

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C
(Kommissarischer Direktor Univ.- Prof. Dr. C. A. Schmidt)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Allogene Stammzelltransplantation bei älteren Patienten

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2013

vorgelegt von : Christian Späth

geboren am : 16.08.1977

in : Sulzbach-Rosenberg

Dekan : Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar
1. Gutachter : Prof. Dr. med. William Krüger
2. Gutachter : PD Dr. med. Herbert Sayer
Ort, Raum : Raum 055.0 [Seminarraum Innere Medizin C]
Tag der Disputation : 30.09.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	S. 5
1. Einleitung	S. 7
1.1 Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation	S.7
1.2 Das moderne Konzept der allogenen Stammzelltransplantation	S.11
1.3 Konditionierungsstrategien	S.13
1.4 Transplantationsantigene	S.14
1.4.1 Haupthistokompatibilitätskomplex [MHC]	S.14
1.4.2 HLA-Typisierung	S.17
1.4.3 Minor Histocompatibility Antigene [mHA]	S.19
1.4.4 Weitere genetische Unterschiede zwischen Spender und Empfänger	S.20
1.5 Wahl des Spenders	S.21
1.5.1 Verwandtschaftsgrad und HLA-Matching	S.21
1.5.2 Weitere Entscheidungskriterien bei der Spenderwahl	S.24
1.6 Wahl der Stammzellquelle	S.25
1.6.1 Knochenmark [KM]	S.25
1.6.2 Periphere Blutstammzelle [PBSC]	S.25
1.6.3 Vergleich der Stammzellquellen	S.26
1.7 Daten zur allogenen Transplantation in höherem Lebensalter	S.27
1.8 Zielsetzung der Arbeit	S.28
2. Material und Methoden	S.29
3. Ergebnisse	S.37
3.1 Beschreibung des Patienten – und Spenderkollektivs	S.37
3.2 Beschreibung der Transplantationsbiologie	S.39
3.3 Beschreibung der Konditionierungen und deren Toxizität	S.40
3.4 Beschreibung der infektiösen Komplikationen	S.42
3.5 Akute Graft-versus-Host-Erkrankung [aGvHD]	S.42
3.6 Chronische GvHD	S.44
3.7 DLI-Applikationen	S.44
3.8 Therapieergebnis nach Transplantation und nach DLI	S.45
3.9 Todesursachen	S.46

3.10 Vergleich der beiden Alterskohorten	S.47
3.11 Gesamtüberleben [overall survival, OS]	S.49
3.12 Erkrankungs- / progressionsfreies Überleben [DFS / PFS]	S.59
4. Diskussion	S.70
4.1 Kollektiv der Patienten und deren Charakteristika	S.70
4.2 Graft-versus-Host-Disease	S.73
4.3 Todesursachen	S.74
4.4 Gesamtüberleben und erkrankungs- bzw. progressionsfreies Überleben	S.74
5. Zusammenfassung	S.77
6. Literaturverzeichnis	S.78
Eidesstattliche Erklärung	S.95
Danksagung	S.96

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute L ymphatische L eukämie
AML	Akute M yeloische L eukämie
ARDS	Akutes Lungenversagen [engl.: a cute r espiratory d istress s yndrome]
ATG	A nti- T hymozyten- G lobulin
bzw.	beziehungsweise
BOOP	B ronchiolitis o bliterans o rganisierende P neumonie
CLL	C hronische L ymphatische L eukämie
CML	C hronische M yeloische L eukämie
CMV	C ytomegalievirus
CR	Komplette Remission [engl.: c omplete r emission]
CREG	Kreuzreagierende Gruppe [engl.: c ross r eactive g roup]
CTCAE	C ommon T erminology C riteria for A dverse E vents
DFS	Erkrankungsfreies Überleben [engl.: d isease- f ree s urvival]
DLI	D onorlymphozyten i nfusion
DMSO	D imethylsulfoxid
EBMT	E uropean G roup for B lood and M arrow T ransplantation
FL	F ollikuläres L ymphom
G-CSF	G ranulocyte c olony- s timulating f actor
GvHD	Spender-gegen-Wirt-Erkrankung [engl.: G raft- v ersus- H ost d isease] <ul style="list-style-type: none">▪ aGvHD: akute GvHD▪ cGvHD: chronische GvHD
Gy	Gray [physikalische Einheit, beschreibt die pro Masse absorbierte Energie]
HCT-CI	H ematopoetic cell t ransplantation c omorbidity i ndex [nach Sorrow et al.]
HEPA	H igh E fficiency P articulate A irfilter
HLA	H umanes L eukozyten a ntigen [engl.: human leukocyte antigen]
IBMTR	I nternational B one M arrow T ransplant R egistry
i.e.S.	im engeren Sinne
KMT	K nochen m ark t ransplantation
m	m ännlich
MAC	Myeloablative Konditionierung [engl.: m yo a blative c onditioning]
Mb	M egabasenpaare
MCL	Mantelzell-Lymphom [engl.: m antle cell l ymphoma]
MDS	M yelodysplastisches S yndrom

mHa	minor histocompatibility antigen
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex [engl.: major histocompatibility complex]
MRD	Minimale Resterkrankung [engl.: minimal residual disease]
MSD	HLA-identer Geschwisterspender/in [engl.: matched sibling donor]
MURD	HLA-gematchter Fremdspender/in [engl.: matched unrelated donor]
MMURD	Fremdspender/in mit mindestens einer HLA-Disparität [engl.: mismatched unrelated donor]
NCI	Nationale Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	National Institutes of Health
NMC	Nicht-myeloablative Konditionierung [engl.: nonmyeloablative conditioning]
NMDP	National Marrow Donor Program
NRM	engl.: non-relapse mortality
OS	Gesamtüberleben [engl.: overall survival]
PBSCT	Periphere Blutstammzelltransplantation [engl.: peripheral blood stem cell transplantation]
PD	Progrediente Erkrankung [engl.: progressive disease]
p.o.	per os [orale Aufnahme]
PR	Partielle Remission
PV	Polycythaemia vera
RIC	Konditionierung mit reduzierter Intensität [engl.: reduced-intensity conditioning]
SD	Stabile Erkrankung [engl.: stable disease]
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus [engl.: single nucleotide polymorphism]
TBI	Ganzkörperbestrahlung [engl.: total body irradiation]
UPN	unique patient number
URD	Unverwandter Spender [engl.: unrelated donor]
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
VP-16	Etoposid
w	weiblich

1. Einleitung

1.1 Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation

Nachvollziehbar dokumentierte Transplantationsversuche lassen sich beispielsweise in das Jahr 1916 zurückverfolgen [1]. Die Forscher fanden heraus, dass ein Tumor zwischen Mäusen eines Inzuchtstammes ohne Abstoßung transplantiert werden konnte, es bei einer Transplantation in genetisch verschiedene Mäuse aber zur Abstoßung kam. Man kam als Ergebnis der Versuche zu dem Schluss, dass der Erfolg dieser Transplantationen von mehreren genetischen Faktoren abhängen müsse. 1939 wurde ein Fallbericht veröffentlicht, der die allerdings erfolglose Therapie einer 19jährigen Frau mit aplastischer Anämie beschrieb, im Rahmen derer Knochenmark des blutgruppenidenten Bruders infundiert wurde. Die Patientin überlebte die Übertragung nur um 5 Tage [2, 3]. Hier muss allerdings festgestellt werden, dass es sich nicht um eine Transplantation, sondern eher um eine Transfusionstherapie gehandelt hat.

Auftrieb erhielt die Forschung durch Arbeiten von Jacobson [4] Anfang der 1950er Jahre, als man sich mit Beginn des Atomzeitalters verstärkt für Strahlenfolgen interessierte [5]. Die Arbeitsgruppe entdeckte, dass Mäuse, die man mit hohen Strahlendosen behandelte, und die normalerweise an den Folgen der Knochenmarkaplasie sterben würden, gerettet werden können, wenn man die Milz mit einem Bleimantel abschirmte. Die entstehende Leukopenie war lediglich transient, das Blutbild regenerierte im Durchschnitt nach 8 Tagen. Unklar blieb, ob diese Erholung bzw. dieser Strahlenschutz [„irradiation protection“] durch einen humoralen oder einen zellulären Faktor vermittelt wurde. Diese Frage beschäftigte viele Forscher in den folgenden Jahren.

Die Arbeitsgruppe um Lorenz und Uphoff injizierte Knochenmark in tödlich bestrahlte Mäuse und Meerschweinchen, was einen günstigen Effekt auf Regeneration und Überleben hatte [6]. Barnes et al verwendeten für ähnliche Versuche Milzzellen [7]. Kombinierte Transplantationsversuche [8, 9] brachten ebenfalls neue Erkenntnisse. Bereits im Vorfeld war durch Tierversuche bekannt, dass die vorherige Ganzkörperbestrahlung des Empfängers das Überleben eines allogenen Hauttransplantates deutlich steigerte. Allerdings verkürzte die Bestrahlung das Überleben des Empfängers mit ansteigender Strahlendosis. Daher wurde der Empfänger intravenös mit Knochenmark des Hautspenders versorgt. Dies sorgte für eine langanhaltende Toleranz des allogenen Hauttransplantates.

Viele Versuche legten den Schluss nahe, dass ein zellulärer Faktor für die Erholung der Blutbildung nach Ganzkörperbestrahlung verantwortlich war. Bis zum Jahre 1956 war es aber

nicht gelungen, Spenderzellen im Empfänger nachzuweisen. Dies gelang der Arbeitsgruppe um Ford, die dies mit Karyogrammen zeigen konnte, da ein Mausstamm mit einer reziproken Translokation, welche mikroskopisch identifizierbar war [T6-Chromosom], verwendet wurde [10]. Damit hatte sich die Ansicht durchgesetzt, dass Zellen des Donors die hämatopoetischen Gewebe des Empfängers besiedeln und so für die hämatologische Regeneration verantwortlich sind.

Diese frühen Versuche ebneten den Weg für eines der Funktionsprinzipien der modernen Stammzelltransplantation. Bisher war die Myelotoxizität der zytotoxischen Therapie dosislimitierend. Mit der Möglichkeit der Einführung neuer Stammzellen konnte man nun die Dosis der Ganzkörperbestrahlung stark erhöhen. Dieses Prinzip wurde 1956 von Barnes et al [11] im Mausmodell erprobt. Leukämiekranken Mäuse wurden ganzkörperbestrahlt und anschließend allogon oder isolog (aus demselben Inzuchtstamm) transplantiert. Einige Mäuse, die allogon transplantiert waren, konnten zwar von der Leukämie geheilt werden, starben aber an einem Krankheitsbild, welches vor allem durch Durchfälle und einer Art Wasting-Syndrom gekennzeichnet war. Es mag sich hier um eine frühe Beschreibung einer akuten GvHD handeln. Hier wurde auch erstmals eine immunologische Reaktion des allogenen Grafts gegen die Leukämie postuliert.

Von den in dieser Zeit zahlreich durchgeführten tierexperimentellen Ansätzen sind aus didaktischer Sicht zwei Arbeiten erwähnenswert. Uphoff et al beschrieben 1957 eine Immunantwort des allogenen Grafts gegen den Empfänger und untersuchten die genetischen Zusammenhänge, die zu dieser Reaktion beitragen [12]. Van Bekkum et al untersuchten im selben Jahr isologe [Inzuchtstamm], homologe [allogene] und heterologe [speziesübergreifende] Transplantationen bei Mäusen und Ratten nach Ganzkörperbestrahlung [13]. Von den zahlreichen, auch noch heute gültigen Erkenntnissen sollen nur die wichtigsten hervorgehoben werden. Es wurden deutlich höhere Mengen an transplantierten Zellen im homologen / heterologen als im isologen Setting benötigt. Eine homologe, ebenso wie eine heterologe [Ratte auf Maus] Transplantation von Knochenmark ist nur dann möglich, wenn im Vorfeld eine supraletale Bestrahlungsdosis im Rahmen der Ganzkörperbestrahlung bis zu 1000 Röntgen angewendet wird. Als Grund nahm man an, dass die Radiatio die Immunabwehr des Empfängers weitgehend zerstören muss, um ein Anwachsen [„Take“] des Transplantates zu erreichen und um damit das Überleben des Tieres bis zum 30. Tag zu gewährleisten. Gibt man gleichzeitig oder wenige Stunden nach der homologen oder heterologen Transplantation isologe Lymphknotenzellen, kann ein Anwachsen des Transplantates zuverlässig verhindert werden. Der Erfolg der Transplantation

hing im Wesentlichen von der antigenen Verschiedenheit von Donor und Empfänger ab, d.h. je ähnlicher, desto höher die Erfolgsaussichten. Als Grund wurde angenommen, dass das Immunsystem des Empfängers auch nach derart intensiver Bestrahlung nicht völlig zerstört wurde. In den Untersuchungen wurde eine kritische Zeitspanne von 30 bis 100 Tage nach der Transplantation definiert, in der eine erhöhte Letalität bei homolog oder heterolog, nicht aber bei isolog transplantierten Tieren zu verzeichnen war. Gekennzeichnet ist diese Phase durch massive Durchfälle, Gewichtsverlust, Verfall des Felles und Infektionen [bakteriell und parasitär]. Zu diesem Zeitpunkt war noch nicht klar, ob es sich um eine immunologische Reaktion des Grafts gegen den Wirt oder umgekehrt handelte, da es experimentelle Ergebnisse für beide Hypothesen gab. Im Gegensatz dazu war die akute Letalität der Mäuse [bis 30 Tage] maßgeblich durch die Toxizität der Bestrahlung bestimmt.

In dieser Zeit etablierte sich der Begriff der „secondary disease“ für das Syndrom, welches in der modernen Stammzelltransplantation als akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung [Graft-versus-Host-Disease] bezeichnet wird. Uphoff konnte zeigen, dass die Schwere des Syndroms von genetischen Faktoren abhing [12] und demonstrierte, dass sich diese durch den Einsatz von Methotrexat mildern ließ [14]. Van Bekkum [15] untersuchte die pathogenetischen Zusammenhänge im Mausmodell.

Im Jahre 1962 konnte Goodman die Existenz von hämatopoetischen Stammzellen im peripheren Blut der Maus indirekt nachweisen [16]. Die Arbeitsgruppe führte an Mäusen Transplantationen nach Ganzkörperbestrahlung durch, wobei hier eine Suspension von Leukozyten aus dem peripheren Blut des Donors verwendet wurde. Blut, Knochenmark und andere Gewebe des Empfängers wurden nach der Transplantation untersucht, wobei die Donorzellen nachgewiesen wurden. Damit war bewiesen, dass es zirkulierende Stammzellen im peripheren Blut der Maus gibt, die das Potential haben, bei einer Transplantation ein neues hämatopoetisches System zu etablieren.

In die späten 1950er Jahre datieren auch die Berichte über erste klinische Transplantationen am Menschen. Bei den allogenen Transplantationen von Thomas et al im Jahre 1957 [17] überlebte kein Patient länger als 100 Tage und nur zwei von sechs Patienten zeigten ein Engraftment. Dieselbe Arbeitsgruppe [18] konnte wenig später bei Transplantationen vom eineiigen Geschwister ein stabiles Engraftment zeigen, wobei die Grunderkrankung frühzeitig relabierte.

Ein ähnliches Ergebnis beschrieb McGovern im Jahre 1959 [19]. Ein ALL-Patient wurde nach Ganzkörperbestrahlung mit autologem Knochenmark behandelt, welches in einer früheren Remission gewonnen worden war. Der Patient erreichte eine Remission, die Leukämie

relabierte aber später wieder. Ein ausführlicher Review über die frühe allogene Knochenmarktransplantation beim Menschen wurde im Jahre 1970 von Bortin publiziert [20]. Es handelte sich um eine Auswertung von 203 gemeldeten Transplantationen zwischen 1958 und 1968, wobei 125 Patienten ein Transplantatversagen und 49 eine schwere GvHD erlitten, und nur 11 Patienten hatten ein länger dauerndes Engraftment durch nachweisbaren Chimerismus. Nur 3 Patienten waren zum Zeitpunkt der Publikation noch am Leben. Daraufhin war die allogene Knochenmarktransplantation in der klinischen Praxis zunächst verlassen worden [5].

Allerdings gab es in der Zwischenzeit bereits Entwicklungen, die in den folgenden Jahrzehnten den Grundstein für die moderne Transplantationsmedizin legen sollten. Dausset schuf mit seiner Arbeit im Jahre 1958 die Grundlage für die moderne Transplantationsbiologie [21]. Er untersuchte Seren von mehrfach transfundierten Patienten und fand heraus, dass diese Seren in der Lage waren, die Leukozyten einiger Probanden zu agglutinieren, nicht aber die Leukozyten des jeweiligen Serumdonors. Daher wurde vermutet, dass ein Bestandteil des Serums ein Alloantigen auf den Leukozyten detektiert. Dieses Antigen nannte er MAC, nach den Anfangsbuchstaben von drei seiner Probanden. Heute bezeichnet man MAC in der aktuellen Nomenklatur als HLA-A2. Damit war Dausset der Erstbeschreiber eines HLA-Antigens. In den 1960er Jahren wurde die allogene Knochenmarktransplantation im Hundemodell etabliert. Zunächst im autologen Setting mit Knochenmark nach Ganzkörperbestrahlung [22], anschließend mit durch Dimethylsulfoxid [DMSO] kryokonserviertem Knochenmark [23], und schließlich mit kryokonservierten peripheren Leukozyten [24]. Die Verwendung von DMSO erleichterte die Prozedur, da das sonst zur Verfügung stehende Glycerol vor der Infusion entfernt werden musste. Die Einführung der Gewebe-Typisierung im Hundemodell [25] und der Einsatz von Methotrexat zur GvHD-Prophylaxe [26] konnten die Ergebnisse deutlich verbessern. Allerdings stellte sich die akute GvHD auch in der HLA-gematchten Situation ein, so dass eine Immunsuppression nach der Stammzellgabe weiterhin notwendig war [27].

In der Literatur gelten drei Fälle von Immundefizienzsyndromen in den Jahren 1968 und 1969 als die ersten erfolgreichen allogenen Knochenmarktransplantationen [28-30]. Die Spender waren HLA-gematchte Geschwister. Die Patienten waren auch 25 Jahre nach der Prozedur wohlauf [31].

Seit 1968 existierte in Seattle ein Transplantationsprogramm für Patienten mit akuter Leukämie, die von HLA-identen Geschwistern transplantiert wurden. Die Arbeitsgruppe um Thomas berichtete mehrfach ausführlich von diesem Kollektiv [32, 33]. Mehrere wesentliche

Ergebnisse können hier festgehalten werden: Die allogene Therapie bot eine Chance für Langzeitremissionen bei der akuten Leukämie, für die zusätzliche Gabe von Chemotherapeutika neben der Ganzkörperbestrahlung während der Konditionierung konnte hier noch kein signifikanter Vorteil gezeigt werden, eine akute GvHD trat trotz des HLA-Matchings und der MTX-Prophylaxe auf. Es konnte keine Korrelation zwischen Häufigkeit eines Relapses und der Häufigkeit einer GvHD ermittelt werden. Je besser der Zustand des Patienten vor der Transplantation war, desto wahrscheinlicher war das Überleben. Daher wurde empfohlen, die Transplantation schon früher im Krankheitsverlauf zu testen. Zwei Veröffentlichungen Ende der 1970er Jahre zeigten das bessere Therapieergebnis bei Patienten mit Leukämie in erster Remission und besserem Allgemeinzustand [34, 35]. Nach Etablierung der allogenen Knochenmarktransplantation für akute Leukämien konnten Erfolge bei CML [36], Aplastischer Anämie [37], Thalassämie [38] und der Sichelzellerkrankheit [39] gezeigt werden.

1.2 Das moderne Konzept der allogenen Stammzelltransplantation

Durch die tierexperimentellen Ansätze in den 1950er und 1960er Jahren war die Stammzelltransplantation zunächst als „Stammzell-Rescue“ gedacht, d.h. die Intensität der Tumorthherapie konnte drastisch erhöht werden, da man auf das empfindlichste Organ, das Knochenmark, keine Rücksicht mehr nehmen musste. Das Transplantat sollte die Knochenmarkfunktion wieder herstellen und den Empfänger vor den tödlichen Folgen einer langanhaltenden Knochenmarkaplasie retten. Sie war zunächst nicht als eigenständiges therapeutisches Prinzip konzipiert worden.

Aus der oben beschriebenen Entwicklung der Knochenmarktransplantation lassen sich einige Grundprinzipien ableiten. Bevor ein Transplantat in den Patienten eingeführt wird, muss eine sogenannte Konditionierungstherapie durchgeführt werden, welche im Wesentlichen drei Ziele verfolgt [40]:

- Die Grunderkrankung soll durch die hohe Toxizität der Konditionierung möglichst weit zurückgedrängt und idealerweise eradiziert werden.
- Durch die Konditionierung soll eine massive Immunsuppression des Empfängers erreicht werden. Nur damit kann ein sogenanntes „Take“ des Grafts, also das Anwachsen der Stammzellen und damit die Installation der neuen Hämatopoese erreicht werden. Ohne eine solche Überwindung der Immunantwort des Empfängers ist ein Engraftment nicht möglich.

- Die Myeloablation zerstört die empfängereigene Hämatopoese und schafft damit Platz für die zu transplantierende Hämatopoese.

Über mehrere Jahrzehnte ergaben sich tierexperimentelle Daten und klinische Erfahrungen, die darauf hindeuteten, dass es einen immunologischen Mechanismus gibt, im Rahmen dessen sich das Transplantat gegen die Grunderkrankung wendet. Bereits 1956 wurde ein solcher Effekt im Mausmodell postuliert [11]. Allerdings widmeten sich erst spätere Untersuchungen der systematischen Erforschung dieses Effektes. Boranic und Tonkovic [41] untersuchten die zeitlichen Zusammenhänge und fanden unter anderem heraus, dass die Übertragung einer Leukämie im Mausmodell nur in den ersten vier Tagen nach einer allogenen Knochenmarktransplantation möglich ist. Slavin konnte in der Maus demonstrieren, dass es einen immunologischen Effekt gegen die Grunderkrankung unabhängig von einer GvHD gibt [42]. Truitt wies nach, dass T-Zellen des Donors die Träger dieses Mechanismus bei einer Mäuseleukämie waren [43].

Klinische Erfahrungen zog man vor allem aus den retrospektiven Auswertungen großer Register. Horowitz et al [44] werteten IBMTR-Daten aus und konnten zeigen, dass Patienten mit einer Akuten Myeloischen Leukämie [AML], die von einem monozygoten Zwilling transplantiert wurden, ein größeres Relapse-Risiko hatten als Patienten, die allogene transplantiert wurden. Das Risiko war auch größer als bei allogenen transplantierten Patienten ohne GvHD, was für einen Effekt unabhängig von einer klinisch apparenten GvHD sprach. Patienten, die eine GvHD entwickelten, hatten ein geringeres Relapse-Risiko als Patienten ohne klinisch apparente GvHD. Dies deutete man als einen anti-leukämischen Effekt der GvHD. CML-Patienten, die T-Zell-depletierte Grafts erhielten, hatten mit oder ohne GvHD ein erhöhtes Risiko für einen Relapse als Empfänger ohne vorherige T-Zell-Depletion und ohne GvHD. Dies sprach für einen von der GvHD unabhängigen Effekt, der durch die T-Zell-Depletion des Transplantates verhindert wird. Auch in späteren Veröffentlichungen konnte bei Akuter Leukämie gezeigt werden, dass Empfänger von allogenen Transplantaten ohne Entwicklung einer GvHD ein längeres krankheitsfreies Überleben aufwiesen als autolog transplantierte Patienten [45]. Weitere Erkenntnisse erlangte man durch die Beendigung der Immunsuppression im Falle eines Relapses, wodurch sich in einigen Fällen eine Kontrolle der Erkrankung erreichen ließ [46, 47].

Den Mechanismus, im Rahmen dessen sich das Transplantat gegen die Grunderkrankung des Wirts wendet nennt man Transplantat-gegen-Tumor-Effekt [GvT-Effekt] oder, im Falle der Leukämie, Graft-versus-Leukemia-Effekt [GvL]. Logische Konsequenz aus dieser Erkenntnis

war die Entwicklung zweier neuer Therapiestrategien: Die Entwicklung von dosisreduzierten Konditionierungen und von Donor-Lymphozyten-Infusionen [DLI]. Damit wandelte sich die Stammzellübertragung von einem Rettungsverfahren zu einer immunmodulatorischen Therapie [48].

1.3 Konditionierungsstrategien

Konditionierungsregime zeigen zwei wesentliche Wirkprinzipien, und zwar die Myelosuppression und die Immunsuppression [49]. Eine klinisch fassbare Einteilung der Intensität erfolgt nach dem Grad der Myelosuppression. Konditionierungsregime wirken myelosuppressiv bis hin zur Myeloablation, d.h. sie reduzieren die mitotische Aktivität und die Zellzahl im Knochenmark, was zu einer peripheren Panzytopenie mit oder ohne Potential zur autologen Regeneration führt.

Echte myeloablative Regime führen zu einer irreversiblen Zerstörung der hämatopoetischen Tätigkeit im Knochenmark, eine Erholung ist ohne die Zufuhr von neuen Stammzellen [autolog oder allogene] nicht zu erwarten. Man spricht in der einschlägigen Literatur [49, 50] von myeloablativer Konditionierung [**MAC**, myeloablative conditioning]. Die therapeutische Breite dieser Art von Konditionierung wird einerseits durch die Intensität, die eine ausreichende antineoplastische Wirkung entfaltet, und andererseits durch die maximal tolerierbare Organtoxizität, die als unerwünschte Wirkung zu betrachten ist, bestimmt [49]. Diese therapeutische Breite ist bei älteren und / oder komorbiden Patienten geringer, so dass die allogene Stammzelltransplantation lange Zeit solchen Patienten verschlossen war. Die in der frühen Transplantationsmedizin zunächst eingesetzte Konditionierung war die Ganzkörperbestrahlung, da diese durch die jahrzehntelangen Tierversuche gut beschrieben war. Zusätzlich zu den bekannten antineoplastischen, myeloablativen und immunsuppressiven Eigenschaften, konnte die Bestrahlung Tumorzellen in für konventionelle Zytostatika unzugänglichen Bereichen [zum Beispiel ZNS oder Hoden] erreichen [33]. Eine Myeloablation erreicht man mit 5 Gy in einer Einzelfraktion oder 8 Gy in fraktionierter Form [50]. Moderne Regime bedienen sich oft einer Ganzkörperbestrahlung bis maximal 15 Gy in fraktionierter Form, ferner kommen häufig Alkylantien [zum Beispiel Busulfan mit mehr als 8 mg/kg p.o.] zum Einsatz [49, 50].

Das andere Extrem der Konditionierungen ist die nicht-myeloablative Konditionierung [**NMC**, nonmyeloablative conditioning], die die Hämatopoese des Patienten nicht völlig auslöscht und nur eine transiente Panzytopenie auslöst. Ohne externe Zufuhr von Stammzellen [autolog oder allogene] sollte nach allgemein akzeptierter Definition eine

eigenständige [autologe] Regeneration innerhalb von 28 Tagen möglich sein [51]. Diese Strategie setzt darauf, eine ausgeprägte Immunsuppression zu erzeugen, um ein Engraftment der allogenen Zellen zu ermöglichen. Man verzichtet zu Gunsten einer geringeren Toxizität auf die hohe zytostatische antineoplastische Wirkung der myeloablativen Strategie und setzt stattdessen auf den GvT-Effekt als maßgebliches therapeutisches Prinzip. Die Rationale für die NMC-Konditionierung besteht daher hauptsächlich in der Einführung des allogenen Transplantates. Aufgrund der geringeren Toxizität kommt diese Therapie auch für Patienten in höherem Alter und mit Begleiterkrankungen in Frage. Typische NMC-Strategien umfassen niedrig-dosierte Bestrahlungen mit 2 Gy in Kombination mit Purinanaloga [Fludarabin] [49, 50].

Es gibt eine Reihe von Konditionierungsstrategien, die streng genommen keiner der beiden Definitionen entsprechen und daher als Konditionierung mit reduzierter Intensität [**RIC**, reduced-intensity conditioning] bezeichnet werden. Diese Konditionierungen erzeugen eine lang anhaltende Panzytopenie, wobei ein Potential zur autologen Regeneration besteht. Diese Regeneration benötigt allerdings sehr lange, so dass damit eine ausgeprägte Morbidität und Mortalität verbunden ist. Daher ist man auch bei einer RIC-Konditionierung auf eine Stammzellübertragung angewiesen [50]. Ein von Slavin et al [52] entwickeltes und heute noch verwendetes RIC-Regime war auch die erste publizierte dosisreduzierte Konditionierung und bestand aus Busulfan [8 mg/kg p.o.], Fludarabin [180 mg/m²] und Anti-Thymozyten-Globulin [ATG].

1.4 Transplantationsantigene

1.4.1 Haupthistokompatibilitätskomplex [MHC]

Der Begriff „Histokompatibilität“ wurde erstmals von Snell im Jahre 1948 vorgeschlagen [53]. Im Rahmen von Experimenten, in Rahmen derer Tumore zwischen Mäusen verschiedener Stämme transplantiert wurden, postulierte er, dass es mindestens 5-6 Loci sein müssen, die über das Schicksal des Transplantates entscheiden. Für die Gene, die über das Angehen bzw. Überleben des Transplantates entscheiden, schlug er den Begriff der Histokompatibilitätsgene vor. Das erste HLA-Antigen wurde von Dausset entdeckt [21].

Der MHC liegt beim Menschen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 [6p21.3] [54]. Der sogenannte „klassische MHC“ misst etwa 4 Mb und umfasst etwa 0.1% des menschlichen Genoms. Mit zunehmender Sequenzierung von Chromosom 6 wurden anschließende Gene hinzugezogen [zusätzliche 3.9Mb zum Telomer hin und 0.2 Mb in Richtung Zentromer hin],

so dass der erweiterte MHC [extended MHC, xMHC] etwa 7.6 Mb umfasst [55]. Derzeit sind mehr als 220 Gene im MHC bekannt, wobei viele im Rahmen der adaptiven und angeborenen Immunantwort eine Rolle spielen [55].

Der MHC wird derzeit in drei große Regionen eingeteilt: MHC I enthält mindestens 17 Genloci, wobei die Genloci HLA-A, HLA-B und HLA-C, als sogenannte klassische Genloci und manchmal auch als Klasse Ia bezeichnet, für die klinische Transplantation zur Zeit bedeutend sind. Sie codieren die α -Ketten der MHC-I-Proteine. Der Abschnitt MHC II beinhaltet die Loci für die MHC-II-Proteine. Hier sind zwei Genorte für die Transplantation bedeutend. HLA-DQ umfasst einen Locus für eine α -Kette [HLA-DQA1] und einen für eine β -Kette [HLA-DQB1], HLA-DR umfasst einen Locus [HLA-DRA] für eine α -Kette und 4 verschiedene Loci für eine β -Kette [HLA-DRB1, 3, 4 und 5], wobei nur HLA-DRB1 in allen Individuen exprimiert wird. MHC III enthält eine Vielzahl von Genen, zum Beispiel für den Tumornekrosefaktor oder verschiedene Komplementfaktoren [56].

Für die Stammzelltransplantation sind derzeit die Genloci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQ und HLA-DR entscheidend [56]. Sie zeichnen sich durch einen ausgeprägten genetischen Polymorphismus aus, das heißt es existieren viele verschiedene Allele für jeden Genort. Dieser Polymorphismus ist nur in wenigen Exons lokalisiert, d.h. die sequentiellen Unterschiede zwischen den Allelen spielen sich in [im Vergleich zur Gesamtsequenz] sehr kleinen und begrenzten Abschnitten ab [sogenannte „hot spots“]. Für die Klasse I – Gene liegen diese Bereiche meistens in Exon 2 und 3 [Domänen $\alpha 1$ und $\alpha 2$ im MHC I - Molekül], für die Klasse II – Gene meistens in Exon 2 [Domäne $\beta 1$ im MHC II - Molekül]. Diese Domänen bilden die Peptidbindungsstellen [56].

Es werden laufend neue Allele beschrieben, die in einer Datenbank zentral gesammelt, nach einer einheitlichen Nomenklatur benannt und für die Öffentlichkeit zugänglich gespeichert werden [57] [Tabelle 1.1]. Da der Mensch über einen diploiden Chromosomensatz verfügt, liegen alle HLA-Genorte zweimal in der Zelle vor, so dass der Mensch zwei Allele für einen Genort besitzt und exprimiert. Die Vererbung erfolgt nach den Gesetzen von Mendel in kodominanter Weise und in der Regel gekoppelt. Theoretisch ist es zwar denkbar, dass es während der Meiose zu Rekombinationsereignissen kommt, allerdings kommt dies nur sehr selten vor. Daher ist es üblich, die Kombination aus HLA-Allelen auf einem Chromosom als HLA-Haplotyp zu bezeichnen und die Konstellation beider Haplotypen als HLA-Genotyp. Als Phänotyp bezeichnet man die beiden Antigene bzw. Proteine, die von den beiden Allelen kodiert werden [56].

Errechnet man anhand der bekannten Allele für die bekannten Genorte die Zahl möglicher Allelkombinationen, so erscheint es angesichts der hohen Zahl an Kombinationsmöglichkeiten sehr unwahrscheinlich, dass zwei Individuen in ihrer Allelkombination übereinstimmen. Etwas gemildert wird die Situation durch die Tatsache, dass bestimmte Allelkombinationen häufiger vorkommen, als sie nach rein mathematischer Berechnung dürften. Dies bezeichnet man als positives Kopplungsungleichgewicht [linkage disequilibrium]. Die Allele, die ein Kopplungsungleichgewicht eingehen, sind in unterschiedlichen ethnischen Gruppen verschieden. Es gibt umgekehrt auch ein stark negatives Kopplungsungleichgewicht, das heißt, bestimmte Allelkombinationen sieht man seltener als die Allelfrequenzen erwarten lassen würden oder sogar gar nicht. Dies führt insgesamt dazu, dass schon bei einer Spenderpoolgröße von 1.000.000 für 90% der deutschen Bevölkerung ein identer Spender in HLA-A, HLA-B und HLA-DR zu finden ist [58].

Tab. 1.1 Allele der verschiedenen HLA-Loci [www.hla.allels.org, 31.01.2013]

Genort	Zahl der bekannten Allele [Stand 01/2013, Anthony Nolan Research Institute]
HLA-A	2188
HLA-B	2862
HLA-C	1746
HLA-DRA	7
HLA-DRB1	1285
HLA-DRB3	58
HLA-DRB4	15
HLA-DRB5	20
HLA-DQA1	49
HLA-DQB1	193
HLA-DPA1	36
HLA-DPB1	159

1.4.2 HLA-Typisierung

In der Anfangszeit der HLA-Typisierung standen lediglich serologische Methoden zur Verfügung. Erstbeschreiber dieser Technik war Paul Ichiro Terasaki im Jahre 1964 [59]. Er nutzte hauptsächlich Serum von Frauen, die Spontanaborte hinter sich hatten, Komplement vom Kaninchen und Lymphozyten von zufällig ausgewählten Probanden. Er stellte fest, dass Lymphozyten von bestimmten Probanden durch bestimmte Seren zerstört werden, wogegen dasselbe Serum andere Lymphozyten unangetastet lässt. Dementsprechend ließen sich die Probanden anhand ihrer Lymphozyten in Gruppen einteilen. Im Laufe desselben Jahres ließ sich der Test miniaturisieren [60], was wegen der schlechten Verfügbarkeit ausreichender Mengen an geeigneten Antiseren dringend notwendig war. In der Anfangsphase richteten große Labore und das NIH [1974] [61] Serumbanken ein, um die Antiseren zu speichern, ihre Spezifitäten zu charakterisieren und bei Bedarf unter den verschiedenen Arbeitsgruppen zu tauschen [61]. Regelmäßig stattfindende internationale Workshops aktualisierten die Nomenklatur und fügten neue Spezifitäten zum bestehenden Repertoire hinzu. Quelle der Antiseren waren in erster Linie polytransfundierte Patienten und Frauen nach mehreren Geburten [61, 62]. Die Charakterisierung der Seren war aufwendig, oft waren sie multispezifisch und niedrig-titrig [61]. In den 80er Jahren wurden zunehmend monoklonale Antikörper in die Diagnostik eingeführt [61]. Die Begriffe „Antigen“ oder „Spezifität“ sind reserviert für serologisch gewonnene Ergebnisse.

Die Serologie hat einige gravierende Nachteile [61, 63, 64]. HLA-C, HLA-DQ und HLA-DP werden nur relativ schwach auf der Zelloberfläche exprimiert und sind so nur unzuverlässig durch serologische Methoden zu erfassen. Hinzukommt, dass jedes MHC-Molekül verschiedene antigene Determinanten [Epitope] trägt, die Bindungsstelle für einen Antikörper eines Antiserums sein können. Epitope, die für ein bestimmtes MHC-Molekül spezifisch sind, werden als private Determinanten bezeichnet. Epitope, die bei verschiedenen MHC-Molekülen vorkommen, werden als gemeinsame oder öffentliche [engl.: public, common] Determinanten bezeichnet. Aufgrund dieses Sachverhaltes kann man CREGs [cross reactive groups] definieren [61, 63]. Darunter versteht man Gruppen von MHC-Molekülen, die zwar verschiedene Proteine darstellen und sogar anhand der privaten Epitope unterscheidbar sind, die aber alle mindestens ein weiteres Epitop gemeinsam haben und daher alle mit dem Antikörper gegen dieses öffentliche Epitop reagieren. Der serologische Test mit diesem Antikörper würde die verschiedenen Genprodukte nicht als verschieden erkennen. In den frühen Jahren der serologischen Typisierung waren die meisten Antigene in Wirklichkeit CREGs, die in den folgenden Jahren durch spezifischere Antiseren weiter aufdifferenziert

wurden [61]. Es ist schwierig, ausreichend spezifische Seren für die immer größer werdende Anzahl an beschriebenen Allelen zu definieren. Ein weiteres Problem stellt die Notwendigkeit lebender Lymphozyten dar, deren Zahl kann in kranken Individuen sehr niedrig sein. Viele Allele in heutiger Zeit werden primär über Sequenzierungen entdeckt und serologische Eigenschaften sind unter Umständen überhaupt nicht bekannt.

Die moderne HLA-Typisierungen nutzt PCR-gestützte und damit molekularbiologische Methoden. Die Begriffe „Gen“ oder „Allel“ sind für diese molekularbiologischen Ergebnisse reserviert. Die aktuelle HLA-Nomenklatur ist im Jahre 2010 überarbeitet worden [65] und ist auf der Internetseite des Anthony Nolan Research Institute [www.hla.allels.org] abrufbar.

Je nachdem, wie tiefgehend die Analyse der HLA-Merkmale ist, spricht man von „hochauflösenden“ und „niedrigauflösenden“ HLA-Typisierungen. Hierzu wurde ein Konsensus geschaffen [62].

- Werden nur die Allelgruppen analysiert und wird dabei auf die detaillierte Analyse der Einzelallele verzichtet (vergleichbar den Ergebnissen vieler serologischer Untersuchungen), so spricht man von niedriger Auflösung („2-digit-Analyse“ oder „*low resolution*“). Dahinter kann sich eine rein serologische Typisierung verbergen oder eine PCR-basierte Untersuchung, die aber nicht weiter differenzieren kann als die aktuelle Serologie.
- Die hochauflösende Typisierung [„*high resolution*“] ist definiert als eine Gruppe von Allelen, die ein Genprodukt [MHC-Molekül] mit der gleichen Aminosäuresequenz in der Antigenbindungsstelle codieren und zusätzlich Allele, die nicht auf der Zelloberfläche exprimiert werden, ausgeschlossen sind. Damit umfasst diese Typisierung immer 4 Digits. Als genaueste Auflösung gilt die „*allelic resolution*“, wobei das Ergebnis alle Digits im Namen des Allels gemäß der derzeit geltenden Allel-Liste [also im Extremfall 4 Digit-Sets] beinhalten muss.
- Die „*intermediate resolution*“ kann über die serologische Auflösung hinaus Befunde erstellen, kann aber das exakte Allel nicht benennen. Hierfür sind PCR-Techniken erforderlich, deren Primer-Zusammenstellung aber nicht die höchste Auflösung erbringen.

Vor 1990 beinhaltete die HLA-Typisierung zur Spenderauswahl lediglich die serologische Bestimmung der HLA-A -, HLA-B - und HLA-DR-Antigene. Mit der Einführung PCR-gestützter Techniken konnte die Auflösung deutlich erhöht werden. Standardmäßiger PCR-

Einsatz für die Typisierung erfolgte zunächst für HLA-DRB1 in den 1990er Jahren, bald gefolgt von HLA-A und HLA-B [56].

1.4.3 Minor Histocompatibility Antigene [mHA]

Selbst im Rahmen von Transplantationen zwischen HLA-identen Geschwistern gibt es sowohl die Abstoßung des Transplantates als auch die GvHD und den GvT-Effekt. Dies legt den Schluss nahe, dass in diesen Kombinationen immunologische Unterschiede zwischen Empfänger und Spender bestehen, die eine Immunantwort ermöglichen, und die außerhalb der klassischen HLA-Genorte codiert sein müssen. Diese Antigene werden als Minor histocompatibility antigens [mHA] bezeichnet [66]. Dies sind kleine Peptide, die von MHC I und II präsentiert werden und deren genetische Grundlage polymorphe Loci außerhalb des MHC sind. 2010 waren etwa 30 Gene, die mHAs codieren, bekannt. Diese Gene werden aufgrund ihrer Lokalisation in zwei Gruppen eingeteilt [67]. Eine Gruppe von Genen liegt auf dem männlichen Y-Chromosom. Ihre Genprodukte sind Ziele von weiblichen T-Zellen in gegengeschlechtlichen Spender-Empfänger-Konstellationen. Im Jahre 2010 waren insgesamt 12 Antigene bekannt, die von 6 Genen auf dem Y-Chromosom codiert werden [67]. Die zweite Gruppe von mHA wird von polymorphen Genen codiert, die über die Autosomen des gesamten Genoms verteilt sind. Nur einige dieser Loci codieren Proteine, deren Funktion bekannt ist. Die meisten mHAs der Autosomen entstehen durch nonsynonyme SNPs [single nucleotide polymorphism] in normalen Proteinen der Zelle. Dies kann zu Veränderungen in der Verarbeitung solcher Proteine im Proteasom führen und damit veränderte Peptide für die MHC-Präsentation generieren. Viele der bisher untersuchten Gene werden sowohl von hämatopoetischen wie auch nicht-hämatopoetischen Geweben exprimiert, weshalb diese Gene bzw. Antigene sowohl bei GvT als auch bei GvHD eine Rolle spielen können. Einige Gene werden nur in hämatopoetischen Zellen exprimiert, weshalb man glaubt, dass diese spezifisch am GvL-Effekt beteiligt sein könnten. Untersuchungen zeigen, dass der GvT bzw. GvL gegen beide Gruppen von mHAs auf den Tumorzellen gerichtet ist und stets gegen mehrere verschiedene Antigene. Dies konnte für die CLL [68] und die CML [69] nachgewiesen werden.

Retrospektive Studien verglichen das Therapieergebnis von Patienten mit der Unterschiedlichkeit zwischen Donor und Empfänger in bestimmten mHA-Loci. Für die autosomalen Gene konnte keine Korrelation gefunden werden, aber die Gefahr des Relapses ist bei männlichen Empfängern von weiblichen Grafts signifikant geringer als in anderen

Konstellationen. Man vermutet, dass die Immunreaktion gegen die Y-chromosomalen Antigene einen anti-leukämischen Effekt haben könnte [70].

1.4.4 Weitere genetische Unterschiede zwischen Spender und Empfänger

Ein HLA-identisches Geschwister als Spender bietet einige entscheidende Vorteile. Der MHC weist neben den 5 derzeit standardmäßig untersuchten Genorten HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 und HLA-DQB1 viele weitere polymorphe Genorte auf. Da der MHC als Haplotyp vererbt wird und daher Rekombinationsereignisse relativ selten vorkommen, geht man davon aus, dass HLA-identische Geschwister im gesamten MHC, abgesehen von somatischen Mutationen, übereinstimmen. In einem solchen Fall spricht man von „HLA genotypically identical“ oder „identical by descent“, also genotypisch identisch aufgrund der Abstammung [56]. Das „MHC-Haplotype project“ sequenzierte die HLA-Haplotypen von 8 Individuen, wobei diese acht Haplotypen zu den am häufigsten vorkommenden in Europa gehörten. Ein Haplotyp wurde als Referenz definiert und gegen die anderen 7 Haplotypen verglichen. Insgesamt fand man im MHC mehr als 44.000 Unterschiede, die Nukleotid - Substitutionen, Nukleotid - Insertionen und – Deletionen umfassten, sowohl in codierender als auch in nicht-codierender DNA, und die sowohl in klassischen HLA-Loci als auch außerhalb davon vorkamen [71]. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass im MHC von nicht verwandten Individuen eine Vielzahl von Unterschieden bestehen kann, die derzeit nicht erfassbar sind und deren klinische Relevanz ebenfalls nicht geklärt ist. Einige Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit der Struktur des MHC von einem evolutionären Standpunkt aus [72]. Vergleicht man den MHC verschiedener Individuen einer Population, dann stellt man fest, dass sie aus Einheiten, Segmenten oder Blöcken konservierter Sequenzen zusammengesetzt sind, die jeweils mehrere Genloci enthalten. Viele unverwandte Individuen einer Population bzw. ethnischen Gruppe verfügen über die gleichen Segmente. Diese Einheiten werden von einigen Autoren zu größeren Abschnitten zusammengeführt, die als „ancestral haplotypes“ [AH] oder „conserved extended haplotypes“ [CEH] bezeichnet werden und aus 4 oder mehr solcher Segmente bestehen. Zwei nicht verwandte Individuen können in diesen kleineren oder größeren Einheiten übereinstimmen. Nur zwischen den Blöcken erfolgen Rekombinationsereignisse. Das Kopplungsungleichgewicht innerhalb eines Blocks ist entsprechend stark positiv, das zwischen zwei CEHs dagegen weniger stark positiv [72]. Alternativ zur klassischen HLA-Typisierung, die nur die HLA-Allele erfasst und Unterschiede außerhalb dieser Genloci außer Acht lässt, könnte man Marker für einzelne hochkonservierte Blöcke bestimmen und diese Zusammenstellung vergleichen. Der logische

Schluss lautete, dass eine Übereinstimmung in einem Marker [zum Beispiel einer tagSNP] eine Übereinstimmung im restlichen Block bedeutet. Alternativ kann man argumentieren, dass bestimmte HLA-Allele als Marker für größere konservierte Abschnitte dienen können, die in stark positivem Kopplungsungleichgewicht zu diesen Allelen stehen [56]. Derzeit wird der klinische Einsatz von SNPs in der Spenderwahl evaluiert [73]. Mehrere SNPs im MHC konnten hier bereits mit schlechterem Überleben assoziiert werden. Einen anderen Ansatz verfolgte eine japanische Studie [74], die den Einfluss von Polymorphismen im Tumornekrosefaktor-Komplex in der MHC-Klasse-III-Region auf das Überleben untersuchte. Einige Allele korrelierten mit kürzerem Überleben.

1.5 Wahl des Spenders

1.5.1 Verwandtschaftsgrad und HLA-Matching

In der modernen allogenen Stammzelltransplantation wird nach wie vor der Einsatz von HLA-identen Geschwistern bevorzugt [56]. Man spricht von „matched sibling donor“ [MSD, passender Geschwisterspender]. Die HLA-Gene werden gekoppelt als Haplotyp vererbt, das heißt, es besteht eine mathematische, 25%ige Chance, dass Patient und Geschwister HLA-ident sind, d.h. beide haben dieselben Haplotypen von Mutter und Vater geerbt. In einem solchen Fall spricht man von „HLA genotypically identical“ oder „identical by descent“, also genotypisch identisch aufgrund der Abstammung [56]. Wie bereits in Kapitel 1.4.4 ausgeführt, stellt dies einen entscheidenden Vorteil gegenüber der Fremdspende dar. Ferner gibt es eine erhöhte Übereinstimmung bei den mHA im Vergleich zu nicht-verwandten Spendern [75]. Damit ist die antigene Verschiedenheit, die für Abstoßung und GvHD verantwortlich ist, deutlich geringer als bei einem Fremdspender.

Viele Patienten, bei denen eine Indikation zur allogenen Therapie besteht, haben keine Geschwister, die als Spender in Frage kommen. Nur etwa 30% der Patienten haben ein HLA-identen Geschwister [76]. Dementsprechend muss auf alternative Spender zurückgegriffen werden. Zur wichtigsten Gruppe der alternativen Spender wurde der Fremdspender [77]. Man spricht von „matched unrelated donor“ [MURD], wenn eine Übereinstimmung in allen untersuchten HLA-Genorten vorliegt oder von einem „mismatched unrelated donor“ [MMURD], wenn Disparitäten bestehen. Im Jahre 2010 waren weltweit über 14 Millionen Menschen in Spenderregistern erfasst [78]. Das Kopplungsungleichgewicht sorgt dafür, dass innerhalb einer ethnischen Gruppe eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, einen passenden Spender zu finden, als die rein stochastische Schätzung erwarten lassen würde [56, 58]. Grundsätzlich ist im Vergleich mit der MSD-Konstellation mit einigen Problemen zu rechnen

[79], und zwar mit der erhöhten Rate von Abstoßungen [80], einer erhöhten Rate von GvHD in bis zu 60% der Fälle trotz voller HLA-Übereinstimmung [81] und vermehrten Infektionsproblemen durch eine verzögerte Immunrestitution [79]. Eine retrospektive Analyse von NMDP-Daten, publiziert im Jahre 2007 mit 3857 Patienten [82] zeigte, dass das längste Gesamtüberleben, das längste erkrankungsfreie Überleben und die geringste Inzidenz einer akuten GvHD bei einer hochauflösenden Typisierung in HLA-A, HLA-B, HLA-C und HLA-DRB1 und einer Übereinstimmung in allen Loci zu erwarten ist. HLA-DQ und HLA-DP waren nicht mit dem Überleben assoziiert, das heißt bei einem völligen Übereinstimmen in den 8 Loci verschlechterte sich das Outcome bei einem Mismatch in HLA-DQ oder HLA-DP nicht signifikant. Aber liegt bereits ein Mismatch in einem der 8 Loci vor, dann gab es einen, allerdings statistisch insignifikanten Hinweis, dass ein zusätzlicher Mismatch an HLA-DQB1 das Überleben zusätzlich verschlechtert. Die Daten ließen den Schluss zu, dass, sollte keine volle Übereinstimmung möglich sein, ein Mismatch an entweder HLA-B oder HLA-C günstiger ist als an HLA-A oder HLA-DRB1. Daher wurden die prospektiven Anforderungen auf 5 Loci ausgeweitet, das heißt auf HLA- A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 und HLA-DQB1. Dementsprechend müssen 10 Allele bestimmt werden, idealerweise sollte in diesen 10 Allelen eine Übereinstimmung bestehen [sog. 10/10-Match].

Eine ganze Reihe von retro – und prospektiven Studien versuchten, ein Bild der Fremdspondertransplantation zu zeichnen. Eine Studie bei Akuter Lymphatischer Leukämie in erster kompletter Remission im Jahre 2004 [83] zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen MSD und MURD bezüglich erkrankungsfreiem Überleben und NRM. Eine prospektive Studie zu Hochrisiko-AML-Patienten [84] erbrachte keinen Unterschied bei Relapse-Rate und Mortalität. Im Jahre 2012 wurde eine retrospektive Studie [85] aus US-amerikanischen Zentren mit 2223 AML-Patienten veröffentlicht, im Rahmen derer Empfänger von Transplantaten unverwandter Spender ein höheres Risiko einer akuten GvHD [Grad II-IV] hatten als Empfänger von Transplantaten HLA-identer Geschwisterspender [50% versus 30%]. Die Rate an NRM war nur bei Konstellationen mit einer HLA-Disparität im Vergleich zur HLA-identen Geschwisterspende erhöht, nicht aber bei einer Fremdspende mit voller HLA-Übereinstimmung. Das Risiko einer chronischen GvHD und eines Relapses der Grunderkrankung sowie das Gesamtüberleben und das leukämiefreie Überleben nach 3 Jahren waren bei verwandten und unverwandten Spendern vergleichbar.

In den letzten Jahren hat die Zahl der Fremdspondertransplantationen in USA deutlich zugenommen und die Zahl der MSD-Transplantationen bereits im Jahre 2005 überstiegen. Das Ein-Jahres-Überleben bei Fremdspondertransplantationen hat ebenfalls deutlich

zugenommen und sich stark an die Ergebnisse der MSD-Transplantationen angenähert [86]. Auch im letzten EBMT-Bericht 2011 [77] überstiegen die Fremdspenderttransplantationen die Geschwisterspenden. Die Verbesserungen bei Fremdspenderttransplantationen sind auf verschiedene Aspekte zurückzuführen [87]: Verbesserungen in der HLA-Typisierung, der Vorbehandlung der Grunderkrankung und der supportiven Therapie des Patienten während und nach der Transplantationsprozedur.

Der haploidente Spender ist ein weiterer Kandidat, um ein Transplantat zu gewinnen. Es handelt sich hierbei um eine Familienspende, bei der nur ein Haplotyp des MHC durch Vererbung identisch ist und auf dem zweiten Haplotyp variable Disparitäten vorliegen. Als Spender kommen also Kinder, Eltern, Geschwister oder Halbgeschwister des Empfängers in Frage, die sich einen Haplotyp durch Vererbung mit dem Empfänger teilen [88]. Entwickelt wurde diese Spender-Empfänger-Konstellation, weil viele Patienten kein HLA-identisches Geschwister haben und aufgrund ethnischer Zugehörigkeit geringe Aussichten auf einen Fremdspende aus einem Register haben. Ein weiterer Grund mag sein, dass eine umfassende Fremdspendersuche zu viel Zeit in Anspruch nimmt in Hinblick auf die medizinische Dringlichkeit der Transplantation [89]. Solche Spender in Form von Eltern oder Kindern sind schnell verfügbar, ebenso wie eventuell indizierte DLIs. Erste Versuche an größeren Kollektiven wurden in Seattle am Ende der 1970er Jahre unternommen [90]. Abstoßungsreaktionen und schwere GvHD waren im Vergleich zu den anderen Konstellationen deutlich häufiger und schwerwiegender verlaufend [91]. Als Lösung dieses Problems wurde die T-Zell-Depletion eingeführt, zunächst als ex-vivo-Depletion des Transplantates [92]. Ergebnis war eine Reduktion des GvHD-Risikos in Inzidenz und Schweregrad [93], allerdings verbunden mit einer erhöhten Rate an Abstoßungsreaktionen [90, 94]. Ergebnis aus diesen Erfahrungen war, dass T-Zellen des Donors wichtig für ein langanhaltendes Engraftment waren. Begegnet wurde diesem Problem durch eine Intensivierung der Konditionierung [95] und mit der in-vivo T-Zell-Depletion des Empfängers mittels Antikörpern [96]. Ferner wurde die Menge an übertragenen Stammzellen [„megadose“, $> 10^7$ CD34⁺ / kg Körpergewicht] erhöht [97]. Hier [97] wurde gezeigt, dass man mit T-Zell-Depletion des Grafts und mit hoher CD34⁺ Zellzahl des Grafts ein stabiles Engraftment erreichen konnte und nur wenige schwere GvHD-Fälle zu erwarten hat. Dennoch blieb das Problem mit erhöhter NRM, vor allem durch Infektionen [98]. Dies wurde auch durch die EBMT bestätigt [99]. Ein Problem mag darin liegen, dass die überwiegend verwendete Depletierungsmethode der CD34-Anreicherung alle T-Zellen ungeachtet der Subset-Zugehörigkeit und auch die NK-Zellen aus dem Graft entfernt [89]. Bethge et al. [100]

fürten daher die negative Depletion von CD3/CD19 - positiven Zellen ein und kombinierten dies mit einer intensitätsreduzierten Konditionierung [RIC] bestehend aus Fludarabin, Melphalan und Thiotepa. Die eingesetzte Zahl an CD34⁺ Zellen war geringer als in bisherigen Untersuchungen [weniger 10⁷]. Ein Engraftment konnte mit Ausnahme eines Patienten dennoch erreicht werden, was zeigte, dass MAC und Megadose hierfür nicht zwingend notwendig waren, aber es resultierte in höheren Relapse-Raten und einer verzögerten Immunrekonstitution. Da die T-Zell-Depletion mit großen Risiken verbunden war, verfolgte man andere Strategien. Man beließ die T-Zellen im Graft [T-cell replete transplantation] und verwendete hochdosiertes Cyclophosphamid nach der Stammzellübertragung [50mg/kg an Tag 3] [101, 102]. NRM [15%], Graft-failure und GvHD waren mit niedrigen Raten dokumentiert, aber die Relapse-Raten lagen bei 58% innerhalb von 2 Jahren [101]. Die Relapse-Rate wurde vornehmlich auf die nicht myeloablative Konditionierung zurückgeführt. Daher wurde eine kleine Fallgruppe myeloablative behandelt mit etwa 18% NRM-Rate [103]. Allerdings war die Gruppe nur klein und weitere Studien müssen folgen. Eine retrospektive Studie von 2010 [104] konnte zeigen, dass die Wahl von Spendern mit mehr als 3 oder 4 HLA-Mismatches das Outcome im Vergleich zu weniger Mismatches nicht verschlechtert. Diese Patienten erhielten ebenfalls hochdosiertes Cyclophosphamid nach der Stammzellgabe. Damit konnte hier erstmals ein anderer Zusammenhang gezeigt werden, als die zunehmende Verschlechterung des Ergebnisses mit zunehmender Zahl der HLA-Mismatches.

1.5.2 Weitere Entscheidungskriterien bei der Spenderwahl

Der Serostatus von Spender und Empfänger bezüglich Cytomegalie [CMV] spielt bei der Spenderwahl weiterhin eine große Rolle. Trotz entsprechender Diagnostik und antiviraler Therapie, die CMV als direkte Todesursache immer seltener werden lassen, gibt es weiterhin einen Überlebensnachteil für seronegative Empfänger eines seropositiven Transplantates [105]. Wegen eines erhöhten GvHD-Risikos sollte für einen männlichen Patienten möglichst kein weiblicher Spender verwendet werden [106]. Junge Spender sollten bevorzugt werden, da die Inzidenz der GvHD geringer sein soll [107]. Eine prospektive Studie von 2012 [108] identifizierte drei voneinander unabhängige Prognosefaktoren nach allogener Stammzelltransplantation: Alter des Patienten, Remissionsstand der Grunderkrankung vor der Transplantation und das Alter des Spenders. Eine Donoralter über 40 Lebensjahre erhöhte das Risiko einer akuten GvHD [Grad III-IV], einer extensiven chronischen GvHD und verkürzte das Gesamtüberleben.

1.6 Wahl der Stammzellquelle

1.6.1 Knochenmark [KM]

Die in der Entwicklung der Stammzelltransplantation zuerst genutzte Quelle war das Knochenmark. Die Knochenmarkentnahme erfolgt steril und unter Vollnarkose oder Spinalanästhesie im OP aus den hinteren Beckenkämmen beidseits. Anschließend wird das KM gefiltert, um Fett und Knochenpartikel zu entfernen. Die technischen Grundprinzipien für den Menschen wurden von Thomas und Storb 1970 veröffentlicht [109]. Man schätzt, dass etwa 1-4% der mononukleären Zellen des Knochenmarkes als CD34⁺ hämatopoetische Stammzellen zu bezeichnen sind [110]. Die Zellzahl, die im Rahmen einer Transplantation übertragen wird, wird heute mit Hilfe der CD34⁺ Zellen pro kg des Körpergewichtes des Empfängers angegeben. Es ist nicht allgemeingültig definiert, welche Zellzahl übertragen werden muss, um ein anhaltendes Engraftment zu erreichen. Allgemein akzeptiert ist eine Zahl kernhaltiger Zellen von 2×10^8 / kg Körpergewicht. Bezogen auf die moderne Angabe der CD34⁺ Zellen, sollte eine Zahl von $\geq 3 \times 10^6$ / kg Körpergewicht übertragen werden [111]. Um diese Bedingung zu erfüllen, werden für einen erwachsenen Empfänger in der Regel 750–1500ml Knochenmark aspiriert. Eine Zellzahl $\geq 3 \times 10^6$ / kg Körpergewicht verbesserte das Engraftment, senkte die NRM und verbesserte das Gesamtüberleben [111]. Alternativ kann das Knochenmark einigen Tage vor der Entnahme mit G-CSF stimuliert werden [112]. Da nur ein kleiner Prozentsatz des Knochenmarkes des Spenders entfernt wird, ist nicht mit einer postinterventionellen Zytopenie zu rechnen. Dennoch kommt es zu einem signifikanten Blutverlust, je nachdem, wie viel Knochenmarkblut gewonnen werden muss. Eine NMDP-Leitlinie limitiert die entnommene Menge auf 20ml / kg Körpergewicht des Donors [113]. Zusätzlich ist das Narkoserisiko zu beachten. Eine Veröffentlichung der NMDP [114] listet die stattgehabten ernstesten Komplikationen auf, die in 1,35% der Fälle auftraten. Darunter fallen sowohl Komplikationen durch den Eingriff [Verletzungen von Nerven, Knochen, Weichgewebe] als auch Narkosezwischenfälle und eine Infektion.

1.6.2 Periphere Blutstammzelle [PBSC]

Im peripheren Blut des Menschen sind CD34⁺ hämatopoetische Stammzellen in sehr geringen Mengen vorhanden [115]. Diese lassen sich durch eine Behandlung mit G-CSF [116] und / oder durch die Erholung nach einer hochdosierten Chemotherapie [117] um ein Vielfaches im peripheren Blut vermehren. Mit einer Leukapherese können Mengen an CD34⁺ Zellen abgesammelt werden, die die bei der Knochenmarkgewinnung bei weitem übersteigen [117].

Das Alter des Donors scheint bei der Mobilisierung bzw. der möglichen Zellzahl keine Rolle zu spielen [118]. Auch bei der PBSCT gibt es keine fest etablierte Mindestdosis an übertragenen Stammzellen. Allerdings zeigten Patienten, die eine Dosis von $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen / kg Körpergewicht erhielten ein schnelles Engraftment. Insgesamt ist die Zahl der übertragenen Zellen stark korreliert mit dem Erreichen des Engraftments für Thrombozyten und Neutrophile [119]. Viele Zentren akzeptieren aber Dosen von 1×10^6 CD34⁺ Zellen / kg Körpergewicht, was aber mit verzögerter Regeneration der Thrombozyten verbunden ist. Die optimale Zelldosis ist bisher nicht definiert. Die Ursache für die Freisetzung der Stammzellen aus dem KM wird in der Aktivierung der Neutrophilen gesehen, die vermehrt Serin-Proteasen sezernieren, die VCAM-1 spalten und somit die Freisetzung erlauben [120]. Über den ersten klinischen Einsatz von peripheren Blutstammzellen, die mittels Filgrastim mobilisiert wurden, wurde im Jahre 1993 im Lancet berichtet. Es handelte sich um einen Mann mit c-ALL in zweiter kompletter Remission, der von seinem Bruder transplantiert werden sollte. Der Spender war schwerer Raucher und sehr adipös, so dass ein erhöhtes Narkoserisiko bestand und die KM-Entnahme unter Umständen technisch kompliziert werden würde. Es folgten ein rasches Engraftment und keine GvHD [121]. Seither nahm der Einsatz der PBSC deutlich zu: Die EBMT erfasste 1996 30% PBSCT [122], im Jahre 2009 bereits 71% [123]. Eine Studie [124] zeigte, dass die Mobilisierung nach Chemotherapie und mit G-CSF effektiver war als durch ausschließlichen G-CSF-Einsatz.

1.6.3 Vergleich der Stammzellquellen

Es besteht ohne Zweifel ein rascheres Engraftment für neutrophile Granulozyten und Thrombozyten in der PBSCT als in der KMT. Werden PBSC verwendet, dann erwartet man das Engraftment für Neutrophile im Durchschnitt an Tag + 8-10 und für Thrombozyten an Tag + 10-12 [110]. Je mehr CD34⁺ Zellen im Graft, desto schneller das Engraftment. Die Raten der akuten GvHD bei PBSCT und KMT sind in den meisten prospektiven Studien gleich [125], eine Studie der EBMT sah eine 13% höhere Inzidenz bei PBSC-Einsatz, allerdings war hier auf die MTX-Prophylaxe an Tag 11 verzichtet worden [126]. Derzeit wird davon ausgegangen, dass es keine erhöhte Rate an aGvHD bei PBSCT gibt [125]. KM ist nicht geeignet für non-myeloablative Konditionierungsstrategien aufgrund der hohen Rate an Graft-failure [125]. Knochenmark kann bis jetzt nur nach myeloablativer Konditionierung transplantiert werden.

Die Raten der cGvHD sind bei PBSCT eindeutig höher als bei KMT [15-20%] [125, 127]. Allerdings scheint diese cGvHD mit einem antileukämischen Effekt verbunden zu sein, was

für Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung einen Überlebensvorteil bieten kann [125, 127]. Für weniger fortgeschrittene Erkrankungen ist dieser Zusammenhang nicht gezeigt worden.

Die immunologische Rekonstitution scheint bei Verwendung von PBSC schneller einzutreten [128]. Studien, die gezielt MURD untersuchten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen [129]: Die Rate an cGvHD ist bei PBSCT erhöht. Erkrankungsfreies Überleben, Relapse-Rate, NRM, Neutrophilen-Engraftment und akute GVHD zeigten ähnliche Werte für KM und PBSC. Das Follow-up ist aber noch nicht abgeschlossen, daher sind die Daten noch nicht vollends aussagekräftig [125].

1.7 Daten zur allogenen Transplantation in höherem Lebensalter

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine potentiell kurative Behandlungsmethode für eine ganze Reihe von malignen hämatologischen Erkrankungen. Allerdings ist die Behandlung nach wie vor durch eine signifikante Morbidität und Mortalität durch die Toxizität der Konditionierung, durch die GvHD und durch infektiöse Komplikationen gekennzeichnet. Aufgrund dieser Aspekte war die allogene Stammzelltransplantation lange Zeit Patienten vorbehalten, die durch wenige Begleiterkrankungen und durch ein relativ junges Alter von unter 50-55 Lebensjahren gekennzeichnet waren [130]. Bei Patienten über 50 Lebensjahren zeigte die allogene Stammzelltransplantation lange Zeit eine hohe Rate an NRM und GvHD [131, 132]. Viele hämatologische Erkrankungen haben aber einen Häufigkeitsgipfel jenseits dieser Altersgrenze. Ferner ist es weniger wahrscheinlich, dass der ältere Patient einen geeigneten Familienspender hat [130]. Die Einführung eines dosisreduzierten Konditionierungsregimes mit verstärktem Vertrauen in den GvT-Effekt erlaubte die Ausweitung dieser Therapieform auf ältere und /oder Patienten mit erhöhter Komorbidität [130]. Es war allerdings unklar, ob die Reduktion der Konditionierungsintensität und damit der antineoplastischen Wirkung im Rahmen der dosisreduzierten Regime durch einen GvT-Effekt kompensiert werden konnte [131].

Bis ins Jahr 2005 gab es bereits Erfahrungen bei älteren Patienten [> 55 Jahre], die von HLA-identen Geschwistern transplantiert wurden [133]. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es allerdings nur wenige Daten bezüglich der allogenen Stammzelltransplantation bei älteren Patienten [> 55 Jahre], die von einem Fremdspender transplantiert wurden [130].

Im Jahre 2005 erschien eine retrospektive Studie mit Daten von 36 Patienten und einem medianen Alter von 58 Jahren, die dosisreduziert behandelt wurden. Das Gesamtüberleben nach einem Jahr lag bei 52%, das erkrankungsfreie Überleben bei 43% und die NRM lag bei

39% [130]. Die Daten stellten sich im Vergleich zu jüngeren Patienten ähnlich dar. Auch hier konnte festgestellt werden, dass die Patienten, welche früh im Krankheitsverlauf und in möglichst guter Remission transplantiert wurden, die besten Ergebnisse zeigten. Im selben Jahr wurden EBMT-Daten publiziert [131], welche AML-Patienten mit mehr als 50 Lebensjahren beschrieb. Verglichen wurden dosisreduziert [n=315] und myeloablativ [n=407] behandelte Patienten. Sowohl die Inzidenz einer schweren akuten GvHD [Grad II-IV] als auch die NRM waren bei dosisreduziert konditionierten Patienten signifikant geringer. Dagegen war die Inzidenz eines Relapses der Grunderkrankung signifikant erhöht. Schetelig et al [134] untersuchten 368 AML-Patienten mit einem medianen Alter von 57 Jahren, wobei der Remissionsstatus vor der Transplantation und das zytogenetische Risiko das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben beeinflussten.

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Es gibt bisher nur wenige Publikationen, die sich mit der allogenen Stammzelltransplantation bei älteren Patienten, d.h. mit mehr als 55 Lebensjahren beschäftigen. Da die Stammzelltransplantation überwiegend für hämatologische Neoplasien eingesetzt wird, vor allem für die AML [77], diese Therapieform oft die einzige Möglichkeit einer Heilung darstellt und diese Erkrankungen oft den älteren Menschen betreffen, besteht ein großes Interesse, die Ergebnisse von älteren Patienten und / oder von Patienten mit Komorbiditäten zu verbessern. Diese Arbeit soll die Erfahrungen in der Universitätsmedizin Greifswald von 1999 bis 2011 zusammenfassen und mit den Ergebnissen zum Erkenntnisgewinn auf diesem Gebiet beitragen.

2. Material und Methoden

Der Auswertung zugeführt wurden alle in der Klinik für Innere Medizin C der Universitätsmedizin Greifswald allogotransplantierten Patienten in den Jahren von 1999 bis 2011, die zum Zeitpunkt der Konditionierung 55 Jahre oder älter waren. Zur Verfügung standen Behandlungsunterlagen sowohl in digitaler als auch in Papierform. Neben den persönlichen Daten stand eine UPN [unique patient number] [33] zur Identifikation des Patienten zur Verfügung. Erfasst wurden die demographischen und biologischen Daten des Patienten [Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum], die zur Transplantation führende Diagnose, die diagnosespezifische Vorbehandlung und der Remissionsstand bei Eintritt in die Konditionierungsphase.

Bezüglich der Transplantationsbiologie des Patienten wurde der Komorbiditäts-Score nach Sorror [HCT-CI] [Tabelle 2.1] genutzt. Der 1987 von Charlson [135] publizierte „Charlson Comorbidity Index“ (CCI), der im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt wurde, um Probanden anhand ihrer Begleiterkrankungen in Risikogruppen einzustufen, wurde von Sorror et al [136, 137] zum HCT-CI weiterentwickelt. Die Arbeitsgruppe um Sorror veränderte am CCI die Gewichtung einiger Begleiterkrankungen und setzte neue Diagnosen hinzu. Dieses neue System konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit besser vorhersagen als der CCI [137]. Zusätzlich wurde der Allgemeinzustand nach Karnofski eingeschätzt. Der Karnofski-Index wurde als solcher aber nicht in die Auswertung einbezogen, da er nicht bei allen Patienten seinerzeit durch den Behandler dokumentiert vorlag und eine retrospektive Festlegung durch den datenerhebenden Arzt fehlerbehaftet erschien. HLA-Typisierung, Blutgruppe und CMV-Status des Patienten lagen ebenfalls vor. Die Spender wurden mit Geburtsdatum bzw. Alter, mit Geschlecht, Blutgruppe, HLA- und CMV-Status erfasst. Anhand dieser Daten war die Darstellung der Transplantationsbiologie möglich.

Die Konditionierungen aller Transplantationsvorgänge wurden im Einzelnen erfasst und in Anlehnung an die Literatur [138] nach ihrer Intensität klassifiziert. Die Toxizität der Konditionierung wurde anhand der von Bearman et al. publizierten Kriterien [139] beschrieben [Tabelle 2.2]. Infektiöse Komplikationen wurden gemäß CTCAE [140] eingestuft. Hierbei wurde neutropenes Fieber stets als Grad IV angesehen. Eine CMV-Reaktivierung im Rahmen des Transplantationsaufenthaltes wurde getrennt erfasst.

Die Transplantation selbst wurde mit dem Transplantationsdatum, dem Typ des Grafts, der übertragenen Zellzahl und den Daten der hämatologischen Regeneration dokumentiert.

Tabelle 2.1 HCT-CI nach Sorrow [136, 137]

Komorbidität	Beschreibung	Punkte
Kardiale Arrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Sick-Sinus-Syndrom ▪ Ventrikuläre Arrhythmien 	1
Kardiale Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Koronare Herzkrankheit [medikamentöse und /oder interventionelle Behandlung notwendig] ▪ Akuter Myokardinfarkt in der Anamnese ▪ Herzinsuffizienz in der Anamnese oder aktuelle LV-EF ≤ 50% 	1
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbus Crohn ▪ Colitis ulcerosa 	1
Diabetes mellitus	medikamentös behandelt	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TIA oder Hirninfarkt in der Anamnese ▪ Hirnblutung in der Anamnese 	1
Psychiatrische Erkrankungen	Aktuelle Depression oder Angststörung, die psychiatrische Konsultation oder Behandlung erfordern	1
Milde Lebererkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronische Hepatitis ▪ Bilirubin gesamt > ULN bis 1,5 fach ▪ ASAT / ALAT > ULN bis 2,5 fach 	1
Moderate bis schwere Lebererkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leberzirrhose ▪ Bilirubin gesamt > 1,5 x ULN ▪ ASAT / ALAT gesamt > 2,5 x ULN 	3
Adipositas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BMI > 35 kg / m² ▪ BMI-for-age ≥ 95% Perzentile (Kinder) 	1
Infektion	Nachgewiesene Infektion oder Fieber mit unklarem Fokus [FUO] , welches eine antimikrobielle Therapie vor, während und nach der Konditionierung über den Tag 0 [Stammzellrückgabe]hinaus erfordert	1
Rheumatologische Erkrankungen	<i>In der Anamnese:</i> Systemischer Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica, Mixed connective tissue disease [Sharp-Syndrom]	2
Magen- und Duodenalulzera	Endoskopisch diagnostiziert und behandlungsbedürftig in der Anamnese	2
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreatinin > 2 mg/dl [> 177 µmol/l] ▪ Dialysepflicht ▪ Nierentransplantation in der Anamnese 	2
Moderate Lungenerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO [Hb-korrigiert] 66 – 80% ▪ FEV1 66%-80% ▪ Dyspnoe bei geringer Aktivität 	2
Schwere Lungenerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO [Hb-korrigiert] ≤ 65 % ▪ FEV1 ≤ 65 % ▪ Dyspnoe in Ruhe ▪ Sauerstofftherapie 	3
Tumorerkrankung	Alle Tumorentitäten, außer nicht-melanomatösen Hauttumoren	3
Herzklappenerkrankung	Ausnahme: asymptomatischer Mitralklappenprolaps	3

Tabelle 2.2 Toxizitätskriterien nach Bearman et al. [139]

Organ	Grad I	Grad II	Grad III
Herz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Milde EKG-Veränderungen, die keiner therapeutischen Intervention bedürfen oder ▪ Asymptomatische Herzvergrößerung im konventionellen Röntgen des Thorax 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Moderate EKG-Veränderungen, die eine medizinische Intervention erfordern und auch auf diese ansprechen oder ▪ Moderate EKG-Veränderungen, die ein kontinuierliches Monitoring ohne Therapie notwendig machen oder ▪ Herzversagen, welches auf Digitalisglykoside oder Diuretika anspricht 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere, wenig oder nicht therapeutisch zu beeinflussende EKG-Veränderungen oder ▪ Wenig oder nicht therapeutisch zu beeinflussende Herzinsuffizienz oder ▪ Spannungsabfall im EKG von > 50 %
Niere	Anstieg des Serumkreatinins bis zum zweifachen des Ausgangswertes vor Konditionierungsbeginn	Anstieg des Serumkreatinins über das Zweifache des Ausgangswertes vor Konditionierungsbeginn ohne Dialysepflicht	Hämodialyse
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnoe ohne Korrelat im konventionellen Röntgen und ohne infektiöse oder kardiale Ursache oder ▪ Symptomloses, isoliertes Infiltrat oder milde interstitielle Veränderungen im konventionellen Röntgen ohne infektiöse oder kardiale Ursache 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgedehntes Infiltrat oder moderate interstitielle Veränderungen im konventionellen Röntgen gepaart mit Dyspnoe ohne infektiöse oder kardiale Ursache oder ▪ Abfall des pO₂ um > 10% der baseline ohne Beatmungspflicht und ohne infektiöse oder kardiale Ursache oder ▪ > 50% O₂ per Sauerstoffmaske ohne infektiöse oder kardiale Ursache 	<p>Schwere interstitielle Veränderungen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beatmungspflicht oder ▪ > 50% O₂ per Sauerstoffmaske <p>ohne infektiöse oder kardiale Ursache</p>
Leber	<p>Milde hepatische Dysfunktion mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirubin: 2 – 6 mg/dl [34,2 – 102,6 µmol/l] oder ▪ Gewichtszunahme um mehr als 2,5 % und weniger als 5 % des Gewichtes vor Beginn der Konditionierung und ohne kardiale Ursache oder ▪ ASAT-Anstieg um mehr als das Zweifache und weniger als das fünffache der Werte vor Beginn der Konditionierung 	<p>Moderate hepatische Dysfunktion mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirubin: > 6 mg/dl [102,6 µmol/l] und < 20 mg/dl [342 µmol/l] oder ▪ Gewichtszunahme um mehr als 5 % des Gewichtes vor Beginn der Konditionierung und ohne kardiale Ursache oder ▪ ASAT-Anstieg um mehr als das fünffache der Werte vor Beginn der Konditionierung oder ▪ Klinischer Nachweis von Aszites oder bildgebender Nachweis von mehr als 100 ml Aszites 	<p>Schwere hepatische Dysfunktion mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirubin > 20 mg/dl [342 µmol/l] oder ▪ Hepatische Enzephalopathie oder ▪ Aszites, der die Atmung behindert

ZNS	Somnolenz, aber erweckbar und zu allen Qualitäten orientiert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Somnolenz mit Verwirrtheit nach dem Erwecken oder ▪ Objektive neue ZNS-Symptome ohne Bewußtseinstrübung, was nicht auf Medikation, intrazerebrale Blutung oder ZNS-Infektion zurückzuführen ist 	Krampfanfälle oder Koma ohne Erklärung durch Medikation oder ZNS-Infektion
Harnblase	Symptomlose Makrohämaturie nach 2 Tagen nach der letzten Chemotherapiedosis ohne infektiöse Ursache	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Makrohämaturie nach 7 Tagen nach letzter Chemotherapiedosis, ohne infektiöse Ursache oder ▪ Symptomatische [zystitische] Hämaturie nach 2 Tagen nach der letzten Chemotherapiedosis, ohne infektiöse Ursache 	Schwere hämorrhagische Zystitis mit freiem Blut, wobei eine invasive chirurgische oder endoskopische Therapie erforderlich ist ohne infektiöse Ursache
Mundschleimhaut	Schmerzen oder Ulzerationen, die keine kontinuierliche intravenöse Schmerztherapie notwendig machen	Schmerzen oder Ulzerationen, die eine kontinuierliche intravenöse Schmerztherapie notwendig machen [Morphinperfusor]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Ulzerationen, die eine präventive Intubation erforderlich machen oder ▪ Aspirationspneumonie mit / ohne Intubation
GIT	Wässrige Stühle von > 500 ml und < 2000 ml pro Tag ohne infektiöse Ursache	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wässrige Stühle von > 2000 ml pro Tag ohne infektiöse Ursache oder ▪ Subileus ohne infektiöse Ursache oder ▪ Haemorrhagische Stühle ohne infektiöse Ursache und ohne Beeinträchtigung der kardiovaskulären Stabilität 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Haemorrhagische Enterokolitis, transfusionspflichtig und die kardiovaskuläre Stabilität gefährdend oder ▪ Ileus, der mit Magensonde und / oder chirurgischer Intervention behandelt werden muss ohne infektiöse Ursache

Anmerkung: Grad IV-Toxizität ist für alle Organsysteme als letale Toxizität definiert.

Die akute GvHD wurde anhand der üblichen Kriterien klassifiziert [32, 141, 142]. Da eine Studie [143] keine Überlegenheit von IBMTR Severity Index [144] [Tabelle 2.5] oder der modifizierten Glucksberg-Klassifikation zeigen konnte, blieben wir bei der letzteren, da sie in der Literatur überwiegend Verwendung findet [Tabellen 2.3 und 2.4].

Die chronische GvHD wurde lediglich als „limited“ oder als „extensive disease“ erfasst [145] [Tabelle 2.6], die retrospektive Beschreibung anhand der NIH-Kriterien [146] erwies sich anhand des Aktenmaterials als zu fehlerbehaftet und untersucherabhängig. Eine akute GvHD nach DLI wurde gesondert dokumentiert.

Tabelle 2.3 Festlegung eines Stadiums der aGvHD für jedes einzelne Zielorgan nach Glucksberg (1974) [141] und modifiziert nach Thomas (1975) [32] und Consensus Conference (1994) [142]

	Organ - Stadium [Stage]			
	1	2	3	4
Haut Ausmaß des makulopapulösen Exanthems [% KÖF]	< 25 %	25 – 50 %	> 50 % oder generalisierte Erythrodermie	Generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung und oft auch Desquamation
Leber (Bilirubin)	34 -50 µM (2 – 3 mg/dl)	51 – 102 µM (3 – 5,9 mg/dl)	103 – 255 µM (6 – 15 mg/dl)	> 255µM (> 15 mg/dl)
Darm Tägliches Durchfallvolumen	500 - 1000 ml/d oder > 30 ml / kg / Tag [oder histologischer Nachweis des Befalls des oberen GIT]	1000-1500 ml/d oder > 60 ml / kg / Tag	> 1500 ml/d oder > 90ml / kg / Tag	> 1500 ml/d und schwere Schmerzen mit oder ohne Ileus

Anmerkungen:

- Wenn ein zusätzlicher Grund für eine Hyperbilirubinämie vorliegt [zum Beispiel medikamentös-toxischer Leberschaden], dann wird das Leber-Organ-Stadium um einen Punkt reduziert.
- Persistierende Übelkeit mit histologischem Nachweis einer aGvHD in Magen oder Duodenum wird als Darm-Stadium I definiert [ein besonderes Kriterium, das 1994 eingefügt wurde].

Tabelle 2.4 Gesamt-Graduierung [overall grade] der aGvHD nach Glucksberg (1974) [141] und modifiziert nach Thomas (1975) [32] und Consensus Conference (1994) [142]

Grade	Beschreibung	Erklärung
I	Nur Hautbefall im Stadium 1 und 2 (Keine Beteiligung von Leber oder Darm)	
II	Hautbefall im Stadium 1 – 3 und / oder Befall von Darm und / oder Leber bis Stadium I	Im Grad II darf die Haut bis 3 befallen sein, die Leber und der Darm bis Stadium I
III	Befall von Haut und Darm bis Stadium 3 und / oder Befall der Leber bis Stadium 4	Im Grad III dürfen Haut und Darm bis jeweils Stadium 3, die Leber bis Stadium 4 betroffen sein.
IV	Befall von Haut und Darm bis Stadium IV und Karnofski < 30% , ECOG 4	Im Grad IV dürfen alle Organe bis Stadium 4 befallen sein mit stark reduziertem Allgemeinzustand

Tabelle 2.5 Gesamt-Graduierung [overall grade, severitiy index] der aGvHD nach IBMTR [1997] [144]

Grade	Beschreibung
A	Nur Hautbefall im Stadium 1
B	Maximal Stadium 2 aller Organe
C	Maximal Stadium 3 aller Organe
D	Mindestens Stadium 4 in mindestens einem Organ

Zusätzlich zur allogenen Stammzelltransplantation dokumentierten wir die Gabe von Donorlymphozyteninfusionen [DLI] mit Indikation, Applikationsdatum, übertragener Zellzahl, Anzahl der Applikationsdosen und den Remissionsstatus nach DLI. Zur Beschreibung des Therapieergebnisses wurde der beste erreichte Remissionsstand herangezogen.

Tabelle 2.6 Beschreibung einer chronischen GvHD [145]

<p>Limited disease</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalisierte Beteiligung der Haut und / oder • Hepatische Dysfunktion durch die GvHD
<p>Extensive disease</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Generalisierte Beteiligung der Haut oder • Lokalisierte Beteiligung der Haut und / oder hepatische Dysfunktion durch die GvHD und <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augenbeteiligung [Schirmer-Test mit weniger als 5mm] oder ▪ Beteiligung der Mundschleimhaut oder der Speicheldrüsen oder ▪ Nachweis von akuter Hepatitis, Zirrhose oder Zellnekrose in der Leberbiopsie oder ▪ Beteiligung jedes anderen Zielorganes bzw. - gewebes

Anhand einschlägiger Leitlinien [147] wurden folgende Parameter zur statistischen Auswertung definiert und ermittelt:

- **Gesamtüberleben** [Overall-Survival, OS]:
Darunter ist die Zeit von der Transplantation bis zum Tod des Patienten zu verstehen, wobei die Todesursache irrelevant ist. Als Ereignis gilt hier ausschließlich der Tod, Patienten, die im Beobachtungszeitraum nicht verstorben sind, sind mit dem letzten ärztlichen Kontakt erfasst und sind in der Überlebenszeitanalyse zensiert. Als zeitliches Ende der Datenerhebung und damit Ende des Beobachtungszeitraums gilt der 06.11.2012.
- **Progressionsfreies Überleben** [progression free survival, PFS]:
Hierunter versteht man die Zeit von der Transplantation bis zum Progress der Grunderkrankung bei Patienten, die als bestes Ergebnis der Transplantation keine komplette Remission erreicht haben. Als Ereignisse gelten der Progress der Erkrankung und der Tod ohne Krankheitsprogression. Patienten, die weder verstorben noch in der Erkrankung progredient waren, sind in der Überlebenszeitanalyse zensiert und werden mit dem letzten ärztlichen Kontakt erfasst.

- ***Erkrankungsfreies Überleben*** [disease-free survival, DFS]:
Darunter versteht man die erkrankungsfreie Überlebenszeit. Damit sind hier alle Patienten erfasst, die eine komplette Remission unmittelbar vor der Transplantation oder als bestes Ergebnis der Transplantation erreicht haben. Als Ereignis gilt hier das Rezidiv oder der rezidivfreie Tod. Bei Patienten, für die diese Ereignisse nicht eingetreten sind, wurde der letzte ärztliche Kontakt erfasst. Sie sind in der Überlebenszeitanalyse zensiert.
- ***Non-relapse mortality*** [NRM]:
Hierunter versteht man den Tod innerhalb des Beobachtungszeitraumes in fortbestehender kompletter Remission. Nur für einen Fall wurde hier eine Ausnahme zugelassen. Diese CML-Patientin verstarb in einem septischen Bild mit Kolitis und Pankreatitis ohne Nachweis von Pilzen oder GvHD, aber mit einer residuellen Meningeosis in der Obduktion, die klinisch inapparent geblieben war. Im Knochenmark stellte sich autoptisch eine komplette Remission dar.

Für alle Patienten wurde die individuelle Todesursache erfasst, welche entweder im klinischen Zusammenhang oder durch Obduktion ermittelt wurde.

Die primäre Datenerhebung erfolgte mit Microsoft Excel 2010, die schriftliche Ausarbeitung und die tabellarischen Darstellungen mit Microsoft Word 2010. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von WinStat [Robert K. Fitch, Version 2012.1]. Die statistische Signifikanz der Überlebenszeitanalyse wurde mit Hilfe des Log-Rank-Tests überprüft und die resultierenden p-Werte jeweils in den Abbildungen angegeben. Die Literaturverwaltung wurde durch Thomson Reuters EndNote X6 unterstützt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patienten – und Spenderkollektivs

In den Jahren 1999 bis 2011 wurden in der Klinik für Innere Medizin C der Universitätsmedizin Greifswald insgesamt 91 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt, bei denen der Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation 55 Jahre oder älter war. Insgesamt wurden 86 Patienten allogenen transplantiert, wobei die Datensätze von 85 Patienten in die Auswertung einfließen konnten. 4 Patienten wurden mehr als einmal transplantiert, und zwar ein Mann insgesamt dreimal, ein weiterer Mann zweimal und zwei Frauen ebenfalls jeweils zweimal. Von den auswertbaren 85 Patienten waren 34 [40%] weiblich und 51 [60%] männlich, was einem Verhältnis [männlich zu weiblich] von 3:2 entspricht. Der Altersmedian betrug 61 Lebensjahre mit einer Spanne von 55 bis 72 Lebensjahren. 53,3% der Patienten waren älter als 60 Jahre. Die Komorbidität wurde nach Sorrow et al erfasst [136, 137] und im Einzelnen angeführt [Tabelle 3.1]. Bei einem männlichen Patienten war der Sorrow retrospektiv nicht mehr zuverlässig zu ermitteln. Der Median lag bei einem Score-Wert von 3. Zusätzlich wurde eine Gruppierung vorgenommen, die dem Vorgehen in der Literatur [148] gleicht. Etwa die Hälfte der Patienten [50,6%] musste der Hochrisikogruppe nach Sorrow et al [148] mit mindestens 3 Punkten zugeordnet werden. Ferner definierten wir im Rahmen der Auswertung zusätzlich etwas anders gelagerte Risikogruppen, um eine weitere Untergliederung für höhere Score-Werte zu ermöglichen [Tabelle 3.2].

In Tabelle 3.1 sind zusätzlich die Diagnosen aller Patienten dargestellt. Über die Hälfte der Patienten litt an einer akuten Leukämie, wobei es sich hierbei ganz überwiegend um Akute Myeloische Leukämien [AML, n = 43] handelte. Weitere Diagnosen waren Multiple Myelome [n = 10], Myelodysplastische Syndrome [MDS, n = 9], Mantelzell-Lymphome [MCL, n = 5], Chronisch Myeloische Leukämien [CML, n = 4], T-Zell-Lymphome [T-NHL, n = 3], Akute Lymphatische Leukämien [ALL, n = 3], Chronische Lymphatische Leukämien [CLL, n = 3], transformierte Follikuläre Lymphome und Immunozytome [jeweils n = 2]. Die übrigen Diagnosen blieben Einzelfälle. Bemerkenswert ist hier ein Nierenzellkarzinom als einziger solider Tumor aus dem Jahre 2001. In 41 Fällen lag die Grunderkrankung bei Eintritt in die Konditionierung in kompletter Remission [CR] vor. Eine partielle Remission [PR] registrierten wir in 26 Fällen, eine stabile Erkrankung [SD] in 9 Fällen und eine progrediente Erkrankung [PD] in 13 Fällen. In einem Fall entfällt der Remissionsstand, da es sich hier um ein nicht vorbehandeltes MDS handelte. Die Spender waren überwiegend männlich [67,8%]

und im Median 38 Jahre alt. Das Alter einer weiblichen Spenderin für eine weibliche Patientin im Jahre 2002 konnte retrospektiv nicht mehr ermittelt werden.

Tabelle 3.1 Beschreibung des Patienten – und Spenderkollektivs

Patienten [Empfänger]		Transplantationsrelevante Diagnose	n
- Zahl	85	- AML	43
- weiblich	34 [40 %]	▪ davon Rezidiv	9
- männlich	51 [60 %]	▪ davon sekundär	19
- mehrfach transplantiert ¹	4 [4,4 %]	- ALL	3
Alter der Patienten		- MDS	9
- Range	55 – 72 Jahre	- NHL	
- Median	61 Jahre	▪ Multiples Myelom	10
- Mittelwert	61,1 Jahre	▪ Indolente NHL	
- > 60 Jahre	48 [53,3 %]	○ Immunozytom	2
Sorror-Index ²		○ CLL	3
- Range	0 - 9	○ CLL mit plasmazytoider Differenzierung	1
- Median	3	▪ Aggressive NHL	
- Mittelwert	2,79	○ Mantelzell-Lymphom	5
Sorror – Werte [n = 89] ²		○ Transformiertes folliculäres Lymphom	2
- 0 : 18	- 4 : 10	○ Burkitt-Lymphom im Rezidiv	1
- 1 : 14	- 5 : 4	▪ T-NHL	3
- 2 : 12	- 6 : 8	- CML	4
- 3 : 16	- 9 : 1	- Sonstige	
Sorror-Gruppen [148]		▪ Hämophagozytose-Syndrom	1
- Low [Score 0] : n = 18 [20,2 %]		▪ CD4/CD56-positive hämatodermale Neoplasie	1
- Intermediate [Score 1-2] : n = 26 [29,2 %]		▪ Nierenzellkarzinom	1
- High [Score ≥ 3] : n = 45 [50,6 %]		▪ Myelofibrose nach PV	1
Geschlecht der Spender		Alter der Spender ⁴	
- weiblich : 29 [32,2 %]		- Range : 19 - 58 Jahre	
- männlich : 61 [67,8 %]		- Median : 38 Jahre	
		- Mittelwert : 38 Jahre	
Remissionsstand vor Transplant		¹ Vier Patienten wurden mehrfach transplantiert, und zwar ein Patient dreimal und drei Patienten zweimal.	
CR : 41	PD : 13	² Bei einem Patienten war der Sorror-Score retrospektiv nicht zu ermitteln.	
PR : 26	Entfällt : 1 ³	³ Der Fall mit entfallendem Remissionsstand bezieht sich auf einen Patienten mit nicht vorbehandeltem MDS.	
SD : 9		⁴ Bei einem Spender war das Alter nicht zu ermitteln.	

Tabelle 3.2 Alternative Sorrow-Wert-Stratifizierung, nach Alterskohorte sortiert

	Alter bis 60 Jahre [n = 42] ¹	Alter > 60 Jahre [n = 48]
Sorrow-Gruppe		
• 0-2	• 19 [46,3%]	• 25 [52,1%]
• 3-5	• 13 [31,7%]	• 17 [35,4%]
• 6-9	• 9 [22%]	• 6 [12,5%]

¹ Sorrow bei einem Fall in der Spalte „Alter bis 60 Jahre“ retrospektiv nicht mehr bestimmbar

3.2 Beschreibung der Transplantationsbiologie

Insgesamt konnten 90 allogene Stammzelltransplantationen an 85 Patienten in die Auswertung einfließen. 83,3% der Patienten [n = 75] wurden fremd-allogen und 16,7% [n = 15] familiär-allogen transplantiert. Nur bei drei Transplantationen kam das Knochenmark des Spenders zum Einsatz, Nabelschnurblut wurde in diesem Kollektiv nicht eingesetzt. In 82 von 90 Transplantationen [91,1%] lag eine Hochrisikosituation vor, welche durch die Umstände der Grunderkrankung, wie zum Beispiel fehlendes Ansprechen auf konventionelle Therapien oder durch zytogenetische Marker definiert wird. In 14 Fällen [15,6%] erfolgte die Transplantation in der Risikokonstellation von weiblichem Spender auf männlichen Empfänger, in mehr als der Hälfte der Transplantationen wurde zwischen gleichen Geschlechtern transplantiert. In 14 Fällen [15,6%] wurde von einem CMV-negativen Spender auf einen CMV-positiven Empfänger übertragen, in mehr als der Hälfte der Fälle [53,3%] wurde zwischen CMV-positiven Individuen transplantiert. In der Hälfte der Fälle [50%] wurde ABO-Blutgruppen-gleich transplantiert. Bei allen familiär-allogenen Transplantationen waren Spender und Empfänger HLA-ident. In 65,4% der fremd-allogenen Transplantationen waren Spender und Empfänger vollständig HLA-gematcht. In 18 Fällen [24%] lag ein Mismatch vor, in 7 Fällen [9,3%] zwei Mismatches und in einem Fall 3 Mismatches [Tabelle 3.3].

Tabelle 3.3 Darstellung der Transplantationsbiologie

Patienten - Zahl - weiblich - männlich - mehrfach transplantiert	85 34 [40 %] 51 [60 %] 4 [4,4 %]	Konstellationen CMV [Spender/Empfänger] - negativ / positiv - negativ / negativ - positiv / positiv - positiv / negativ	14 [15,6 %] 22 [24,4 %] 48 [53,3 %] 6 [6,7 %]
Transplantationen - Zahl - weiblicher Empfänger - männlicher Empfänger - fremd-allogen - familär-allogen - PBSCT - KMT	90 36 [40 %] 54 [60 %] 75 [83,3 %] 15 [16,7 %] 87 [96,7 %] 3 [3,3 %]	Geschlecht - female to male - male to female - gleichgeschlechtlich HLA-Matching [URD] - 10/10 - 9/10 - 8/10 - 7/10 ABO-ident	14 [15,6 %] 21 [23,3 %] 55 [61,1 %] % der URD 49 [65,4 %] 18 [24 %] 7 [9,3 %] 1 [1,3 %] 45 [50 %]
Zellzahl KMT [x 10⁶ CD34⁺ / kg] - Range - Median - Mittelwert	2,28 – 7,9 2,93 4,37	Zellzahl PBSCT [x 10⁶ CD34⁺ / kg] - Range - Median - Mittelwert	1,5 – 19,11 6,62 6,93

3.3 Beschreibung der Konditionierungen und deren Toxizität

Wie bereits in Kapitel 1 erläutert, lassen sich die Konditionierungen anhand ihrer Intensität klassifizieren. Tabelle 3.4 zeigt die im untersuchten Patientenkollektiv eingesetzten Protokolle und deren Einordnung in die Kategorien MAC [myeloablativ], NMC [nicht-myeloablativ] und RIC [intensitätsreduziert]. Angemerkt sei, dass für diese Darstellung die Busulfan-Dosierungen vollständig auf perorale Äquivalenzdosen umgerechnet wurden, wobei die intravenösen 80% der oralen Dosen entsprechen. Insgesamt wurden 13 Konditionierungen mit Busulfan durchgeführt, davon 4 [30,8%] mit oraler Applikation. Die Einordnung nach der Intensität erfolgte mit Hilfe der aktuellen Literatur [49, 50].

Die Toxizität der Konditionierung wurde anhand der Kriterien erfasst, die von Bearman [139] publiziert wurden. Tabelle 3.5 zeigt die Ergebnisse. In einem Fall einer weiblichen Patientin aus dem Jahr 2002 waren die Daten für Leber und Niere nicht zu erheben. Hauptsächlich betroffene Organe waren Niere, Leber und Schleimhäute. Nur in einem Fall führte die Toxizität der Konditionierung zum Tode des Patienten (Leberversagen). Eine Grad IV-Toxizität bei 90 Transplantationen entspricht einem Anteil von 1,1%.

Tabelle 3.4 Eingesetzte Konditionierungsprotokolle

Protokoll	n	NMC	MAC	RIC
Busulfan p.o. [8 mg/kg] + Fludarabin [150 - 180mg/m ²]	2			X
Busulfan p.o. [12 - 14 mg/kg] + Fludarabin [150mg/m ²]	2		X	
Busulfan p.o. [16 mg/kg] + Cyclophosphamid [120mg/kg]	8		X	
Busulfan p.o. [16 mg/kg] + Cyclophosphamid [120mg/kg] + VP16 [30mg/kg]	1		X	
Fludarabin [125mg/m ²] + Cyclophosphamid [120mg/kg]	1	X		
Treosulfan [42g/m ²] + Fludarabin [150mg/m ²]	3		X	
Treosulfan [36g/m ²] + Fludarabin [75 - 150mg/m ²]	27		X	
TBI [2 Gy] + Fludarabin [90 – 150mg/m ²]	37	X		
Melphalan [100 – 140 mg/m ² , 1 Tag] + Fludarabin [90mg/m ²]	7			X
Fludarabin [150 mg/m ²] + Treosulfan [36g/m ²] + Thiotepa [10mg/kg]	1		X	
Fludarabin [120 mg/m ²] + Ara-C [8 g/m ²] + Amsacrine [400 mg/m ²] + Busulfan p.o. [8 mg/kg] + Cyclophosphamid [120 mg/kg]	1			X
Summe	90	38	42	10

Tabelle 3.5 Toxizität nach Bearman [139], Angabe von Fallzahlen für jeden Grad

Grad	Herz	Harnblase	Niere	Lunge	Leber	MSH	GIT	ZNS
0	79	87	58	77	36	48	78	86
1	3	0	24	5	35	18	9	2
2	4	3	6	4	14	22	1	2
3	4	0	1	4	3	2	2	0
4	0	0	0	0	1	0	0	0
Gesamt	90	90	89¹	90	89¹	90	90	90

¹ In einem Fall Daten für Niere und Leber nicht verfügbar.

3.4 Beschreibung der infektiösen Komplikationen

Infektionen während der Transplantation wurden anhand der Kriterien von NIH und NCI [CTCAE 4.03] erfasst [140] [Tabelle 3.6]. Neutropenes Fieber wurde stets als Toxizität Grad IV gewertet, da ohne intravenöse Antibiotikabehandlung Lebensgefahr besteht.

Tabelle 3.6 Infektionsgrade nach CTCAE 4.03 [140]

Grad	0	1	2	3	4	5
Fallzahl	24	1	1	12	39	13

CMV-Reaktivierungen wurden getrennt erfasst. Eine Ausnahme stellen 3 Fälle dar, bei denen CMV als todesursächlich angenommen wurde. Bei 30 Fällen [33,3%] wurden CMV-Reaktivierungen im Transplantationsaufenthalt erkannt und behandelt. In zwei Fällen führte die CMV-Reaktivierung zum Tod während des Transplantationsaufenthaltes: Eine Frau verstarb im Jahre 2002 an einer CMV-Sepsis, ein Mann verstarb im Jahre 2006 im ARDS [acute respiratory distress syndrome] bei CMV-Pneumonie. Bei einem weiteren Patienten im Jahre 2008 führte eine generalisierte CMV-Reaktivierung mit autoptischem Nachweis von CMV-induzierten Gewebeerstörungen in allen Organen zum Tode, allerdings nicht im Transplantationsaufenthalt, sondern erst im weiteren Verlauf.

3.5 Akute Graft-versus-Host-Erkrankung [aGvHD]

Eine akute GvHD wurde in 30 der 90 Fälle [33,3%] beobachtet. Davon trat die aGvHD in 25 Fällen [27,8%] nach der Transplantation und 5 in Fällen nach DLI-Gabe auf. In keinem Fall sahen wir eine akute GvHD nach Transplantation und DLI-Gabe beim selben Transplantationsfall. In den Fällen nach der Transplantation war in 19 Fällen die Haut betroffen, in 8 Fällen die Leber und in 7 Fällen der Darm [Tabelle 3.7]. Das Auftreten von Grad IV sahen wir nur für Leber und Darm. Für das Grading ergab sich insgesamt nur einmal Grad IV [Tabelle 3.8].

Tabelle 3.7 Akute GvHD nach Transplantation [n=25], Staging nach [32, 141, 142], Fälle pro Schweregrad

Staging	Haut	Leber	Darm
1	4	0	2
2	6	0	2
3	9	4	2
4	0	4	1

Tabelle 3.8 Akute GvHD nach Transplantation [n=25], Grading nach [32, 141, 142]

Overall Grading	I	II	III	IV
Fallzahl	7	9	8	1

Die Zeit bis zum Auftreten der akuten GvHD betrug im Median 41 Tage [Tabelle 3.9]. Allerdings konnten auch Fälle deutlich nach Ablauf der 100-Tage-Frist erfasst werden.

Tabelle 3.9 Zeit bis zum Auftreten der aGvHD nach Transplantation

Range	7 – 118
Median	41 Tage
Mittelwert:	44 Tage

In 5 von 16 Fällen [31,25%] von DLI-Applikationen sahen wir als Folge eine akute GvHD. Dies betraf vor allem Haut und Darm [Tab. 3.10]. Einen Grad IV gab es in zwei Fällen [Tabelle 3.11]. Zwei Fälle von akuter Darm-GvHD waren todesursächlich nach DLI. Im Median begann die akute GvHD nach 48 Tagen [Tabelle 3.12].

Tabelle 3.10 Akute GvHD nach DLI [n=5], Staging nach [32, 141, 142], Fälle pro Schweregrad

Staging	Haut	Leber	Darm
1	2	0	1
2	0	0	0
3	2	1	1
4	0	0	1

Tabelle 3.11 Akute GvHD nach DLI [n=5], Grading nach [32, 141, 142]

Overall Grading	I	II	III	IV
Fallzahl	1	2	0	2

Tabelle 3.12 Zeit bis zum Auftreten der aGvHD nach DLI

Range	38 -90 Tage
Median	48 Tage
Mittelwert:	54 Tage

3.6 Chronische GvHD

Eine chronische GvHD ließ sich in 19 Fällen eruieren, wobei mehr als die Hälfte der Fälle im Stadium der Limited Disease blieben [Tabelle 3.13].

Tabelle 3.13 Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

Fallzahl	19 [21,1 % der Gesamtzahl der Transplantationen]
Limited Disease	11 [57,9% der cGvHD-Fälle]
Extensive Disease	8 [42,1% der cGvHD-Fälle]

In den weit überwiegenden Fällen waren Haut und Schleimhäute betroffen, wir sahen aber auch seltene Manifestationen wie die cGvHD an der Lunge oder dem Skelettsystem [Tabelle 3.14]. Bei einem Patienten war die chronische GvHD todesursächlich.

Tabelle 3.14 Befallsmuster der cGvHD, absolut und anteilig an der Gesamtzahl der cGvHD-Fälle

Befall	Haut	MSH	Augen	GIT	Leber	Pulmo	Skelett
Fallzahl	15 [78,9 %]	12 [63,2 %]	8 [42,1 %]	2 [10,5 %]	5 [26,3 %]	1 [5,3 %]	2 [10,5 %]

Eine weitere retrospektive Scoring-Maßnahme anhand der Patientendokumentation gemäß den NIH-Empfehlungen [146] stellte sich in einer retrospektiven Herangehensweise als sehr untersucherabhängig und daher fehlerbehaftet dar. Daher wurde dies nicht durchgeführt.

3.7 DLI-Applikationen

In insgesamt 16 Fällen wurden DLIs verabreicht [Tabelle 3.15]. Bei 10 Fällen lag dabei ein Rezidiv im eigentlichen Sinne vor, d.h. die Wiederkehr der Erkrankung war zytologisch oder histologisch nachgewiesen. In 6 Fällen lag kein Rezidiv nach dieser Definition vor, sondern ein Anstieg der Transkripte im MRD-Monitoring [minimale Resterkrankung, 5 Fälle] oder ein Transplantatversagen [1 Fall]. Tabelle 3.15 zeigt neben den Angaben zu den DLI-Dosen auch eine Aufschlüsselung der zugrunde liegenden Diagnosen. Die Akute Myeloische Leukämie stellt hier, wie in der gesamten untersuchten Gruppe, den größten Anteil dar.

Tabelle 3.15 Applikation von DLI

Fälle mit DLI-Applikation	16 Fälle [17,8%]	Diagnosen	
- mit Rezidiv i.e.S. ¹	10 Fälle	- AML [davon sekundär]	7 [4]
- ohne Rezidiv i.e.S. ²	6 Fälle	- ALL	1
Zahl der DLI-Dosen		- CML	2
- Range	1-7	- Multiples Myelom	1
- Median	2	- Mantelzell-Lymphom	3
- Mittelwert	2,6	- Transformiertes Follikuläres Lymphom	1
		- Immunozytom	1
Applizierte Gesamtzellzahl	[x 10⁶ / kg]	¹ Rezidiv zytologisch oder histologisch nachgewiesen	
- Range	0,57 - 71	² Molekulares Rezidiv bei Anstieg der Transkripte im MRD-Monitoring oder Transplantatversagen	
- Median	7,5		
- Mittelwert	17		

3.8 Therapieergebnis nach Transplantation und nach DLI

87,8% der Patienten erreichten nach der allogenen Stammzelltransplantation eine komplette Remission als erstes festgestelltes Therapieergebnis. Nur 5,6% erreichten jeweils eine partielle Remission oder fielen unmittelbar nach der Transplantation mit einem Progress der Grunderkrankung auf. In einem einzigen Fall [1,1%] musste unmittelbar nach der Transplantation ein Rezidiv diagnostiziert werden, wobei die Erkrankung vor der Transplantation in kompletter Remission war.

Von den 11 Fällen [12,2%], in denen keine komplette Remission erreicht wurde, ergab sich, wie oben bereits erwähnt, in einem Fall ein Rezidiv unmittelbar nach der Transplantation. In 7 Fällen [7,8%] musste im Verlauf eine Progression der Erkrankung festgestellt werden mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 28 Tagen. In 3 Fällen [3,3%] blieb die Grunderkrankung im Verlauf stabil. Insgesamt musste in 30% der Fälle ein Rezidiv im Verlauf nach der Transplantation konstatiert werden, mit einem medianen krankheitsfreien Überleben von 161 Tagen [Tabelle 3.16]. Durch DLI-Gaben konnte in 7 Fällen eine komplette Remission erreicht werden. Die CML, als klassische Indikation für DLI, da hier die Wirksamkeit besonders gut dokumentiert ist [149], zeigte auch hier ein gutes Ansprechen. Die ALL, bei der die Wirksamkeit von DLI eher weniger wahrscheinlich ist [149], konnte hier nicht in einer Remission überführt werden.

Tabelle 3.16 Therapieergebnis nach Transplantation und DLI

<p>Ergebnis nach Transplantation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Komplette Remission : 79 [87,8 %] - Partielle Remission : 5 [5,6%] - Stable disease : 0 - Progressive disease : 5 [5,6 %] - Rezidiv : 1 [1,1 %] 	<p>Rezidiv nach Transplantation¹</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rezidive : 27 [30 %] - Zeit bis Rezidiv <ul style="list-style-type: none"> ▪ Median : 161 Tage ▪ Mittelwert : 424 Tage ▪ Range : 20 – 1920 Tage
<p>Ergebnis nach DLI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Komplette Remission : 7 [43,8 %] - Partielle Remission : 2 [12,5 %] - PD : 5 [31,2 %] - Unbestimmt : 2 [12,5 %] 	<p>Progression nach Transplantation²</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progression : 7 [7,8%] - Zeit bis Progression <ul style="list-style-type: none"> ▪ Median : 28 Tage ▪ Mittelwert : 133 Tage ▪ Range : 14 – 602 Tage
<p>Therapieergebnis nach DLI, geordnet nach Diagnosen:</p> <p><i>Komplette Remission:</i> - CML [n = 2] - MCL [n = 2] - AML [n = 2] - transformiertes FL [n = 1]</p> <p><i>Partielle Remission:</i> - AML [n = 1] - MCL [n = 1]</p> <p><i>Progrediente Erkrankung:</i> - ALL [n = 1] - AML [n = 3] - Multiples Myelom [n = 1]</p> <p><i>Unbekannt:</i> - Immunozytom [n = 1] - AML [n = 1]</p>	
<p>¹ Als Rezidiv wurde definiert ein erneutes Auftreten der Grunderkrankung nach unmittelbar vor oder nach Transplantation dokumentierter kompletter Remission</p> <p>² Als Progress wurde definiert eine Progression der Grunderkrankung, nachdem nach der Transplantation keine komplette Remission erreicht wurde.</p>	

3.9 Todesursachen

Im Beobachtungszeitraum sind 58 Patienten [68,2%] verstorben. 26 dieser Patienten [44,8% der Todesfälle] verstarben aufgrund der Wiederkehr oder Progression der malignen Grunderkrankung. 32 Todesfälle [55,2% der Todesfälle] ereigneten sich in einem erkrankungsfreien Intervall [NRM]. Hauptsächlichste Todesursache der NRM waren Infektionen und GvHD. Gesondert hervorgehoben sind Infektionen aufgrund von CMV und Toxoplasmose. Die übrigen Infektionen sind septische Krankheitsverläufe, zum Teil ohne spezifizierten Erreger. Die drei Fälle von GvHD waren zwei Fälle von akuter GvHD des Darmes nach DLI-Applikation und eine chronische pulmonale GvHD. Andere Todesursachen waren seltener und sind in Tabelle 3.17 aufgeführt. In den Fällen von Leberversagen lag keine GvHD vor, die pulmonalen Blutungen ereigneten sich in der Thrombozytopenie.

Tabelle 3.17 Todesursachenstatistik

Verstorben im Beobachtungszeitraum	58 Patienten [68,2 %]
Überlebenszeit der Verstorbenen	
- Median	133 Tage
- Mittelwert	315 Tage
- Range	4 - 2523 Tage
Tod im Relaps der Grunderkrankung	26 [44,8 % der Todesfälle]
NRM	32 [55,2 % der Todesfälle]
Todesursachen bei NRM:	n
Infektion	19
- CMV	3
- Toxoplasmose	3
- Sonstige	13
GvHD	3
- Pulmonal	1 [cGvHD]
- Darm	2 [jeweils aGvHD nach DLI]
Sonstige Todesursachen:	10
- Pulmonale Blutung	2
- Akuter Myokardinfarkt	1
- Suizid	1
- Zweitneoplasie	1
- Leberversagen	2
- BOOP	1
- Leukenzephalopathie	1
- Pankreatitis	1

3.10 Vergleich der beiden Alterskohorten

Die 85 Patienten bzw. 90 Transplantationsfälle, die in dieser Untersuchung betrachtet werden, wurden zu Zwecken der Überlebenszeitanalyse in zwei Altersgruppen aufgeteilt, nämlich bis einschließlich 60 Lebensjahre und über 60 Lebensjahre zum Zeitpunkt der Transplantation. Tabelle 3.18 vergleicht die beiden Alterskohorten und es fallen Unterschiede auf: In der jüngeren Kohorte findet sich eine höhere Anzahl an myeloablativen Konditionierungen, ein höherer Anteil an familiären Transplantationen, eine höhere Rezidivrate und ein niedrigerer Anteil an akuter und chronischer GvHD im Vergleich zur älteren Kohorte. Vergleichbare Daten bestehen dagegen für Todesfälle und NRM. Die Zahlen für den Sorrow-Index sind

ebenfalls vergleichbar. Hier gibt Tabelle 3.2 näheren Aufschluss, da hier die Stratifizierung verändert wurde. So wird deutlich, dass der Anteil hoher Punktwerte bei den jüngeren höher war als bei den älteren Patienten.

Tabelle 3.18 Vergleich der beiden Alterskohorten

	Alter bis 60 Jahre [n = 42]	Alter > 60 Jahre [n = 48]
Konditionierung		
• MAC	25 [59,5%]	17 [35,4%]
• RIC	3 [7,1%]	7 [14,6%]
• NMC	14 [33,4%]	24 [50%]
Sorrör¹	<ul style="list-style-type: none"> • 0 : 8 [19,5%] • 1-2 : 11 [26,8%] • ≥ 3 : 22 [53,7%] 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 : 10 [20,8%] • 1-2 : 15 [31,3%] • ≥ 3 : 23 [47,9%]
MSD-Transplantation	10 [23,8%]	5 [10,4%]
URD-Transplantation	32 [76,2%]	43 [89,6%]
• Voller Match	• 21 [65,6%]	• 28 [65,1%]
• 1 Mismatch	• 6 [18,8%]	• 12 [27,9%]
• 2 Mismatches	• 4 [12,5%]	• 3 [7,0%]
• 3 Mismatches	• 1 [3,1%]	• 0
Rezidive nach Tx	16 [38,1%]	11 [22,9%]
Progress nach Tx	5 [11,9%]	2 [4,2%]
Bestes Therapieergebnis		
• CR	35 [83,3%]	44 [91,6%]
• PR	2 [4,8%]	3 [6,3%]
• PD	4 [9,5%]	1 [2,1%]
• Rezidiv	1 [2,4%]	
aGvHD	n = 11 [26,2%]	n = 19 [39,6%]
• overall Grad 1 bzw. 2	• 4 bzw. 3 [63,6% der aGvHD]	• 4 bzw. 8 [63,2% der aGvHD]
• overall Grad 3 bzw. 4	• 3 bzw. 1 [36,4% der aGvHD]	• 5 bzw. 2 [36,8% der aGvHD]
cGvHD	n = 7 [16,7%]	n = 12 [25%]
• Limited Disease	• 3 [42,9%]	• 8 [66,7%]
• Extensive Disease	• 4 [57,1%]	• 4 [33,3%]
Tod	n = 27 [64,3%]	n = 31 [64,6%]
• davon NRM	• 14 [51,9% der Todesfälle]	• 18 [58,1% der Todesfälle]

¹ Sorrör bei einem Fall in der Spalte „Alter bis 60 Jahre“ nicht bestimmbar

3.11 Gesamtüberleben [overall survival, OS]

Das mediane Überleben der gesamten Gruppe liegt bei 302,5 Tagen [Tabelle 3.19], Abbildung 3.1 zeigt die zugehörige Überlebenskurve nach Kaplan-Meier. Die Patienten bis 60 Lebensjahre tendierten mit 174 Tagen zu einem kürzeren Überleben als die Patienten über 60 Lebensjahre mit 348 Tagen, allerdings ohne statistische Signifikanz [Tabelle 3.19 und Abb. 3.2, $p = 0,58$]. Vergleichbares gilt für die Betrachtung des Überlebens bezüglich des Geschlechtes [Tabelle 3.19 und Abb. 3.3, $p = 0,48$].

Abb. 3.1 Gesamtüberleben aller Patienten

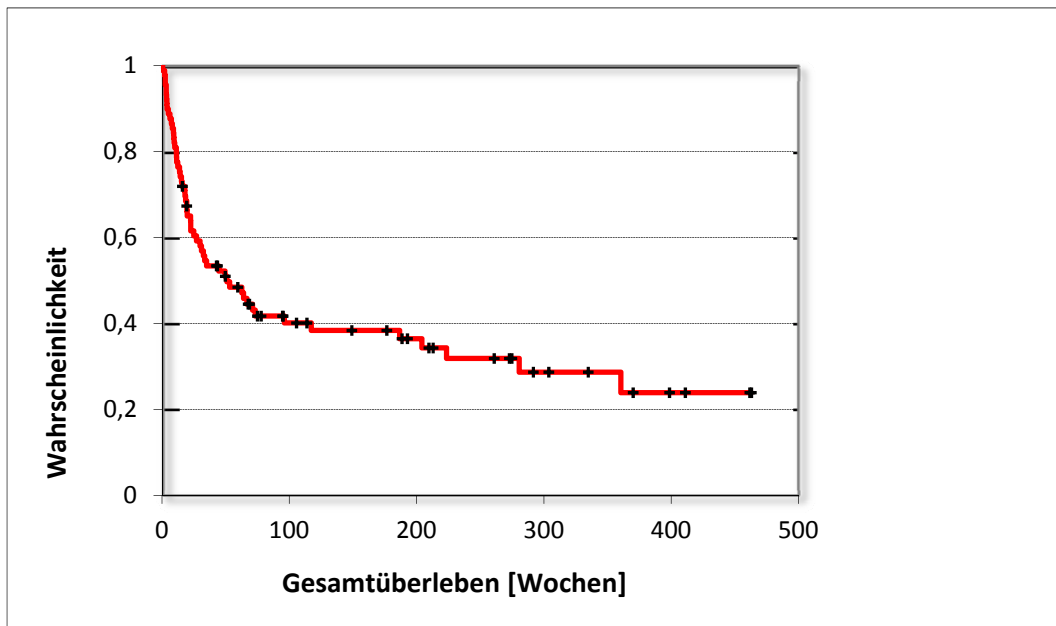


Abb. 3.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter [$p = 0,58$]

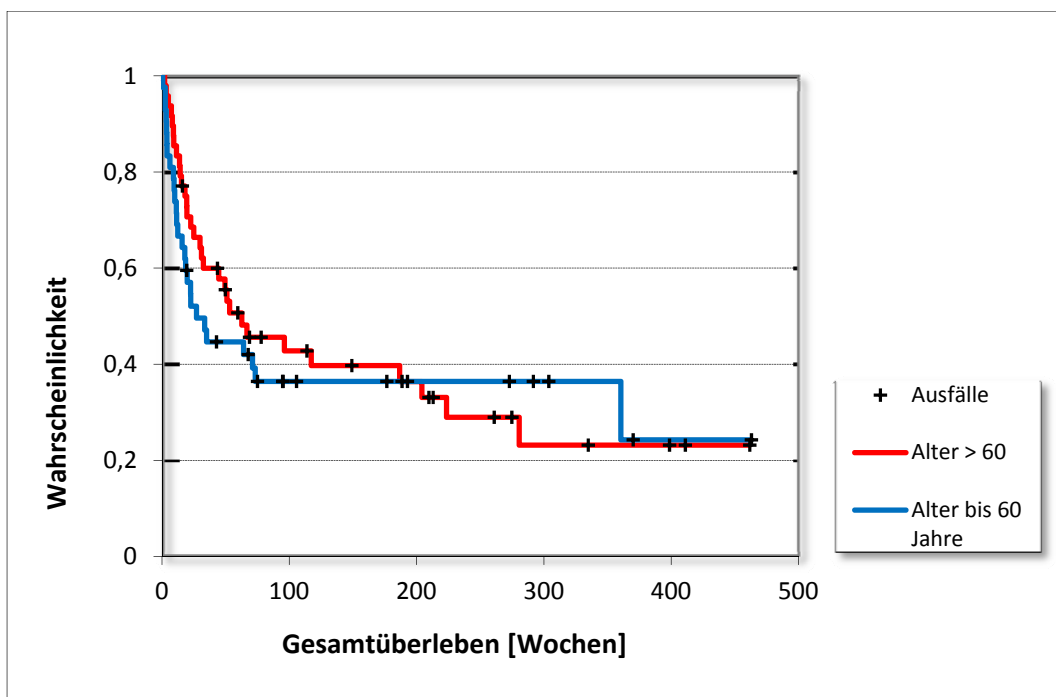
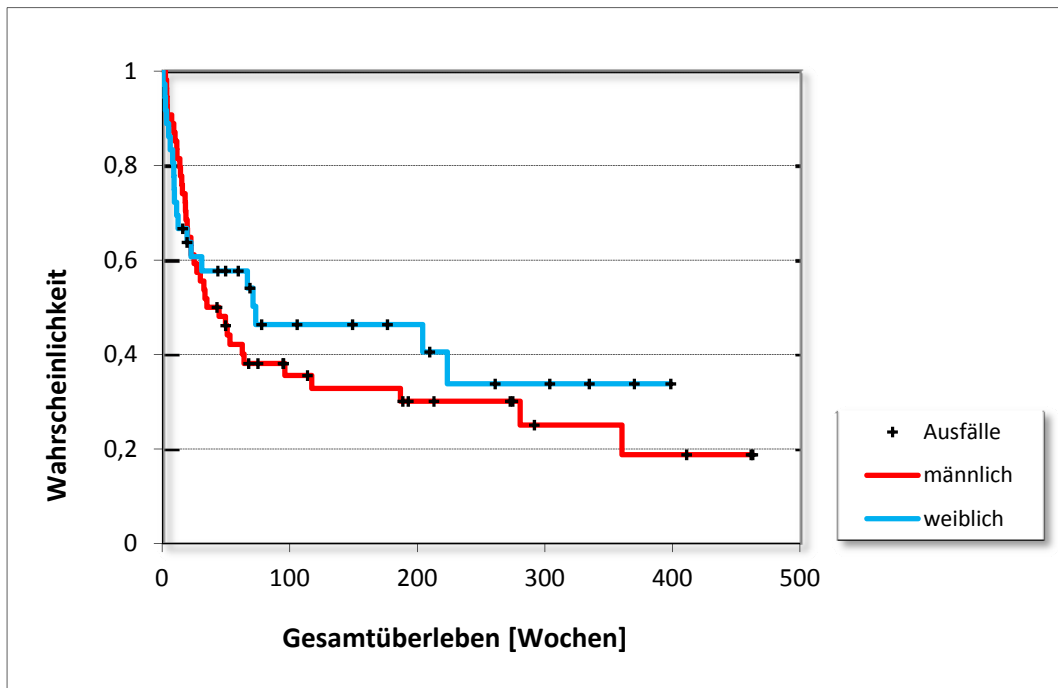
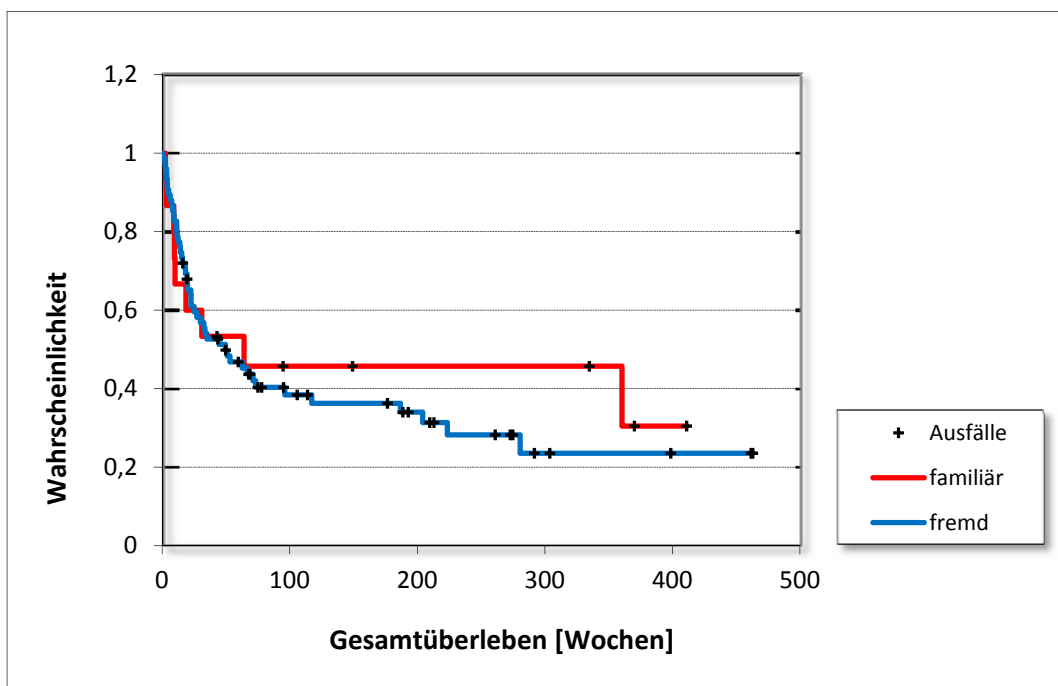


Abb. 3.3 Gesamtüberleben nach Patientengeschlecht [p = 0,48]



Die medianen Überlebenszeiten für fremd- und familiär-allogene Transplantationen waren nicht signifikant verschieden mit 312 bzw. 300 Tagen [Tabelle 3.19 und Abb. 3.4, p = 0,63].

Abb. 3.4 Gesamtüberleben nach Spendertyp [p = 0,63]



Für die Konstellation eines weiblichen Spenders für einen männlichen Empfänger ergab sich eine Tendenz zu einem längeren medianen Überleben mit 360 Tagen im Vergleich zu allen

anderen Konstellationen [Tabelle 3.19 und Abb. 3.5, $p = 0,45$]. Die Transplantation von einem CMV-negativen Spender auf einen CMV-positiven Empfänger ergab insignifikant kürzere mediane Überlebenszeiten [Tabelle 3.19 und Abb. 3.6, $p = 0,20$] als andere Konstellationen.

Tabelle 3.19 Gesamtüberleben [Angabe in Tagen] nach biologischen Charakteristika

Gesamtpopulation [n=90] Für die Berechnung des OS werden die Todesdaten der verstorbenen Patienten und das Datum des letzten Kontaktes [Follow-up] der Überlebenden herangezogen [Zensur]. - Median : 302,5 d - Mittelwert : 715,6 d - Range : 4-3241 d	Weiblicher Empfänger [n=36] - Median : 326,5 d - Mittelwert : 668,1 d - Range : 4-2791 d Männlicher Empfänger [n=54] - Median : 245 d - Mittelwert : 702,8 d - Range : 18-3241 d P-Wert : 0,48	Alter > 60 Jahre [n=48] - Median : 348 d - Mittelwert : 718,5 d - Range : 15-3232 d Alter bis 60 Jahre [n=42] - Median : 174 d - Mittelwert : 712,3 d - Range : 4-3241 d P-Wert : 0,58
Fremd-allogen [n=75] - Median : 312 d - Mittelwert : 694,7 d - Range : 4-3241 d Familiär-allogen [n=15] - Median : 300 d - Mittelwert : 892,1 d - Range : 18-2878 d P-Wert : 0,63	Female to male [n=14] - Median : 360 d - Mittelwert : 704 d - Range : 27-2523 d Andere Konstellationen - Median : 240 d - Mittelwert : 717,7 d - Range : 4-3241 d P-Wert : 0,45	CMV neg auf pos [n=14] - Median : 192,5 d - Mittelwert : 657,4 d - Range : 18-2791 d Andere Konstellationen - Median : 308,5 d - Mittelwert : 726,3 d - Range : 4-3241 d P-Wert : 0,20

Abb. 3.5 Gesamtüberleben nach Geschlechterkonstellation [$p = 0,45$]

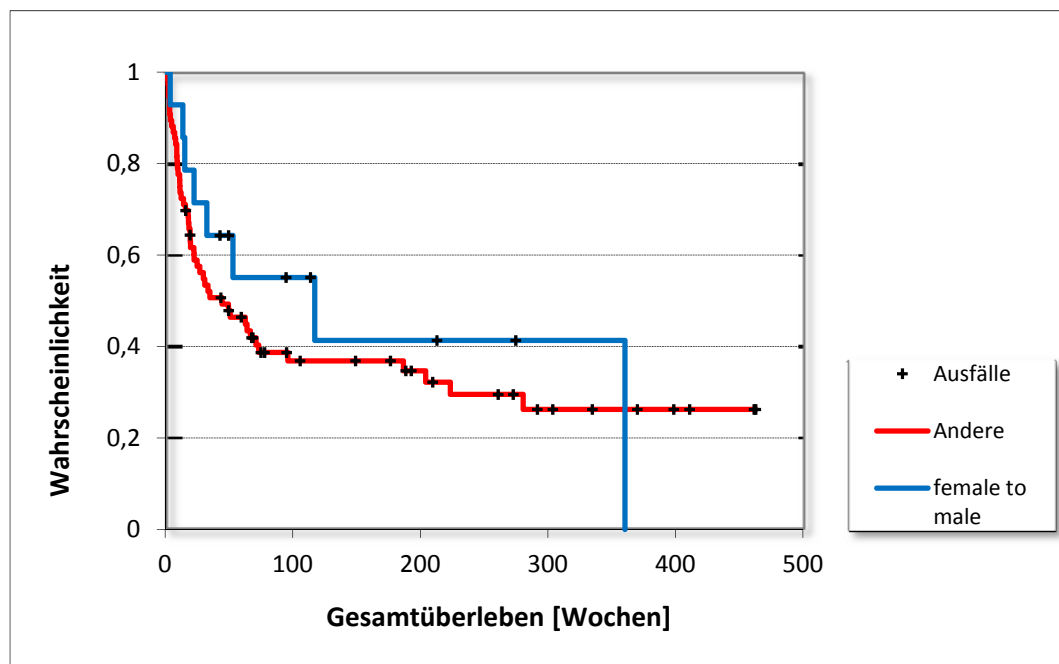
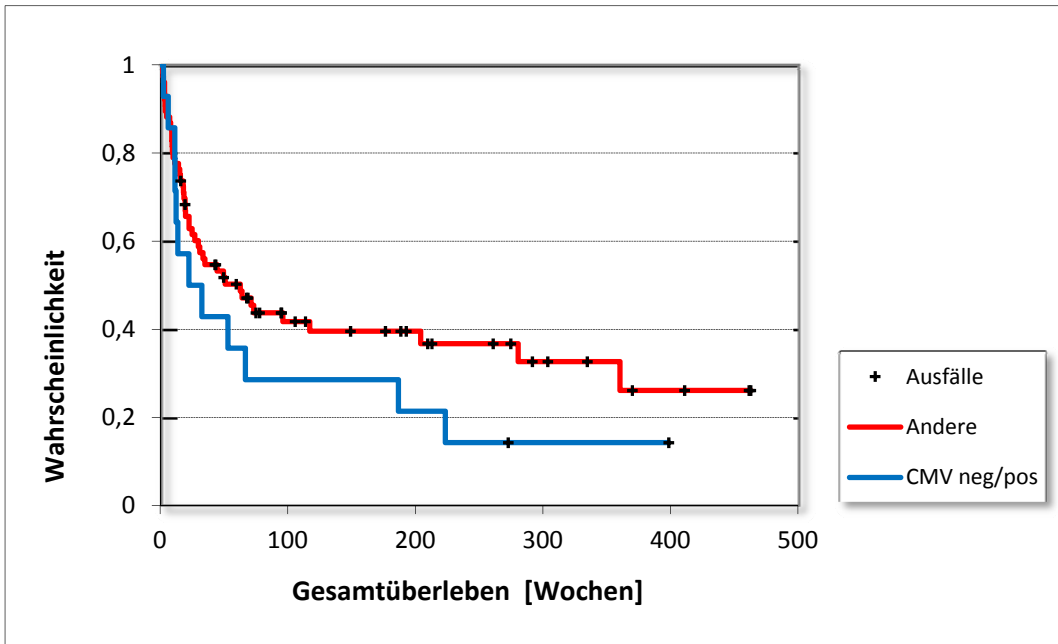


Abb. 3.6 Gesamtüberleben nach CMV-Konstellation [p = 0,20]

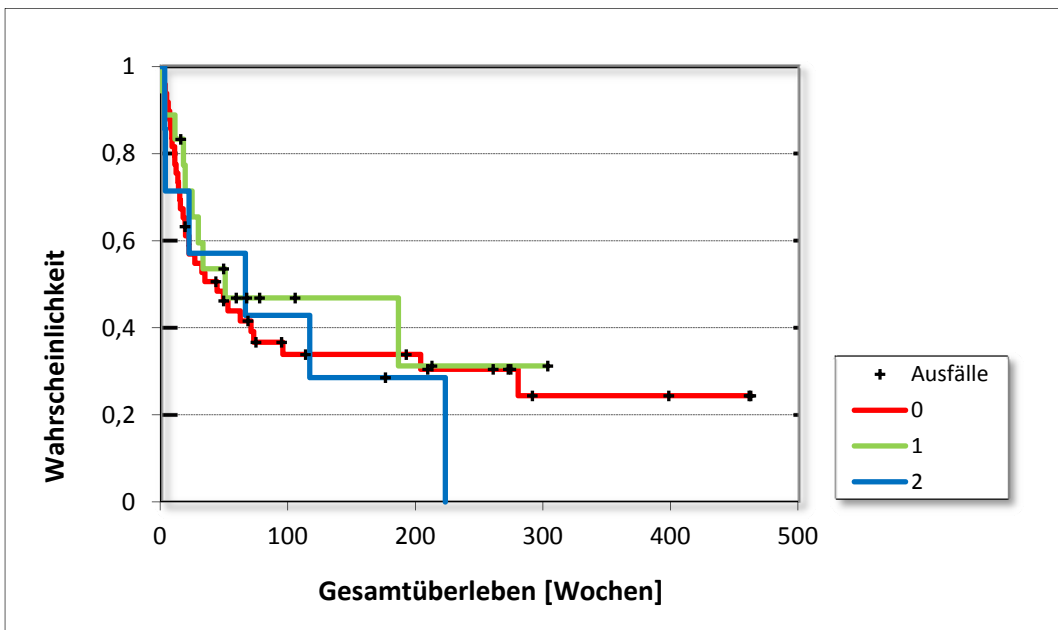


Für eine volle HLA-Übereinstimmung bei fremd-allogenen Transplantationen ergab sich ein medianes Überleben von 217 Tagen. Das Überleben bei schlechterer Übereinstimmung war länger, allerdings nicht statistisch signifikant [Abb. 3.7, Tabelle 3.20, p = 0,75].

Tabelle 3.20 Gesamtüberleben nach HLA-Matching bei URD [p = 0,75]

10/10 [n=49]	9/10 [n=18]	8/10 [n=7]	7/10 [n=1]
- Median : 217 d	- Median : 353 d	- Median : 313 d	OFS: 1320 d
- Mittelwert : 615 d	- Mittelwert : 533 d	- Mittelwert : 456 d	
- Range : 18 – 3241 d	- Range : 4 - 2127 d	- Range : 25 -1236d	

Abb. 3.7 Gesamtüberleben nach Zahl der HLA-Mismatches bei URD-Transplantationen [p = 0,75]



Betrachtet man das mediane Überleben geordnet nach Diagnosen [Tabelle 3.21], dann ist dieses am kürzesten bei den sonstigen Diagnosen, gefolgt von der Akuten Lymphatischen Leukämie und der Akuten Myeloischen Leukämie. Es bleibt zu berücksichtigen, dass die Fallzahlen zwischen den einzelnen Diagnosegruppen stark variieren.

Tabelle 3.21 Gesamtüberleben, geordnet nach Diagnosen

AML [n=43] - Median : 235 d - Mittelwert : 546,4 d - Range : 4-2576 d	ALL [n=3] - Median : 158 d - Mittelwert : 342,7 d - Range : 130-740 d	CML [n=4] - Median : 1481,5 d - Mittelwert : 1557,5 d - Range : 35-3232 d
Multipl. Myelom [n=10] - Median : 441 d - Mittelwert : 718,6 d - Range : 63-2127 d	Aggressive NHL [n=8] - Median : 1278 d - Mittelwert : 1206 d - Range : 15-2878 d	T-NHL [n=3] - Median : 417 d - Mittelwert : 368 d - Range : 24-663 d
MDS [n=9] - Median : 357 d - Mittelwert : 1237,2 d - Range : 24-3241 d	Indolente NHL [n=6] - Median : 342 d - Mittelwert : 732,7 d - Range : 107-1924 d	Sonstige [n=4] - Median : 46,5 d - Mittelwert : 142,25 d - Range : 27-449 d

Bei der Analyse der Komorbidität wurde zunächst der Stratifizierung nach Sorror et al gefolgt [148], wobei tendentiell bei steigendem Punktwert eine Abnahme der Überlebenszeit zu verzeichnen war, besonders in der Hochrisikogruppe ab 3 Punkten [Tabelle 3.22, obere Zeile und Abb. 3.8, p = 0,1]. Alternativ dazu wurde die Stratifizierung verändert, um höhere Score-Werte besser abzubilden [Tabelle 3.22, untere Zeile]. Hier zeigt sich, dass das mediane Überleben mit steigender Punktezahl signifikant abnimmt [Abb. 3.9, p = 0,02].

Tabelle 3.22 OS nach Komorbidität, obere Zeile nach [148], untere Zeile mit alternativer Einteilung

Sorror – Score: 0 - Median : 411 d - Mittelwert : 757 d - Range : 4 – 3241 d	Sorror – Score: 1-2 - Median : 444 d - Mittelwert : 906 d - Range : 63 - 3232 d	Sorror – Score: ≥ 3 - Median : 175 d - Mittelwert : 504 d - Range : 24 – 2791 d
Sorror – Score: 0-2 - Median : 444 d - Mittelwert : 845 d - Range : 4 – 3232 d	Sorror - Score: 3-5 - Median : 288 d - Mittelwert : 739 d - Range : 18 – 3101 d	Sorror - Score: 6-9 - Median : 136 d - Mittelwert : 332 d - Range : 24 – 2523 d

Abb. 3.8 Gesamtüberleben nach HCT-CI [p = 0,1]

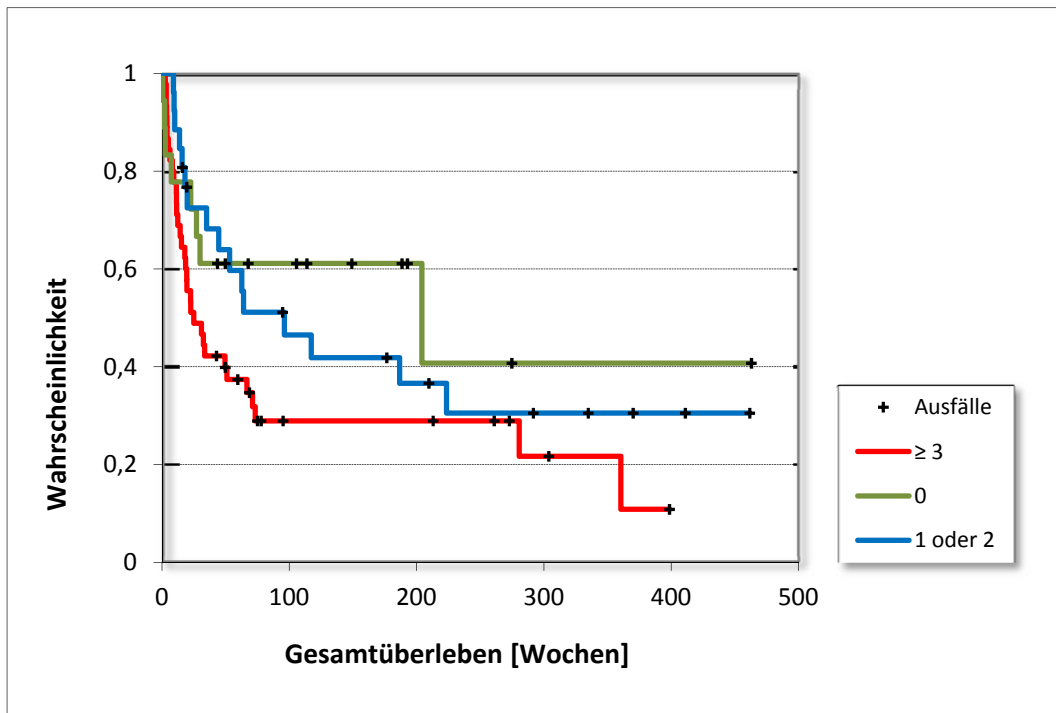


Abb. 3.9 Gesamtüberleben nach alternativer Sorrow-Gruppierung [p = 0,02]

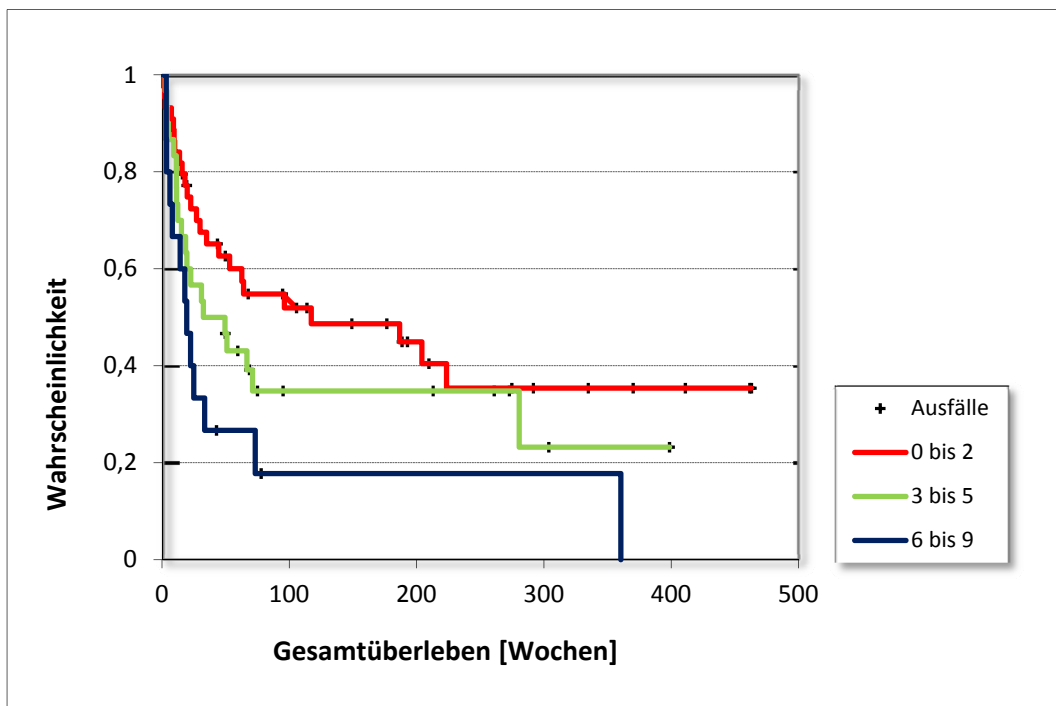
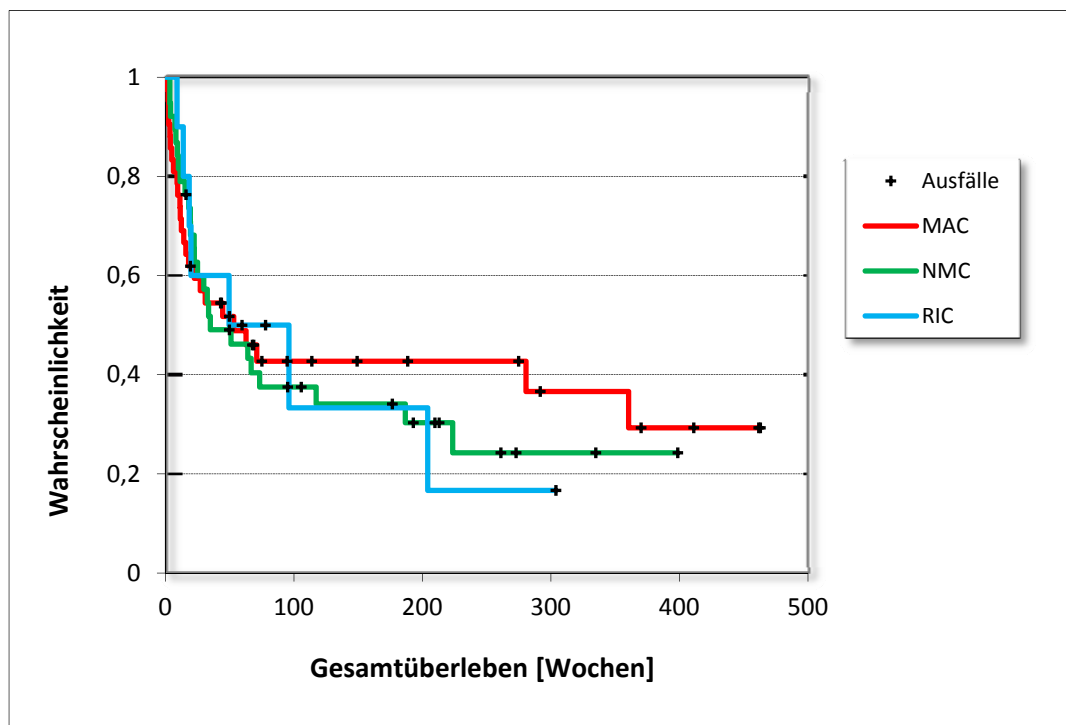


Tabelle 3.23 und Abbildung 3.10 zeigen die medianen Überlebenszeiten für verschiedene Konditionierungsintensitäten. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden [p = 0,92].

Tabelle 3.23 Gesamtüberleben nach Konditionierungsstrategie [p = 0,92]

MAC [n=42]	NMC [n=38]	RIC [n=10]
- Median : 259 d	- Median : 240 d	- Median : 382 d
- Mittelwert : 683 d	- Mittelwert : 634 d	- Mittelwert : 597 d
- Range : 4 - 2042 d	- Range : 24 - 2791 d	- Range : 63 - 2127 d

Abb. 3.10 Gesamtüberleben nach Konditionierung [p = 0,92]



Betrachtet man das Gesamtüberleben geordnet nach dem Auftreten einer akuten GvHD nach der Transplantation [n = 25], dann stellt sich in Abbildung 3.11 langfristig ein schlechteres Überleben für Patienten mit aGvHD dar, allerdings mit fehlender statistischer Signifikanz [p = 0,80]. Betrachtet man ausschließlich die Fälle der akuten GvHD nach der Transplantation und trennt nach dem Schweregrad, dann überleben die höhergradigen Fälle [Grad 3 und 4] hoch-signifikant kürzer als die leichtgradigen Verläufe [Grad 1 und 2] [Abb. 3.12, p = 0,006]. Abbildung 3.13 zeigt den Vergleich zwischen den Patienten ohne akute GvHD und den beiden Schweregradgruppen. Die Signifikanz wird hier knapp verfehlt. Die Tabellen 3.24 und 3.25 zeigen das Therapieergebnis der 25 Patienten, die nach der Transplantation eine akute GvHD durchlitten. Deutlich wird, dass keiner mit höhergradiger aGvHD überlebte, die Todesursache lag zu 66,6% im Bereich der NRM. 37,5% der Patienten mit leichtgradiger aGvHD nach der Transplantation überlebten, die hauptsächliche Todesursache in dieser Gruppe war zu 70% die Grunderkrankung und zu 30% eine Ursache aus dem Bereich NRM.

Abb. 3.11 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer akuten GvHD [p = 0,80]

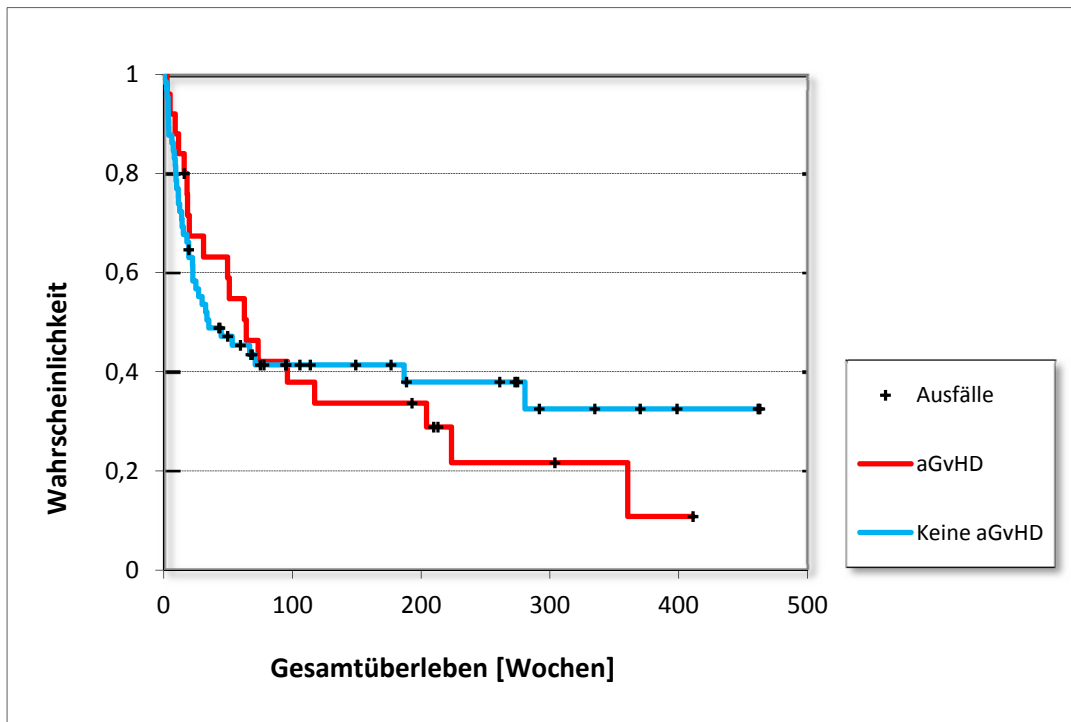


Abb. 3.12 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Schweregrad einer akuten GvHD [p = 0,006]

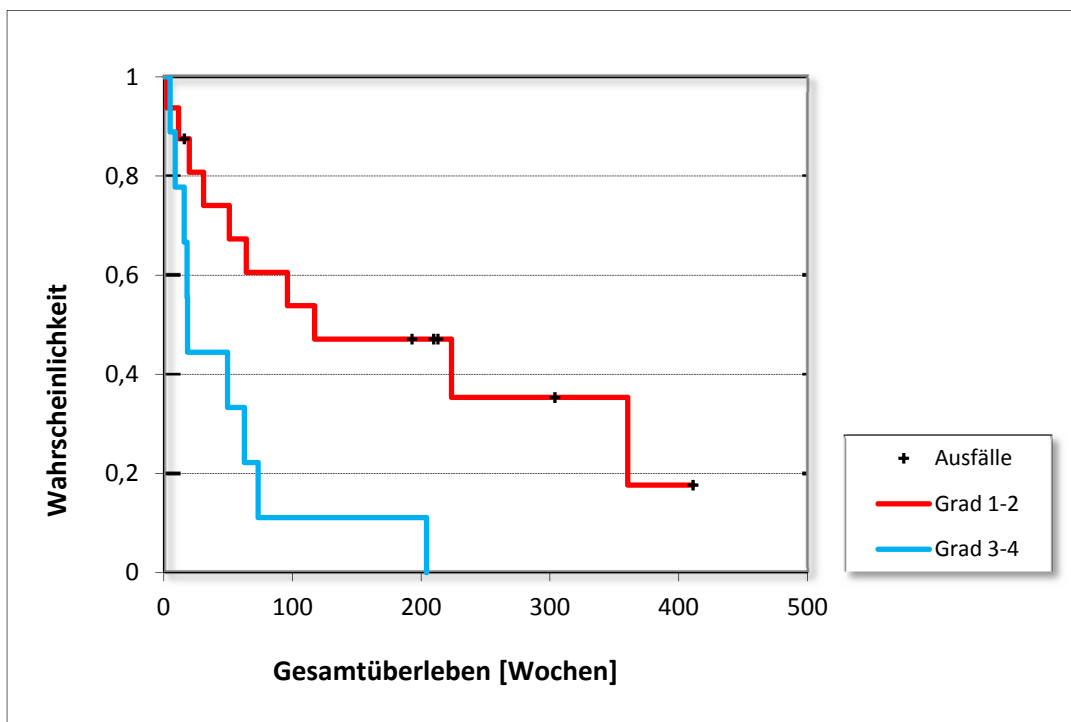


Abb 3.13 Gesamtüberleben nach Auftreten einer aGvHD und Schweregrad [p = 0,096]

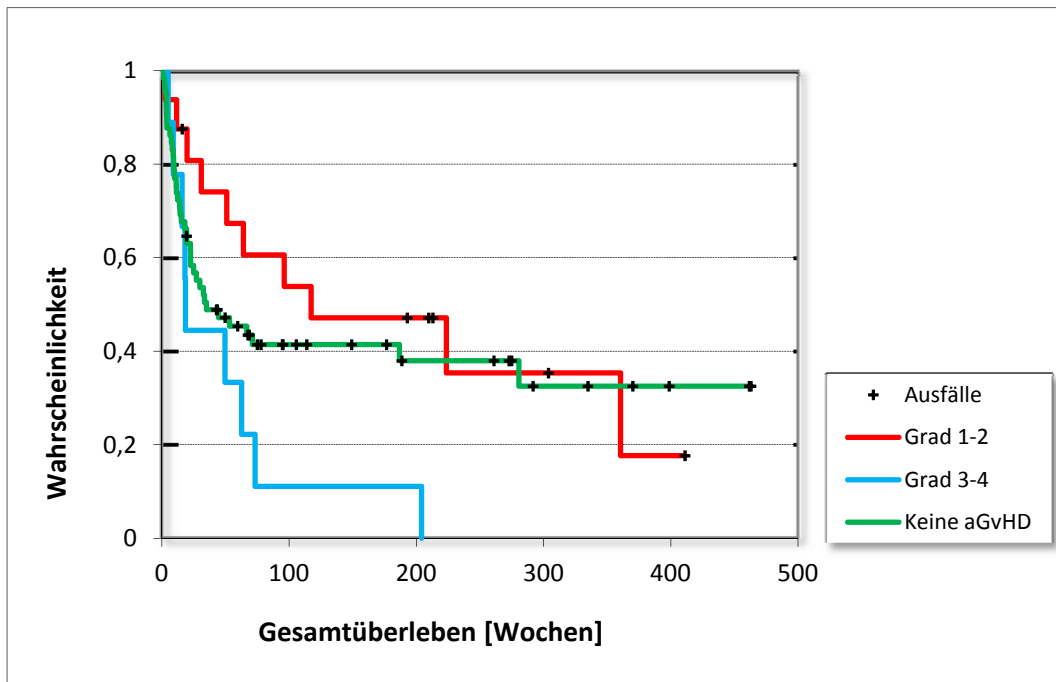


Tabelle 3.24 Therapieergebnis der Fälle mit aGvHD Grad 1 und 2 [n = 16]

n	Diagnose	Todesursache		Überlebend in Remission
		Grunderkrankung	NRM	
5	AML	1	1 ¹	3
2	Aggressive NHL	1	0	1
6	Indolente NHL	2	2 ^{1,2}	2
2	MDS	2	0	0
1	Sonstige	1	0	0

¹ Sepsis, ² chronische pulmonale GvHD

Tab. 3.25 Therapieergebnis der Fälle mit aGvHD Grad 3 und 4 [n = 9]

n	Diagnose	Todesursache		Überlebend in Remission
		Grunderkrankung	NRM	
4	AML	1	3 ^{1,2,2}	0
1	ALL	1	0	0
3	Indolente NHL	1	2 ^{3,4}	0
1	CML	0	1 ¹	0

¹ Sepsis, ² Leberversagen, ³ Suizid, ⁴ Toxoplasmose

Patienten, die eine chronische GvHD durchlebten, zeigten ein signifikant besseres Überleben als Patienten ohne cGvHD [Abb. 3.14, $p = 0,000024$]. Abbildung 3.15 zeigt das Gesamtüberleben bezüglich des Auftretens einer chronischen GvHD und deren Schweregrad. Die Kurven unterscheiden sich hoch-signifikant [$p = 0,00014$].

Abb. 3.14 Gesamtüberleben nach Auftreten einer chronischen GvHD [$p = 0,000024$]

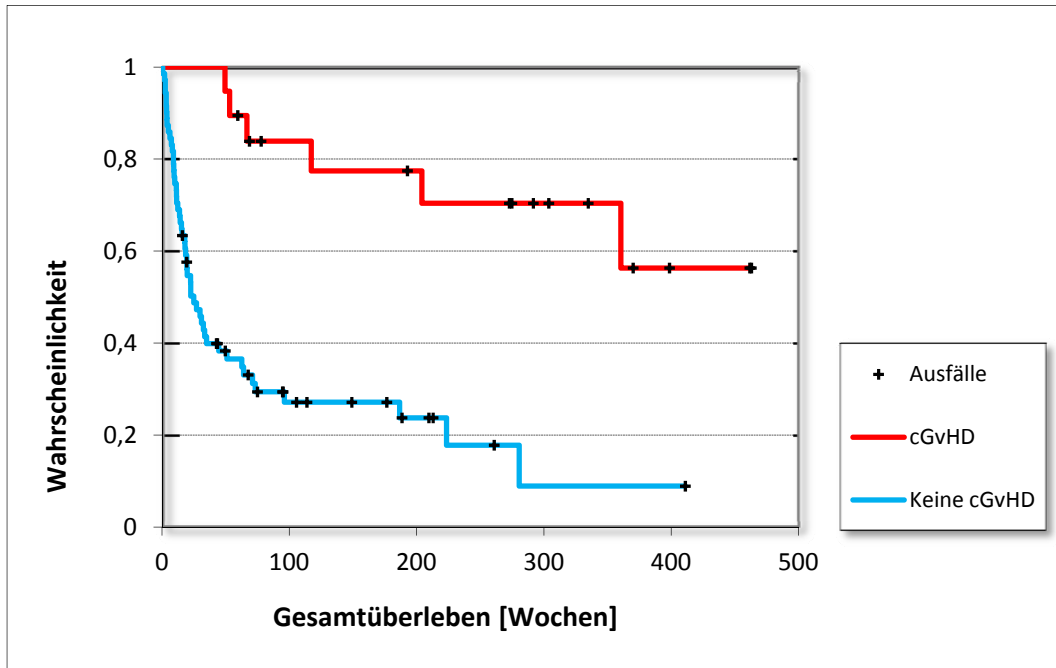


Abb. 3.15 Gesamtüberleben nach Schwere der chronischen GvHD [$p = 0,00014$]

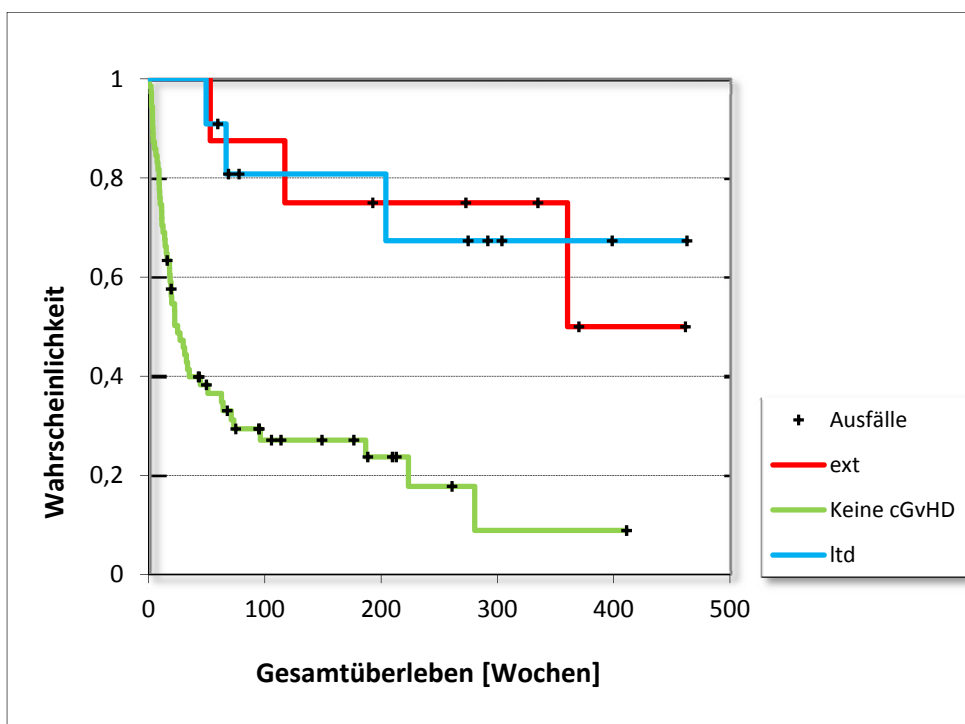


Tabelle 3.26 zeigt das Therapieergebnis der Fälle mit chronischer GvHD. In 68,4% dieser Fälle überlebten die Patienten in Remission, die Todesursachen der übrigen Fälle liegen überwiegend im Bereich der NRM, allerdings nur in einem Fall bei der cGvHD.

Tab. 3.26 Therapieergebnis der Fälle mit cGvHD [n = 19]

n	Diagnose	Todesursache		Überlebend in Remission
		Grunderkrankung	NRM	
3	CML	0	1 ¹	2
3	MDS	1	0	2
7	AML	0	2 ^{2,3}	5
1	Aggressive NHL	0	0	1
4	Indolente NHL	1	1 ⁴	2
1	T-NHL	0	0	1

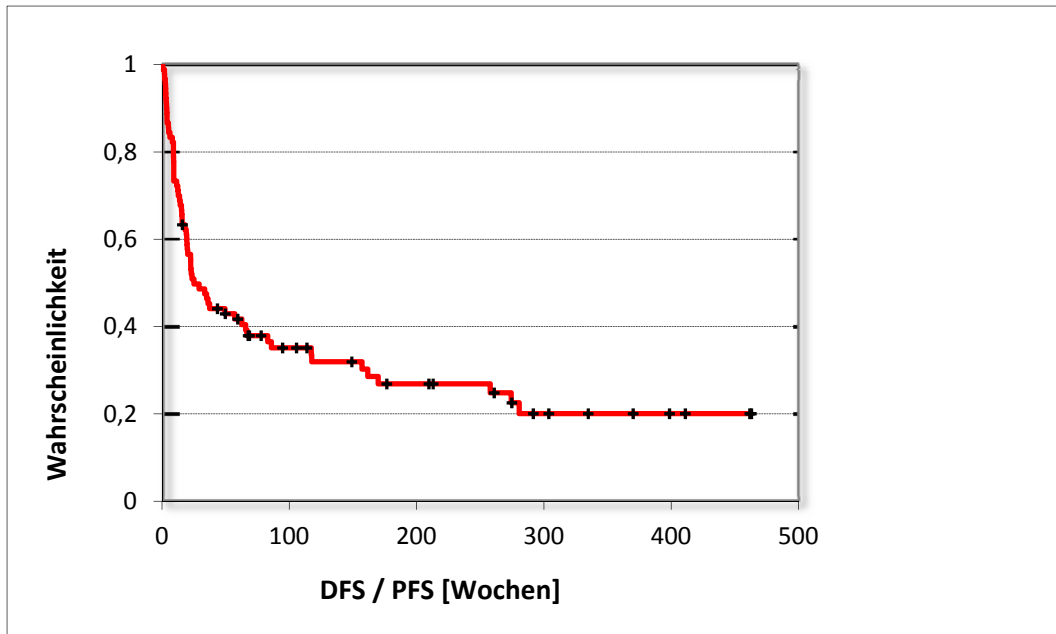
¹ Myokardinfarkt, ² Leberversagen, ³ Toxoplasmose, ⁴ pulmonale cGvHD

3.12 Erkrankungsfreies / progressionsfreies Überleben [DFS / PFS]

Insgesamt erreichten die Patienten in 79 [87,8%] Fällen eine komplette Remission der Grunderkrankung als erstes Therapieergebnis nach der Transplantation, in 11 Fällen [12,2%] konnte dies nicht erreicht werden. Hierzu gehört ein Patient, der in kompletter Remission in die Konditionierung gegangen war und unmittelbar nach der Transplantation ein Rezidiv erlitt. In jeweils 5 Fällen [jeweils 5,6%] konnte eine partielle Remission bzw. eine progrediente Grunderkrankung als erstes Therapieergebnis festgestellt werden. In 7 von diesen 10 Fällen [7,8%] wurde im Verlauf eine Progression festgestellt, in 3 von diesen 10 Fällen [3,3%] blieb die Grunderkrankung im weiteren Verlauf stabil. In 30% aller Transplantationen [27 Fälle] ergab sich im Verlauf nach der Transplantation ein Rezidiv der Grunderkrankung. In den folgenden Ausführungen werden die Daten für das krankheitsfreie Überleben [DFS] und das progressionsfreie Überleben [PFS] zusammengefasst. Für das DFS wird der Zeitraum zwischen der Transplantation und der Diagnosestellung des Rezidivs [Ereignis] bzw. des letzten Nachsorgetermins bei Erkrankungsfreiheit [Zensur] bzw. des Todestages in erkrankungsfreiem Zustand [Ereignis] herangezogen. Für das PFS wird der Zeitraum zwischen der Transplantation und der Diagnosestellung der Krankheitsprogression [Ereignis]

bzw. des letzten Nachsorgetermins bei Progressionsfreiheit [Zensur] bzw. des Todestages in progressionsfreiem Zustand [Ereignis] herangezogen. Für das DFS werden 80 Fälle herangezogen, da der einzelne Patient mit Rezidiv unmittelbar nach der Transplantation bis dahin in kompletter Remission angenommen wurde, für das PFS 10 Fälle. Abb. 3.16 zeigt das DFS / PFS in Form einer Überlebenskurve nach Kaplan-Meier.

Abb. 3.16 DFS / PFS des Gesamtkollektivs



In Tabelle 3.27 sind die Zeiten für das krankheitsfreie [DFS] und das progressionsfreie [PFS] Überleben in Abhängigkeit von den biologischen Charakteristika dargestellt. Das DFS / PFS lag im Median für die gesamte Gruppe bei 170,5 Tagen, zeigte für männliche [163 Tage] einen Trend zu niedrigeren Werten als für weibliche Patienten [284 Tage] [Abb. 3.18, $p = 0,20$] und war für Patienten bis 60 Lebensjahre [150 Tage] geringer als für ältere Patienten [326 Tage] [Abb. 3.17, $p = 0,08$]. Für die fremd-allogen transplantierten Patienten war das DFS / PFS statistisch insignifikant länger als für die familiär transplantierten [Abb. 3.19, $p = 0,80$], ebenso für männliche Patienten, die von weiblichen Spendern transplantiert wurden [Abb. 3.20, $p = 0,39$]. Die Konstellation CMV-negativer Spender auf CMV-positiven Empfänger zeigte ein ähnliches DFS / PFS wie andere Konstellationen ohne einen statistisch signifikanten Unterschied [Abb. 3.21, $p = 0,27$].

Tabelle 3.27 DFS / PFS [Angabe in Tagen] nach biologischen Charakteristika

<p>Gesamtpopulation [n=90]</p> <p>Für das erkrankungs- bzw. progressionsfreie Überleben [DFS/PFS] werden die Rezidiv-/Progressionsdaten der Patienten bzw. die Todesdaten/letztes Follow-up der erkrankungs-/progressionsfreien Patienten herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 170,5 d - Mittelwert : 603,7 d - Range : 4 – 3241 d 	<p>Weiblicher Empfänger [n=36]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 284 d - Mittelwert : 631 d - Range : 4 – 2791 d <p>Männlicher Empfänger [n=54]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 163 d - Mittelwert : 587 d - Range : 14 – 3241 d <p>P-Wert : 0,20</p>	<p>Alter > 60 Jahre [n=48]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 326 d - Mittelwert : 680 d - Range : 15–3232 d <p>Alter bis 60 Jahre [n=42]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 150 d - Mittelwert : 519 d - Range : 4- 3241 d <p>P-Wert : 0,08</p>
<p>Fremd-allogen [n=75]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 165 d - Mittelwert : 632 d - Range : 4 – 3241 d <p>Familiär-allogen [n=15]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 142 d - Mittelwert : 805 d - Range : 14 – 2878 d <p>P-Wert : 0,80</p>	<p>Female to male [n=14]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 262 d - Mittelwert : 631 d - Range : 27 – 1924 d <p>Andere Konstellationen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 176 d - Mittelwert : 607 d - Range : 4 – 3241 d <p>P-Wert : 0,39</p>	<p>CMV neg auf pos [n=14]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 159 d - Mittelwert : 590 d - Range : 14 – 2791 d <p>Andere Konstellationen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 163 d - Mittelwert : 602 d - Range : 4 – 3241 d <p>P-Wert : 0,27</p>

Abb. 3.17 DFS / PFS in Abhängigkeit vom Patientenalter [p = 0,08]

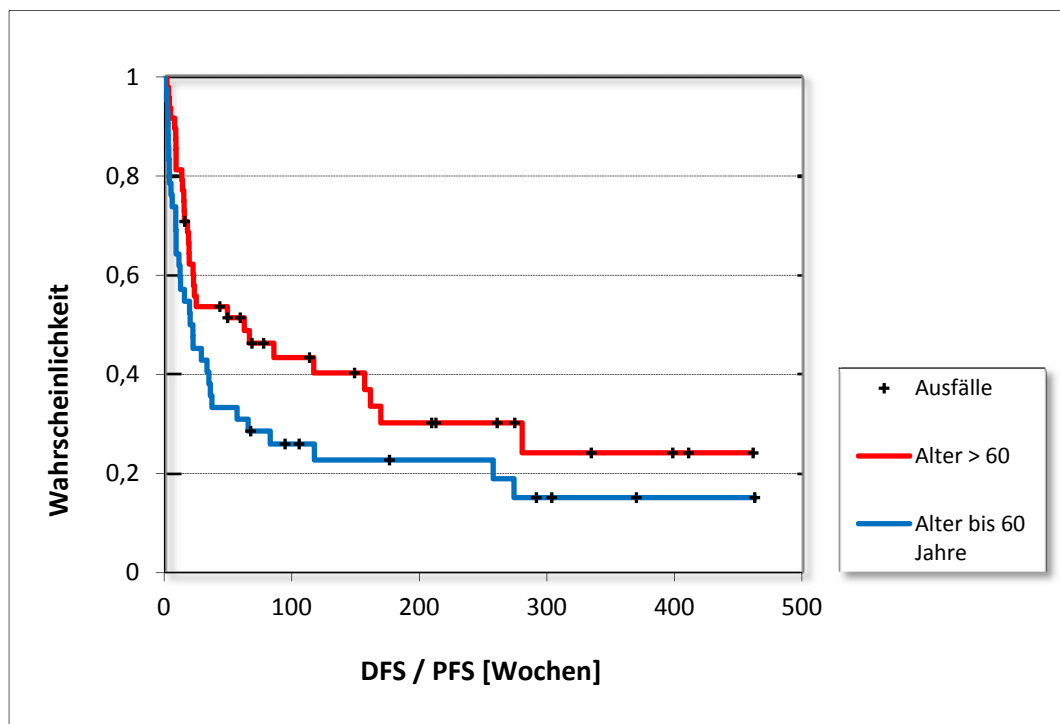


Abb. 3.18 DFS / PFS in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten [p = 0,20]

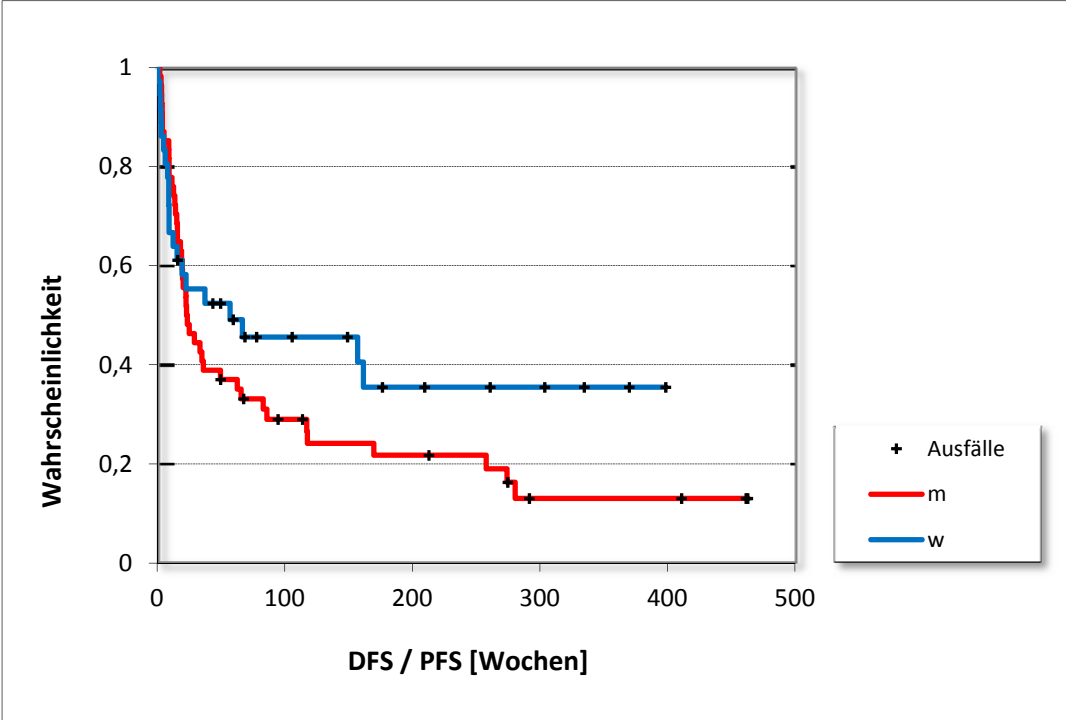


Abb. 3.19 DFS / PFS in Abhängigkeit vom Spendertyp [p = 0,80]

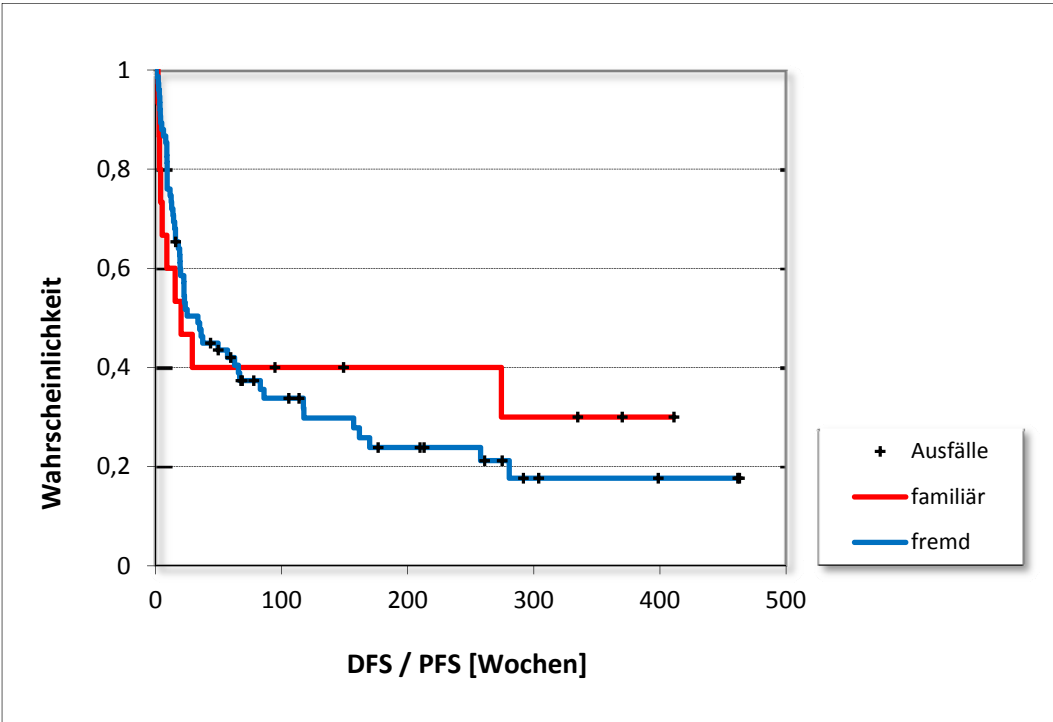


Abb. 3.20 DFS / PFS in Abhängigkeit von der Geschlechterkonstellation [$p = 0,39$]

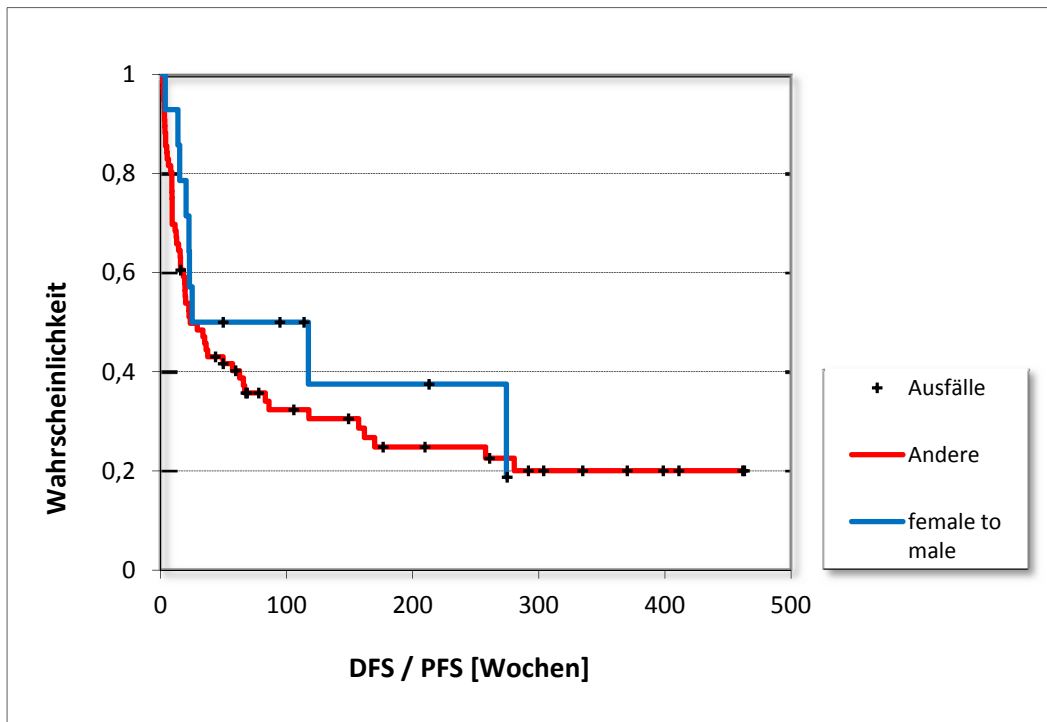


Abb. 3.21 DFS / PFS in Abhängigkeit vom CMV-Status [$p = 0,27$]

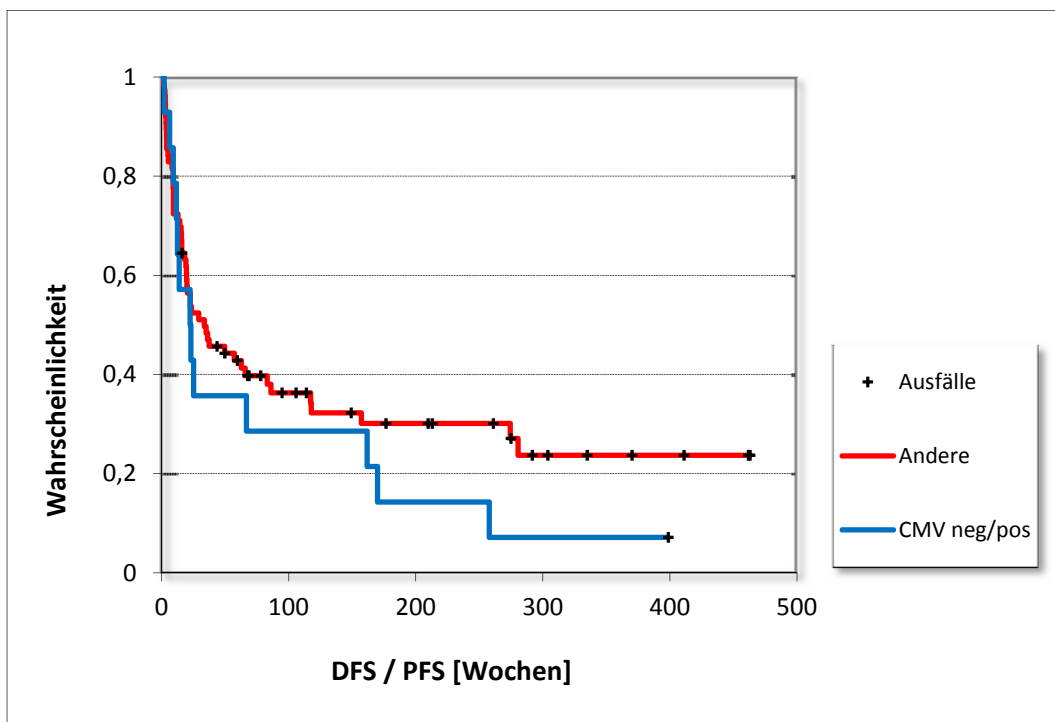
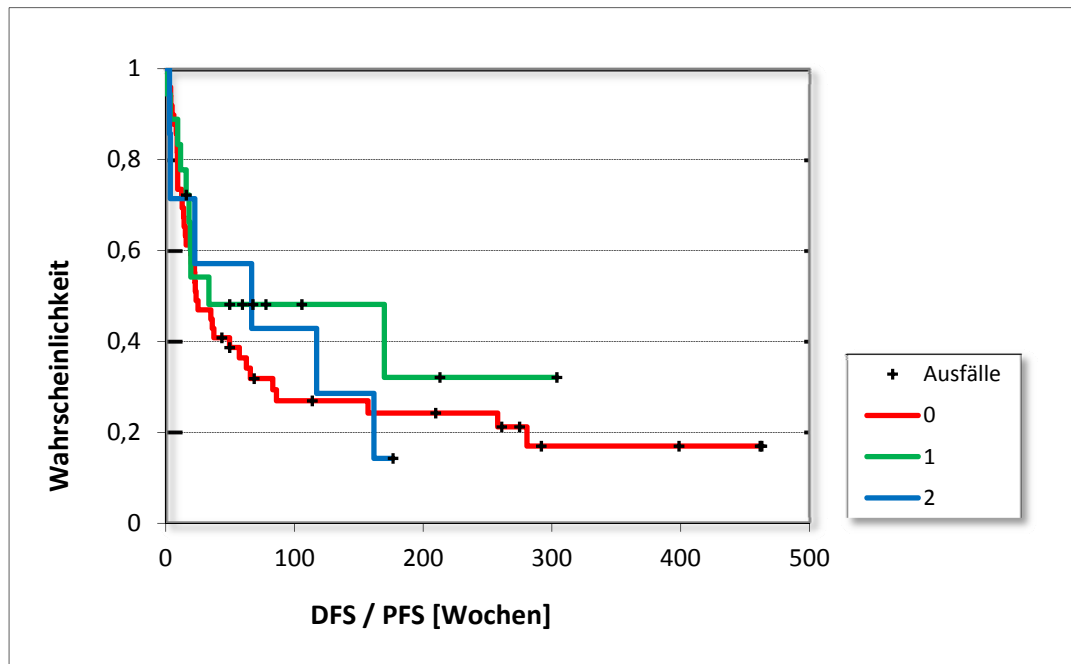


Tabelle 3.28 schlüsselt das DFS / PFS bei Fremdspendertransplantationen in Abhängigkeit vom HLA-Matching auf. Die Zeiten zeigen bei einem vollen Match einen Trend zu geringeren Werten als bei Spender-Empfänger-Kombinationen mit weniger Übereinstimmung [Abb. 3.22, $p = 0,66$].

Tab. 3.28 DFS / PFS in Abhängigkeit vom HLA-Matching bei URD [p = 0,66]

10/10 [n=49]	9/10 [n=18]	8/10 [n=7]	7/10 [n=1]
- Median : 165 d	- Median : 292 d	- Median : 467 d	DFS: 824 d
- Mittelwert : 596 d	- Mittelwert : 498 d	- Mittelwert : 551 d	
- Range : 15 - 3241 d	- Range : 4 - 2127 d	- Range : 21 - 1236 d	

Abb. 3.22 DFS / PFS nach Zahl der HLA-Mismatches bei URD-Transplantationen [p = 0,66]



Schlüsselt man das erkrankungsfreie Überleben nach Diagnosen auf [Tabelle 3.29], dann erzielten die unter sonstige Diagnosen zusammengefassten Fälle die kürzesten Zeiten, gefolgt vom MDS und den Akuten Leukämien. Das längste DFS / PFS wurde für die CML erreicht.

Tabelle 3.29 Erkrankungs-/progressionsfreies Überleben nach Diagnosen

<p>AML [n=43]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 158 d - Mittelwert : 377 d - Range : 4 - 2344 d 	<p>ALL [n=3]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 158 d - Mittelwert : 312 d - Range : 37 - 740 d 	<p>CML [n=4]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 1384 d - Mittelwert : 1509 d - Range : 35 - 3232 d
<p>Multiples Myelom [n=10]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 602 d - Mittelwert : 692 d - Range : 63 - 2127 d 	<p>Aggressive NHL [n=8]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 1030 d - Mittelwert : 1125 d - Range : 15 - 2878 d 	<p>T-NHL [n=3]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 417 d - Mittelwert : 367 d - Range : 20 - 663 d
<p>MDS [n=9]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 134 d - Mittelwert : 1139 d - Range : 24 - 3241 d 	<p>Indolente NHL [n=6]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 342 d - Mittelwert : 712 d - Range : 65 - 1924 d 	<p>Sonstige [n=4]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median : 46 d - Mittelwert : 79 d - Range : 21-204 d

In der klassischen Stratifizierung nach Sorrow [148] konnte bei den behandelten Patienten mit steigendem Sorrow-Punktwert ein statistisch knapp insignifikantes verkürztes DFS / PFS gezeigt werden [Tabelle 3.30 und Abb. 3.23, $p = 0,08$]. Wird in einer alternativen Einteilung eine etwas andere Stratifizierung vorgenommen, dann wird das DFS / PFS bei steigenden Punktwerten signifikant verringert [Tabelle 3.31 und Abb. 3.24].

Tabelle 3.30 DFS / PFS nach Komorbidität, vorbeschriebene Stratifizierung [148] [$p = 0,08$]

Sorrow-Gruppe : Score 0	Sorrow-Gruppe : Score 1-2	Sorrow-Gruppe : Score ≥ 3
- Median : 327 d	- Median : 342 d	- Median : 137 d
- Mittelwert : 633 d	- Mittelwert : 854 d	- Mittelwert : 460 d
- Range : 4 – 3241 d	- Range : 28 - 3232 d	- Range : 18 – 2791 d

Tabelle 3.31 DFS / PFS nach Komorbidität, alternative Stratifizierung [$p = 0,013$]

Sorrow-Gruppe : 0-2 Punkte	Sorrow-Gruppe : 3-5 Punkte	Sorrow-Gruppe : 6-9 Punkte
- Median : 394 d	- Median : 160 d	- Median : 111 d
- Mittelwert : 810 d	- Mittelwert : 560 d	- Mittelwert : 258 d
- Range : 4 - 3241 d	- Range : 18 - 2791 d	- Range : 20 - 1920 d

Abb. 3.23 DFS / PFS in Abhängigkeit von der Komorbidität [vorbeschriebene Einteilung] [$p = 0,08$]

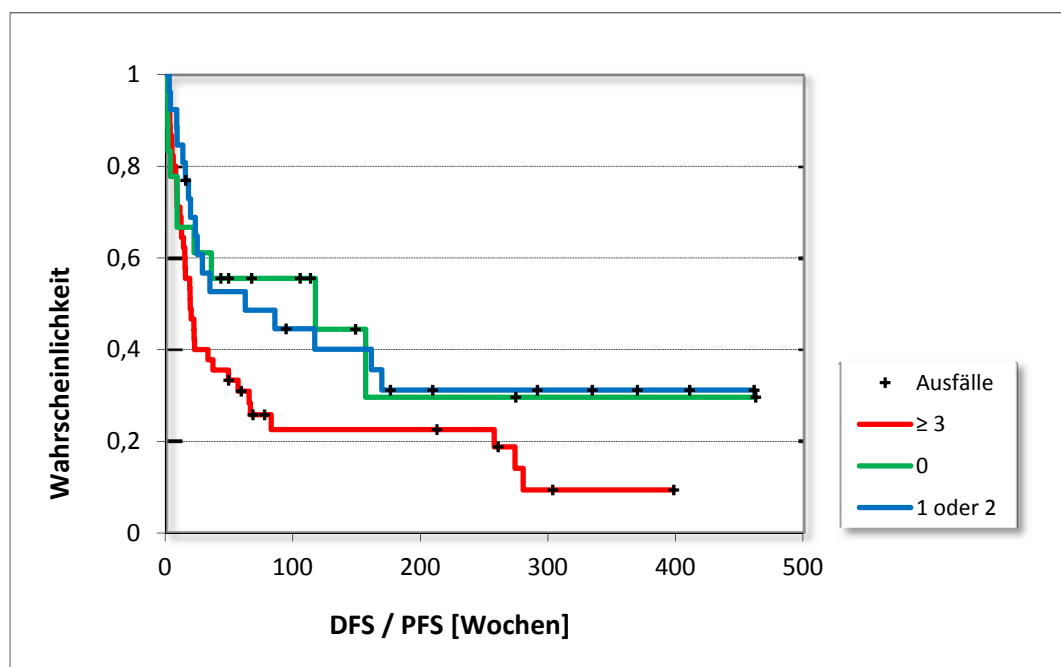
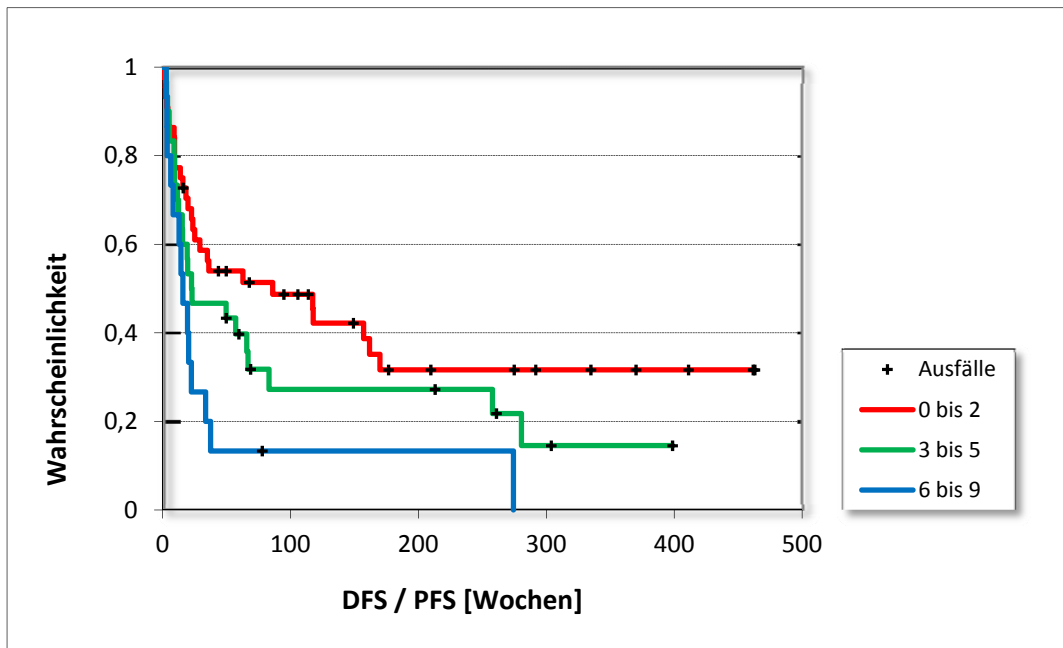


Abb. 3.24 DFS / PFS in Abhängigkeit von der Komorbidität [modifizierte Einteilung] [p = 0,013]

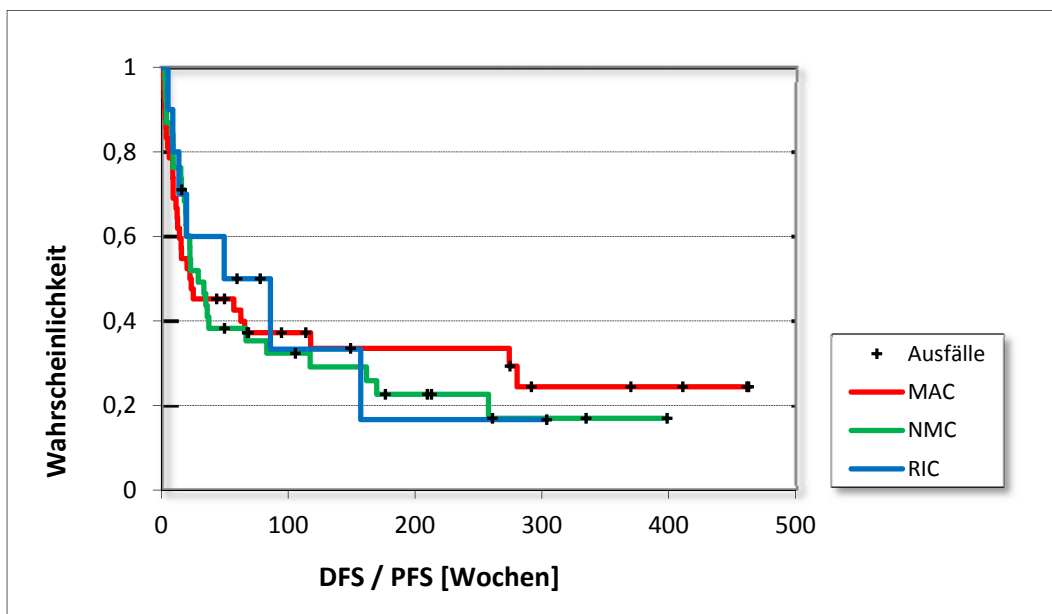


Myeloablativ konditionierte Patienten zeigten einen, allerdings statistisch nicht signifikanten Trend zu kürzeren erkrankungs - / progressionsfreien Intervallen im Vergleich zu dosisreduziert konditionierten [Tabelle 3.32 und Abb. 3.25, p = 0,93].

Tabelle 3.32 Erkrankungsfreies Überleben nach Konditionierungsstrategie [p = 0,93]

MAC [n=42]	NMC [n=38]	RIC [n=10]
- Median : 162 d	- Median : 183 d	- Median : 382 d
- Mittelwert : 660 d	- Mittelwert : 557 d	- Mittelwert : 547 d
- Range : 4 – 3241 d	- Range : 20 – 2791 d	- Range : 63 - 2127 d

Abb. 3.25 DFS / PFS in Abhängigkeit von der Konditionierungsstrategie [p = 0,93]



Das DFS / PFS zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied [$p = 0,89$] zwischen Fällen mit und ohne Auftreten einer akuten GvHD nach der Transplantation. Tendenziell zeigt die Überlebenskurve für GvHD-freie Fälle aber einen etwas günstigeren Verlauf [Abb. 3.26]. Betrachtet man das DFS / PFS nach Auftreten und Schweregrad der akuten GvHD, dann zeigt die Überlebenskurve für höhergradige GvHD-Verläufe [Grad 3 und Grad 4] den ungünstigsten Verlauf [Abb. 3.27]. Die Signifikanz wird nur knapp verfehlt [$p = 0,16$]. Der Vergleich bezüglich dem Auftreten einer chronischen GvHD zeigt ein signifikant [$p = 0,000026$] schlechteres DFS / PFS für cGvHD-freie Verläufe [Abb. 3.28]. Eine extensive disease ist diesbezüglich ungünstiger als eine limited disease [Abb. 3.29, $p = 0,00012$].

Abb. 3.26 DFS / PFS in Abhängigkeit vom Auftreten einer akuten GvHD [$p = 0,89$]

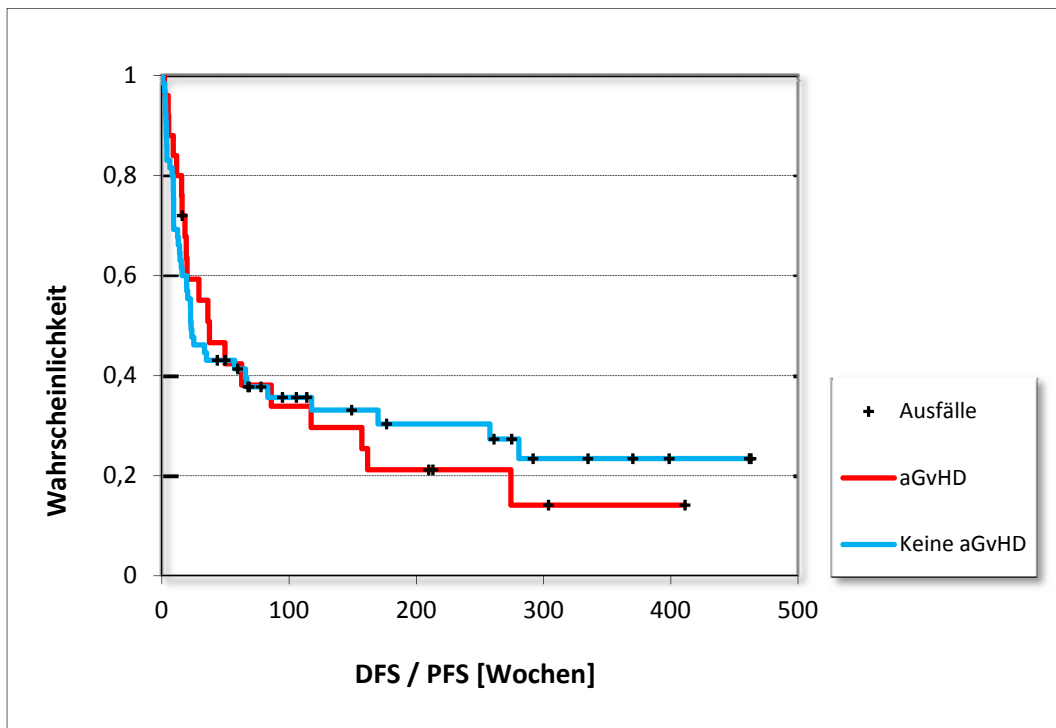


Abb. 3.27 DFS / PFS nach Auftreten einer aGvHD und Schweregrad [p = 0,16]

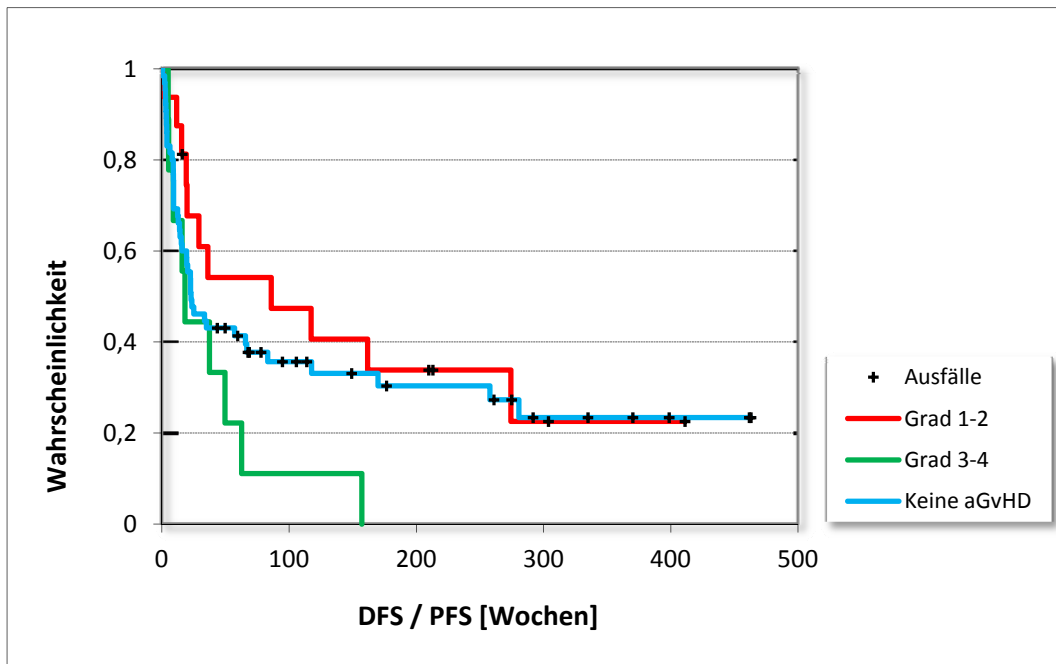


Abb. 3.28 DFS / PFS in Abhängigkeit vom Auftreten einer cGvHD [p = 0,000026]

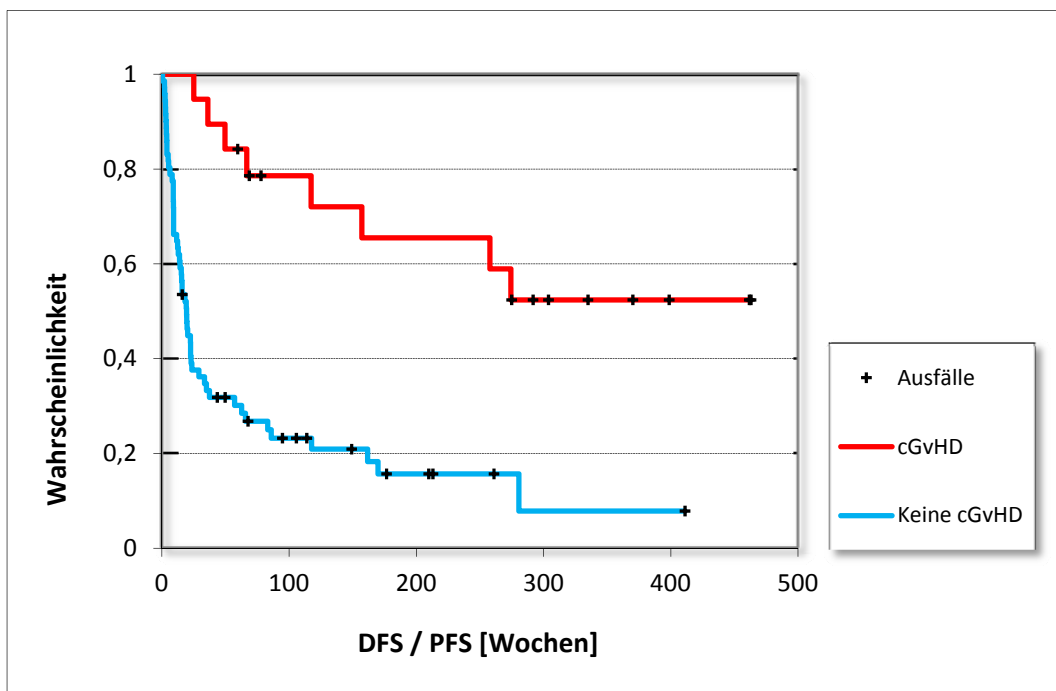
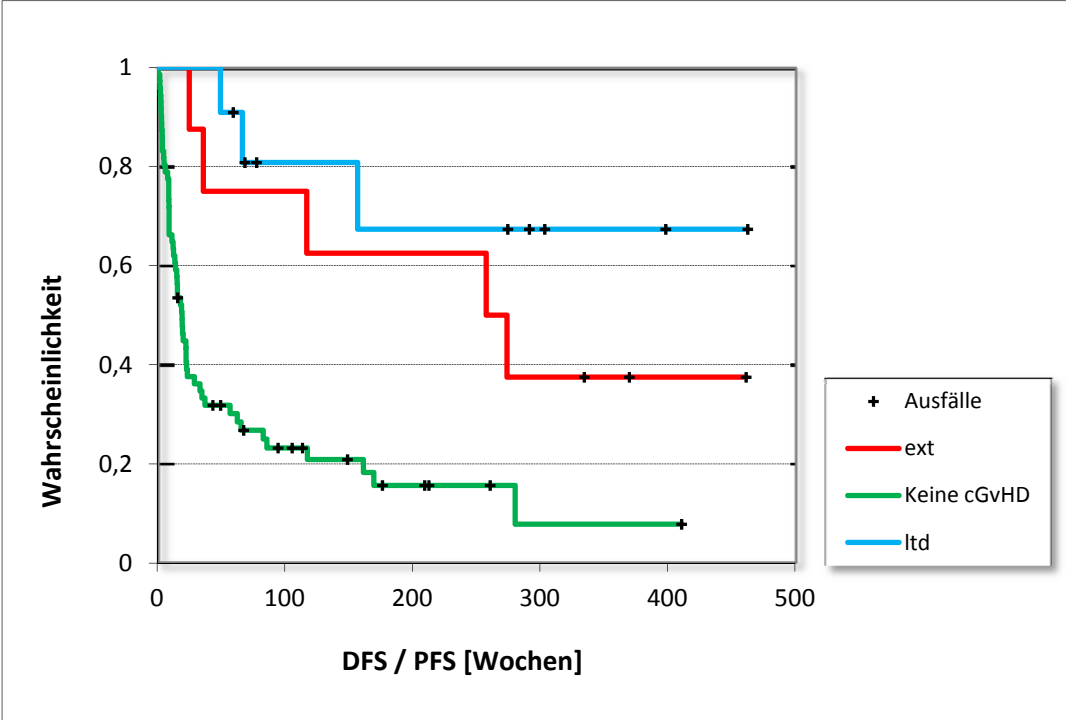


Abb. 3.29 DFS / PFS nach Schwere der chronischen GvHD [p = 0,00012]



4. Diskussion

Von 1999 bis 2011 wurden an der Klinik für Innere Medizin C der Universitätsmedizin Greifswald insgesamt 183 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt. In diesem Zeitraum erfolgten 91 allogene Stammzelltransplantationen an 86 Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation 55 Jahre oder älter waren. Dies entspricht einem Anteil von 49,7%. Die Daten von 85 Patienten bzw. 90 Transplantationen konnten in die Auswertung eingehen. Die Klinik verfügt über eine Transplantationseinheit mit 6 Einzelzimmern, die über moderne Schleusen – und Ventilationstechnologie [HEPA-Filtration] verfügen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Transplantationsergebnisse für Patienten ab 55 Jahren retrospektiv untersucht.

4.1 Kollektiv der Patienten und deren Charakteristika

Tabelle 3.1 zeigt die biologischen Charakteristika der Patienten. Auffällig ist die ausgeprägte Heterogenität der Diagnosen, wobei die Akute Myeloische Leukämie mit 43 Fällen [47,8%] deutlich überwiegt. Alle anderen Diagnosen liegen in den Fallzahlen weit hinter dieser Indikation. Diese Verhältnisse spiegeln sich auch im Bericht der EBMT für das Jahr 2011 wieder [150]. Hier lag die AML ebenfalls an der Spitze mit 30,3% [4405 erfasste Fälle] der allogenen Stammzelltransplantationen. Die Universitätsmedizin Greifswald bietet eine von nur zwei Kliniken mit hämatologischer Maximalversorgung im Bundesland Mecklenburg-Vorpommern an. Die andere Klinik ist Bestandteil der Universitätsmedizin Rostock. Die allogene Stammzelltherapie ist derzeit nur in diesen beiden Einrichtungen möglich, was den Einzugsbereich der beiden Kliniken drastisch erhöht. Gleichzeitig ist Mecklenburg-Vorpommern ein Flächenland mit relativ dazu geringer Einwohnerzahl von 1.642.300 Menschen [71 Einwohner / km²] im Jahre 2010 [151]. Diese Ausführungen liefern eine Erklärung für die relativ geringe Fallzahl, die mit relativ großer Heterogenität bezüglich der Diagnosen versehen ist.

Von den 90 allogenen Stammzelltransplantationen waren 75 [83,3%] fremd-allogen und 15 [16,7%] familiär-allogen. Die EBMT-Daten aus dem Jahre 2011 [150] zeigen, dass die Zahl der fremd-allogenen Transplantationen höher ist als die der familiär-allogenen. Ein Verhältnis von 75:15 zeigen diese Daten aber dennoch nicht. Zu bedenken ist aber das Alter der Patienten in der vorliegenden Untersuchung. Über 55jährige Patienten haben unter Umständen keine Geschwister mehr, die als Spender in Frage kommen, da diese selbst zu alt oder bereits verstorben sind oder zu viele Begleiterkrankungen aufweisen, die die

Spendertauglichkeit einschränken. Nur in drei Fällen wurde Knochenmark verwendet, sonst kamen periphere Blutstammzellen zum Einsatz. Auch die EBMT-Daten zeigen ein Überwiegen der peripheren Blutstammzellen, was durch die verhältnismäßige Einfachheit ihrer Gewinnung erklärbar wird. Ein potentieller Spender wird eher einer Leukapherese zustimmen als einer Knochenmarkentnahme. Den einschlägigen Empfehlungen folgend [105, 106] wurden in Greifswald nur dann die Risikokonstellationen eines CMV-negativen Spenders für einen CMV-positiven Empfänger sowie einer weiblichen Spenderin für einen männlichen Patienten zugelassen, wenn keine Alternativen zur Verfügung standen. Bei den Fremdspendertransplantationen wurde in der Regel ein vollständiger HLA-Match vorgezogen, Mismatches wurden nur bei fehlenden Alternativen zugelassen. Ebenso wurden möglichst Spender-Empfänger-Konstellationen mit gleichem CMV-Serostatus favorisiert.

Für jeden Patienten wurde die Komorbidität anhand der Kriterien von Sorrow et al, die im Jahre 2005 publiziert wurden [137], eingestuft. In dieser Veröffentlichung aus dem Jahre 2005 war der Altersmedian der ausgewerteten Patienten mit 44,8 Jahren angegeben. In einer weiteren Publikation im Jahre 2007 [148] wurden die Patienten aus Seattle [n=177, Altersmedian 41 Jahre, Spanne 19-75 Jahre] und Houston [n=67, Altersmedian 39 Jahre, Spanne 19-67 Jahre] verglichen. Aus dieser Arbeit stammt die Risikostratifizierung, die zunächst in der hier vorliegenden Dissertation eingesetzt wurde. Die Hochrisikogruppe war definiert durch mindestens 3 Score-Punkte. In die Hochrisikogruppe fielen in der Arbeit aus 2007 21% der Seattle-Patienten und 58% der Houston-Patienten. Zunächst kann festgestellt werden, dass die Greifswalder Patienten in dieser Arbeit im Vergleich zu den beiden beschriebenen Publikationen älter waren. Der maximale Sorrow-Punktwert der Greifswalder Patienten lag bei 9, der mediane Wert bei 3, der Mittelwert bei 2,79. 50,6% der Greifswalder Patienten in dieser Untersuchung lagen damit in der Hochrisikogruppe. Damit wies die Houston-Gruppe einen ähnlichen Anteil an Hochrisikopatienten auf wie die Gruppe in dieser vorliegenden Arbeit. Weitere Vergleiche mit dieser Studie werden erschwert, weil diese Patienten überwiegend familiär-allogen transplantiert wurden und überwiegend Knochenmark als Stammzellquelle Verwendung fand.

Sowohl für retrospektive als auch für prospektive Untersuchungen ist ein möglichst homogenes Patientenkollektiv wünschenswert. Die eingesetzten Konditionierungen zeigen jedoch, ebenso wie die Diagnosen, eine gewisse Heterogenität. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Wahl der Konditionierung an der Biologie der Grunderkrankung, ihrem Remissionsstand und der Biologie des Patienten orientiert ist. Ein hervorzuhebendes Ergebnis ist jedoch, dass eine Toxizität nach Bearman vom Grad IV, entsprechend einer

letalen Toxizität, nur in einem von 89 auswertbaren Fällen zu verzeichnen war, was einem Anteil von 1,1% entspricht. Dieser niedrige Wert spricht für die Durchführbarkeit einer allogenen Stammzelltherapie bei älteren Patienten.

4.2 Graft-versus-Host-Disease

Nach 27,8% [n = 25] der Transplantationen und nach 31,3% der DLI-Behandlungen [n=5] konnte eine akute GvHD festgestellt werden. Auf eine ausführliche statistische Betrachtung der GvHD nach DLI wurde aufgrund der geringen absoluten Fallzahl verzichtet. Nach der Transplantation wurden überwiegend leichtgradige Fälle [Grad I und II, n = 16, 64%, Tabelle 3.8] beobachtet. Höhere Schweregrade [Grad III und IV] sahen wir in 36% [n = 9], einen Grad IV sogar nur in einem Fall. Zum Tod führten nur zwei Fälle von akuter GvHD, und zwar nach DLI-Applikation, wobei in beiden Fällen der Darm betroffen war. Eine chronische GvHD stellte sich in 19 Fällen [21,1%] ein, wobei 57,9% im Stadium der limited disease blieben. Zum Tod führte nur ein Fall von chronischer pulmonaler GvHD.

Vergleicht man diese Daten mit Literaturangaben, so muss man verschiedene Publikationen heranziehen, da die publizierten Daten heterogen sind. Jagasia et al [152] veröffentlichten 2012 eine retrospektive Studie an über 5000 Patienten von NMDP und IBMTR, die den Einfluss verschiedener Risikofaktoren (Spendertyp, Stammzellquelle, Konditionierung) auf die Inzidenz der akuten GvHD, die NRM und das Gesamtüberleben klären sollte. Die kumulative Inzidenz für eine hochgradige akute GvHD [IBMTR Grading System, Grad B bis D] lag in der Kohorte der familiär-allogenen Transplantationen bei 39%, in der Kohorte der fremd-allogenen Transplantationen bei 59%. Eine Studie von Saber et al [153] aus dem Jahre 2012 untersuchte den Einfluß des Spendertyps [Familien- und Fremdspender] auf das Therapieergebnis bei 2223 AML-Patienten. Die Inzidenz einer akuten GvHD vom Grad 2-4 lag bei den familiär-allogenen Transplantationen bei 30% und bei den fremd-allogenen Transplantationen bei etwa 50%. Die Inzidenz der chronischen GvHD lag bei beiden Spendertypen bei etwa 45%. Allerdings schloss diese Studie nur AML-Patienten ein, und die Patienten waren im Median jünger als die Patienten in der vorliegenden Arbeit. Eine Arbeit von Kollman et al [154] aus dem Jahr 2001 sei an dieser Stelle noch erwähnt. Das wesentliche Ergebnis dieser Studie war, dass nur das Alter als Spendereigenschaft einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und erkrankungsfreie Überleben hat. Je nach Alter des Spenders lag die Inzidenz einer akuten GvHD Grad 3 und Grad 4 bei 30-34%. Für die chronische GvHD lag die Inzidenz je nach Spenderalter bei 44-49%. Diese drei Vergleichsbeispiele zeigen, dass die Inzidenzen der GvHD bei den Greifswalder Patienten vergleichbare Daten liefern, dass die

Vergleichbarkeit aber gleichzeitig durch die unterschiedliche Zielsetzung der Studien und der unterschiedlichen Zusammensetzung des Patientenpools [vor allem Alter und Diagnosen] beschränkt ist. Diese Arbeit beschreibt bezüglich der Diagnosen ein unselektiertes Patientengut.

4.3 Todesursachen

In retrospektiven und prospektiven Studien ist die Ermittlung der Todesursachen von besonderer Bedeutung, da die allogene Stammzelltherapie mit signifikanter Morbidität und Mortalität einhergeht und eine stetige Verbesserung der Behandlungsqualität anzustreben ist. Üblicherweise wird eine Klassifikation in zwei Gruppen vorgenommen, und zwar die NRM [non relapse mortality] und der Tod, der durch die rekurrente oder persistierende Erkrankung verursacht oder entscheidend begünstigt wird. Die NRM, die oft ungenauerweise auch als transplantationsassoziierte Mortalität [TRM] bezeichnet wird, liegt im vorliegenden Patientengut bei 55,2% der Todesfälle bzw. 35,6% der Transplantationsfälle. Hierunter werden nicht nur die klassischen Todesursachen, wie GvHD [3 Fälle, siehe oben] oder Infektion [19 Fälle], sondern auch andere, wie zum Beispiel Suizid, subsummiert. Da in solchen Fällen nicht immer ein Zusammenhang mit der Transplantation herzustellen ist, verzichtet diese Dissertation bewusst auf den Begriff der TRM, wie auch in einer Leitlinie [147] empfohlen.

4.4 Gesamtüberleben und erkrankungs- bzw. progressionsfreies Überleben

Das mediane Überleben der gesamten Gruppe liegt bei 302,5 Tagen [Tabelle 3.19]. Die Patienten bis 60 Lebensjahre tendierten mit 174 Tagen zu einem kürzeren medianen Überleben als die Patienten über 60 Lebensjahre mit 348 Tagen, allerdings ohne statistische Signifikanz im Log-Rank-Test [Tabelle 3.19 und Abb. 3.2]. Auch im DFS / PFS scheinen die älteren Patienten [Abb. 3.17, $p = 0,08$] begünstigt zu sein, mit knapp verfehlter Signifikanz. Bei Betrachtung der Tabelle 3.18 fallen einige Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen auf [Kapitel 3.10]. In der jüngeren Kohorte findet sich eine höhere Anzahl an myeloablative Konditionierungen, ein höherer Anteil an familiären Transplantationen, eine höhere Rezidivrate und ein niedrigerer Anteil an akuter und chronischer GvHD im Vergleich zur älteren Kohorte. Vergleichbare Daten bestehen dagegen für Todesfälle und NRM. Überraschenderweise sind die Zahlen für den Sorrow-Index in der klassischen Einteilung ebenfalls vergleichbar. Man würde erwarten, dass ältere Patienten eine höhere Komorbidität aufweisen. Tatsächlich zeigt die alternative Stratifizierung in Tabelle 3.2, dass der Anteil

hoher Punktwerte bei den jüngeren höher ist als bei den älteren Patienten. Diese Ergebnisse sind aufgrund fehlender statistischer Signifikanz und geringer Fallzahl nur eingeschränkt verwertbar und generelle Empfehlungen können daher daraus nicht abgeleitet werden. Allerdings passt der höhere Anteil an höheren Sorrow-Punktwerten zu einem schlechteren Überleben. Der etwas höhere Anteil an Geschwisterspenden passt ebenfalls zur jüngeren Kohorte, da diese mit höherer Wahrscheinlichkeit auf einen solchen Spender zurückgreifen können. Der niedrigere Anteil an ablativen Konditionierungen bei älteren Patienten passt zur ursprünglichen Idee der dosisreduzierten Konditionierung, wodurch die allogene Stammzelltransplantation auch für ältere Patienten umsetzbar werden sollte [48]. Allerdings sind die Daten für Todesfälle und NRM vergleichbar, weshalb Rückschlüsse zwischen Alter, Rezidivrate, GvHD-Rate und NRM nicht möglich sind.

Betrachtet man die Überlebenskurven für das Patientengeschlecht [Abb. 3.3, Abb. 3.18], scheinen die Ergebnisse für weibliche Patienten besser zu sein, wobei sich die Überlebenskurven bei etwa 30 [Abb. 3.3] bzw. 16 [Abb. 3.18] Wochen Verlauf trennen. Einen statistisch signifikanten Unterschied gibt es aber nach dem Log-Rank-Test auch hier nicht. Vergleichbares gilt für die Überlebenskurven für den Spendertyp [Abb. 3.4 und Abb. 3.19] und der Geschlechterkonstellation [Abb. 3.5 und Abb. 3.20]. Bei letzterem gibt es zumindest keinen signifikanten Hinweis, dass die Konstellation von weiblichem Spender und männlichem Empfänger mit schlechterem Überleben assoziiert ist. Die fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen fremd- und familiär-allogenen Transplantationen sind am ehesten auf eine Verbesserung des HLA-Matchings und der supportiven Therapie in den letzten beiden Jahrzehnten zurückzuführen. Gesamtüberleben und DFS / PFS zeigen bei den verschiedenen Konditionierungen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Zurückzuführen ist dies auf die in den letzten beiden Dekaden verbesserte supportive Therapie und unter Umständen die zunehmende Applikation von Busulfan auf dem oralen Weg, was die Toxizität [v.a. Leber] senkt im Vergleich zur oralen Gabe [155].

Die Analyse des CMV-Status [Abb. 3.6 und Abb. 3.21] zeigt eine starke Tendenz zu einem ungünstigeren Verlauf für die Konstellation von CMV-negativem Spender und CMV-positivem Empfänger. Die statistische Signifikanz wird aber in dieser Untersuchung ebenfalls verfehlt. Allerdings ist dieser Sachverhalt in der Literatur bekannt [105].

Betrachtet man das Gesamtüberleben im Lichte der Komorbidität, dann stellen sich in der Stratifizierung nach Sorrow drei übersichtliche Kurven dar, denen der Log-Rank-Test knapp keine signifikanten Unterschiede bescheinigen kann [Abb.3.8]. Da mehr als 50% der Greifswalder Patienten einen Punktwert von mindestens 3 aufweisen, wurde die Gruppierung

geändert, um höhere Punktwerte besser und differenzierter abzubilden [Abb. 3.9]. Hier ließ sich ein signifikantes Ergebnis erzielen. Mit zunehmendem Score-Wert nimmt das Gesamtüberleben statistisch signifikant ab. Damit kann es sinnvoll sein, auch Score-Werte von mehr als 3 genau zu erfassen, da mit steigendem Wert das Gesamtüberleben weiter abnimmt. Auch im erkrankungs- und progressionsfreien Überleben zeigt eine genaue Aufschlüsselung über 3 Punkte hinaus deutliche Unterschiede auf [Abb. 3.24]. Durch die Einführung von intensitätsreduzierten Konditionierungen ist die allogene Stammzelltransplantation eine Option für ältere Patienten bzw. Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen, s. d. dadurch eine zunehmende Zahl an Patienten betroffen sein wird. Neue Studien werden klären müssen, in wie weit der verfeinerte HCT-CI eine valide Risikoabschätzung auch in diesen Punktwert-Bereichen leisten kann. Dies ist besonders bedeutsam vor dem Hintergrund der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft, die eine erhöhte Anzahl älterer und multipel komorbider Patienten mit sich bringen wird [156].

Betrachtet man die Fälle der akuten GvHD nach der Transplantation und trennt nach dem Schweregrad, dann überlebten die höhergradigen Fälle [Grad 3 und 4] hoch-signifikant kürzer als die leichtgradigen Verläufe [Grad 1 und 2] [Abb. 3.12, $p = 0,006$]. Die tabellarische Auswertung [Tabellen 3.24 und 3.25] zeigt, dass kein Patient mit Grad 3 oder 4 in seiner Krankengeschichte überlebte, wobei die Todesursache zu zwei Dritteln im Bereich der NRM lag. Hier ist allerdings bemerkenswert, dass die akute GvHD direkt keine Todesursache war. Allerdings lassen die dokumentierten Todesursachen in dieser Gruppe den Schluss zu, dass die mit der GvHD-Behandlung verbundene Immunsuppression dennoch die Grundlage dafür war. Eine höhergradige GvHD zieht eine intensivere und länger anhaltende Immunsuppression nach sich, was eventuell die Relapse-Rate erhöhen kann, aber in jedem Fall das Risiko für Infektionen erhöht. Mehr als ein Drittel der Patienten mit leichtgradiger aGvHD nach der Transplantation überlebten, die hauptsächliche Todesursache in dieser Gruppe war zu mehr als zwei Dritteln die Grunderkrankung und zu 30% eine Ursache aus dem Bereich NRM. Hier zeigt sich der Einfluss des GvL-Effektes in der Kontrolle der Grunderkrankung.

Patienten mit chronischer GvHD zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten ohne chronische GvHD [Abb. 3.14, $p = 0,000024$]. Mehr als zwei Drittel der cGvHD-Patienten überlebten in Remission, die Todesursachen der übrigen Fälle liegen überwiegend im Bereich der NRM, allerdings nur in einem Fall bei der cGvHD. Auch hier zeigt sich die Wichtigkeit des Graft-versus-Tumor-Effektes zur Kontrolle der Grunderkrankung. Der Vergleich bezüglich dem Auftreten einer chronischen GvHD zeigt ein

dazu passendes, signifikant [$p = 0,000026$] schlechteres DFS / PFS für cGvHD-freie Verläufe [Abb. 3.28]. Eine Extensive Disease ist diesbezüglich aber ungünstiger als eine limited disease [Abb. 3.29, $p = 0,00012$]. Grund hierfür dürfte die intensivere Immunsuppression im Rahmen der Therapie und die daraus resultierenden Komplikationen sein. Dies neutralisiert vermutlich den Gewinn durch den GvT-Effekt.

5. Zusammenfassung

Viele hämatologische Neoplasien treten vornehmlich in einem Lebensalter deutlich jenseits des 50. Lebensjahres auf. Gleichzeitig sind viele dieser Erkrankungen derzeit nur durch eine allogene Stammzelltransplantation mit kurativem Ansatz behandelbar. Durch die Einführung von intensitätsreduzierten Konditionierungen und der Verbesserung der supportiven Therapie, besonders der antibiotischen und immunsuppressiven Behandlung, wird diese Behandlungsoption für ältere Patienten zunehmend eingesetzt. Im Zeitraum von 1999 und 2011 wurden an der Klinik für Innere Medizin C der Universitätsmedizin Greifswald 91 allogene Stammzelltransplantationen an 86 Patienten durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Transplantation 55 Jahre oder älter waren. 85 Patienten bzw. 90 Transplantationen konnten in die Auswertung eingehen. Das mediane Alter lag bei 61 Lebensjahren. Die nach Sorror et al eingestufte Komorbidität erbrachte einen medianen Wert von 3, wobei 50,6% einen Wert von 3 oder höher aufwiesen und damit in die Hochrisikogruppe einzuordnen waren. Das Spektrum der Grunderkrankungen war, einem unselektierten Patientengut entsprechend, heterogen. In 91,1% wurden im Rahmen des Engraftments Leukozyten über 1 Gpt/l und Thrombozyten über 20 Gpt/l erreicht. Eine akute GvHD wurde in einem Drittel der Fälle beobachtet, und zwar in 27,8% nach der Transplantation und 5,6% nach einer DLI-Gabe. Eine chronische GvHD ließ sich in 21,1% der Fälle diagnostizieren, wobei mehr als die Hälfte im Stadium der Limited Disease blieben. Im Beobachtungszeitraum sind 58 Patienten [68,2%] verstorben. 26 dieser Patienten [44,8% der Todesfälle] verstarben aufgrund der Wiederkehr oder Progression der malignen Grunderkrankung. 32 Todesfälle [55,2% der Todesfälle] ereigneten sich in einem erkrankungsfreien Intervall [NRM]. Die Analyse der erhobenen Daten zeigte, dass eine genaue Erhebung des Sorror-Scores über einen Wert von 3 hinaus sinnvoll ist, da auch in diesen Bereichen statistisch signifikante Unterschiede bei Gesamtüberleben und erkrankungs- bzw. progressionsfreiem Überleben zu erhalten sind. Auch bei einem Punktwert von über 3 hinaus sank das Gesamtüberleben und das erkrankungs- bzw. progressionsfreie Überleben statistisch signifikant mit ansteigendem Komorbiditäts-Score. Darüber hinaus konnte ein signifikant längeres Gesamt- und erkrankungs- bzw. progressionsfreies Überleben in Verbindung mit einer chronischen GvHD gezeigt werden. Dies belegt eindrucksvoll die Rolle eines Graft-versus-tumor-Effektes in der Kontrolle der Grunderkrankung. Die Daten zeigen, dass die allogene Stammzelltransplantation für ältere Patienten einsetzbar ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Little, C.C. and E.E. Tyzzer, *Further experimental studies on the inheritance of susceptibility to a transplantable tumor, carcinoma (JWA) of the Japanese waltzing mouse*. The Journal of Medical Research, 1916. **33**(3): p. 393-453.
2. Osgood, E.E., M.C. Riddle, and T.J. Mathews, *Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report*. Ann Intern Med, 1939. **13**: p. 357-367.
3. Negrin, R.S. and K.G. Blume, *Principles of hematopoietic cell transplantation in Williams hematology*, M.A. Lichtman, et al., Editors. 2006, McGraw-Hill. p. 301-322.
4. Jacobson, L., E. Simmons, E. Marks, and J. Eldredge, *Recovery from radiation injury*. Science, 1951. **113**(2940): p. 510-511.
5. Thomas, E.D. and K.G. Blume, *Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 1999. **5**(6): p. 341-346.
6. Lorenz, E., D. Uphoff, T. Reid, and E. Shelton, *Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections*. Journal of the National Cancer Institute, 1951. **12**(1): p. 197.
7. Barnes, D. and J. Loutit, *What is the recovery factor in spleen*. Nucleonics, 1954. **12**(5): p. 68-71.
8. Main, J.M. and R.T. Prehn, *Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow*. Journal of the National Cancer Institute (US) Changed to JNCI, J. Natl. Cancer Inst., 1955. **15**: p. 1023-1029.
9. Trentin, J. *Mortality and skin transplantability in x-irradiated mice receiving isologous, homologous or heterologous bone marrow*. in *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)*. 1956. Royal Society of Medicine. p. 688-693.
10. Ford, C., J. Hamerton, D. Barnes, and J. Loutit, *Cytological identification of radiation-chimaeras*. Nature, 1956. **177**: p. 452-454.
11. Barnes, D., *Treatment of murine leukaemia with x rays and homologous bone marrow*. British Medical Journal, 1956. **2**(4993): p. 626-627.
12. Uphoff, D.E., *Genetic factors influencing irradiation protection by bone marrow. I. The F1 hybrid effect*. Journal of the National Cancer Institute, 1957. **19**(1): p. 123-130.

13. Van Bekkum, D. and O. Vos, *Immunological aspects of homo-and heterologous bone marrow transplantation in irradiated animals*. Journal of Cellular and Comparative Physiology, 1957. **50**(S1): p. 139-156.
14. Uphoff, D.E. *Alteration of homograft reaction by A-methopterin in lethally irradiated mice treated with homologous marrow*. in *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY). 1958. Royal Society of Medicine. p. 651-653.
15. Van Bekkum, D., O. Vos, and W. Weyzen, *The pathogenesis of the secondary disease after foreign bone marrow transplantation in X-irradiated mice*. Journal of the National Cancer Institute (US) Changed to JNCI, J. Natl. Cancer Inst., 1959. **23**: p. 75-89.
16. Goodman, J.W. and G.S. Hodgson, *Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice*. Blood, 1962. **19**(6): p. 702-714.
17. Thomas, E.D., H.L. Lochte Jr, W.C. Lu, and J.W. Ferrebee, *Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy*. New Engl. J. Med., 1957. **257**(11): p. 491-496.
18. Thomas, E.D., H.L. Lochte Jr, J.H. Cannon, O.D. Sahler, and J.W. Ferrebee, *Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man*. Journal of Clinical Investigation, 1959. **38**(10 Pt 1-2): p. 1709-1716.
19. McGovern Jj, J., P.S. Russell, L. Atkins, and E.W. Webster, *Treatment of terminal leukemic relapse by total-body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission*. N Engl J Med, 1959. **260**(14): p. 675-683.
20. Bortin, M.M., *A compendium of reported human bone marrow transplants*. Transplantation, 1970. **9**(6): p. 571-587.
21. Dausset, J., *Iso-leuco-anticorps*. Acta Haematologica, 1958. **20**(1-4): p. 156-166.
22. Mannick, J.A., H.L. Lochte Jr, C.A. Ashley, E.D. Thomas, and J.W. Ferrebee, *Autografts of bone marrow in dogs after lethal total-body radiation*. Blood, 1960. **15**(2): p. 255-266.
23. Cavins, J.A., S. Kasakura, E.D. Thomas, and J.W. Ferrebee, *Recovery of lethally irradiated dogs following infusion of autologous marrow stored at low temperature in dimethyl-sulphoxide*. Blood, 1962. **20**(6): p. 730-734.

24. Cavins, J.A., S.C. Scheer, E.D. Thomas, and J.W. Ferrebee, *The recovery of lethally irradiated dogs given infusions of autologous leukocytes preserved at - 80 °C*. *Blood*, 1964. **23**: p. 38-42.
25. Epstein, R., R. Storb, H. Ragde, and E. Thomas, *Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs*. *Transplantation*, 1968. **6**(1): p. 45-58.
26. Thomas, E.D., J.A. Collins, E.C. Herman, and J.W. Ferrebee, *Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate*. *Blood*, 1962. **19**(2): p. 217-228.
27. Storb, R., R.H. Rudolph, and E.D. Thomas, *Marrow grafts between canine siblings matched by serotyping and mixed leukocyte culture*. *Journal of Clinical Investigation*, 1971. **50**(6): p. 1272-1275.
28. De Koning, J., D. Van Bekkum, K. Dicke, L. Dooren, J. Van Rood, and J. Radl, *Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency*. *The Lancet*, 1969. **293**(7608): p. 1223-1227.
29. Bach, F.H., R.J. Albertini, P. Joo, J.L. Anderson, and M.M. Bortin, *Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome*. *The Lancet*, 1968. **292**(7583): p. 1364-1366.
30. Gatti, R., H. Meuwissen, H. Allen, R. Hong, and R. Good, *Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency*. *The Lancet*, 1968. **292**(7583): p. 1366-1369.
31. Bortin, M.M., F.H. Bach, D. Van Bekkum, R.A. Good, and J. Van Rood, *Twenty-fifth anniversary of the first successful allogeneic bone marrow transplants*. *Bone marrow transplant*, 1994. **14**: p. 211-212.
32. Thomas, E., R. Storb, R.A. Clift, A. Fefer, F.L. Johnson, P.E. Neiman, K.G. Lerner, H. Glucksberg, and C.D. Buckner, *Bone-marrow transplantation (first of two parts)*. *N Engl J Med*, 1975. **292**(16): p. 832-843.
33. Thomas, E.D., C.D. Buckner, M. Banaji, R.A. Clift, A. Fefer, N. Flournoy, B.W. Goodell, R.O. Hickman, K.G. Lerner, and P.E. Neiman, *One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation*. *Blood*, 1977. **49**(4): p. 511-533.
34. Beutler, E., K.G. Blume, K.J. Bross, R.K. Chillar, O.B. Ellington, J.L. Fahey, M.J. Farbstein, G.M. Schmidt, W.E. Spruce, and M.A. Turner, *Bone marrow transplantation as the treatment of choice for "good risk" adult patients with acute leukemia*. *Trans Assoc Am Physicians*, 1979. **92**: p. 189-195.

35. Thomas, E.D., C.D. Buckner, R.A. Clift, A. Fefer, F.L. Johnson, P.E. Neiman, G.E. Sale, J.E. Sanders, J.W. Singer, and H. Shulman, *Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission*. The New England journal of medicine, 1979. **301**(11): p. 597-599.
36. Speck, B., M.M. Bortin, R. Champlin, J.M. Goldman, R.H. Herzig, P.B. Mcglave, H.A. Messner, R.S. Weiner, and A.A. Rimm, *Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia*. The Lancet, 1984. **323**(8378): p. 665-668.
37. Donnall Thomas, E., R. Storb, A. Fefer, S. Slichter, J. Bryant, C. Dean Buckner, P. Neiman, R. Clift, D. Funk, and K. Lerner, *Aplastic anaemia treated by marrow transplantation*. The Lancet, 1972. **299**(7745): p. 284-289.
38. Donnall Thomas, E., J. Sanders, C. Dean Buckner, T. Papayannopoulou, C. Borgna-Pignatti, P. De Stefano, R. Clift, K. Sullivan, and R. Storb, *Marrow transplantation for thalassaemia*. The Lancet, 1982. **320**(8292): p. 657-229.
39. Johnson, F.L., A.T. Look, J. Gockerman, M.R. Ruggiero, L. Dalla-Pozza, and F.T. Billings III, *Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia*. The New England journal of medicine, 1984. **311**(12): p. 780-783.
40. Ayuk, F. and N. Kröger, *Konditionierung*, in *Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*, N. Kröger and A.R. Zander, Editors. 2008, Uni-Med Verlag AG: Bremen. p. 76-80.
41. Boranić, M. and I. Tonković, *Time pattern of the antileukemic effect of graft-versus-host reaction in mice*. Cancer Research, 1971. **31**(8): p. 1140-1147.
42. Slavin, S., L. Weiss, S. Morecki, and M. Weigensberg, *Eradication of murine leukemia with histoincompatible marrow grafts in mice conditioned with total lymphoid irradiation (TLI)*. Cancer Immunology, Immunotherapy, 1981. **11**(2): p. 155-158.
43. Truitt, R.L., C.-W. Shih, A. Lefever, L.D. Tempelis, M. Andreani, and M.M. Bortin, *Characterization of alloimmunization-induced T lymphocytes reactive against AKR leukemia in vitro and correlation with graft-vs-leukemia activity in vivo*. The Journal of Immunology, 1983. **131**(4): p. 2050-2058.
44. Horowitz, M.M., R.P. Gale, P.M. Soudel, J. Goldman, J. Kersey, H. Kolb, A. Rimm, O. Ringden, C. Rozman, and B. Speck, *Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation*. Blood, 1990. **75**(3): p. 555-562.
45. Ringden, O., M. Labopin, N. Gorin, N. Schmitz, U. Schaefer, H. Prentice, L. Bergmann, J. Jouet, F. Mandelli, and D. Blaise, *Is there a graft-versus-leukaemia*

- effect in the absence of graft-versus-host disease in patients undergoing bone marrow transplantation for acute leukaemia?* British journal of haematology, 2000. **111**(4): p. 1130-1137.
46. Collins Jr, R., Z. Rogers, M. Bennett, V. Kumar, A. Nikein, and J. Fay, *Hematologic relapse of chronic myelogenous leukemia following allogeneic bone marrow transplantation: apparent graft-versus-leukemia effect following abrupt discontinuation of immunosuppression.* Bone marrow transplantation, 1992. **10**(4): p. 391-395.
 47. Higano, C., M. Brixey, E. Bryant, D. Durnam, K. Doney, K. Sullivan, and J. Singer, *Durable complete remission of acute nonlymphocytic leukemia associated with discontinuation of immunosuppression following relapse after allogeneic bone marrow transplantation. A case report of a probable graft-versus-leukemia effect.* Transplantation, 1990. **50**(1): p. 175-177.
 48. Ringden, O., H. Karlsson, R. Olsson, B. Omazic, and M. Uhlin, *The allogeneic graft-versus-cancer effect.* British journal of haematology, 2009. **147**(5): p. 614-633.
 49. Gill, S. and D.L. Porter, *Reduced-Intensity Hematopoietic Stem Cell Transplants for Malignancies: Harnessing the Graft-Versus-Tumor Effect.* Annual review of medicine, 2013. **64**: p. 101-117.
 50. Bacigalupo, A., K. Ballen, D. Rizzo, S. Giralt, H. Lazarus, V. Ho, J. Apperley, S. Slavin, M. Pasquini, and B.M. Sandmaier, *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions.* Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15**(12): p. 1628-1633.
 51. Banna, G.L., S. Aversa, V.C. Sileni, A. Favaretto, C. Ghiotto, and S. Monfardini, *Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation (NST) after truly nonmyeloablative and reduced intensity conditioning regimens.* Critical reviews in oncology/hematology, 2004. **51**(3): p. 171-189.
 52. Slavin, S., A. Nagler, E. Naparstek, Y. Kapelushnik, M. Aker, G. Cividalli, G. Varadi, M. Kirschbaum, A. Ackerstein, and S. Samuel, *Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases.* Blood, 1998. **91**(3): p. 756-763.
 53. Snell, G.D., *Methods for the study of histocompatibility genes.* Journal of genetics, 1948. **49**(2): p. 87-108.

54. Breuning, M.H., E.M. van den Berg-Loonen, L.F. Bernini, J.B. Bijlsma, E. van Loghem, P.M. Khan, and L.E. Nijenhuis, *Localization of HLA on the short arm of chromosome 6*. Human genetics, 1977. **37**(2): p. 131-139.
55. Horton, R., L. Wilming, V. Rand, R.C. Lovering, E.A. Bruford, V.K. Khodiyar, M.J. Lush, S. Povey, C.C. Talbot, and M.W. Wright, *Gene map of the extended human MHC*. Nature Reviews Genetics, 2004. **5**(12): p. 889-899.
56. Mickelson, E. and E.W. Petersdorf, *Histocompatibility*, in *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, F.R. Appelbaum, et al., Editors. 2009, Blackwell Publishing. p. 145-161.
57. Robinson, J. and S.G. Marsh, *The IMGT/HLA Database*, in *Bioinformatics for Immunomics*. 2010, Springer. p. 33-45.
58. Müller, C.R., G. Ehninger, and S.F. Goldmann, *Gene and haplotype frequencies for the loci HLA-A, HLA-B, and HLA-DR based on over 13,000 German blood donors*. Human immunology, 2003. **64**(1): p. 137-151.
59. Terasaki, P.I., M. Mandell, J. Water, and T.S. Edgington, *Human blood lymphocyte cytotoxicity reactions with allogenic antisera*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1964. **120**(1): p. 322-334.
60. Terasaki, P.I. and J.D. McClelland, *Microdroplet assay of human serum cytotoxins*. Nature, 1964. **204**: p. 998-1000.
61. Eng, H.S. and M.S. Leffell, *Histocompatibility testing after fifty years of transplantation*. Journal of immunological methods, 2011. **369**(1): p. 1-21.
62. Nunes, E., H. Heslop, M. Fernandez-Vina, C. Taves, D.R. Wagenknecht, A.B. Eisenbrey, G. Fischer, K. Poulton, K. Wacker, and C.K. Hurley, *Definitions of histocompatibility typing terms*. Blood, 2011. **118**(23): p. 180-183.
63. Tinckam, K.J., *Basic histocompatibility testing methods*, in *Core concepts in renal transplantation*, A. Chandraker, A.K. Singh, and M.H. Sayegh, Editors. 2012, Springer Science+ Business Media: New York. p. 21-42.
64. Howell, W., V. Carter, and B. Clark, *The HLA system: immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques*. Journal of clinical pathology, 2010. **63**(5): p. 387-390.
65. Marsh, S.G., E. Albert, W. Bodmer, R. Bontrop, B. Dupont, H. Erlich, M. Fernández-Viña, D. Geraghty, R. Holdsworth, and C. Hurley, *Nomenclature for factors of the HLA system, 2010*. Tissue antigens, 2010. **75**(4): p. 291-455.

66. Spencer, C.T., P. Gilchuk, S.M. Dragovic, and S. Joyce, *Minor histocompatibility antigens: presentation principles, recognition logic and the potential for a healing hand*. *Current opinion in organ transplantation*, 2010. **15**(4): p. 512-525.
67. Miller, J.S., E.H. Warren, M.R. van den Brink, J. Ritz, W.D. Shlomchik, W.J. Murphy, A.J. Barrett, H.J. Kolb, S. Giralt, and M.R. Bishop, *NCI 1st International Workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the committee on the biology underlying recurrence of malignant disease following allogeneic hsct: graft-versus-tumor/leukemia reaction*. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2010. **16**(5): p. 565-586.
68. Nishida, T., M. Hudecek, A. Kostic, M. Bleakley, E.H. Warren, D. Maloney, R. Storb, and S.R. Riddell, *Development of tumor-reactive T cells after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for chronic lymphocytic leukemia*. *Clinical Cancer Research*, 2009. **15**(14): p. 4759-4768.
69. Kloosterboer, F., S. van Luxemburg-Heijs, R. Van Soest, H. Van Egmond, A. Barbui, M. Strijbosch, R. Willemze, and J. Falkenburg, *Minor histocompatibility antigen-specific T cells with multiple distinct specificities can be isolated by direct cloning of IFN γ -secreting T cells from patients with relapsed leukemia responding to donor lymphocyte infusion*. *Leukemia*, 2004. **19**(1): p. 83-90.
70. Randolph, S.S., T.A. Gooley, E.H. Warren, F.R. Appelbaum, and S.R. Riddell, *Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants*. *Blood*, 2004. **103**(1): p. 347-352.
71. Horton, R., R. Gibson, P. Coggill, M. Miretti, R.J. Allcock, J. Almeida, S. Forbes, J.G. Gilbert, K. Halls, and J.L. Harrow, *Variation analysis and gene annotation of eight MHC haplotypes: the MHC Haplotype Project*. *Immunogenetics*, 2008. **60**(1): p. 1-18.
72. Yunis, E., C. Larsen, M. Fernandez-Viña, Z. Awdeh, T. Romero, J. Hansen, and C. Alper, *Inheritable variable sizes of DNA stretches in the human MHC: conserved extended haplotypes and their fragments or blocks*. *Tissue antigens*, 2003. **62**(1): p. 1-20.
73. Petersdorf, E.W., M. Malkki, M.M. Horowitz, S.R. Spellman, M.D. Haagenson, and T. Wang, *Mapping MHC haplotype effects in unrelated donor hematopoietic cell transplantation*. *Blood*, 2013. **121**(10): p. 1896-1905.

74. Li, S., H. Kawata, Y. Katsuyama, M. Ota, Y. Morishima, S. Mano, J. Kulski, T. Naruse, and H. Inoko, *Association of polymorphic MHC microsatellites with GVHD, survival, and leukemia relapse in unrelated hematopoietic stem cell transplant donor/recipient pairs matched at five HLA loci*. *Tissue antigens*, 2004. **63**(4): p. 362-368.
75. Martin, P., *Increased disparity for minor histocompatibility antigens as a potential cause of increased GVHD risk in marrow transplantation from unrelated donors compared with related donors*. *Bone marrow transplantation*, 1991. **8**(3): p. 217-223.
76. Dehn, J., M. Arora, S. Spellman, M. Setterholm, M. Horowitz, D. Confer, and D. Weisdorf, *Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: factors associated with a better HLA match*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008. **14**(12): p. 1334-1340.
77. Passweg, J., H. Baldomero, M. Bregni, S. Cesaro, P. Dreger, R. Duarte, J. Falkenburg, N. Kröger, D. Farge-Bancel, and H.B. Gaspar, *Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011*. *Bone Marrow Transplantation advance online publication*, 15 April 2013, doi:10.1038/bmt.2013.51, 2013: p. 1-7.
78. Foeken, L., A. Green, C. Hurley, E. Marry, T. Wiegand, and M. Oudshoorn, *Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports*. *Bone marrow transplantation*, 2010. **45**(5): p. 811-818.
79. Kröger, N., *Alternative Spender*, in *Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*, N. Kröger and A.R. Zander, Editors. 2008, Uni-Med Verlag AG: Bremen. p. 71-75.
80. Davies, S.M., C. Kollman, C. Anasetti, J.H. Antin, J. Gajewski, J.T. Casper, A. Nademanee, H. Noreen, R. King, and D. Confer, *Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the national marrow donor program*. *Blood*, 2000. **96**(13): p. 4096-4102.
81. Petersdorf, E.W. and J.A. Hansen, *New advances in hematopoietic cell transplantation*. *Current opinion in hematology*, 2008. **15**(6): p. 549-554.
82. Lee, S.J., J. Klein, M. Haagenson, L.A. Baxter-Lowe, D.L. Confer, M. Eapen, M. Fernandez-Vina, N. Flomenberg, M. Horowitz, and C.K. Hurley, *High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation*. *Blood*, 2007. **110**(13): p. 4576-4583.
83. Kiehl, M.G., L. Kraut, R. Schwerdtfeger, B. Hertenstein, M. Remberger, N. Kroeger, M. Stelljes, M. Bornhaeuser, H. Martin, and C. Scheid, *Outcome of allogeneic*

- hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission.* Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(14): p. 2816-2825.
84. Schlenk, R.F., K. Döhner, S. Mack, M. Stoppel, F. Király, K. Götze, F. Hartmann, H.A. Horst, E. Koller, and A. Petzer, *Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A.* Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(30): p. 4642-4648.
85. Saber, W., S. Opie, J.D. Rizzo, M.J. Zhang, M.M. Horowitz, and J. Schriber, *Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia.* Blood, 2012. **119**(17): p. 3908-3916.
86. Pasquini, M. and Z. Wang. *Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides 2012.* Retrieved: 18.04.2013; Available at: <http://www.cibmtr.org>.
87. Petersdorf, E.W., *Hematopoietic cell transplantation from unrelated donors in Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, F.R. Appelbaum, et al., Editors. 2009, Blackwell Publishing. p. 675-690.
88. Fuchs, E.J., *Human leukocyte antigen-haploidentical stem cell transplantation using T-cell-replete bone marrow grafts.* Current opinion in hematology, 2012. **19**(6): p. 440-447.
89. Bayraktar, U.D., R.E. Champlin, and S.O. Ciurea, *Progress in haploidentical stem cell transplantation.* Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2012. **18**(3): p. 372-380.
90. Beatty, P.G., R.A. Clift, E.M. Mickelson, B.B. Nisperos, N. Flournoy, P.J. Martin, J.E. Sanders, P. Stewart, C.D. Buckner, and R. Storb, *Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings.* The New England journal of medicine, 1985. **313**(13): p. 765-771.
91. Anasetti, C., P.G. Beatty, R. Storb, P.J. Martin, M. Mori, J.E. Sanders, E. Donnall Thomas, and J.A. Hansen, *Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma.* Human immunology, 1990. **29**(2): p. 79-91.

92. Martin, P.J., J.A. Hansen, C.D. Buckner, J.E. Sanders, H.J. Deeg, P. Stewart, F.R. Appelbaum, R. Clift, A. Fefer, and R.P. Witherspoon, *Effects of in vitro depletion of T cells in HLA-identical allogeneic marrow grafts*. *Blood*, 1985. **66**(3): p. 664-672.
93. Young, J.W., E.B. Papadopoulos, I. Cunningham, H. Castro-Malaspina, N. Flomenberg, M. Carabasi, S. Gulati, J. Brochstein, G. Heller, and P. Black, *T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute nonlymphocytic leukemia in first remission*. *Blood*, 1992. **79**(12): p. 3380-3387.
94. Bordignon, C., C.A. Keever, T.N. Small, N. Flomenberg, B. Dupont, R.J. O'Reilly, and N.A. Kernan, *Graft failure after T-cell-depleted human leukocyte antigen identical marrow transplants for leukemia: II. In vitro analyses of host effector mechanisms*. *Blood*, 1989. **74**(6): p. 2237-2243.
95. Schwartz, E., T. Lapidot, D. Gozes, T. Singer, and Y. Reisner, *Abrogation of bone marrow allograft resistance in mice by increased total body irradiation correlates with eradication of host clonable T cells and alloreactive cytotoxic precursors*. *The Journal of Immunology*, 1987. **138**(2): p. 460-465.
96. Cobbold, S., G. Martin, S. Qin, and H. Waldmann, *Monoclonal antibodies to promote marrow engraftment and tissue graft tolerance*. *Nature*, 1986. 323: p. 164-166.
97. Aversa, F., A. Tabilio, A. Terenzi, A. Velardi, F. Falzetti, C. Giannoni, R. Iacucci, T. Zei, M. Martelli, and C. Gambelunghe, *Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum*. *Blood*, 1994. **84**(11): p. 3948-3955.
98. Aversa, F., A. Terenzi, A. Tabilio, F. Falzetti, A. Carotti, S. Ballanti, R. Felicini, F. Falcinelli, A. Velardi, and L. Ruggeri, *Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse*. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(15): p. 3447-3454.
99. Ciceri, F., M. Labopin, F. Aversa, J.M. Rowe, D. Bunjes, P. Lewalle, A. Nagler, P. Di Bartolomeo, J.F. Lacerda, and M.T.L. Stanghellini, *A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation*. *Blood*, 2008. **112**(9): p. 3574-3581.
100. Bethge, W.A., C. Faul, M. Bornhäuser, G. Stuhler, D.W. Beelen, P. Lang, M. Stelljes, W. Vogel, M. Hägele, and R. Handgretinger, *Haploidentical allogeneic hematopoietic*

- cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update.* Blood cells, molecules & diseases, 2008. **40**(1): p. 13-19.
101. Luznik, L., P.V. O'Donnell, H.J. Symons, A.R. Chen, M.S. Leffell, M. Zahurak, T.A. Gooley, S. Piantadosi, M. Kaup, and R.F. Ambinder, *HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide.* Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2008. **14**(6): p. 641-650.
 102. O'Donnell, P., L. Luznik, R. Jones, G. Vogelsang, M. Leffell, M. Phelps, P. Rhubarb, K. Cowan, S. Piantadosi, and E. Fuchs, *Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide.* Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2002. **8**(7): p. 377-386.
 103. Symons, H., A. Chen, M. Leffell, M. Zahurak, K. Schultz, and H. Karaszkiwicz. *HLA-haploidentical bone marrow transplantation (BMT) for high-risk hematological malignancies using myeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide.* in *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010.
 104. Kasamon, Y.L., L. Luznik, M.S. Leffell, J. Kowalski, H.-L. Tsai, J. Bolaños-Meade, L.E. Morris, P.A. Crilley, P.V. O'Donnell, and N. Rossiter, *Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome.* Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2010. **16**(4): p. 482-489.
 105. Boeckh, M. and W.G. Nichols, *The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy.* Blood, 2004. **103**(6): p. 2003-2008.
 106. Stern, M., J.R. Passweg, A. Locasciulli, G. Socie, H. Schrezenmeier, A.N. Bekassy, M. Fuehrer, J. Hows, E.T. Korthof, S. McCann, A. Tichelli, N.C. Zoumbos, J.C. Marsh, A. Bacigalupo, and A. Gratwohl, *Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia.* Transplantation, 2006. **82**(2): p. 218-226.
 107. Kollman, C., C.W. Howe, C. Anasetti, J.H. Antin, S.M. Davies, A.H. Filipovich, J. Hegland, N. Kamani, N.A. Kernan, R. King, V. Ratanatharathorn, D. Weisdorf, and D.L. Confer, *Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age.* Blood, 2001. **98**(7): p. 2043-2051.

108. Finke, J., C. Schmoor, W.A. Bethge, H.D. Ottinger, M. Stelljes, A.R. Zander, L. Volin, D.A. Heim, R. Schwerdtfeger, and K. Kolbe, *Prognostic factors affecting outcome after allogeneic transplantation for hematological malignancies from unrelated donors: results from a randomized trial*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2012. **18**: p. 1716-1726.
109. Thomas, E.D. and R. Storb, *Technique for human marrow grafting*. *Blood*, 1970. **36**(4): p. 507-515.
110. Kröger, N. and A. Sputtek, *Stammzellquelle*, in *Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*, N. Kröger and A.R. Zander, Editors. 2008, Uni-Med Verlag AG: Bremen. p. 27-33.
111. Bittencourt, H., V. Rocha, S. Chevret, G. Socié, H. Espérou, A. Devergie, L. Dal Cortivo, J.-P. Marolleau, F. Garnier, and P. Ribaud, *Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation*. *Blood*, 2002. **99**(8): p. 2726-2733.
112. Lemoli, R.M., A. de Vivo, D. Damiani, A. Isidori, M. Tani, A. Bonini, C. Cellini, A. Curti, L. Gugliotta, and G. Visani, *Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-primed bone marrow is effective in supporting myeloablative chemotherapy in patients with hematologic malignancies and poor peripheral blood stem cell mobilization*. *Blood*, 2003. **102**(5): p. 1595-1600.
113. N.M.D.P, *National Marrow Donor Program® 21st Edition Standards And Glossary*. Effective date: 01.11.2011. Retrieved: 01.03.2013. Available at: www.marrow.org
114. Miller, J.P., E.H. Perry, T.H. Price, C.D. Bolan Jr, C. Karanes, T.M. Boyd, P. Chitphakdithai, and R.J. King, *Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program*. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2008. **14**(9 Suppl): p. 29-36.
115. McCredie, K.B., E.M. Hersh, and E.J. Freireich, *Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man*. *Science*, 1971. **171**(3968): p. 293-294.
116. Socinski, M., A. Elias, L. Schnipper, S. Cannistra, K. Antman, and J. Griffin, *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man*. *The Lancet*, 1988. **331**(8596): p. 1194-1198.
117. Siena, S., M. Bregni, B. Brando, F. Ravagnani, G. Bonadonna, and A.M. Gianni, *Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose*

- cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.* Blood, 1989. **74**(6): p. 1905-1914.
118. de Lavallade, H., P. Ladaïque, C. Lemarié, S. Fürst, C. Faucher, D. Blaise, C. Chabannon, and B. Calmels, *Older age does not influence allogeneic peripheral blood stem cell mobilization in a donor population of mostly white ethnic origin.* Blood, 2009. **113**(8): p. 1868-1869.
 119. Bensinger, W.I., K. Longin, F. Appelbaum, S. Rowley, C. Weaver, K. Lilleby, T. Gooley, M. Lynch, T. Higano, and J. Klarnet, *Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation.* British journal of haematology, 1994. **87**(4): p. 825-831.
 120. Lévesque, J.-P., Y. Takamatsu, S.K. Nilsson, D.N. Haylock, and P.J. Simmons, *Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor.* Blood, 2001. **98**(5): p. 1289-1297.
 121. Russell, N., A. Hunter, S. Rogers, J. Hanley, and D. Anderson, *Peripheral blood stem cells as an alternative to marrow for allogeneic transplantation.* Lancet, 1993. **341**(8858): p. 1482.
 122. Gratwohl, A., J. Passweg, H. Baldomero, and J. Hermans, *Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).* Bone marrow transplantation, 1999. **24**(3): p. 231-245.
 123. Baldomero, H., M. Gratwohl, A. Gratwohl, A. Tichelli, D. Niederwieser, A. Madrigal, and K. Frauendorfer, *The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years.* Bone marrow transplantation, 2011. **46**(4): p. 485-501.
 124. Koç, O.N., S.L. Gerson, B.W. Cooper, M. Laughlin, H. Meyerson, L. Kutteh, R.M. Fox, E.M. Szekely, N. Tainer, and H.M. Lazarus, *Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF.* Journal of clinical oncology, 2000. **18**(9): p. 1824-1830.
 125. Bensinger, W.I., *Allogeneic transplantation: peripheral blood vs. bone marrow.* Current opinion in oncology, 2012. **24**(2): p. 191-196.
 126. Friedrichs, B., A. Tichelli, A. Bacigalupo, N.H. Russell, T. Ruutu, M.Y. Shapira, M. Beksac, D. Hasenclever, G. Socié, and N. Schmitz, *Long-term outcome and late*

- effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: a randomised trial.* The lancet oncology, 2010. **11**(4): p. 331-338.
127. Florida, H., *Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials.* J Clin Oncol, 2005. **23**: p. 5074-5087.
 128. Storek, J., M.A. Dawson, B. Storer, T. Stevens-Ayers, D.G. Maloney, K.A. Marr, R.P. Witherspoon, W. Bensinger, M.E. Flowers, and P. Martin, *Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation.* Blood, 2001. **97**(11): p. 3380-3389.
 129. Anasetti, C., B.R. Logan, S.J. Lee, E.K. Waller, D.J. Weisdorf, J.R. Wingard, C.S. Cutler, P. Westervelt, A. Woolfrey, and S. Couban, *Increased incidence of chronic graft-versus-host disease (GVHD) and no survival advantage with filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) compared to bone marrow (BM) transplants from unrelated donors: results of blood and marrow transplant clinical trials network (BMT CTN) protocol 0201, a phase III, prospective, randomized trial.* Blood, 2011. **118**(1).
 130. Shimoni, A., N. Kröger, T. Zabelina, F. Ayuk, I. Hardan, M. Yeshurun, N. Shem-Tov, A. Avigdor, I. Ben-Bassat, and A. Zander, *Hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age > 55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning.* Leukemia, 2004. **19**(1): p. 7-12.
 131. Aoudjhane, M., M. Labopin, N.-C. Gorin, A. Shimoni, T. Ruutu, H.-J. Kolb, F. Frassoni, J.-M. Boiron, J. Yin, and J. Finke, *Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).* Leukemia, 2005. **19**(12): p. 2304-2312.
 132. Ringdén, O., M.M. Horowitz, R.P. Gale, J.C. Biggs, J. Gajewski, A.A. Rimm, B. Speck, J.A. Veum-Stone, T. de Witte, and M.M. Bortin, *Outcome after allogeneic bone marrow transplant for leukemia in older adults.* JAMA: the journal of the American Medical Association, 1993. **270**(1): p. 57-60.

133. Shimoni, A. and A. Nagler, *Nonmyeloablative stem cell transplantation: lessons from the first decade of clinical experience*. Current hematology reports, 2004. **3**(4): p. 242-248.
134. Schetelig, J., M. Bornhäuser, C. Schmid, B. Hertenstein, R. Schwerdtfeger, H. Martin, M. Stelljes, U. Hegenbart, K. Schäfer-Eckart, and M. Füssel, *Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(32): p. 5183-5191.
135. Charlson, M.E., P. Pompei, K.L. Ales, and C.R. MacKenzie, *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. Journal of chronic diseases, 1987. **40**(5): p. 373-383.
136. Sorrow, M.L., *Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes*. ASH Education Program Book, 2010. **2010**(1): p. 237-247.
137. Sorrow, M.L., M.B. Maris, R. Storb, F. Baron, B.M. Sandmaier, D.G. Maloney, and B. Storer, *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT*. Blood, 2005. **106**(8): p. 2912-2919.
138. Storb, R.F., R. Champlin, S.R. Riddell, M. Murata, S. Bryant, and E.H. Warren, *Non-myeloablative transplants for malignant disease*. ASH Education Program Book, 2001. **2001**(1): p. 375-391.
139. Bearman, S.I., F. Appelbaum, C. Buckner, F. Petersen, L. Fisher, R. Clift, and E. Thomas, *Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation*. Journal of Clinical Oncology, 1988. **6**(10): p. 1562-1568.
140. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03*, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and National Cancer Institute, Editors., Available at: www.cancer.org.
141. Glucksberg, H., R. Storb, A. Fefer, C.D. Buckner, P.E. Neiman, R.A. Clift, K.G. Lerner, and E.D. Thomas, *Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors*. Transplantation, 1974. **18**(4): p. 295-304.
142. Przepiorka, D., D. Weisdorf, P. Martin, H.G. Klingemann, P. Beatty, J. Hows, and E.D. Thomas, *1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading*. Bone Marrow Transplant, 1995. **15**(6): p. 825-828.

143. Cahn, J.Y., J.P. Klein, S.J. Lee, N. Milpied, D. Blaise, J.H. Antin, V. Leblond, N. Ifrah, J.P. Jouet, F. Loberiza, O. Ringden, A.J. Barrett, M.M. Horowitz, and G. Socie, *Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study*. *Blood*, 2005. **106**(4): p. 1495-1500.
144. Rowlings, P.A., D. Przepiorka, J.P. Klein, R.P. Gale, J.R. Passweg, P.J. Henslee-Downey, J.Y. Cahn, S. Calderwood, A. Gratwohl, G. Socie, M.M. Abecasis, K.A. Sobocinski, M.J. Zhang, and M.M. Horowitz, *IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade*. *Br J Haematol*, 1997. **97**(4): p. 855-864.
145. Shulman, H.M., K.M. Sullivan, P.L. Weiden, G.B. McDonald, G.E. Striker, G.E. Sale, R. Hackman, M.S. Tsoi, R. Storb, and E.D. Thomas, *Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients*. *Am J Med*, 1980. **69**(2): p. 204-217.
146. Filipovich, A.H., D. Weisdorf, S. Pavletic, G. Socie, J.R. Wingard, S.J. Lee, P. Martin, J. Chien, D. Przepiorka, and D. Couriel, *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2005. **11**(12): p. 945-956.
147. Labopin, M., A. Latouche, S. Suci, A. Santucci, C. Canals, S. Iacobelli, R. Szydlo, and R. Brand, *Definitions and evaluation of endpoints following stem cells transplantation - Recommendation from the European group for Blood and Marrow transplantation (EBMT) CLINT, Work Package 5*. Retrieved: 20.12.2012; Available from: www.EBMT.org.
148. Sorrow, M.L., S. Giralt, B.M. Sandmaier, M. De Lima, M. Shahjahan, D.G. Maloney, H.J. Deeg, F.R. Appelbaum, B. Storer, and R. Storb, *Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences*. *Blood*, 2007. **110**(13): p. 4606-4613.
149. Porter, D.L., *Allogeneic immunotherapy to optimize the graft-versus-tumor effect: concepts and controversies*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011. **2011**: p. 292-298.

150. Passweg, J.R., H. Baldomero, M. Bregni, S. Cesaro, P. Dreger, R.F. Duarte, J.H. Falkenburg, N. Kröger, D. Farge-Bancel, H. Bobby Gaspar, J. Marsh, M. Mohty, C. Peters, A. Sureda, A. Velardi, C. Ruiz de Elvira, and A. Madrigal, *Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011*. Bone Marrow Transplantation, advance online publication, 15 April 2013, doi:10.1038/bmt.2013.51, 2013: p. 1-7.
151. *Bevölkerung, Haushalte, Familien, Fläche - Landesdaten im Überblick*. Statistisches Amt Mecklenburg-Vorpommern, Retrieved 02.06.2013 from: www.statistik-mv.de.
152. Jagasia, M., M. Arora, M.E. Flowers, N.J. Chao, P.L. McCarthy, C.S. Cutler, A. Urbano-Ispizua, S.Z. Pavletic, M.D. Haagenson, and M.-J. Zhang, *Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation*. Blood, 2012. **119**(1): p. 296-307.
153. Saber, W., S. Opie, J.D. Rizzo, M.-J. Zhang, M.M. Horowitz, and J. Schriber, *Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia*. Blood, 2012. **119**(17): p. 3908-3916.
154. Kollman, C., C.W. Howe, C. Anasetti, J.H. Antin, S.M. Davies, A.H. Filipovich, J. Hegland, N. Kamani, N.A. Kernan, and R. King, *Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age*. Blood, 2001. **98**(7): p. 2043-2051.
155. Pidala, J., J. Kim, C. Anasetti, M. Kharfan-Dabaja, T. Nishihori, T. Field, J. Perkins, L. Perez, and H. Fernandez, *Pharmacokinetic targeting of intravenous busulfan reduces conditioning regimen related toxicity following allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia*. Journal of hematology & oncology, 2010. **3**(1): p. 36. doi:10.1186/1756-8722-3-36
156. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18.11.2009*, in *Bevölkerung Deutschlands bis 2060*, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Available at: www.destatis.de

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

10.06.2013

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich bedanke mich

bei meinem Betreuer, **Herrn Prof. Dr. med. W. Krüger** für die Überlassung des Themas und die konstruktiven Diskussionen,

beim kommissarischen Leiter der Klinik für Innere Medizin C, **Herrn Prof. Dr. C. A. Schmidt** für die großzügige Förderung,

und bei **meinen Kollegen** der Inneren Medizin C für die kollegiale Unterstützung.