

Aus der
Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik Tübingen

**Rolle der TBI-basierten Konditionierung vor allogener
Transplantation bei Patienten mit CML**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Merkel, Sebastian Philipp
Tübingen
2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Zips

2. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Klein

Tag der Disputation: 12.07.2021

Für meine Familie

„aller Anfang ist schwer“

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Zielsetzung/Fragestellung	7
2	Patienten und Methoden	8
2.1	Einschlusskriterien und Vorgehen bei der Datenerhebung	8
2.2	Allgemeine Informationen zum Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST).....	12
2.3	Definition Ansprechen vor und nach allogener HCT.....	15
2.4	Konditionierung	16
2.5	Engraftment.....	17
2.6	HLA-Typisierung von Patient und Spender	18
2.7	Graft-versus-Host-Disease.....	19
2.8	Non-Relapse Mortality.....	19
2.9	Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	19
2.10	Statistische Analyse	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Alter und Geschlecht.....	21
3.2	Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose	22
3.3	Autologe HCT.....	23
3.4	Vorthherapie (vor allogener HCT)	24
3.5	Befund vor allogener Transplantation.....	25
3.6	Allogene Transplantation.....	26
3.6.1	Alter, Status und Konditionierung	26
3.6.2	Konditionierung.....	27
3.6.3	Stammzellquelle.....	28
3.6.4	Spender	28
3.6.5	CMV-Status von Patient und Spender.....	30
3.7	Beobachtungszeitraum.....	30
3.8	Engraftment und bestes Ansprechen	31
3.9	Akute/ Chronische GvHD	33
3.10	Non-Relapse Mortality.....	34
3.11	Todesursachen.....	35
3.12	Therapieansprechen, Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nach allogener HCT	36
3.13	Rezidiv und Progress	38

3.14	Univariate Analyse – Einflussfaktoren	38
3.14.1	Patientenalter	43
3.14.2	Zeit zwischen Erstdiagnose bis zur allogenen HCT	44
3.14.3	Erkrankungsstadium	45
3.14.4	Status nach Karnofsky	46
3.14.5	Vortherapie mit TKI	47
3.14.6	Hämatologische Remission nach Vortherapie	48
3.14.7	Konditionierung	49
3.14.8	Spendergeschlecht	50
3.14.9	CMV-Status	51
3.14.10	Stammzellquelle	52
3.14.11	Chronische GvHD	53
3.14.12	HLA-Kompatibilität	55
3.15	TBI vs. Chx	56
3.15.1	Ereignisfreies Überleben	56
3.15.2	EFS alle Patienten in Chronischer Phase	56
3.15.3	EFS alle Patienten in Akzelerierter Phase	57
3.15.4	EFS alle Patienten in Blastenkrise	57
3.15.5	Gesamtüberleben	58
3.15.6	OS alle Patienten in Chronischer Phase	58
3.15.7	OS alle Patienten in Akzelerierter Phase	59
3.15.8	OS alle Patienten in Blastenkrise	59
3.16	TBI Technik	60
3.17	Multivariate Analyse	61
4	Diskussion	68
5	Zusammenfassung	77
6	Abkürzungsverzeichnis	78
7	Abbildungsverzeichnis	79
8	Tabellenverzeichnis	81
9	Literaturverzeichnis	82
10	Erklärung zum Eigenanteil	89
11	Danksagung	90

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Chronische Myeloische Leukämie (CML) ist mit 15–20 % eine der häufigsten Formen der Leukämie in Deutschland. Sie tritt mit einer Inzidenz von 1-2/ 100.000 Einwohner pro Jahr auf. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt dabei mit steigendem Lebensalter (>40, >60, >85) zu. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose beträgt etwa 47 Jahre ^[1,2]. Männer sind weltweit 1,4 mal häufiger betroffen als Frauen ^[2].

Ursächlich für die Entwicklung einer CML ist eine genetische Veränderung der Hämatopoese, die spontan, durch genetische Prädisposition oder Umwelteinflüsse entsteht. Die Knochenmarkstammzelle erwirbt durch Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 das BCR-ABL Fusionsgen (BCR, engl. breakpoint cluster region; ABL, Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog). Dieses entsteht durch Fusion des ABL-Onkogens von Chromosom 9 mit dem BCR-Gen auf Chromosom 22. Das Chromosom 22 trägt fortan den Namen „Philadelphia-Chromosom“, welches pathognomonisch für die CML ist. Das Fusionsgen (BCR-ABL) kodiert eine Tyrosinkinase und bedingt die Phosphorylierung einiger Proteine. Die erhöhte Aktivität der Tyrosinkinase führt nun zu einer fehlregulierten Vermehrung des myeloischen Gewebes ^[3–5]. Die fortwährende Expression von BCR-ABL mündet in der unregulierten Produktion reifer myeloischer Zellen im Knochenmark und deren Freisetzung in den Blutkreislauf ^[6]. Damit zählt die CML zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE).

Folgendes Schema veranschaulicht vereinfacht die Abläufe, die zur Entstehung einer CML führen.

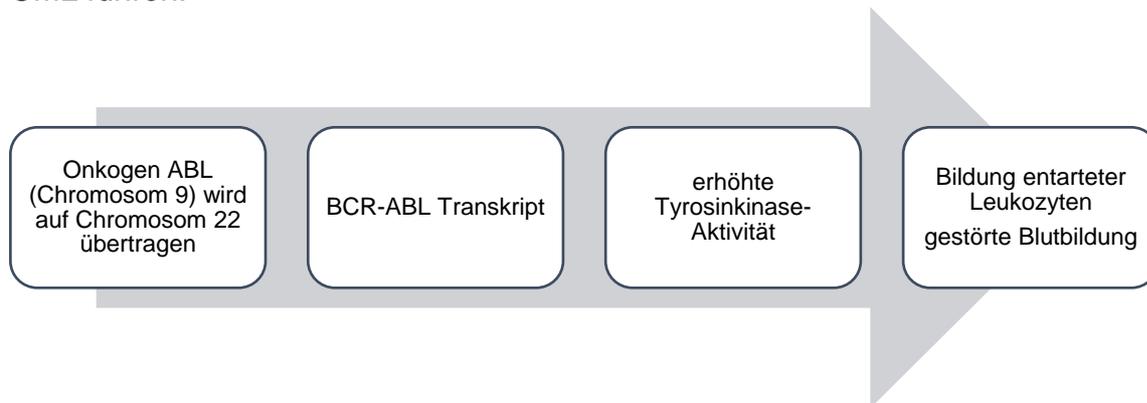


Abbildung 1. Entstehung einer CML

Die CML wird häufig im Rahmen einer Routineuntersuchung diagnostiziert. Als Leitsymptome werden unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, Leistungsknick, Oberbauchbeschwerden o. ä. angegeben ^[7].

Mithilfe erweiterter zytogenetischer Diagnostik ist in den meisten Fällen der Nachweis des Philadelphia-Chromosoms im Karyogramm möglich. Mittels FISH (fluorescence in situ hybridisation) oder PCR (polymerase chain reaction) kann die BCR-ABL Translokation nachgewiesen werden ^[4].

Das folgende Schaubild veranschaulicht die Phasen und den Verlauf der CML anhand klinischer Symptomatik und laborchemischen Auffälligkeiten.

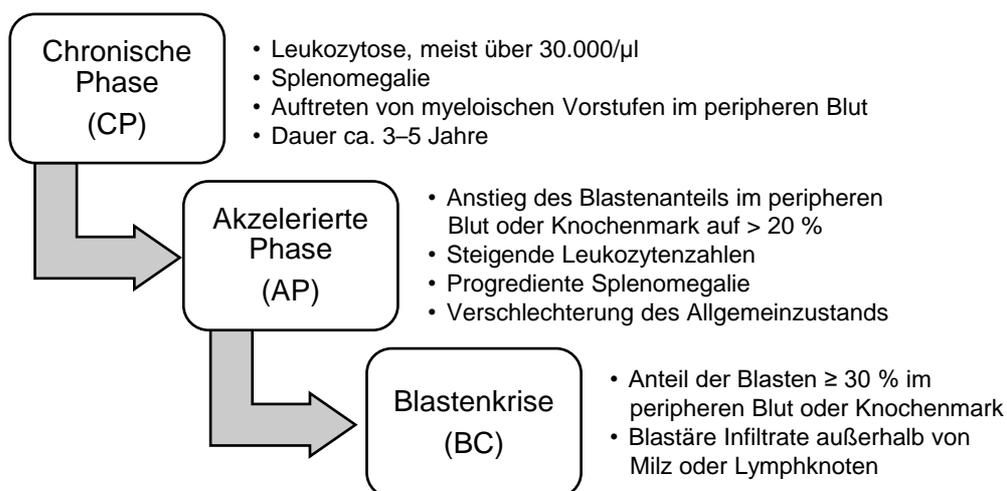


Abbildung 2. Phasen der CML

Auf die chronische Phase zu Beginn der Erkrankung mit wenigen unspezifischen Symptomen (Leukozytose, meist über 30.000/ μ l, Splenomegalie) und gutem therapeutischem Ansprechen ^[1] folgt nach einem Zeitraum von ca. 3–5 Jahren die akzelerierte Phase, die durch einen Anstieg des Blastenanteils im peripheren Blut, steigende Leukozytenzahlen und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekennzeichnet ist ^[2] und final die sog. Blastenkrise im Sinne einer akuten refraktären Leukämie ^[8]. Der Übergang in die Blastenkrise markiert den prognostisch ungünstigsten Zustand der Erkrankung und ist durch einen erneuten Anstieg der Blasten ($\geq 30\%$ im peripheren Blut oder Knochenmark) sowie blastäre Infiltrate außerhalb von Milz oder Lymphknoten charakterisiert ^[2,9]. Patienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstatus haben eine deutlich schlechtere Prognose und ein höheres Rezidiv-Risiko nach Transplantation als Patienten, die in chronischer Phase transplantiert werden ^[10].

Die allogene Stammzelltransplantation (HCT) ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft nach wie vor die einzige kurative Therapieform der CML ^[10–13]. Das Therapieziel bei Patienten mit CML ist das Erreichen einer kompletten molekularen Remission (CR, engl. complete remission), die durch den fehlenden Nachweis des BCR-ABL-Transkripts mithilfe molekularer Methoden gekennzeichnet ist ^[8].

In der chronischen Phase einer CML ist eine zytoreduktive Therapie erforderlich, um Komplikationen wie z. B. Thrombosen zu vermeiden, die aus den stark erhöhten Leukozytenzahlen resultieren ^[4]. Bereits seit 1966 wird das Zytostatikum Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) eingesetzt. Dies wird aktuell noch als Vortherapeutikum verwendet ^[14,15] und kann bei sehr vielen Patienten in chronischer Phase zu einer hämatologischen Remission führen ^[4].

1976 wurde am Universitätsklinikum Tübingen als eines der ersten Zentren eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt. 1979 wurde schließlich die weltweit erste Transplantation bei einem CML-Patienten durchgeführt ^[8]. Vor der Jahrtausendwende war die allogene HCT noch die Behandlung der Wahl bei der CML. Aufgrund substantieller Morbidität und Mortalität wurde die Indikationsstellung im zeitlichen Verlauf kritisch hinterfragt ^[8,16]. Die nicht-rückfallbedingte Mortalität der allogenen Transplantation wird v. a. durch die akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (aGvHD, engl. acute graft versus host disease) und bakterielle Infektionen verursacht

^[17]. Mittlerweile wurde die allogene HCT durch den 1998 erstmals angewandten Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Imatinib im Rahmen der Primärbehandlung abgelöst ^[10].

Trotz überwiegend gutem therapeutischen Ansprechen auf Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten und zweiten Generation wie beispielsweise Imatinib, Dasantinib, Bosutinib und Nilotinib traten im Verlauf Resistenzen aufgrund von Mutationen der Tyrosinkinasen auf. Als Zweitlinientherapie wurden daher Tyrosinkinasen der dritten Generation (z. B. Ponatinib) eingesetzt ^[18–20].

Die Rolle der TKIs in Bezug auf ihre kurative Wirkung ist noch nicht endgültig geklärt ^[21,22]. Die TKIs tragen nach heutiger Sichtweise dazu bei, dass eine Stabilisierung der Erkrankung über einen langen Zeitraum erreicht und die Erkrankung als chronische Krankheit bezeichnet werden kann. Somit wurde die Zahl der allogenen HCTs über die Jahre substantiell reduziert ^[16,22,23]. Bei den weiter fortgeschrittenen Phasen kann mithilfe der TKIs eine verbesserte Ausgangslage (beispielsweise durch Erreichen einer hämatologischen Remission) für die allogene HCT geschaffen werden.

Trotz des mittlerweile standardisierten Einsatzes der Tyrosinkinaseinhibitoren ist bei therapeutischem Versagen weiterhin eine allogene Stammzelltransplantation als kurative Option möglich. Diese wird bei ausgewählten Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder TKI-Intoleranz und insbesondere bei Patienten in fortgeschrittenem Stadium (Blastenkrise) durchgeführt. Hierbei ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Erfahrungen der vergangenen Jahrzehnte genutzt werden und bisher ermittelte prognostische Faktoren für die Therapieentscheidung genutzt werden, um die Grundlage für einen maximalen Erfolg der allogenen HCT zu gewährleisten ^[9,12,24]. Klinische Studien konnten über Jahre hinweg Hauptrisikofaktoren identifizieren, die bei einer Stammzelltransplantation entscheidenden Einfluss für das Outcome haben. Der EBMT risk score (Risikobewertung der European Group for Blood and Marrow Transplantation) ist ein einfaches Mittel zur Bewertung einzelner prognostischer Parameter vor einer allogenen Transplantation. So sind beispielsweise die Histokompatibilität des Spenders, der Erkrankungsstatus, Alter und Geschlecht von Spender und Empfänger sowie die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Transplantation von hoher Bedeutung ^[8,25]. Die Ermittlung eines hohen Scores ist mit einem hohen Komplikationsrisiko assoziiert, so dass bei einzelnen Patienten eine kritische Indikationsstellung einer allogenen Transplantation erfolgen sollte. In Tabelle 1 ist der EBMT risk score dargestellt.

Tabelle 1. EBMT risk score (0-7) ^[25]

Risikofaktor	Wert
Alter des Patienten in Jahren	
< 20	0
20-40	1
> 40	2
Erkrankungsstatus	
Chronische Phase (CP)	0
Akzelerierte Phase (AP)	1
Blastenkrise (BC)	2
Zeitraum von Erstdiagnose bis zur Transplantation in Monaten	
≤ 12	0
> 12	1
Histokompatibilität	
HLA-identischer Geschwister	0
unverwandter Spender, andere	1
Spender – Empfänger – Geschlecht - Kombination	
alle anderen	0
weiblicher Spender, männlicher Empfänger	1

Die myeloablative Therapie gefolgt von einer allogenen HCT wird aufgrund der hohen therapieassoziierten Toxizität und Mortalität häufig nur bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre) ohne Komorbiditäten eingesetzt. Da die Mehrzahl der Patienten mit malignen Systemerkrankungen jedoch häufig älter als 50 Jahre ist, kommen in den vergangenen Jahren zunehmend dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle (reduced intensity conditioning (RIC)) zum Einsatz. Die Toxizität der myeloablativen Konditionierung erhöht sowohl Morbidität als auch Mortalität während bzw. unmittelbar nach der Therapie. Aus diesem Grund wird mit steigendem EBMT risk score eine dosisreduzierte Konditionierung in Erwägung gezogen. Durch Dosisreduzierung wird primär der Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (GvL, engl. graft-versus-leukaemia effect) genutzt, der gleichzeitig von einer akuten/ chronischen GvHD begleitet wird ^[4,26]. Die Konditionierung wird klassischerweise als alleinige Chemokonditionierung oder als Kombination bestehend aus einer Ganzkörperbestrahlung (TBI, engl. Total body irradiation) mit Chemotherapie durchgeführt. Ziele der Konditionierung sind die Eliminierung der malignen Zellklone durch hohe anti-leukämische Wirksamkeit ^[7], um Platz für die transplantierten Spenderzellen zu schaffen sowie eine ausreichende Immuntoleranz ^[27] beim Empfänger zu gewährleisten, um das Engraftment zu sichern und ein Graftversagen zu verhindern. Aufgrund physikalischer bzw. biologischer Aspekte ist die Kombination beider Verfahren sinnvoll: Die Analyse von Zelltodmechanismen nach Bestrahlung bzw. Chemotherapie konnte neben

gemeinsamen auch getrennt ablaufende Signalwege ^[28,29] nachweisen, so dass die kombinierte Therapie trotz Vorliegen bestimmter molekularer Resistenzmechanismen bei blockierter Einzelmodalität zur Apoptose maligner Zellklone führen kann. Weiterhin kann die TBI schlecht perfundierte Gewebe sowie Liquorräume ohne Limitation erreichen, wohingegen die Chemokonditionierung von einer adäquaten Gewebepерfusion abhängig ist. Da die bei der klassischen Konditionierung applizierte TBI-Dosis von 8-15 Gy nicht sämtliche maligne Zellen abtöten kann und eine Dosiserhöhung eine unverträgliche Toxizitätssteigerung bedeuten würde, wird die TBI stets mit einer Chemotherapie kombiniert ^[30,31].

Nachdem anfänglich vorrangig Knochenmark zur Rekonstitution der Hämatopoese verwendet wurde, wurden in den letzten Jahren zunehmend periphere Stammzellen verwendet.

Die Art der Konditionierung vor allogener Transplantation bei Patienten mit CML ist derzeit noch unklar. Randomisierte Phase III-Studien konnten keine Unterschiede zwischen einer alleinigen Chemokonditionierung (orales Bu/Cy) und einer kombinierten Konditionierung (TBI/Cy) hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS; engl. overall survival), ereignisfreiem Überleben (EFS; engl. event free survival) und Toxizität nachweisen ^[24,27,32–35]. Weiterhin ist unklar, inwiefern die TBI-Technik ^[36] einen Einfluss auf die Therapieergebnisse bei Patienten mit CML hat. Eine bisher durchgeführte Analyse von Belkacemi bei Patienten mit akuten Leukämien konnte keinen Hinweis auf einen möglichen Einfluss der TBI-Technik liefern ^[37].

1.2 Zielsetzung/Fragestellung

Die vorliegende retrospektive Analyse hat das Ziel, den Stellenwert einer allogenen hämatopoetischen Transplantation bei Patienten mit CML hinsichtlich nicht rückfallbedingter Mortalität (engl. NRM, non relapse mortality), ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberleben zu evaluieren.

Hierzu wurden erwachsene Patienten (> 18 Jahre) mit CML in die Analyse eingeschlossen. Als primäre Untersuchungsendpunkte wurden die NRM, das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben festgelegt. Ziel der Untersuchung ist es mögliche Einflussfaktoren auf die NRM, das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben aufzuzeigen. Dabei wurden die Eingangsparameter Alter und Geschlecht des Patienten bei Diagnosestellung/ bei Transplantation, initiales Stadium, Vortherapien (z. B. TKI), Zeitraum zwischen Erstdiagnose und allogener HCT Status vor allogener HCT, Spenderalter/ Spendergeschlecht, Spendertyp, Anwendung einer myeloablativen - bzw. dosisreduzierten Konditionierung, die Anwendung einer TBI-basierten Konditionierung/ alleinigen chemotherapiebasierten Konditionierung im Rahmen der Konditionierung vor allogener HCT, TBI-Technik und Stammzellquelle sowie Outcome-Parameter wie beispielsweise Vorliegen einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) als mögliche Einflussfaktoren untersucht, um mögliche Patientensubgruppen zu identifizieren, die insbesondere von einer allogenen HCT profitieren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Einschlusskriterien und Vorgehen bei der Datenerhebung

Diese Studie basiert auf den Daten von 1053 Patienten im Alter von 18 bis 67 Jahren. Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Chronische Myeloische Leukämie (CML) diagnostiziert. Die Erstdiagnose der CML wurde im Zeitraum 1979–2007 gestellt. Nach diversen Vortherapien wurde im Verlauf eine allogene hämatopoetische Transplantation (allogene HCT) zwischen 1996 und 2007 durchgeführt. Im Rahmen der Analyse wurden multizentrisch aus 21 Transplantationszentren Patienten in Deutschland eingeschlossen. Vor der allogenen HCT wurde entweder eine TBI-basierte oder alleinige Chemokonditionierung durchgeführt.

Der Datensatz beinhaltet Angaben aus dem MED A-Datensatz (Minimal Essential Data) des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) und der ProMISe Datenbank der kooperierenden Transplantationszentren. Eingangskriterien wie Patientenalter bei Diagnose, Patientengeschlecht, initiales Stadium, B-Symptomatik, Art der Vortherapie(n) (Zytostatika, Tyrosinkinaseinhibitoren, Durchführung einer autologen HCT vor allogener HCT), Remission nach Vortherapie, Alter bei allogener HCT, Zeitraum zwischen Erstdiagnose und allogener HCT, Art der Konditionierung (myeloablativ vs. dosisreduziert), TBI-basierte Konditionierung vs. alleinige Chemokonditionierung, Spendereigenschaften, Stammzellquelle, und CMV-Status von Patient und Spender sowie HLA-Kompatibilität (untersucht wurden HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1-Status bei Patienten und Spendern) wurden standardisiert erfasst. Nach allogener Transplantation wurden Parameter wie Engraftment, Ansprechen nach HCT (Remission), Auftreten einer akuten/chronischen Graft-versus-Host Disease (GvHD), Auftreten eines Rezidivs, Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und potentielle Todesursachen standardisiert ausgewertet [vgl.⁸⁷].

Der MED-A-Datensatz wurde zudem um relevante Patienten- und Spenderinformationen, genaue Angaben zur Vortherapie und HCT-Konditionierung (Medikamenten- und Bestrahlungsdosierung, TBI-Technik) durch Anfrage bei den Datenmanagern der jeweiligen Transplantationszentren bzw. mittels Akteneinsicht vor Ort ergänzt ^[vgl.87].

Relevante Einschlusskriterien für den vorliegenden Datensatz waren Patientenalter > 18 Jahre bei Erstdiagnose, verifizierte CML (Nachweis Philadelphia-Chromosom bzw. BCR-ABL-Transkript) und Ersttransplantation der CML.

Der Datensatz wurde kodiert in einer Excel-Tabelle zusammengefasst und statistisch ausgewertet (Tabelle 2) ^[vgl.87].

Tabelle 2. Liste der Patienteninformationen

CIC (centre identification number)
Patienten ID
Transplantationszentrum
Geburtsdatum
Geschlecht
Datum der Diagnosestellung
Alter bei Diagnosestellung
Status der Erkrankung bei Erstdiagnose
Erkrankungsstatus bei Transplantation
Chromosomenabnormalität
B-Symptomatik ja/nein
Medikamentöse Vortherapie
TKI ja/nein
Anzahl TKI
Autologe HCT ja/nein
Datum der vorherigen auto HCT
Konditionierung vor auto HCT
TBI vor auto HCT
Ersttransplantations-Datum allogene
Alter bei allo HCT
Zeitintervall Diagnose bis allo HCT
Zeitintervall auto bis allo HCT
Hämatologische Remission
Zytologische Remission
Molekulare Remission
Bewertungssystem für Performance Status
Stammzellquelle PBSZ/KM/CB
TBI
TBI-Dosis
MA-TBI / MA-Chx / RIC-TBI / RIC-Chx
TBI-Technik
Geburtsdatum Spender
Spender Alter
Geschlecht Spender
Verwandtschaftsverhältnis des Spenders
Match/mismatch
Grad mismatch
CMV Status Patient

CMV Status Spender

GvHD Prophylaxe

Datum Engraftment Thrombozyten

Engraftment Thrombozyten

Dauer Engraftment

Datum Engraftment Neutrophile

Engraftment Neutrophile

Dauer Engraftment

Transplantatversagen

Bestes Ansprechen nach allo HCT (hämatologisch, zytogenetisch, molekular)

Posttransplantationstherapie

Datum der Posttransplantationstherapie

Art der Posttransplantationstherapie

Akute GvHD

Grad der akuten GvHD

Chronische GvHD

Grad der chronischen GvHD limited/extensive

Verlauf der chronischen GvHD

Datum Erstmanifestation chronische GvHD

Grad der Erstmanifestation der chronischen GvHD

Rezidiv ja/nein

Datum Rezidiv/Progress

Zeitintervall allo HCT bis Rezidiv/Progress

EFS ja/nein

Datum letzter Patientenstatus

Letzter Patientenstatus, Gesamtüberleben

OS seit allo HCT in Tagen

EFS seit allo HCT in Tagen

30 Tage - Mortalität

100 Tage - Mortalität

Todesursache (HCT, Progress/Rezidiv, Sekundär malignom, Spätinfektion, chron. GvHD extensiv, andere)

Datum der nächsten allogenen Transplantation

Abk.: TKI = Tyrosinkinase-Inhibitoren, HCT = Hämatopoetische Zelltransplantation; allo = allogene, auto = autolog; TBI = Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation), PBSZ = periphere Blutstammzellen; KM = Knochenmark; CB = Nabelschnurblut (engl. cord blood); MA = myeloablative Konditionierung; RIC = dosisreduziert; Chx = Chemotherapie; CMV = Cytomegalievirus, GvHD = Graft-versus-Host disease; EFS = ereignisfreies Überleben (engl. event-free survival); OS = Gesamtüberleben (engl. overall survival)

Unter Zustimmung der Datenzugriffskommission und Ethikkommission des DRST (Aktenzeichen Ethikvotum 16-7086-BO) und der Transplantationszentren wurden die Patientendaten anonymisiert erfasst und analysiert. Die Daten wurden hierbei mithilfe der „Unique Patient Number“ (UPN) und einem dem Zentrum zugeordneten „Centre Identification Code“ (CIC) verschlüsselt übermittelt.

2.2 Allgemeine Informationen zum Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST)

Das DRST erhebt seit seinem Gründungsjahr 1998 zusammen mit der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) in Basel Daten bzgl. der in Deutschland durchgeführten hämatopoetischen Transplantationen [vgl.⁸⁷]. Das zentrale Datenmanagement-System der EBMT ProMISe (Project Manager Internet Server) dient der Erfassung von MED-A-Daten. Mithilfe des MED-A-Bogens werden Details zur Transplantation standardisiert erfasst und können so in einer Datenbank dokumentiert werden (siehe Abbildungen 3/4).

CIC: Unique Patient Number (UPN): HSCT Date..... - -
 yyyy mm dd

HSCT - Minimum Essential Data - A

First report - 100 days after HSCT

CENTRE IDENTIFICATION	HSCT																												
<p>EBMT Code (CIC):</p> <p>CIBMTR Center #</p> <p>Hospital: Unit:</p> <p>Contact person.....</p> <p>Phone:..... Fax:.....</p> <p>e-mail:</p>	<p>Chronological number of HSCT for this patient? <input type="checkbox"/></p> <p>If >1, date of last HSCT before this one: - -</p> <p style="text-align: center;">yyyy mm dd</p> <p>If >1, type of last HSCT before this one <input type="checkbox"/> Allo <input type="checkbox"/> Auto <input type="checkbox"/> N/A</p>																												
<p>PATIENT DATA</p> <p>Date of this Report: - -</p> <p style="text-align: center;">yyyy mm dd</p> <p>CIBMTR patient (recipient) Identification</p> <p>Patient following national / international study / trial:</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown</p> <p>Name of study / trial</p> <p>Unique Patient Number or Code:</p> <p>Compulsory, registrations will not be accepted without this item</p> <p>Initials: (first name(s) _family name(s))</p> <p>Date of Birth: - -</p> <p style="text-align: center;">yyyy mm dd</p> <p>Sex: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female</p>	<p>HSCT part of a planned multiple graft protocol?</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Preparative (conditioning) regimen given?</p> <p><input type="checkbox"/> No (Usually Paed Inherited Disorders only) CONTINUE TO P. 2</p> <p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Was this intended to be myeloablative? (allo only)</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: Reason:</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Age of recipient</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Comorbid conditions</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Prior HSCT</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Protocol driven</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Other, specify</p>																												
<p>DISEASE</p> <p>Date of initial diagnosis: - -</p> <p style="text-align: center;">yyyy mm dd</p> <p>PRIMARY DISEASE DIAGNOSIS.....</p> <p>Complete and attach the relevant Disease classification sheet with date of HSCT and disease status at HSCT</p>	<p>Specification and dose of the preparative regimen</p> <p>Drug Total prescribed cumulative dose as per protocol:</p> <p>(all agents given before day 0) (= daily dose in mg/kg or mg/m² by nb of days; eg. for Busulfan given 4mg/kg daily for 4 days, total dose to report is 16mg/kg)</p> <p><input type="checkbox"/> Ara-C (cytarabine) mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> ALG, ATG (ALS, ATS) mg/m² mg/Kg</p> <p>Animal origin:</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Horse <input type="checkbox"/> Rabbit <input type="checkbox"/> Other, specify.....</p> <p><input type="checkbox"/> Bleomycin mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Busulfan mg/m² mg/Kg</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Both</p> <p><input type="checkbox"/> BCNU mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Bexar (radiolabelled MoAB) mCi MBq</p> <p><input type="checkbox"/> CCNU mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Campath (antiCD52) mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Carboplatin mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Cisplatin mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Corticosteroids mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Cyclophosphamide mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Daunorubicine mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Doxorubicine (adriamycine) mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Etoposide (VP16) mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Fludarabine mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Gemtuzumab mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Idarubicine mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Ifosfamide mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Imatinib mesylate mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Melphalan mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Mitoxantrone mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Paclitaxel mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Rituximab (mabthera, antiCD20) mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Tenoposide mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Thiotepa mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Zevalin (radiolabelled MoAB) mCi MBq</p> <p><input type="checkbox"/> Other radiolabelled MoAB mCi MBq</p> <p style="margin-left: 20px;">specify</p> <p><input type="checkbox"/> Other MoAB, specify..... mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Other, specify..... mg/m² mg/Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Other, specify..... mg/m² mg/Kg</p>																												
<p>HSCT</p> <p>Performance score System <input type="checkbox"/> Karnofsky</p> <p>Score: <input type="checkbox"/> Lansky</p> <p><input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 20 <input type="checkbox"/> 30 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 50 <input type="checkbox"/> 60 <input type="checkbox"/> 70 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> 90 <input type="checkbox"/> 100</p> <p>Type of HSCT:</p> <p><input type="checkbox"/> Autologous</p> <p><input type="checkbox"/> Allogeneic</p> <p>Patient CMV status <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Positive (for allografts) <input type="checkbox"/> Not evaluated <input type="checkbox"/> unknown</p> <p>Multiple donors/products <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes: Number..... (including multiple CB units or different stem cell products from same donor)</p>	<p>STEM CELLS (autograft or allograft)</p> <p>If autograft, fill only Source of stem cells and Graft manipulation ex-vivo</p> <p>If allograft, fill all sections and photocopy this section for each donor or different stem cell products of same donor if applicable</p> <p>Source of Stem Cells (check all that apply):</p> <p><input type="checkbox"/> Bone Marrow <input type="checkbox"/> Peripheral Blood</p> <p><input type="checkbox"/> Cord Blood <input type="checkbox"/> Other:</p> <p>Donor ID..... <input type="checkbox"/> N/A (if autograft, go to Graft manipulation below)</p>																												
<p>HLA match type (for allografts)</p> <p><input type="checkbox"/> Syngeneic (monozygotic twin)</p> <p><input type="checkbox"/> HLA-identical sibling (may include non-monozygotic twin)</p> <p><input type="checkbox"/> HLA-matched other relative</p> <p><input type="checkbox"/> HLA-mismatched relative:</p> <p style="margin-left: 20px;">Degree of mismatch <input type="checkbox"/> 1 HLA antigen mismatch <input type="checkbox"/> ≥ 2 HLA antigen mismatch</p> <p><input type="checkbox"/> Unrelated donor</p> <p>Name of donor registry/CB Bank</p> <p>BMDW/WMDA code (up to 4 characters)</p> <p>Complete number of mismatches inside each box</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: center;">C</td> <td style="text-align: center;">DRB1</td> <td style="text-align: center;">DQB1</td> <td style="text-align: center;">DPB1</td> <td style="text-align: center;">Antigenic</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">HLA code is 2 digits</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">Allelic</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">HLA code is 4 digits</td> </tr> </table> <p>0=match; 1=one mismatch; 2=2 mismatches; ND=not done</p> <p>PLEASE ATTACH LABORATORY RESULTS/HISTOCOMPATIBILITY FORM</p> <p>Donor Sex <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female</p> <p>Donor CMV status <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Not evaluated <input type="checkbox"/> unknown</p>	A	B	C	DRB1	DQB1	DPB1	Antigenic	<input type="checkbox"/>	HLA code is 2 digits	<input type="checkbox"/>	Allelic	<input type="checkbox"/>	HLA code is 4 digits	<p>Total prescribed radiation dose as per protocol</p> <p>Total Body Irradiation <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes:..... Gy</p> <p>TLI, TNI, TAI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes:..... Gy</p> <p>(lymphoid, nodal, abdominal)</p>															
A	B	C	DRB1	DQB1	DPB1	Antigenic																							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HLA code is 2 digits																							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Allelic																							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HLA code is 4 digits																							
<p>Graft manipulation ex-vivo (including T-cell depletion) (other than for RBC removal or volume reduction)</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p>																													

Abbildung 3. MED-A-Bogen Seite 1 [vgl.87]

CIC: Unique Patient Number (UPN): HSCT Date:
 yyyy mm dd

<h2 style="margin: 0;">HSCT - Minimum Essential Data - A</h2> <p style="margin: 0; font-weight: normal;">First report - 100 days after HSCT</p>	
<p style="text-align: center; font-weight: bold; margin: 0;">AFTER HSCT</p> <p>GvHD prophylaxis or preventive treatment (<i>Allografts only</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>If yes: <input type="checkbox"/> Drugs (Immunosuppressive chemo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ALG, ALS, ATG, ATS (<i>given after day 0</i>) <input type="checkbox"/> Anti CD25 (<i>MoAB in vivo</i>) <input type="checkbox"/> Campath (<i>MoAB in vivo; can be "in the bag"</i>) <input type="checkbox"/> Corticosteroids <input type="checkbox"/> Cyclosporine <input type="checkbox"/> Cyclophosphamide (<i>given after day 0</i>) <input type="checkbox"/> Etanercept (<i>MoAB in vivo</i>) <input type="checkbox"/> FK 506 (Tacrolimus, Prograf) <input type="checkbox"/> Infliximab (<i>MoAB in vivo</i>) <input type="checkbox"/> Methotrexate <input type="checkbox"/> Mycophenolate (MMF) <input type="checkbox"/> Sirolimus <input type="checkbox"/> Other monoclonal antibody (<i>in vivo</i>), specify <input type="checkbox"/> Other agent (<i>in vivo</i>), specify <input type="checkbox"/> Extracorporeal photopheresis (ECP) <input type="checkbox"/> Other, specify <p>Absolute neutrophil count (ANC) recovery (<i>engraftment</i>) <i>(Neutrophils $\geq 0.5 \times 10^9 / L$)</i></p> <p><input type="checkbox"/> No: Date of last assessment: - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Yes: Date of ANC recovery: - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Lost graft <input type="checkbox"/> Never below <input type="checkbox"/> Unknown</p> <p>Acute Graft Versus Host Disease (<i>Allografts only</i>)</p> <p>Maximum Grade:</p> <p><input type="checkbox"/> 0 (none) <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV</p> <p><input type="checkbox"/> Present but grade unknown <input type="checkbox"/> Not applicable</p> <p style="font-weight: bold; margin: 0;">ADDITIONAL TREATMENT INCLUDING CELL THERAPY</p> <p>Cell infusion (CI) (<i>not HSCT or autologous stem cell re-infusion</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Date of first infusion: - - <i>(can be the same as HSCT date)</i> yyyy mm dd</p> <p>Type of cell(s): (<i>check all that apply</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Lymphocyte (DLI) <input type="checkbox"/> Mesenchymal <input type="checkbox"/> Fibroblasts</p> <p><input type="checkbox"/> Dendritic cells <input type="checkbox"/> Other, specify</p> <p>Chronological no. of CI for this patient</p> <p>Indication: (<i>check all that apply</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Planned/protocol <input type="checkbox"/> Treatment for disease</p> <p><input type="checkbox"/> Prophylactic <input type="checkbox"/> Mixed chimaerism</p> <p><input type="checkbox"/> Treatment of GvHD <input type="checkbox"/> Treatment viral infection</p> <p><input type="checkbox"/> Loss/decreased chimaerism</p> <p><input type="checkbox"/> Treatment PTLD, EBV lymphoma</p> <p><input type="checkbox"/> Other, specify</p> <p>Number of infusions within 10 weeks</p> <p><i>(count only infusions that are part of same regimen and given for the same indication)</i></p> <p>Disease treatment (<i>apart from cell infusion</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Yes: <input type="checkbox"/> Planned (<i>planned before HSCT</i>)</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Not planned (<i>for relapse/progression or persistent disease</i>)</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin: 0;">DISEASE STATUS</p> <p>Best disease status (response) after HSCT <i>(prior to treatment modification in response to a post HSCT disease assessment)</i></p> <p><input type="checkbox"/> Continued complete remission (CCR)</p> <p><input type="checkbox"/> CR achieved: Date achieved : - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Never in CR: Date assessed: - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluated yyyy mm dd</p>	<p style="text-align: center; font-weight: bold; margin: 0;">DATE OF LAST CONTACT</p> <p>Date of last follow up or death: - - yyyy mm dd</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin: 0;">FIRST RELAPSE OR PROGRESSION</p> <p>First Relapse or Progression after HSCT (<i>Any method</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> No: Date assessed - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Yes: Date first seen - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Continuous progression since HSCT</p> <p><i>Fill in only for acute and chronic LEUKAEMIAS</i></p> <p>If yes or continuous progression, tick all methods used for assessment with the dates on which they were used and the results.</p> <p>Relapse/progression detected by <u>clinical/haematological</u> method:</p> <p><input type="checkbox"/> No: Date assessed - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Yes: Date first seen - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluated yyyy mm dd</p> <p>Relapse/progression detected by <u>cytogenetic</u> method:</p> <p><input type="checkbox"/> No: Date assessed - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Yes: Date first seen - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluated yyyy mm dd</p> <p>Relapse/progression detected by <u>molecular</u> method:</p> <p><input type="checkbox"/> No: Date assessed - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Yes: Date first seen - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluated yyyy mm dd</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin: 0;">DISEASE PRESENCE/DETECTION AT LAST CONTACT</p> <p>Last disease status (<i>record the most recent status and date for each method, depending on the disease</i>)</p> <p>Was disease detected by <u>clinical/haematological</u> method?:</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Last date assessed - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluated yyyy mm dd</p> <p><i>Fill in only for acute and chronic LEUKAEMIAS</i></p> <p>Was disease detected by <u>cytogenetic/FISH</u> method?:</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes:</p> <p>Considered disease relapse/progression: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Last date assessed - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluated yyyy mm dd</p> <p><i>Fill in only for acute and chronic LEUKAEMIAS</i></p> <p>Was disease detected by <u>molecular</u> method?:</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes:</p> <p>Considered disease relapse/progression: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Last date assessed - - yyyy mm dd</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluated yyyy mm dd</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin: 0;">PATIENT STATUS AT LAST CONTACT</p> <p>Survival Status:</p> <p><input type="checkbox"/> Alive <input type="checkbox"/> Dead <input type="checkbox"/> Died before HSCT</p> <p>Check here if patient lost to follow up <input type="checkbox"/></p> <p>Main Cause of Death (<i>check only one main cause</i>):</p> <p><input type="checkbox"/> Relapse or Progression/Persistent disease</p> <p><input type="checkbox"/> HSCT Related Cause (<i>check as many as appropriate</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> GVHD <input type="checkbox"/> Cardiac Toxicity <input type="checkbox"/> Rejection/Poor graft function <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Pulmonary toxicity <input type="checkbox"/> Venous occlusive disorder <input type="checkbox"/> Other: <p><input type="checkbox"/> Cell therapy (non HSCT) Related Cause (<i>if applicable</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Unknown</p> <p><input type="checkbox"/> Other:</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin: 0;">DATE OF NEXT HSCT (<i>if applicable</i>)</p> <p>Date of this HSCT: - - yyyy mm dd</p>

Abbildung 4. MED-A-Bogen Seite 2 [vgl.87]

2.3 Definition Ansprechen vor und nach allogener HCT

Vor und nach einer allogenen Stammzelltransplantation wird auf hämatologischer, zytogenetischer und molekularer Ebene der Remissionsstatus festgelegt.

Eine komplette hämatologische Remission ist durch normwertige Milzgröße und normwertige Laborparameter (Leukozyten zwischen 4000-10.000/ μ l, Thrombozyten < 450.000/ μ l) und Fehlen von krankheitsbedingten Symptomen definiert.

Als zytogenetische Remission wird das Fehlen von Philadelphia-Chromosom - positiven Metaphasen im Karyogramm nach Knochenmarkspunktion definiert.

Die molekulare Remission ist durch den fehlenden Nachweis des BCR-ABL-Transkripts mittels PCR oder FISH gekennzeichnet ^[38].

In Tabelle 3 sind die Definitionen für das Ansprechen zusammengefasst.

Tabelle 3. Definition Ansprechen ^[38]

Ansprechen	Definition
komplette hämatologische Remission	Leukozytenzahl < $10 \times 10^9/l$, Basophile < 5 %, Thrombozyten < $450 \times 10^9/l$, keine unreifen Granulozyten, keine tastbare Milz
komplette zytogenetische Remission	0 % Ph+ Metaphasen im Knochenmark
komplette molekulare Remission	kein Nachweis von BCR-ABL

2.4 Konditionierung

Vor einer allogenen HCT wird eine Konditionierung durchgeführt. Dabei unterscheidet man zwischen myeloablativen und dosisreduzierten (RIC) Konditionierungsregimen [39–41]. Sie dienen zur Eliminierung maligner Zellen und *„der Immunsuppression, um das Engraftment der [transplantierten] Spenderzellen zu ermöglichen“* [87].

„[Durch] das Fehlen einer [klaren Definition zur Abgrenzung] einer myeloablativen und dosisreduzierten Konditionierung [wurden Konditionierungsschemata] mit TBI ≥ 8 Gy, Busulfan ≥ 16 mg/kg, Cyclophosphamid ≥ 120 mg/m² [als myeloablativ eingestuft]. Dementsprechend wurden Konditionierungsprotokolle mit TBI < 8 Gy, Busulfan < 16 mg/kg, Cyclophosphamid < 120 mg/m² als dosisreduziert definiert“ [87].

In den 21 Zentren wurden drei unterschiedliche Strahlentherapie-Techniken angewandt: Laterale Gegenfeldtechnik, Translationstechnik und Rotationstechnik (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Bestrahlungstechniken

Laterale Gegenfeldtechnik	Radiotherapie in sitzender Patientenposition im seitlichen Strahlengang und möglicher Aufsättigung von Mediastinum, lateraler Thoraxwand und Armanteilen bei gleichzeitiger Schonung des Lungenparenchyms.
Translationstechnik	Bei der Translationstechnik bewegt sich die Strahlenquelle entlang des liegenden Patienten.
Rotationstechnik	Bei der Rotationsbestrahlung wandert der Strahlenkegel um eine im Patienten liegenden Achse.

„[In Tabelle 5 sind] die verwendeten Zytostatika, deren Dosierung sowie die TBI-Dosierung im Rahmen myeloablativer oder dosisreduzierter Konditionierung [dargestellt]“ [87].

Tabelle 5. „Auswahl angewandter Konditionierungsprotokolle dieser Studie“ [vgl.87]

Konditionierung	Substanzen	Ganzkörperbestrahlung
Dosisreduzierte Konditionierung	<p>Fludarabin 30, 120, 180 mg/m²/KO</p> <p>±</p> <p>Cyclophosphamid 60 mg/kg/KG Busulfan 8 mg/m²/KO</p>	<p>±</p> <p>TBI ≤ 4 Gray</p>
Myeloablative Konditionierung	<p>Cyclophosphamid 120 mg/kg/KG</p> <p>±</p> <p>Fludarabin 125 mg/m²/KO Cytarabin 8 mg/m²/KO Busulfan 12 mg/kg/KG</p>	<p>±</p> <p>TBI 8-14 Gray</p>

Abk.: TBI = Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation); KG = Körpergewicht

2.5 Engraftment

Zehn bis zwanzig Tage nach der Transplantation sind die übertragenen Stammzellen im Knochenmark des Patienten angewachsen und beginnen neue Blutzellen zu bilden. Diese Phase der Regeneration wird als Engraftment bezeichnet und stellt sich im Blutbild zunächst durch einen Anstieg der Leukozyten, nachfolgend der Thrombozyten und schließlich der Hämoglobinwerte dar. Per Definition müssen hierfür Neutrophilenzahlen von $\geq 0.5 \times 10^9/l$ an drei aufeinanderfolgenden Tagen“ [87] vorliegen. Die Geschwindigkeit des Engraftments ist abhängig von der GvHD-Prophylaxe und der Spenderquelle [42–46]. „[Bei der Verwendung von] Spenderstammzellen aus peripherem Blut wird ein schnelleres Engraftment [erwartet] im Vergleich zu [Knochenmarkstammzellen]“ [87].

2.6 HLA-Typisierung von Patient und Spender

Die HLA-Typisierung dient der Bestimmung der Histokompatibilität von Spendergewebe. Diese ist für den Erfolg allogener Transplantationen von entscheidender Bedeutung. Bei der Spendersuche besteht eine 25-prozentige Wahrscheinlichkeit einen HLA-identischen Geschwisterspender mit Übereinstimmung in allen HLA-Loci zu finden [7].

„[Die HLA-Typisierung der Spender in der vorliegenden Studie] *erfolgte mittels hochauflösender molekulargenetischer Typisierung der [HLA-Loci] A, B, C, DRB1 und DQB1*“ [87].

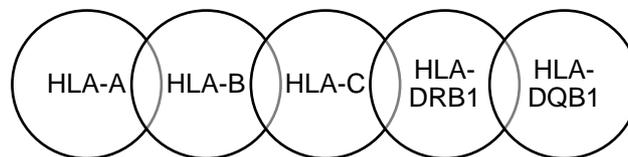


Abbildung 5. Loci der HLA-Typisierung

2.7 Graft-versus-Host-Disease

Als Graft-versus-Host-Disease wird eine zytotoxische Reaktion von implantierten bzw. transfundierten Immunzellen (T-Zellen) gegen den Wirtsorganismus bezeichnet. Die GvHD manifestiert sich in Zielorganen wie Haut, Leber und Darm ^[47]. „Das Risiko an einer GvHD zu erkranken liegt bei einem verwandten Spender zwischen [30 – 40 %] und bei nicht verwandten Spendern zwischen [60 – 80 %]“ ^[87]. Mit Beginn der hämatopoetischen Regeneration (meist 4–8 Wochen nach HCT) kann eine akute Form der GvHD (Grad I–IV) eintreten. Die chronische Graft-versus-Host-Reaktion tritt definitionsgemäß ab d100 nach allogener Transplantation auf ^[7] und wird „nach Anzahl der beteiligten Organe und Schwere der Beeinträchtigung in eine milde“ ^[87] (engl. limited) und eine ausgeprägte (engl. extensive) Form unterteilt ^[48–51].

Zur Prophylaxe wurden in der vorliegenden Studie vorwiegend Cyclosporin-A und Methotrexat und therapeutisch Steroide und ATG verwendet.

2.8 Non-Relapse Mortality

Jede Todesursache, „die nicht auf einen Rückfall oder eine Progression der Erkrankung zurückzuführen ist“ ^[87], wird als „Non-Relapse Mortality“ (NRM) bezeichnet. In der vorliegenden Analyse wurde die NRM nach 30 Tagen, 100 Tagen, einem Jahr, zwei Jahren und fünf Jahren bestimmt.

2.9 Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben

„Als ereignisfreies Überleben (EFS) wird der Zeitraum zwischen allogener HCT und dem Eintreten eines Rezidivs der Grunderkrankung oder eines Todesfalls jeglicher Ursache bezeichnet“ ^[87].

„Als Gesamtüberleben (OS) wird die Zeit nach allogener HCT bis zum Tod unabhängig von der Ursache bezeichnet“ ^[87].

2.10 Statistische Analyse

„Die statistische Analyse wurde mit der MEDAC Software durchgeführt. [Als primäre Endpunkte wurden die] *Non-Relapse Mortality (NRM)*, das ereignisfreie Überleben (*EFS*) und das Gesamtüberleben (*OS*) nach allogener HCT“ [definiert] [87].

Es wurde das 1-, 2- und 5-Jahres-Überleben nach Kaplan-Meier berechnet. „Der potentielle Einfluss [der Parameter Patientenalter bei Erstdiagnose, Patientengeschlecht, initiales Erkrankungsstadium, B-Symptomatik, Anzahl und Art] der Vortherapien, bereits durchgeführte autologe HCT, Alter bei allogener HCT, Zeitraum zwischen Erstdiagnose und allogener HCT, Krankheitsstatus bei allogener HCT, Art der Konditionierung myeloablativ vs.“ [87] dosisreduziert, TBI-basierte Chemotherapie vs. alleinige Chemotherapie, Spenderalter und Spendergeschlecht, Verwandtschaft und HLA- Kompatibilität von Patient und Spender, CMV-Status von Patient und Spender sowie Vorliegen einer „chronischen GvHD auf die Endpunkte *NRM*, *EFS* und das *OS* wurden durch die univariate [Cox-Regressionsanalyse] und durch das multivariate [Cox-Modell (Cox proportional Hazard-Models) untersucht]“ [vgl.87].

3 Ergebnisse

3.1 Alter und Geschlecht

Diese Studie basiert auf den Daten von 1053 Patienten im Alter von 18 bis 67 Jahren (vollendete Lebensjahre). Das mittlere Alter betrug bei Erstdiagnose 39.6 ± 10.2 Jahre und bei der allogenen Transplantation 41.3 ± 10.4 Jahre. Der Altersmedian lag bei 39.6 Jahren mit einem 68 %-CI von 23.2 bis 55.6 Jahren. 623 Patienten (59 %) waren männlich und 430 (41 %) weiblich.

Tabelle 6. Alter

Alter bei	n	MW	ST	Median	68 %-CI	Min	Max
ED [Jahre]	1053	39.584	10.231	39.630	28.448 50.387	17.99	67.10
TX [Jahre]	1053	41.343	10.547	41.167	30.287 52.472	18.57	67.64

Alter bei Erstdiagnose (ED) und bei allogener Transplantation (TX). MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.

Der Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten betrug ca. ein halbes Jahr und war nicht signifikant ($p_u > 0.3$).

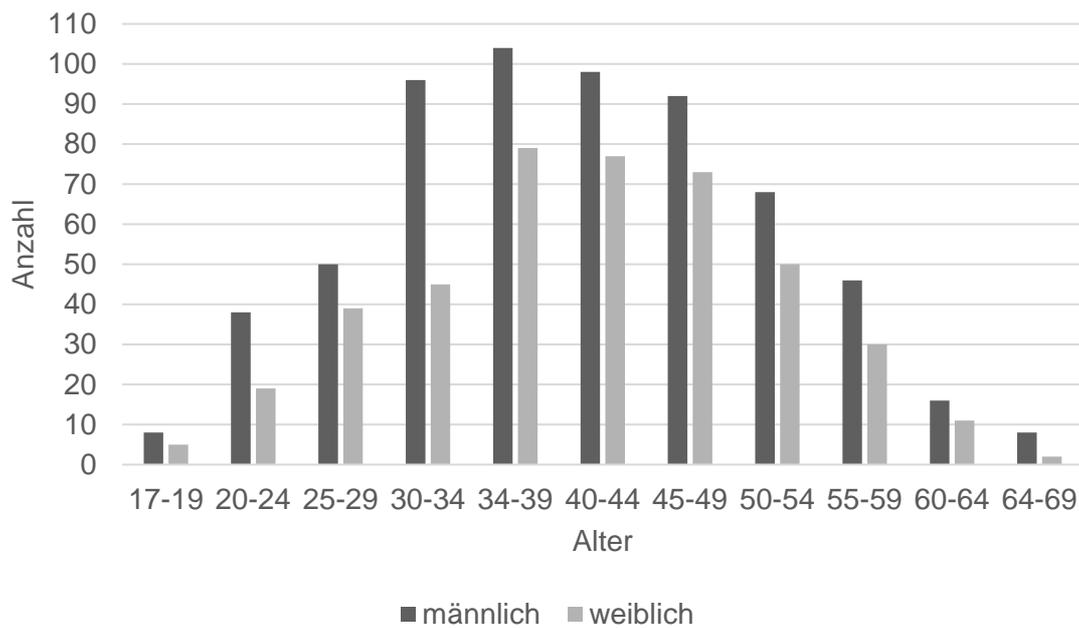


Abbildung 6. Alter und Geschlecht

In Abbildung 6 ist die Verteilung von Alter und Geschlecht graphisch dargestellt. Die allogene HCT wird bei beiden Geschlechtern am häufigsten in den Altersgruppen zwischen 30 und 54 Jahren durchgeführt.

3.2 Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose

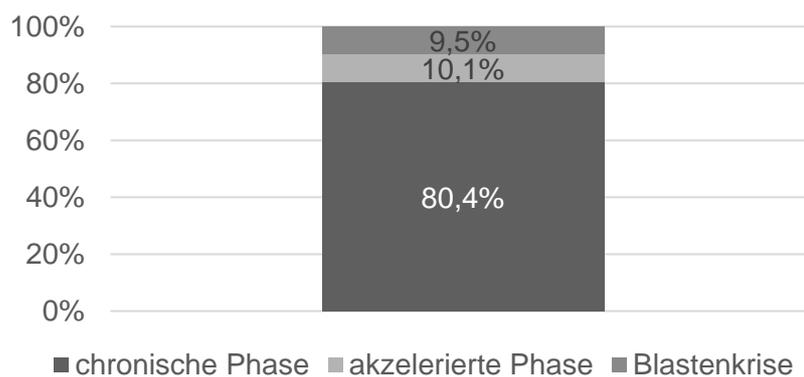


Abbildung 7. Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose

Bei ca. 80 % (847 von 1053) der Patienten wurde die Erstdiagnose CML im Erkrankungsstadium Chronische Phase und bei jeweils 10 % in der Akzelerierten Phase bzw. Blastenkrisis gestellt.

Tabelle 7. Alter bei Erstdiagnose unterteilt in Erkrankungsstadium

		n	MW	ST	p
		Alter bei ED [Jahre]			
Status	CP	847	39.2333	10.1089	
	AP	106	38.9551	9.9043	
	BC	100	43.2120	10.9661	0.0044 **

** Signifikanzniveau erreicht

Tabelle 7 zeigt, dass Patienten bei Erstdiagnose mit Status Blastenkrise signifikant ($p = 0.0044$) älter waren als Patienten in Chronischer oder Akzelerierter Phase.

3.3 Autologe HCT

Bei 17 von 1053 (1.6 %) Patienten wurde vor der allogenen HCT eine autologe Transplantation durchgeführt. Bei 14 von 17 Patienten wurde eine chemotherapiebasierte Konditionierung und bei 1 von 17 Patienten eine TBI-basierte Konditionierung durchgeführt. Bei zwei Patienten lag keine Angabe zur Art der Konditionierung vor.

3.4 Vortherapie (vor allogener HCT)

Tabelle 8. Medikamentöse Vortherapie

		Anzahl	%
	ja	1018	98.74
	nein	13	1.26
Hydroxyurea	ja	883	85.65
	nein	148	14.35
Interferon	ja	402	38.99
	nein	629	61.01
Cytarabin	ja	59	5.72
	nein	972	94.28
Daunorubicin (DNR)	ja	6	0.58
	nein	1025	99.42
HAM (Mitoxantron zumeist in Kombination mit Cytarabin)	ja	6	0.58
	nein	1025	99.42
Alexan	ja	9	0.87
	nein	1022	99.13
mini-ICE (Idarubicin, Ara-C, und Etoposid)	ja	9	0.87
	nein	1022	99.13
Imatinib	ja	277	26.87
	nein	754	73.13
Dasatinib	ja	19	1.84
	nein	1011	98.06
Nilotinib	ja	6	0.58
	nein	1025	99.42
TKI	ja	281	27.26
	nein	750	72.74

n = 1031

Nach Erstdiagnose der CML erhielten fast alle Patienten (n = 1018; 98.7 %) eine Vortherapie vor der allogenen Transplantation. 281 Patienten (27.2 %) erhielten mindestens einen TKI.

3.5 Befund vor allogener Transplantation

Bei fast allen Patienten wurde bei Erstdiagnose der CML eine Chromosomenabnormalität (Philadelphia-Chromosom; bcr/abl) nachgewiesen. Bei ca. 12 % der Patienten lag eine B-Symptomatik vor. Bei ca. 97 % der Patienten bestand vor Transplantation ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Status \geq 80).

Tabelle 9. Befunde, Remission, Status vor HCT

		n	%
B-Symptomatik	ja	128	14.48
	nein	756	85.52
	<i>fehlende Angabe</i>	169	–
Hämatologische Remission	ja	483	46.94
	nein	546	53.06
	<i>fehlende Angabe</i>	24	–
Status (Karnofsky)	30	1	0.10
	50	4	0.38
	60	6	0.57
	70	18	1.72
	80	601	57.35
	90	177	16.89
	100	241	23.00
	<i>fehlende Angabe</i>	5	–
Status	schlecht (30-70)	29	2.77
	gut (80-100)	1019	97.23
	<i>fehlende Angabe</i>	5	–

Bei ca. 47 % der Patienten wurde durch medikamentöse Vortherapie vor allogener HCT eine hämatologische Remission erreicht.

3.6 Allogene Transplantation

3.6.1 Alter, Status und Konditionierung

Tabelle 10. Alter bei HCT und Konditionierung

		Alter bei allogener Transplantation [Jahre]			
Konditionierung	myeloablative TBI	544	40.4885	10.1914	
	dosisreduzierte TBI	43	51.5019	10.1975	
	myeloablative Chemo	380	41.0755	10.3445	
	dosisreduzierte Chemo	69	43.1896	11.9847	<0.000005***
	Gesamt	1036	41.3408	10.5952	

Patienten, die eine myeloablative TBI (MA-TBI) erhielten, waren deutlich jünger als Patienten, bei denen eine dosisreduzierte TBI (RIC-TBI) vor allogener Transplantation durchgeführt wurde (s. Tabelle 10).

Tabelle 11. Konditionierung in Abhängigkeit vom Performance Status

	Karnofsky				
	schlecht		gut		
MA versus RIC					
MA + TBI	13	2.40 %	529	97.60 %	
RIC + TBI	2	5.00 %	38	95.00 %	
MA + Chx	8	2.11 %	372	97.89 %	
RIC + Chx	3	4.35 %	66	95.65 %	0.60c
TBI					
ja	15	2.58 %	567	97.42 %	
nein	14	3.00 %	452	97.00 %	0.68c

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der Konditionierungsschemata in Abhängigkeit vom Performance-Status. Die Anwendung einer MA-, RIC-, TBI-basierten oder alleiniger Chemotherapie war unabhängig vom Performance-Status.

3.6.2 Konditionierung

Tabelle 12. Art der allogenen Transplantation

		n	%
TBI	ja	586	55.75
	nein	467	44.25
Konditionierung	MA-TBI	544	52.51
	RIC-TBI	43	4.15
	MA-Chx	380	36.68
	RIC-Chx	69	6.66
	<i>fehlende Angabe</i>	17	–
TBI-Dosis bei MA-TBI (n = 544)	8 Gy	70	12.96
	10	272	50.37
	12	177	32.78
	13.5	1	0.19
	14.4	20	3.70
	<i>fehlende Angabe</i>	4	–
TBI-Dosis bei RIC-TBI (n = 43)	2 Gy	16	37.21
	4 Gy	27	62.79
TBI-Technik	Laterale Gegenfelder	240	41.03
	Translation	291	49.74
	Rotation	54	9.23
	<i>fehlende Angabe</i>	–	–

MA = myeloablative (Konditionierung), RIC = reduced intensity conditioning

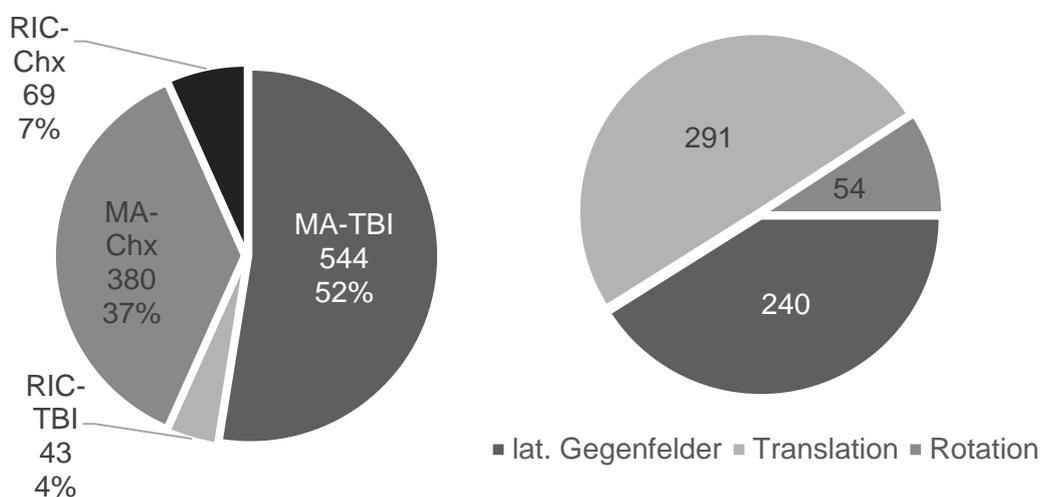


Abbildung 8. Konditionierung bei allogener HCT und Verteilung TBI-Technik

Bei 586 von 1053 Patienten (56 %) wurde vor allogener HCT eine TBI-basierte Konditionierung und bei 467 von 1083 Patienten (44 %) eine alleinige Chemokonditionierung durchgeführt. Bei 89 % der Patienten wurde eine

myeloablative und bei 11 % der Patienten eine dosisreduzierte (RIC) Konditionierung durchgeführt.

Die TBI-Dosis bei MA-TBI lag zwischen 8 und 14,4 Gy Gesamtdosis. Bei der deutlichen Mehrheit der Patienten (96 %) wurde eine TBI-Dosis zwischen 8-12 Gy appliziert. Die TBI wurde hierbei mit einer lateralen Gegenfeldtechnik (n = 240), einer Translationstechnik (n = 291) und einer Rotationstechnik (n = 54) durchgeführt.

3.6.3 Stammzellquelle

Als Stammzellquelle wurden zu 58 % periphere Blutstammzellen (PBSZ) und zu 42 % Knochenmarkstammzellen (KM) verwendet.

3.6.4 Spender

Die Spender waren zwischen 18 und 88 Jahren alt (Mittel: 39.7 ± 11.1 Jahre). Der Altersmedian lag bei 39.0 Jahren (68 %-CI 28.2–51.0 Jahre).

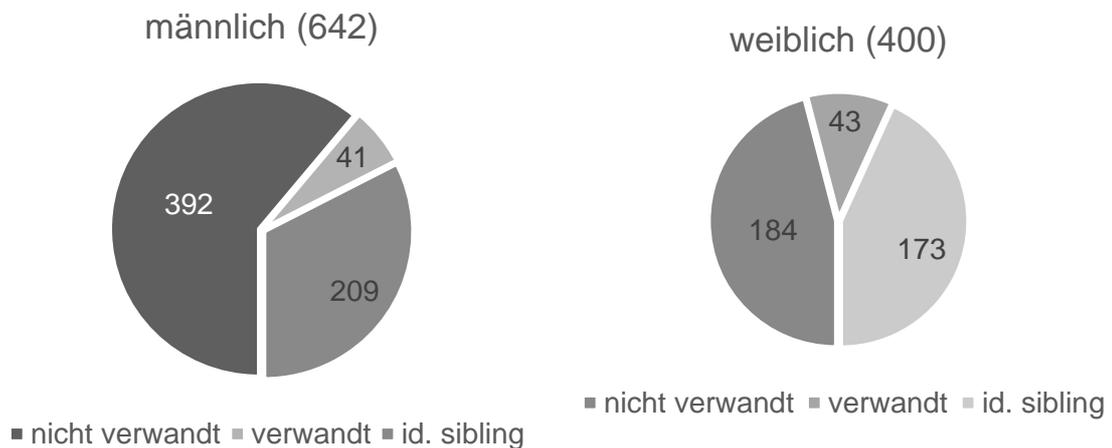


Abbildung 9. Verwandtschaftsgrad mit Spender

642 von 1053 (61.6 %) Spender waren männlich und 400 von 1053 (38.4 %) Spender weiblich. Bei 11 Spendern (1 %) lag keine Information zum Spendertyp vor. 466 von 1053 (44.3 %) der Spender waren verwandt und 587 von 1053 (55.7 %) nicht verwandt. 382 verwandte Spender waren HLA-identische Geschwister.

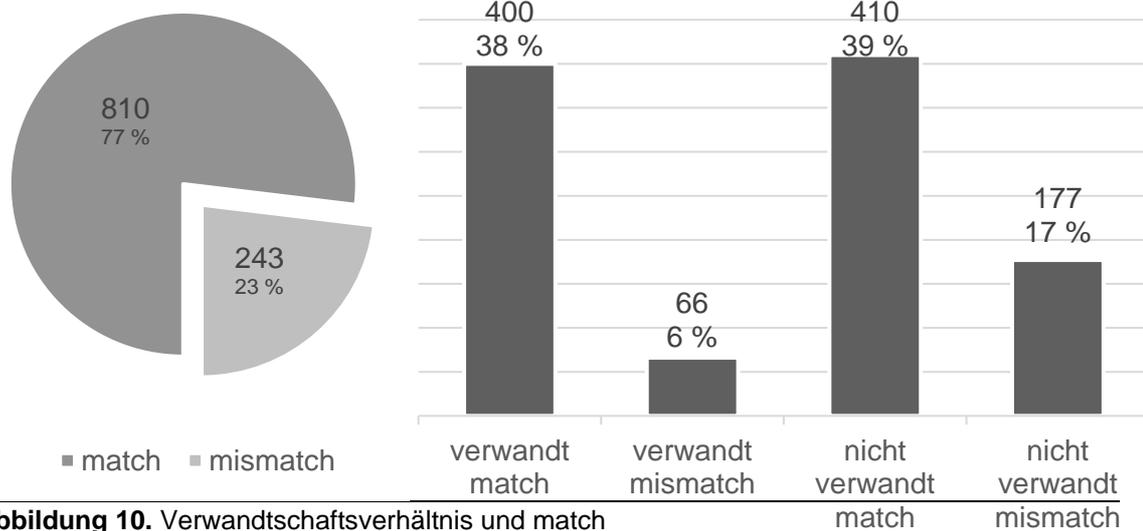


Abbildung 10. Verwandtschaftsverhältnis und match

In 77 % der Fälle lag ein komplett gematchter Spender vor. Abbildung 7 zeigt die Untergliederung in verwandte/nicht verwandte Spender, und ob ein match oder mismatch vorlag.

3.6.5 CMV-Status von Patient und Spender

Bei 464 Patienten mit positivem CMV-Status waren 271 von 464 Spender (58 %) ebenfalls CMV-positiv, bei 531 CMV-negativen Patienten waren 394 von 531 Spender (74 %) ebenfalls CMV-negativ. Bei 137 von 531 Patienten (26 %) mit negativem CMV-Status wurde ein CMV-positiver Spender ausgewählt.

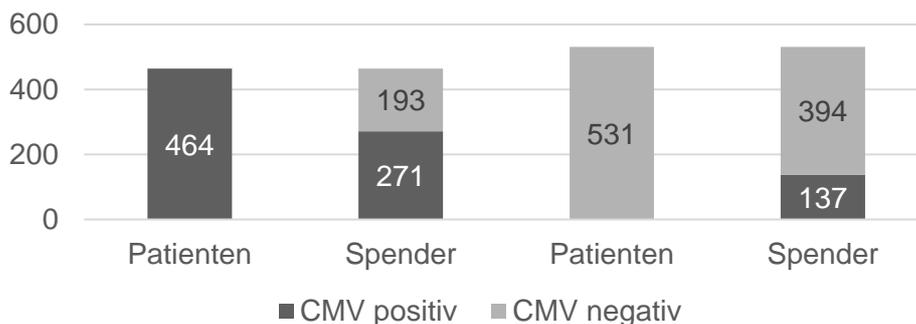


Abbildung 11. CMV-Status

3.7 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum (s. Tabelle 13) nach allogener HCT betrug 0 bis 17.2 Jahre, der Median des Beobachtungszeitraumes lag bei 8.5 Jahren bei allen Patienten bzw. bei 12.6 Jahren bei den überlebenden Patienten.

Tabelle 13. Beobachtungszeiten

	n	MW	ST	Median	68 %-CI		Min	Max	
alle Patienten	Jahre	1053	7.665	5.944	8.529	0.424	14.428	0.011	17.153
	Tage	1053	2799.689	2171.045	3115.000	154.905	5270.285	4	6265
lebend ausg.	Jahre	604	11.946	3.513	12.667	8.364	15.474	0.8384	17.153
	Tage	604	4363.207	1282.970	4626.500	3055.007	5651.993	306	6265
verstorben	Jahre	449	1.907	2.902	0.605	0.189	3.813	0.011	15.227
	Tage	449	696.425	1059.826	221.000	69.155	1392.613	4	5562

ausg = ausgeschieden

3.8 Engraftment und bestes Ansprechen

Tabelle 14. Engraftment, bestes Ansprechen

		Anzahl	%
Engraftment Thrombozyten	ja	921	92.84
	nein	71	7.16
	<i>keine Angabe</i>	61	5.79
Engraftment Neutrophile	ja	1017	96.76
	nein	34	3.24
	<i>keine Angabe</i>	2	0.19
Engraftment	ja	1018	96.86
	nein	33	3.14
	<i>keine Angabe</i>	2	0.19
bestes Ansprechen hämatologisch	ja	865	91.63
	nein	79	8.37
	<i>keine Angabe</i>	109	10.35
bestes Ansprechen zytogenetisch	ja	766	91.74
	nein	69	8.24
	<i>keine Angabe</i>	218	20.70
bestes Ansprechen molekular	ja	725	88.09
	nein	98	11.91
	<i>keine Angabe</i>	230	21.84

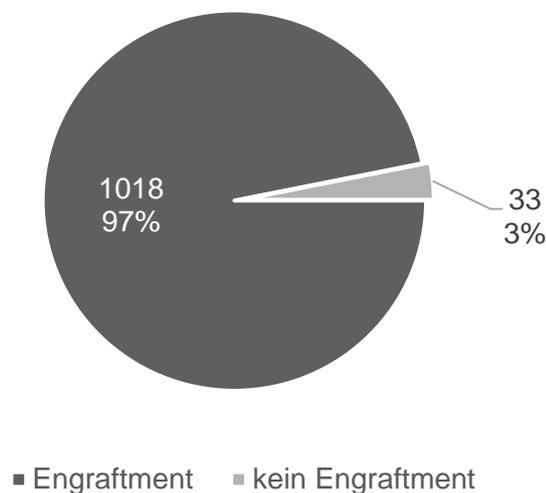


Abbildung 12. Engraftment

Bei 1018 von 1051 Patienten (ca. 97 %) konnte nach allogener HCT ein Engraftment erreicht werden (s. Abbildung 15).

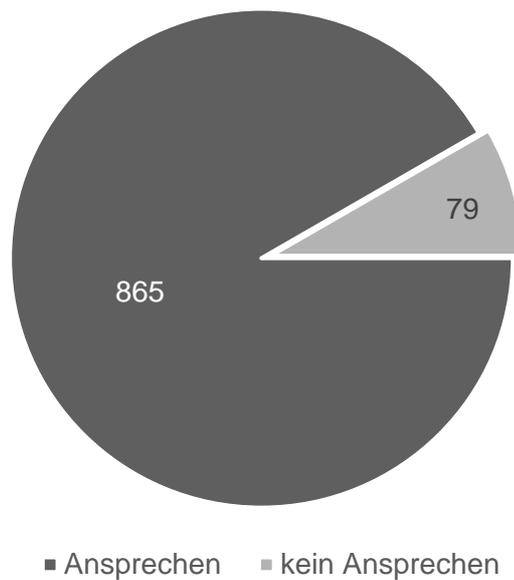


Abbildung 13. bestes Ansprechen

Eine hämatologische Remission wurde bei 91.6 % (865/944) aller Patienten nach allogener HCT nachgewiesen, bei etwa 10 % existieren keine Angaben (davon sind 11 innerhalb von 30 Tagen und weitere 37 innerhalb von 100 Tagen nach HCT verstorben).

Tabelle 15. Zeit bis Engraftment

Engraftment	n	MW	ST	Median	68 %-CI	Min	Max
Thromb. [Tage]	857	21.784	23.324	19	12 26	2	389
Neutr. [Tage]	1004	18.330	11.137	17	13 23	0	243
überhaupt	999	16.562	5.194	16	12 21	5	53

„überhaupt“ bezeichnet die kürzere Zeit nach Entfernung von Zeiten unter 4 Tagen und über 60Tage. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.

Die Zeitspanne bis zum Engraftment der Neutrophilen bzw. Thrombozyten lag im Median bei 16 Tagen bzw. 19 Tagen. Dabei war die Zeitspanne bis zum Engraftment bei weiblichen Patienten im Vergleich zu männlichen Patienten signifikant verkürzt (männlich: n = 584; MW = 17.0 ± 5.4 Tage, weiblich: n = 405; MW = 15.9 ± 4.8 Tage, $p_U = 0.00094^{***}$).

3.9 Akute/ Chronische GvHD

Eine akute GvHD (innerhalb 100 Tage nach HCT) trat bei 69 % der Patienten (722 von 1047) auf. 910 von 1053 (86.4 %) der Patienten lebten 100 Tage nach allogener HCT. Bei 644 von 910 (70.8 %) der Patienten wurde der Parameter chronische GvHD protokolliert. 450 von 644 (69.9 %) der Patienten entwickelten eine chronische GvHD. Bei 425 von 450 Patienten mit chronischer GvHD wurde zusätzlich der Ausprägungsgrad (limitierte oder extensive GvHD) bestimmt.

Tabelle 16. GvHD

		n	%
GvHD-Prophylaxe	ja	1018	97.70
	nein	24	2.30
	<i>fehlende Angabe</i>	11	–
akute GvHD	ja	722	68.96
	nein	325	31.04
	<i>fehlende Angabe</i>	6	–
Grad der akuten GvHD	0	325	31.13
	1	276	26.44
	2	220	21.07
	3	140	13.41
	4	83	7.95
	<i>fehlende Angabe</i>	9	–
cGvHD	ja	450	69.88
	nein	194	30.12
	<i>fehlende Angabe</i>	409	–
Grad der cGvHD	0	194	31.34
	limited	207	33.44
	extensive	218	35.22
	<i>fehlende Angabe</i>	434	–

n = 1053

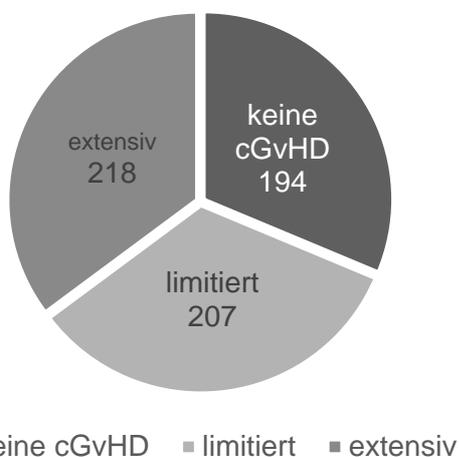


Abbildung 14. Auftreten einer cGvHD

Tabelle 17. Zeit bis cGvHD

Zeit bis cGvHD	n	MW	ST	Median	68 %-CI	Min	Max
in Jahren	305	1.307	1.694	0.605	0.324 2.551	0.1644	10.633
in Tagen	305	477.400	618.677	221.000	118.231 931.760	60	3884

646 Patienten mit cGvHD, wovon 305 gültige Angaben zur Zeit bis cGvHD haben.

Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der chronischen GvHD betrug 221 Tage (range, 118-932d). Alter, Geschlecht und Art der Konditionierung blieben ohne Einfluss auf das Auftreten einer cGvHD.

3.10 Non-Relapse Mortality

Tabelle 18. NRM

Zeit nach HCT	n	NRM (%)
0	0	0 %
30 Tage	20	1.9 %
100 Tage	99	9.4 %
1 Jahr	218	20.7 %
2 Jahre	248	23.6 %
5 Jahre	269	25.5 %

Die NRM nach 30 Tagen, 1 Jahr, 2 bzw. 5 Jahren lag bei 2 %, 21 %, 24 % bzw. 26 %.

Abbildung 18 veranschaulicht die NRM aufgeteilt nach Erkrankungsstadium (CP, AP, BC). Bei Patienten in Blastenkrisis bestand eine signifikant höhere NRM nach HCT im Vergleich zu Patienten in CP oder AP (Test nach Tarone: $p = 0.000000^{***}$, log-rank-Test: CP mit AP: $p = 0.15$, CP mit BC: $p = 0.000000^{***}$, AP mit BC: $p = 0.010^*$).

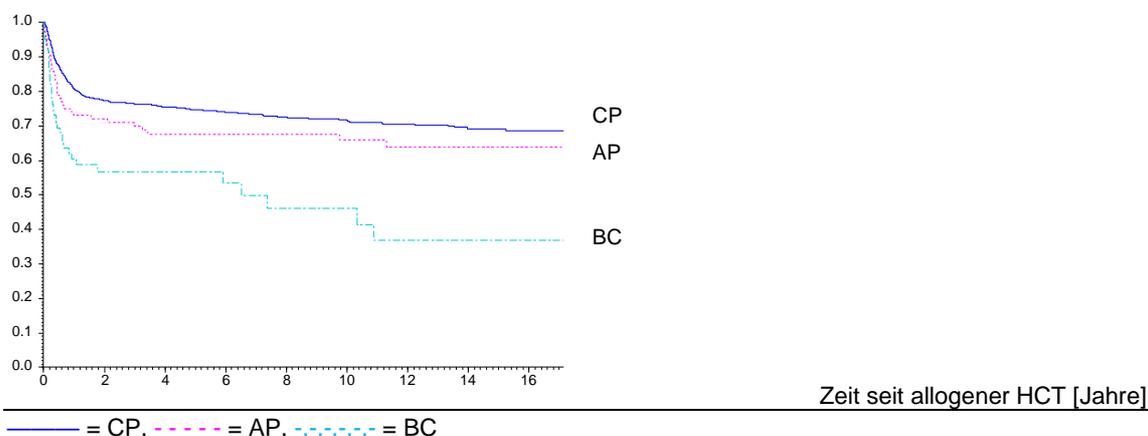


Abbildung 15. NRM aufgeteilt nach Erkrankungsstadium

3.11 Todesursachen

Tabelle 19. Überlebensstatus und Todesursache

		n	%
Status	lebend	604	57.36
	verstorben	449	42.64
Todesursache (n = 449)	HCT	216	48.11
	Progress/Relapse	87	19.38
	Sekundärmalignom	11	2.45
	Pneumonitis	6	1.34
	andere	27	6.01
	akute GvHD	8	1.78
	unklar	43	9.58
	Infektion	40	8.91
	Ext. chron. GvHD	11	2.45

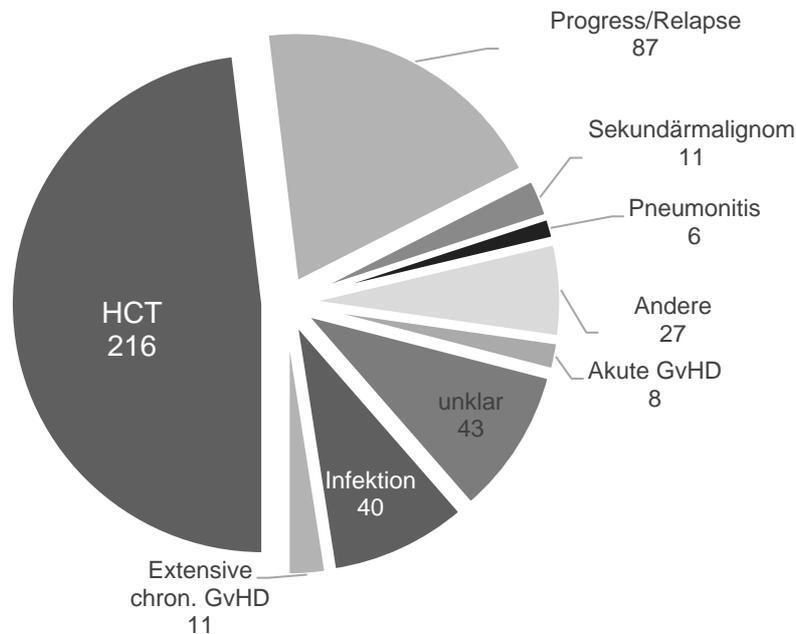


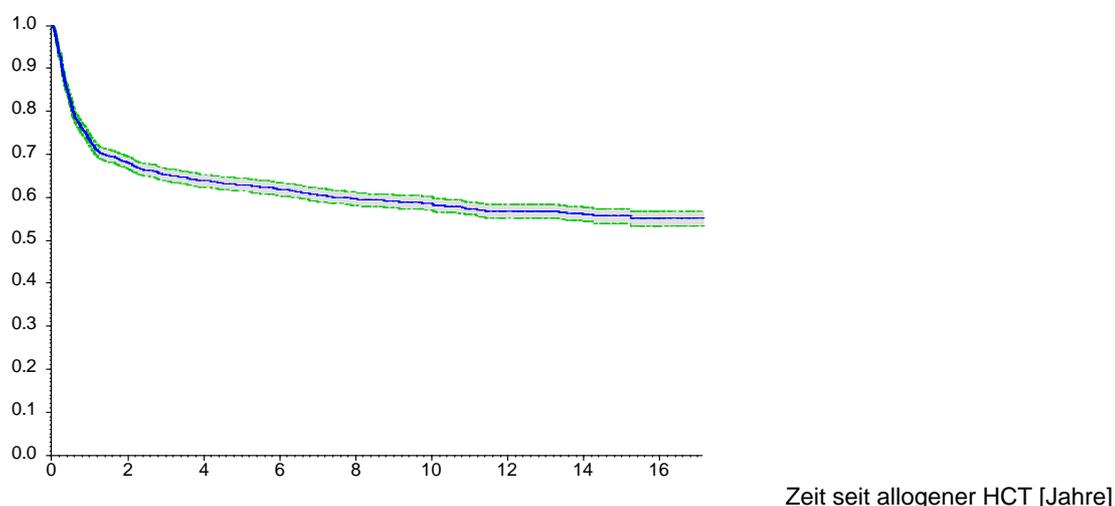
Abbildung 16. Todesursachen

Insgesamt sind 449 von 1053 (42.6 %) der Patienten nach allogener HCT während der Beobachtungszeit verstorben. Dabei stellen infektiöse Komplikationen unmittelbar nach HCT (n = 216) und Rezidive bzw. ein Krankheitsprogress die häufigste dokumentierte Todesursache dar. Weitere Todesursachen waren Spätinfektionen (n = 40), akute GvHD (n = 8), extensive chronische GvHD (n = 11), Sekundärmalignome (n = 11) und Pneumonitis (n = 6).

3.12 Therapieansprechen, Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nach allogener HCT

Bei 22 von 1053 (2 %) der Patienten konnte das Therapieansprechen nach allogener HCT aufgrund einer Frühsterblichkeit < 30 Tage nach allogener HCT nicht beurteilt werden. 725 von 1053 (68.9 %) der evaluierbaren Patienten erreichten eine komplette Remission (CR). Das 1-, 2- und 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die Kohorte betrug 73 % / 68 % / 63 % und für das 1-, 2- und 5-Jahres-ereignisfreie Überleben (EFS) 65 % / 56 % / 48 %.

Gesamtüberleben



Anteil, der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten. Die mittlere blaue Linie ist die OS-Rate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95 %-Vertrauensbereich der Rate nach oben und unten.

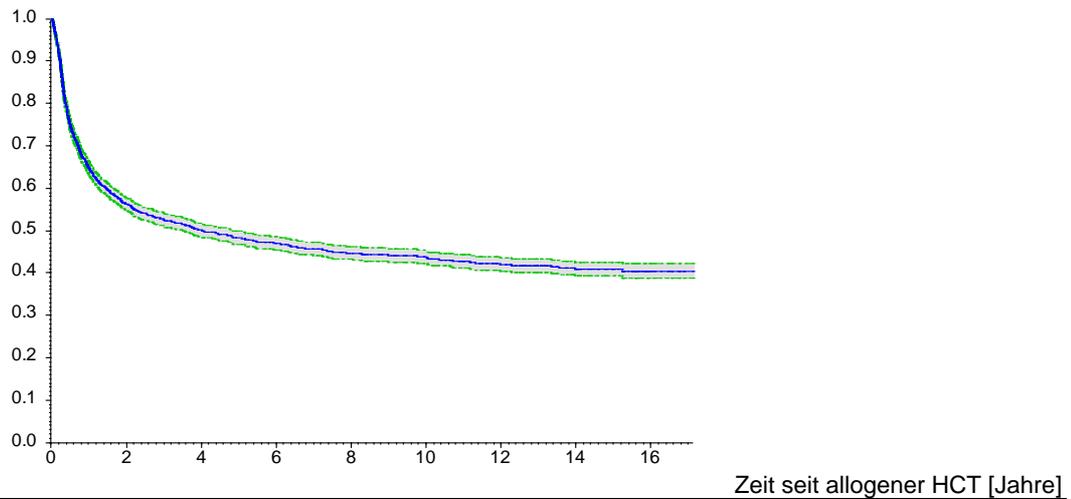
Abbildung 17. Gesamtüberleben für alle Patienten

Tabelle 20. OS für alle Patienten

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Offenheitsrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	1053	100.0	-	-
½	861	81.8	80.6	83.0
1	767	73.2	71.9	74.6
2	706	68.0	66.6	69.5
5	634	62.9	61.4	64.4
10	469	58.6	57.0	60.1

Überlebensrate nach Ende der HCT. Prozentsatz, der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben.

ereignisfreies Überleben



Anteil, der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Rezidiv lebenden Patienten. Die mittlere blaue Linie ist die EFS-Rate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95 %-Vertrauensbereich der Rate nach oben und unten.

Abbildung 18. ereignisfreies Überleben für alle Patienten

Tabelle 21. EFS für alle Patienten

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Offenheitsrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	1052	100.0	-	-
½	786	74.8	73.4	76.1
1	676	64.7	63.2	66.2
2	580	56.1	54.6	57.7
5	484	48.2	46.7	49.8
10	340	43.8	42.2	45.3

ereignisfreie Überlebensrate nach Ende der HCT. Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben.

3.13 Rezidiv und Progress

Bei 288/1053 Patienten (27.4 %) kam es innerhalb der Beobachtungszeit zu einem Rezidiv bzw. Progress der Grunderkrankung. Bei 33 Patienten lag ein primäres Transplantatversagen vor.

Tabelle 22. Rezidiv

Rezidiv	Status am Ende der Beobachtungszeit	n	%
kein Rezidiv	lebend	451	42.83
kein Rezidiv	verstorben	314	29.82
Rezidiv	lebend	158	15.01
Rezidiv	verstorben	130	12.35

n = 1053

Angaben zur Rezidivtherapie liegen nicht vor.

3.14 Univariate Analyse – Einflussfaktoren

Die univariate Regressionsanalyse möglicher Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und ereignisfreie Überleben ist in den nachfolgenden Tabellen 23 und 24 zusammengefasst. Die darauffolgenden Diagramme zeigen die für das EFS und OS entscheidenden Parameter. Patientengeschlecht, Verwandtschaftsverhältnis zum Spender, Spenderalter, Engraftment und bestes Ansprechen nach HCT blieben ohne Einfluss auf das Gesamt- und ereignisfreie Überleben.

Ergebnisse

Tabelle 23. Univariate Risikofaktoranalyse: ereignisfreies Überleben (EFS)

Risikofaktoren	Anzahl Patienten	1-Jahres EFS in %	2-Jahres EFS in %	p-Wert log-rank Test	p-Wert nach Tarone
Gesamt	1053	64.7	56.1		
Geschlecht					
männlich	623	63.2	55.2	0.32	
weiblich	430	64.6	55.2		
Alter bei allo HCT					
< 50	821	68.2	59.1	0.000001***	
≥ 50	231	52.2	45.5		
Zeit ED - allo HCT					
< 1 Jahr	524	70.9	60.7	0.00022***	
> 1 Jahr	528	58.5	51.6		
Initiales Stadium					
Chronische Phase	847	69.6	60.7	CP-AP: 0.011*	
Akzelerierte Phase	106	60.0	53.2	CP-BC:<0.0000005***	
Blastenkrise	100	28.0	21.0	AP-BC: 0.000002***	<0.0000005***
Performance Status					
< 80	29	20.7	20.7		
≥ 80	1019	66.2	57.3	0.0000005***	
Vorthherapie mit TKI					
nein	750	67.8	59.1	0.0035**	
ja	281	58.0	49.7		
Anzahl TKI					
0	750	66.2	57.3	0-1: 0.0035**	0.0020**
1	259	59.1	49.4	0-2: 0.16	
2	22	52.4	47.6	1-2: 0.65	
Remission nach Vorthherapie					
nein	546	61.5	51.9		
ja	483	68.9	61.3	0.000971***	
TBI vor allo HCT					
nein	467	64.9	57.3		
ja	586	64.5	55.2	0.29	
TBI-Technik					
Laterale Gegenfelder (1)	240	61.3	52.7	1-2: 0.54	0.54
Translation (2)	291	64.7	54.0	1-3: 0.091	
Rotation (3)	54	75.9	72.2	2-3: 0.15	
Konditionierung					
MA	923	66.3	57.5	0.030*	
RIC	112	53.2	45.0		
Spendergeschlecht					
männlich	642	67.7	60.3	0.0032**	
weiblich	400	60.4	50.1		
Spenderalter					
< 41	446	69.7	60.9		
≥ 41	384	64.6	56.4	0.12	

Ergebnisse

HLA-Kompatibilität

match	810	66.2	57.6	0.071
mismatch	243	59.7	51.4	

CMV Status

1: Pat – Spender –	394	72.3	65.1	1-2: 0.0095**	-
2: Pat + Spender +	271	64.1	51,7	1-3: 0.000080***	
3: Pat + Spender –	193	58.9	52.0	1-4: 0.083	
4: Pat – Spender +	137	61.3	54.0	2-3: 0.16	
				2-4: 0.76	
				3-4: 0.15	

SZ-Quelle

Knochenmark	432	71.3	64.7	0.000003***
Peripheres Blut	613	60.4	50.4	

Chronische GvHD

nein	193	69.9	66.8	
ja	450	86.4	81.3	0.040*

Chronische GvHD

keine	193	69.9	66.8	1-2: 0.000010***	0.34
limitiert	207	94.2	91.8	1-3: 0.63	
extensiv	218	79.4	72.0	2-3: 0.000000***	

Abk.: OS = Gesamtüberleben (engl. overall survival); allo = allogene; TKI = Tyrosinkinaseinhibitoren; HCT = hämatopoetische Transplantation (engl. hematopoietic stem cell transplantation); ED = Erstdiagnose; CMV = Cytomegalievirus; cGvHD = chronische Graft versus Host – Disease; RIC = dosisreduzierte Konditionierung (engl. reduced intensity conditioning); TBI = Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation); GvHD = Graft-versus-Host disease; MA = myeloablativ; Chx = Chemotherapie; * = signifikant

Ergebnisse

Tabelle 24. Univariate Risikofaktoranalyse: Gesamtüberleben (OS)

Risikofaktoren	Anzahl Patienten	1-Jahres OS in %	2-Jahres OS in %	p-Wert log-rank Test	p-Wert nach Tarone
Gesamt	1053	73.2	68.0		
Geschlecht					
männlich	623	72.4	66.1	0.10	
weiblich	430	74.2	69.3		
Alter bei allo HCT					
< 50	822	76.6	71.6	0.0000005 ***	
≥ 50	231	61.0	55.3		
Zeit ED - allo HCT					
< 1 Jahr	524	79.4	75.1	0.000005***	
> 1 Jahr	529	67.1	61.0		
Initiales Stadium					
Chronische Phase	847	77.9	73.0	CP-AP: 0.019*	0.0000005***
Akzelerierte Phase	106	68.9	66.0	CP-BC:<0.0000005***	
Blastenkrise	100	38.0	28.0	AP-BC:<0.0000005***	
Performance Status					
< 80	29	27.6	20.7	0.0000005***	
≥ 80	1019	74.7	69.3		
Vortherapie mit TKI					
nein	750	75.9	72.2	0.00017***	
ja	281	67.6	58.6		
Anzahl TKI					
0	750	75.9	72.2	0-1: 0.00064***	0.000086***
1	259	67.9	59.7	0-2: 0.018*	
2	22	63.6	45.5	1-2: 0.30	
Remission nach Vortherapie					
nein	546	70.9	65.9	0.026*	
ja	483	76.6	70.9		
TBI vor allo HCT					
nein	467	72.2	67.0	0.75	
ja	586	74.0	68.9		
Konditionierung					
MA	924	75.0	70.0	0.00013***	
RIC	112	61.6	53.5		
TBI-Technik					
Laterale Gegenfelder (1)	240	66.5	60.9	1-2: 0.0033**	0.0012**
Translation (2)	291	79.7	73.9	1-3: 0.023*	
Rotation (3)	54	79.6	79.6	2-3: 0.44	
Spendergeschlecht					
männlich	642	76.4	71.4	0,0028**	
weiblich	400	70.3	63.2		

Ergebnisse

Spenderalter					
≤ 41	446	78.0	73.5	0.083	
> 41	384	74.2	67.9		
HLA-Kompatibilität					
match	810	75.4	69.6		
mismatch	243	65.8	63.0	0,049*	
CMV Status					
1: Pat – Spender –	394	82.7	77.9	1-2: 0.00020***	-
2: Pat + Spender +	271	71.2	65.6	1-3: 0.000001***	
3: Pat + Spender –	193	67.4	62.1	1-4: 0.0032**	
4: Pat – Spender +	137	69.3	65.7	2-3: 0.16	
				2-4: 0.95	
				3-4: 0.21	
SZ-Quelle					
Knochenmark	433	75.0	72.7	0.00081***	
Peripheres Blut	613	72.4	65.2		
Chronische GvHD					
nein	193	68.9	64.3		
ja	450	86.2	80.7	0.040*	
Chronische GvHD					
keine	193	68.9	64.3	1-2: 0.000010***	0.34
limitiert	207	94.2	91.3	1-3: 0.63	
extensiv	218	79.4	71.6	2-3: 0.000000***	

Abk.: OS = Gesamtüberleben (engl. overall survival); allo = allogene; TKI = Tyrosinkinaseinhibitoren; HCT = hämatopoetische Transplantation (engl. hematopoietic stem cell transplantation); ED = Erstdiagnose; CMV = Cytomegalievirus; cGvHD = chronische Graft versus Host – Disease; RIC = dosisreduzierte Konditionierung (engl. reduced intensity conditioning); TBI = Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation); GvHD = Graft-versus-Host disease; MA = myeloablativ; Chx = Chemotherapie; * = signifikant

3.14.1 Patientenalter

In der univariaten Analyse zeigte sich für die jüngere Patientengruppe (≤ 50 Jahre) eine günstigere Prognose für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten > 50 Jahre (siehe Abbildungen 19/20).

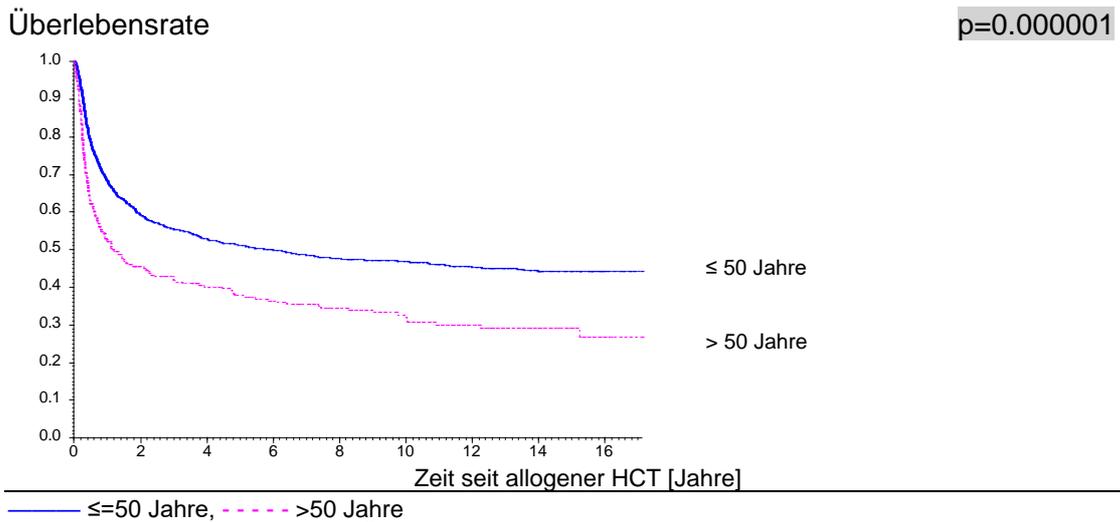


Abbildung 19. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter ≤ 50 Jahre bzw. > 50 Jahre

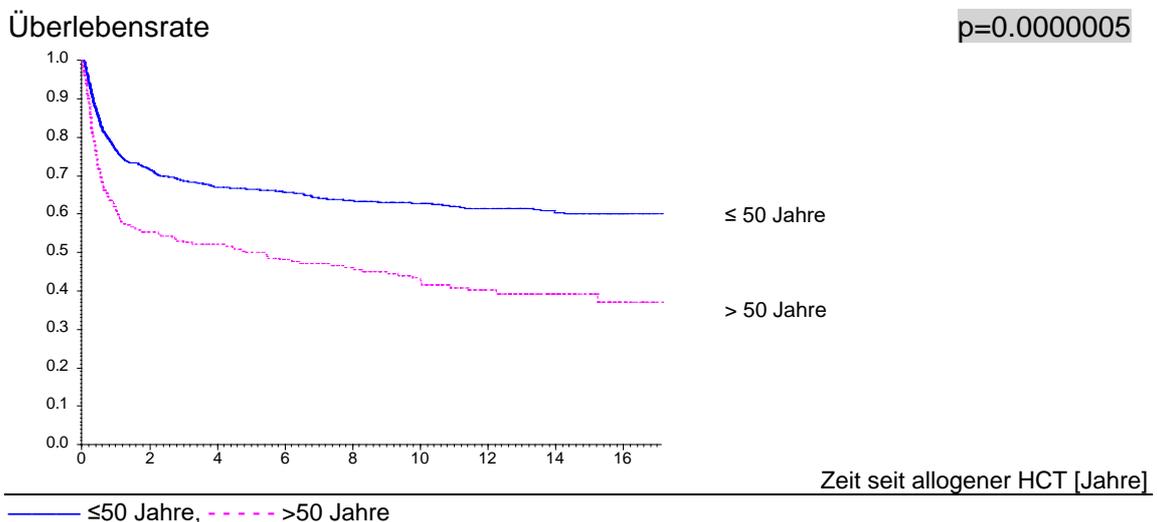


Abbildung 20. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientenalter ≤ 50 Jahre bzw. > 50 Jahre

3.14.2 Zeit zwischen Erstdiagnose bis zur allogenen HCT

Eine kürzeres Zeitintervall von ≤ 1 Jahr von der Erstdiagnose bis zur allogenen HCT ist im Vergleich zu einem längeren Zeitintervall (> 1 Jahr) mit einem signifikant erhöhten ereignisfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert (s. Abbildungen 21/22).

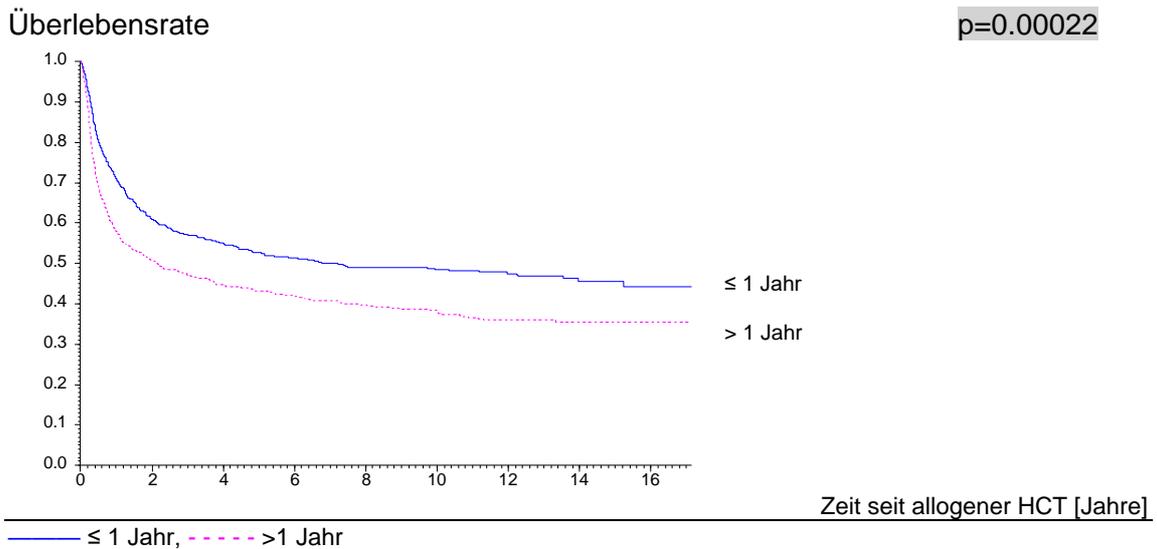


Abbildung 21. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und allogener HCT ≤ 1 Jahr bzw. > 1 Jahr

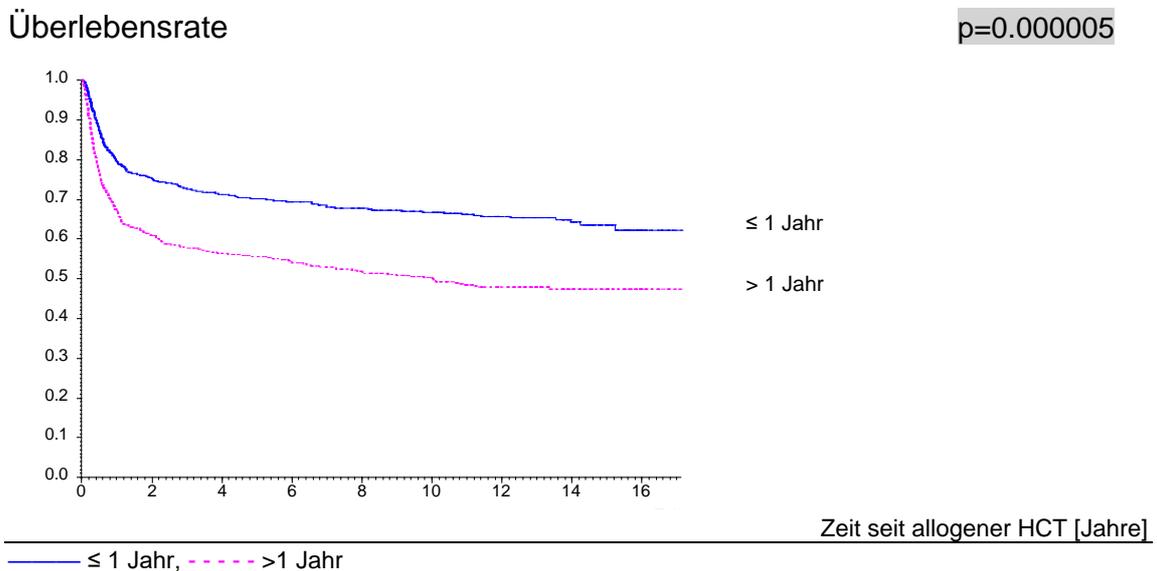


Abbildung 22. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und allogener HCT ≤ 1 Jahr bzw. > 1 Jahr

3.14.3 Erkrankungsstadium

Das Erkrankungsstadium bei Patienten mit CML spielt eine wichtige Rolle für rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben: Pat. mit CML in Chronischer Phase (CP) haben ein signifikant erhöhtes ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben verglichen mit Patienten in Akzelerierter Phase (AP) bzw. Blastenkrise (BC) (s. Abbildungen 23/24).

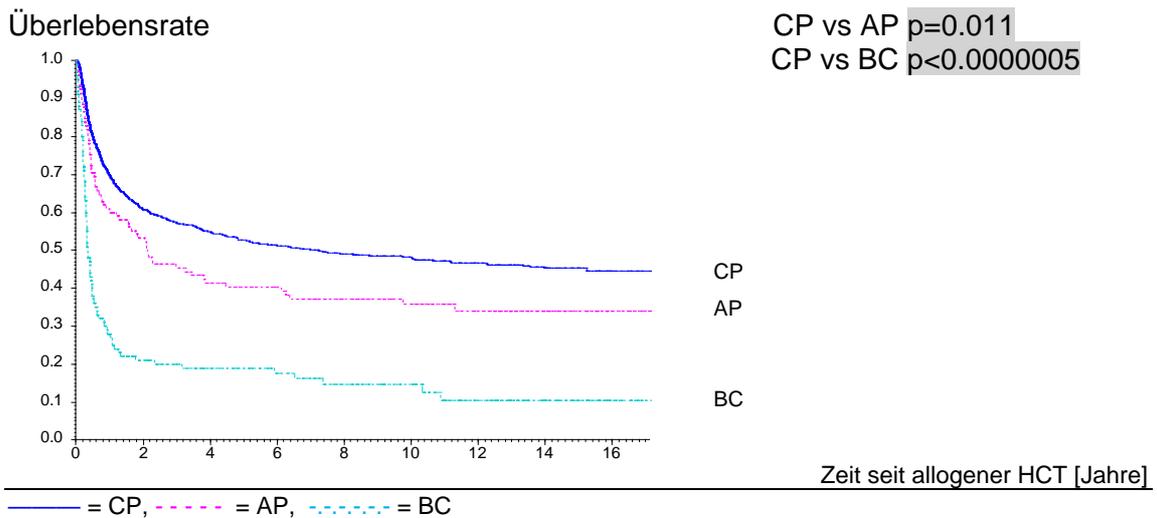


Abbildung 23. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom initialen Erkrankungsstadium (Chronische Phase, Akzelerierte Phase, Blastenkrise)

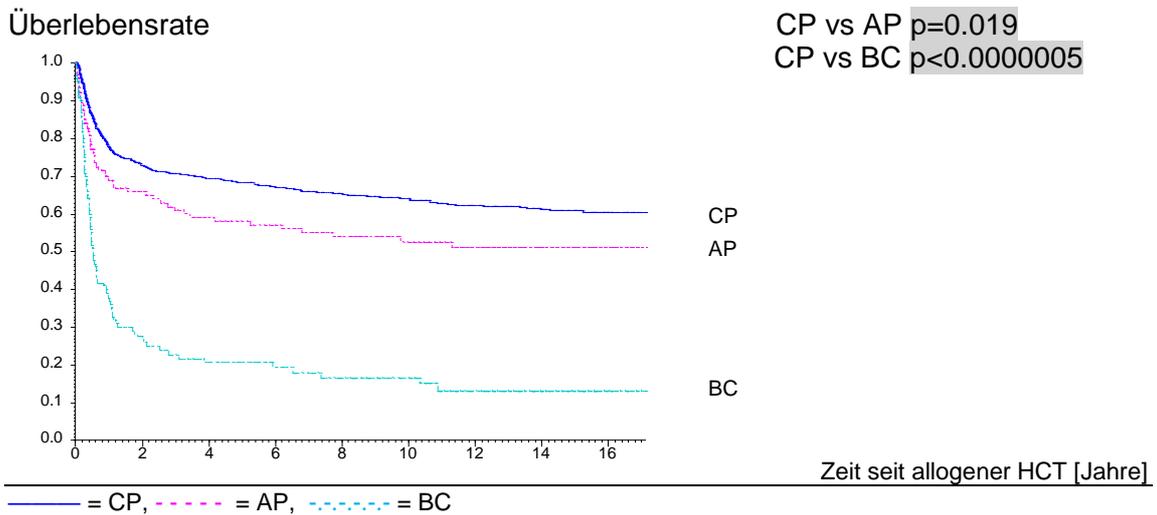


Abbildung 24. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom initialen Erkrankungsstadium (Chronische Phase, Akzelerierte Phase, Blastenkrise)

3.14.4 Status nach Karnofsky

Patienten in gutem Allgemeinzustand (nach Karnofsky) hatten ein signifikant erhöhtes ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (s. Abbildungen 25/26).

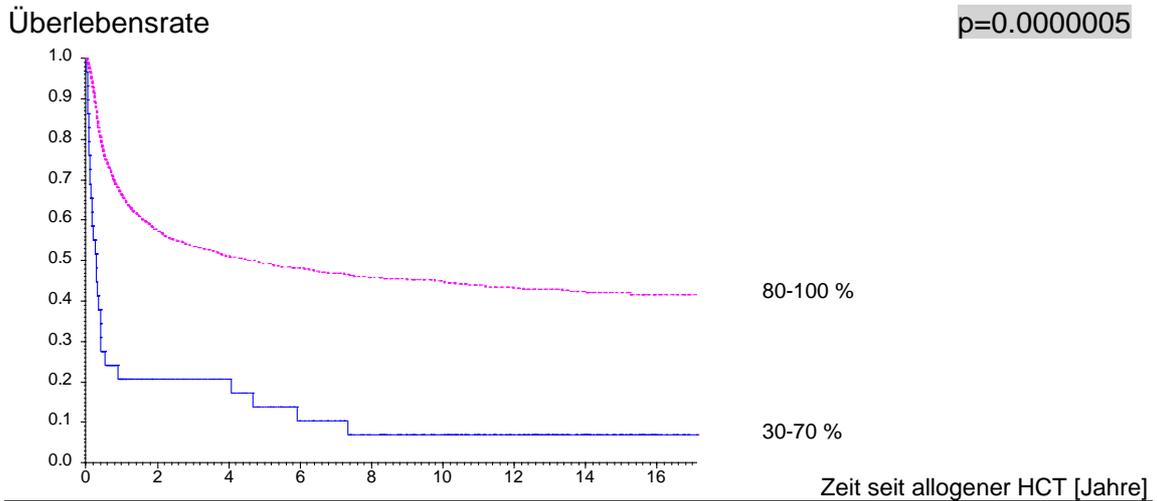


Abbildung 25. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Performance Status nach Karnofsky

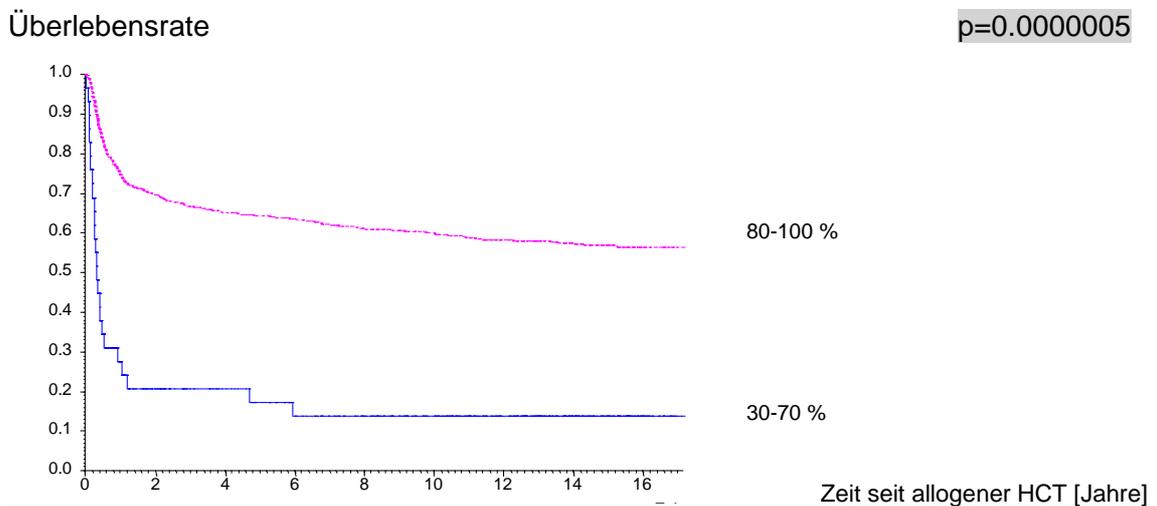


Abbildung 26. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Performance Status nach Karnofsky

3.14.5 Vortherapie mit TKI

Die Vortherapie mit einem TKI hatte einen negativen Einfluss für das ereignisfreie Überleben und Gesamtüberleben (s. Abbildungen 27/28).

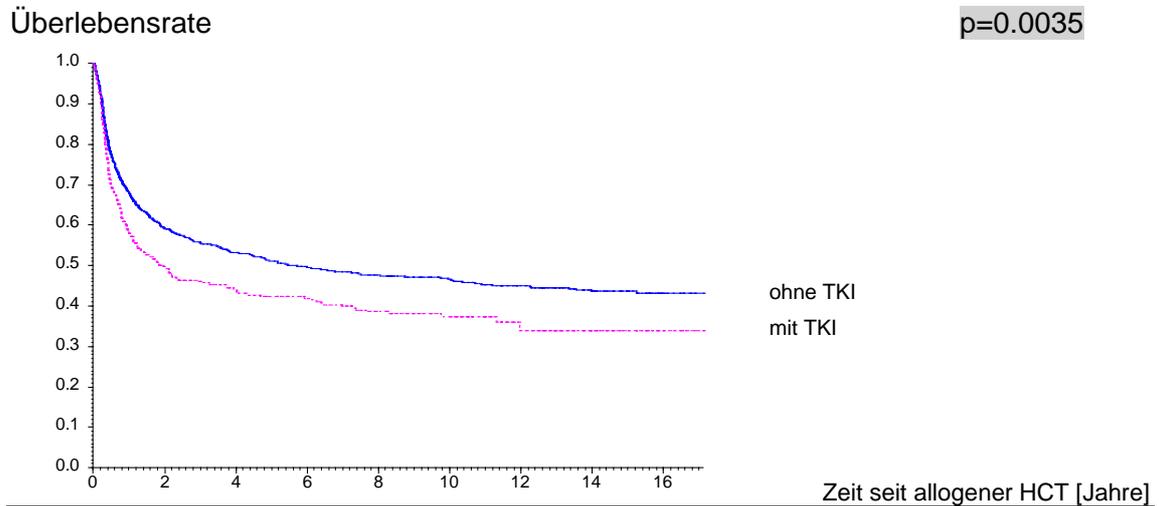


Abbildung 27. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Vortherapie mit TKI

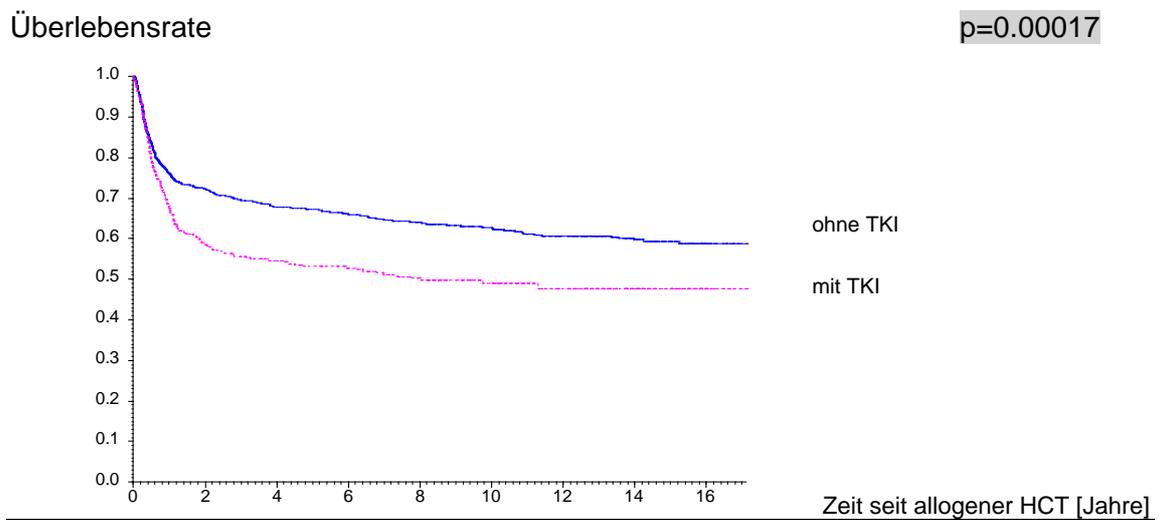
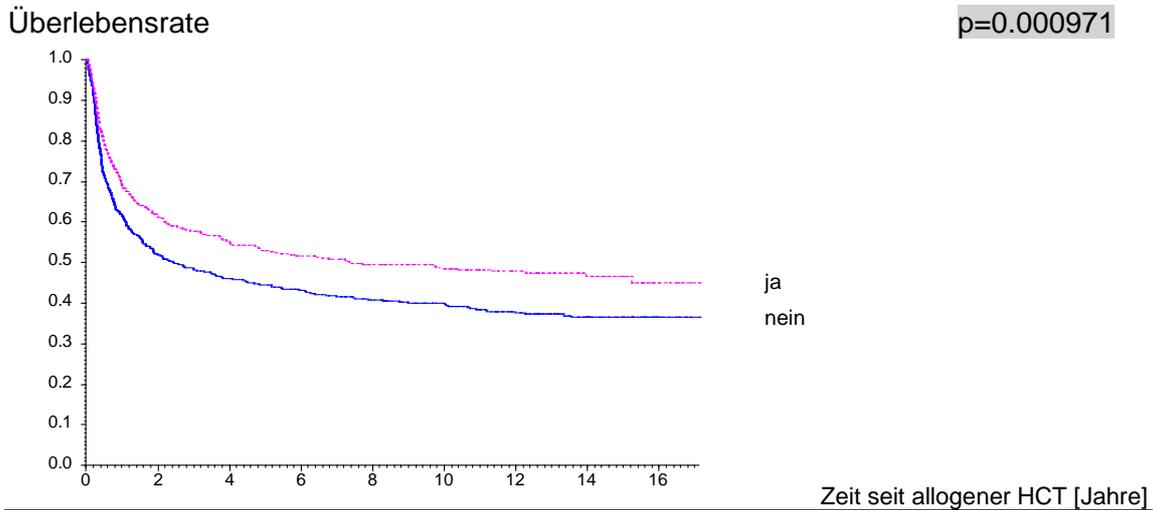


Abbildung 28. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Vortherapie mit TKI

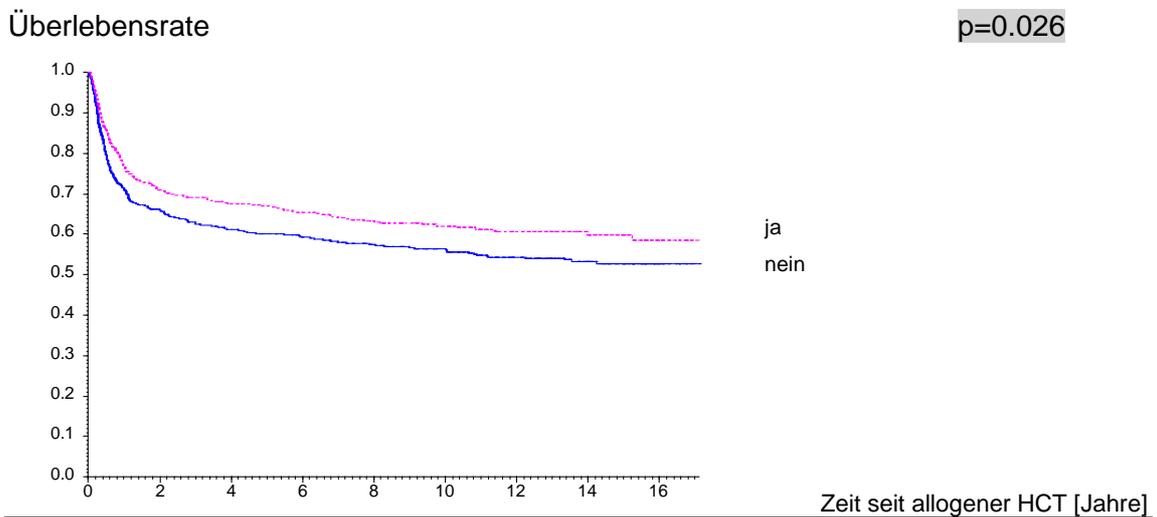
3.14.6 Hämatologische Remission nach Vortherapie

Das Vorliegen einer hämatologischen Remission nach Vortherapie war ein prognostisch günstiger Faktor für das ereignisfreie Überleben und Gesamtüberleben (s. Abbildungen 29/30).



Remission nach Vortherapie — = nein, - - - = ja

Abbildung 29. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Erreichen einer Remission nach Vortherapie



Remission nach Vortherapie — = nein, - - - = ja

Abbildung 30. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Erreichen einer Remission nach Vortherapie

3.14.7 Konditionierung

Die Wahl der Konditionierung (myeloablativ versus dosisreduzierte Konditionierung) vor allogener Transplantation hatte einen signifikanten Einfluss für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben (s. Abbildungen 31/32).

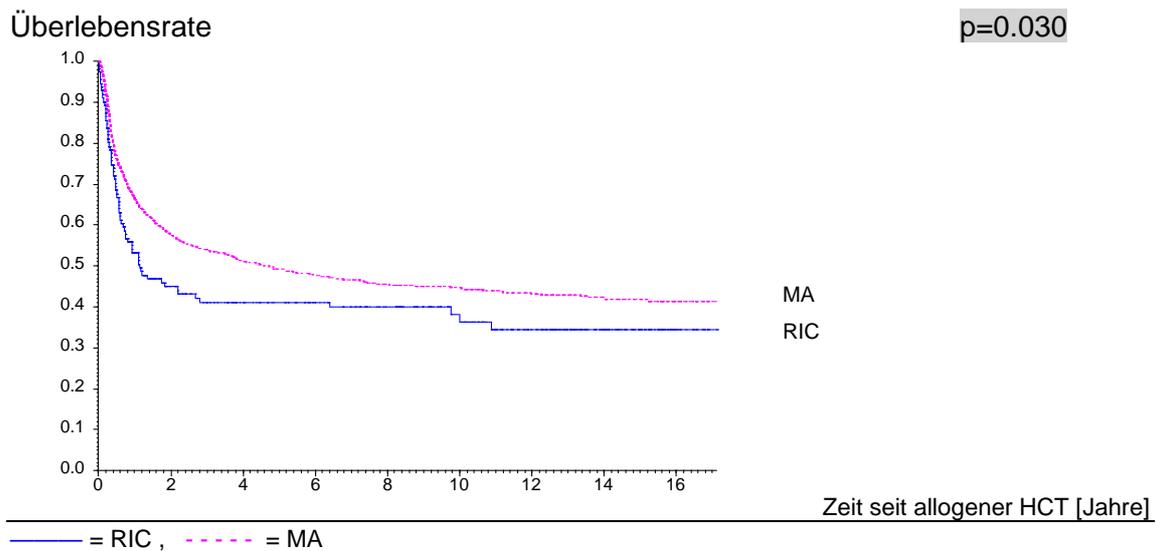


Abbildung 31. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung

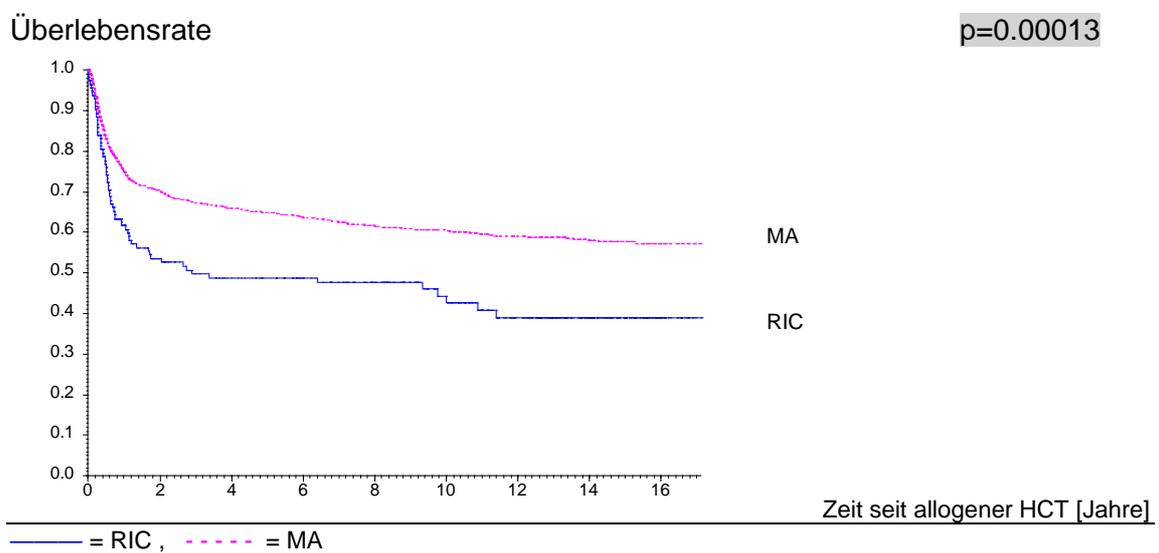


Abbildung 32. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung

3.14.8 Spendergeschlecht

Die Verwendung von männlichen im Vergleich zu weiblichen Spendern war mit einem signifikant verbesserten Therapieergebnis für ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben assoziiert (s. Abbildungen 33/34).

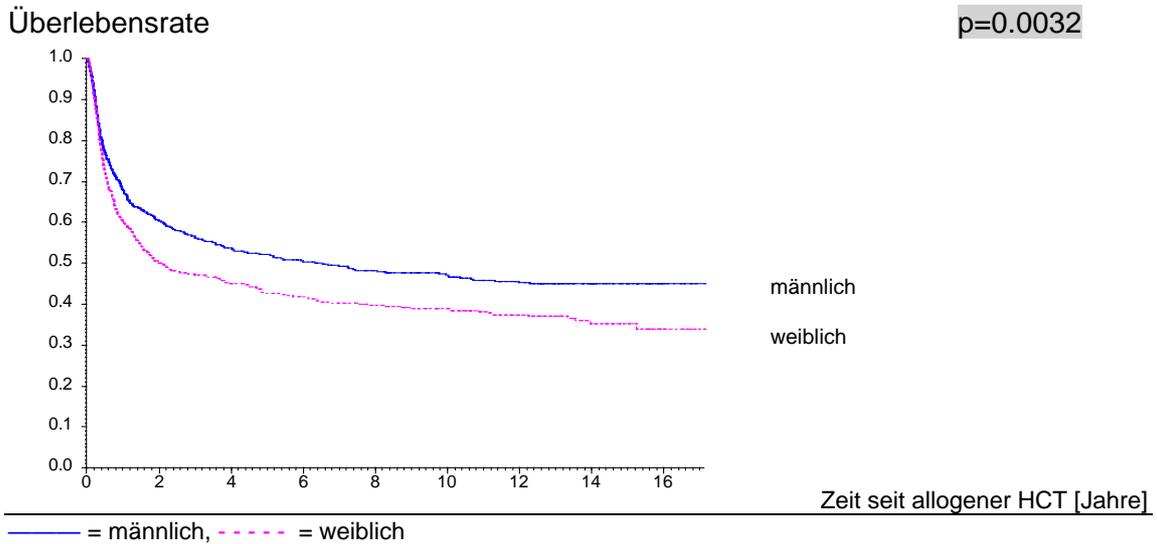


Abbildung 33. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht

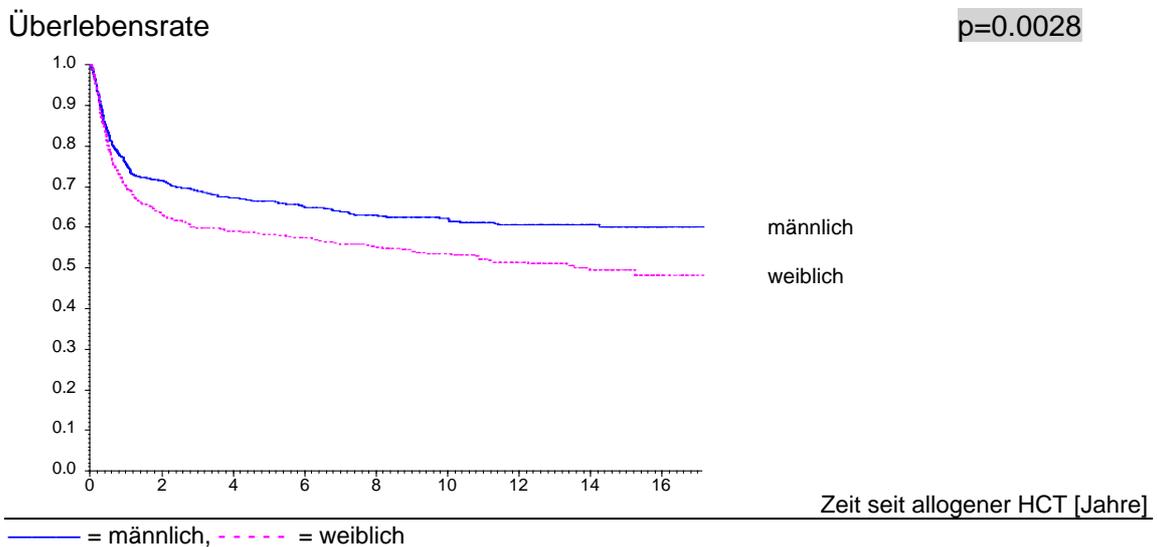


Abbildung 34. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht

3.14.9 CMV-Status

Die univariate Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen CMV negativer Patient/ CMV positiver Spender vs. allen anderen Konstellationen (CMV-/-, CMV +/-, CMV +/+) (siehe Abbildungen 35/36).

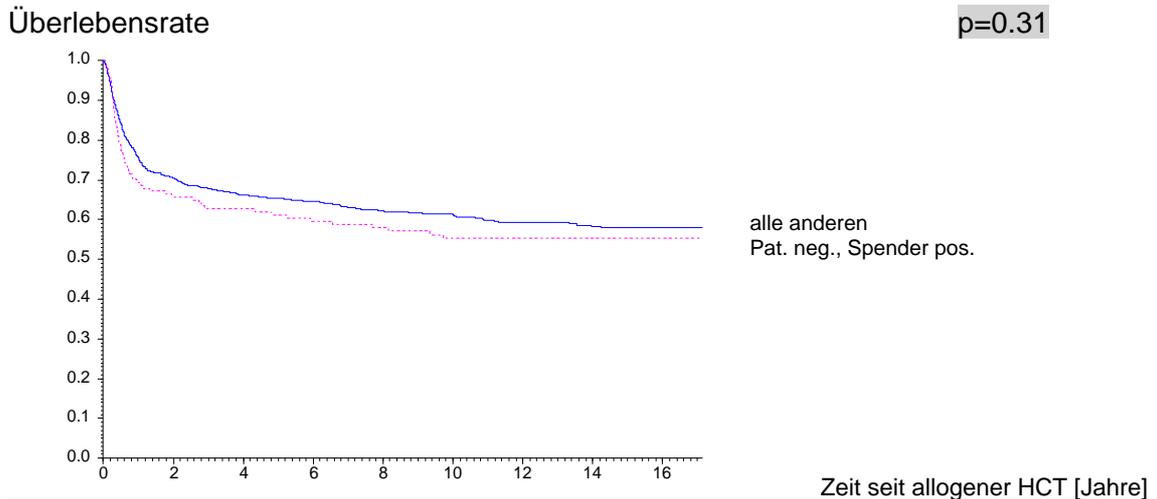


Abbildung 35. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CMV-Status

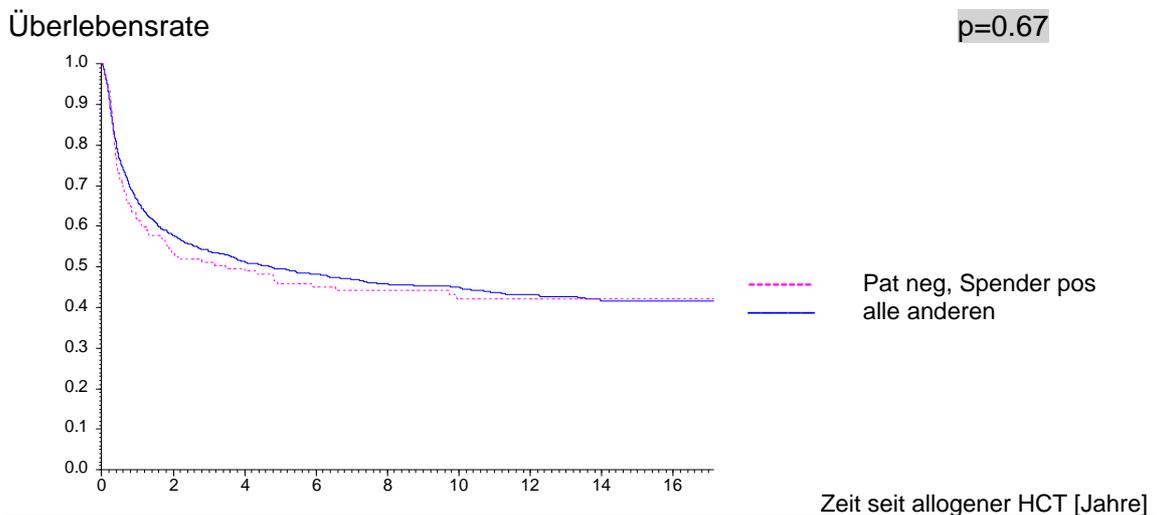


Abbildung 36. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom CMV-Status

3.14.10 Stammzellquelle

Die Patientengruppe, bei denen Knochenmark (KM) als Stammzellquelle verwendet wurde, hatte im Vergleich zur Kohorte, die periphere Blutstammzellen (PBSZ) erhielt, ein signifikant verbessertes ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben (s. Abbildungen 37/38).

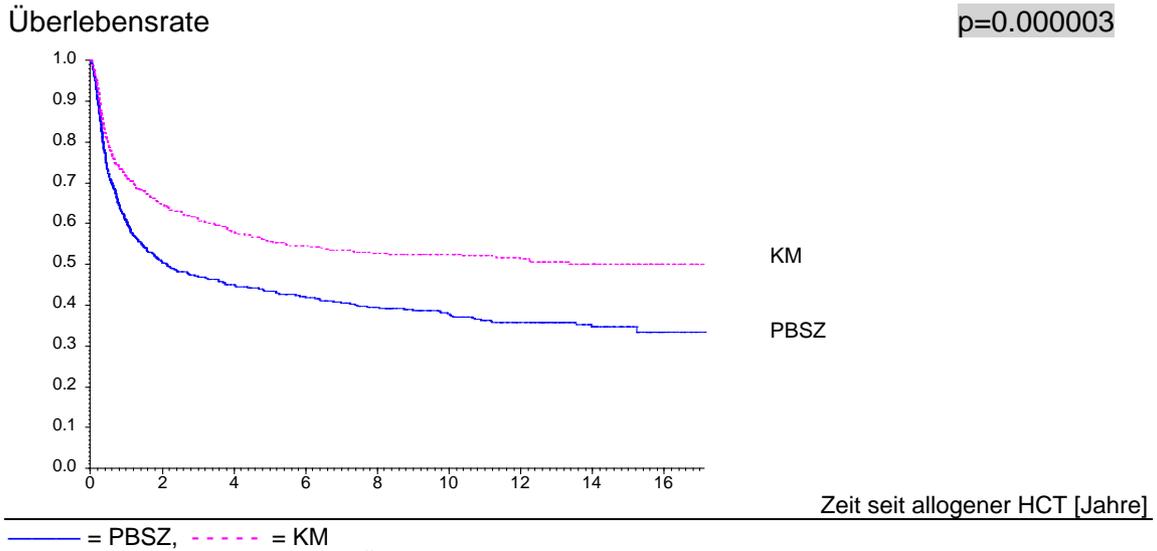


Abbildung 37. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Stammzell-Quelle

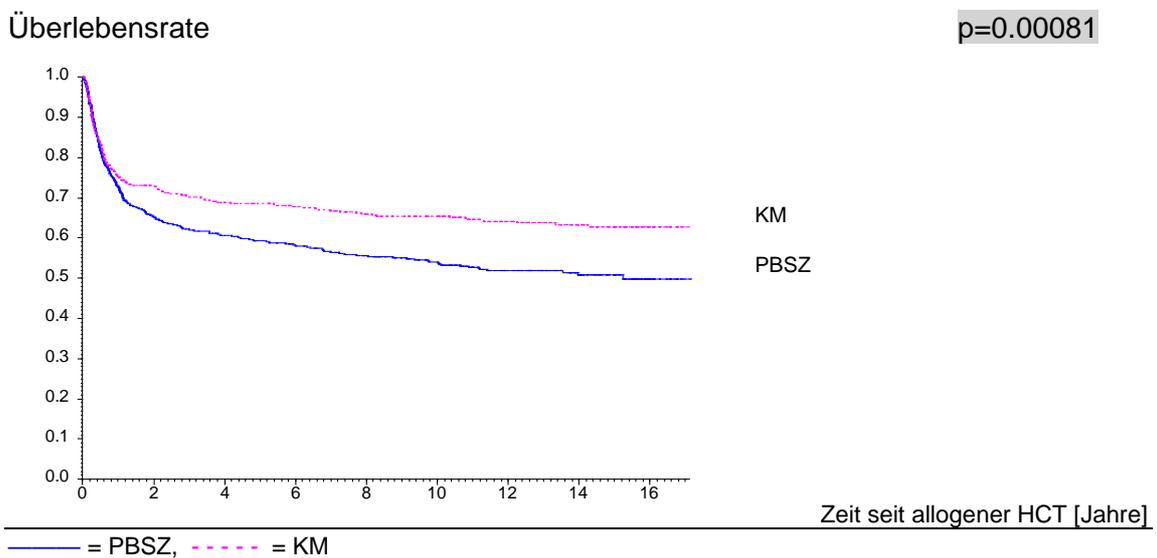


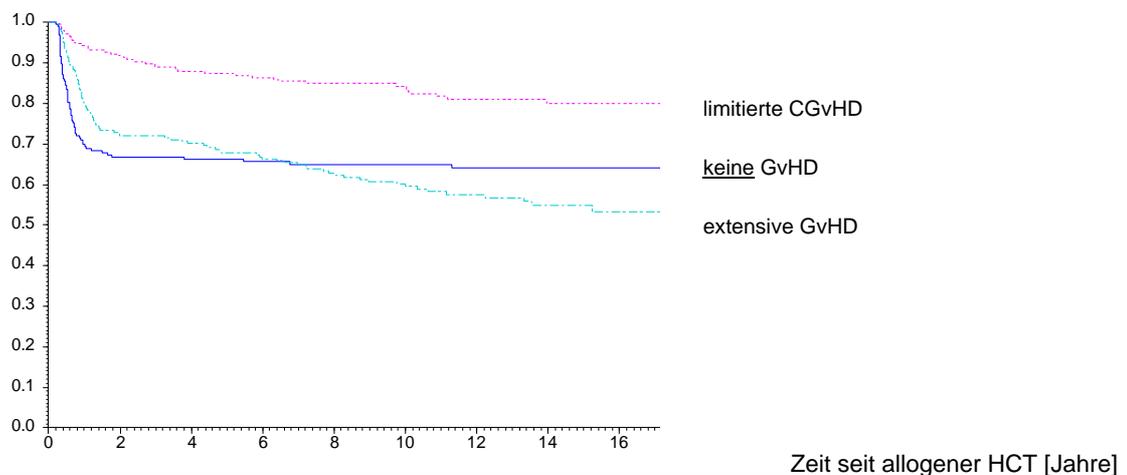
Abbildung 38. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Stammzell-Quelle

3.14.11 Chronische GvHD

Der Einfluss der chronischen GvHD auf Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben wurde getrennt nach fehlender, limitierter und extensiver GvHD analysiert. Patienten mit limitierter GvHD hatten im Vergleich zu Patienten mit fehlender bzw. extensiver GvHD ein signifikant höheres ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben (s. Abbildungen 39-42).

Überlebensrate

p=0.34 (nach Tarone)

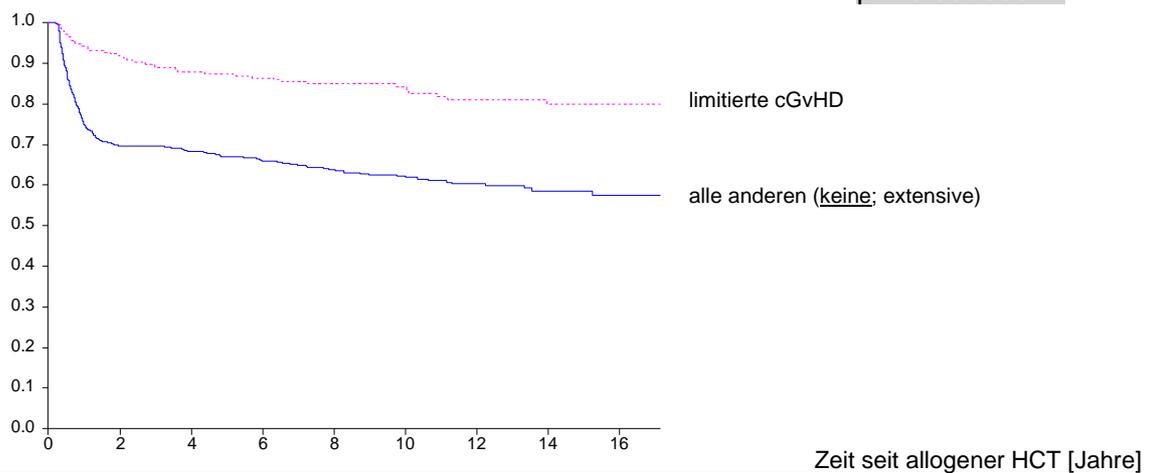


— = keine cGVHD, - - - = limitierte cGVHD, - . - . = extensive cGVHD

Abbildung 39. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten keiner chronischen GvHD, einer limitierten und einer extensiven

Überlebensrate

p=0.000000***

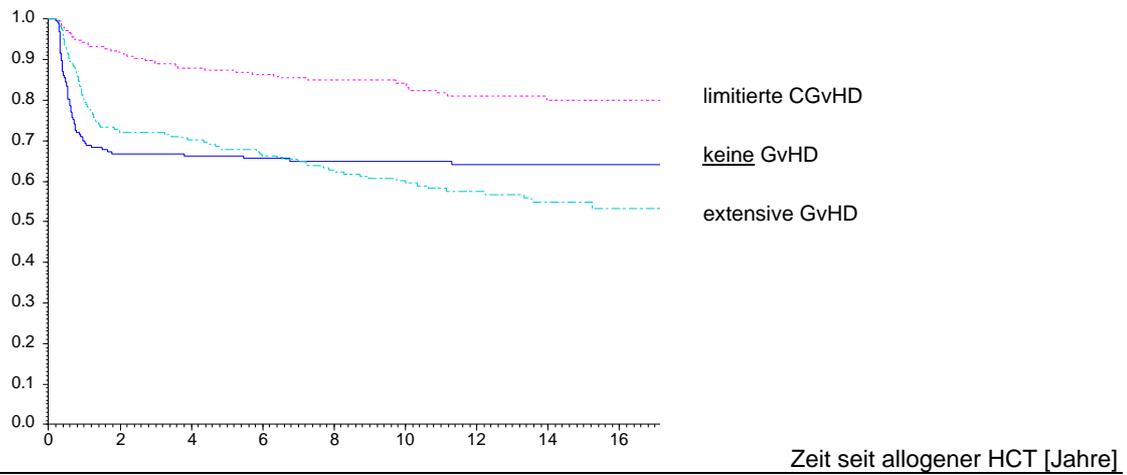


— = keine bzw. extensive GvHD, - - - = limitierte cGVHD

Abbildung 40. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer limitierten chronischen GvHD im Vergleich zu Patienten mit fehlender bzw. extensiver GvHD

Überlebensrate

p=0.34 (nach Tarone)

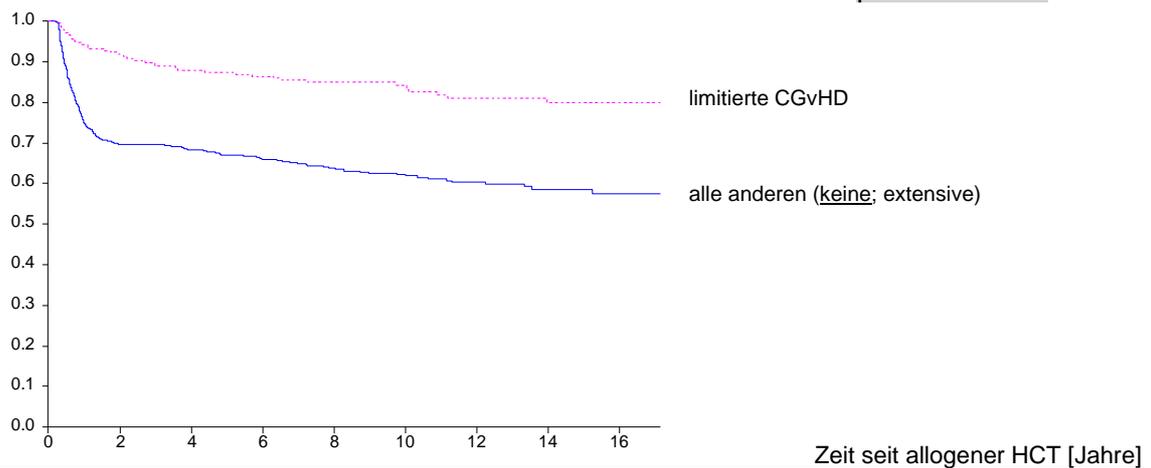


— = keine cGvHD, - - - = limitierte cGvHD, - . - . = extensive cGvHD

Abbildung 41. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten keiner chronischen GvHD, einer limitierten und einer extensiven GvHD

Überlebensrate

p=0.000000***



— = keine bzw. extensive GvHD, - - - = limitierte cGvHD

Abbildung 42. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer limitierten chronischen GvHD im Vergleich zu Patienten mit fehlender bzw. extensiver GvHD

3.14.12 HLA-Kompatibilität

Das Vorliegen einer vollständigen HLA-Kompatibilität (match) war mit einem signifikant erhöhten Gesamtüberleben ($p=0.0049$) verknüpft.

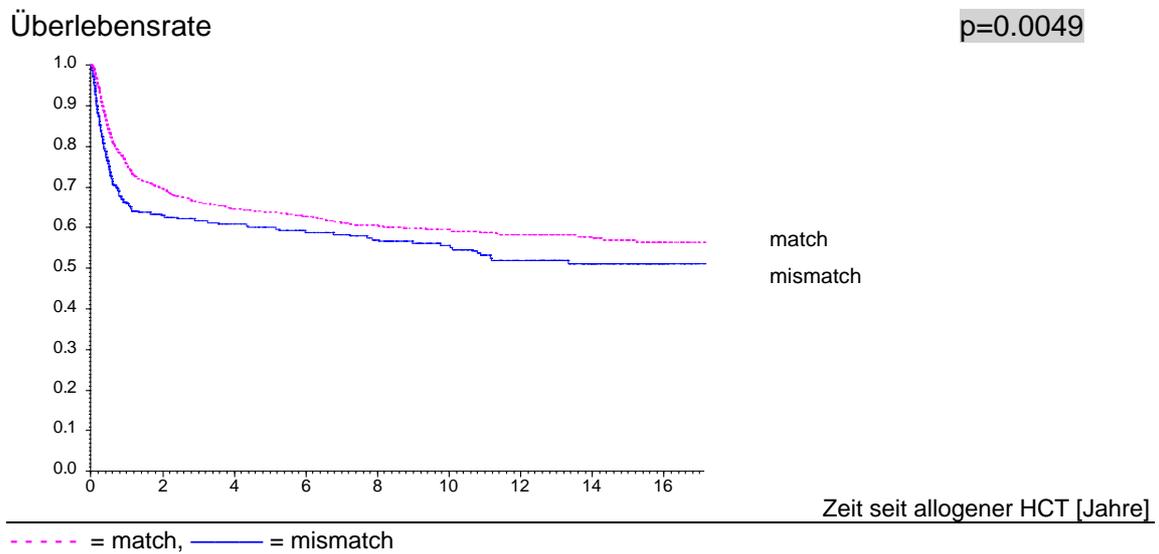


Abbildung 43. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der HLA-Kompatibilität

3.15 TBI vs. Chx

Die univariate Analyse mit Vergleich von TBI- basierter vs. alleiniger Chemokonditionierung ergab keine signifikanten Unterschiede für die Gesamtkohorte und für die Subgruppen (Pat. in CP, AP und BC) für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben (s. Abbildungen 44-51).

3.15.1 Ereignisfreies Überleben

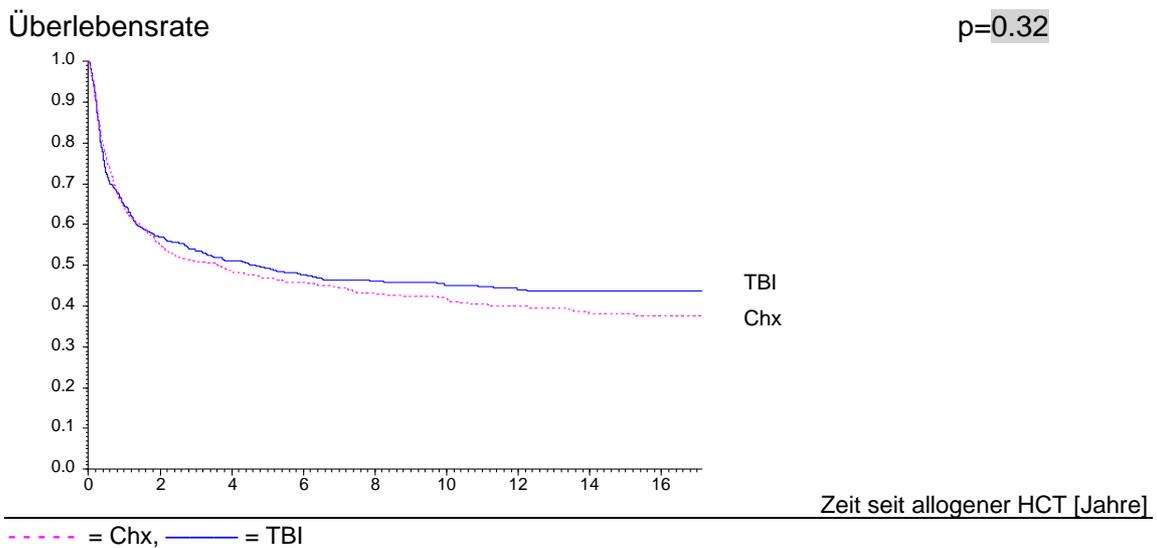


Abbildung 44. ereignisfreies Überleben TBI vs. Chx: alle Patienten

3.15.2 EFS alle Patienten in Chronischer Phase

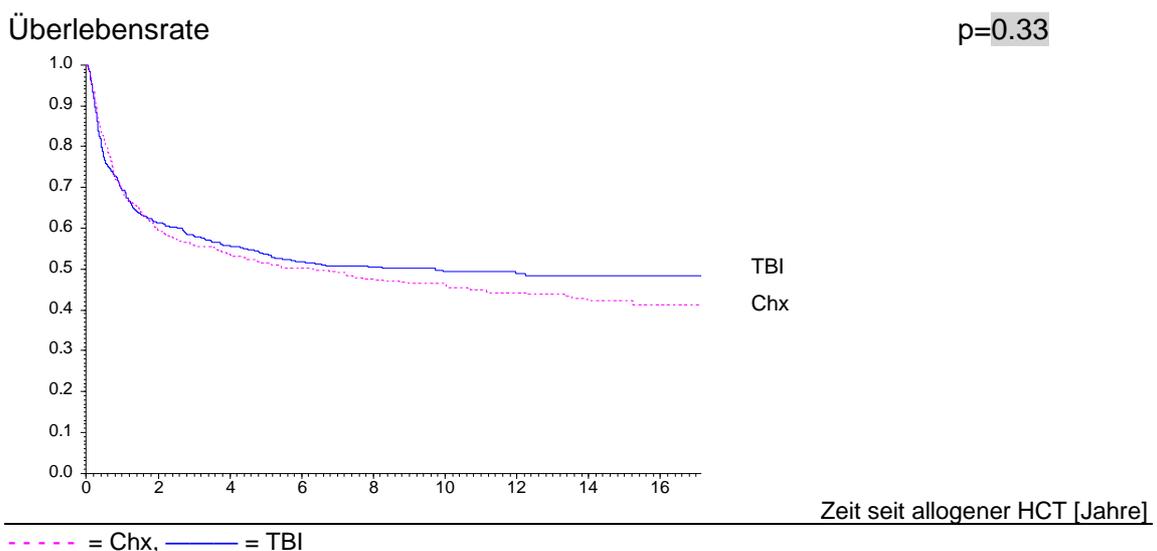
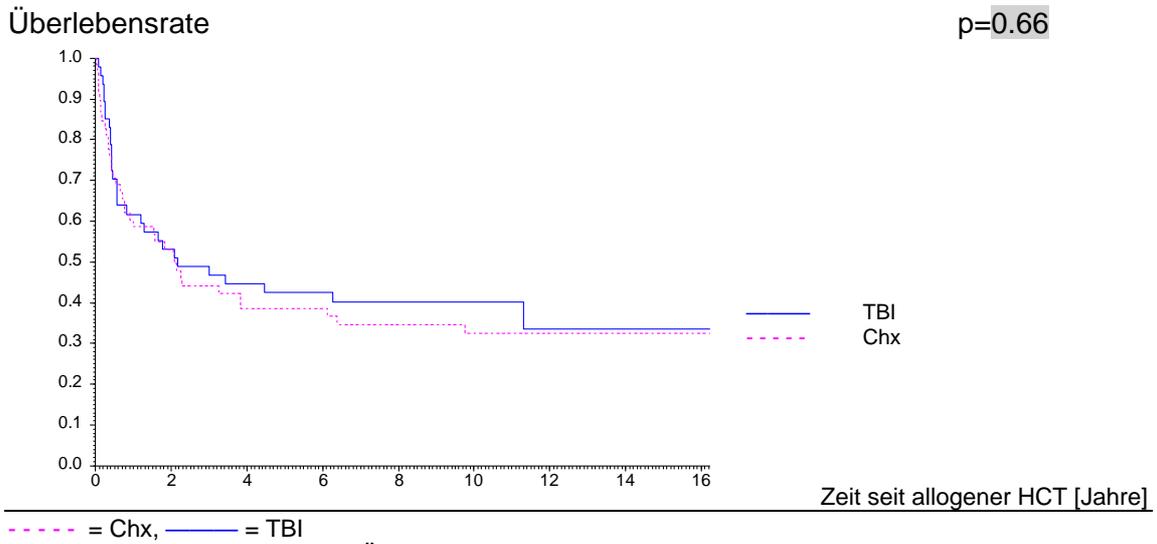


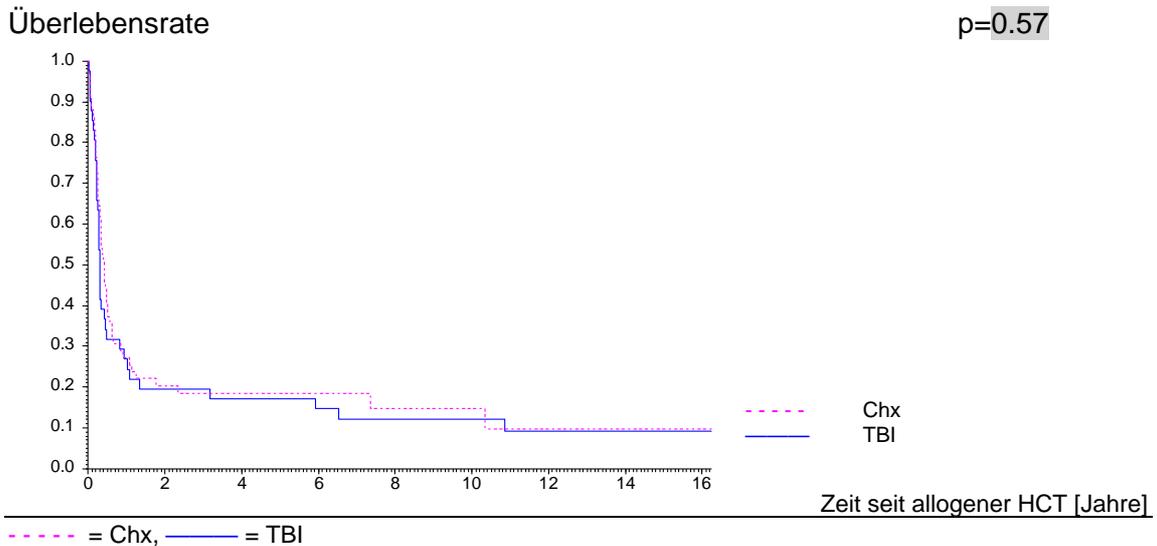
Abbildung 45. ereignisfreies Überleben TBI vs. Chx: Chronische Phase

3.15.3 EFS alle Patienten in Akzelerierter Phase



— = Chx, — = TBI
Abbildung 46. ereignisfreies Überleben TBI vs. Chx: Akzelerierte Phase

3.15.4 EFS alle Patienten in Blastenkrise



- - - = Chx, — = TBI
Abbildung 47. ereignisfreies Überleben TBI vs. Chx: Blastenkrise

3.15.5 Gesamtüberleben

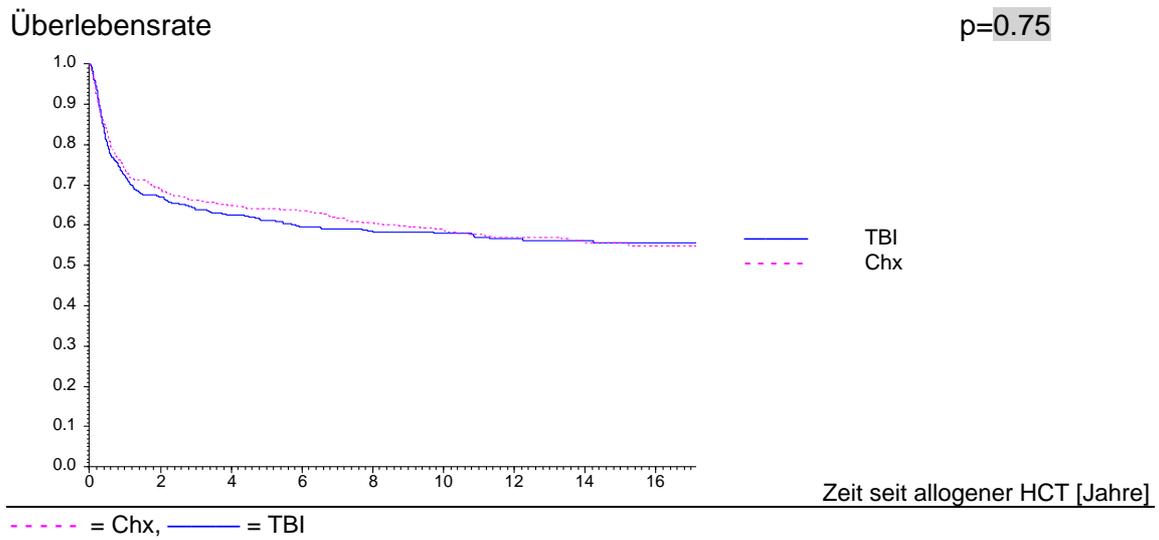


Abbildung 48. Gesamtüberleben TBI vs. Chx

3.15.6 OS alle Patienten in Chronischer Phase

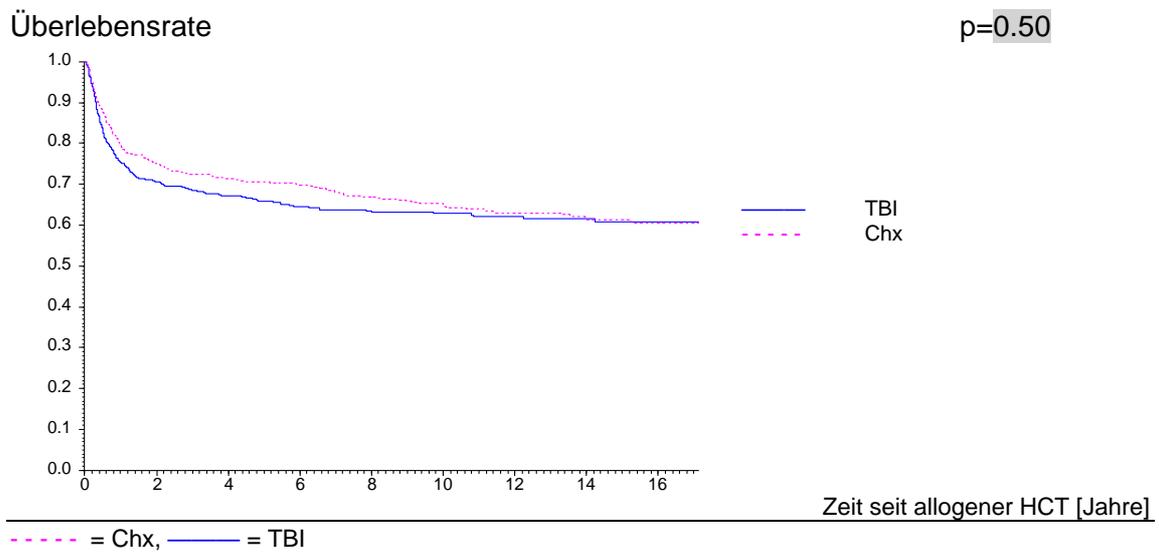


Abbildung 49. Gesamtüberleben TBI vs. Chx: Chronische Phase

3.15.7 OS alle Patienten in Akzelerierter Phase

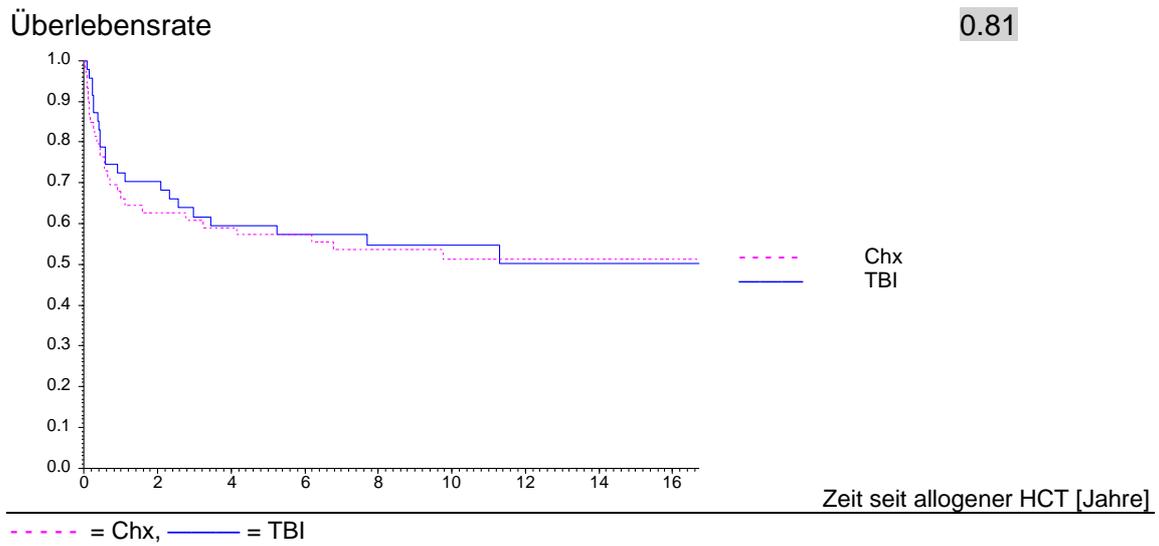


Abbildung 50. Gesamtüberleben TBI vs. Chx: Akzelerierte Phase

3.15.8 OS alle Patienten in Blastenkrise

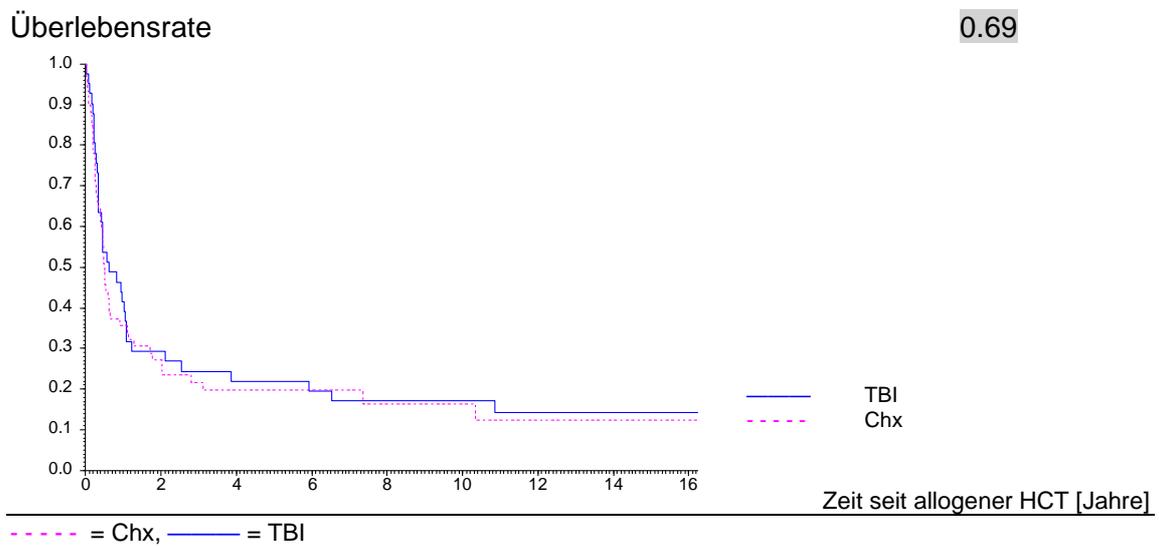


Abbildung 51. Gesamtüberleben TBI vs. Chx: Blastenkrise

3.16 TBI Technik

Die Verwendung der Rotationstechnik war mit einem Trend mit höherem EFS und signifikant verbesserten Gesamtüberleben im Vergleich zu den Subgruppen, bei denen laterale Gegenfeldtechnik bzw. eine Translationstechnik zur Anwendung kam, assoziiert (s. Abbildungen 52/53).

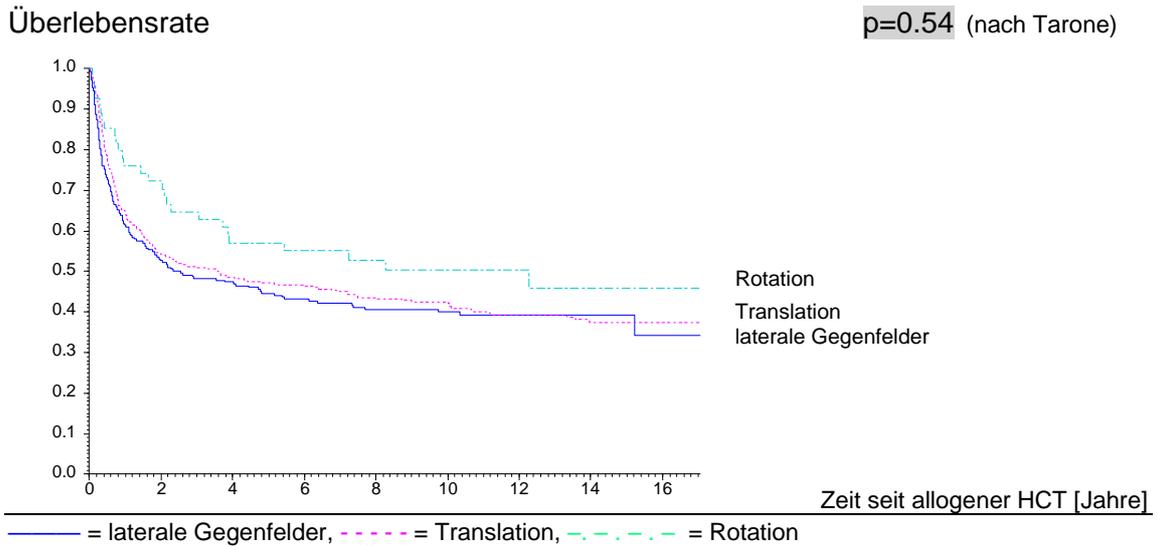


Abbildung 52. ereignisfreies Überleben in Bezug auf die TBI-Technik

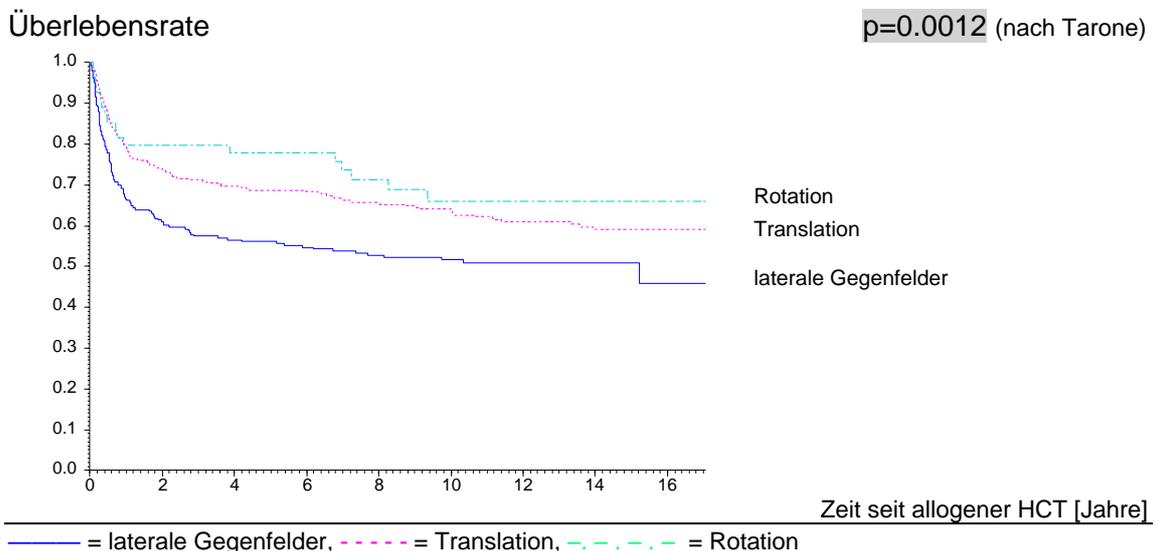


Abbildung 53. Gesamtüberleben in Bezug auf die TBI-Technik

3.17 Multivariate Analyse

Für die Durchführung der multivariaten Analyse wurden folgende Parameter eingeschlossen:

Patientenalter, TKI als Vortherapie, Remission (hämatologische, zytogenetische oder molekulare), Performance-Status (n. Karnofsky), Erkrankungsstadium, MA-Konditionierung (ja/nein), SZ-Quelle, HLA-Kompatibilität, Spendergeschlecht, CMV-Status (CMV negativer Empfänger und CMV positiver Spender vs. alle anderen Kombinationen), Zeitspanne ED – allo HCT, Spenderalter, TBI-Technik und der Ergebnisparameter limitierte chronische GvHD.

Die multivariate Analyse ergab, dass die Basisparameter Patientenalter, der Performance-Status (n. Karnofsky), das Erkrankungsstadium, das Spendergeschlecht, der CMV-Status, die Zeitspanne zwischen ED und HCT und der Untersuchungsendpunkt limitierte chronische GvHD unabhängige prognostische Faktoren für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben sowie die Stammzellquelle für das Gesamtüberleben und HLA-Kompatibilität für das ereignisfreie Überleben sind (s. Tabellen 25–32).

Weder die TBI-Technik noch die Art der Konditionierung (TBI vs. Chx) konnte in den multivariaten Analysen als prognostischer Faktor ermittelt werden.

Im Rahmen der multivariaten Analyse unter Einschluss aller Patienten ohne Einschluss des Outcome-Parameters chronische GvHD (vor Tag 100 nach HCT) und Ausschluss der TBI-Technik waren Patientenalter bei HCT, Performance-Status, Erkrankungsstadium, Stammzell-Quelle, Spendergeschlecht, CMV-Status (Pat. neg./Spender pos. vs. alle anderen Konstellationen) sowie die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und allogener HCT unabhängige prognostische Faktoren für das EFS (s. Tabelle 25).

Tabelle 25. Multivariate Analyse EFS alle Pat. ohne chronische GvHD ohne TBI-Technik

Variable	N	beta	Str(á)	HR	68 %-CI von HR		p(chi)
Patientenalter bei allogener HCT	1052	0.015	0.004	1.015	1.011	1.019	0.00016***
Performance-Status	1047	-0.953	0.168	0.386	0.326	0.456	0.00000***
Erkrankungsstadium	1052	0.393	0.061	1.482	1.394	1.575	0.00000***
Stammzell-Quelle	1045	-0.294	0.088	0.745	0.682	0.814	0.00086***
Spendergeschlecht	1041	0.271	0.083	1.311	1.206	1.425	0.0011 **
CMV-Status (Pat. neg./Spender pos.) vs. alle anderen	997	0.202	0.101	1.224	1.106	1.355	0.046 *
Zeitspanne ED - allogene HCT	1052	0.050	0.015	1.052	1.036	1.067	0.00064***

HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. *: Signifikanz (p<0.05).

Im Rahmen der multivariaten Analyse unter Einschluss aller Patienten ohne Einschluss des Outcome-Parameters chronische GvHD (vor Tag 100 nach HCT) und Ausschluss der TBI-Technik ergaben sich folgende unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben:

Patientenalter bei HCT, Performance-Status, Erkrankungsstadium, Spendergeschlecht, HLA-Kompatibilität, CMV-Status (Pat. neg./Spender pos. vs. alle anderen Konstellationen) sowie die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und allogener HCT (s. Tabelle 26).

Tabelle 26. Multivariate Analyse OS alle Pat. ohne chronische GvHD ohne TBI-Technik

Variable	N	beta	Str(á)	HR	68 %-CI von HR		p(chi)
Patientenalter bei allogener HCT	1053	0.022	0.005	1.022	1.017	1.027	0.00001***
Performance-Status	1048	-0.878	0.217	0.416	0.335	0.516	0.00005***
Erkrankungsstadium	1053	0.503	0.067	1.653	1.546	1.768	0.00000***
Spendergeschlecht	1042	0.278	0.096	1.321	1.200	1.454	0.0037 **
HLA-Kompatibilität	1053	-0.271	0.109	0.762	0.684	0.850	0.013 *
CMV-Status (Pat. neg./Spender pos.) vs. alle anderen	998	0.256	0.113	1.292	1.154	1.447	0.024 *
Zeitspanne ED - allogene HCT	1053	0.049	0.016	1.050	1.033	1.067	0.0027 **

HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. *: Signifikanz (p<0.05).

Bei Durchführung der multivariaten Analyse unter Einschluss der TBI-Technik bei allen Patienten ohne den Outcome-Parameter chronische GvHD wurden das Patientenalter bei HCT, der Performance-Status, das Erkrankungsstadium, das Spendergeschlecht, der CMV-Status (Pat. neg./Spender pos. vs. alle anderen Konstellationen) sowie die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und allogener HCT als unabhängige prognostische Faktoren für das ereignisfreie Überleben und Gesamtüberleben nachgewiesen (s. Tabelle 27/28).

Tabelle 27. Multivariate Analyse EFS alle Pat. ohne chronische GvHD **mit TBI-Technik**

Variable	N	beta	Str(á)	HR	68 %-CI von HR		p(chi)
Patientenalter bei allogener HCT	583	0.017	0.005	1.017	1.012	1.023	0.00091***
Performance-Status	579	-0.713	0.275	0.490	0.372	0.645	0.0095 **
Erkrankungsstadium	583	0.422	0.079	1.525	1.408	1.651	0.00000***
Spendergeschlecht	579	0.385	0.111	1.470	1.316	1.642	0.00051***
CMV-Status (Pat. neg./Spender pos.) vs. alle anderen	555	0.281	0.134	1.324	1.158	1.515	0.037 *
Zeitspanne ED - allogene HCT	583	0.039	0.018	1.040	1.021	1.059	0.033 *

HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. *: Signifikanz (p<0.05).

Tabelle 28. Multivariate Analyse OS alle Pat. ohne chronische GvHD **mit TBI-Technik**

Variable	N	beta	Str(á)	HR	68 %-CI von HR		p(chi)
Patientenalter bei allogener HCT	584	0.022	0.006	1.022	1.016	1.028	0.00045***
Performance-Status	580	-0.841	0.284	0.431	0.325	0.573	0.0031 **
Erkrankungsstadium	584	0.591	0.086	1.806	1.657	1.968	0.00000***
Spendergeschlecht	580	0.322	0.131	1.380	1.211	1.573	0.014 *
CMV-Status (Pat. neg./Spender pos.) vs. alle anderen	556	0.376	0.154	1.456	1.248	1.698	0.015 *
Zeitspanne ED - allogene HCT	584	0.048	0.018	1.049	1.029	1.068	0.010 *

HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. *: Signifikanz (p<0.05).

Bei Durchführung der multivariaten Analyse für alle Patienten mit Einschluss des Outcome-Parameters chronische GvHD (ab Tag 100 nach HCT) und Ausschluss der TBI-Technik konnten folgende unabhängige prognostische Faktoren für das ereignisfreie Überleben ermittelt werden:

Patientenalter bei HCT, Performance-Status, Erkrankungsstadium, Stammzell-Quelle, Spendergeschlecht sowie limitierte chronische GvHD. Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und allogener HCT stellte hierbei eine Borderline-Signifikanz dar (s. Tabelle 29).

Tabelle 29. Multivariate Analyse EFS alle Pat. **mit chronischer GvHD ohne** TBI-Technik

Variable	N	beta	Str(á)	HR	68 %-CI von HR		p(chi)
Patientenalter bei allogener HCT	904	0.014	0.005	1.014	1.009	1.018	0.0028 **
Performance-Status	900	-0.647	0.258	0.524	0.405	0.678	0.012 *
Erkrankungsstadium	904	0.348	0.075	1.417	1.314	1.528	0.00000***
Stammzellquelle	899	-0.410	0.101	0.664	0.600	0.734	0.00005***
Spendergeschlecht	895	0.293	0.095	1.340	1.219	1.474	0.0021 **
Limitierte chronische GvHD vs. alle anderen	616	-0.554	0.123	0.574	0.508	0.649	0.00001***
Zeitspanne ED - HCT	904	0.038	0.020	1.039	1.019	1.060	0.055

HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. *: Signifikanz (p<0.05).

Für das Gesamtüberleben konnten in der multivariaten Analyse für alle Patienten mit Einschluss des Outcome-Parameters chronische GvHD (ab Tag 100 nach HCT) und Ausschluss der TBI-Technik folgende unabhängigen Faktoren ermittelt werden:

Patientenalter bei HCT, Erkrankungsstadium, Stammzell-Quelle, Spendergeschlecht, Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und allogener HCT sowie Vorliegen einer limitierten chronischen GvHD. Weiterhin bestand eine Boderline-Signifikanz bezüglich des Performance-Status (s. Tabelle 30).

Tabelle 30. Multivariate Analyse OS alle Pat. **mit chronischer GvHD ohne** TBI-Technik

Variable	N	beta	Str(á)	HR	68 %-CI von HR		p(chi)
Patientenalter bei allogener HCT	940	0.018	0.005	1.018	1.013	1.024	0.00085***
Erkrankungsstadium	940	0.485	0.079	1.624	1.500	1.757	0.00000***
Stammzellquelle	935	-0.402	0.120	0.669	0.593	0.754	0.00078***
Spendergeschlecht	930	0.296	0.110	1.344	1.204	1.502	0.0074 **
Zeitspanne ED - HCT	940	0.050	0.019	1.051	1.031	1.071	0.0088 **
Limitierte chronische GvHD vs. alle anderen	616	-0.840	0.166	0.432	0.366	0.509	0.00000***
Performance-Status	936	-0.567	0.291	0.567	0.424	0.758	0.051

HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. *: Signifikanz (p<0.05).

Bei Durchführung der multivariaten Analyse unter Einschluss des Outcome-Parameters chronische GvHD und der TBI-Technik waren das Patientenalter bei allogener HCT, der Performance-Status, das Erkrankungsstadium, die Stammzell-Quelle, das Spendergeschlecht sowie das Vorliegen einer limitierten chronischen GvHD unabhängige Einflussfaktoren für das EFS (s. Tabelle 31).

Tabelle 31. Multivariate Analyse EFS alle Pat. mit chronischer GvHD mit TBI-Technik

Variable	N	beta	Str(á)	HR	68 %-CI von HR		p(chi)
Patientenalter bei allogener HCT	504	0.020	0.006	1.020	1.014	1.026	0.00054***
Performance-Status	501	-0.833	0.353	0.435	0.305	0.618	0.018 *
Erkrankungsstadium	504	0.287	0.099	1.333	1.207	1.472	0.0038 **
Stammzellquelle	500	-0.314	0.138	0.730	0.636	0.839	0.023 *
Spendergeschlecht	500	0.427	0.125	1.533	1.352	1.737	0.00065***
Limitierte chronische GvHD vs. alle anderen	324	-0.498	0.163	0.608	0.516	0.716	0.0023 **

HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. *: Signifikanz (p<0.05).

Bei Durchführung der multivariaten Analyse unter Einschluss des Outcome-Parameters chronische GvHD und der TBI-Technik konnten das Patientenalter bei allogener HCT, der Performance-Status, das Erkrankungsstadium, das Spendergeschlecht sowie das Vorliegen einer limitierten chronischen GvHD als unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben ermittelt werden (s. Tabelle 32).

Tabelle 32. Multivariate Analyse OS alle Pat. mit chronischer GvHD mit TBI-Technik

Variable	N	beta	Str(á)	HR	68 %-CI von HR		p(chi)
Patientenalter bei allogener HCT	519	0.028	0.007	1.029	1.021	1.036	0.00007***
Performance-Status	517	-0.970	0.388	0.379	0.257	0.559	0.012 *
Erkrankungsstadium	519	0.506	0.106	1.659	1.492	1.844	0.00000***
Spendergeschlecht	516	0.325	0.151	1.384	1.190	1.610	0.032 *
Limitierte chronische GvHD vs. alle anderen	324	-0.807	0.235	0.446	0.353	0.565	0.00061***

HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. *: Signifikanz (p<0.05).

4 Diskussion

Die retrospektive multizentrische Studie schloss n = 1053 Patienten ein, bei denen im Zeitraum von 1998 bis 2007 nach histopathologischem Nachweis einer CML eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde.

Ziel dieser Studie war es, Patientengruppen zu identifizieren, die besonders von einer allogenen Transplantation profitieren und mögliche prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben und ereignisfreie Überleben zu definieren sowie gegebenenfalls Unterschiede verschiedener TBI-Techniken für das Therapieoutcome herauszufiltern.

Bei etwa 47 % (n = 483) der Patienten wurde durch unterschiedliche Vortherapien eine hämatologische Remission vor HCT erreicht. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum für die überlebenden Patienten lag bei 10.5 Jahren.

Das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben lagen nach fünf Jahren bei 63 % bzw. 48 %. Bei einer vergleichbaren Studie von Bacher et al. ^[52] lag das Gesamtüberleben nach fünf Jahren bei 58 % und das ereignisfreie Überleben bei 41 %.

Im Vergleich dazu werden in der TKI-Ära wesentlich bessere Raten für das EFS und das OS erreicht. Die DASISION Studie von Cortes et al. ^[53] konnte für Dasantinib bzw. Imatinib nach fünf Jahren ein ereignisfreies Überleben von 85 % bzw. 86 % sowie ein Gesamtüberleben von 91 % bzw. 90 % nachgewiesen werden. In der ENESTnd Studie von Hochhaus et al. ^[54] wurden sogar 5-Jahres-Überlebensraten von über 90 % erreicht.

Ein wesentliches Ergebnis dieser Studie ist die Beobachtung, dass die allogene HCT für Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungsstadien einer CML eine Heilungschance unabhängig vom Therapieansprechen vor der Transplantation bietet.

Die multivariate statistische Analyse konnte neun unabhängige prognostische Risikofaktoren für das Gesamt- und ereignisfreies Überleben identifizieren: Patientenalter, Performance-Status nach Karnofsky, Erkrankungsstadium, Spendergeschlecht, CMV-Status (Empfänger neg. / Spender pos. vs. alle anderen Kombinationen), Zeitspanne zwischen ED und allogener HCT, Stammzellquelle, HLA-Kompatibilität (nur für das Gesamtüberleben) sowie der Untersuchungsendpunkt limitierte chronische GvHD.

Unsere multivariate Analyse bestätigte die vorliegenden unabhängigen Risikofaktoren des EBMT risk scores ^[25] (fortgeschrittenes Alter, Erkrankungsstatus, Zeitspanne ED-HCT \geq 1 Jahr, Histokompatibilität, Spendergeschlecht).

Die vorliegende Arbeit konnte nachweisen, dass sich fortgeschrittenes Patientenalter \geq 50 Jahre ungünstig auf das ereignisfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben auswirkt. Diese Beobachtung wird durch eine Vielzahl klinischer Studien unter Verwendung der Scores von Hashford (1998) und Socal (1984) ^[55-57] unterstützt. Dieser Sachverhalt wird durch weitere Analysen mit Untersuchung von bis zu 1.716 Patienten bestätigt ^[52,58,59]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ältere Patienten ein höheres Risiko für eine therapie-assoziierte Mortalität aufweisen ^[60].

Der zweite unabhängige Risikofaktor in unserer Analyse ist der Performance-Status nach Karnofsky. Ein Karnofsky-Wert \geq 80 wirkt sich positiv auf das ereignisfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben aus. Dieses Ergebnis wird durch eine Vielzahl an Publikationen bestätigt ^[58,61]: Einige Autoren schlussfolgern, dass eine allogene HCT nur bei Patienten mit exzellentem Performance-Status (\geq 80) durchgeführt werden sollte ^[62].

Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor stellt das Erkrankungsstadium dar. Patienten in früher Phase der Erkrankung (Chronische Phase) haben eine deutlich bessere Prognose als Patienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium in Akzelerierter Phase (AP) bzw. Blastenkrise (BC). In unserer Patientenkohorte lag die NRM bei Patienten in Chronischer Phase nach 1 / 2 Jahren bei 19.1 % / 22.7 %, in Akzelerierter Phase bei 26.9 % / 27.5 % und in Blastenkrise bei 39.5 % / 43.2 %. Dieser Zusammenhang wurde durch die Studie von Bacher et al bestätigt. Das Therapie-Outcome mit Untersuchung von ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberleben war in der Patientenkohorte in 1. CP am höchsten [52]. Nachdem die Überlebensraten bei Patienten in Blastenkrise sehr ungünstig sind, raten einige Autoren von der Durchführung einer allogenen HCT ab [11]. Dies wird durch die hohe NRM bei Patienten mit AP und BC im Vergleich zu Patienten in 1. CP nach allogener HCT zurückgeführt [10].

Das Spendergeschlecht bzw. die Kombination der Geschlechter (Patient/Spender) stellt den 4. Risikofaktor sowohl für das ereignisfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben dar. Die Anwendung eines männlichen Spenders war in unserer Analyse als auch in der Studie von Khoury et al. [58] mit einem höheren EFS und OS assoziiert. Als ungünstigste Konstellation gilt in diesem Zusammenhang ein männlicher Empfänger mit einem weiblichen Spender [59,63].

Ein weiterer unabhängiger ungünstiger prognostischer Faktor unserer Analyse stellt die Kombination aus einem CMV-negativen Empfänger mit einem CMV-positiven Spender dar. Nachdem eine multizentrische Therapiestudie bei Patienten mit fortgeschrittener CML (ab CP2) [58] und eine Analyse der EBMT mit Untersuchung von 3172 Patienten diese Beobachtung bestätigen konnte [8], wird von einer Kombination bestehend aus einem CMV-negativen Empfänger und einem CMV-positiven Spender generell abgeraten.

Der 6. Parameter, der sich günstig auf das ereignisfreie sowie das Gesamtüberleben auswirkt, ist ein kurzes Intervall zwischen Erstdiagnose und allogener HCT < 1 Jahr. Eine Vielzahl klinischer Studien ergaben ähnliche Ergebnisse zugunsten einer frühzeitigen allogenen HCT [11,21,52]. Gründe hierfür liegen in einem erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen und dem Auftreten einer akuten GvHD bei späterer HCT (> 1 Jahr). Ein längeres Zeitintervall war häufig mit der erschwerten Suche nach einem geeigneten Spender begründet. Die Verwendung unverwandter Spender mit Mismatch führt zu schlechteren Ausgangsbedingungen vor der allogenen HCT mit konsekutiv schlechtem Therapie-Outcome.

Weiterhin hatten Patienten mit der Verwendung von Knochenmark (KM) als Stammzellquelle eine deutlich bessere Prognose als Patienten, die Stammzellen aus peripherem Blut (PB) erhielten. Während in der univariaten Analyse bei der Studie von Bacher et al. die Verwendung von Knochenmark als Stammzellquelle einen signifikanten Vorteil erbrachte, konnte dies in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Weitere Untersuchungen der EBMT (1999–2003) [64] und des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) (1998–2003) [65,66] konnten keine Unterschiede bezüglich des Therapieergebnisses bei der Untersuchung unterschiedlicher Stammzellquellen nachweisen.

Ein weiterer günstiger Prognosefaktor war die Verwendung eines HLA-kompatiblen Spenders für das Gesamtüberleben. Mehrere Studien konnten belegen, dass die Verwendung eines Spenders mit HLA-Match (insbesondere HLA-identische Geschwister) mit einem erhöhten Gesamtüberleben assoziiert war [8,52,58].

In unserer Analyse konnten wir weiterhin zeigen, dass Patienten mit Vorliegen einer limitierten chronischen GvHD im Vergleich zu Patienten mit fehlender oder extensiver cGvHD ein erhöhtes EFS und OS aufweisen (EFS/OS nach 2 Jahren: limitierte cGvHD – 91.8 %; extensive/keine cGvHD – 69.5 %; EFS/OS nach fünf Jahren: limitierte cGvHD – 87.4 %; extensive/keine cGvHD – 67.0 %). Dies konnte auch anhand vieler Studie im Rahmen weiterer hämatologischer

Erkrankungen nachgewiesen werden ^[67-71]. Patienten mit limitierter cGvHD erreichten auch hier bessere Raten für das OS und EFS verglichen mit den anderen beiden Subgruppen. Es ist allgemein etabliert, dass transplantierte Immunzellen des Spenders sich gegen gesunde als auch residuelle maligne Zellen des Empfängers richten ^[72,73]. Während die erste Reaktion unerwünscht ist und zu einer akuten oder chronischen GvHD führen kann, ist die zweite Reaktion, bekannt als Graft versus Leukemia Effekt (GvL-Effekt), für den Patienten von Vorteil. Der Patient wird durch die Eradikation von residuellen malignen Zellen vor einem Rezidiv geschützt. Beide durch Spenderimmunzellen ausgelösten Reaktionen beruhen auf dem gleichen immunologischen Mechanismus, der sogenannten Alloreaktivität. Das Auftreten einer GvHD steht somit in engem Zusammenhang mit dem vorteilhaften GvL-Effekt, wie zahlreiche klinische Studien nachweisen konnten. Die extensive GvHD ist jedoch im Gegensatz zur limitierten oftmals eine lebensbedrohliche Erkrankung.

Ein interessanter Aspekt ist es herauszufinden, ob die Konditionierung bzw. die allogene HCT die Inzidenz von Sekundärmalignomen (SM) erhöht. In der vorliegenden Analyse wurde bei lediglich 2.5 % ein SM nach allogener HCT dokumentiert. Dabei spielte die Art der Konditionierung keine Rolle. Bei insgesamt elf dokumentierten Fällen, bei denen ein SM auftrat, wurden sechs mit TBI-basierter Chemotherapie und fünf mit alleiniger Chemotherapie konditioniert. In einer Single-Center-Studie von Michelis et al. trat nach zehn Jahren bei Patienten (n = 2415), die von 1970 bis 2015 transplantiert wurden, in 6.3 % der Fälle ein SM auf. Herausgehoben werden muss hierbei, dass das Auftreten stark mit dem Alter der Patienten korrelierte. Ein zunehmendes Alter (≥ 60) war mit gesteigerter Inzidenz assoziiert ^[74]. Gugliotta et al. sowie Saussele et al. (German CML Study IV) konnten nachweisen, dass auch im Zeitalter der Tyrosinkinaseinhibitoren die Inzidenz von SM bei transplantierten CML-Patienten nicht signifikant höher liegt als bei der Durchschnittsbevölkerung. Lediglich zunehmendes Patientenalter steht in beiden Situationen in engem Zusammenhang mit dem Auftreten von SM ^[75,76].

Die im Rahmen der univariaten Analyse auffälligen Parameter Art der Konditionierung (myeloablativ vs. dosisreduziert), TBI-Technik (Rotation vs.

laterale Gegenfelder vs. Translation) und TKI-Vortherapien konnten in der multivariaten Analyse nicht als unabhängige prognostische Faktoren bestätigt werden.

Bei der Konditionierung wird zwischen myeloablativ (MA) und RIC (reduced intensity conditioning – nicht myeloablativ) unterschieden. In der univariaten Analyse war die myeloablative Konditionierung der RIC deutlich überlegen. Gratwohl et. al. konnten in einer multizentrischen Studie zeigen, dass eine myeloablative Konditionierung das Risiko eines Rezidivs zu Lasten einer erhöhten NRM verringern kann ^[8]. In den meisten Studien ist eine MA-Konditionierung einer RIC überlegen. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu erwähnen, dass Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand und/ oder fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (Akzelerierte Phase/ Blastenkrise) zumeist einer RIC zugeführt werden ^[52].

Im Gegensatz blieb die Art der Konditionierung bei Patienten mit CML (TBI-basierte Konditionierung vs. alleinige Chemokonditionierung) ohne Einfluss auf Engraftment, Auftreten einer akuten/ chronischen GvHD, ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse. Dieser Sachverhalt wird von diversen randomisierten Studien gestützt ^[24,32–34].

Bei der Untersuchung der TBI-Technik war die Anwendung der Rotationstechnik der lateralen Gegenfeldertechnik bzw. Translationstechnik in der univariaten Analyse überlegen. Bei Durchführung der multivariaten Analyse konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Giebel et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2014 in Zusammenarbeit mit der EBMT die Therapieergebnisse mehrerer Zentren in Europa in Bezug auf die angewandte TBI-Technik bei Patienten mit akuten Leukämien. Dabei konnten teilweise Unterschiede hinsichtlich der Organtoxizität mit höheren Raten von Lungenkomplikationen bei Patienten in Bauch- oder Rückenlage (Translationstechnik) im Gegensatz zu Patienten, die mit einer lateralen Gegenfeldertechnik bestrahlt wurden ($p=0.02$). Hierbei muss jedoch erwähnt werden, dass Patienten, die einer Translationstechnik zugeführt wurden mit einer

höheren TBI-Dosis bestrahlt wurden [77,78]. Darüber hinaus konnten Quast et al. sowie Belkacémi et al. herausarbeiten, dass bisher keine TBI-Technik einen Vorteil bezüglich Gesamtüberleben/ rezidivfreiem Überleben und Toxizität bei der Untersuchung von Patienten mit akuten Leukämien und CML bietet [36,37].

TKIs sind der derzeitige Therapiestandard für Erwachsene bei der Behandlung von Patienten mit CML. Nur bei Progress unter TKI kommt eine allogene HCT zur Anwendung. Vor Einführung der TKI war der allgemeine Konsens, dass eine allogene HCT innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung durchgeführt werden sollte. Durch den Einsatz der TKIs ist dieses Zeitintervall deutlich verlängert. Das verlängerte Zeitintervall hat keinen negativen Einfluss auf des Gesamtüberleben bzw. rezidivfreie Überleben [11].

Ca. 27% der Patienten unseres Patientenkollektivs erhielten im Rahmen der CML-Therapie mindestens einen TKI. Die Anwendung eines TKI im Rahmen der Vortherapie vor allogener HCT im Verlauf war ein ungünstiger prognostischer Faktor für das EFS und OS bei Durchführung der univariaten Analyse. Die multivariate Analyse hingegen konnte diesen Sachverhalt nicht bestätigen. Der gegenwärtige Konsens lautet, dass eine Vortherapie mit TKIs den Ausgang einer späteren allogenen HCT in Bezug auf Engraftment, Toxizität der Konditionierung, Auftreten einer GvHD oder Gesamtüberleben nicht nachteilig beeinflusst [5,10,11,23,79,80].

Während bis Ende der 90er Jahre die allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit CML insbesondere in chronischer Phase noch die Therapie der Wahl darstellte [8], wird sie aktuell als „Salvagetherapie“ für Patienten mit Intoleranz gegenüber TKIs bzw. Fehlen einer zytogenetischen Remission unter TKI oder im Falle eines Progresses/ Rezidiv eingesetzt [10], sodass die Zahl der allogenen Stammzelltransplantationen bei Patienten mit CML insbesondere in erster chronischer Phase enorm zurückgegangen ist. Besondere Bedeutung kommt ihr jedoch bei Therapieversagen oder Vorliegen einer TKI-Intoleranz und bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu. Die aktuelle Empfehlung der European LeukemiaNet (ELN) zur allogenen HCT schließt die nachfolgenden Kriterien ein: Patienten in Akzelerierter Phase oder Blastenkrise nach TKI-

Vorthherapie, Progress der Erkrankung zu AP oder BC bei Imatinib-Versagen nach TKI-Vorthherapie (2. Generation) oder Patienten mit T315I Mutation ^[81,82] (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33. Indikationen für allo HCT in der TKI-Ära ^[82,83]

nach Diagnose	während des Krankheitsverlaufs
<ul style="list-style-type: none"> - T315I Mutation - BC - AP ohne optimales Ansprechen auf TKI 	<ul style="list-style-type: none"> - Versagen von Nilotinib oder Dasatinib als first line TKI - Versagen von 2 TKIs - Progress zu AP, BC oder T315I Mutation

Die allogene HCT ist eine kurative Therapie für ausgewählte Patienten mit CML, ist aber mit einer hohen Sterblichkeitsrate und Morbidität assoziiert ^[16]. In unserer Studie lag die HCT-verbundene Mortalität (TRM, engl. transplant related mortality) bei 48 % und in einer Analyse von Bacher et. al sogar bei 56 %. Ein Rezidiv nach allogener HCT trat in unserem Patientenkollektiv in 27.4 % der Fälle auf im Vergleich zu 29.0 % bei der Analyse von Bacher et al ^[52].

Nach Versagen des 1. TKI soll zeitnah eine Knochenmarkprobeentnahme erfolgen, um rechtzeitig einen geeigneten Spender zu finden, und zum anderen BCR-ABL-Mutationen für die geeignete Auswahl des 2. TKI zu identifizieren ^[62]. Jabbour und Kantarjian konnten zeigen, dass neben dem 25-prozentigen Anteil der Patienten in AP und BC, die unter Imatinib innerhalb von 18 Monaten keine komplette zytogenetische Remission erreichen ^[38], auch ca. 2 % der Patienten in CP eine TKI-Resistenz entwickeln und zeitnah einer allogenen HCT zugeführt werden sollten ^[62]. Die allogene HCT stellt weiterhin die Standard-therapie bei Patienten in Akzelerierter Phase und Blastenkrise mit passendem Spender dar. Hierzu müssen in Vorbereitung für eine allogene HCT das Erkrankungsstadium, Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf TKIs der 2. Generation bei Imatinib-Resistenz, der Karnofsky-Index und Alter des Patienten sowie Nebenerkrankungen berücksichtigt werden. Als weiterer Aspekt sollte insbesondere bei jüngeren Patienten in Chronischer Phase eine allogene HCT der lebenslangen Einnahme von TKIs gegenübergestellt werden ^[84].

Die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten mit allogener HCT lagen in unserer Studie bei Patienten in Chronischer Phase bei 52.7 %, in Akzelerierter Phase bei 40.4 % und in Blastenkrise bei 18.8 %. Im Vergleich dazu lagen die 5-Jahres-Überlebensraten durch Verwendung von Imatinib bei Patienten in 1. Chronischer Phase bei 94-96 % (ähnlich zur Allgemeinbevölkerung) ^[85] und bei Vorliegen einer Blastenkrise bei 16 % (Imatinib). Hierbei konnte festgestellt werden, dass sowohl die Kombination eines TKIs mit Chemotherapie sowie die allogene HCT nach TKI-Vortherapie die Überlebensprognose bei Patienten mit Blastenkrise verbessert ^[86].

Die breite Anwendung der TKIs in der Behandlung der CML führte zu einer erheblichen Verbesserung der Überlebensraten. Erkrankte haben mit Einführung der TKIs eine ähnliche Lebenserwartung wie die Allgemeinbevölkerung ^[85]. Das Erkrankungsstadium ist hierbei der entscheidende prognostische Faktor. Die Mehrzahl der Patienten in Chronischer Phase bei Diagnosestellung erreichen eine Langzeitkontrolle und eine allogene HCT ist in den seltensten Fällen erforderlich ^[5,16,38]. Eine allogene HCT bei Patienten in CP wird nur noch bei Versagen zweier TKIs durchgeführt und der Anwendung eines dritten TKIs vorgezogen. Ein randomisierter Vergleich zwischen Anwendung eines 3. TKI versus einer allogenen HCT existiert bisher jedoch noch nicht ^[38].

5 Zusammenfassung

Der Stellenwert der allogenen Transplantation bei Patienten mit CML ist mit Einführung der TKI insgesamt deutlich rückläufig. Nur bei Patienten in Chronischer Phase (CP), die eine TKI-Unverträglichkeit entwickeln bzw. bei Patienten in Akzelerierter Phase (AP) / Blastenkrise (BC) nach TKI-Vortherapie, Progress der Erkrankung zu AP oder BC bei Imatinib-Versagen nach TKI-Vortherapie (2. Generation) oder Patienten mit T315I Mutation wird die allogene HCT mit dem Ziel einer Kuration eingesetzt. Die Art der Konditionierung (TBI-basierte Konditionierung vs. alleinige Chemokonditionierung) und die TBI-Technik (Rotationstechnik vs. laterale Gegenfeldertechnik vs. Translationstechnik) blieben ohne Einfluss auf die nicht-rückfallbedingte Mortalität, Gesamtüberleben bzw. rezidivfreies Überleben. Als unabhängige Risikofaktoren für ein verbessertes Therapieergebnis konnten jüngeres Patientenalter (≤ 50 Jahre), guter Karnofsky-Performance-Status (≥ 80), Erkrankungsstadium (Chronische Phase), männlicher Spender, Fehlen einer CMV-Konstellation (kein CMV-negativer Empfänger bei CMV-positivem Spendertyp), kurzes Zeitintervall zwischen ED und HCT (≤ 1 Jahr) sowie gematchter Spender ermittelt werden und sollten entsprechend vor Indikationsstellung vor einer allogenen Transplantation berücksichtigt werden. Aufgrund des potentiell hohen Risikos bzgl. der substantiellen Morbidität und Mortalitätsraten sollte die allogene HCT nur bei Patienten mit gutem Performance-Status, guter Organfunktion sowie passendem Stammzellspender vorgenommen werden. Dabei können bei Gleichwertigkeit sowohl eine TBI-basierte als auch alleinige Chemokonditionierung durchgeführt und sämtliche in Deutschland zur Verfügung stehende TBI-Techniken angewandt werden.

6 Abkürzungsverzeichnis

ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
AP	Akzelerierte Phase
BC	Blastenkrise, <i>engl. blast crisis</i>
BCR	breakpoint cluster region
CB	Nabelschnurblut; (<i>engl. cord blood</i>)
cGvHD	chronische Graft-versus-Host-Disease
Chx	Chemotherapie
CML	chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CP	Chronische Phase
CR	komplette Remission, <i>engl. complete remission</i>
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ED	Erstdiagnose
EFS	ereignisfreies Überleben, <i>engl. event free survival</i>
FISH	fluorescence in situ hybridisation
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt Reaktion, <i>engl. graft versus host disease</i>
GvL	Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt, <i>engl. graft-versus-leukaemia effect</i>
HCT	hämatopoetische Transplantation, <i>engl. hematopoietic cell transplantation</i>
HLA	Humane Leukozytenantigene, <i>engl. human leukocyte antigens</i>
KM	Knochenmark
MA	myeloablative Konditionierung
NRM	nicht rezidiv-verbundene Sterblichkeit, <i>engl. non-relapse mortality</i>
OS	Gesamtüberleben, <i>engl. overall survival</i>
PB	peripheres Blut
PBSZ	periphere Blutstammzellen
PCR	polymerase chain reaction
RIC	dosisreduzierte Konditionierung, <i>engl. reduced intensity conditioning</i>
SZQ	Stammzellquelle
TBI	Ganzkörperbestrahlung, <i>engl. total body irradiation</i>
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Entstehung einer CML	2
Abbildung 2. Phasen der CML	2
Abbildung 3. MED-A-Bogen Seite 1	13
Abbildung 4. MED-A-Bogen Seite 2	14
Abbildung 5. Loci der HLA-Typisierung	18
Abbildung 6. Alter und Geschlecht	22
Abbildung 7. Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose	22
Abbildung 8. Konditionierung bei allogener HCT und Verteilung TBI-Technik	27
Abbildung 9. Verwandtschaftsgrad mit Spender	28
Abbildung 10. Verwandtschaftsverhältnis und match	29
Abbildung 11. CMV-Status	30
Abbildung 12. Engraftment	31
Abbildung 13. bestes Ansprechen	32
Abbildung 14. Auftreten einer cGvHD	33
Abbildung 15. NRM aufgeteilt nach Erkrankungsstadium	34
Abbildung 16. Todesursachen	35
Abbildung 17. Gesamtüberleben für alle Patienten	36
Abbildung 18. ereignisfreies Überleben für alle Patienten	37
Abbildung 19. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit	43
Abbildung 20. Gesamtüberleben in Abhängigkeit	43
Abbildung 21. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen erst diagnose und allogener HCT ≤ 1 Jahr bzw. > 1 Jahr	44
Abbildung 22. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Erst diagnose und allogener HCT ≤ 1 Jahr bzw. > 1 Jahr	44
Abbildung 23. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom initialen Erkrankungsstadium (Chronische Phase, Akzelerierte Phase, Blastenkrise)	45
Abbildung 24. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom initialen Erkrankungsstadium (Chronische Phase, Akzelerierte Phase, Blastenkrise)	45
Abbildung 25. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Performance Status nach Karnofsky	46
Abbildung 26. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Performance Status nach Karnofsky	46
Abbildung 27. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Vortherapie mit TKI	47
Abbildung 28. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Vortherapie mit TKI	47
Abbildung 29. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Erreichen einer Remission nach Vortherapie	48
Abbildung 30. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Erreichen einer Remission nach Vortherapie	48
Abbildung 31. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung	49
Abbildung 32. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung	49
Abbildung 33. ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht	50
Abbildung 34. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht	50

Abbildung 35.	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom CMV-Status.....	51
Abbildung 36.	ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom CMV-Status	51
Abbildung 37.	ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Stammzell-Quelle ..	52
Abbildung 38.	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Stammzell-Quelle	52
Abbildung 39.	ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten <u>keiner</u> chronischen GvHD, einer limitierten und einer extensiven	53
Abbildung 40.	ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer limitierten chronischen GvHD im Vergleich zu Patienten mit fehlender bzw. extensiver GvHD.....	53
Abbildung 41.	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten <u>keiner</u> chronischen GvHD, einer limitierten und einer extensiven GvHD.....	54
Abbildung 42.	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer limitierten chronischen GvHD im Vergleich zu Patienten mit fehlender bzw. extensiver GvHD.....	54
Abbildung 43.	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der HLA-Kompatibilität	55
Abbildung 44.	ereignisfreies Überleben TBI vs. Chx: alle Patienten.....	56
Abbildung 45.	ereignisfreies Überleben TBI vs. Chx: Chronische Phase	56
Abbildung 46.	ereignisfreies Überleben TBI vs. Chx: Akzelerierte Phase	57
Abbildung 47.	ereignisfreies Überleben TBI vs. Chx: Blastenkrise	57
Abbildung 48.	Gesamtüberleben TBI vs. Chx.....	58
Abbildung 49.	Gesamtüberleben TBI vs. Chx: Chronische Phase	58
Abbildung 50.	Gesamtüberleben TBI vs. Chx: Akzelerierte Phase.....	59
Abbildung 51.	Gesamtüberleben TBI vs. Chx: Blastenkrise	59
Abbildung 52.	ereignisfreies Überleben in Bezug auf die TBI-Technik.....	60
Abbildung 53.	Gesamtüberleben in Bezug auf die TBI-Technik	60

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. EBMT risk score (0-7) ^[25]	5
Tabelle 2. Liste der Patienteninformationen.....	10
Tabelle 3. Definition Ansprechen ^[38]	15
Tabelle 4. Bestrahlungstechniken	16
Tabelle 5. Auswahl angewandter Konditionierungsprotokolle dieser Studie.....	17
Tabelle 6. Alter	21
Tabelle 7. Alter bei Erstdiagnose unterteilt in Erkrankungsstadium	23
Tabelle 8. Medikamentöse Vortherapie	24
Tabelle 9. Befunde, Remission, Status vor HCT.....	25
Tabelle 10. Alter bei HCT und Konditionierung.....	26
Tabelle 11. Konditionierung in Abhängigkeit vom Performance Status	26
Tabelle 12. Art der allogenen Transplantation	27
Tabelle 13. Beobachtungszeiten.....	30
Tabelle 14. Engraftment, bestes Ansprechen	31
Tabelle 15. Zeit bis Engraftment	32
Tabelle 16. GvHD.....	33
Tabelle 17. Zeit bis cGvHD	34
Tabelle 18. NRM	34
Tabelle 19. Überlebensstatus und Todesursache.....	35
Tabelle 20. OS für alle Patienten	36
Tabelle 21. EFS für alle Patienten	37
Tabelle 22. Rezidiv.....	38
Tabelle 23. Univariate Risikofaktoranalyse: ereignisfreies Überleben (EFS).....	39
Tabelle 24. Univariate Risikofaktoranalyse: Gesamtüberleben (OS).....	41
Tabelle 25. Multivariate Analyse EFS alle Pat. ohne chronische GvHD ohne TBI- Technik	62
Tabelle 26. Multivariate Analyse OS alle Pat. ohne chronische GvHD ohne TBI- Technik	63
Tabelle 27. Multivariate Analyse EFS alle Pat. ohne chronische GvHD mit TBI- Technik	64
Tabelle 28. Multivariate Analyse OS alle Pat. ohne chronische GvHD mit TBI-Technik	64
Tabelle 29. Multivariate Analyse EFS alle Pat. mit chronischer GvHD ohne TBI- Technik	65
Tabelle 30. Multivariate Analyse OS alle Pat. mit chronischer GvHD ohne TBI- Technik	66
Tabelle 31. Multivariate Analyse EFS alle Pat. mit chronischer GvHD mit TBI- Technik	67
Tabelle 32. Multivariate Analyse OS alle Pat. mit chronischer GvHD mit TBI-Technik	67
Tabelle 33. Indikationen für allo HCT in der TKI-Ära ^[82,83]	75

9 Literaturverzeichnis

- 1 Hehlmann R: [Chronic myeloid leukemia]. *Ther Umsch* 1996;53:82–87.
- 2 Hochhaus A: Chronische myeloische Leukämie: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Bremen, Uni-Med, 2004.
- 3 Kaeda J, O'Shea D, Szydlo RM, Olavarria E, Dazzi F, Marin D, et al.: Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: an attempt to define patients who may not require further therapy. *Blood* 2006;107:4171–4176.
- 4 Sawyers CL: Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1330–1340.
- 5 Anish P. Nair et al.: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.04.005>
- 6 Kinstrie R, Copland M: Targeting Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells. *Curr Hematol Malig Rep* 2013;8:14–21.
- 7 Böhme A, Hoelzer D: Leukämietherapie. Bremen, UNI-MED Verl., 2004.
- 8 Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM: Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Haematologica* 2005;90:151.
- 9 Hehlmann R: How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012;120:737–747.
- 10 Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, Johnston L, Lin A, Cummings CC, et al.: The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:1782–1789.
- 11 Fernandez HF, Kharfan-Dabaja MA: Tyrosine kinase inhibitors and allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: targeting both therapeutic modalities. *Cancer Control* 2009;16:153–157.
- 12 Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, Hogge DE, Song KW, Toze CL, et al.: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015;21:1437–1444.
- 13 Xu L, Zhu H, Hu J, Wu D, Jiang H, Jiang Q, et al.: Superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to nilotinib and dasatinib for adult patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Front Med* 2015;9:304–311.
- 14 Mughal TI, Radich JP, Deininger MW, Apperley JF, Hughes TP, Harrison CJ, et al.: Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica* 2016;101:541–558.

- 15 Baccarani M: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809–1820.
- 16 Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, Giralto S, Andersson BS, Giles F, et al.: Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity. *Cancer* 2007;110:340–344.
- 17 Lukas J, Bojtarova E, Mistrik M, Bujdak J, Sopko L, Hatalova A, et al.: Treatment difficulty with acute GVHD – frequent cause of mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bratislava Medical Journal* 2014;115:80–82.
- 18 Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al.: The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009;114:4361–4368.
- 19 Jain P, Kantarjian H, Jabbour E, Gonzalez GN, Borthakur G, Pemmaraju N, et al.: Ponatinib as first-line treatment for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a phase 2 study. *Lancet Haematol* 2015;2:e376–e383.
- 20 Chopade P, Akard LP: Improving Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Over Time in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; DOI: 10.1016/j.clml.2018.06.029
- 21 Lee SJ, Kukreja M, Wang T, Giralto SA, Szer J, Arora M, et al.: Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;112:3500–3507.
- 22 Ross DM: Chronic myeloid leukaemia: going off piste. *Lancet Oncol* 2018;19:717–718.
- 23 Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 2010;115:1880–1885.
- 24 Chaudhury S, Sparapani R, Hu Z-H, Nishihori T, Abdel-Azim H, Malone A, et al.: Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults with Chronic Myeloid Leukemia: A CIBMTR Cohort Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016;22:1056–1064.
- 25 Gratwohl A: The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:749–756.
- 26 Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Martino R, Brunet S, Urbano A, Caballero MD, et al.: Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2005;130:394–403.
- 27 Heinzlmann F, Ottinger H, Müller C-H, Allgaier S, Faul C, Bamberg M, et al.: Total-body irradiation--role and indications: results from the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST). *Strahlenther Onkol* 2006;182:222–230.

- 28 Belka C: [Role of radiotherapy in induction of myeloid secondary neoplasms after high dosage therapy of malignant lymphomas]. *Strahlenther Onkol* 2001;177:165–166.
- 29 Jänicke RU, Engels IH, Dunkern T, Kaina B, Schulze-Osthoff K, Porter AG: Ionizing radiation but not anticancer drugs causes cell cycle arrest and failure to activate the mitochondrial death pathway in MCF-7 breast carcinoma cells. *Oncogene* 2001;20:5043–5053.
- 30 Wheldon TE: The radiobiological basis of total body irradiation. *Br J Radiol* 1997;70:1204–1207.
- 31 Wheldon TE, Barrett A: Radiobiological modelling of the treatment of leukaemia by total body irradiation. *Radiother Oncol* 2001;58:227–233.
- 32 Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bensinger WI, Bowden R, Bryant E, et al.: Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide. *Blood* 1994;84:2036–2043.
- 33 Clift RA, Radich J, Appelbaum FR, Martin P, Flowers ME, Deeg HJ, et al.: Long-term follow-up of a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide for patients receiving allogeneic marrow transplants during chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1999;94:3960–3962.
- 34 Devergie A, Blaise D, Attal M, Tigaud JD, Jouet JP, Vernant JP, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase: a randomized trial of busulfan-cytosine versus cytosine-total body irradiation as preparative regimen: a report from the French Society of Bone Marrow Graft (SFGM). *Blood* 1995;85:2263–2268.
- 35 Socie G: Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 2001;98:3569–3574.
- 36 Quast U: Total body irradiation--review of treatment techniques in Europe. *Radiother Oncol* 1987;9:91–106.
- 37 Belkacémi Y, Pène F, Touboul E, Rio B, Leblond V, Gorin NC, et al.: Total-body irradiation before bone marrow transplantation for acute leukemia in first or second complete remission. Results and prognostic factors in 326 consecutive patients. *Strahlenther Onkol* 1998;174:92–104.
- 38 Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE: Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic Proceedings* 2015;90:1440–1454.
- 39 Champlin R, Khouri I, Kornblau S, Molldrem J, Giralt S: Reinventing bone marrow transplantation: reducing toxicity using nonmyeloablative, preparative regimens and induction of graft-versus-malignancy. *Curr Opin Oncol* 1999;11:87–95.
- 40 Champlin R, Khouri I, Anderlini P, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, et al.: Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27 Suppl 2:S13-22.
- 41 Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al.: Defining the

- intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1628–1633.
- 42 Hoffbrand A, Pettit J, Moss P, Hoelzer D: Stammzelltransplantation (SZT). Berlin Wien:, Blackwell Verlag GmbH, 2003.
- 43 Bornhäuser M, Theuser C, Soucek S, Hölig K, Klingebiel T, Blau W, et al.: Allogeneic transplantation of G-CSF mobilized peripheral blood stem cells from unrelated donors: a retrospective analysis. *Haematologica* 2000;85:839–847.
- 44 Ali MY, Oyama Y, Monreal J, Winter J, Tallman M, Gordon LI, et al.: Reassessing the definition of myeloid engraftment after autotransplantation: it is not necessary to see $0.5 \times 10^9/l$ neutrophils on 3 consecutive days to define myeloid recovery. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:749–752.
- 45 Rihn C, Cilley J, Naik P, Pedicano AVJ, Mehta J: Definition of myeloid engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2004;89:763–764.
- 46 Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:439–449.
- 47 Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E: Graft-versus-host disease. *The Lancet* 2009;373:1550–1561.
- 48 Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al.: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005;11:945–956.
- 49 Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al.: Chronic graft-versus-host syndrome in man. *The American Journal of Medicine* 1980;69:204–217.
- 50 Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM: Pathogenesis and Treatment of Graft-Versus-Host Disease After Bone Marrow Transplant. *Annual Review of Medicine* 2003;54:29–52.
- 51 Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED: Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003;9:215–233.
- 52 Bacher U, Klyuchnikov E, Zabelina T, Ottinger H, Beelen DW, Schrezenmeier H, et al.: The changing scene of allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia--a report from the German Registry covering the period from 1998 to 2004. *Ann Hematol* 2009;88:1237–1247.
- 53 Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al.: Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2333–2340.
- 54 Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, et al.:

- Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016;30:1044–1054.
- 55 Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al.: Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118:686–692.
- 56 Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al.: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850–858.
- 57 Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al.: Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789–799.
- 58 Khoury HJ, Kukreja M, Goldman JM, Wang T, Halter J, Arora M, et al.: Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:810–816.
- 59 Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, Wang Z, Sobocinski KA, Arora M, et al.: Relapse and Late Mortality in 5-Year Survivors of Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia in First Chronic Phase. *J Clin Oncol* 2010;28:1888–1895.
- 60 Lee S-E, Choi SY, Kim S-H, Jang E-J, Bang J-H, Byeun J-Y, et al.: Prognostic factors for outcomes of allogeneic stem cell transplantation in chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Hematology* 2014;19:63–72.
- 61 Gratwohl A, Pfirrmann M, Zander A, Kröger N, Beelen D, Novotny J, et al.: Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia* 2016;30:562–569.
- 62 Jabbour E, Kantarjian H: Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology* 2016;91:252–265.
- 63 De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al.: Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica* 2005;90:232–237.
- 64 Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D, Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT, et al.: Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:71–87.
- 65 Giralt SA, Arora M, Goldman JM, Lee SJ, Maziarz RT, McCarthy PL, et al.: Impact

- of imatinib therapy on the use of allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007;137:461–467.
- 66 Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006;91:513–521.
- 67 Heinzlmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplantation* 2016;51:654–662.
- 68 Punatar S, Gupta A, Gawande J, Bagal B, Mathew L, Kannan S, et al.: Chronic Graft Versus Host Disease in Acute Leukemia Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: Analysis of Risk Factors, Pattern and Long Term Outcome. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016;32:32–38.
- 69 Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al.: Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002;100:1192–1200.
- 70 Mohty M, Bay J-O, Faucher C, Choufi B, Bilger K, Tournilhac O, et al.: Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood* 2003;102:470–476.
- 71 Veltri L, Regier M, Cumpston A, Leadmon S, Tse W, Craig M, et al.: Incidence and Pattern of Graft-versus-Host Disease in Patients Undergoing Allogeneic Transplantation after Nonmyeloablative Conditioning with Total Lymphoid Irradiation and Antithymocyte Globulin. *Bone Marrow Res* 2013;2013:414959.
- 72 Rocha M, Umansky V, Lee K-H, Hacker H-J, Benner A, Schirmacher V: Differences Between Graft-Versus-Leukemia and Graft-Versus-Host Reactivity. I. Interaction of Donor Immune T Cells With Tumor and/or Host Cells. *Blood* 1997;89:2189–2202.
- 73 Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ: Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:139–170.
- 74 Michelis FV, Kotchetkov R, Grunwald RM, Azeem A, Atenafu EG, Lipton JH, et al.: Long-Term Incidence of Secondary Malignancies after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017;23:945–951.
- 75 Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, Albano F, Iurlo A, Intermesoli T, et al.: Incidence of second primary malignancies and related mortality in patients with imatinib-treated chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2017;102:1530–1536.
- 76 Sauße S, Krauß M-P, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, et al.: Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid

- leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Blood* 2015;126:42–49.
- 77 Giebel S, Miszczyk L, Slosarek K, Moukhtari L, Ciceri F, Esteve J, et al.: Extreme heterogeneity of myeloablative total body irradiation techniques in clinical practice: A survey of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2014;120:2760–2765.
- 78 Thomas O, Mahé M-A, Campion L, Bourdin S, Milpied N, Brunet G, et al.: Long-term complications of total body irradiation in adults. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 2001;49:125–131.
- 79 Perz JB, Khorashad JS, Marin D, Apperley JF, Olavarria E: Imatinib preceding allogeneic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91:1145–1146.
- 80 Deininger M, Schleuning M, Greinix H, Sayer HG, Fischer T, Martinez J, et al.: The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica* 2006;91:452–459.
- 81 Oyekunle A, Klyuchnikov E, Ocheni S, Kröger N, Zander AR, Baccarani M, et al.: Challenges for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Acta Haematologica* 2011;126:30–39.
- 82 Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al.: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872–884.
- 83 Müller LP, Müller-Tidow C: The Indications for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Myeloid Malignancies. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:262–270.
- 84 Innes AJ, Apperley JF: Chronic Myeloid Leukemia–Transplantation in the Tyrosine Kinase Era. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2014;28:1037–1053.
- 85 Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Konopleva M, et al.: Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol* 2015;2:e186-193.
- 86 Jain P, Kantarjian H, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour E, Gonzalez GN, et al.: Prognostic factors and survival outcomes in patients with blast phase CML (CML-BP) in the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era: cohort study of 477 patients. *Cancer* 2017;123:4391–4402.
- 87 Müller A: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Patienten mit Follikulärem Lymphom: 2015 <http://dx.doi.org/10.15496/publikation-6906> (30.04.2020)

10 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. D. Zips durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. med. F. Heinzelmann.

Bei der statistischen Auswertung sowie bei der Umsetzung grafischer Darstellungen erhielt ich Unterstützung von Frau Dr. I. Haubitz.

Bei der Diskussion der Ergebnisse erhielt ich Unterstützung von Herrn Dr. med. F. Heinzelmann.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Dr. med. F. Heinzelmann verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Angemerkt werden muss, dass die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit und der Dissertation "Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Patienten mit Follikulärem Lymphom" von Annerose Müller durch Frau Dr. Imme Haubitz, Würzburg, erfolgte. Die statistische Auswertung beider Arbeiten erfolgten mit der MEDAC Software auf die primären Endpunkte Non Relapse Mortality, Event-Free Survival und Overall Survival unter Verwendung der Cox-Regressionsanalyse und durch das Cox proportional Hazard-Model, so dass sich Abschnitte des Material und Methodenteils decken, die allesamt im Text gekennzeichnet wurden.

Tübingen, den 30.07.2021

Sebastian Merkel

11 Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. F. Heinzemann. Er war für mich zu jedem Zeitpunkt als Ansprechpartner für Fragen, Ideen oder Anregungen, nicht nur die Dissertation betreffend, erreichbar und hat maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. D. Zips, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Radioonkologie am Universitätsklinikum Tübingen, danke ich für das Überlassen dieses Dissertationsthemas und der Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Arbeitsmittel zum Erstellen der Doktorarbeit. Desweiteren möchte ich ihm an dieser Stelle für die Betreuung während des Erstellens meiner Dissertation und für die Korrektur der Dissertation danken.

Ein besonderer Dank gilt Frau I. Haubitz, die mich bei der Durchführung der statistischen Auswertung tatkräftig unterstützt hat.

Ein weiterer Dank gilt Herrn PD Dr. med. H. Ottinger vom Universitätsklinikum Essen und Frau D. Kilian, Datenmanagerin des UKT, für die Unterstützung beim Sichten der Akten und Daten.

Meinen Eltern, meinem Bruder, meinen Großeltern, meinen lieben Freunden und vor allen Dingen meiner Freundin Julia – ihr alle habt mich während meines ganzen Studiums einzigartig motiviert und in wunderbarer Weise unterstützt. Vielen Dank euch allen!