

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

III. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar

Retrospektive Analyse zweier Konditionierungsprotokolle zur allogenen Stammzelltransplantation: Vergleich hinsichtlich früher Toxizität, transplantationsassoziierter Mortalität, Rezidiv-unabhängiger Mortalität, Rezidivinzidenz und Gesamtüberleben

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Elisabeth Mara Hubbuch

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel
2. apl. Prof. Dr. U. Keller

Die Dissertation wurde am 17.12.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	4
2. Einleitung	7
2.1 Myeloische Erkrankungen	7
2.1.1 Klinik, Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie	7
2.1.2 Klinik, Diagnose und Therapie der chronischen myeloischen Leukämie	9
2.1.3 Klinik, Diagnose und Therapie des Myelodysplastischen Syndroms	10
2.1.4 Klinik, Diagnose und Therapie des Myeloproliferativen Syndroms	12
2.2 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation	14
2.3 Auswahl des Konditionierungsprotokolls	16
2.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit	17
3. Patienten und Methodik	19
3.1 Patienten	19
3.2 Methodik	20
3.2.1 Der EBMT-Risiko-Score	20
3.2.2 Konditionierungsschemata	22
3.2.3 Transplantationssetting	22
3.2.3.1 Spender	22
3.2.3.2 HLA-Typ	23
3.2.3.3 Stammzellquelle	24
3.2.3.4 Stammzellzahl	25
3.2.3.5 CMV-Status	25
3.2.3.6 Immunsuppression	26
3.2.4 Supportive Therapie	26
3.2.5 Ambulante Nachbetreuung	26
3.2.6 Datenerhebung	27
3.2.7 Statistische Auswertung	28
4. Ergebnisse	29
4.1 Therapieerfolg	29
4.1.1 Engraftment	29
4.1.2 Chimärismus	30
4.1.3 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)	32
4.1.4 Remission	37
4.1.4.1 Rezidiv und Relapse Mortality	37
4.1.4.2 Non-Relapse Mortality	38
4.1.4.3 Transplantationsassoziierte Mortalität	38

4.1.4.4 Event-free Survival	39
4.1.4.5 Overall Survival	40
4.2 Toxizität der Konditionierung	41
4.2.1 Hämatotoxizität	41
4.2.2 Hepatotoxizität	42
4.2.3 Nephrotoxizität	45
4.2.4 Infektiöse Komplikationen	45
4.2.5 Krankenhausaufenthalt	46
5. Diskussion	48
6. Zusammenfassung	72
6.1 Deutsch	72
6.2 Englisch	73
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	75
8. Literaturverzeichnis	77
9. Anhang	83
9.1 Publikation	83
9.2 Lebenslauf	84
9.3 Danksagung	86

1. Abkürzungsverzeichnis

aGvHD	akute GvHD
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozyten-Globulin
cGvHD	chronische GvHD
CDI	clinical documented infections
CEL	chronische Eosinophilenleukämie
CK-AML	complex karyotype AML
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
CML-CP	CML chronic phase
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CMPE	chronische myeloproliferative Erkrankungen
CMPN	chronisch myeloproliferative Neoplasien
CMV	Zytomegalie-Virus
CNL	chronische Neutrophilenleukämie
CR	Complete Remission
Cri	CR with incomplete recovery of PB cell counts
CyA	Cyclosporin A
d.	Tage
DFS	Disease-free Survival
dl	Deziliter
E.	Erkrankung
EBMT	European Group of Blood and Marrow Transplantation
ET	essentielle Thrombozythämie
EFS	Eventfree Survival
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPO	Erythropoetin
FAB	French-American-British
FBM	Fludarabin BCNU Melphalan
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLAMSA	Fludarabin Cytarabin Amsacrin
FLT3	Fms-like tyrosine kinase 3
Flu-Bu	Fludarabin Busulfan
Flu/Treo	Fludarabin/Treosulfan

FUO	fever of unknown origin
G	Giga
g	Gramm
G-CSF	Granulozyte-Colony-Stimulating Factor
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukämie
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
IPSS	International Prognostic Scoring System
IRIS	International Randomized trial of Interferon/Ara-C versus STI-571
J.	Jahre
JAK2	Januskinase 2
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
kum.	kumulativ
l	Liter
LFS	Leukemia-free Survival
m ²	Quadratmeter
MDI	microbiologically documented infections
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
μg	Mikrogramm
ml	Milliliter
μl	Mikroliter
MM	Multiplés Myelom
MMF	Mycophenolat-Mophetil
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
MRD	matched related donor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natürliche Killerzellen
NRM	Non-Relapse Mortality

OMF	Osteomyelofibrose
OS	Overall Survival
PB	peripheral blood
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PET	Post-ET
pers.	persistierend
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
PV	Polycythaemia Vera
ref.	refraktär
RIC	Reduced Intensity Conditioning
RT-PCR	Real Time-Polymerase Chain Reaction
sAML	sekundäre AML
s.c.	subcutan
STR	short tandem repeats
TBI	Total-Body Irradiation
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRM	Transplantation Related Mortality
Tx	Transplantation
U	Unit
WHO	World Health Organization
WM	Waldenström Macroglobulinemia
WPSS	WHO-classification based Prognostic Scoring System
ZVK	Zentraler Venenkatheter

2. Einleitung

2.1 Myeloische Erkrankungen

Alle in der hier vorliegenden Studie vorgestellten Krankheitsbilder gehören zu der Gruppe der myeloischen Erkrankungen. Hierzu werden die akute myeloische Leukämie (AML), die chronische myeloische Leukämie (CML), das Myelodysplastische Syndrom (MDS) und das Myeloproliferative Syndrom (MPS) gezählt. Im Folgenden wird näher auf die genannten Krankheitsentitäten eingegangen.

2.1.1 Klinik, Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie

Die AML stellt eine klonale Erkrankung der primitiven hämatopoetischen Stammzellen dar (Braess, 2009). Die Inzidenz der AML liegt bei 2,5 Fällen pro 100.000 pro Jahr. Im Gegensatz zur akuten lymphatischen Leukämie (ALL), welche bevorzugt Kinder betrifft, tritt die AML vor allem im Erwachsenenalter auf. Die Entstehung der AML beruht auf einer neoplastischen Transformation hämatopoetischer Stammzellen, ausgelöst durch genetische Schäden. Es kommt zur Expansion des malignen Zellklons und dadurch zur Verdrängung der normalen Hämatopoese. (Herold, 2011) Daraus resultiert eine Insuffizienz des Knochenmarks mit eventueller Ausschwemmung unreifer Leukozyten ins Blut (Lowenberg et al., 1999). Im Jahr 1976 stellte die „French-American-British (FAB) co-operative group“ das FAB-Klassifizierungs-System für die AML vor (Bennett et al., 1976). Diese Klassifizierung differenziert neun verschiedene Subtypen der AML, wobei die Unterscheidung auf dem morphologischen Auftreten von Blasten und deren Reaktivität mit bestimmten histochemischen Farbstoffen basiert (Lowenberg et al., 1999). Im Jahr 1982 nahm die FAB-Gruppe Änderungen an der Klassifizierung vor, indem sie immunologische Methoden in die Diagnosekriterien einiger FAB-Subtypen mit aufnahm. Des Weiteren setzte sie den Anteil der Myeloblasten im Knochenmark, der für die Diagnosestellung einer AML erforderlich ist, von vorher 50 % auf 30 % herab. (Bloomfield and Brunning, 1985)

Die „World Health Organization“ (WHO) veröffentlichte 2001 eine Klassifikation der AML. Diese kann als Weiterentwicklung der FAB-Klassifikation betrachtet werden, da sie auf deren Kriterien aufbaut. Im Gegensatz zur FAB-Klassifikation bezieht sie jedoch chromosomale Aberrationen, die der Erkrankung zugrunde liegen, mit ein und reduziert den Myeloblastenanteil im Knochenmark, der für die Diagnosestellung einer AML gefordert ist, von 30 % auf 20 %. (Vardiman et al., 2002)

Im Jahr 2008 stellte die WHO die überarbeitete Version der 2001 veröffentlichten Klassifikation vor. Zu den Änderungen gehörte unter anderen die Aufnahme weiterer

genetischer Aberrationen in die Unterscheidung der Subtypen. Des Weiteren war neu, dass beim Vorliegen bestimmter genetischer Veränderungen die Diagnose einer AML unabhängig von der Höhe des Myeloblastenanteils im Knochenmark gestellt werden konnte. (Vardiman et al., 2009)

Die Verdachtsdiagnose einer AML basiert auf der klinischen Symptomatik, dem Blutbild und dem Differentialblutbild. Meist geht der erstmalige Auftritt der klinischen Symptomatik der Diagnosestellung nur wenige Wochen voraus (Braess, 2009). Die Symptome der AML treten häufig unspezifisch in Erscheinung. Meist können sie direkt der leukämischen Infiltration des Knochenmarks und den daraus resultierenden Zytopenien zugeschrieben werden. (Lowenberg et al., 1999) Zu den typischen Symptomen gehören ein ausgeprägtes allgemeines Krankheitsgefühl, rasche Ermüdbarkeit, allgemeine Schwäche, Fieber und Nachtschweiß. Spezifischere Symptome infolge der Knochenmarksinsuffizienz, wie zum Beispiel starke Blutungsneigung aufgrund der Thrombozytopenie, Infektanfälligkeit als Folge der Granulozytopenie oder typische Zeichen der Anämie, führen häufig zur weiterführenden Diagnostik und damit zur Diagnosestellung (Braess, 2009).

Bis zu den 1970er Jahren basierte die Diagnose der AML ausschließlich auf der pathologischen und zytologischen Untersuchung des Knochenmarks und des Blutes, in den 1990er Jahren entwickelten sich Möglichkeiten der exakteren Diagnosestellung von Subtypen der AML (Lowenberg et al., 1999). Bei Verdacht auf eine AML besteht die initiale Diagnostik heutzutage aus der zytomorphologischen und zytochemischen Untersuchung von Blut- und Knochenmarkausstrichen. Nach der Diagnosestellung ist eine weiterführende Diagnostik mittels Zytogenetik, Molekulargenetik und Immunphänotypisierung zwingend notwendig, da sich aus den so gewonnenen Informationen therapeutische Konsequenzen und prognostische Informationen ableiten lassen. (Braess, 2009)

Trotz des besseren Verständnisses der Pathogenese der AML hat sich in der Therapie in den letzten Jahrzehnten nur wenig geändert. Neue Erkenntnisse über der Erkrankung zugrunde liegende Mutationen, wie zum Beispiel über die Mutation der FLT3-Tyrosinkinase (Fms-like tyrosine kinase 3), führten zur Identifikation spezifischer Angriffspunkte für die therapeutische Intervention (Daver and Cortes, 2012; Ravandi, 2012). Die bisher entwickelten Therapeutika, wie zum Beispiel die spezifischen Inhibitoren der FLT3-Tyrosinkinase Lestaurtinib, Sorafenib und Quizartinib, finden ihre Verwendung aktuell ausschließlich in Studien und stellen somit einen hoffnungsvollen Therapieansatz für die Zukunft dar (Ravandi, 2012). Aktuell setzt sich die Basistherapie der AML aus zwei Behandlungsphasen zusammen: der Induktionstherapie, deren Ziel das Erreichen der kompletten Remission (CR) ist, und der darauf folgenden Postremissionstherapie zur Erhaltung der CR. Die Postremissionstherapie besteht aus der Konsolidierungstherapie und der Erhaltungstherapie. (Lowenberg et al., 1999) Induktions- und Postremissionstherapie

bestehen in den meisten Fällen aus einer Kombination des Medikamentes Cytarabin mit einem Medikament aus der Gruppe der Anthrazykline. In der Postremissionstherapie stellt die allogene Stammzelltransplantation eine Alternative zur konventionellen Chemo-konsolidierung dar. (Braess, 2009) Die Transplantation zeigt im Vergleich mit der Chemotherapie eine höhere antileukämische Wirkung und senkt die Rezidiv-wahrscheinlichkeit von 50-60 % nach Chemotherapie auf nur noch 10-25 % (Lowenberg et al., 1999; Braess, 2009). Die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation wird auf dem Boden einer individuellen Risikostratifizierung jedes Patienten gestellt . Die AML stellt die häufigste Indikation für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation dar (Lazarus, 2012).

2.1.2 Klinik, Diagnose und Therapie der chronischen myeloischen Leukämie

Die CML stellt eine neoplastische Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen dar. Sie kann als Modellerkrankung für die Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen verstanden werden (Hehlmann et al., 2005). Das Wissen über die zugrunde liegende zytogenetische Aberration, das Philadelphia Chromosom mit der bcr-abl-Genfusion und den in festgelegten Stadien ablaufenden Krankheitsverlauf, mit der chronischen Phase, der akzelerierten Phase und schließlich der Blastenkrise, führte zur erfolgreichen Entwicklung einer zielgerichteten Therapie (Hochhaus, 2009). Die CML war somit die erste neoplastische Erkrankung, bei der die Erkenntnisse über den zugrunde liegenden Genotyp zur Entwicklung einer zielgerichteten Therapie geführt haben (Hehlmann et al., 2007). Die Inzidenz der Erkrankung beträgt zwei Fälle pro 100.000 pro Jahr. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der fünften bis sechsten Lebensdekade. (von Bubnoff, 2010) Charakteristisch für die CML ist das zugrunde liegende Philadelphia-Chromosom, welches 1960 von Nowell und Hungerford in Philadelphia in den USA entdeckt wurde (Nowell and Hungerford, 1960). Rowley fand 1973 heraus, dass es sich hierbei um das Produkt einer reziproken Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 handelt (Rowley, 1973). In den frühen 1980er Jahren wurde die exakte Struktur der Translokation genauer erforscht (Heisterkamp et al., 1983). Durch die reziproke Translokation kommt es zur Expression des onkogenen Fusionsgens bcr-abl (Duyster, 2009). Dieses Fusionsgen führt zur Bildung eines Fusionsproteins mit Tyrosinkinase-Aktivität (Herold, 2011). Im Jahr 1990 konnten Daley et al. zeigen, dass Mäuse, die bcr-abl transfizierte Knochenmarkszellen erhielten, eine CML entwickelten (Daley et al., 1990). Diese Erkenntnis führte 1998 zur Entwicklung des Tyrosinkinase-Hemmstoffs Imatinib (Druker et al., 2001a; Druker et al., 2001b).

Bei vielen CML-Patienten wird die Diagnose in der chronischen Phase häufig zufällig aufgrund einer Routineblutbildkontrolle gestellt. Bei einigen Patienten führen unspezifische

Symptome wie Leistungsminderung, Müdigkeit und Schwäche oder die typische B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust zur Diagnostik und somit zur Diagnosestellung. Ebenso können Symptome wie Oberbauchbeschwerden infolge einer Splenomegalie und Durchblutungsstörungen verursacht durch eine Leukostase auftreten. (Duyster, 2009)

Die Diagnostik beruht auf dem Differentialblutbild, dem morphologischen Knochenmarksbefund und dem Nachweis des Philadelphia-Chromosoms bzw. des bcr-abl-Fusionsgens. Dieser Nachweis ist bei über 90 % der Patienten positiv und kann unter anderem mit Hilfe von Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), Real Time-PCR (RT-PCR), Western- oder Southern-Blot erfolgen. (Hochhaus, 2009; Duyster, 2009)

In den 1930er Jahren stellte Arsen eine Möglichkeit für die effektive Therapie der CML dar (Antman, 2001). In der Vergangenheit gab es zahlreiche Therapieversuche mit verschiedenen zytostatischen Substanzen, von denen Busulfan über circa 30 Jahre den Standard darstellte. Diese Therapieformen waren jedoch alle palliativer Natur. (Hehlmann et al., 2005) Erst als in den 1970er Jahren die Stammzelltransplantation eingeführt wurde, gab es für die CML eine Therapieoption mit kurativen Potential (Speck et al., 1984). Zeitweise stellte die Kombination von Interferon alpha mit Hydroxyurea oder niedrig dosiertem Cytarabin eine Möglichkeit dar, das Überleben der Patienten zu verlängern (Hehlmann et al., 2005). Der Durchbruch in der CML-Therapie gelang 2002 mit der Zulassung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib (Glivec) (Duyster, 2009). Dieses Medikament wird seither als Erstlinientherapie in der chronischen Phase der bcr-abl-positiven CML eingesetzt (Herold, 2011). Die 2003 veröffentlichte IRIS-Studie (International Randomized trial of Interferon/Ara-C versus STI-571) mit 1.106 CML-Patienten machte die Effektivität und Überlegenheit von Imatinib gegenüber Interferon alpha und niedrig dosiertem Cytarabin als Erstlinientherapie der neu diagnostizierten chronischen Phase der CML deutlich (O'Brien et al., 2003). Bei den meisten Patienten bewirkt diese Therapie eine hohe Rate der kompletten Remission (Hehlmann et al., 2007). Die einzig sicher kurative Therapiemöglichkeit bleibt jedoch weiterhin die allogene Stammzelltransplantation (Duyster, 2009).

2.1.3 Klinik, Diagnose und Therapie des Myelodysplastischen Syndroms

Myelodysplastische Syndrome stellen eine heterogene Gruppe klonaler Stammzellenerkrankungen dar (Aul et al., 2010; Götze, 2009). Die Erkrankungen sind gekennzeichnet durch periphere Zytopenien bei einem gleichzeitig Bestehen zellreichen und dysplastischen Knochenmarks (Cazzola and Malcovati, 2005). MDS-Patienten haben ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer sekundären AML (Aul et al., 2010). Die Inzidenz der Erkrankungen beträgt vier bis fünf Fälle pro 100.000 pro Jahr. Bei den über 70-Jährigen steigt sie auf 20-50

Fälle pro 100.000 pro Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der siebten Lebensdekade. (Herold, 2011) Die Entstehung des MDS wird entscheidend durch den Erwerb zytogenetischer Aberrationen beeinflusst (Götze, 2009). Im Jahr 2007 veröffentlichten Haase et al. eine Studie mit insgesamt 2.124 MDS-Patienten: Bei 50 % der Patienten mit de-novo entstandenem MDS konnten chromosomale Aberrationen nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit sekundären MDS nach Chemotherapie oder anderen toxischen Substanzen wurde in 80 % der Fälle eine chromosomale Aberration gefunden. (Haase et al., 2007) Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass eine zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks bei jeder MDS-Abklärung obligat ist (Götze, 2009).

Viele MDS-Patienten sind anfangs asymptomatisch. Hinweise auf die Diagnose ergeben sich häufig zufällig auf dem Boden einer Routineblutbildkontrolle. Bei den meisten Patienten treten im Verlauf Symptome der zugrundeliegenden Zytopenien auf. (Cazzola and Malcovati, 2005) Die Haupttodesursache von MDS-Patienten stellen Infektionen infolge der Neutropenie und granulozytärer Dysfunktionen dar (Götze, 2009). Symptome infolge einer Spleno- oder Hepatomegalie treten meist nur bei Patienten mit der Diagnose einer chronisch myelomonozytären Leukämie (CMML) auf (Herold, 2011). Für alle anderen MDS-Subtypen sind Organomegalien eher unüblich (Götze, 2009).

Die Diagnose des MDS basiert auf der Zytomorphologie des peripheren Blutausstriches und des Knochenmarks. Für die morphologische Einteilung des MDS in verschiedene Untergruppen ist der Anteil myeloischer Blasten im Knochenmark und Blut, das Ausmaß der Dysplasie und das Vorhandensein von Ringsideroblasten von Bedeutung. (Götze, 2009) Im Jahr 1982 stellte die FAB-Arbeitsgruppe eine Einteilung des MDS in fünf unterschiedliche Kategorien vor (Bennett et al., 1982). Diese Einteilung basiert auf dem Myeloblastenanteil im peripheren Blut und Knochenmark, dem Nachweis von Ringsideroblasten im Knochenmark und der Anzahl der Monozyten im Blut (Schmitt-Graeff et al., 2000). Die Klassifikation diente aufgrund ihrer breit akzeptierten Anwendung in der Diagnosestellung und ihrer prognostischen Aussagekraft über zwei Jahrzehnte als Goldstandard in der MDS-Einteilung. Im Jahr 2000 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe der WHO eine neue Klassifikation des MDS (Germinig et al., 2006). Diese neue Einteilung basiert in den Grundzügen auf der oben beschriebenen FAB-Klassifikation, bezieht jedoch genetische Veränderungen mit ein und definiert zytomorphologische Unterschiede noch exakter (Bennett, 2005; Götze, 2009). Im Jahr 2008 wurde die WHO-Klassifikation erneut überarbeitet (Vardiman et al., 2009). Zur Abschätzung der Prognose des MDS hat sich das sogenannte „International Prognostic Scoring System“ (IPSS) durchgesetzt. Dieses System wurde von dem sogenannten „International Myelodysplastic Syndrome Risk Analysis Workshop“ erarbeitet und 1997 vorgestellt. Diese Klassifizierung unterscheidet vier Patientengruppen, die sich anhand ihrer Prognose für das Gesamtüberleben und für das Risiko der Entwicklung einer AML

unterscheiden. Die Einteilung basiert auf dem Anteil der Blasten im Knochenmark, der Anzahl der bestehenden Zytopenien und den bestehenden zytogenetischen Veränderungen. (Greenberg et al., 1997) Das 2007 vorgestellte „WHO-classification based prognostic scoring system“ (WPSS) unterteilt die Patienten in fünf Risikogruppen und bezieht den Transfusionsbedarf des Patienten in die Unterteilung mit ein. Das WPSS ist ein dynamisches System, das zu jeder Zeit der Erkrankung angewendet werden kann. (Malcovati et al., 2007) Zu beachten ist, dass IPSS und WPSS lediglich das Risiko eines Patienten bei einem Spontanverlauf der Erkrankung abschätzen können. Eine Aussage über die Erfolgsaussicht einer Behandlung kann nicht getroffen werden. Dennoch sind beide Systeme von großer Bedeutung für therapeutische Überlegungen. (Götze, 2009)

Individuelle Therapieansätze werden in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand und Risiko-Score des Patienten gewählt (Schmitt-Graeff et al., 2000). Die Patienten werden somit in eine Niedrig-Risiko- und eine Hoch-Risiko-Gruppe eingeteilt. Nach dieser Einteilung richten sich die Überlegungen über die möglichen Therapieoptionen. Die Basis der Behandlung aller MDS-Patienten bildet eine adäquate supportive Therapie. (Götze, 2009) Darunter fällt unter anderem die Transfusion von Blutprodukten nach Bedarf, die Gabe von Eisenchelatoren bei drohender oder bestehender sekundärer Siderose und der Einsatz von Breitbandantibiotika bei auftretenden Infektionen. Die weiteren Therapieoptionen unterscheiden sich je nach Hoch- oder Niedrig-Risiko-MDS. Für die Therapie eines Niedrig-Risiko-MDS stehen Wachstumsfaktoren der Hämatopoese wie Erythropoetin (EPO) oder der Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF), immunsuppressive Therapeutika wie Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) oder Cyclosporin A oder immunmodulatorische Substanzen wie Lenalidomid und Thalidomid zur Verfügung. Für die Therapie des Hoch-Risiko-MDS kommen Azacytidin, ein Hemmstoff der Methyltransferase, intensive Polychemotherapie und die allogene Stammzelltransplantation in Frage. (Herold, 2011) Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine potentiell kurative Therapieoption in der Behandlung des MDS dar (Götze, 2009).

2.1.4 Klinik, Diagnose und Therapie des Myeloproliferativen Syndroms

Im Jahr 1951 prägte William Dameshek den Begriff der myeloproliferativen Erkrankungen bzw. des MPS und fasste darunter die Polycythaemia Vera (PV), die essentielle Thrombozytämie (ET), die Osteomyelofibrose (OMF), die chronisch myeloische Leukämie (CML) und das akute Di Guglielmo-Syndrom zusammen (Dameshek, 1951). Die WHO-Klassifikation fasste 2001 unter dem Begriff der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) sieben verschiedene Krankheitsentitäten zusammen. Neben der PV, der ET, der OMF und der CML wurden auch die chronische Neutrophilenleukämie (CNL), die

chronische Eosinophilenleukämie (CEL) beziehungsweise das Hypereosinophile Syndrom (HES) und die nicht klassifizierbaren chronisch myeloproliferativen Erkrankungen zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen gerechnet. (Vardiman et al., 2002) Aufgrund der zugrunde liegenden genetischen Veränderungen wurde die CML bald als eigene Entität angesehen (Griesshammer, 2006). Der Begriff CMPE umfasste nunmehr ausschließlich die Philadelphia-Chromosom-negativen Erkrankungen. Die überarbeitete WHO-Klassifikation von 2008 umfasste unter anderem die Änderung der Nomenklatur von CMPE zu chronisch myeloproliferative Neoplasien (CMPN) (Vardiman et al., 2009). Im Folgenden werden nur die PV, die ET und die OMF besprochen, da lediglich diese drei Diagnosen im Patientengut der hier vorliegenden Arbeit vorkommen. Alle drei Entitäten sind monoklonale Erkrankungen der myeloischen Stammzellen mit autonomer Proliferation einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen. Die ET ist mit einer Inzidenz von 0,9 Fällen pro 100.000 pro Jahr die häufigste Erkrankung der CMPN. Bei der PV beträgt die Inzidenz 0,7 Fälle pro 100.000 pro Jahr und die Inzidenz der OMF liegt bei 0,3 Fällen pro 100.000 pro Jahr. (Herold, 2011) Bei allen drei Entitäten handelt es sich um Erkrankungen des höheren Lebensalters. Die Diagnosestellung erfolgt bei den meisten Patienten im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. (Griesshammer, 2006)

Im Jahr 2005 zeigten Levine et al., dass die PV, die ET und die OMF durch Mutationen verursacht werden, welche die intrazytoplasmatisch lokalisierte rezeptorassoziierte Januskinase 2 (JAK2) konstitutiv aktivieren (Levine and Gilliland, 2008). Diese Mutation konnte bei 90 % der PV-Patienten, bei 50 % der OMF-Patienten und 30 % der ET-Patienten nachgewiesen werden (James et al., 2005b). Ebenfalls 2005 zeigten James et al., dass die sogenannte V617F-Mutation zur erhöhten Aktivität von JAK2 führt. Die mutierten hämatopoetischen Stammzellen werden somit sensitiver für bestimmte hämatopoetische Wachstumsfaktoren und es kommt zur Myeloproliferation in allen drei Zelllinien. (James et al., 2005a; Michiels et al., 2007) Die V617F-Mutation liegt im Exon 14 des JAK2-Gens. In einzelnen Fällen kann die Klonalität bei der PV auch durch ähnliche Mutationen im Exon 12 oder bei der ET und OMF durch Mutationen im Gen des Thrombopoetin-Rezeptors „MPL“ verursacht werden. (Lengfelder, 2010) Zwei weitere genetische Merkmale, die den drei Erkrankungen gemeinsam sind, stellen die Bildung von erythropoetischer Kolonien im Erythropoetin-freien Milieu und die Expression des Polycythaemia vera rubra-Gens (PRV1) in reifen Neutrophilen dar (Herold, 2011). Die einzelnen Erkrankungen werden durch bestimmte Konstellationen hämatologischer und klinischer Befunde charakterisiert und anhand ihrer Hauptmerkmale unterschieden. Gelingt diese Unterscheidung zum Zeitpunkt der Diagnose nicht, bezeichnet man die Erkrankung zunächst als noch nicht klassifizierbare chronische myeloproliferative Neoplasie. (Griesshammer, 2006) Die WHO nahm 2008 den Nachweis der V617F-Mutation der JAK2 oder eines anderen klonalen Markers als

diagnostisches Hauptkriterium aller drei Entitäten in ihre Diagnosekriterien mit auf. Die differenzialdiagnostische Unterscheidung der drei Erkrankungen untereinander ist weiterhin schwierig und gelingt nur aufgrund der klinischen Symptomatik der jeweiligen Krankheit. (Lengfelder, 2010)

Die klinische Symptomatik der PV wird durch eine irreversible und progrediente Erhöhung der Erythrozytenproduktion verursacht. Obwohl die Proliferation der Granulopoese und Megakaryopoese ebenfalls gesteigert ist, steht die Proliferation der Erythropoese im Vordergrund. (Herold, 2011) Die Symptome ergeben sich als Folge der erhöhten Erythrozytenzahl und der erhöhten Blutviskosität. Sie umfassen Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Ohrensausen und Müdigkeit. Besonders ist der aquagene Pruritus hervorzuheben, der als Leitsymptom der Erkrankung gilt. Des Weiteren können mikrovaskuläre Komplikationen wie die Erythromelalgie, eine Rötung des Gesichts (Plethora), Organomegalien und thromboembolische Gefäßkomplikationen auftreten. Viele der PV-Patienten haben einen erhöhten Blutdruck. (Petrides, 2009) Die Symptome der ET werden durch die Proliferation der Thrombopoese mit progredientem Anstieg der Thrombozytenzahl und durch eine funktionelle Veränderung der Thrombozyten verursacht. Zu den Symptomen zählen allgemeine Abgeschlagenheit und Schwäche, Mikrozirkulationsstörungen, die zu Erythromelalgie, Schwindel, Kopfschmerzen und Sehstörungen führen können, hämorrhagische Komplikationen und neurologische Funktionsstörungen im Sinne einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA). Thromboembolien stellen eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikation der ET dar. (Herold, 2011; Petrides, 2009) Die OMF wird charakterisiert durch das Auftreten einer klinischen Befund-Trias. Dazu wird eine ausgeprägte Knochenmarkfibrose, eine extramedulläre Blutbildung in Milz und Leber und eine Milzvergrößerung gerechnet. Des Weiteren kann es zu Allgemeinsymptomen wie Gewichtsabnahme, Leistungsminderung und Fieber kommen. (Herold, 2011)

Da die drei Erkrankungen bevorzugt im höheren Lebensalter auftreten, ist das primäre Therapieziel die Kontrolle von Symptomen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Des Weiteren soll das Risiko von thromboembolischen Komplikationen verringert werden. Die einzige kurative Therapieoption der CMPN ist weiterhin die allogene Stammzelltransplantation. (Lengfelder, 2010)

2.2 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation

Am 12. September 1957 veröffentlichten Thomas et al. eine Studie, in der erstmals sechs Patienten nach erfolgter Bestrahlung und Chemotherapie Knochenmark infundiert wurde (Thomas et al., 1957). Dies war der erste Bericht über den Nutzen von

Knochenmarkstransplantationen in der Behandlung von Patienten mit malignen Erkrankungen und stellte den Beginn einer langen Reihe von Nachforschungen in diesem Bereich dar (Appelbaum, 2007). Anfang der 1960er Jahre gelang mit der Entdeckung und Typisierung des HLA-Komplexes (Humanes Leukozyten Antigen) ein großer Fortschritt im Bereich der Stammzelltransplantation (Copelan, 2006). 1977 veröffentlichten Thomas et al. eine Studie, in welcher 100 Patienten mit fortgeschrittenen akuten Leukämien Knochenmark von passenden Familienspendern allogene transplantiert wurde (Thomas et al., 1977). Die meisten der Patienten starben an den Komplikationen der Transplantation oder an den Folgen der Erkrankung, doch einige von ihnen waren danach in kompletter Remission (Appelbaum, 2007). Zu dieser Zeit war die Stammzelltransplantation denjenigen Patienten vorbehalten, für die ein passender Familienspender gefunden werden konnte.

Ende der 1970er Jahre gelang der Seattle-Gruppe erstmals die erfolgreiche allogene Stammzelltransplantation eines Leukämie-Patienten mit den Stammzellen eines passenden Fremdspenders. Zusammen mit der Entwicklung der Nabelschnurblut-Transplantation trugen diese Fortschritte dazu bei, dass heutzutage für einen Großteil der Patienten ein passender Spender für eine allogene Stammzelltransplantation gefunden werden kann. (Appelbaum, 2007)

Die allogene Transplantation pluripotenter, hämatopoetischer Stammzellen stellt heute eine kurative therapeutische Möglichkeit für Patienten mit den verschiedensten malignen hämatoonkologischen Erkrankungen dar (Link et al., 1997; Cremer et al., 2011). Die Indikation zur allogenen Transplantation muss immer im Bezug auf die jeweilige Krankheitsentität gestellt werden. Bei jedem einzelnen Patienten muss zwischen dem Risiko der Erkrankung und dem Risiko der transplantationsassoziierten Komplikationen abgewogen werden. Das Ziel hierbei ist es, die Patienten herauszufiltern, die im Vergleich zu einer konventionellen Therapie von der allogenen Stammzelltransplantation entscheidend profitieren würden. Für die Auswahl der geeigneten Patienten sind krankheitsbiologische Aspekte, wie der zugrunde liegende Karyotyp und vorhandene genetische Aberrationen, das Krankheitsstadium und transplantationsassoziierte Aspekte, wie das Vorhandensein eines adäquaten Spenders, von entscheidender Bedeutung. (Schmid, 2009)

Nach einem Bericht der European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) im Jahr 2009 wird das Outcome des Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation entscheidend vom Krankheitsstadium, vom Alter des Patienten, vom Zeitintervall zwischen der Diagnose und der Transplantation, von der Spender-Empfänger-Histokompatibilität und von der Spender-Empfänger-Geschlechtskombination beeinflusst. Diese Faktoren sollen nach Empfehlung der EBMT in das Risiko-Assessment und in die Entscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation mit einbezogen werden. (Ljungman et al., 2010)

Von besonderer Bedeutung für die Indikationsstellung zur allogenen Stammzelltransplantation und die Auswahl des entsprechenden Konditionierungsregimes ist das Alter des Patienten und eventuell vorhandene Komorbiditäten (Schmid, 2009). Durch die Einführung von Konditionierungsprotokollen mit reduzierter Intensität hat sich der Einfluss dieser beiden Faktoren auf die Indikationsstellung zur allogenen Stammzelltransplantation entscheidend gewandelt (Ljungman et al., 2010). War die allogene Stammzelltransplantation noch über Jahrzehnte jüngeren Patienten und Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen vorbehalten, ist sie nun auch bei älteren Patienten mit vorhandenen Komorbiditäten eine mögliche Therapieoption (Gratwohl et al., 2002).

2.3 Auswahl des Konditionierungsprotokolls

Vor der allogenen Stammzelltransplantation werden die Patienten durch die Gabe von Chemotherapie allein oder in Kombination mit Bestrahlung auf die Transplantation vorbereitet. Diese Vorbereitung wird unter dem Begriff des „Konditionierungsregimes“ zusammengefasst und hat zwei entscheidende Ziele: Zum einen soll die Tumorlast des Patienten reduziert und zum anderen das Immunsystem des Empfängers unterdrückt werden, um ein Anwachsen der Stammzellen des Spenders zu ermöglichen. (Vriesendorp, 2003) Lange Zeit war es üblich, die Patienten mit einer hochdosierten Radiochemotherapie auf die Transplantation vorzubereiten. Da diese Art der Konditionierung aufgrund häufiger und erheblicher hämatotoxischer und extramedullärer Nebenwirkungen eine hohe Therapie-assoziierte Mortalität nach sich zog, war ihr Einsatz auf Patienten unter 50-60 Jahre ohne gravierende Komorbiditäten begrenzt. Da das mediane Erkrankungsalter vieler maligner hämatologischer Erkrankungen jenseits des 50. Lebensjahres liegt, wurden in den letzten Jahrzehnten die verschiedensten dosisreduzierten Konditionierungsprotokolle (reduced intensity conditioning = RIC) entwickelt. (Cremer et al., 2011) Storb et al. setzten 1997 für diese Entwicklung den Grundstein, indem sie zeigen konnten, dass eine ausgeprägte Immunsuppression und nicht wie früher angenommen das sogenannte „Platzschaffen“ im Knochenmark durch vollständige Eradikation der Hämatopoese des Empfängers durch die myeloablative Wirkung des Konditionierungsprotokolls die entscheidende Voraussetzung für das Anwachsen des Transplantates darstellt (Storb et al., 1997; Schmid, 2009). Als Folge dieser Erkenntnis enthalten die meisten dieser neu entwickelten intensitätsreduzierten Konditionierungsprotokolle das stark immunsupprimierende Purinanalogon Fludarabin kombiniert mit verschiedenen Zytostatika und/oder reduzierter Ganzkörperbestrahlung (Schmid, 2009). Dadurch, dass man die Intensität der Konditionierungsprotokolle verringert, kommt der entscheidende Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation nicht mehr von dem zytoreduktiven Effekt der Konditionierung selbst, sondern von dem Graft-versus-

Leukämie-Effekt (GvL) (Giralt et al., 1997). Dieser Effekt basiert auf der Vernichtung maligner hämatopoetischer Zellen des Empfängers durch T-Lymphozyten des Spenders und verhindert im besten Fall ein Rezidiv der Erkrankung (Cremer et al., 2011). Die Intensität des Konditionierungsprotokolls korreliert stark mit dem Outcome nach der Transplantation. Je höher die Intensität der Konditionierung, desto niedriger ist das Rezidivrisiko, desto höher ist jedoch die rezidivunabhängige Mortalität. (Shimoni and Nagler, 2011) Intensitätsreduzierte Konditionierungsprotokolle sind mit einer reduzierten rezidivunabhängigen Mortalität verbunden und können somit für eine allogene Stammzelltransplantation von älteren Patienten oder Patienten mit schlechtem Gesundheitszustand, für die eine myeloablative Konditionierung nicht in Frage kommen würde, verwendet werden (Cremer et al., 2011). Auch nach intensitätsreduzierter Konditionierung bleibt das Ziel der Behandlung der vollständige Austausch der Empfängerhämatopoese durch die Hämatopoese des Spenders. Dieses Ziel wird jedoch oft erst nach mehreren Monaten erreicht. In manchen Fällen kann es erst durch die zusätzliche Gabe von Spenderlymphozyten erreicht werden. (Schmid, 2009) Seit ihrer Entwicklung nahm die Zahl der Transplantationen mit intensitätsreduzierten Konditionierungsprotokollen stetig zu. 2001 wurden bereits 30 % der Transplantationen mit RIC Protokollen durchgeführt (Gratwohl et al., 2002). Beide in der vorliegenden Arbeit verwendeten Konditionierungsprotokolle gehören zu der Gruppe der intensitätsreduzierten Konditionierungsprotokolle.

Das Flu/Treo-Protokoll (Fludarabin/Treosulfan) wurde erstmals 2004 von Casper et al. vorgestellt (Casper et al., 2004). Die Kombination von Fludarabin mit Treosulfan stellt ein relativ intensives RIC-Regime mit myeloablativen Potential dar und wird häufig für die Transplantation von älteren Patienten mit fortgeschrittenen myeloischen Erkrankungen verwendet. Für Patienten mit refraktären myeloischen Erkrankungen wurde das FLAMSA-RIC-Protokoll (Fludarabin, Cytarabin, Amsacrin) entwickelt, um die Chemotherapie-Resistenz der Patienten zu überwinden. Das Protokoll wurde 1999 von Schmid et al. für Hoch-Risiko-AML-Patienten und Patienten mit MDS vorgestellt (Schmid et al., 2005).

Da es nur wenige randomisiert prospektive Studien gibt, in denen die verschiedenen RIC-Protokolle miteinander verglichen werden, stellt die Auswahl des individuell passenden Konditionierungsregimes in der klinischen Arbeit häufig eine schwierige Aufgabe dar (Cremer et al., 2011).

2.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Dissertation vergleicht die beiden Konditionierungsprotokolle Flu/Treo und FLAMSA-RIC hinsichtlich der frühen Toxizität, der transplantationsassoziierten Mortalität und

der rezidiv-unabhängigen Mortalität außerdem hinsichtlich der Rezidiv-Inzidenz und dem Gesamtüberleben der Patienten.

Da bereits einige Studien über den individuellen Nutzen der Konditionierungs-Protokolle Flu/Treo und FLAMSA-RIC existieren, ein Vergleich der beiden miteinander nach ausführlicher Literaturrecherche jedoch nicht gefunden werden konnte, schien es sinnvoll, diesen Vergleich zum Gegenstand der vorliegenden Studie zu machen.

3. Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse zweier Patientenkohorten mit insgesamt 58 Patienten, die nach intensitätsreduzierten Konditionierungsprotokollen allogotransplantiert wurden. Ausgewählt wurden diejenigen Patienten, die ihre Konditionierung entweder nach dem Flu/Treo- oder dem FLAMSA-RIC-Protokoll erhalten haben. Alle Patienten wurden an der Universitätsklinik der Technischen Universität München behandelt. Der letzte Nachbeobachtungszeitpunkt war der 1. Dezember 2011. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der Flu/Treo-Gruppe 19 Monate und in der FLAMSA-RIC-Gruppe 18 Monate.

30 Patienten erhielten ihre Konditionierung gemäß des Flu/Treo-Protokolls. Davon waren 40 % (n=12) Frauen und 60 % (n=18) Männer. Das Alter betrug im Mittel 58 Jahre mit einer Spannweite von 40 bis 68 Jahren. Die Diagnosen verteilten sich wie folgt: 20 Patienten waren an einer sekundären AML erkrankt, zwei Patienten an einem MDS, drei Patienten an einem MPS und fünf Patienten an einer CML. Davon befand sich ein Patient in der chronischen Phase, ein Patient in der akzelerierten Phase und drei Patienten in einer Blastenkrise. Der EBMT-Risiko-Score der 30 Patienten betrug im Durchschnitt 4,3 Punkte mit einer Spannweite von 2 bis 6 Punkten.

Im Vergleichskollektiv befanden sich 28 Patienten, deren Konditionierung dem FLAMSA-RIC-Protokoll folgte. Hiervon waren 46 % (n=13) Frauen und 54 % (n=15) Männer. Das mediane Alter betrug 49 Jahre mit einer Spannweite von 34 bis 60 Jahren. In dieser Gruppe waren 20 Patienten an einer sekundären AML erkrankt, vier Patienten an einem MDS, zwei Patienten an einem MPS und zwei Patienten an einer CML-Blastenkrise. Der EBMT-Risiko-Score betrug im Mittel 4,7 Punkte mit einer Spannweite von 3 bis 6 Punkten. Die folgende Tabelle fasst die wichtigsten Informationen über die beiden Patientenkohorten zusammen.

	Flu/Treo (N=30) N, (%)	FLAMSA-RIC (N=28) N, (%)
Diagnose		
sAML	20 (66.7)	20 (71.4)
MDS	2 (6.7)	4 (14.3)
MPS	3 (10)	2 (7.1)
CML-CP	1 (3.3)	0 (0)
CML-AP	1 (3.3)	0 (0)
CML-BC	3 (10)	2 (7.1)
Alter in Jahren		
Mittelwert (Spannweite)	58 (40-68)	49 (34-60)
Geschlecht		
Männer	18 (60)	15 (53.6)
Frauen	12 (40)	13 (46.4)
Stammzellquelle		
PB	25 (83.3)	27 (96.4)
BM	3 (10)	0 (0)
PB+BM	2 (6.7)	0 (0)
Nabelschnurblut	0 (0)	1 (3.6)
Spender		
MUD	19 (63.3)	22 (78.6)
MRD	11 (36.6)	6 (21.4)
CMV-Risiko		
Hoch *	6 (20)	2 (7.1)
Niedrig **	24 (80)	26 (92.9)
EBMT-Risiko-Score		
Mittelwert (Spannweite)	4.3 (2-6)	4.7 (3-6)

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika

*Hoch Risiko:

Patient CMV IgG + und Spender CMV IgG -

**Niedrig Risiko:

Patient CMV IgG - und Spender CMV IgG +

Patient CMV IgG + und Spender CMV IgG +

Patient CMV IgG - und Spender CMV IgG -

3.2 Methodik

3.2.1 Der EBMT-Risiko-Score

Vor der Stammzelltransplantation wurde bei jedem Patienten der EBMT-Risiko-Score berechnet. Dieser Score ist ein einfaches Mittel, um die Chancen und Risiken einer allogenen Stammzelltransplantation für jeden Patienten individuell abzuschätzen (Gratwohl, 2011). Er wurde ursprünglich entwickelt, um das Überleben nach Stammzelltransplantation von CML-Patienten prognostisch vorherzusagen (Passweg et al., 2004). Im Laufe der Zeit wurde in großen Studien gezeigt, dass der EBMT-Risiko-Score nicht nur für die CML, sondern auch für andere hämatologische Erkrankungen angewandt werden kann. 2009 widmeten sich Gratwohl et al. der Frage, ob der EBMT-Risiko-Score auch verwendet werden

kann, um das Outcome nach allogener Stammzelltransplantation für Patienten mit diversen hämatologischen Erkrankungen vorauszusagen. Die Studie umfasste 56.505 Patienten mit den unterschiedlichsten hämatologischen Erkrankungen, die alle im Zeitraum von 1980 bis 2005 eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten. Die Studie konnte zeigen, dass der EBMT-Risiko-Score in allen Krankheitskategorien einen Vorhersagewert besitzt und dass dieser unabhängig von der jeweilig angewandten Transplantationstechnik ist. (Gratwohl et al., 2009)

Der Score wird aus fünf Faktoren zusammengesetzt: dem Alter des Patienten, dem Krankheitsstadium, dem Zeitintervall von der Diagnosestellung bis zur Transplantation, der Histokompatibilität von Spender und Empfänger sowie der Spender-Empfänger-Geschlechtskombination. Die Punkteverteilung erfolgt wie in nachfolgender Tabelle gezeigt.

Parameter	Punkte
Alter des Patienten bei Transplantation	
<20 Jahre	0
20-40 Jahre	1
>40 Jahre	2
Krankheitsstadium	
Früh	0
Intermediär	1
Spät	2
Zeitintervall zwischen Diagnose und Transplantation	
<12 Monate	0
>12 Monate	1
Histokompatibilität	
HLA-identischer Geschwisterspender	0
anderer Spender	1
Geschlechtskombination von Patient und Spender	
andere	0
weiblicher Spender für männlichen Patienten	1

Tabelle 2: Der EBMT-Risiko-Score

Mit Hilfe des Scores kann man somit für jeden Patienten einen Punktwert kalkulieren, der zwischen 0 Punkten als bester Wert und 7 Punkten als schlechtester Wert liegt. Die Höhe des Scores korreliert mit der Höhe der rezidivunabhängigen Mortalität, dem Rezidivrisiko und dem Gesamtüberleben. Je höher der Score, desto höher ist die rezidivunabhängige Mortalität und desto niedriger ist das Gesamtüberleben. (Gratwohl, 2011)

3.2.2 Konditionierungsschemata

Die 30 Patienten, die nach dem Flu/Treo-Protokoll behandelt wurden, erhielten 30 mg/m² Fludarabin intravenös (i.v.) über dreißig Minuten an den Tagen -6, -5, -4, -3 und -2. Zusätzlich erhielten sie 14 g/m² Treosulfan i.v. über zwei Stunden an den Tagen -6, -5 und -4. Die Patienten erhielten somit eine Gesamtdosis von 42 g/m² Treosulfan pro Tag. Die hier verwendete Dosis richtet sich nach der von Scheulen et al. im Jahr 2000 durchgeführten Studie, welche die maximal tolerierbare Dosis von Treosulfan ermittelte. Das Ergebnis der Studie war, dass es bei einer Treosulfan Dosis über 47 g/m² pro Tag zu Dosis-limitierenden Toxizitäten kommt und dass diese Nebenwirkungen bei einer Dosis von 47 g/m² pro Tag oder niedriger nur in milder Form auftreten. (Scheulen et al., 2000) Nemecek et al. verabreichten in ihrer 2005 bis 2008 durchgeführten prospektiven Studie mit 60 Patienten den ersten fünf Patienten zunächst eine Treosulfan-Tagesdosis von 36 g/m². Da es bei dieser Dosis zu keinerlei auftretenden Toxizitäten kam, erhöhten sie daraufhin die Dosis für die folgenden 55 Patienten auf 42 g/m² pro Tag. (Nemecek et al., 2011)

In der FLAMSA-RIC-Gruppe erhielten die Patienten 30 mg/m² Fludarabin, 2 g/m² Cytarabin und 100 mg/m² Amsacrine von Tag -12 bis -9 (FLAMSA-Regime). Nach drei Tagen Pause erhielten sie 0,8 mg Busulvan i.v. viermal am Tag an den Tagen -5 und -4 und daraufhin 60 mg/kg Cyclophosphamid an den Tagen -3 und -2 (RIC). Diese Dosierungen begründen sich auf dem von Schmid et al. im Jahr 1999 vorgestellten FLAMSA-RIC-Protokoll. Hier bestand jedoch der RIC-Teil aus 4 Gray TBI (total-body irradiation) am Tag -5, Cyclophosphamid (bei HLA-identischen Spendern 40 mg/kg und 60 mg/kg für HLA-unidentische Spender oder Fremdspender) an den Tagen -4 und -3 und ATG (10 mg/kg bei HLA-identischen Spendern und 20 mg/kg bei HLA-unidentischen Spendern oder Fremdspendern) von Tag -4 bis -2 (Schmid et al., 2005). Alle Patienten mit einem nicht verwandten Spender erhielten zusätzlich 20 mg/kg ATG Fresenius von Tag -3 bis -1. Die Graft-versus-Host-Disease-(GvHD)-Prophylaxe war in den beiden Gruppen identisch und bestand aus Cyclosporin-A (CyA) und Mycophenolat Mofetil (MMF).

3.2.3 Transplantationssetting

3.2.3.1 Spender

Nach der Durchführung des jeweiligen im Absatz 3.2.2 beschriebenen Konditionierungsschemas wurden nun Stammzellen eines gesunden Spenders auf den Patienten übertragen. Ziel der Stammzelltransplantation ist der Austausch der erkrankten Hämatopoese des Empfängers durch die gesunden Stammzellen des Spenders. Die Zellen

können bei der allogenen Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender oder aus kryokonserviertem Nabelschnurblut stammen. Der ideale Spender ist weiterhin ein HLA-identischer Familienangehöriger. (Schmid, 2009) Da zurzeit in Deutschland aufgrund des Geburtenrückgangs die Familien immer kleiner werden, wird es zunehmend schwieriger, einen passenden Familienspender zu finden. Falls sich kein passender Familienspender findet, kann man über sogenannte Fremdspenderdateien nach einem geeigneten Fremdspender suchen.

In der Flu/Treo-Gruppe erhielten 19 Patienten (63,3 %) das Transplantat von einem Fremdspender. 11 Patienten (36,6 %) wurden mit Stammzellen eines Familienspenders transplantiert.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe erhielten 22 Patienten (78,6 %) das Transplantat von einem Fremdspender und 6 Patienten (21,4 %) von einem Familienspender.

3.2.3.2 HLA-Typ

Ganz entscheidend für den Erfolg einer Stammzelltransplantation ist die Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Spender und Empfänger. Um eine schwere Immunreaktion nach der Transplantation zu vermeiden, müssen Spender und Empfänger histokompatibel sein, das heißt es sollte kein Unterschied im HLA-System vorhanden sein. Transplantationsrelevant sind hier vor allem HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 und HLA-DQB1. Je größer die Übereinstimmung dieser Merkmale, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Immunreaktion nach Transplantation.

Die Vererbung dieser HLA-Gene erfolgt nach den Mendel'schen Regeln. Das bedeutet, dass jeder Mensch einen Merkmalssatz von der Mutter und einen vom Vater erbt. Dieser HLA-Merkmalssatz wird auch HLA-Haplotyp genannt. Da die Gene für die drei HLA-Klassen nahe beisammen liegen, werden sie normalerweise als Einheit vererbt. Das bedeutet, dass innerhalb einer Familie mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % ein gewebeverträglicher Spender gefunden werden kann.

Ein geeigneter Spender sollte in den Hauptantigenen HLA-A, HLA-B und HLA-DR mit denen des Patienten übereinstimmen. Sollte ein solcher Spender gar nicht oder nicht rechtzeitig auffindbar sein, kommt auch ein partiell HLA-kompatibler Spender, das heißt ein Spender, der an mindestens einem transplantationsrelevanten HLA-Genort zum Patienten different ist, in Betracht.

In der Flu/Treo-Gruppe wurden 25 Patienten (83,3 %) mit den Zellen eines HLA-identischen Spenders transplantiert. Bei insgesamt fünf Patienten (16,6 %) gab es Unterschiede zwischen ihrem HLA-System und dem des Spenders. Ein Patient (3,3 %) stimmte mit seinem Spender im DQB1-Genort nicht überein, zwei Patienten (6,6 %) im HLA-A-Genort, ein

Patient (3,3 %) im HLA-C- und im DQB1-Genort und ein Patient (3,3 %) hatte ein HLA-2-Ag-Mismatch mit seinem Spender.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe wurden 24 Patienten (85,71 %) mit den Zellen von HLA-identischen Spendern transplantiert. In vier Fällen (14,29 %) unterschied sich das HLA-System von Spender und Empfänger. Dabei gab es bei einem Patient (3,57 %) einen Mismatch im HLA-B-Genort, bei einem Patient (3,57 %) im HLA-B- und HLA-C-Genort, bei einem Patient (3,57 %) im HLA-DRB1-Genort und bei einem Patient (3,57 %) im HLA-A-Genort.

3.2.3.3 Stammzellquelle

Die Gewinnung der Stammzellen kann auf unterschiedliche Weisen erfolgen. Erstens durch die sogenannte Knochenmarkstransplantation: Durch sterile Aspiration werden dem Spender an den Spinae iliacae anteriores und posteriores kernhaltige Knochenmarkszellen entnommen. Dieser Eingriff kann unter lokaler Betäubung oder in Vollnarkose durchgeführt werden. Insgesamt werden dem Spender ca. 1.000-1.500 ml Knochenmarksblut entnommen, um die benötigte Zahl von mindestens $2 \cdot 10^6$ mononukleärer Zellen pro kg Körpergewicht zu erhalten. (Schmid, 2009)

Zweitens durch Gewinnung von Stammzellen aus dem peripheren Blut. Unter physiologischen Bedingungen zirkuliert jedoch nur ein geringer Teil der hämatopoetischen Stammzellen im peripheren Blut. Deshalb verabreicht man den Patienten vor der geplanten Stammzellapherese den hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF in der Dosierung $2 \cdot 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ pro Tag subcutan (s.c.) über 4-5 Tage. (Schmid, 2009) Dieser bewirkt, dass die Stammzellen mobilisiert und ins periphere Blut ausgeschwemmt werden. Die Zahl der im Blut zirkulierenden Stammzellen erhöht sich somit um ein Vielfaches.

Eine alternative Methode zur Stammzellgewinnung stellt die Entnahme der Zellen aus dem Nabelschnurblut dar. Dieses enthält eine kleine Menge höchst potenter hämatopoetischer Stammzellen. (Schmid, 2009) Da die Menge an Stammzellen für eine Transplantation von Erwachsenen zu gering ist, wurde diese Methode hauptsächlich für die Transplantation von Säuglingen und Kleinkindern angewendet. Heutzutage erreicht man durch die Kombination von zwei Nabelschnurtransplantaten von unterschiedlichen Spendern die benötigte Stammzellzahl und somit wird Nabelschnurblut auch zunehmend beim Erwachsenen eingesetzt.

In der Flu/Treo-Gruppe erhielten 25 Patienten (83,3 %) eine periphere Blutstammzelltransplantation (PBSZT), drei Patienten (10 %) eine Knochenmarkstransplantation (KMT) und zwei Patienten (6,67 %) periphere Blutsstammzellen und Knochenmarkszellen, um ein ausreichende Zellzahl zu erhalten.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe erhielten 27 Patienten (96,43 %) eine PBSZT und eine Patientin (3,57 %) Nabelschnurblut von zwei Spendern.

3.2.3.4 Stammzellzahl

Besonders wichtig für eine erfolgreiche Stammzelltransplantation ist eine ausreichende Zellzahl. Besonders entscheidend ist hierbei der Anteil an CD34+ Zellen, da dieser als Maß für die Konzentration an pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen herangezogen wird. Mittels Durchflusszytometrie dieser Zellen wird die Konzentration der Stammzellen im Transplantat bestimmt. Diese sollte vor einer Apherese wenigstens 10/µl betragen. Für eine erfolgreiche Transplantation werden $5 \cdot 10^6$ CD 34+ Zellen pro kg Körpergewichtes des Patienten gefordert. (Schmid, 2009)

In der Flu/Treo-Gruppe wurde im Durchschnitt mit einer Zellzahl von $5,79 \cdot 10^6$ CD 34+ Zellen pro kg KG transplantiert.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe lag die durchschnittlich transplantierte Zahl der CD 34+ Zellen bei $6,65 \cdot 10^6$ pro kg KG.

3.2.3.5 CMV-Status

Eine große Gefahr für allogene Transplantierte besteht in der Reaktivierung einer latenten Zytomegalie-Virus-Infektion (CMV). Sie kann bei diesen Patienten in Form einer interstitiellen Pneumonie verlaufen und ist mit einer hohen Mortalität verbunden. (Schmid, 2009)

Um das Risiko einer Virus-Reaktivierung vor der Transplantation abzuschätzen, wurde bei jedem Patienten und dem dazugehörigen Spender der CMV-Status erhoben. Man war so in der Lage, eine eventuelle Risikokombination zu erkennen und einer Reaktivierung des Virus prophylaktisch, mit virostatischen Medikamenten, entgegenzuwirken. Von einer Hochrisiko-Kombination spricht man, wenn der Empfänger CMV IgG seropositiv und der Spender CMV IgG seronegativ ist. Ein niedriges Risiko für eine Virus-Reaktivierung besteht bei folgenden Kombinationen: Empfänger und Spender CMV IgG seropositiv, Empfänger und Spender CMV IgG seronegativ sowie Empfänger CMV IgG seronegativ und Spender CMV IgG seropositiv.

In der Flu/Treo-Gruppe hatten sechs Patienten (20 %) ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung. Bei den restlichen 24 Patienten (80 %) konnte das Risiko als niedrig eingestuft werden.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe bestand für zwei Patienten (7,1 %) ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung und für die anderen 26 Patienten (92,9 %) ein niedriges Risiko.

3.2.3.6 Immunsuppression

Die immunsuppressive Medikation war in beiden Gruppen identisch und bestand aus folgenden Medikamenten: dem Calcineurininhibitor Cyclosporin A in Kombination mit Mycophenolatmofetil.

Nach der Stammzelltransplantation entwickelt sich eine immunologische Toleranz zwischen Spender und Empfänger. Diese Toleranz macht es möglich, dass die Patienten die immunsuppressive Therapie nicht lebenslang einnehmen müssen. Man ist sogar in der Lage, bei fehlender GvHD die immunsuppressive Therapie bereits nach 3-6 Monaten auszuschleichen. Gerade bei rezidivgefährdeten Patienten soll der GvL-Effekt durch ein frühes Absetzen der Immunsuppression gefördert werden. (Schmid, 2009)

3.2.4 Supportive Therapie

Die supportive Therapie war in beiden Gruppen identisch. Zur Vorbeugung infektiöser Komplikationen erhielten alle Patienten antivirale, antibiotische und antimykotische Substanzen. Diese Prophylaxe bestand aus den Medikamenten Acyclovir, Ciprobay, Cotrim und Diflucan. Die Patienten waren in mit Schleusen ausgestatteten Einzelzimmern mit Umkehrisolation, gefilterter Luft und Überdruckbelüftung untergebracht. Sie erhielten während ihres stationären Aufenthalts keimreduzierte Kost. Täglich wurde die Einstichstelle des zentralen Venenkatheters (ZVK) kontrolliert und gepflegt, um eventuellen Katheterinfektionen vorzubeugen. Zur Unterstützung der Mundhygiene kam mehrmals täglich eine spezielle Mundspüllösung zum Einsatz. Bei Bedarf, zum Beispiel auf Grund einer Mukositis, wurde den Patienten Schmerzmittel verabreicht und falls notwendig eine parenterale Ernährung appliziert. Zur Unterstützung der pulmonalen Funktion werden die Patienten angehalten, regelmäßig Atemgymnastik durchzuführen. Bei Bedarf konnten die Patienten psychoonkologischen Beistand in Anspruch nehmen.

3.2.5 Ambulante Nachbetreuung

Nach der erfolgten Transplantation wurden die Patienten regelmäßig in die hämatologische Ambulanz des Klinikums Rechts der Isar einbestellt. Zunächst erfolgten die Kontrollen einmal pro Woche. Je nach Zustand des Patienten wurden die Termine daraufhin im monatlichen Abstand vereinbart und schließlich, sofern es der Zustand des Patienten zuließ, nur noch im halbjährlich Abstand. Neben der Kontrolle der Vitalparameter wurden Blutentnahmen und Knochenmarkspunktionen durchgeführt, um ein eventuelles Rezidiv möglichst zeitnah

diagnostizieren zu können. Es wurde besonders auf Zeichen einer akuten oder chronischen GvHD geachtet und der CMV-Status regelmäßig kontrolliert.

3.2.6 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden aus den Patientenakten, den Fremdspenderakten, der abteilungsinternen Transplantationsdatenbank und den Unterlagen der Einheit für Stammzellapherese generiert. Erhoben wurden zunächst die Patientennamen, das Geschlecht, das Geburtsdatum, die Diagnose, das Diagnosedatum und das Krankheitsstadium sowie eventuell vorhandene molekulargenetische Marker. Rund um die Transplantation wurde das Konditionierungsdatum, die Art der Konditionierung, das Transplantationsdatum, das Alter bei Transplantation, der Remissionsstatus vor und nach Transplantation, die Stammzellquelle, die Menge der transplantierten Stammzellen, das Geschlecht des Spenders, das Alter des Spenders, die Art des Spenders, der HLA-Status von Patient und Spender, der CMV-Status von Patient und Spender, die Blutgruppe von Patient und Spender sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes jedes Patienten erfasst. Zur Überprüfung der Leberfunktion wurden die Laborwerte Bilirubin, Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) im Verlauf bestimmt. Zur Abschätzung der Nierenfunktion wurden die Kreatininwerte im Verlauf kontrolliert. Auch das Gewicht der Patienten wurde erhoben, um eine eventuelle Gewichtszunahme nach der Transplantation festzustellen. Der EBMT-Risiko-Score konnte aus den gesammelten Patientendaten, wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, berechnet werden. Um die Rekonstruktion der Hämatopoese zu überprüfen, wurde der Zeitpunkt des Engraftments in allen drei Zelllinien erfasst. Um Informationen über infektiöse Komplikationen zu erhalten, wurde die Anzahl der Fiebertage, die Fieberursache und die Dauer der Antibiotika-Therapie jedes Patienten registriert. Erhoben wurde auch das Vorhandensein von akuter oder chronischer GvHD mit dem jeweilige Datum des Auftretens und dem Grad der Erkrankung. Um die mögliche hämatotoxische Wirkung des Konditionierungsregimes zu erfassen, wurde die Zahl der benötigten Blutprodukte jedes Patienten notiert. Notwendigkeit und Dauer der parenteralen Ernährung und der Schmerztherapie wurden ebenso erhoben wie das Auftreten von Blutungen und anderen Nebenwirkungen. Besonders wichtig für den Inhalt dieser Studie war die Erfassung des Remissionsstatus nach sechs Monaten, einem Jahr, zwei Jahren, drei Jahren, vier Jahren und fünf Jahren, des Auftretens eines Rezidivs mit dazugehörigem Auftrittsdatum, des Auftretens und des Zeitpunktes der Transplantationsassoziierten Mortalität (TRM), der Dauer des ereignisfreien Überlebens (EFS), der Dauer des Gesamtüberlebens (OS), des

Todesdatums und der Todesursache sowie der durchschnittlichen Nachbeobachtungsdauer jedes Patienten.

3.2.7 Statistische Auswertung

Die Patientendaten wurden in Exceltabellen zusammengefasst und konnten daraufhin ausgewertet werden. Die graphische Darstellung der erhobenen Daten erfolgte größtenteils mit Excel in Form von Säulendiagrammen und Kurvendiagrammen. Das mediane Gesamtüberleben und das mediane Ereignis freie Überleben wurden nach der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert und mithilfe des Programms GaphPadPrism graphisch dargestellt. Die Inzidenzen der akuten und chronischen GvHD wurden mit Hilfe des Statistikprogramms R berechnet und in Form von Kurvendiagrammen dargestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte aufgrund der zu geringen Patientenzahl in beiden Kohorten nicht berechnet werden.

4. Ergebnisse

4.1 Therapieerfolg

4.1.1 Engraftment

Von Engraftment spricht man, wenn die transplantierten Stammzellen im Knochenmark des Empfängers mit der Blutbildung beginnen. Durch tägliche Blutbildkontrollen konnte der genaue Zeitpunkt des Engraftments der neutrophilen Granulozyten, der Thrombozyten und der Leukozyten festgelegt werden. Bei den neutrophilen Granulozyten spricht man von einem erfolgten Engraftment, wenn an drei aufeinanderfolgenden Tagen die Anzahl der Zellen höher ist als 500. Bei den Thrombozyten muss eine Zellzahl von über 20.000 an drei aufeinanderfolgenden Tagen ohne Einsatz von Thrombozyten-Konzentraten (TK) gemessen werden. Bei den Leukozyten ist das Engraftment eingetreten, wenn die Zellzahl an drei aufeinanderfolgenden Tagen über 1.000 liegt.

Die hier vorliegende Studie kam hinsichtlich des Engraftments in der Flu/Treo- und der FLAMSA-RIC-Gruppe zu den im Folgenden beschriebenen Ergebnissen.

In der Flu/Treo-Gruppe trat das Engraftment der neutrophilen Granulozyten im Durchschnitt am Tag 20 (Spannweite 12-28) ein. Der Thrombozyten-Anstieg trat im Schnitt am Tag 18 (Spannweite 11-54), der Leukozyten Anstieg am Tag 19 (Spannweite 12-29) ein.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe erfolgte das Engraftment der neutrophilen Granulozyten im Durchschnitt am Tag 21 (Spannweite 13-52). Das Engraftment der Thrombozyten trat im Schnitt am Tag 22 (Spannweite 10-52) und das Engraftment der Leukozyten am Tag 21 (Spannweite 12-48) ein.

Die hier beschriebenen Ergebnisse werden in dem folgenden Diagramm graphisch dargestellt.

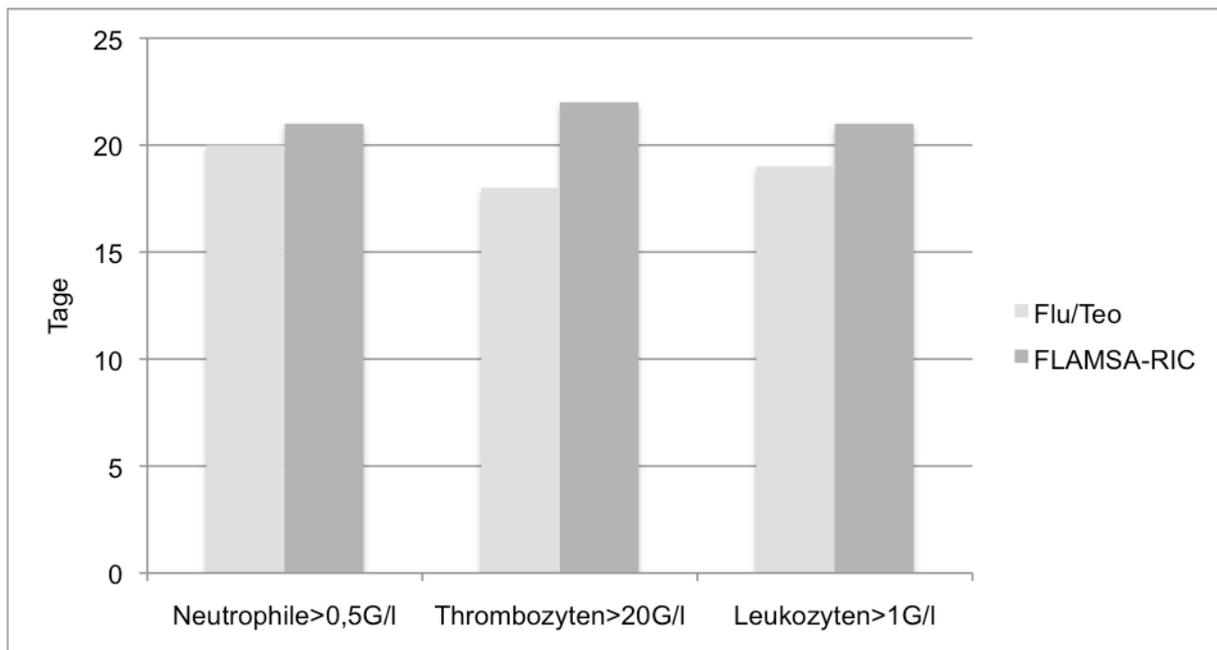


Abb. 1: Zeitpunkt des Engraftments der neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten und Leukozyten in beiden Patientenkohorten im Vergleich

4.1.2 Chimärismus

Als Chimärismus bezeichnet man die Etablierung der Spenderhämatopoese im Empfängerorganismus. Es existieren unterschiedliche Verfahren, um den Chimärismus zu untersuchen. Bei einer gegengeschlechtlichen Transplantation ist es möglich, den Chimärismus mit Hilfe von Zytogenetik oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und Bestimmung der Geschlechts-Chromosomen zu untersuchen. Bei gleichgeschlechtlichen Transplantationen kommt die Bestimmung der short tandem repeats (STR) zur Chimärismus-Kontrolle zum Einsatz. Für diese sensitivere Methode benötigt man zusätzlich zur aktuellen Knochenmarkspunktion eine Blutprobe des Patienten vor der Transplantation oder einen Wangenschleimhautabstrich, um den Spender vom Empfänger zu unterscheiden. Nach Konditionierungen mit reduzierter Intensität – zu denen beide in dieser Arbeit verglichenen Konditionierungsprotokolle zählen – ist es möglich, dass sich in der ersten Zeit nach der Transplantation ein gemischter Chimärismus zeigt. Das bedeutet, dass Spender- und Empfängerhämatopoese nebeneinander existieren. Im Idealfall verschwindet die Empfängerhämatopoese im Laufe der Zeit und man findet einen kompletten Chimärismus vor. Kommt es zu einem Wiederauftreten des gemischten Chimärismus, spricht das für eine beginnende Abstoßung oder ein beginnendes Rezidiv. (Schmid, 2009)

In beiden Patientenkohorten wurden die Chimärismus-Untersuchungen am Tag 28 +/- 7 Tage, am Tag 100 +/- 14 Tage und am Tag 365 +/- 30 Tage durchgeführt. Es ist zu beachten, dass es nicht möglich war, jeweils vom gesamten Patientenkollektiv die Daten der Chimärismus-Untersuchung zu den festgelegten Untersuchungszeitpunkten zu erheben. Die

Gründe hierfür liegen zum einem darin, dass einige Patienten außerhalb der für diese Studie verwendeten Untersuchungszeitpunkte untersucht wurden und zum anderen daran, dass einige Patienten während der Studiendurchführung verstorben sind.

In der Flu/Treo-Gruppe wurde zum initialen Untersuchungszeitpunkt (Tag 28 +/-7 Tage) bei 25 Patienten der Chimärismus untersucht. Davon hatten 22 Patienten (88 %) einen kompletten Chimärismus. Bei drei Patienten (12 %) ließ sich ein gemischter Chimärismus nachweisen.

Bei der Untersuchung am Tag 100 +/- 14 Tage waren von insgesamt 20 untersuchten Patienten, 14 Patienten (70 %) 100 % chimär. Bei den restlichen sechs Patienten (30 %) fand sich ein gemischter Chimärismus.

Zum Untersuchungszeitpunkt am Tag 365 +/- 30 Tage lagen die Untersuchungsergebnisse von insgesamt sechs Patienten vor. Davon waren vier Patienten (66,66 %) 100 % chimär und zwei Patienten (33,33 %) gemischt chimär.

Das folgende Diagramm veranschaulicht die hier aufgeführten Ergebnisse.

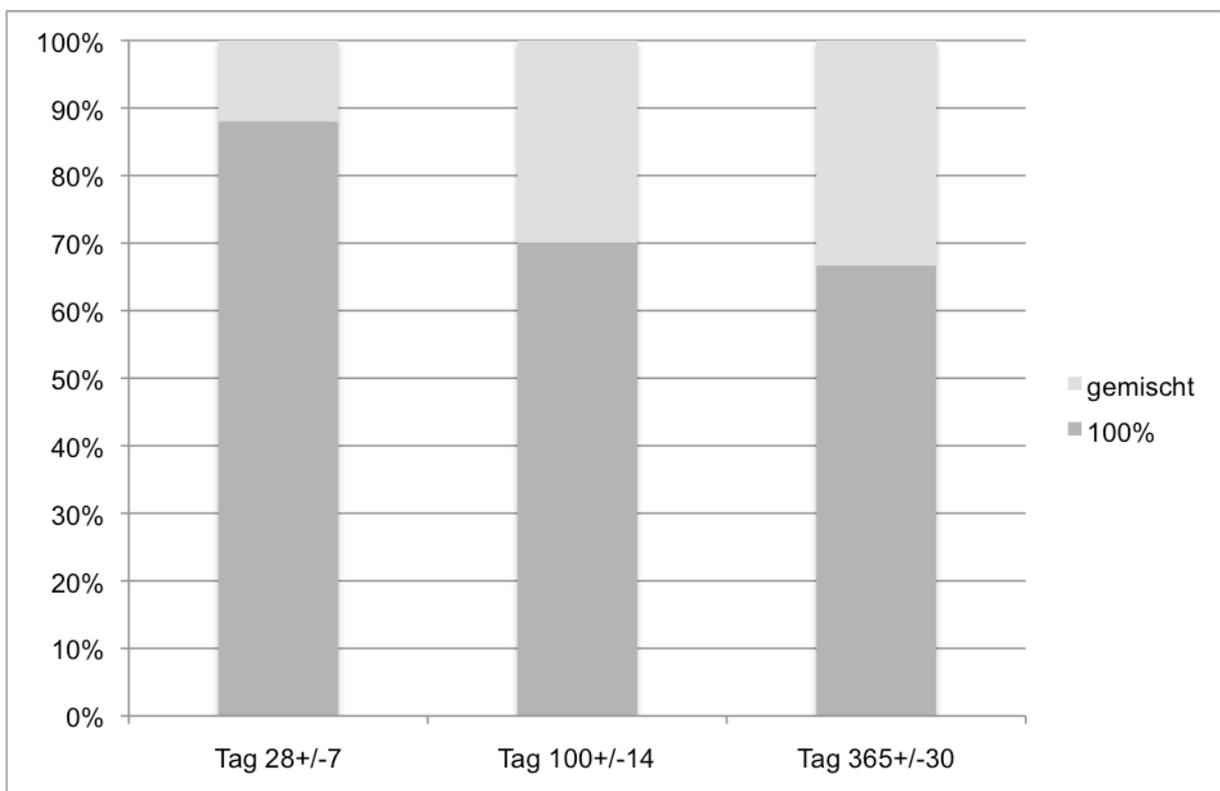


Abb. 2: Chimärismusdaten der Flu/Treo-Gruppe

In der FLAMSA-RIC-Gruppe waren bei der initialen Chimärismus-Untersuchung von insgesamt 22 untersuchten Patienten 14 Patienten (63,63 %) komplett chimär. Bei den restlichen acht Patienten (33,33 %) fand sich ein gemischter Chimärismus.

Bei der Untersuchung am Tag 100 +/- 14 Tage hatten von insgesamt 16 untersuchten Patienten elf Patienten (68,75 %) einen kompletten und fünf Patienten (31,25 %) einen gemischten Chimärismus.

Am Tag 365 +/- 30 Tage waren von insgesamt zwölf untersuchten Patienten sieben Patienten (58,33 %) 100 % chimär. Bei den restlichen fünf Patienten (41,66 %) fand sich ein gemischter Chimärismus.

Die hier beschriebenen Ergebnisse werden im folgenden Diagramm graphisch veranschaulicht.

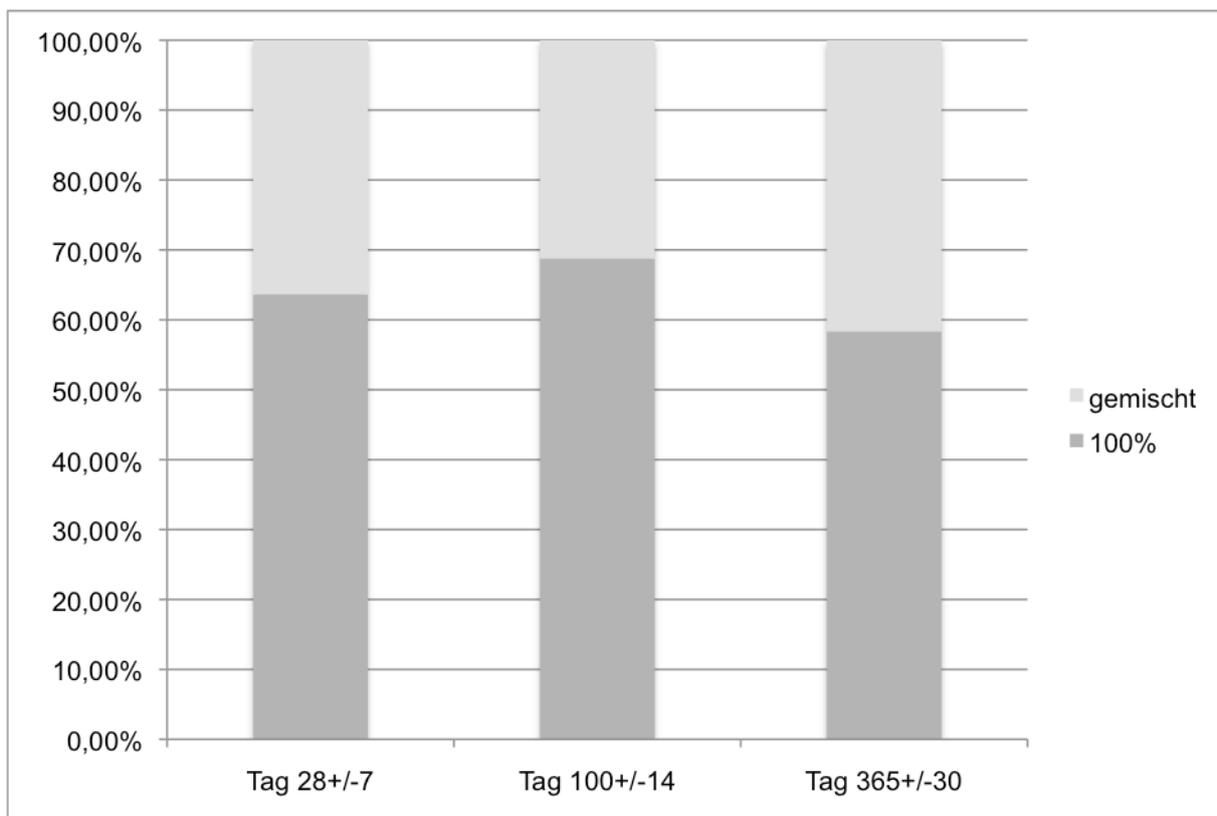


Abb. 3: Chimärismus-Daten der FLAMSA-RIC-Gruppe

4.1.3 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

Die GvHD ist eine immunmodulierte Erkrankung, die relativ häufig bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation auftritt. Sie beeinflusst entscheidend die Mortalität und somit das Gesamtüberleben der Patienten (Lee et al., 2003; Bacigalupo, 2011).

Die GvHD wird abhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens in eine akute und eine chronische Form unterteilt. Von einer akuten GvHD spricht man, sofern diese vor dem Tag 100 nach Transplantation auftritt. Beim Auftreten der GvHD jenseits des Tages 100 nach Transplantation spricht man von einer chronischen Form der GvHD. (Thepot et al., 2010)

Die akute GvHD greift besonders die Haut, die Leber und den Gastrointestinaltrakt an. Es kann zu Dermatitis, Hepatitis und Gastroenteritis kommen (Flowers et al., 1999). Die

chronische GvHD greift zahlreiche Organe an und kann stärker als die akute Form als ein facettenreiches Syndrom verstanden werden (Flowers et al., 1999). Dieses Syndrom trägt signifikant zur Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation bei (Gaziev et al., 2000). Durch enorme Fortschritte und zunehmende Erfahrung im Bereich der Stammzelltransplantation konnte festgestellt werden, dass es im Zusammenhang mit nonmyeloablative Konditionierungsschemata zu einer akuten GvHD kommen kann, die erst nach den festgelegten 100 Tagen auftritt und dass sich auch vor der 100-Tage-Landmarke eine chronische GvHD entwickeln kann (Mielcarek et al., 2003). Dennoch wurde in der hier vorliegenden Arbeit die Einteilung gemäß der 100-Tage-Grenze vorgenommen.

Die hier verwendete Einteilung der akuten GvHD in vier Schweregrade richtet sich nach dem von Glucksberg et al. (1974) entwickelten System, welches fünf Patientengruppen (Grad 0-4) unterscheidet: je nach Grad der Haut-, Leber- und Darmbeteiligung und der subjektiven Einschätzung des klinischen Zustandes jedes Patienten. (Glucksberg et al., 1974)

In der Flu/Treo-Gruppe entwickelten 20 Patienten (66,66 %) eine akute GvHD. Davon wurden 14 Patienten (70 %) als Grad I-II und sechs Patienten (30 %) als Grad III-IV eingestuft.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe trat bei 16 Patienten (57 %) eine akute GvHD auf. Davon konnten neun Patienten (56 %) dem Grad I-II und sieben Patienten (44 %) dem Grad III-IV zugeordnet werden.

Diese Ergebnisse werden in den beiden folgenden Diagrammen graphisch veranschaulicht.

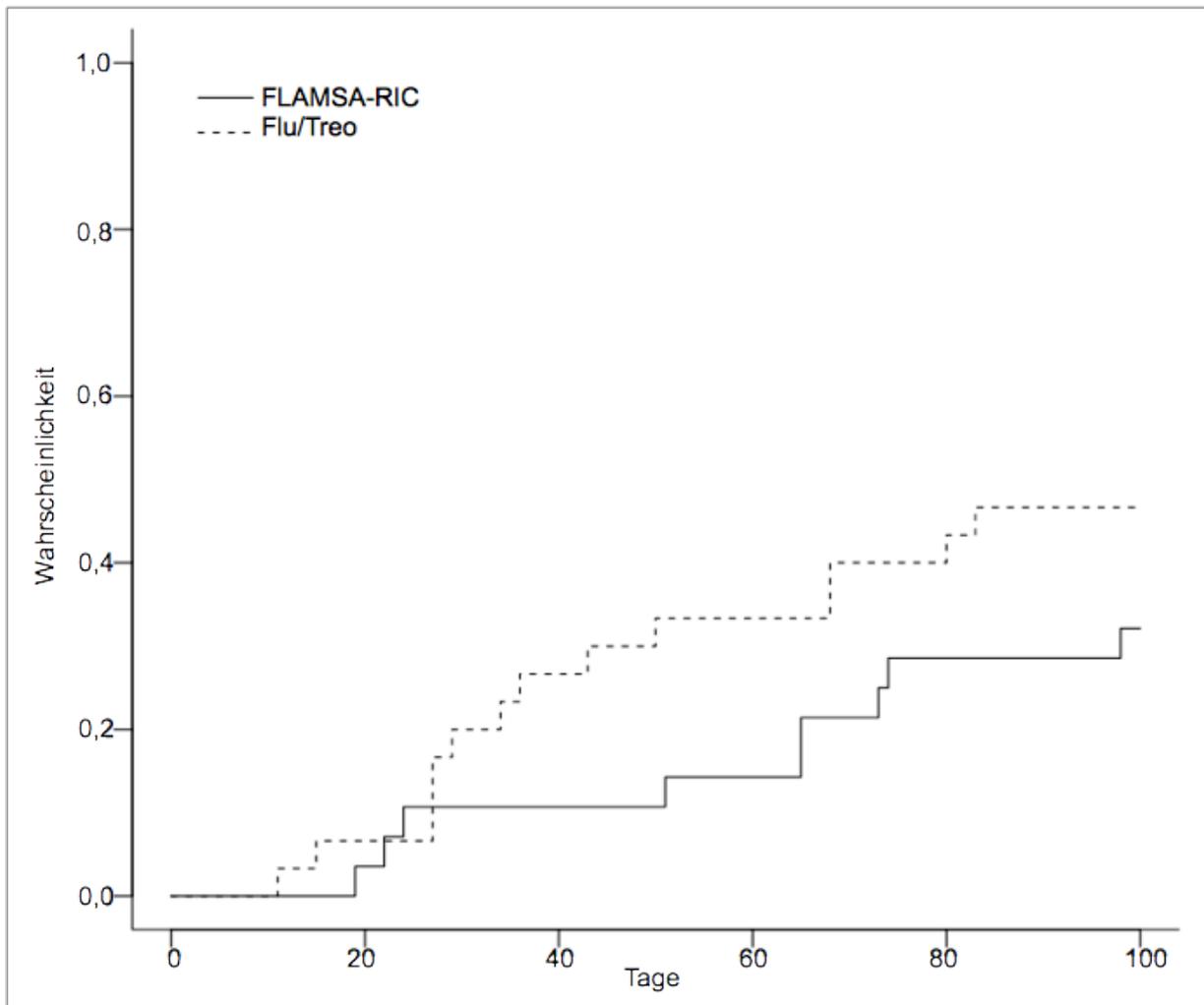


Abb. 4: aGVHD Grad I/II nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

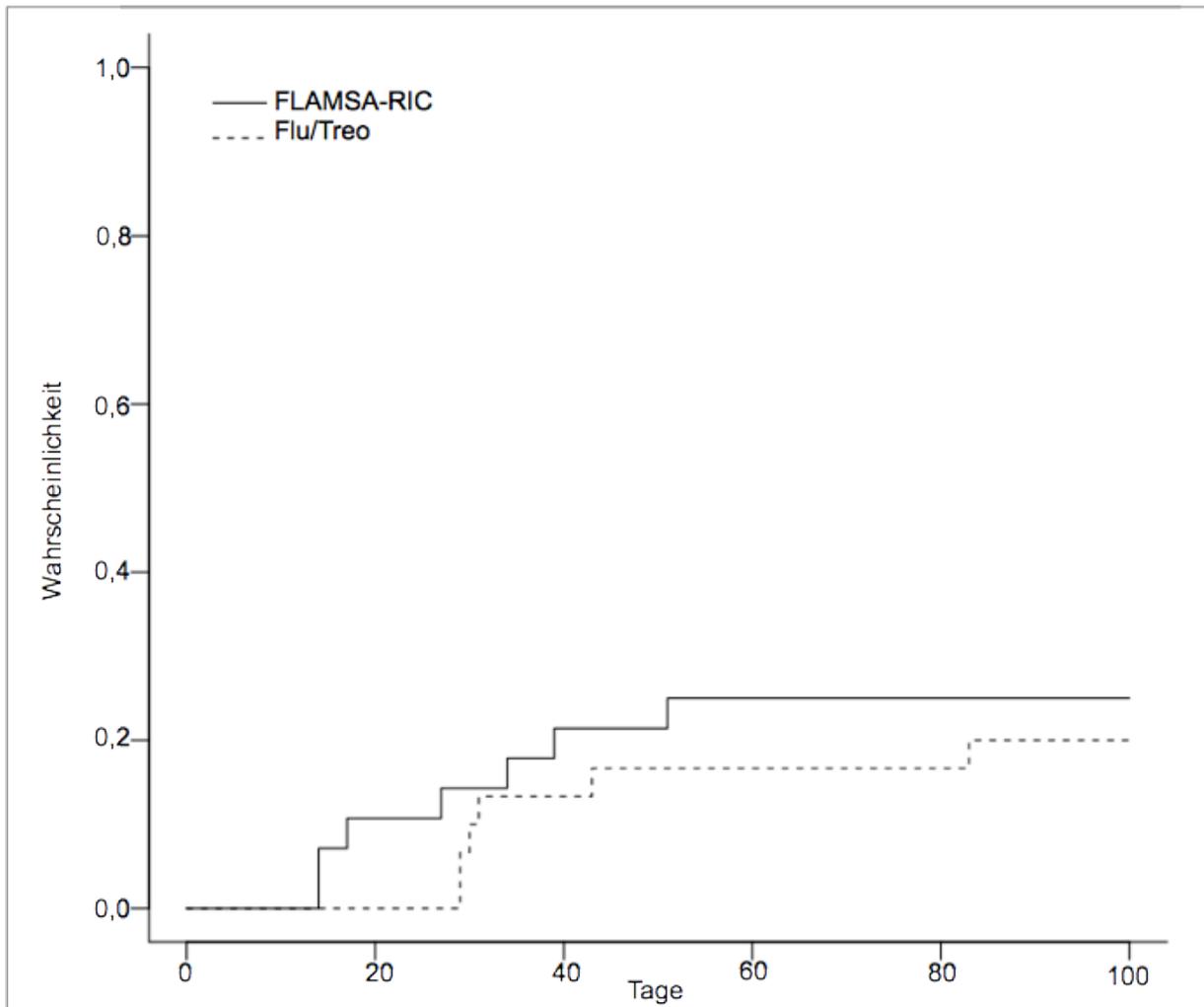


Abb. 5: aGvHD Grad III/IV nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Die chronische GvHD wird in zwei Schweregrade unterteilt. Ist sie therapiebedürftig, spricht man von einer extensiven chronischen GvHD. Ist sie nicht therapiebedürftig, von einer limitierten chronischen GvHD. (Akpek et al., 2001)

Eine chronische GvHD entwickelten in der Flu/Treo-Gruppe zehn Patienten (33,33 %). Bei fünf Patienten (50 %) wurde die chronische GvHD als limitiert und bei den anderen fünf Patienten (50 %) als extensiv eingestuft.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe entwickelten 13 Patienten (46 %) eine chronische GvHD. Davon hatten zehn Patienten (77 %) eine limitierte und drei Patienten (23 %) eine extensive chronische GvHD.

Die hier beschriebenen Ergebnisse werden in den beiden folgenden Diagrammen graphisch dargestellt.

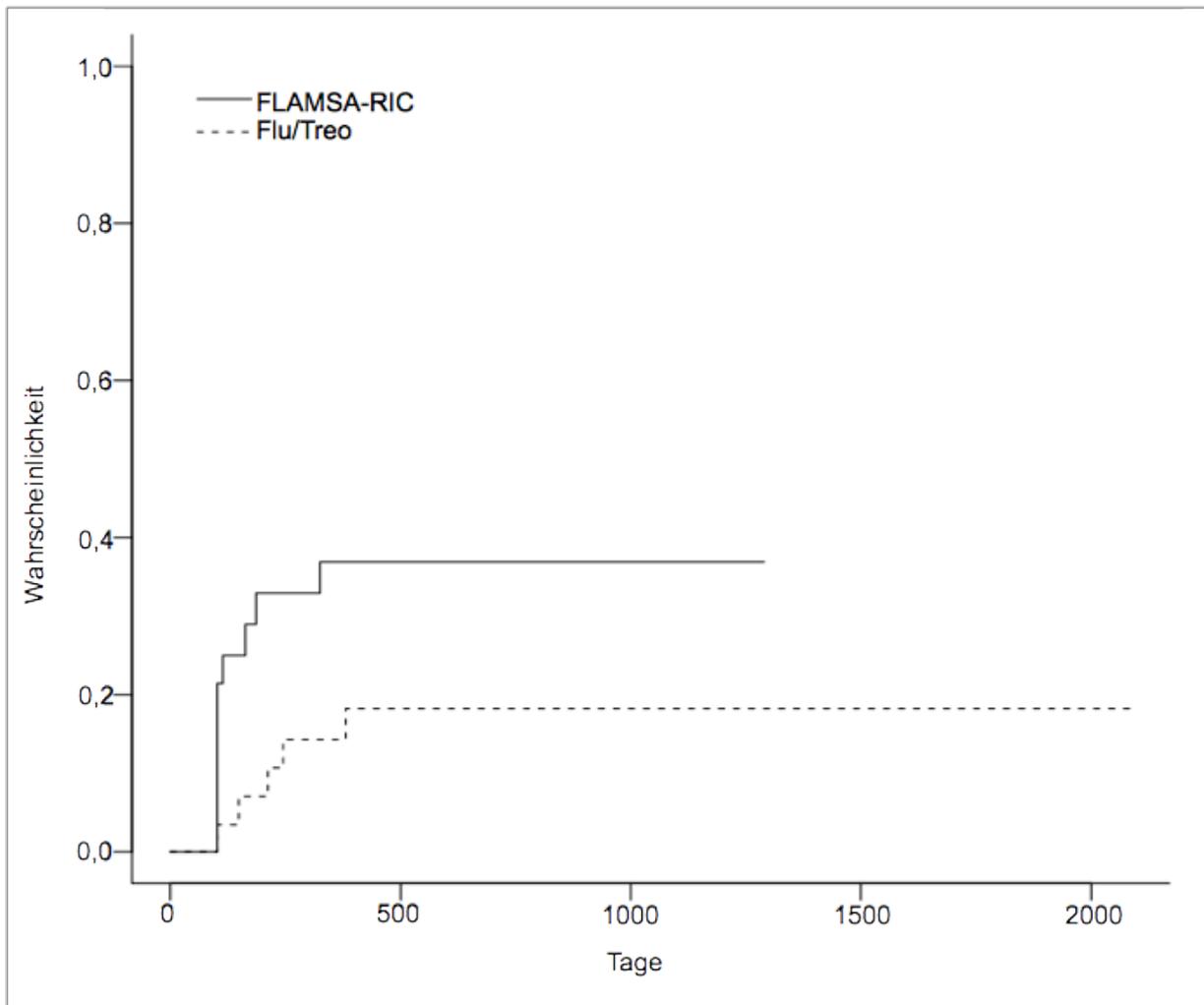


Abb. 6: Limitierte cGvHD nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

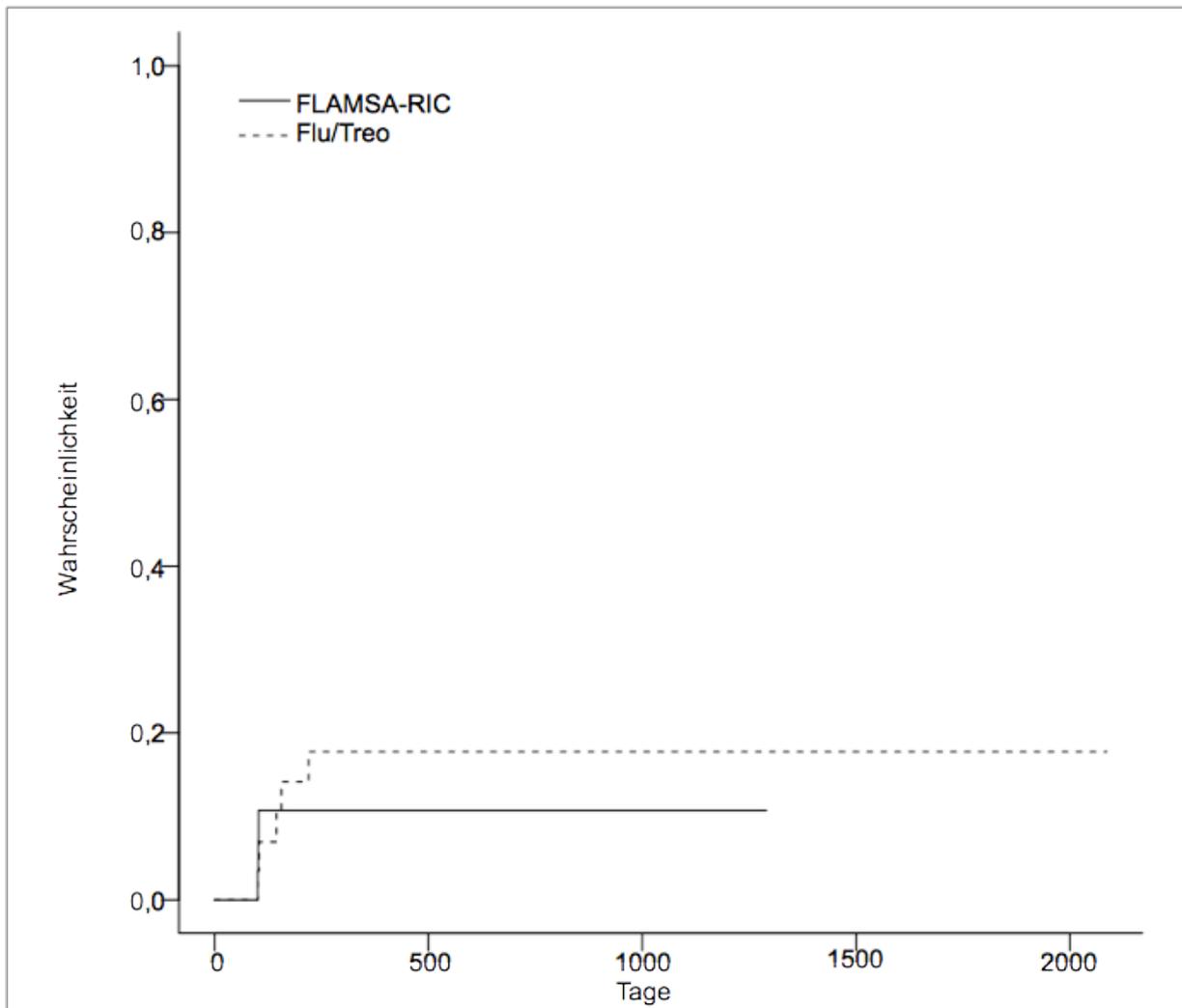


Abb. 7: Extensive cGvHD nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

4.1.4 Remission

Remissionskontrollen sind zum Abschätzen des Therapieerfolges von großer Bedeutung. In der hier vorliegenden Dissertation wurde der Remissionsstatus nach sechs Monaten, einem Jahr, zwei Jahren, drei Jahren, vier Jahren und fünf Jahren erhoben. Die Erhebung des Remissionsstatus wurde begrenzt von der Überlebensrate der Patienten der hier vorliegenden Studie.

4.1.4.1 Rezidiv und Relapse Mortality

Werden bei der Untersuchung des Knochenmarkblutes über fünf Prozent Blasten gefunden, spricht man von einem Rezidiv der Erkrankung. Stützt sich die Diagnose des Rezidivs allein auf den Nachweis molekularer Marker, spricht man von einem molekularen Rezidiv.

In der Flu/Treo-Gruppe wurde bei insgesamt zehn Patienten (33,33 %) ein Rezidiv festgestellt. In der FLAMSA-RIC-Gruppe hatten 15 Patienten (53,57 %) ein Rezidiv ihrer Erkrankung.

Eine Todesursache nach allogener Stammzelltransplantation ist die sogenannte „Relapse Mortality“, also die durch ein Rezidiv ausgelöste Mortalität. Diese betraf in der Flu/Treo-Gruppe sechs Patienten (20 %). In der FLAMSA-RIC-Gruppe starben acht Patienten (28,5 %) an den Folgen ihres Rezidivs.

4.1.4.2 Non-Relapse Mortality

Wird die Mortalität eines Patienten weder durch die Folgen seines Rezidivs noch durch die toxische Wirkung der Transplantation selbst verursacht, spricht man von der sogenannten Non-Relapse Mortality (NRM). Diese betraf in der Flu/Treo-Gruppe zwei Patienten (6,67 %). In der FLAMSA-RIC-Gruppe war kein Patient von NRM betroffen.

4.1.4.3 Transplantationsassoziierte Mortalität

Stirbt ein Patient an der Prozedur der Transplantation selbst oder an deren Folgen, spricht man von transplantationsassoziiierter Mortalität. Erhoben wurde die Rate der TRM an Tag 30, Tag 100 und Tag 365 nach Transplantation.

In der Flu/Treo-Gruppe waren am Tag 30 zwei Patienten (6,7 %) an TRM verstorben. An Tag 100 lag die Rate der TRM weiterhin bei 6,7 %. An Tag 365 waren sechs Patienten (24 %) an TRM verstorben.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe sind bis zum Tag 30 drei Patienten (10,7 %) an TRM verstorben. An Tag 100 waren es sechs Patienten (21,4 %) und an Tag 365 sieben Patienten (29,2 %).

Die hier beschriebenen Ergebnisse werden im folgenden Diagramm graphisch dargestellt.

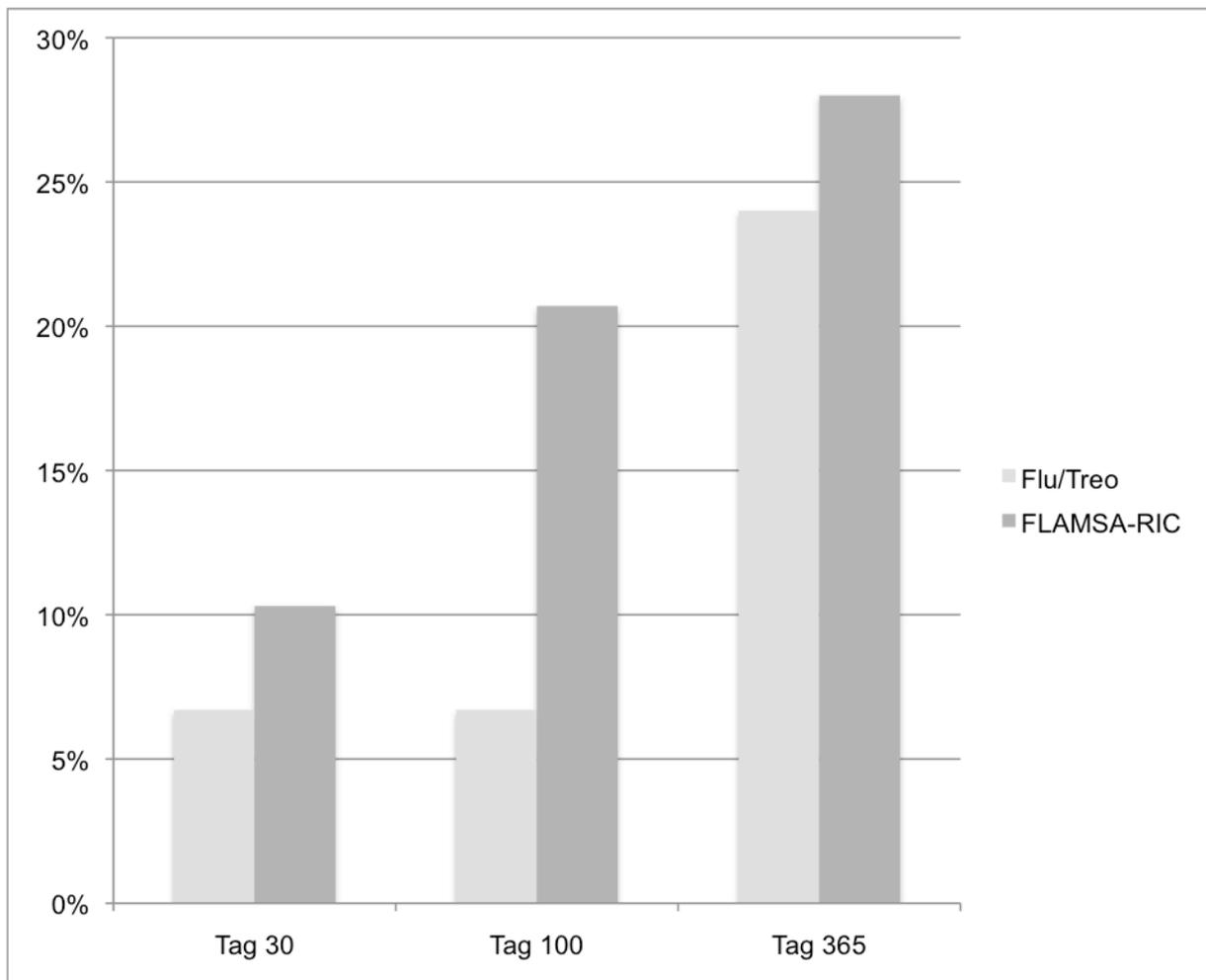


Abb. 8: TRM nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

4.1.4.4 Event-free Survival

Das Event-free Survival (EFS) ist definiert als das Gesamtüberleben bis zum Auftreten eines bestimmten Ereignisses, wie beispielsweise einem Rezidiv.

In der Flu/Treo-Gruppe lag das EFS durchschnittlich bei 518 Tagen, während es in der FLAMSA-RIC-Gruppe bei durchschnittlich 298 Tagen lag.

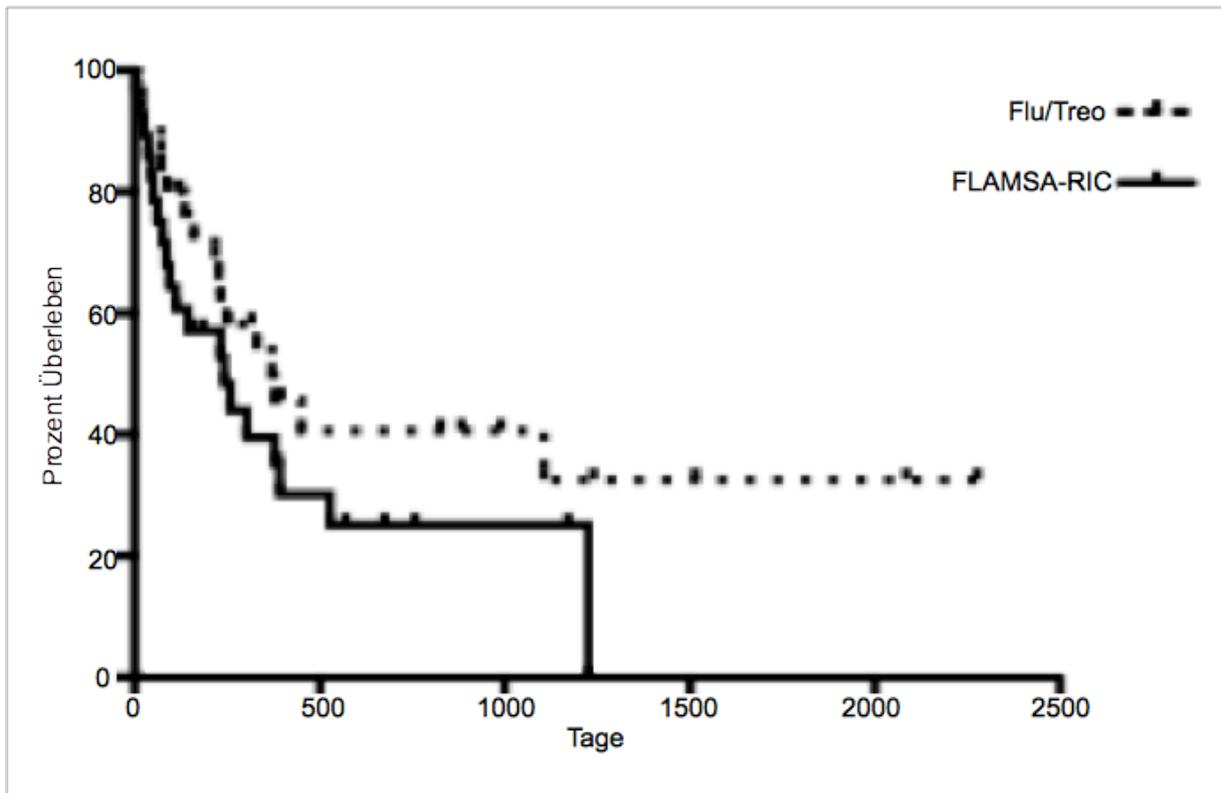


Abb. 9: EFS nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

4.1.4.5 Overall Survival

Das Overall-Survival (OS) ist definiert als die Dauer des Gesamtüberlebens bis zum Tod.

In der Flu/Treo-Gruppe lag das OS im Durchschnitt bei 257 Tagen. Am Ende der Nachbeobachtungszeit lebten noch 15 der ursprünglich 30 Patienten. Die Rate des OS lag somit bei 50 %.

In der FLAMSA-RIC-Gruppe lag das OS im Durchschnitt bei 281 Tagen. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren noch 13 der 28 Patienten am Leben. Dies entsprach einer OS-Rate von 46,4 %.

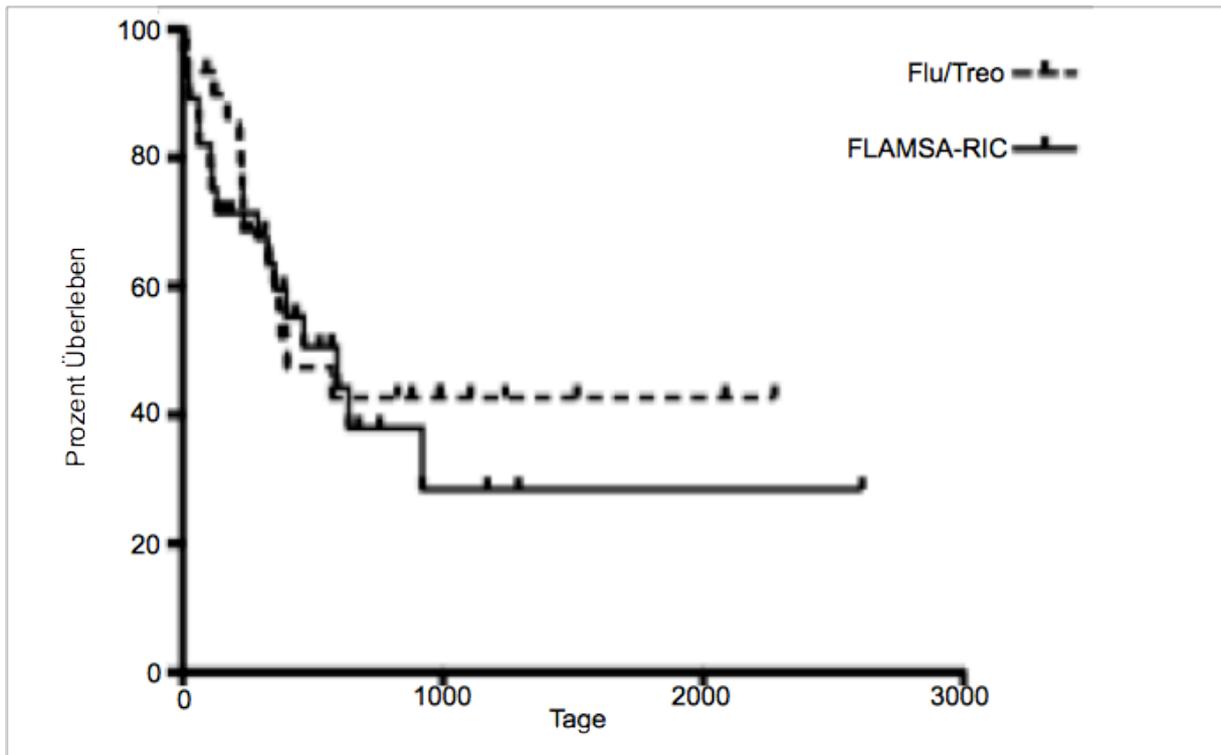


Abb. 10: OS nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

4.2 Toxizität der Konditionierung

4.2.1 Hämatotoxizität

Die Hämatotoxizität der Konditionierungsprotokolle wurde untersucht, indem der Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten (TK) und Erythrozytenkonzentraten (EK) während des stationären Aufenthalts der Patienten gemessen wurde. In der Flu/Treo-Gruppe wurden im Mittel zehn EKs (Spannweite 2-25) und 14 TKs (Spannweite 3-38) verbraucht. In der FLAMSA-RIC-Gruppe benötigten die Patienten im Durchschnitt elf EKs (Spannweite 0-45) und 20 TKs (Spannweite:1-89). Die hier beschriebenen Ergebnisse werden in dem folgenden Diagramm graphisch dargestellt.

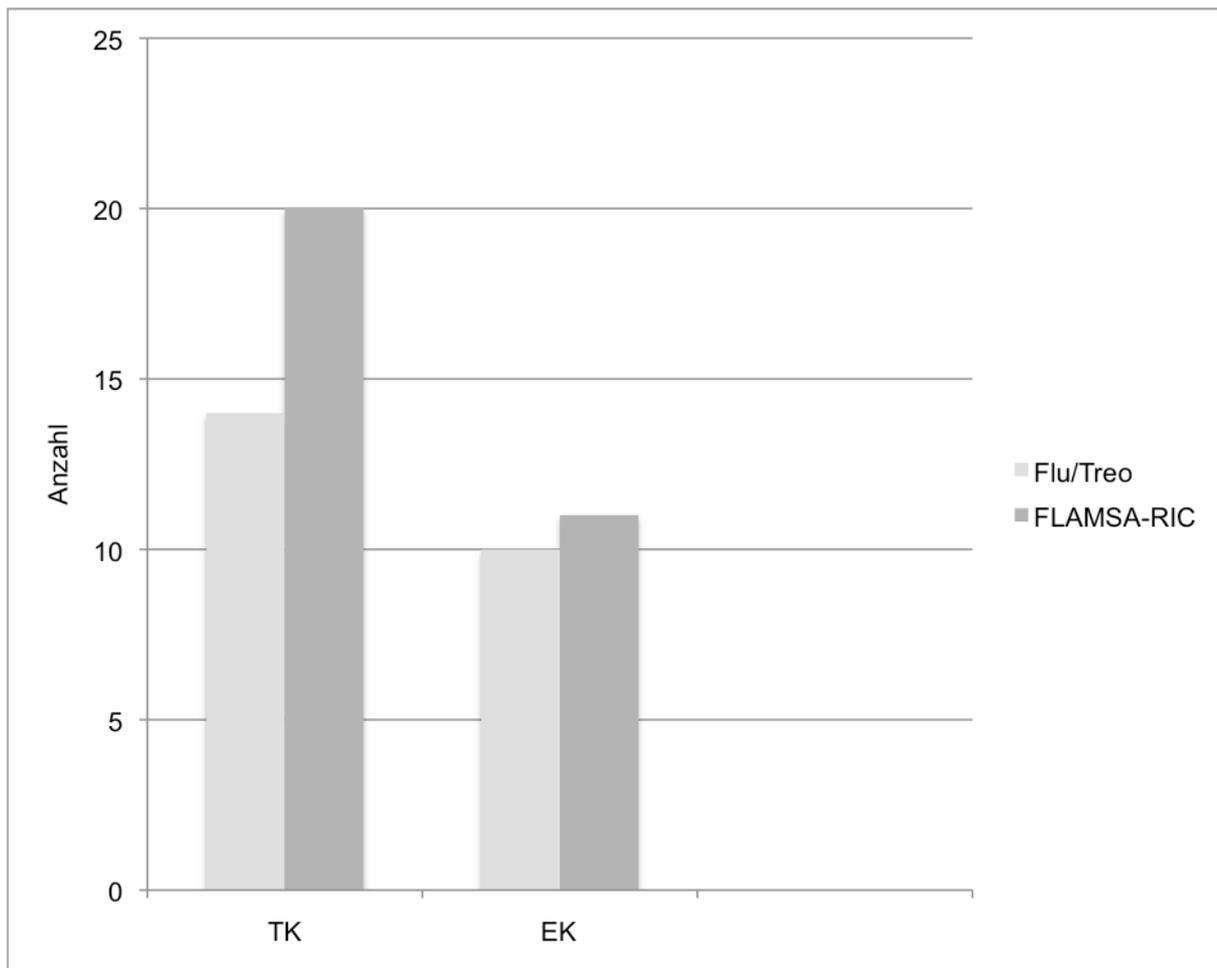


Abb. 11: Hämatotoxizität nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

4.2.2 Hepatotoxizität

Die toxischen Wirkungen des Konditionierungsprotokolls auf die Leber wurden durch die Bestimmung der Laborwerte Bilirubin, GOT, GPT und γ -GT erfasst. Ein Anstieg des Bilirubins kann neben vielen anderen Ursachen ein Hinweis auf eine medikamentöse oder toxische Leberschädigung sein. Steigen die Werte der Transaminasen GOT und GPT, ist dies ein Hinweis auf eine Leberzellschädigung. Ein Anstieg der γ -GT ist ein sehr empfindlicher Indikator bei Störungen der Leber und des Gallengangsystems. (Herold, 2011) Erhoben wurden die vier Laborparameter ab dem ersten Tag der Konditionierung, dieser entspricht beim Flu/Treo-Protokoll dem Tag -7 vor Transplantation und beim FLAMSA-RIC-Protokoll dem Tag -12 vor Transplantation, bis jeweils zum Tag +28 nach erfolgter Transplantation. Im Verlauf lässt sich somit eine Zu- oder Abnahme der Werte beobachten. Der Verlauf der Laborwerte im oben beschriebenen Zeitraum wird in den folgenden Diagrammen graphisch dargestellt.

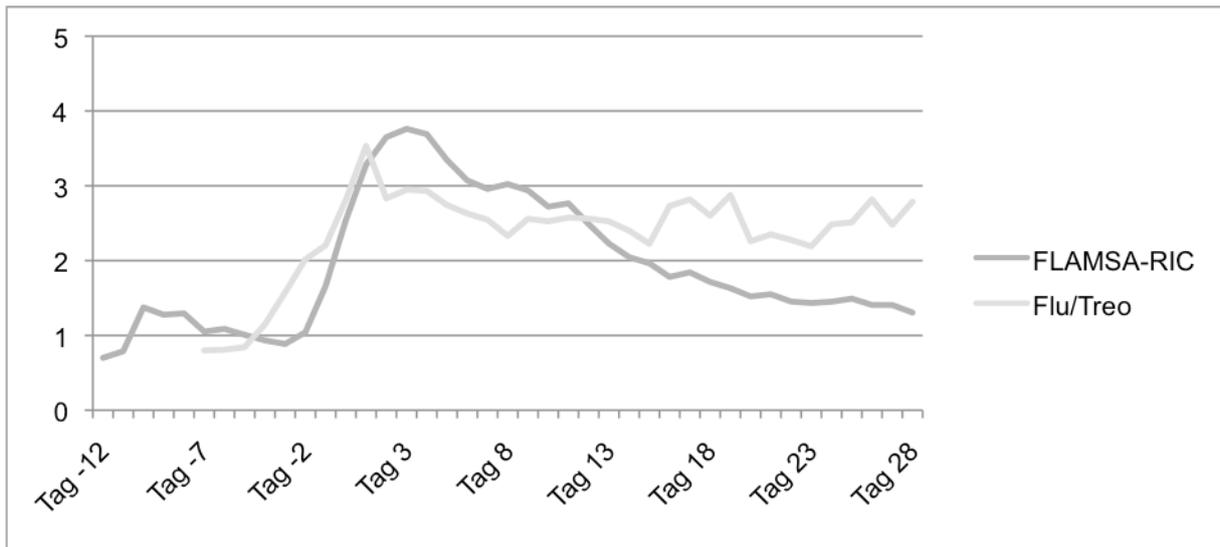


Abb. 12: Verlauf von Bilirubin (in mg/dl) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

In der Flu/Treo-Gruppe stieg das Bilirubin im Durchschnitt maximal auf das 4,4-Fache des Ausgangswertes. Dieser durchschnittlich größte Anstieg war am Tag eins nach Transplantation zu beobachten. In der FLAMSA-RIC-Gruppe war der maximale Bilirubin Anstieg am Tag 4 vier nach Transplantation zu beobachten. Das Bilirubin stieg hier durchschnittlich auf das 6,4-Fache des Ausgangswertes.

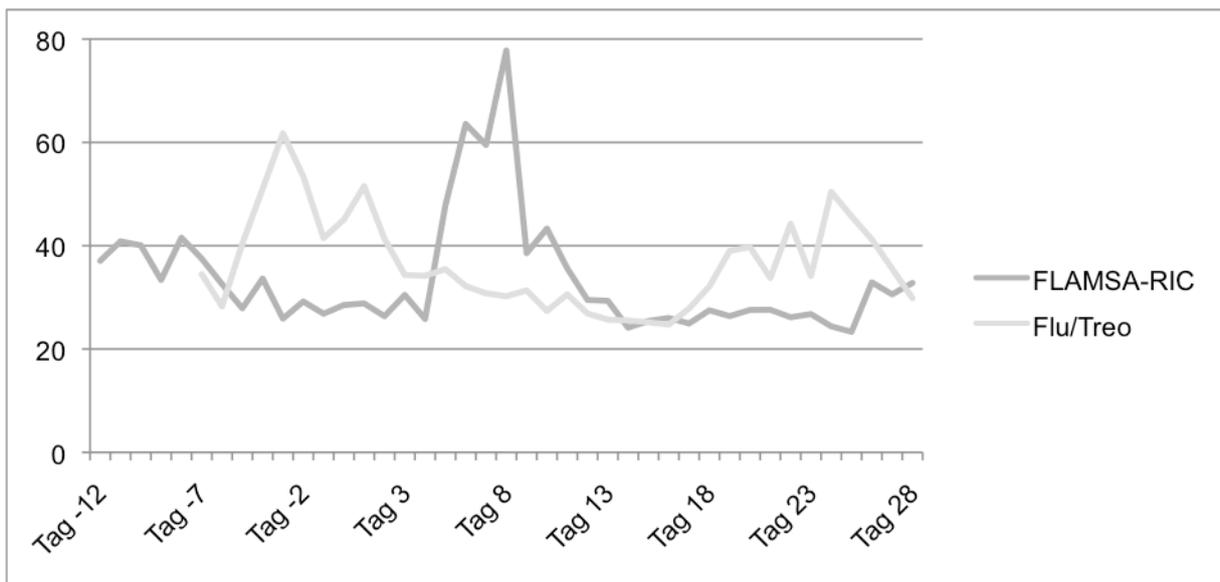


Abb. 13: Verlauf der GOT (in U/l) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Die GOT hatte in der Flu/Treo-Gruppe drei Tage vor der Transplantation ihren maximalen Anstieg. Sie nahm durchschnittlich um das 1,8-Fache des Ausgangswertes zu. In der FLAMSA-RIC-Gruppe stieg die GOT am Tag acht nach Transplantation auf das 2,1-Fache des Ausgangswertes.

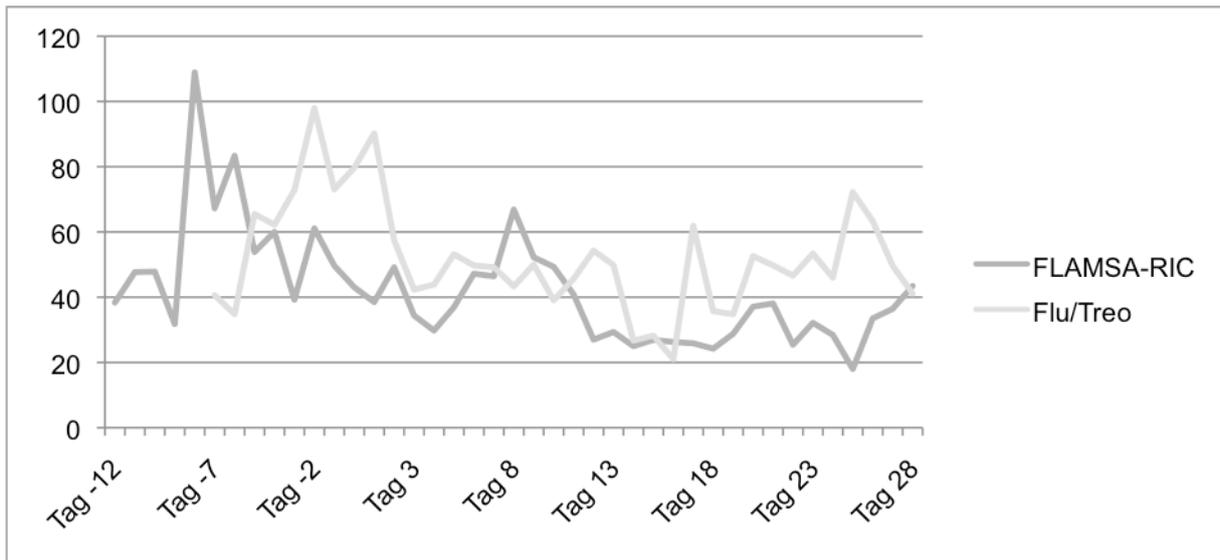


Abb. 14: Verlauf der GPT (in U/l) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

In der Flu/Treo Gruppe nahm die GPT zwei Tage vor der Transplantation um das 2,4-Fache des Ausgangswertes zu. In der FLAMSA-RIC-Gruppe war der stärkste Anstieg der GPT acht Tage vor Transplantation zu verzeichnen. Die GPT stieg auf das 2,9-Fache des Ausgangswertes.

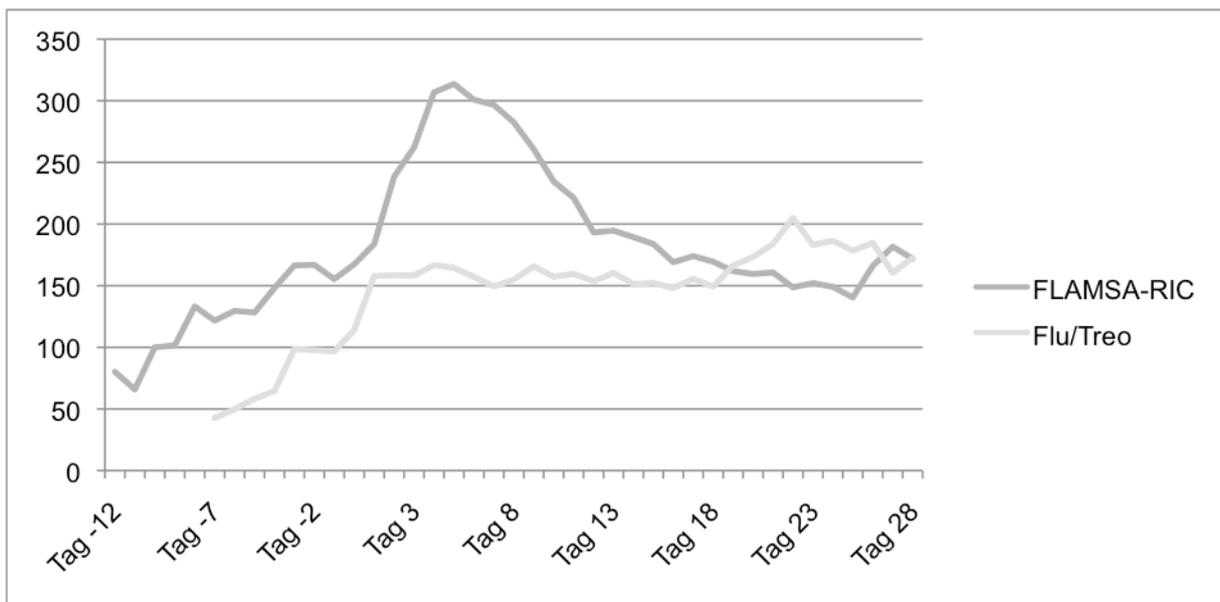


Abb. 15: Verlauf der y-GT (in U/l) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Die y-GT stieg in der Flu/Treo-Gruppe am Tag vier nach Transplantation auf das 3,9-Fache des Ausgangswertes. In der FLAMSA-RIC-Gruppe nahm die y-GT am Tag fünf nach Transplantation ebenfalls um das 3,9-Fache zu.

4.2.3 Nephrotoxizität

Die nephrotoxische Wirkung des Konditionierungsprotokolls wurde durch die Messung von Veränderungen des Kreatinin-Wertes untersucht. Dieser Wert wurde während des stationären Aufenthalts des Patienten nahezu täglich erhoben. Um die Kreatinin-Zunahme im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes zu berechnen, wurde der Kreatinin-Wert bei Aufnahme des Patienten, bei Entlassung des Patienten sowie der maximal gemessene Kreatinin-Wert vermerkt. Die Angabe der Kreatinin-Zunahme erfolgt in Prozent.

In der Flu/Treo-Gruppe lag die Kreatinin-Zunahme bei 65,22 %. In der FLAMSA-RIC-Gruppe stieg das Kreatinin um 106,31 %.

Im folgenden Diagramm werden die durchschnittlichen Kreatininwerte beider Patientenkohorten am Aufnahme- und Entlassungstag sowie der durchschnittliche maximal gemessene Kreatinin-Wert miteinander verglichen.

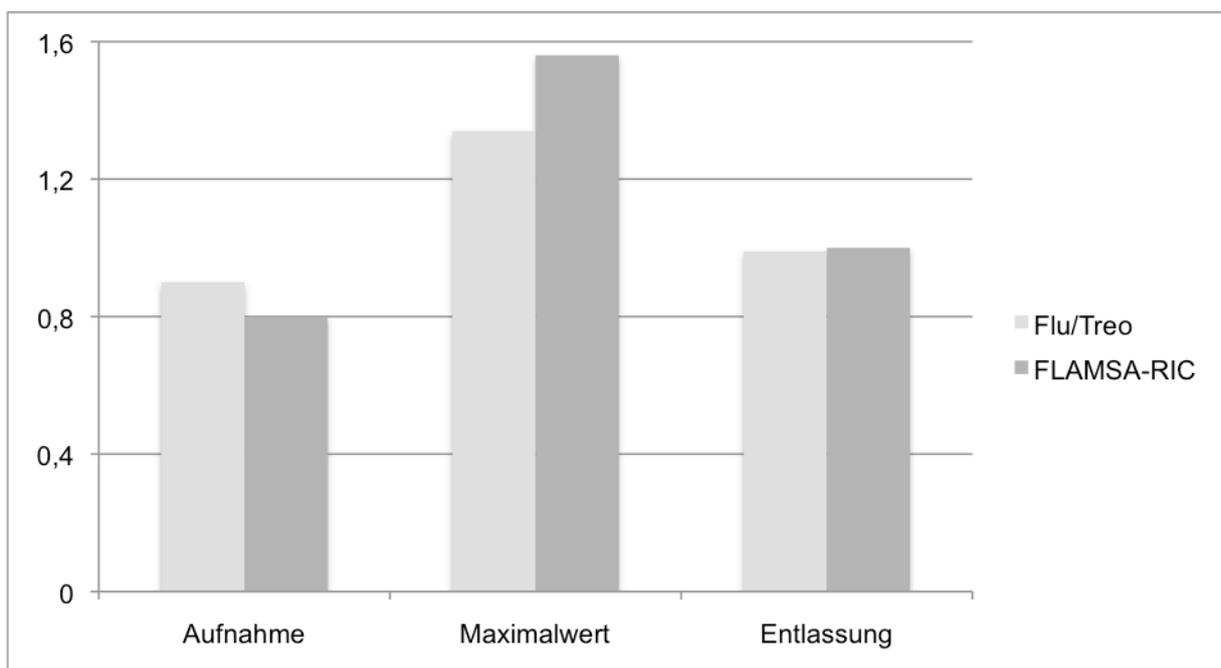


Abb. 16: Kreatinin-Zunahme (in mg/dl) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

4.2.4 Infektiöse Komplikationen

Infektionen sind die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität in der frühen Phase nach allogener Stammzelltransplantation (Engels et al., 1999; Sable and Donowitz, 1994; Wingard, 1999). Gerade in der Phase der Neutropenie sind die Patienten sehr anfällig für Infektionen jeglicher Art (Kimura et al., 2010). Die Neutropenie ist definiert als eine Granulozyten-Anzahl kleiner als 500 Zellen pro μl . Durch regelmäßige Kontrolle der Blutbilder der Patienten konnte festgestellt werden, dass diese Phase in der Flu/Treo-Gruppe

im Mittel 21 Tage (Spannweite 13-29) und in der FLAMSA-RIC-Gruppe 27 Tage (Spannweite 19-37) dauerte.

In der Flu/Treo-Gruppe hatten 28 (93 %) der insgesamt 30 Patienten Fieber. Davon konnte bei fünf Patienten keine Ursache des Fiebers gefunden werden (FUO = Fieber of unknown origin), bei 14 Patienten fand sich ein klinischer Fokus (CDI = clinical documented infection) und bei 14 Patienten gelang ein mikrobiologischer Erregernachweis (MDI = microbiologically documented infection).

In der FLAMSA-RIC-Gruppe hatten alle 28 Patienten (100 %) Fieber. Bei sechs Patienten ließ sich keine Ursache für das Fieber nachweisen, bei elf Patienten fand man einen klinischen Fokus und bei zwölf Patienten wurde ein Erreger nachgewiesen.

In der Flu/Treo-Gruppe hatten die Patienten im Durchschnitt fünf Tage Fieber (Spannweite 0-16), in der FLAMSA-RIC-Gruppe waren es im Durchschnitt elf Tage (Spannweite 3-64). Die daraus resultierende Dauer der Antibiotika-Therapie lag in der Flu/Treo-Gruppe im Mittel bei 20 Tagen (Spannweite 5-39), in der FLAMSA-RIC-Gruppe bei 31 Tagen (Spannweite 9-101). Das folgende Diagramm stellt den oben beschriebenen Sachverhalt graphisch dar.

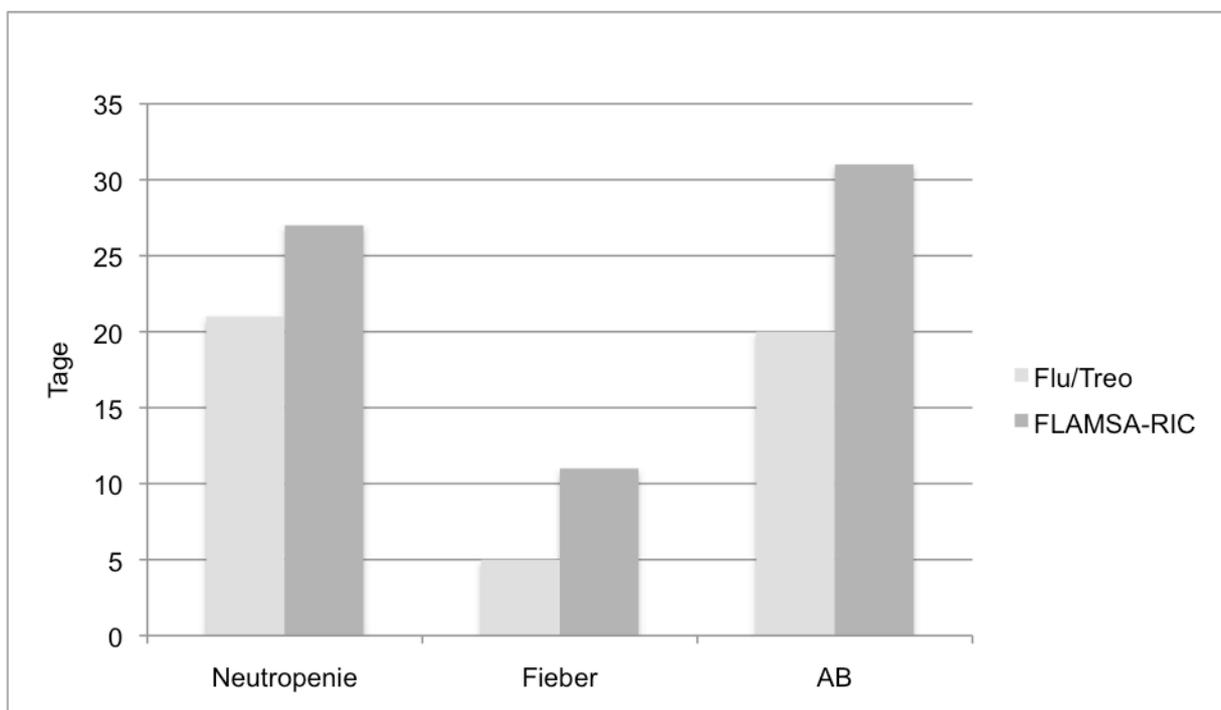


Abb. 17: Infektiöse Komplikationen nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

4.2.5 Krankenhausaufenthalt

Aus ökonomischem Interesse wurde in der hier vorliegenden Studie der Krankenhausaufenthalt in Tagen beider Patientenkollektive erhoben.

Der Krankenhausaufenthalt betrug in der Flu/Treo-Gruppe im Durchschnitt 44 Tage (Spannweite 21-145).

In der FLAMSA-RIC-Gruppe blieben die Patienten durchschnittlich 48 Tage (Spannweite 31-140) im Krankenhaus.

Diese Ergebnisse werden im folgenden Diagramm graphisch dargestellt.

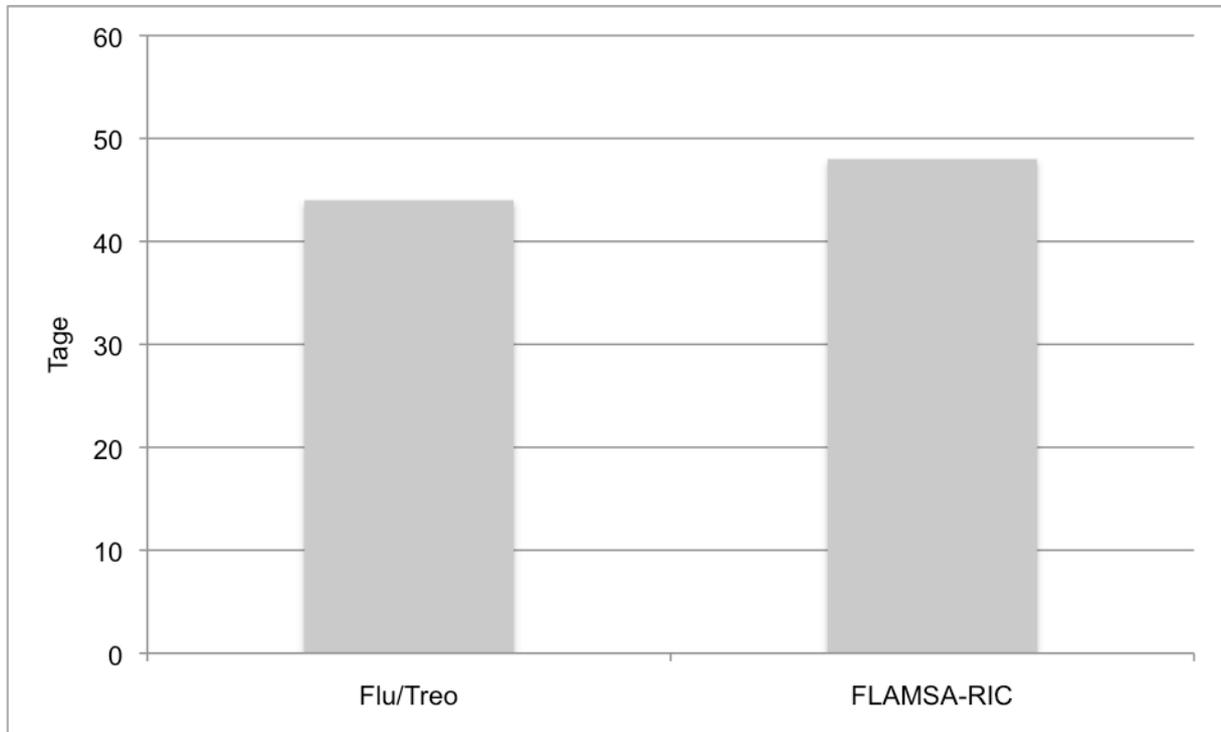


Abb. 18: Durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

5. Diskussion

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst 58 Patienten, die nach intensitätsreduzierten Konditionierungsprotokollen allogotransplantiert worden sind. Von den 58 Patienten haben 30 Patienten ihre Konditionierung gemäß des Flu/Treo-Protokolls und 28 Patienten gemäß des FLAMSA-RIC-Protokolls erhalten. Zum Vergleich der Ergebnisse beider Kohorten wurden die Daten retrospektiv ausgewertet. Als Folge des retrospektiven Charakters der Studie ergibt sich eine gewisse Heterogenität des Patientenguts. Die Patientengruppen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der Verteilung ihrer Grunderkrankungen voneinander, sondern auch hinsichtlich ihres medianen Alters und ihres Remissionsstatus vor Transplantation.

Obwohl die in der vorliegenden Studie vertretenen Grunderkrankungen alle zu der Gruppe der myeloischen Erkrankungen zählen, ist die Verteilung der einzelnen Krankheitsentitäten innerhalb der beiden Kohorten unterschiedlich. Während in der Flu/Treo-Gruppe 20 Patienten (66,7 %) an einer sAML, fünf Patienten (16,6 %) an einer CML, zwei Patienten (6,7 %) an einem MDS und drei Patienten (10 %) an einem MPS leiden, wurde in der FLAMSA-RIC-Gruppe bei 20 Patienten (71,4 %) eine sAML, bei zwei Patienten (7,1 %) eine CML, bei vier Patienten (14,3 %) ein MDS und bei zwei Patienten (7,1 %) ein MPS festgestellt.

Auch hinsichtlich des Alters unterscheiden sich die beiden Patientengruppen voneinander. In der Flu/Treo-Gruppe beträgt das durchschnittliche Alter der Patienten 58 Jahre mit einer Spannweite von 40 bis 68 Jahren. Das mediane Alter der Patienten in der FLAMSA-RIC-Gruppe liegt bei 49 Jahren mit einer Spannweite von 34 bis 60 Jahren. Zwischen den beiden Kohorten liegt somit ein deutlicher Altersunterschied vor. Durch den deutlich höheren Altersdurchschnitt in der Flu/Treo-Gruppe haben die Patienten dieses Kollektives mehr Komorbiditäten als die Patienten des Vergleichskollektivs. Es ist somit anzunehmen, dass sie die Toxizität der Behandlung schlechter tolerieren als die im Durchschnitt neun Jahre jüngeren Patienten der FLAMSA-RIC-Gruppe.

Hinsichtlich des Remissionsstatus vor der Transplantation bestehen weitere Unterschiede zwischen den Patienten beider Kohorten. Während in der Flu/Treo-Gruppe vor der Transplantation elf (36,7 %) von insgesamt 30 Patienten in kompletter Remission (CR) waren, konnte bei den übrigen 19 Patienten (63,3 %) eine persistierende oder refraktäre Erkrankung festgestellt werden. In der FLAMSA-RIC-Gruppe waren nur drei (10,7 %) der insgesamt 28 Patienten vor Transplantation in CR. Bei den übrigen 25 Patienten (89,3 %) konnte eine persistierende oder refraktäre Erkrankung festgestellt werden. Die Unterschiede hinsichtlich der Remission vor der Transplantation sind besonders entscheidend für den Vergleich der Überlebensraten der Patienten nach der Transplantation. Da in der FLAMSA-

RIC-Gruppe vor Transplantation bei deutlich mehr Patienten persistierende oder refraktäre Erkrankungen festgestellt wurden als in der Flu/Treo-Gruppe, hat diese Behandlungsgruppe auch ein höheres Risiko für das Auftreten eines Rezidivs.

Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen begründen sich zum großen Teil aus den verschiedenen Indikationsbereichen der jeweiligen Konditionierungsprotokolle. Nach der Publikation von Schmid et al. im Jahre 2005 wurde das FLAMSA-RIC-Protokoll bei Patienten mit refraktären myeloischen Erkrankungen etabliert, während das Flu/Treo-Protokoll eine breitere Indikationsstellung besitzt. Daher wird die Vergleichbarkeit der beiden Patientenkohorten eingeschränkt, da die Grundvoraussetzungen der Patienten vor der Transplantation variieren. Ein Vorteil des heterogenen Patientenkollektives ist jedoch, dass es einen repräsentativen Querschnitt aus dem klinischen Alltag widerspiegelt. So kann die Wirksamkeit der beiden Konditionierungsprotokolle an allen Patienten, für die eine solche Behandlung in Frage kommt, überprüft und auf breiter Basis diskutiert werden.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
Verteilung der Diagnosen	66,7 % sAML 16,6 % CML 6,7 % MDS 10% MPS	71,4 % sAML 7,1 % CML 14,3 % MDS 7,1 % MPS
Alter in Jahren (Spannweite)	58 (40-68)	49 (34-60)
Remissionsstatus vor Tx	11 in CR 19 persistierende (pers.)/ refraktäre (ref.) Erkrankungen (E.)	3 in CR 25 pers./ref. E.

Tabelle 3: Gegenüberstellung von der Verteilung der Diagnosen, des Alters und des Remissionsstatus beider Behandlungsgruppen vor Transplantation

Hinsichtlich des Ansprechens der Therapie mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC können folgende Ergebnisse diskutiert werden.

In der Flu/Treo-Gruppe waren nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation 24 (80 %) der insgesamt 30 Patienten in kompletter Remission, zwei Patienten (6,7 %) starben kurz nach der Transplantation, bevor der Remissionsstatus erhoben werden konnte, und bei vier Patienten (13,3 %) wurde eine persistierende oder refraktäre Erkrankung nachgewiesen. In der FLAMSA-RIC-Gruppe zeigte sich nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation folgendes Bild: 16 Patienten (57,14 %) waren in kompletter Remission, zwei Patienten (7,14 %) verstarben kurz nach der Transplantation und bei zehn Patienten (35,7 %) konnte eine persistierende oder refraktäre Erkrankung festgestellt werden.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
Remissionsstatus nach Tx	24 in CR 2 verstorben 4 pers./ref. E.	16 in CR 2 verstorben 10 pers./ref. E.

Tabelle 4: Vergleich des Remissionsstatus nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC

Vergleicht man den Zeitpunkt des Engraftments beider Gruppen miteinander, kommt die hier vorliegende Studie zu folgenden Ergebnissen: In der Flu/Treo-Gruppe trat das Engraftment der neutrophilen Granulozyten durchschnittlich einen Tag früher ein als in der FLAMSA-RIC-Gruppe (Flu/Treo: Tag 20 (12-28), FLAMSA: Tag 21 (13-52)). Die Thrombozyten engrafteten in der Flu/Treo-Gruppe im Schnitt vier Tage früher als im Vergleichskollektiv (Flu/Treo: Tag 18 (11-54), FLAMSA: Tag 22 (10-52)) und die Leukozyten zwei Tage früher als in der FLAMSA-RIC-Gruppe (Flu/Treo: Tag 19 (12-29), FLAMSA: Tag 21 (12-48)). Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass in der Flu/Treo-Gruppe die Rekonstruktion der Hämatopoese früher erfolgte als in der FLAMSA-RIC-Gruppe.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
Zeitpunkt des Engraftments der neutrophilen Granulozyten	Tag 20	Tag 21
Zeitpunkt des Engraftments der Thrombozyten	Tag 18	Tag 22
Zeitpunkt des Engraftments der Leukozyten	Tag 19	Tag 21

Tabelle 5: Vergleich des Engraftments nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC

Vergleicht man die Ergebnisse der Flu/Treo-Gruppe bezüglich des Engraftments mit Studien aus der Literatur, die ebenfalls Flu/Treo als Konditionierungsprotokoll verwendet haben, ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen den jeweiligen Studien. In einer von Casper et al. im Jahr 2004 vorgestellten Studie mit 30 Patienten engrafteten die Leukozyten im Schnitt am Tag 10 und die neutrophilen Granulozyten am Tag 11,5. Das Engraftment der Thrombozyten wurde in dieser Studie anders definiert und kann somit nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie verglichen werden. (Casper et al., 2004) Kröger et al. veröffentlichten im Jahr 2006 eine Studie mit 26 Patienten. Bezüglich des Engraftments kamen sie zu folgenden Ergebnissen: Das Engraftment der Leukozyten trat im Schnitt am Tag 16 und das der Thrombozyten an Tag 17 ein. (Kröger et al., 2006) In einer 2008 veröffentlichten Studie von Holowiecki et al. mit 40 Patienten erfolgte das Engraftment der neutrophilen Granulozyten im Durchschnitt am Tag 21 (Holowiecki et al., 2008). Nemecek et al. berichten in einer im Jahr 2011 veröffentlichten Studie von einem Neutrophilen-Engraftment im Durchschnitt an Tag 18 und einem Thrombozyten-Engraftment an Tag 16. (Nemecek et al., 2011) Ebenfalls im Jahr 2011 veröffentlichten Ruutu et al. eine Studie mit 45 MDS-Patienten. Hinsichtlich des Engraftments kamen sie zu folgenden Ergebnissen: Die

Leukozyten und Thrombozyten engrafteten im Schnitt am Tag 16 und die neutrophilen Granulozyten am Tag 17. (Ruutu et al., 2011) In einer 2012 veröffentlichten Studie von Casper et al. wird ein Thrombozyten-Engraftment am Tag 14 und einem Neutrophilen-Engraftment am Tag 20 beschrieben (Casper et al., 2012). Beim Vergleich der Ergebnisse der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit den genannten Studien aus der Literatur fällt auf, dass die Patienten der Flu/Treo-Gruppe im Durchschnitt später engrafteten als die Patienten der genannten Studien. Lediglich für das Engraftment der Neutrophilen am Tag 20 nach Transplantation in der Flu/Treo-Gruppe fanden sich in zwei der genannten Studien ähnliche Werte (Holowiecki et al., 2008; Casper et al., 2012).

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll (Treo-sulfan -Dosis)	Engraftment
Casper J (2004)	30	AML, MDS, CML, CLL, MM, NHL	7 CR 23 ref./pers. E.	49 (20-60)	14	Flu/Treo (10)	Neutrophile: Tag 10 Leukozyten: Tag 11,5
Kröger N (2006)	26	sAML, MDS	15 CR 11 ref./pers. E.	60 (44-70)	6	Flu/Treo (10-14)	Thrombozyten: Tag 17 Leukozyten: Tag 16
Holowiecki J (2008)	40	CML-CP	k.A.	35 (18-58)	18	Flu/Treo (14)	Neutrophile: Tag 21
Nemecek ER (2011)	60	AML, ALL, MDS	39 CR 14 ref./pers. E.	46 (5-60)	30	Flu/Treo (12/14)	Neutrophile: Tag 18 Thrombozyten: Tag 16
Casper J (2011)	75	AML	75 CR	45 (19-59)	30	Flu/Treo (14)	Neutrophile: Tag 20 Thrombozyten: Tag 14
Ruutu T (2011)	45	MDS	k.A.	50 (22-63)	15	Flu/Treo (14)	Neutrophile: Tag 17 Thrombozyten: Tag 16 Leukozyten: Tag 16
Flu/Treo-Gruppe	30	sAML, CML, MDS, MPS	11 CR 19 ref./pers. E.	58 (40-68)	11	Flu/Treo (14)	Neutrophile: Tag 20 Thrombozyten: Tag 18 Leukozyten: Tag 19

Tabelle 6: Engraftment der Flu/Treo-Gruppe im Literaturvergleich

Beim Vergleich des durchschnittlichen Zeitpunktes des Engraftments der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen anderer veröffentlichter Studien, die ebenfalls FLAMSA-RIC als Konditionierungsprotokoll verwendet haben, finden sich auch hier deutliche Unterschiede zwischen den jeweiligen Studien. In einer von Schmid et al. im Jahr

2006 vorgestellten Studie lag der Zeitpunkt des Engraftments der neutrophilen Granulozyten im Durchschnitt am Tag 14. Die Thrombozyten engrafteten im Schnitt am Tag 18. (Schmid et al., 2006) In einer weiteren von Schmid et al. im Jahr 2008 veröffentlichten Studie wurde von einem Engraftment der neutrophilen Granulozyten am Tag 17 und der Thrombozyten am Tag 16 berichtet. (Schmid et al., 2008) Im Jahr 2012 veröffentlichten Schmid et al. eine Studie mit 18 Patienten. Diesmal engrafteten die neutrophilen Granulozyten im Durchschnitt am Tag 18 und die Thrombozyten am Tag 16. (Schmid et al., 2012) Chemnitz et al. berichten in ihrer im Jahr 2012 vorgestellten Studie mit 17 AML-Patienten von einem Engraftment der Leukozyten am Tag 18 und der Thrombozyten am Tag 21 (Chemnitz et al., 2012). In einer im Jahr 2012 veröffentlichten Studie von Pfeiffer et al. engrafteten die neutrophilen Granulozyten und die Thrombozyten durchschnittlich am Tag 16 (Pfeiffer et al., 2012). Auch beim Vergleich des Engraftments der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit den genannten Studien aus der Literatur fällt auf, dass das Engraftment der FLAMSA-RIC-Gruppe später erfolgte als in den Vergleichsstudien. Lediglich in der von Chemnitz et al. veröffentlichten Studie liegt der Zeitpunkt des Engraftments der Thrombozyten (Tag 21) in einem ähnlichen Bereich wie der Zeitpunkt des Thrombozyten-Engraftments der FLAMSA-RIC-Gruppe (Tag 22).

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll	Engraftment
Schmid C (2008)	23	AML	1. CR	47 (30-63)	12	FLAMSA-RIC	Neutrophile: Tag 17 Thrombozyten: Tag 16
Schmid C (2006)	103	ref. AML	1 CR, 102 ref./pers. E.	51,8 (19-68)	39	FLAMSA-RIC	Neutrophile: Tag 14 Thrombozyten: Tag 18
Schmid C (2011)	18	CK-AML	8 CR/Cri, 10 pers. E.	53 (10-63)	7	FLAMSA-RIC	Neutrophile: Tag 18 Thrombozyten: Tag 16
Chemnitz JM (2012)	17	ref./high-risk AML	5 CR, 12 ref./pers. E.	57,4 (40-69)	4	FLAMSA-RIC (modifiziert)	Thrombozyten: Tag 21 Leukozyten: Tag 18
Pfeiffer T (2012)	141	AML	11 CR, 130 ref./pers. E.	51 (18-69)	k.A.	FLAMSA-RIC (modifiziert)	Neutrophile: Tag 16 Thrombozyten: Tag 16
FLAMSA-RIC-Gruppe	28	sAML, CML, MDS, MPS	3 CR, 15 ref./pers. E.	49 (34-60)	6	FLAMSA-RIC (modifiziert)	Neutrophile: Tag 21 Thrombozyten: Tag 22 Leukozyten: Tag 21

Tabelle 7: Engraftment der FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich

Vergleicht man den Zeitpunkt des Engraftments nach Flu/Treo und FLAMSA-RIC mit dem Zeitpunkt des Engraftments nach anderen intensitätsreduzierten Konditionierungsregimen (RIC) ergeben sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien. Marks et al. veröffentlichten 2008 eine Studie, in der sie 133 Patienten nach der intensitätsreduzierten Konditionierung mit Fludarabin, BCNU und Melphalan (FBM) allogene transplantierten. Die Leukozyten engrafteten nach durchschnittlich 12,7 Tagen und die Thrombozyten nach durchschnittlich 17,4 Tagen. (Marks et al., 2008) Der Zeitpunkt des Engraftments der Thrombozyten ist nahezu identisch zu dem der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit (Tag 18). Das Engraftment der Leukozyten erfolgte jedoch in der Flu/Treo-Gruppe erst am Tag 19 und somit circa sechs Tage später als in der Studie von Marks et al. Bei dem Vergleich der Ergebnisse von Marks et al. mit den Ergebnissen der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass das Engraftment von Leukozyten und Thrombozyten in der FLAMSA-RIC-Gruppe deutlich später eintritt (Leukozyten: Tag 21, Thrombozyten: Tag 22). In einer im Jahr 2009 veröffentlichten Studie von Kröger et al. wurden 103 Patienten nach der intensitätsreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan (Flu-Bu) allogene transplantiert und daraufhin wurde das Engraftment ausgewertet. Das Engraftment der Leukozyten trat durchschnittlich am Tag 18 und das der Thrombozyten am Tag 22 ein. (Kröger et al., 2009) Im Vergleich dazu engrafteten die Leukozyten in der Flu/Treo-Gruppe einen Tag später (Tag 19), die Thrombozyten jedoch vier Tage (Tag 18) früher. In der FLAMSA-RIC-Gruppe engrafteten die Leukozyten im Schnitt drei Tage später (Tag 21) und die Thrombozyten zum gleichen Zeitpunkt (Tag 22) wie in der Studie von Kröger et al.

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll	Engraftment
Marks R (2008)	133	AML, MDS, MPS, lymphatische E.	27 early, 106 advanced	55,6 (23-73)	68	FBM	Thrombozyten: Tag 17,4 Leukozyten: Tag 12,7
Kröger N (2009)	103	primäre Myelofibrose, PET, PV-Myelofibrose	k.A.	55 (32-68)	33	Flu-Bu	Leukozyten: Tag 18 Thrombozyten: Tag 22
Flu/Treo Gruppe	30	sAML, CML, MDS, MPS	11 CR, 19 ref./pers. E.	58 (40-68)	11	Flu/Treo	Neutrophile: Tag 20 Thrombozyten: Tag 18 Leukozyten: Tag 19
FLAMSA-RIC-Gruppe	28	sAML, CML, MDS, MPS	3 CR, 15 ref./pers. E.	49 (34-60)	6	FLAMSA-RIC	Neutrophile: Tag 21 Thrombozyten: Tag 22 Leukozyten: Tag 21

Tabelle 8: Engraftment der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich

Auch beim Vergleich der Chimärismus-Daten ergeben sich Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Während in der Flu/Treo-Gruppe zum initialen Untersuchungszeitpunkt (Tag 28 +/-7 Tage) bei 88 % der Patienten ein kompletter Chimärismus nachgewiesen werden konnte, waren in der FLAMSA-RIC-Gruppe zu diesem Zeitpunkt lediglich 63,63 % komplett chimär. Bei der Untersuchung am Tag 100 +/- 14 Tage waren in der Flu/Treo-Gruppe 70 % und in der FLAMSA-RIC-Gruppe 68,75 % komplett chimär. Zum Untersuchungszeitpunkt am Tag 365 +/- 30 Tage lag die Rate der Patienten mit kompletten Chimärismus bei 66,66 % in der Flu/Treo-Gruppe und bei 58,33 % in der FLAMSA-RIC-Gruppe.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
Chimärismus Tag 28	88 %	63,63 %
Chimärismus Tag 100	70 %	68,75 %
Chimärismus 1 Jahr	66,66 %	58,33 %

Tabelle 9: Vergleich des Chimärismus nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC

Die Chimärismus-Daten der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich von den Daten anderer veröffentlichter Studien, die Flu/Treo als Konditionierungsprotokoll verwendet haben. In der im Jahr 2004 veröffentlichten Studie von Casper et al. lag die Rate der Patienten mit kompletten Chimärismus am Tag 14 nach Transplantation bei 70 % und am Tag 28 nach Transplantation bei 81 %. (Casper et al., 2004) In der von Holowiecki et al. veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2008 waren am Tag 28 nach Transplantation 77,5 % der Patienten 100 % chimär. Am Tag 100 nach Transplantation lag der Anteil der Patienten mit kompletten Chimärismus bereits bei 92,5 %. (Holowiecki et al., 2008) In der von Nemecek et al. publizierten Studie aus dem Jahr 2011 konnte am Tag 28 nach Transplantation bereits bei 82 % der Patienten ein kompletter Chimärismus nachgewiesen werden. An Tag 100 nach Transplantation waren 85 % der Patienten komplett chimär. (Nemecek et al., 2011) Ruutu et al. berichten in ihrer ebenfalls im Jahr 2011 vorgestellten Studie von einem Anteil der Patienten mit kompletten Chimärismus von 78 % am Tag 28, 93 % am Tag 56 und 93 % am Tag 100 nach Transplantation (Ruutu et al., 2011). In der im Jahr 2012 veröffentlichten Studie von Casper et al. waren am Tag 28 nach Transplantation 72 %, am Tag 56 88 % und am Tag 100 92 % der Patienten komplett chimär (Casper et al., 2012).

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll (Treo sulfan Dosis)	Chimärismus
Casper J (2004)	30	AML, MDS, CML, CLL, MM, NHL	7 CR, 23 ref./pers. E.	49 (20-60)	14	Flu/Treo (10)	Tag 14: 70 % Tag 28: 81 %
Holowiecki J (2008)	40	CML-CP	k.A.	35 (18-58)	18	Flu/Treo (14)	Tag 28: 77,5 % Tag 100: 92,5 %
Nemecek ER (2011)	60	AML, ALL, MDS	39 CR, 14 ref./pers. E.	46 (5-60)	30	Flu/Treo (12/14)	Tag 28: 82 % Tag 100: 85 %
Casper J (2012)	75	AML	75 CR	45 (19-59)	30	Flu/Treo (14)	Tag 28: 72 % Tag 56: 88 % Tag 100: 92 %
Ruutu T (2011)	45	MDS	k.A.	50 (22-63)	15	FluTreo (14)	Tag 28: 78 % Tag 56: 93 % Tag 100: 93%
Flu/Treo-Gruppe	30	sAML, CML, MDS, MPS	11 CR, 19 ref./pers. E.	58 (40-68)	11	Flu/Treo (14)	Tag 28: 88 % Tag 100: 70 % 1 Jahr (J.): 66,66 %

Tabelle 10: Chimärismus nach der Konditionierung mit Flu/Treo im Literaturvergleich

Auch beim Vergleich der Chimärismus-Daten der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen von Studien aus der Literatur, die FLAMSA-RIC als Konditionierungsprotokoll verwendet haben, fallen Unterschiede zwischen den jeweiligen Studien auf. In der von Schmid et al. im Jahr 2006 veröffentlichten Studie konnte am Tag 30 nach Transplantation ein kompletter Chimärismus bei 82,4 % der Patienten im Knochenmark und bei 55 % der Patienten in den peripheren T-Zellen nachgewiesen werden (Schmid et al., 2006). In der im Jahr 2008 veröffentlichten Studie von Schmid et al. hatten am Tag 30 nach Transplantation 52 % der Patienten einen kompletten Chimärismus im T-Zell-Kompartiment. Der durchschnittliche Spenderzell-Anteil im Knochenmark lag zu diesem Zeitpunkt bereits bei 100 %. (Schmid et al., 2008) In einer weiteren Studie von Schmid et al. aus dem Jahr 2012 wird von einem durchschnittlichen Spenderzell-Anteil im Knochenmark von über 98 % am Tag 30 nach Transplantation berichtet (Schmid et al., 2012). Chemnitz et al. berichten in ihrer im Jahr 2012 veröffentlichten Studie von einem Patientenanteil mit kompletten Chimärismus von 81,25 % am Tag 30 und 93 % am Tag 100 nach Transplantation (Chemnitz et al., 2012).

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll	Chimärismus
Schmid C (2008)	23	AML	1. CR	47 (30-63)	12	FLAMSA-RIC	Tag 30: 52 % (im KM: 100 %)
Schmid C (2006)	103	ref. AML	1 CR, 102 ref./pers. E.	51,8 (19-68)	39	FLAMSA-RIC	Tag 30: 82 % im KM, 55 % in den peripheren T-Zellen
Schmid C (2011)	18	CK-AML	8 CR/Cri, 10 pers. E.	53 (10-63)	7	FLAMSA-RIC	Tag 30: 98 % im KM
Chemnitz JM (2012)	17	ref./high-risk AML	5 CR, 12 ref./pers. E.	57,4 (40-69)	4	FLAMSA-RIC (modifiziert)	Tag 30: 81 % Tag 100: 93 %
FLAMSA-RIC-Gruppe	28	sAML, CML, MDS, MPS	3 CR, 15 ref./pers. E.	49 (34-60)	6	FLAMSA-RIC (modifiziert)	Tag 28: 63,63 % Tag 100: 68,75 % 1 Jahr: 58,33 %

Tabelle 11: Chimärismus nach der Konditionierung mit FLAMSA-RIC im Literaturvergleich

Vergleicht man die Chimärismus-Daten der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der Studie von Marks et al. fällt auf, dass nach der Konditionierung mit FBM der Anteil der Patienten mit kompletten Chimärismus mit 95,7 % am Tag 30 deutlich höher liegt als in der Flu/Treo-Gruppe mit 88 % und der FLAMSA-RIC-Gruppe mit 63,63 % am Tag 28 nach Transplantation. Dies spricht für ein hohes myeloablatives Potential von FBM als Konditionierungsprotokoll.

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll	Chimärismus
Marks R (2008)	133	AML, MDS, MPS, lymphatische E.	27 early, 106 advanced	55,6 (23-73)	68	FBM	Tag 30: 95,7 %
Flu/Treo Gruppe	30	sAML, CML, MDS, MPS	11 CR, 19 ref./pers. E.	58 (40-68)	11	Flu/Treo	Tag 28: 88 %
FLAMSA-RIC Gruppe	28	sAML, CML, MDS, MPS	3 CR, 15 ref./pers. E.	49 (34-60)	6	FLAMSA-RIC	Tag 28: 63,63 %

Tabelle 12: Chimärismus nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Literaturvergleich

Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich der Toxizität von Flu/Treo und FLAMSA-RIC analysiert und diskutiert. Die Hämatotoxizität wurde mittels der Transfusionshäufigkeit nach Gabe des jeweiligen Konditionierungsregimes abgeschätzt. Nach der Therapie mit Flu/Treo wurden im Durchschnitt zehn Erythrozytenkonzentrate (EKs) (Spannweite: 2-25) und 14 Thrombozytenkonzentrate (TKs) (Spannweite: 3-38) benötigt. Nach der Behandlung mit FLAMSA-RIC benötigten die Patienten im Schnitt elf EKs (Spannweite: 0-45) und 20 TKs

(Spannweite: 1-89). Beim Vergleich der Hämatotoxizität von Flu/Treo und FLAMSA-RIC ergibt sich somit ein leicht erhöhter Transfusionsbedarf nach der Behandlung mit FLAMSA-RIC. Der Unterschied zwischen den beiden Konditionierungsprotokollen hinsichtlich des Transfusionsbedarfs ist aufgrund der zu geringen Patientenzahl statistisch nicht signifikant.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
Verbrauch von EKs	10	11
Verbrauch von TKs	14	20

Tabelle 13: Hämatotoxizität nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Die Hepatotoxizität der beiden Konditionierungsprotokolle wurde durch die Bestimmung der Laborwerte Bilirubin, GOT, GPT und γ -GT im Verlauf erfasst. Während in der FLAMSA-RIC-Gruppe das Bilirubin im Durchschnitt um das 6,4-Fache zunahm, stieg es in der Flu/Treo-Gruppe nur auf das 4,4-Fache des Ausgangswertes. Die GOT stieg in der FLAMSA-RIC-Gruppe um das 2,1-Fache des Ausgangswertes und in der Flu/Treo-Gruppe um das 1,8-Fache des Ausgangswertes. Die GPT nahm in der FLAMSA-RIC-Gruppe um das 2,9-Fache und in der Flu/Treo-Gruppe um das 2,4-Fache des Ausgangswertes zu. Die γ -GT stieg in beiden Gruppen auf das 3,9-Fache des Ausgangswertes. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass in der FLAMSA-RIC-Gruppe der Anstieg der Enzyme Bilirubin, GOT und GPT größer war als in der Flu/Treo-Gruppe. Der Anstieg der γ -GT war in beiden Behandlungsgruppen gleich groß. Das FLAMSA-RIC-Konditionierungsprotokoll scheint somit eine größere toxische Wirkung auf die Leber zu haben, als das Flu/Treo-Konditionierungsprotokoll.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
Zunahme des Bilirubins	4,4-fach	6,4-fach
Zunahme der GOT	1,8-fach	2,1-fach
Zunahme der GPT	2,4-fach	2,9-fach
Zunahme der γ -GT	3,9-fach	3,9-fach

Tabelle 14: Hepatotoxizität nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Die Nephrotoxizität wurde mittels der Zunahme des Kreatinin-Wertes während des stationären Aufenthaltes der Patienten nach Gabe des jeweiligen Konditionierungsregimes abgeschätzt. Nach der Konditionierung mit Flu/Treo stieg der Kreatinin-Wert der Patienten im Schnitt um das 1,5-Fache des Ausgangswertes. Der Kreatinin-Wert der Patienten, die mit dem FLAMSA-RIC-Protokoll behandelt wurden, stieg im Schnitt um das 2-Fache des Ausgangswertes. Vergleicht man die Nephrotoxizität von Flu/Treo und FLAMSA-RIC miteinander, ergibt sich ein größerer Kreatinin-Anstieg nach der Behandlung mit FLAMSA-RIC. Dieses Protokoll weist also eine stärkere Nephrotoxizität auf. Statistisch ist der Unterschied jedoch nicht signifikant.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
Zunahme des Kreatinins	1,5-fach	2-fach

Tabelle 15: Nephrotoxizität nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Da die Phase der Neutropenie ein hohes Risiko für Infektionen jeglicher Art birgt, wurde die Dauer dieser Phase nach dem jeweiligen Konditionierungsprotokoll ermittelt. Beim Vergleich der beiden Konditionierungsprotokolle hinsichtlich der Dauer der Neutropenie fällt auf, dass die Patienten nach der Behandlung mit FLAMSA-RIC sechs Tage länger neutropen waren als die Patienten nach der Behandlung mit Flu/Treo (27 vs. 21 Tage). Während in der Flu/Treo-Gruppe 93 % der Patienten Fieber entwickelten, hatte in der FLAMSA-RIC-Gruppe alle Patienten (100 %) im Laufe ihres stationären Aufenthaltes Fieber. Vergleicht man die durchschnittliche Dauer des Fiebers beider Gruppen miteinander, fällt auf, dass die Patienten in der FLAMSA-RIC-Gruppe sechs Tage länger Fieber hatten als die Patienten in der Flu/Treo-Gruppe (11 vs. 5 Tage). Daraus resultiert auch die durchschnittlich längere Dauer der Antibiotika-Therapie in der FLAMSA-RIC-Gruppe. Während hier die Patienten im Schnitt 31 Tage Antibiotika erhielten, wurden die Patienten in der Flu/Treo-Gruppe durchschnittlich nur 20 Tage mit Antibiotika therapiert.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass die Behandlung mit FLAMSA-RIC im Vergleich zur Behandlung mit Flu/Treo ein höheres Risiko für infektiöse Komplikationen birgt.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
Dauer der Neutropenie	21 Tage	27 Tage
Patienten mit Fieber	93 %	100 %
Dauer des Fiebers	5 Tage	11 Tage
Dauer der Antibiotika-Therapie	20 Tage	31 Tage

Tabelle 16: Infektiöse Komplikationen nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Aus ökonomischer Sicht schien die Erhebung der Dauer des stationären Aufenthaltes der Patienten interessant. Vergleicht man die Länge des Krankenhausaufenthaltes beider Patientengruppen miteinander, fällt auf, dass die Patienten der FALMSA-RIC-Gruppe im Schnitt vier Tage länger stationär blieben als die Patienten der Flu/Treo-Gruppe (48 vs. 44 Tage). Dieser Unterschied kann jedoch nicht durch eine größere Toxizität des FLAMSA-RIC-Protokolls, sondern vielmehr durch das im Vergleich zum Flu/Treo-Protokoll fünf Tage länger dauernde Konditionierungsprotokoll in der FLAMSA-RIC-Gruppe erklärt werden.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	44 Tage	48 Tage

Tabelle 17: Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) stellt ein Maß für die Toxizität eines Konditionierungsprotokolls dar. Am Tag 30 nach Transplantation lag die Rate der TRM in der FLAMSA-RIC-Gruppe mit 10,7 % (drei Patienten) bereits höher als in der Flu/Treo-Gruppe in der sie 6,7 % (zwei Patienten) betrug. Am Tag 100 nach Transplantation stieg die Rate der TRM in der FLAMSA-RIC-Gruppe auf 21,4 % (sechs Patienten), während sie in der Flu/Treo-Gruppe weiterhin bei 6,7 % lag. Ein Jahr nach Transplantation war die Rate der TRM in der FLAMSA-RIC-Gruppe weiterhin höher als in der Flu/Treo-Gruppe (29,2 % vs. 24 %). Die Rate der TRM war somit an allen drei Erhebungszeitpunkten in der FLAMSA-RIC-Gruppe höher als in der Flu/Treo-Gruppe. Dies spricht für eine größere Toxizität von FLAMSA-RIC als Konditionierungsprotokoll. Gegen diesen Standpunkt spricht, dass die Patienten in der FLAMSA-RIC-Gruppe mit mehr refraktären Erkrankungen in die Transplantation gingen und dass ihr Gesamtzustand aufgrund der schwereren Grunderkrankungen schlechter war als der der Patienten in der Flu/Treo-Gruppe. Andererseits waren die Patienten in der Flu/Treo-Gruppe im Schnitt neun Jahre älter als die der FLAMSA-RIC-Gruppe (58 vs. 49 Jahre) und gingen somit mit deutlich mehr Komorbiditäten in die Transplantation.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
TRM Tag 30	6,7 %	10,7 %
TRM Tag 100	6,7 %	21,4 %
TRM 1 Jahr	24 %	29,2 %

Tabelle 18: TRM nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Beim Vergleich der beiden Konditionierungsprotokolle hinsichtlich des Auftretens einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) kommt man zu folgenden Ergebnissen: In der Flu/Treo-Gruppe kam es bei 66,66 % der Patienten zum Auftreten einer akuten GvHD (aGvHD). Davon konnten 70 % einer Grad I-II aGvHD und 30 % einer Grad III-IV aGvHD zugeordnet werden. In der FLAMSA-RIC-Gruppe kam es bei 57 % der Patienten zum Auftreten einer aGvHD. Davon konnten 56 % einer Grad I-II aGvHD und 44 % einer Grad III-IV aGvHD zugeordnet werden. An einer chronischen GvHD (cGvHD) erkrankten in der Flu/Treo-Gruppe 33,33 % der Patienten und in der FLAMSA-RIC-Gruppe 46 % der Patienten. In der Flu/Treo-Gruppe waren 50 % von der limitierten und 50 % von der extensiven Form der cGvHD betroffen. In der FLAMSA-RIC-Gruppe konnten 77 % der limitierten und 23 % der extensiven Form der cGvHD zugeordnet werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Patienten der Flu/Treo-Gruppe mehr an aGvHD und weniger an cGHVD als die Patienten der FLAMSA-RIC-Gruppe erkrankten.

	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
akute GvHD	66,66 %	57 %
Grad I-II	70 %	56 %
Grad III-IV	30 %	44 %
chronische GvHD	33,33 %	46 %
limitiert	50 %	77 %
extensiv	50 %	23 %

Tabelle 19: GvHD nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich

Ein Literaturvergleich der Toxizität ist besonders schwierig, da diese unter anderem stark von dem Allgemeinzustand und dem Alter der Patienten abhängt. In den einzelnen Arbeiten variieren diese Parameter zum Teil erheblich und erschweren somit einen Vergleich der Ergebnisse. Besonders Ergebnisse aus den Bereichen Hämatotoxizität, Hepatotoxizität, Nephrotoxizität, infektiöse Komplikationen und Dauer des Krankenhausaufenthaltes werden sehr unterschiedlich und unregelmäßig in den jeweiligen Studien angegeben, daher soll im Folgenden ein Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich TRM und GvHD ausreichen. Beim Vergleich der GvHD-Inzidenz der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit den Inzidenzen in den bereits oben genannten Studien, die ebenso Flu/Treo als Konditionierungsprotokoll verwendet haben, ergeben sich Unterschiede zwischen den jeweiligen Studien. In der von Casper et al. im Jahr 2004 veröffentlichten Studie liegt die Inzidenz der akuten GvHD bei 57 % und somit 10 % unter der Flu/Treo-Gruppe. Die Inzidenz der chronischen GvHD liegt bei Casper et al. und in der Flu/Treo-Gruppe bei 33 %. (Casper et al., 2004) Kröger et al. berichten in ihrer im Jahr 2006 veröffentlichten Studie von einer Inzidenz der akuten GvHD von 46 % und der chronischen GvHD von 36 % (Kröger et al., 2006). Die Inzidenz der akuten GvHD liegt somit deutlich unter der in der Flu/Treo-Gruppe. Die Inzidenz der chronischen GvHD ist jedoch fast identisch zu der der Flu/Treo-Gruppe. In der von Holowiecki veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2008 wird von einer kumulativen Inzidenz der Grad II-IV akuten GvHD von 25 % und einer kumulativen 2-Jahres-Inzidenz der chronischen GvHD von 60 % berichtet (Holowiecki et al., 2008). In der von Nemecek et al. veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2011 ist die Inzidenz der akuten GvHD mit 62 % sehr ähnlich zu der in der Flu/Treo Gruppe, in der sie 67 % betrug. Die Inzidenz der chronischen GvHD ist mit 65 % deutlich höher als in der Flu/Treo-Gruppe (33 %). (Nemecek et al., 2011) In der 2012 veröffentlichten Studie von Casper et al. wird von einer kumulativen Inzidenz der akuten GvHD am Tag 100 von 52 % und der chronischen GvHD nach zwei Jahren von 48 % berichtet (Casper et al., 2012). Ruutu et al. ermitteln in ihrer 2011 vorgestellten Studie eine kumulative Inzidenz der akuten GvHD am Tag 100 von 56 % und der chronischen GvHD am Tag 720 von 59 % (Ruutu et al., 2011).

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll (Treosulfan Dosis)	GvHD
Casper J (2004)	30	AML, MDS, CML, CLL, MM, NHL	7 CR, 23 ref./pers. E.	49 (20-60)	14	Flu/Treo (10)	aGvHD: 57 % cGvHD: 33 %
Kröger N (2006)	26	sAML, MDS	15 CR, 11 ref./pers. E.	60 (44-70)	6	Flu/Treo (10-14)	aGvHD: 46 % cGvHD: 36 %
Holowiecki J (2008)	40	CML-CP	k.A.	35 (18-58)	18	Flu/Treo (14)	aGvHD Grad II-IV: 25 % kum. Inz. cGvHD nach 2 J.: 60 %
Nemecek ER (2011)	60	AML, ALL, MDS	39 CR, 14 ref./pers. E.	46 (5-60)	30	Flu/Treo (12/14)	aGvHD: 62 % cGvHD: 65 %
Casper J (2012)	75	AML	75 CR	45 (19-59)	30	Flu/Treo (14)	kum. Inz. aGvHD n. 100 d.: 52 % kum. Inz. cGvHD n. 2 J.: 48 %
Ruutu T (2011)	45	MDS	k.A.	50 (22-63)	15	FluTreo (14)	kum. Inz. aGvHD n. 100 d.: 56 % kum. Inz. cGvHD n. 720 d.: 59 %
Flu/Treo Gruppe	30	sAML, CML, MDS, MPS	11 CR, 19 ref./pers. E.	58 (40-68)	11	Flu/Treo (14)	aGvHD: 66,66 % cGvHD: 33,33 %

Tabelle 20: GvHD der Flu/Treo-Gruppe im Literaturvergleich

Der Vergleich der GvHD-Inzidenzen der FLAMSA-RIC-Gruppe der hier vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der bereits genannten Studien mit FLAMSA-RIC als Konditionierungsprotokoll zeigt Differenzen zwischen den entsprechenden Studien. In der im Jahr 2006 vorgestellten Studie von Schmid et al. wurde von einer Inzidenz der akuten GvHD von 63 % und der chronischen GvHD von 32,5 % berichtet (Schmid et al., 2006). In dieser Studie gab es somit mehr Fälle der akuten GvHD, jedoch weniger Fälle der chronischen GvHD als in der FLAMSA-RIC-Gruppe. In der von Schmid et al. im Jahr 2008 veröffentlichten Studie lag die Rate der Patienten, die an einer akuten GvHD erkrankten, bei 74 % und somit deutlich höher als in der FLAMSA-RIC-Gruppe, in der sie 57 % betrug. Die Inzidenz der chronischen GvHD lag bei 43 % und somit geringfügig unter der der FLAMSA-RIC-Gruppe (46%). (Schmid et al., 2008) In der im Jahr 2011 veröffentlichten Studie von Schmid et al. betrug die Inzidenz der akuten GvHD 72 % und die der chronischen GvHD 39 % (Schmid et al., 2012). Wieder ist die Inzidenz der akuten GvHD höher und die der chronischen GvHD niedriger als in der FLAMSA-RIC Gruppe. Chemnitz et al. ermittelten in ihrer 2012 veröffentlichten Studie von einer Inzidenz der akuten GvHD von 53 % und der chronischen GvHD von 57 % (Chemnitz et al., 2012). Im Vergleich zu dieser Studie ist die Inzidenz der akuten GvHD in der FLAMSA-RIC-Gruppe leicht erhöht (57 %) und die Inzidenz der chronischen GvHD niedriger (46 %).

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll	GvHD
Schmid C (2008)	23	AML	1 CR	47 (30-63)	12	FLAMSA-RIC	aGvHD: 74 % cGvHD: 43 %
Schmid C (2006)	103	ref. AML	1 CR, 102 ref./pers. E.	51,8 (19-68)	39	FLAMSA-RIC	aGvHD: 63 % cGvHD: 32,5 %
Schmid C (2011)	18	CK-AML	8 CR/Cri, 10 pers. E.	53 (10-63)	7	FLAMSA-RIC	aGvHD: 72 % cGvHD: 39 %
Chemnitz JM (2012)	17	ref./high-risk AML	5 CR, 12 ref./pers. E.	57,4 (40-69)	4	FLAMSA-RIC (modifiziert)	aGvHD: 53 % cGvHD: 57 %
FLAMSA-RIC Gruppe	28	sAML, CML, MDS, MPS	3 CR, 15 ref./pers. E.	49 (34-60)	6	FLAMSA-RIC (modifiziert)	aGvHD: 57 % cGvHD: 46 %

Tabelle 21: GvHD der FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich

Die GvHD-Inzidenzen der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit differieren mit den entsprechenden Werten der oben genannten Studien, die andere intensitätsreduzierte Konditionierungsprotokolle verwendet haben. In der von Niederwieser et al. im Jahr 2003 veröffentlichten Studie liegt die Rate der Patienten, die nach der Konditionierung mit Fludarabin und zwei Gray Ganzkörperbestrahlung an akuter GvHD erkrankten bei 63 %. Die Inzidenz der chronischen GvHD lag bei 30 %. (Niederwieser et al., 2003) Die Flu/Treo-Gruppe kommt hinsichtlich akuter und chronischer GvHD auf sehr ähnliche Werte (vgl. 66,66 % und 33,33 %). In der FLAMSA-RIC-Gruppe ist die Inzidenz der akuten GvHD um 6 % niedriger und die Inzidenz der chronischen GvHD um 16 % höher als in der oben genannten Studie. In der von Kröger et al. im Jahr 2009 veröffentlichten Studie wurden die Inzidenzen der GvHD nach der Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan ermittelt. Die Rate der Patienten, die an einer akuten GvHD Grad II-IV erkrankten, lag bei 27 % und somit deutlich unter den Inzidenzen der Flu/Treo- und der FLAMSA-RIC-Gruppe. Zu beachten ist jedoch, dass hier die Patienten mit einer akuten GvHD Grad I nicht berücksichtigt sind. In der vorliegenden Arbeit wurde die Inzidenz der akuten GvHD kumulativ für Grad I-IV berechnet. Die Inzidenz der chronischen GvHD betrug in dieser Studie 49 %. (Kröger et al., 2009) Einen ähnlichen Wert erzielte die FLAMSA-RIC-Gruppe mit einer Inzidenz der chronischen GvHD von 46 %. In der Flu/Treo-Gruppe lag die Inzidenz der chronischen GvHD mit 33,33 % deutlich unter dem von Kröger et al. ermittelten Wert. Marks et al. ermittelten die Inzidenzen der GvHD für 133 Patienten, die mit FBM konditioniert wurden. Die kumulative Inzidenz für die akute GvHD Grad II-IV lag bei 44,4 %. Im Vergleich dazu liegen die Inzidenzen der akuten GvHD in der Flu/Treo-Gruppe (66,66 %) und der Flamsa-RIC-Gruppe (57 %) höher. Es muss jedoch beachtet werden, dass die angegebenen Inzidenzen der vorliegenden Arbeit für die akute GvHD Grad I-IV gelten. Hinsichtlich der chronischen GvHD wurde in dieser Studie nur die Inzidenz der extensiven Form angegeben.

Diese betrug nach einem Jahr 32,3 % und nach zwei Jahren 33,1 %. (Marks et al., 2008) In der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit betrug die Inzidenz der chronischen GvHD insgesamt nur 33,33 % und davon litt lediglich die Hälfte der Patienten an einer extensiven Form. In der FLAMSA-RIC-Gruppe lag die Inzidenz der chronischen GvHD insgesamt bei 46 %, davon konnten jedoch nur 23 % der extensiven Form zugeordnet werden.

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll	GvHD
Niederwieser (2003)	52	MDS, AML, ALL, CML, CLL, NHL, MM, WM, PNH	88 % high-risk, 12 % low-risk	48 (6-65)	k.A.	Seattle-RIC	aGvHD: 63 % cGvHD: 30 %
Marks R (2008)	133	AML, MDS, MPS, lymphatische E.	27 early, 106 advanced	55,6 (23-73)	68	FBM	aGvHD Grad II-IV: 44,4 % extensive cGvHD: 32,3 % n. 1 J. 33,1 % n. 2 J.
Kröger N (2009)	103	primäre Myelofibrose, PET, PV-Myelofibrose	k.A.	55 (32-68)	33	Flu-Bu	aGvHD Grad II-IV: 27 % cGvHD: 49 %
Flu/Treo Gruppe	30	sAML, CML, MDS, MPS	11 CR, 19 ref./pers. E.	58 (40-68)	11	Flu/Treo	aGvHD: 66,66 % cGvHD: 33,33 %
FLAMSA-RIC Gruppe	28	sAML, CML, MDS, MPS	3 CR, 15 ref./pers. E.	49 (34-60)	6	FLAMSA-RIC	aGvHD: 57 % cGvHD: 46 %

Tabelle 22: GvHD der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich

Die Inzidenz der TRM wurde nur in drei der bereits oben genannten Studien bestimmt. In der Studie von Casper et al. aus dem Jahr 2004 betrug die TRM nach der Konditionierung mit Flu/Treo am Tag 28 0 %, am Tag 100 7 % und nach einem Jahr 17 % (Casper et al., 2004). Im Vergleich dazu lag die Inzidenz der TRM in der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit am ersten und dritten Untersuchungszeitpunkt höher und am zweiten Untersuchungszeitpunkt fast auf dem gleichen Niveau (vgl. 6,7 %, 6,7 % und 24 %). Kröger et al. ermittelten in ihrer 2006 veröffentlichten Studie nach der Konditionierung mit Flu/Treo eine Inzidenz der TRM am Tag 100 von 28 % (Kröger et al., 2006). Im Vergleich dazu lag die Inzidenz der TRM zu diesem Untersuchungszeitpunkt in der Flu/Treo-Gruppe bei lediglich 6,7 %.

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll (Treosulfan Dosis)	TRM
Casper J (2004)	30	AML, MDS, CML, CLL, MM, NHL	7 CR, 23 ref./pers. E.	49 (20-60)	14	Flu/Treo (10)	d. 28: 0 % d. 100: 7 % 1 J.: 17 %
Kröger N (2006)	26	sAML, MDS	15 CR, 11 ref./pers. E.	60 (44-70)	6	Flu/Treo (10-14)	d. 100: 28 %
Flu/Treo-Gruppe	30	sAML, CML, MDS, MPS	11 CR, 19 ref./pers. E.	58 (40-68)	11	Flu/Treo (14)	d. 30: 6,7 % d. 100: 6,7 % 1 J.: 24 %

Tabelle 23: TRM der Flu/Treo-Gruppe im Literaturvergleich

Nach der Konditionierung mit Fludarabin und zwei Gray Ganzkörperbestrahlung ermittelten Niederwieser et al. eine Inzidenz der TRM von 11 % am Tag 100 nach Transplantation (Niederwieser et al., 2003). Im Vergleich dazu liegt die Inzidenz der TRM zu diesem Untersuchungszeitpunkt in der Flu/Treo-Gruppe niedriger, in der FLAMSA-RIC-Gruppe jedoch mit einer Inzidenz von 20,7 % fast doppelt so hoch.

Autor (Jahr)	N	Diagnosen	Remission	Alter in Jahren (Spannweite)	HLA-ident. MRD	Protokoll	TRM
Niederwieser (2003)	52	MDS, AML, ALL, CML, CLL, NHL, MM, WM, PNH	88 % high-risk, 12 % low-risk	48 (6-65)	k.A.	Seattle-RIC	d. 100: 11 %
Flu/Treo-Gruppe	30	sAML, CML, MDS, MPS	11 CR, 19 ref./pers. E.	58 (40-68)	11	Flu/Treo	d. 30: 6,7 % d. 100: 6,7 % 1 J.: 24 %
FLAMSA-RIC-Gruppe	28	sAML, CML, MDS, MPS	3 CR, 15 ref./pers. E.	49 (34-60)	6	FLAMSA-RIC	d. 30: 10,7 % d. 100: 21,4 % 1 J.: 29,2 %

Tabelle 24: TRM der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich

Beim Vergleich der Überlebensdaten der Flu/Treo-Gruppe mit denen der FLAMSA-RIC-Gruppe stellen sich die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit folgendermaßen dar: Nach der Behandlung mit Flu/Treo und der darauffolgenden allogenen Stammzelltransplantation erlitten insgesamt zehn Patienten (33,33 %) ein Rezidiv ihrer Erkrankung. In der FLAMSA-RIC-Gruppe rezidierten insgesamt 15 Patienten (53,57 %). Nach der Behandlung mit FLAMSA-RIC kam es somit häufiger zu Rezidiven als nach der Behandlung mit Flu/Treo. Ein Grund dafür könnte sein, dass in der FLAMSA-RIC-Gruppe mehr Patienten mit refraktären Erkrankungen transplantiert wurden als in der Flu/Treo-Gruppe. Vergleicht man die Rezidiv-Inzidenzen der Flu/Treo-Gruppe dieser Studie mit den Studien in der Literatur, die ebenfalls die Rezidiv-Inzidenz nach der Konditionierung mit Flu/Treo ermittelt haben, zeigen sich Unterschiede zwischen den Studien. In der von Casper et al. im Jahr 2004 veröffentlichten

Studie mit 30 Patienten wird von einer Rezidiv-Inzidenz von 20 % berichtet. (Casper et al., 2004) Einen ähnlichen Wert veröffentlichten Kröger et al. im Jahr 2006. In ihrer Studie mit 26 mit Patienten lag die kumulative Rezidiv-Inzidenz für zwei Jahre bei 21 %. (Kröger et al., 2006) Diese Werte liegen deutlich unter der Rezidiv-Inzidenz, die in der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit ermittelt wurde (vgl. 33 % nach 20 Monaten). Mit der Rezidiv-Inzidenz der vorliegenden Studie vergleichbare Werte erzielten Nemecek et al. und Casper et al. in ihren beiden im Jahr 2011 veröffentlichten Studien. Die Rezidiv-Inzidenzen betragen hier 33 % und 34 %. (Nemecek et al., 2011; Casper et al., 2012) Die ermittelte Rezidiv-Inzidenz in der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit unterscheidet sich ebenso von den Rezidiv-Inzidenzen anderer Studien, die ebenfalls FLAMSA-RIC als Konditionierungsprotokoll verwendet haben. Schmid et al. und Pfeiffer et al. berichten in ihren im Jahr 2006 und 2012 veröffentlichten Studien jeweils von einer Rezidiv-Inzidenz von 34 %. (Schmid et al., 2006; Pfeiffer et al., 2012) Von einer noch niedrigeren Rezidiv-Inzidenz von 25 % berichten Chemnitz et al. in ihrer im Jahr 2012 veröffentlichten Studie mit 17 Patienten. (Chemnitz et al., 2012) Im Vergleich zu diesen Werten erscheint die in der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit ermittelte Rezidiv-Inzidenz von 53,5 % nach 16 Monaten Nachbeobachtungszeit relativ hoch. Vergleicht man die Rezidiv-Inzidenzen der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit den Rezidiv-Inzidenzen, wie sie in weiteren Studien nach der Behandlung mit anderen intensitätsreduzierten Konditionierungsprotokollen ermittelt wurden, schneiden die Flu/Treo-Gruppe und die FLAMSA-RIC-Gruppe schlechter ab. Niederwieser et al. ermittelten in ihrer Studie mit 52 Patienten, die mit Fludarabin und zwei Gray Ganzkörperbestrahlung konditioniert wurden, eine Rezidiv-Inzidenz von 21 %. Die Nachbeobachtungszeit betrug 19 Monate. (Niederwieser et al., 2003) In der von Kröger et al. veröffentlichten Studie, in der 103 Patienten mit Fludarabin und Busulfan konditioniert wurden, lag die kumulative Rezidiv-Inzidenz nach zwei Jahren bei 29 % (Kröger et al., 2009). Marks et al. berichteten in ihrer im Jahr 2008 veröffentlichten Studie mit 133 mit FBM konditionierten Patienten von einer Rezidiv-Inzidenz nach einem Jahr von 14,8 % und nach zwei Jahren von 19,9 % (Marks et al., 2008). Im Vergleich schneiden somit die Flu/Treo-Gruppe mit einer Rezidiv-Inzidenz von 33,33 % nach 20 Monaten und die FLAMSA-RIC-Gruppe mit einer Rezidiv-Inzidenz von 53,57 % nach 16 Monaten schlechter ab als die anderen drei genannten intensitätsreduzierten Konditionierungsprotokolle.

Aus der höheren Rezidivrate in der FLAMSA-RIC-Gruppe folgt auch die leicht erhöhte Rate an Relapse Mortality in dieser Gruppe von 28,5 % (acht Patienten) im Vergleich zur Flu/Treo-Gruppe, in der die Rate an Relapse Mortality nur 20 % (sechs Patienten) betrug. Während in der Flu/Treo-Gruppe im Laufe der Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten zwei Patienten (6,67 %) an Non Relapse Mortality (NRM) verstarben, kamen in der FLAMSA-RIC-Gruppe

keine Fälle von NRM vor (0 %). Vergleicht man die Inzidenz der NRM der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit NRM-Inzidenzen der bereits genannten Studien, die ebenfalls das Überleben nach der Konditionierung mit Flu/Treo ausgewertet haben, fällt auf, dass die NRM-Inzidenz von 6,67 % nach 20 Monaten in der Flu/Treo-Gruppe niedriger ist als in den meisten anderen Studien. In Studien von Nemecek et al., Casper et al. und Holowiecki et al. betragen die Inzidenzen der NRM nach zwei Jahren 8 %, 11 % und 15 %. (Nemecek et al., 2011; Casper et al., 2012; Holowiecki et al., 2008)

Beim Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) aller Patienten aus beiden Gruppen schneidet die Flu/Treo-Gruppe mit einem mittleren EFS von 17 Monaten deutlich besser ab als die FLAMSA-RIC-Gruppe mit einem durchschnittlichen EFS von 10 Monaten. Vergleicht man das Gesamtüberleben (OS) aller Patienten beider Gruppen miteinander, fällt auf, dass die FLAMSA-RIC-Gruppe mit einem mittleren OS von 9,4 Monaten ein leicht verlängertes OS als die Flu/Treo-Gruppe mit einem mittleren OS von 8,6 Monaten aufweist. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (20 Monate) lebten in der Flu/Treo-Gruppe noch 15 der ursprünglich 30 Patienten. Die Rate des OS lag somit bei 50 %. In der FLAMSA-RIC-Gruppe waren am Ende der Nachbeobachtungszeit (16 Monate) noch 13 der insgesamt 28 Patienten am Leben. Dies entsprach einer OS-Rate von 46,4 %.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass sich die Überlebensraten nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Während in der Flu/Treo-Gruppe weniger Patienten rezidierten und aufgrund eines Rezidivs starben, lag in der FLAMSA-RIC-Gruppe die Rate der NRM niedriger als in der Flu/Treo-Gruppe. Die höhere Rate an NRM in der Flu/Treo-Gruppe könnte sich mit dem höheren Altersdurchschnitt in dieser Gruppe begründen. Und obwohl das EFS in der Flu/Treo-Gruppe im Durchschnitt sieben Monate länger ist als in der FLAMSA-RIC-Gruppe, ist das OS beider Gruppen sehr ähnlich mit einem 0,8 Monate längeren OS in der FLAMSA-RIC-Gruppe. Vergleicht man jedoch die Rate des OS am Ende der Nachbeobachtungszeit von beiden Behandlungsgruppen miteinander, schneidet die Flu/Treo-Gruppe mit einer um 3,6 % höheren OS-Rate geringfügig besser ab als die FLAMSA-RIC-Gruppe. Man muss jedoch beachten, dass in der FLAMSA-RIC-Gruppe deutlich mehr Patienten mit refraktären Erkrankungen transplantiert wurden als in der Flu/Treo-Gruppe. Diese Patienten sind prognostisch häufiger von Rezidiven betroffen als Patienten, die in CR transplantiert werden.

Behandlungsgruppe	Flu/Treo-Gruppe	FLAMSA-RIC-Gruppe
N	30	28
Diagnosen	sAML, CML, MDS, MPS	sAML, CML, MDS, MPS
Remission	11 CR, 19 ref./pers. E	3 CR, 15 ref./pers. E.
Alter in Jahren (Spannweite)	58 (40-68)	49 (34-60)
HLA-ident. MRD	11	6
Protokoll	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
NRM	6,67 %	keine NRM
% Relapse	33,33 %	53,57 %
OS/EFS	OS n. 20 Monaten: 50 % EFS: 17 Monate	OS n. 16 Monaten: 46,4 % EFS: 10 Monate
Follow-up	20 Monate	16 Monate

Tabelle 25: Überlebensdaten der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Vergleich

Die Überlebensdaten der Flu/Treo-Gruppe der hier vorliegenden Arbeit unterscheiden sich von den Daten anderer veröffentlichter Studien, die ebenfalls Flu/Treo als Konditionierungsprotokoll verwendet haben. Im Jahr 2004 stellten Casper et al. in einer Studie mit 30 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten das Flu/Treo-Konditionierungsprotokoll vor. Am Ende der Nachbeobachtungszeit betrug das OS 73 % und das EFS 49 %. (Casper et al., 2004) Das OS dieser Studie lag somit deutlich über dem OS der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit. In der im Jahr 2006 veröffentlichten Studie von Kröger et al. wurde das Überleben von 26 Patienten ermittelt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von acht Monaten wurden das Zwei-Jahres-OS und -EFS auf 36 % und 34 % geschätzt. (Kröger et al., 2006) Im Vergleich zu dieser Studie schneidet die Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit einem OS von 50 % nach einer Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten deutlich besser ab. Holowiecki et al. berichten in ihrer im Jahr 2008 veröffentlichten Studie mit 40 CML-Patienten, die alle mit Flu/Treo konditioniert wurden, von einem berechneten OS nach zwei Jahren von 85 % und eine LFS von 82,5 %. Die Nachbeobachtungszeit dieser Studie betrug 23 Monate. (Holowiecki et al., 2008) Im Jahr 2011 ermittelten Nemecek et al. in einer Studie die Überlebensdaten von 60 mit Flu/Treo konditionierten Patienten. Die Nachbeobachtungszeit betrug 22 Monate und das Zwei-Jahres-OS wurde auf 65 % geschätzt. (Nemecek et al., 2011) Ähnliche Daten veröffentlichten Casper et al. in ihrer ebenfalls 2011 veröffentlichten Studie. Das OS der 75 Patienten lag nach zwei Jahren bei 61 %. Das erkrankungsfreie Überleben (DFS) lag bei 55 %. (Casper et al., 2012) Die guten Daten dieser Studie lassen sich dadurch erklären, dass alle Patienten vor Beginn der Konditionierung in CR waren. Im Vergleich dazu befanden sich in der Flu/Treo-Gruppe der vorliegenden Arbeit zu diesem Zeitpunkt nur elf der insgesamt 30 Patienten (36,67 %) in CR. In der von Ruutu et al. Im Jahr 2011 veröffentlichten Studie wurde das Überleben von 75 Patienten ermittelt. OS und DFS lagen nach zwei Jahren bei 71 % und 67 %. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 780 Tage. (Ruutu et al., 2011)

Autor (Jahr)	Casper J (2004)	Kröger N (2006)	Holowiecki J (2008)	Nemecek ER (2011)	Casper J (2011)	Ruutu T (2011)	Flu/Treo-Gruppe
N	30	26	40	60	75	45	30
Diagnosen	AML, MDS, CML, CLL, MM, NHL	sAML, MDS	CML-CP	AML, ALL, MDS	AML	MDS	sAML, CML, MDS, MPS
Remission	7 CR, 23 ref./pers. E.	15 CR, 11 ref./pers. E.	k.A.	39 CR, 14 ref./pers. E.	CR	k.A.	11 CR, 19 ref./pers. E.
Alter in Jahren (Spannweite)	49 (20-60)	60 (44-70)	35 (18-58)	46 (5-60)	45 (19-59)	50 (22-63)	58 (40-68)
HLA-ident. MRD	14	6	18	30	30	15	11
Protokoll (Treo sulfan-Dosis)	Flu/Treo (10)	Flu/Treo (10-14)	Flu/Treo (14)	Flu/Treo (12/14)	Flu/Treo (14)	Flu/Treo (14)	Flu/Treo (14)
NRM/TRM	TRM: d. 28: 0 % d. 100: 7 % 1 J.: 17 % NRM: 20 %	TRM: d. 100: 28 %	NRM: d. 28: 0 % d. 100: 7,5 % 2 J.: 15 %	NRM: d. 100: 5 % 2 J.: 8 %	NRM: n. 2 J.: 11 %	NRM: 2 J. kum. Inzidenz 17 %	NRM: 6,67 %
% Relapse	20 %	2 J. kum. Inzidenz 21 %	46 %	2 J. kum. Inzidenz 33 %	n. 2 J.: 34 %	2 J. kum. Inzidenz 16 %	33,33 %
OS/EFS	OS: 73 % EFS: 49 % (n. 22 Monaten)	OS n. 2 J.: 36 % EFS n. 2 J.: 34 %	OS 2 J.: 85 % LFS 2 J.: 82,5 %	OS 2 J.: 65 % RFS 2 J.: 58 %	OS 2 J.: 61 % DFS 2 J.: 55 %	OS 2 J.: 71 % DFS 2 J.: 67 %	OS n. 20 Monaten: 50 % EFS: 17 Monate
Follow-up	22 Monate	8 Monate	23 Monate	22 Monate	715 Tage	780 Tage	20 Monate

Tabelle 26: Überlebensdaten der Flu/Treo-Gruppe im Literaturvergleich

Vergleicht man die Überlebensdaten der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit den Daten der oben genannten Studien aus der Literatur, die ebenfalls FLAMSA-RIC als Konditionierungsprotokoll verwendet haben, ergeben sich Unterschiede zwischen den entsprechenden Arbeiten. In der im Jahr 2008 veröffentlichten Studie von Schmid et al. wurde bei 23 Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten das Überleben ermittelt. OS und LFS lagen nach zwei Jahren bei 72,7 %. (Schmid et al., 2008) Die deutlich höheren Werte für OS und EFS in dieser Studie im Vergleich zu den Werten der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit können damit erklärt werden, dass in der von Schmid et al. veröffentlichten Studie nur Patienten in erster kompletter Remission eingeschlossen wurden. Dieses Patientenkollektiv besitzt eine wesentlich bessere Prognose für das Outcome nach Transplantation als Patienten mit refraktären Erkrankungen, wie sie zahlreich in der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit vertreten sind. In der von

Schmid et al. im Jahr 2006 veröffentlichten Studie wurden 103 Patienten mit FLAMSA-RIC konditioniert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 25 Monate. OS und LFS lagen nach einem Jahr bei 54 % und 47 % und nach zwei Jahren bei 40 % und 37 %. (Schmid et al., 2006) Diese Werte ähneln mehr den in dieser Arbeit erreichten Werten (vgl. OS nach 16 Monaten 46,4 %) als die oben aufgeführten Werte von Schmid et al. aus dem Jahr 2008. Ein Grund dafür ist, dass Schmidt et al. in diese Studie nur Patienten mit refraktärer AML aufgenommen haben und somit das Patientengut mehr dem der FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit ähnelt. 2012 veröffentlichten Schmid et al. eine weitere Studie, in der sie das Überleben von 18 Patienten ermittelten. Die Nachbeobachtungszeit betrug 51 Monate. OS und LFS lagen nach vier Jahren bei 61 % und 54 %. (Schmid et al., 2012) In der 2012 veröffentlichten Studie von Chemnitz et al. wurden die Überlebensraten für 17 Patienten ermittelt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit dieser Studie lag bei 12 Monaten. Nach einem Jahr lagen OS und LFS bei 62 % und 55 %. (Chemnitz et al., 2012) Ähnliche Werte stellten Pfeiffer et al. in der 2012 veröffentlichten Studie mit 141 Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten vor. OS und LFS lagen nach einem Jahr bei 64 % und 58 % und nach zwei Jahren bei 53 % und 48 %. (Pfeiffer et al., 2012) Im Vergleich zu diesen beiden Studien schneidet die FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Arbeit mit einem OS nach 16 Monaten von 46,4 % schlechter ab, obwohl das Patientengut der beiden vorgestellten Studien sowohl Patienten mit refraktärer Erkrankung und Hoch-Risiko-AML als auch Patienten mit ungünstigem Karyotyp beinhaltet.

Autor (Jahr)	Schmid C (2008)	Schmid C (2006)	Schmid C (2011)	Chemnitz JM (2012)	Pfeiffer T (2012)	FLAMSA-RIC-Gruppe
N	23	103	18	17	141	28
Diagnosen	AML	ref. AML	CK-AML	ref./ high-risk AML	AML	sAML, CML, MDS, MPS
Remission	1 CR	1 CR, 102 ref./pers. E.	8 CR/Cri, 10 pers. E.	5 CR, 12 ref./pers. E.	11 CR, 130 ref./pers. E.	3 CR, 15 ref./pers. E.
Alter in Jahren (Spannweite)	47 (30-63)	51,8 (19-68)	53 (10-63)	57,4 (40-69)	51 (18-69)	49 (34-60)
HLA-ident. MRD	12	39	7	4	k.A.	6
Protokoll	FLAMSA-RIC	FLAMSA-RIC	FLAMSA-RIC	FLAMSA-RIC (modifiziert)	FLAMSA-RIC (modifiziert)	FLAMSA-RIC (modifiziert)
NRM	NRM: d. 100: 4,3 % 2 J.: 22,5 %	NRM: d. 100: 10,6 % 1 J.: 17,2 % 2 J.: 22,2 %	kum. Inzidenz NRM: 23,5 %	NRM: 20 %	NRM: d. 100: 8 % 2 J.: 18 %	keine NRM
% Relapse	2 J. kum. Inzidenz 4,6 %	34 %	kum. Inzidenz 22,2 %	25%	34 %	53,57 %
OS/EFS	OS 2 J.: 72,7 % LFS 2 J.: 72,7 %	OS 1 J.: 54 % 2 J.: 40 % LFS 1 J.: 47 % 2 J.: 37 %	OS 4 J.: 61 % LFS 4 J.: 54 %	OS 1 J.: 62 % DFS 1 J.: 55 %	OS 1 J.: 64 % 2 J.: 53 % 4 J.: 44 % LFS 1 J.: 58 % 2 J.: 48 % 4 J.: 40 %	OS n. 16 Monaten: 46,4 % EFS: 10 Monate
Follow-up	35 Monate	25 Monate	51 Monate	12 Monate	36 Monate	16 Monate

Tabelle 27: Überlebensdaten der FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich

Vergleicht man die Überlebensdaten der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe der vorliegenden Studie mit den von Niederwieser et al. ermittelten Daten von 52 Patienten, die mit Fludarabin und zwei Gray Ganzkörperbestrahlung (TBI) konditioniert wurden (Seattle-RIC) fällt auf, dass das OS in dieser Studie mit 35 % nach der medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten deutlich unter den OS-Raten der Flu/Treo- (50 % nach 20 Monaten) und FLAMSA-RIC-Gruppe (46,4 % nach 16 Monaten) liegt (Niederwieser et al., 2003). Ein Grund für das schlechterer Outcome nach der Konditionierung mit Fludarabin plus zwei Gray TBI könnte sein, dass 88 % der Patienten in dieser Studie entweder an refraktären Erkrankungen litten oder bereits nach einer vorangegangenen autologen oder allogenen Stammzelltransplantation rezidierten. In der im Jahr 2009 veröffentlichten Studie von Kröger et al. wurden die Überlebensdaten von 103 Patienten nach der Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan ermittelt. Nach diesem Konditionierungsregime lagen das erwartete Fünf-Jahres-OS und -EFS bei 67 % und 51 %.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 33 Monate. (Kröger et al., 2009) Im Vergleich mit den Überlebensdaten der vorliegenden Arbeit schneidet diese Studie deutlich besser ab. Der Vergleich der Studien miteinander ist jedoch eingeschränkt, da sich in den Patientenkollektiven völlig unterschiedliche Krankheitsentitäten befinden. Vergleicht man die Überlebensdaten der vorliegenden Studie noch mit einer dritten intensitätsreduzierten Konditionierung, nämlich der Konditionierung mit Fludarabin, BCNU und Melphalan (FBM), schneiden die Flu/Treo-Gruppe und die FLAMSA-RIC-Gruppe ebenfalls schlechter ab. In der 2007 veröffentlichten Studie von Marks et al. wurde das Überleben von 133 mit FBM konditionierten Patienten ermittelt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 58,5 Monate. OS und EFS lagen nach einem Jahr bei 61,7 % und 56,4 %, nach drei Jahren bei 53,0 % und 46,4 % und nach fünf Jahren bei 46,1 % und 41,9 %. (Marks et al., 2008)

Autor (Jahr)	Niederwieser (2003)	Kröger N (2009)	Marks R (2008)	Flu/Treo-Gruppe	FLAMSA-RIC-Gruppe
N	52	103	133	30	28
Diagnosen	AML, MDS, ALL, CML, CLL, MM, NHL, WM, PNH	primäre Myelofibrose, PET, PV-Myelofibrose	AML, MDS, MPS, lymphatische E.	sAML, CML, MDS, MPS	sAML, CML, MDS, MPS
Remission	88 % high risk, 12 % low risk	k.A.	27 early, 106 advanced disease	11 CR, 19 ref./pers. E.	3 CR, 15 ref./pers. E.
Alter in Jahren (Spannweite)	48 (6-65)	55 (32-68)	55,6 (23-73)	58 (40-68)	49 (34-60)
HLA-ident. MRD	k.A.	33	68	11	6
Protokoll	Seattle-RIC	Flu-Bu	FBM	Flu/Treo	FLAMSA-RIC
NRM/TRM	TRM d. 100: 11% n. 19 Monaten: 23 %	kum. NRM Inzidenz n. 1 J.: 16 %	NRM: d. 100: 15,8 % 1 J.: 26,3 % 5 J.: 33,9 %	NRM: 6,67 %	keine NRM
% Relapse	21 %	kum. Inzidenz n. 3 J.: 22 % n. 5 J.: 29 %	n. 1 J.: 14,8 % n. 3 J.: 19,9 % n. 5 J.: 21,7 %	33,33 %	53,57 %
OS/EFS	OS n. 1 J.: 44 % n. 19 Monaten: 35 %	OS 5 J.: 67 % EFS 5 J.: 51 %	OS 1 J.: 61,7 % 3 J.: 53,0 % 5 J.: 46,1 % EFS 1 J.: 56,4 % 3 J.: 46,4 % 5 J.: 41,9 %	OS n. 20 Monaten: 50 % EFS: 17 Monate	OS n. 16 Monaten: 46,4 % EFS: 10 Monate
Follow-up	19 Monate	33 Monate	58,5 Monate	20 Monate	16 Monate

Tabelle 28: Überlebensdaten der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich

6. Zusammenfassung

6.1 Deutsch

Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine kurative Therapieoption bei der Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen dar. Seit der Einführung der dosisreduzierten Konditionierungsprotokolle ist es möglich, auch älteren, komorbiden Patienten, die sich ansonsten nicht für eine myeloablative Konditionierung qualifizieren würden, die Option einer allogenen Stammzelltransplantation anbieten zu können. In dieser retrospektiven Analyse wurden 58 Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen myeloischen Ursprungs eingeschlossen, die nach dosisreduzierter Konditionierung in einem bestimmten Zeitraum am Klinikum Rechts der Isar allogene transplantiert worden sind. 30 Patienten erhielten ihre Konditionierung gemäß des von Storb et al. 2004 erstmals vorgestellten Fludarabin/Treosulfan-(Flu/Treo)-Protokolls. Die Konditionierung der restlichen 28 Patienten erfolgte nach dem FLAMSA-RIC-Protokoll, welches 1999 von Schmid et al. für die Behandlung von Hoch-Risiko-AML-Patienten und Patienten mit MDS entwickelt wurde. Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist der Vergleich der genannten Konditionierungsprotokolle hinsichtlich der frühen Toxizität, der transplantationsassoziierten Mortalität, der Rezidiv-unabhängigen Mortalität, der Rezidiv-Inzidenz und dem Gesamtüberleben der Patienten. Die Patientengruppen variieren untereinander hinsichtlich der Verteilung ihrer Grunderkrankungen, ihres medianen Alters und ihres Remissionsstatus vor Transplantation.

Beim Vergleich der frühen Toxizität zeigten sich folgende Ergebnisse: Die Hämatotoxizität und Neutropeniedauer mit Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie der Patienten war nach der Konditionierung mit FLAMSA-RIC geringfügig höher als nach der Konditionierung mit Flu/Treo. Zudem zeigten sich eine höhere Nephro- und Hepatotoxizität.

Die Rate der transplantationsassoziierten Mortalität (TRM) war an allen drei Erhebungszeitpunkten (Tag 30, Tag 100 und 1 Jahr) in der FLAMSA-RIC-Gruppe höher als in der Flu/Treo-Gruppe. In der Flu/Treo-Gruppe starben im Laufe der Nachbeobachtungszeit zwei Patienten (6,67 %) an Rezidiv-unabhängiger Mortalität. Im Vergleich dazu gab es in der FLAMSA-RIC-Gruppe keinen Fall der Rezidiv-unabhängigen Mortalität (0 %). Die Rezidiv-Inzidenz war nach der Behandlung mit FLAMSA-RIC höher als nach der Behandlung mit Flu/Treo (53,57% vs. 33,33%). Vergleicht man das Gesamtüberleben (OS) der Patienten beider Gruppen miteinander zeigt sich, dass die Patienten in der FLAMSA-RIC-Gruppe mit einem mittleren OS von 9,4 Monaten ein leicht verlängertes OS gegenüber den Patienten in der Flu/Treo-Gruppe mit einem mittleren OS von 8,6 Monaten aufweisen. Die Rate des OS lag somit bei 50 % in der Flu-Treo-Kohorte und bei 46,4 % in der FLAMSA-RIC-Gruppe.

Die dargestellten Unterschiede lassen sich nur zum Teil durch die Heterogenität der beiden Patienten-Kohorten erklären. In Zusammenschau der Ergebnisse kann gesagt werden, dass eine Konditionierung mit Flu/Treo einer Konditionierung mit FLAMSA-RIC keinesfalls unterlegen ist. Es hat sich gezeigt, dass das Flu/Treo-Protokoll gut durchführbar und die Toxizität gut verträglich ist. Dennoch ist durch die teilweise unterschiedlichen Patienten-Charakteristika der beiden Patientenkohorten ein aussagekräftiger Vergleich der beiden Gruppen schwierig. Diese Arbeit zeigt, dass in der Zukunft eine Überprüfung der Ergebnisse in prospektiv kontrollierten randomisierten Studien sicherlich sinnvoll und erforderlich ist, um einen direkten Vergleich der beiden Konditionierungsprotokolle zu ermöglichen.

6.2 Englisch

Allogeneic stem cell transplantation is a curative option for the treatment of malignant haematological diseases. Since the introduction of (the) reduced intensity conditioning protocols, it has been possible to offer the option of allogeneic stem cell transplantation to older, comorbid patients who would not otherwise qualify for myeloablative conditioning. Fifty-eight patients with various different malignant diseases of myeloid origin who underwent allogeneic stem cell transplantation following reduced intensity conditioning in a specific period at Klinikum rechts der Isar were included in this retrospective analysis. Thirty patients received their conditioning in accordance with the Flu/Treo-protocol first presented by Storb et al. in 2004. The conditioning of the remaining 28 patients was carried out in accordance with the FLAMSA-RIC-protocol which was developed in 1999 by Schmid et al. for the treatment of high-risk AML patients and patients with MDS.

The subject matter of the present dissertation is a comparison of the conditioning protocols mentioned above in terms of early toxicity, transplantation-related mortality, non-relapse mortality, relapse incidence and overall survival of the patients. There were variations between the patient groups in terms of the distribution of the underlying diseases, the median age and the remission status before transplantation.

A comparison of the early toxicity showed the following results: the haematotoxicity and duration of neutropenia with a need for treatment with antibiotics in the patients was slightly higher following conditioning with FLAMSA-RIC than following conditioning with Flu/Treo. The nephrotoxicity and hepatotoxicity were also higher (in the FLAMSA-RIC-Group).

The rate of transplantation-related mortality (TRM) was higher in the FLAMSA-RIC-group than in the Flu/Treo-group at all three recording points (day 30, day 100 and 1 year). In the Flu/Treo group, two patients (6.67%) died of non-relapse mortality during the follow-up period. In comparison to this, there were no cases of non-relapse mortality in the FLAMSA-RIC group (0%). The relapse incidence was higher after treatment with FLAMSA-RIC than

after treatment with Flu/Treo (53.57% vs. 33.33%). If you compare the overall survival (OS) of the patients in both groups, you can see that with an average OS of 9.4 months the patients in the FLAMSA-RIC group have a slightly longer OS than the patients in the Flu/Treo-group with an average OS of 8.6 months. The OS rate was thus 50% in the Flu/Treo-group and 46.4% in the FLAMSA-RIC-group.

Only some of the differences shown can be explained by the heterogeneity of the two patient cohorts. Summarising the results, it is possible to say that conditioning with Flu/Treo is in no way inferior to conditioning with FLAMSA-RIC. It was shown that the Flu/Treo protocol can be carried out well and the toxicity is (easily) tolerable. However, the fact that there were some different patient characteristics in the two patient cohorts makes it difficult to make a meaningful comparison. This dissertation shows that in the future it would certainly be both sensible and necessary to check the results in prospective, controlled, randomised studies in order to enable a direct comparison of the two conditioning protocols.

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Patienten-Charakteristika
- Tabelle 2: Der EBMT-Risiko-Score
- Abb. 1: Zeitpunkt des Engraftments der neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten und Leukozyten in beiden Patientenkohorten im Vergleich
- Abb. 2: Chimärismusdaten der Flu/Treo-Gruppe
- Abb. 3: Chimärismusdaten der FLAMSA-RIC-Gruppe
- Abb. 4: aGvHD Grad I/II nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 5: aGvHD Grad III/IV nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 6: Limitierte cGvHD nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 7: Extensive cGvHD nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 8: TRM nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 9: EFS nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 10: OS nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 11: Hämatotoxizität nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 12: Verlauf von Bilirubin (in mg/dl) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 13: Verlauf der GOT (in U/l) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 14: Verlauf der GPT (in U/l) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 15: Verlauf der γ -GT (in U/l) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 16: Kreatinin-Zunahme (in mg/dl) nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 17: Infektiöse Komplikationen nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Abb. 18: Durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Tabelle 3: Gegenüberstellung von der Verteilung der Diagnosen, des Alters und des Remissionsstatus beider Behandlungsgruppen vor Transplantation

- Tabelle 4: Vergleich des Remissionsstatus nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC
- Tabelle 5: Vergleich des Engraftments nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC
- Tabelle 6: Engraftment der Flu/Treo-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 7: Engraftment der FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 8: Engraftment der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 9: Vergleich des Chimärismus nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC
- Tabelle 10: Chimärismus nach der Konditionierung mit Flu/Treo im Literaturvergleich
- Tabelle 11: Chimärismus nach der Konditionierung mit FLAMSA-RIC im Literaturvergleich
- Tabelle 12: Chimärismus nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Literaturvergleich
- Tabelle 13: Hämatotoxizität nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Tabelle 14: Hepatotoxizität nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Tabelle 15: Nephrotoxizität nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Tabelle 16: Infektiöse Komplikationen nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Tabelle 17: Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Tabelle 18: TRM nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Tabelle 19: GvHD nach der Konditionierung mit Flu/Treo und FLAMSA-RIC im Vergleich
- Tabelle 20: GvHD der Flu/Treo-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 21: GvHD der FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 22: GvHD der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 23: TRM der Flu/Treo-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 24: TRM der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 25: Überlebensdaten der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Vergleich
- Tabelle 26: Überlebensdaten der Flu/Treo-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 27: Überlebensdaten der FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich
- Tabelle 28: Überlebensdaten der Flu/Treo- und FLAMSA-RIC-Gruppe im Literaturvergleich

8. Literaturverzeichnis

- Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, Vogelsang GB (2001) Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood* 97: 1219-1226.
- Antman KH. (2001) Introduction: the history of arsenic trioxide in cancer therapy. *Oncologist* 6 Suppl 2: 1-2.
- Appelbaum FR. (2007) Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med* 357: 1472-1475.
- Aul C, Giagounidis A and Germing U. (2010) [Myelodysplastic syndromes]. *Internist (Berl)* 51: 169-182; quiz 183-164.
- Bacigalupo A. (2011) Acute graft-versus-host disease. *Immunotherapy* 3: 1419-1422.
- Bennett JM. (2005) A comparative review of classification systems in myelodysplastic syndromes (MDS). *Semin Oncol* 32: S3-10.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1976) Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 33: 451-458.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1982) Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51: 189-199.
- Bloomfield CD and Brunning RD. (1985) The revised French-American-British classification of acute myeloid leukemia: is new better? *Ann Intern Med* 103: 614-616.
- Braess J, Schneider, F., Buske C., Spiekermann, K., Adorf, D., Christ, O., Heilmeyer, B., Subklewe, B., Schmid, C., Fritsch, S., Waterhouse, C. (2009) Akute myeloische Leukämie. *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 19-56.
- Casper J, Holowiecki J, Trenschele R, Wandt H, Schaefer-Eckart K, Ruutu T, Volin L, Einsele H, Stuhler G, Uharek L, Blau I, Borhauser M, Zander AR, Larsson K, Markiewicz M, Giebel S, Kruzel T, Mylius HA, Baumgart J, Pichlmeier U, Freund M, Beelen DW (2012) Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant* 47: 1171-1177.
- Casper J, Knauf W, Kiefer T, Wolff D, Steiner B, Hammer U, Wegener R, Kleine HD, Wilhelm S, Knopp A, Hartung G, Dolken G, Freund M (2004) Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 103: 725-731.
- Cazzola M and Malcovati L. (2005) Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 352: 536-538.
- Chemnitz JM, von Lilienfeld-Toal M, Holtick U, Theurich S, Shimabukuro-Vornhagen A, Krause A, Bossart P, Hallek M, Scheid C (2012) Intermediate intensity conditioning regimen containing FLAMSA, treosulfan, cyclophosphamide, and ATG for allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with relapsed or high-risk acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 91: 47-55.
- Copelan EA. (2006) Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 354: 1813-1826.
- Cremer B, Sandmaier BM, Bethge W, Lange T, Goede V, Holtick U, Hallek M, Hubel K (2011) Reduced-intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies: a historical perspective. *Onkologie* 34: 710-715.
- Daley GQ, Van Etten RA and Baltimore D. (1990) Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 247: 824-830.
- Dameshek W. (1951) Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 6: 372-375.
- Daver N and Cortes J. (2012) Molecular targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Hematology* 17 Suppl 1: S59-62.
- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R, Talpaz M (2001a) Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast

- crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 344: 1038-1042.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL (2001b) Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344: 1031-1037.
- Duyster J, von Bubnoff, N., Menzel, H., Christ, B. (2009) Chronische myeloische Leukämie (CML). *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 138-166.
- Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, Koc Y, Miller KB, Wong JB (1999) Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis* 28: 256-266.
- Flowers ME, Kansu E and Sullivan KM. (1999) Pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 13: 1091-1112, viii-ix.
- Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P (2000) Chronic graft-versus-host disease: is there an alternative to the conventional treatment? *Bone Marrow Transplant* 25: 689-696.
- Germing U, Strupp C, Kuendgen A, Isa S, Knipp S, Hildebrandt B, Giangounidis A, Aul C, Gattermann N, Haas R (2006) Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 91: 1596-1604.
- Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiorka D, Koller C, Kornblau S, Korbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R (1997) Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 89: 4531-4536.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Bruckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18: 295-304.
- Götze K, Müller-Thomas, C., Schneider, F., Braess, J. (2009) Myelodysplastische Syndrome (MDS). *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 114-137.
- Gratwohl A. (2011) The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*.
- Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Urbano-Ispizua A (2002) Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 30: 813-831.
- Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, Dini G, Rocha V, Passweg J, Sureda A, Tichelli A, Niederwieser D (2009) Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 115: 4715-4726.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89: 2079-2088.
- Griesshammer M, Gisslinger, H., Heimpel, H., Lengfelder, E., Reiter, A. (2006) Chronische myeloproliferative Erkrankungen. *Onkopedia Leitlinien*. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V., 1-27.
- Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lubbert M, Kunzmann R, Giangounidis AA, Aul C, Trumper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal T, Valent P, Fonatsch C, Steidl C (2007) New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 110: 4385-4395.
- Hehlmann R, Berger U and Hochhaus A. (2005) Chronic myeloid leukemia: a model for oncology. *Ann Hematol* 84: 487-497.
- Hehlmann R, Hochhaus A and Baccarani M. (2007) Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 370: 342-350.

- Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, Hansen PF, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G (1983) Localization of the c-ab1 oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 306: 239-242.
- Herold G. (2011) Innere Medizin. *Hämatologie*. Köln: Dr. med. Gerd Herold, 20-139.
- Hochhaus A, Brümmendorf T, Le Coutre P. (2009) Chronische Myeloische Leukämie (CML). *Onkopedia Leitlinien*. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V., 2-16.
- Holowiecki J, Giebel S, Wojnar J, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Holowiecka-Goral A, Freund M, Casper J (2008) Treosulfan and fludarabine low-toxicity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 142: 284-292.
- James C, Ugo V, Casadevall N, Constantinescu SN, Vainchenker W (2005a) A JAK2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. *Trends Mol Med* 11: 546-554.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garcon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W (2005b) A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 434: 1144-1148.
- Kimura S, Oshima K, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H, Kikuchi M, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Tanaka Y, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y (2010) Retrospective evaluation of the area over the neutrophil curve index to predict early infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 1355-1361.
- Kröger N, Holler E, Kobbe G, Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Baurmann H, Nagler A, Bethge W, Stelljes M, Uharek L, Wandt H, Burchert A, Corradini P, Schubert J, Kaufmann M, Dreger P, Wulf GG, Einsele H, Zabelina T, Kvasnicka HM, Thiele J, Brand R, Zander AR, Niederwieser D, de Witte TM (2009) Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 114: 5264-5270.
- Kröger N, Shimoni A, Zabelina T, Schieder H, Panse J, Ayuk F, Wolschke C, Renges H, Dahlke J, Atanckovic D, Nagler A, Zander A (2006) Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Bone Marrow Transplant* 37: 339-344.
- Lazarus HM. (2012) Acute leukemia in adults: novel allogeneic transplant strategies. *Hematology* 17 Suppl 1: S47-51.
- Lee SJ, Vogelsang G and Flowers ME. (2003) Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 9: 215-233.
- Lengfelder E, Petrides, P. E., Griebhammer, M. (2010) Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE). *Onkopedia Leitlinien* Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie DGHO e.V., 1-6.
- Levine RL and Gilliland DG. (2008) Myeloproliferative disorders. *Blood* 112: 2190-2198.
- Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D, Wandt H, Grosse-Wilde H, Schaefer UW (1997) [Transplantation of hematopoietic stem cells. I: Definitions, principle indications, complications]. *Med Klin (Munich)* 92: 480-491, 505.
- Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D (2010) Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 45: 219-234.
- Lowenberg B, Downing JR and Burnett A. (1999) Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 341: 1051-1062.
- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giangounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Lazzarino M, Aul C, Cazzola

- M (2007) Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 25: 3503-3510.
- Marks R, Potthoff K, Hahn J, Ihorst G, Bertz H, Spyridonis A, Holler E, Finke JM (2008) Reduced-toxicity conditioning with fludarabine, BCNU, and melphalan in allogeneic hematopoietic cell transplantation: particular activity against advanced hematologic malignancies. *Blood* 112: 415-425.
- Michiels JJ, Bernema Z, Van Bockstaele D, De Raeve H, Schroyens W (2007) Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). *Pathol Biol (Paris)* 55: 92-104.
- Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers ME, Maloney DG, Sandmaier BM, Maris MB, Storb R (2003) Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 102: 756-762.
- Nemecek ER, Guthrie KA, Sorror ML, Wood BL, Doney KC, Hilger RA, Scott BL, Kovacsovics TJ, Maziarz RT, Woolfrey AE, Bedalov A, Sanders JE, Pagel JM, Sickle EJ, Witherspoon R, Flowers ME, Appelbaum FR, Deeg HJ (2011) Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 341-350.
- Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B, Lange T, Chauncey T, Deininger M, Ponisch W, Anasetti C, Woolfrey A, Little MT, Blume KG, McSweeney PA, Storb RF (2003) Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 101: 1620-1629.
- Nowell PC and Hungerford DA. (1960) Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst* 25: 85-109.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarini M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Sheperd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ (2003) Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348: 994-1004.
- Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giralto SA (2004) Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol* 125: 613-620.
- Petrides PE, Beykirch, M. K., Dietzfelbinger, H., Lipp, T., Schiel, X. (2009) Chronische myeloproliferative Erkrankungen (CMPE). *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 167-193.
- Pfeiffer T, Schleuning M, Mayer J, Haude KH, Tischer J, Buchholz S, Bunjes D, Bug G, Holler E, Meyer RG, Greinix H, Scheid C, Christopeit M, Schnittger S, Braess J, Schlimok G, Spiekermann K, Ganser A, Kolb HJ, Schmid C (2012) Influence of molecular subgroups on outcome of acute myeloid leukemia with normal karyotype in 141 patients undergoing salvage allogeneic stem cell transplantation in primary induction failure or beyond first relapse. *Haematologica*.
- Ravandi F. (2012) Acute myeloid leukemia as a model for cancer therapy. *Front Oncol* 2: 139.
- Rowley JD. (1973) Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 243: 290-293.
- Ruutu T, Volin L, Beelen DW, Trenschele R, Finke J, Schnitzler M, Holowiecki J, Giebel S, Markiewicz M, Uharek L, Blau IW, Kienast J, Stelljes M, Larsson K, Zander AR, Gramatzki M, Repp R, Einsele H, Stuhler G, Baumgart J, Mylius HA, Pichlmeier U,

- Freund M, Casper J (2011) Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial. *Haematologica* 96: 1344-1350.
- Sable CA and Donowitz GR. (1994) Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 18: 273-281; quiz 282-274.
- Scheulen ME, Hilger RA, Oberhoff C, Casper J, Freund M, Josten KM, Bornhauser M, Ehninger G, Berdel WE, Baumgart J, Harstrick A, Bojko P, Wolf HH, Schindler AE, Seeber S (2000) Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 6: 4209-4216.
- Schmid C, Rank A, Kolb H.J. (2009) Grundlagen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. *Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München 206-224.
- Schmid C, Schleuning M, Hentrich M, Markl GE, Gerbitz A, Tischer J, Ledderose G, Oruzio D, Hiddemann W, Kolb HJ (2008) High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 41: 721-727.
- Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ (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: 5675-5687.
- Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, Harsdorf SV, Scheid C, Holtick U, Greinix H, Keil F, Schneider B, Sandherr M, Bug G, Tischer J, Ledderose G, Hallek M, Hiddemann W, Kolb HJ (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: 1092-1099.
- Schmid C, Schleuning M, Tischer J, Holler E, Haude KH, Braess J, Haferlach C, Baurmann H, Oruzio D, Hahn J, Spiekermann K, Schlimok G, Schwerdtfeger R, Buechner T, Hiddemann W, Kolb HJ (2012) Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype--results from a prospective pilot study. *Bone Marrow Transplant* 47: 46-53.
- Schmitt-Graeff A, Mattern D, Kohler H, Hezel J, Lubbert M (2000) [Myelodysplastic syndromes (MDS). Aspects of hematopathologic diagnosis]. *Pathologe* 21: 1-15.
- Shimoni A and Nagler A. (2011) Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol* 24: 369-379.
- Speck B, Bortin MM, Champlin R, Goldmann JM, Herzig RH, McGlave PB, Messner HA, Weiner RS, Rimm AA (1984) Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Lancet* 1: 665-668.
- Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, Leisring W, Shulman H (1997) Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 89: 3048-3054.
- Thepot S, Zhou J, Perrot A, Robin M, Xhaard A, de Latour RP, Ades L, Ribaud P, Petropoulou AD, Porcher R, Socie G (2010) The graft-versus-leukemia effect is mainly restricted to NIH-defined chronic graft-versus-host disease after reduced intensity conditioning before allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 24: 1852-1858.
- Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, Goodell BW, Hickman RO, Lerner KG, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer J, Stevens M, Storb R, Weiden PL (1977) One hundred patients with acute leukemia treated by

- chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 49: 511-533.
- Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW (1957) Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 257: 491-496.
- Vardiman JW, Harris NL and Brunning RD. (2002) The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 100: 2292-2302.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114: 937-951.
- von Bubnoff N, Duyster, J. (2010) Chronische myeloische Leukämie: Therapie und Monitoring. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(7): 114-21; DOI: 10.3238/arztebl.2010.0114.
- Vriesendorp HM. (2003) Aims of conditioning. *Exp Hematol* 31: 844-854.
- Wingard JR. (1999) Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1: 3-20.

9. Anhang

9.1 Publikation

Art der Veröffentlichung: Poster

Titel: Comparison of early toxicity, transplantation-related mortality and relapse mortality after two different RIC regimens in myeloid malignancies: fludarabin/treosulfan and FLAMSA-RIC

Autoren: Mara Hubbuch, Mareike Verbeek, Hans-Jochem Kolb, Christian Peschel, Helge Menzel

Kongress: 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Geneva, Switzerland

Tag der Veröffentlichung: 03.04.2012

9.2 Lebenslauf

Elisabeth Mara Hubbuch

Geburtsdatum/-ort	04.11.1987 in München
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig
Ausbildung	2009-2014 Technische Universität München Studium der Humanmedizin; 2. Staatsexamen
	2007-2009 Ludwig-Maximilian-Universität München Studium der Humanmedizin; 1. Staatsexamen
	2002-2007 Giselagymnasium München Abitur
	1998-2002 Sophie Scholl Gymnasium München
	1994-2002 Maria Montessori Grundschule München
Praktisches Jahr	2012/2013 Universitätsspital Zürich Klinik für Innere Medizin, 4 Monate
	2013 Rotkreuzklinikum München Gynäkologie und Geburtshilfe, 4 Monate
	2013 Rotkreuzklinikum München Chirurgie, 4 Monate
Famulaturen	2012 Karapitiya Hospital, Galle (Sri Lanka) Chirurgie, Famulatur für einen Monat
	2011 Frauenarztpraxis Dr. Sauter, München Gynäkologie und Geburtshilfe, Famulatur für einen Monat
	2011 Klinikum Rechts der Isar, München Hämatologie/ Onkologie, Famulatur für einen Monat
	2010 Schön Klinik Hamburg Eilbeck Neurologie, Famulatur für einen Monat

Pflegepraktika

Städtisches Klinikum München Schwabing

2009 Geburtshilfe, Pflegedienstpraktikum für einen Monat

2008 Pädiatrie, Pflegedienstpraktikum für einen Monat

2007 Nephrologie, Pflegedienstpraktikum für einen Monat

Qualifikationen

Muttersprache: Deutsch

Fremdsprachen: Englisch (sehr gut); Französisch
(Schulkenntnisse)

Anwenderkenntnisse in MS Word und MS Excel

9.3 Danksagung

Besonders danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Peschel für die Überlassung des Themas und für die kompetente Unterstützung zur erfolgreichen Durchführung der Dissertation.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. Verbeek für die hervorragende Betreuung und umfangreiche Unterstützung während meiner Doktorarbeit bedanken. Ihre Geduld und Ihre Ratschläge trugen ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Menzel für die ausgezeichnete Betreuung zu Beginn meiner Arbeit bedanken.

Danken möchte ich auch Frau Wäscher und Herrn Peter für die freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung.

Für ihre liebevolle und großzügige Unterstützung und den anhaltenden Zuspruch danke ich meinen Eltern und Großeltern sowie meiner Schwester.