7):e0271411.
6. ANGELBERGER M, BARNIKEL M, FRACCAROLI A, TISCHER J, ANTÓN S, PAWLICKOWSKI A, OP DEN WINKEL M, STEMMLER HJ, STECHER SS. **IF 1.85 Q2**
The Feasibility of Percutaneous Dilatational Tracheostomy in Immunosuppressed ICU Patients with or without Thrombocytopenia.
Crit Care Res Pract. 2022 May 26;2022:5356413.
5. STECHER SS, ANTON S, FRACCAROLI A, GÖTSCHKE J, STEMMLER HJ, BARNIKEL M **IF 2.22 Q2**
Lung ultrasound predicts clinical course but not outcome in COVID-19 ICU patients: a retrospective single-center analysis.
BMC Anesthesiol. 2021 Jun 28;21(1):178
4. SCHULZ C, HEINEMANN V, HEINRICH K, HAAS M, HOLCH JW, FRACCAROLI A, HELD S, VON EINEM JC, MODEST DP, FISCHER VON WEIKERSTHAL L, KULLMANN F, MOEHLER M, SCHEITHAUER W, JUNG A, STINTZING S. **IF 2.25 Q3**
Predictive and prognostic value of magnesium serum level in FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab treated patients with stage IV colorectal cancer: results from the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study.
Anticancer Drugs. 2020 Sep;31(8):856-865.
3. SPANIER G, BÖTTCHER J, GERKEN M, FISCHER R, ROTH G, LEHN P, KLINGELHÖFFER C, MEIER JK, FRACCAROLI A, TISCHER J, ETTL T, KLINKHAMMER-SCHALKE M, REICHERT TE, SPOERL S. **IF 5.34 Q1**

Prognostic value of perioperative red blood cell transfusion and anemia on survival and recurrence in oral squamous cell carcinoma.

Oral Oncol. 2020 Aug;107:104773.

2. PARK H, YAMAMOTO H, MOHN L, AMBÜHL L, KANAI K, SCHMIDT I, KIM KP, FRACCAROLI A, FEIL S, JUNGE HJ, MONTANEZ E, BERGER W, ADAMS RH.

IF 12.12

Q1

Integrin-linked kinase controls retinal angiogenesis and is linked to Wnt signaling and exudative vitreoretinopathy.

Nat Commun. 2019 Nov 20;10(1):5243.

1. MARTIN LK, HOLLÄUS A, STAHLER A, HÜBENER C, FRACCAROLI A, TISCHER J, SCHUB A, MOOSMANN A.

IF 6.29

Q1

Cross-sectional analysis of CD8 T cell immunity to human herpesvirus 6B.

PLoS Pathog. 2018 Apr 26;14(4):e1006991..

c. Kasuistiken – Case reports

2. FRACCAROLI A, BARNIKEL M, SCHEUBECK G, BUCHSTAB O, KUNZ WG, ADOLPH L, GRAF C, LANGE CM, STEMLER HJ, STECHER SS.

**IF 1.6
(2023)**

Q2

Stealthy Invader: Clinically Inapparent But Rapidly Progressive Multifocal Metastatic Melanoma Unveiled as Root Cause of Liver Failure

Anticancer Res. 2024 Sep;44(9):4127-4132.

1. BANCK JC, MUELLER N, MELLINGHOFF SC, THELEN M, FRACCAROLI A, BLUMENBERG V, KOEHLER P, KUNZ WG, RUDELius M, SCHRÖTZLMAIR F, SUBKLEWE M, SCHLÖßER HA, TISCHER J, CORNELY OA, LINDNER LH, VON BERGWELT-BAILDON M.

IF 8.3

Q1

Immune Checkpoint Blockade for Aspergillosis and Mucormycosis Coinfection.

Hemasphere. 2021 Feb 10;5(3):e530.

d. Übersichtsartikel

-
4. **FRACCAROLI A.**, STAUFFER E., VON BERGWELT-BAILDON M. UND TISCHER **IF 0.63**
J. Transplantation/Zelltherapie in der AML
Die W Fragen: Wer, Wann, Warum und Wie?
Dtsch Med Wochenschr. 2023 Apr;148(8):459-466.
3. STECHER SS, STEMMER HJ, TISCHER J, VON BERGWELT-BAILDON M, LIEBREGTS T, **IF 1.10**
FRACCAROLI A.
Bone marrow transplantation patients in the intensive care unit
Med Klin Intensivmed Notfmed. 2021 Mar;116(2):111-120.
2. **FRACCAROLI A.**, STAUFFER E., VON BERGWELT M. UND TISCHER J. **---**
Die allogene Blutstammzelltransplantation: Die Urform der
Immuntherapie gegen Blutkrebs
Info Hämatologie und Onkologie 2021, 24 (4)
1. **FRACCAROLI A.** UND TISCHER J. **---**
Die HLA-haploidentische Stammzelltransplantation mit
Posttransplantations-Cyclophosphamid
Transfusionsmedizin 2017; 7(04): 239-250

e. Buchkapitel

2. **FRACCAROLI A.**, HAUSMANN A., VERBEEK M., SCHMID C., TISCHER J.
Tumorzentrum München, Manual – Empfehlung zur Diagnostik, Therapie
und Nachsorge: Maligne Lymphome; 12. Auflage, 2023
Kapitel: *Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation*
1. **FRACCAROLI A.** UND JOHANNA TISCHER
Onkologische Erkrankungen in der Hausarztpraxis
Kapitel 7: *Die besondere Therapiesituation; der
Knochenmarktransplantierte Patient in der Hausarztpraxis*

Kaiser, Florian (Herausgeber); Römer, Hermann Caspar (Herausgeber);
Trümper, Lorenz (Herausgeber); Vehling-Kaiser, Ursula (Herausgeber)
Erscheinungsdatum : 05/2020

Curriculum vitae

Name: **Alessia Fraccaroli, Dr. med.**

E-mail: Alessia.Fraccaroli@med.uni-muenchen.de

Mein detaillierter Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Habilitationsschrift nicht veröffentlicht