

Aus der Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf
Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Haas

**Einflussfaktoren auf die Therapieergebnisse nach Transplantation von
Stammzellen HLA-identischer Geschwister**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Mustafa Kondakci

2005

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf**

gez.: Universitätsprofessor Dr. med. dent. Wolfgang H. – M. Raab
Dekan

Referent: Priv. – Doz. Dr. Germing

Korreferentin: Priv. – Doz. Dr. Pape

1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis	2
2 Tabellenverzeichnis	4
3 Abbildungsverzeichnis	5
4 Abkürzungen	6
5 Einleitung	7
5.1 Grundlagen und Indikation der allogenen Stammzelltransplantation bei Leukämien	7
5.1.1 Transplantationsindikationen bei AML	9
5.1.2 Transplantationsindikationen bei CML	10
5.1.3 Transplantationsindikationen bei ALL	12
5.2 Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation	12
5.2.1 Organtoxizität der Konditionierungsbehandlung	13
5.2.2 Infektionen	14
5.2.3 Graft versus Host Disease (GVHD)	15
5.2.3.1 Manifestationen und Pathogenese der GVHD	16
5.2.3.2 Prophylaxe und Therapie der GVHD	19
6 Zielsetzung der Arbeit	22
7 Patientenkollektiv und Methoden	24
7.1 Studiendesign und Patientencharakteristika	24
7.2 Indikationen der allogenen Stammzelltransplantation	26
7.3 Therapieprotokolle	28
7.4 GVHD-Grading	28
7.5 GVHD-Prophylaxe, GVHD-Therapie und supportive Maßnahmen	29
7.6 Statistische Methoden	30

8 Ergebnisse	32
8.1 Quantitative Ergebnisse des Gesamtkollektivs	32
8.1.1 Gesamtüberleben	32
8.1.2 Rezidivrate	32
8.1.3 Analyse der Todesursachen	33
8.1.4 Hämatopoetische Rekonstitution	33
8.1.5 Inzidenz der akuten GVHD	33
8.1.6 Inzidenz der chronischen GVHD	34
8.2 Subgruppenanalysen	34
8.2.1 Vergleich der Transplantationsergebnisse in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor Transplantation	34
8.2.2 Multivariatanalysen	39
8.2.2.1 Gesamtüberleben	39
8.2.2.2 Rezidivrate	40
8.2.2.3 Therapieassoziierte Mortalität	41
8.2.2.4 Hämatopoetische Rekonstitution	42
8.2.2.5 Inzidenz der akuten GVHD	43
8.2.2.6 Inzidenz der chronischen GVHD	45
8.2.2.7 Zusammenfassung der Einflussfaktoren	46
8.2.2.8 Überprüfung historischer Einflüsse auf das Engraftment	48
9 Diskussion	52
10 Zusammenfassung	60
11 Literatur	63

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Mediane Überlebenszeiten bei CML	11
Tabelle 2:	Überlebenswahrscheinlichkeit bei akuter GVHD	18
Tabelle 3:	Patientencharakteristika	25
Tabelle 4:	Risikogruppen der AML	26
Tabelle 5:	Risikoklassifizierung der ALL	27
Tabelle 6:	Therapieprotokolle	28
Tabelle 7:	Glucksberg Seattle Kriterien zum Grad der akuten GVHD	29
Tabelle 8:	Einflussfaktoren und Zielgrößen	32
Tabelle 9:	Rezidivrate und Mortalität	38
Tabelle 10:	Gesamtüberleben, multivariate Analyse der Einflussfaktoren	40
Tabelle 11:	Relapse Rate, multivariate Analyse der Einflussfaktoren	41
Tabelle 12:	Engraftment (Tage bis Leukozyten > 1000), mutivariate Analyse der Einflussfaktoren	43
Tabelle 13:	akute GVHD (Schweregrad 2-4), multivariate Analyse der Einflussfaktoren	44
Tabelle 14:	chronische GVHD (extended/limited), multivariate Analyse Der Einflussfaktoren	46
Tabelle 15:	Inzidenz der akuten und chronischen GVHD	48
Tabelle 16:	Gesamtüberleben, Rezidivrate, therapieassoziierte Mortalität	50

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan Meier Plots: Analyse der Überlebenskurven	35
Abbildung 2: Kaplan Meier Plots: Analyse der Rezidivrate	36
Abbildung 3: Kaplan Meier Plots: Analyse der therapieassoziierte Mortalität	38
Abbildung 4: Zeitliche Verteilung der Stammzellquelle	49
Abbildung 5: Hämatopoetische Rekonstitution nach peripherer Blutstammzelltransplantation	51

4 Abkürzungen

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	complete remission
CSA	Cyclosporin A
CTX	Chemotherapie
DAH	diffuse alveoläre Hämorrhagie
FAB	French American British classification
GVHD	graft versus host disease
GVHR	Graft versus Host Reaktion
GVL	graft versus leukaemia
HLA	human leucocyte antigen
IL1	Interleukin-1
IP	interstitielle Pneumonitis
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MMF	Myophenolatmofetil
MTX	Methotrexat
PCP	Pneumocystis Carinii Pneumonie
RSV	respiratorische Synzytialvirus
TBI	total body irradiation
TNF α	Tumornekrosefaktor – alpha
VOD	venoocclusive disease

5 Einleitung

5.1 Grundlagen und Indikation der allogenen Stammzelltransplantation bei Leukämien

Die Therapie von Hämoblastosen wie der akuten myeloischen und lymphatischen Leukämien und der chronischen myeloischen Leukämie mit konventioneller Chemotherapie konnte bislang nur zu einem begrenzten Therapieerfolg führen. Eine hohe Heilungsrate bestand nur bei wenigen Krankheitsentitäten mit sehr guter Prognose wie der Promyelozytenleukämie (AML FAB-M3). Bei den anderen Entitäten erreichten nur etwa ein Drittel der Patienten ein Langzeitüberleben. Auch die Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation konnte gerade bei den Leukämien keine wesentliche Verbesserung des Langzeiterfolgs herbeiführen. Insbesondere Krankheitsentitäten der myeloischen und lymphatischen Leukämien, die wegen chromosomaler Aberrationen einer Hochrisikogruppe zugezählt werden, zeigen eine ausgesprochene Chemoresistenz auch bei Hochdosischemotherapien. Zudem ist bei autologer Stammzelltransplantation gerade bei Leukämien ein Rezidiv der Erkrankung durch mit dem Transplantat infundierte leukämische Zellen wahrscheinlicher als bei anderen hämatologischen Erkrankungen wie beispielsweise den Lymphomen. Ein allein auf die Zytotoxizität von Chemotherapeutika aufbauendes Therapiekonzept ist somit bei der AML, der ALL und der CML nicht ausreichend.

Mit Einführung der allogenen Knochenmark bzw. Stammzelltransplantation in den Siebziger Jahren konnte die Therapie der Leukämien um ein neues, immunologisches Wirkprinzip erweitert werden. Hierbei werden die erkrankte Hämatopoese und das Immunsystem eines Patienten durch die Hämatopoese eines gesunden Spenders ersetzt. Die Vorbehandlung zur Transplantation, die

Konditionierung, verfolgt zwei wesentliche Ziele. Zum einen wird durch eine myeloablative Therapie eine Intensivierung der herkömmlichen zytotoxischen Chemotherapie erreicht. Zum anderen ermöglicht die mit der Konditionierung verbundene Immunsuppression des Patienten ein Anwachsen des fremden Transplantates.

Die antileukämische Potenz der allogenen Stammzelltransplantation beruht auf dem so genannten Graft-versus-Leukämie-Effekt (GVL). Der GVL-Effekt bezeichnet die Aktivität des transplantierten Spenderimmunsystems gegenüber den leukämischen Blasten des Patienten und tritt auch bei HLA-Identität zwischen Patient und Stammzellspender auf. Dieser antileukämische Effekt ist am deutlichsten bei der CML ausgeprägt, lässt sich aber relativ häufig auch bei der AML und seltener bei der ALL beobachten. Die unterschiedliche Wirksamkeit der allogenen Stammzelltransplantation im Sinne einer unterschiedlich stark auftretenden GVL-Wirkung bei den drei Leukämien ist wahrscheinlich auf spezifische immunologisch wirksame Oberflächeneigenschaften der entsprechenden leukämischen Vorläuferzellen zurückzuführen.

Einem breiten Einsatzspektrum der allogenen Stammzelltransplantation bei Hämoblastosen stehen die hohe therapieassoziierte Komplikationsrate und die Beschränkungen der Spenderverfügbarkeit entgegen. Daher wird das Konzept der Erweiterung der zytotoxischen Leukämietherapie um eine immunologische Komponente durch allogene Stammzelltransplantation in den derzeitigen Behandlungsprotokollen der AML, ALL und CML für Krankheitsentitäten mit ungünstiger Prognose verfolgt. Neben dem Kriterium des Ansprechens auf die primäre, konventionelle Therapie werden für die Prognosebeurteilung zytogenetische und zunehmend auch molekulargenetische Faktoren berücksichtigt.

5.1.1 Transplantationsindikationen bei AML

Internationale Studien ebenso wie deutsche Studien zeigen, dass durch die allogene Blutstammzelltransplantation bisher kein sicherer Überlebensvorteil bei der AML erreicht werden kann¹.

Ursache hierfür ist die erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität (TRM), insbesondere der ersten 12 Monate nach allogener Stammzelltransplantation^{2,3}. Bei gleicher Dosis ist jedoch die Rezidivrate nach allogener Blutstammzelltransplantation im Vergleich zur autologen Transplantation deutlich geringer, obwohl in vielen Fällen bereits direkt nach der Induktionstherapie die allogene Blutstammzelltransplantation angeschlossen wurde.

Der Graft-versus-Leukämie-Effekt scheint also bei der AML einen entscheidenden Stellenwert zu besitzen und ist wahrscheinlich bei geringer residueller Erkrankung bzw. in Remission am effektivsten.

Dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle wurden in den vergangenen Jahren in verschiedenen Phase I/II-Studien u.a. auch bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie eingesetzt⁴⁻⁷. In einer retrospektiven Analyse der deutschen kooperativen Transplantationsstudiengruppe konnte gezeigt werden, dass mit einer dosisreduzierten Konditionierung auch bei älteren Patienten in Remission 2-Jahresüberlebensraten von ca. 50% erreicht werden können⁸.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass selbst bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren mit einer KM-Blastenzahl von bis zu 70% eine allogene Transplantation auch mit unverwandten Spendern bei dosismodifizierter Konditionierung möglich ist. Einjahresüberlebensraten von 68% werden damit erreicht. Dies zeigt, dass auch Patienten in höherem Lebensalter und einer Hochrisiko-AML mit diesem Therapieverfahren eine Heilungschance besitzen⁹. Deshalb erscheint es

gerechtfertigt, allogene Transplantationskonzepte geeigneten Patienten bis einschließlich 60 Jahre anzubieten.

Zusätzlich zur dosisreduzierten Konditionierung gibt es in den letzten Jahren die Möglichkeit, Patienten mit komplex aberrantem Karyotyp und anderen Hochrisikoaberrationen so früh als möglich einer Transplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender zuzuführen. Hierdurch gelingt es, bereits in der Aplasie nach Induktionstherapie eine Stammzelltransplantation mit modifizierter Konditionierung durchzuführen und langanhaltende Remissionen zu erreichen¹⁰. Aktuell wird in Phase-II-Studien die Effizienz einer frühen allogenen Stammzelltransplantation geprüft.

5.1.2 Transplantationsindikationen bei CML

Prinzipiell stehen bei der CML zwei Therapiestrategien zur Verfügung: die potentiell kurative allogene SZT, die aufgrund der Eignung der Patienten bzw. Verfügbarkeit verwandter und unverwandter Spender bei etwa 35% der CML-Patienten durchgeführt werden kann, und die in der Regel nicht kurative medikamentöse Therapie. Vor Einführung der Thyrosinkinasehemmer galt die medikamentöse Therapie als palliativ. Tabelle 1 (Medianes Überleben bei CML) gibt einen Überblick über publizierte Überlebenszeiten bei CML in Abhängigkeit von der Therapie.

Nach Einführung der Thyrosinkinasehemmertherapie hat die Therapie der CML eine grundlegende Änderung erfahren. Die als typische CML bezeichnete bcr/abl positive CML (95% aller CML) wird aktuell in der Primärtherapie in der Regel mit dem Thyrosinkinasehemmer Imatinib behandelt. Kombinationstherapien mit anderen Medikamenten sind möglich (Imatinib + Interferon alpha, Imatinib + Cytosinarabinosid). Der aus klinischen Parametern wie Patientenalter, Milzgröße, Thrombozyten-, Blasten-, Eosinophilen- sowie Basophilenzahl berechnete

Prognosescore, welcher vor Imatinib eine größere prognostische Relevanz hatte als die angewandte Therapie, ist aktuell für die typische CML in Bezug auf Therapieentscheidungen weitgehend in den Hintergrund getreten. Bei der bcr/abl-positiven CML werden allogene Transplantationskonzepte in der Regel erst nach Versagen des Imatinib verfolgt. In einzelnen Studien wird geprüft, inwieweit und bei welchen Patientengruppen die allogene Stammzelltransplantation als weiterhin einzige kurative Therapieoption im Hinblick auf die Frühmortalität dieses Verfahrens tatsächlich einen Überlebensvorteil gegenüber der besten verfügbaren medikamentösen Therapie bietet.

Die atypische CML ohne bcr/abl-Translokation wird wie bereits vor der Imatinib-Ära in Abhängigkeit vom Patientenalter und der Verfügbarkeit HLA-identischer Fremdspender so früh wie möglich mit allogener Stammzelltransplantation behandelt. Für Patienten in höherem Alter werden nicht myeloablative allogene Stammzelltransplantationen evaluiert.

Tabelle 1: Mediane Überlebenszeiten bei CML

Therapie	Monate	Referenzen
Keine	31	11
Milzbestrahlung	28	12
Busulfan	35-52	13,14,15-19
Hydroxyurea	48-69	13,14,16,17,20-22
Intensive Chemotherapie	45-55	23-30
Interferon alpha	55-89	13,14,31,19,21,22,32-38
Imatinib (STI571)	98% leben nach 18 Monaten	39
Allogene Stammzelltransplantation	40-80% 5-Jahres-Überlebensraten	40-48

5.1.3 Transplantationsindikationen bei ALL

Die ALL hat unter den drei in unserer Studie betrachteten Erkrankungen die niedrigsten Heilungs- und Überlebensraten. Dies gilt sowohl für konventionelle Therapien als auch für alle Formen der Stammzelltransplantation einschließlich der allogenen Stammzelltransplantation mit Zellen von Geschwisterspendern. Aktuell wird für die ALL, bei Einschluss aller Subgruppen und Therapieformen, eine 5-Jahresgesamtüberlebensrate von 35% erreicht⁴⁹. Patienten die in der Primärtherapie eine Vollremission erreichen, weisen eine Wahrscheinlichkeit von 40% für ein Anhalten der Remission, die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten dieser Gruppe beträgt 41%⁴⁹.

Mit Hilfe der allogenen Stammzelltransplantation mit Familienspendern wird entsprechend den aktuellen Daten eine 3-Jahresüberlebensrate von 34% (2-Jahresüberlebensrate von 58%) für in erster Vollremission transplantierte Patienten erreicht⁴⁹. Aufgrund dieser geringen Heilungsrate wird die allogene Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der therapiassoziierten Mortalität nur bei einem geringen Anteil der ALL Patienten angewandt.

Eine myeloablative Konditionierungsbehandlung ist dabei bei Patienten unter 55 Jahren möglich. Bei älteren Patienten werden im Rahmen von Studien autologe sowie nicht-myeloablative allogene Transplantationskonzepte evaluiert.

5.2 Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation

Im Vordergrund stehende Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation mit vorhergehender myeloablativer Konditionierung sind die Organtoxizität durch Chemotherapie oder Ganzkörperbestrahlung, das durch Immunsuppression erhöhte Infektionsrisiko und die Graft versus Host Erkrankung (GVHD)

5.2.1 Organtoxizität der Konditionierungsbehandlung

In Abhängigkeit von der Konditionierungsintensität entwickeln viele Patienten eine mäßige bis schwere toxisch bedingte Mukositis. Insbesondere nach einer Ganzkörperbestrahlung und nach Applikation von VP16 ist diese besonders ausgeprägt und wird durch eine GVHD-Prophylaxe mit Methotrexat noch verstärkt. Die wesentliche Bedeutung der Mukositis liegt in der Störung der Schleimhautbarriere, welche zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos führt. Die Einschwemmung bakterieller Toxine in das Blut kann wiederum durch Induktion einer massiven Zytokinausschüttung das Auftreten von schweren Graft-versus-Host-Erkrankungen (GVHD) begünstigen⁵⁰. Ursache der Mukositis im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation kann neben der Toxizität der Konditionierung auch eine GVH-Reaktion oder eine meist viral bedingte Infektion sein.

Die Konditionierung kann auch zu toxischen Schäden der Lunge führen, die sich in verschiedenen Krankheitsbildern äußern. Die wichtigsten sind die diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH), die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) und die idiopathische, interstitielle Pneumonitis (IP). Die IP und die als Spätschaden der chronischen GVHD beobachtete BOOP, sind dabei mit einer erheblichen Mortalität belastet⁵¹.

Vor allem nach Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung oder Applikation von Busulfan wird eine „venoocclusive disease“ (VOD) der Leber beobachtet. Dabei handelt es sich um einen thrombotischen Verschluss der kleinen Lebervenen auf dem Boden einer Mikroangiopathie, die durch die Toxizität der Konditionierungsbehandlung ausgelöst wird. Klinisch äußert sich die VOD in

Hyperbilirubinämie, schmerzhafter Lebervergrößerung, Aszites, Gewichtszunahme und verstärkter Thrombozytopenie. Die Letalität der VOD ist hoch.

5.2.2 Infektionen

In der Phase der Panzytopenie steht das Risiko von bakteriellen Infektionen und Pilzinfektionen im Vordergrund. Als Eintrittspforte dienen dabei die zuvor toxisch geschädigten Schleimhäute der Atemwege und des Verdauungsapparates. Eine prophylaktische Behandlung durch nicht resorbierbare Antimykotika und eine selektive bakterielle Darmdekontamination kann hierbei das Infektionsrisiko reduzieren. Zur Reduktion des Risikos einer systemischen Mykose werden zudem Maßnahmen wie die Umkehrisolation des Patienten und die Filterung der Atemluft in unterschiedlicher Stringenz und in unterschiedlichem Ausmaß durchgeführt.

Die Pneumocystis Carinii Pneumonie (PCP) ist eine potenziell letale Komplikation, deren Risiko durch den T-Zellmangel bzw. -Funktionsdefekt in der Posttransplantationsphase deutlich erhöht ist. Prophylaktische Behandlungen mit Cotrimoxazol bzw. Pentamidin sind über mehrere Monate nach Transplantation notwendig.

In den Ersten Wochen nach Transplantation besteht bereits in der Phase der Panzytopenie das Risiko von Herpes Virus Reaktivierungen oder Infektionen. Insbesondere die Herpes-simplex aber auch eine Varizella-zoster Infektion oder Reaktivierung muß durch eine prophylaktische antivirale Therapie vermieden werden. Die wesentlichste Gefährdung allogenen transplantierten Patienten geht von der Reaktivierung einer latenten Zytomegalie-Virus-Infektion (CMV) aus. Schwerste Verlaufsform einer CMV-Erkrankung ist dabei die interstitielle Pneumonie, welche mit

einer hohen Mortalität belastet ist. Im Gegensatz zu Herpes-simplex-Infektionen treten CMV-Reaktivierungen in der Regel erst nach Regeneration der Blutbildung, etwa ab 6-10 Wochen nach der Transplantation auf. Eine ungünstige Kombination des CMV-Serostatus vor Transplantation- insbesondere die Transplantation von Zellen eines CMV-negativen Spenders in einen CMV-positiven Empfänger-erhöht dabei das Risiko einer Reaktivierung wesentlich. In diesem Fall ist eine prophylaktische antivirale Therapie ebenfalls notwendig. Die pathogenetische Bedeutung weiterer Herpes-Viren wie das humane Herpesvirus 6, 7 und 8 ist nicht eindeutig geklärt. Daneben sind auch respiratorische Viren, wie das respiratorische Synzytialvirus (RSV), Influenza und Parainfluenza von Bedeutung, da auch sie bei Infektion zur Entwicklung einer Viruspneumonie führen können. Adenovirusinfektionen und Polyomaviren spielen eine relevante Rolle bei der Auslösung einer hämorrhagischen Zystitis, Adenoviren können aber auch zu Diarrhoen und zur Pneumonie führen.

5.2.3 Graft versus Host Disease (GVHD)

Die Graft versus Host Erkrankung stellt als Hauptursache für Morbidität und Mortalität die Hauptkomplikation der allogenen Stammzelltransplantation dar^{52,53}. Die Mortalitätsraten der GVHD bewegen sich je nach Krankheitsstadium und Spendertyp zwischen 20 und 50%⁵⁴. Die GVHD ist die klinische Manifestation der Graft versus Host Reaktion (GVHR) also der immunologischen Auseinandersetzung von immunkompetenten T-Lymphozyten des Spenders mit Organen bzw. Geweben des Empfängers. Sowohl die Häufigkeit als auch der Schweregrad der GVHD werden im Wesentlichen von der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger beeinflusst. Die GVHD manifestiert sich in Form einer akuten bzw. einer chronischen GVHD. Diese beiden Formen unterscheiden sich voneinander sowohl in ihrem

zeitlichen Auftreten als auch in ihrer klinischen Manifestation und den auslösenden pathophysiologischen Vorgängen. Die akute GVHD tritt ab Beginn der hämatopoetischen Regeneration auf, während definitionsgemäß GVHD-Reaktionen nach dem hundertsten Tag nach Transplantation als chronische GVHD bezeichnet werden.

5.2.3.1 Manifestationen und Pathomechanismen der GVHD

Akute GVHD

Die pathophysiologischen Vorgänge der akuten GVHD lassen drei Hauptmechanismen erkennen.

Diese sind 1. die Gewebeschädigung durch die Konditionierungsbehandlung, 2. die T-Zell Aktivierung und 3. die Wirkung von Entzündungsmediatoren. In der frühen Phase der GVH-Reaktion lässt sich eine Ausschüttung entzündungsfördernder Zytokine durch das zytotoxisch geschädigte Empfängergewebe nachweisen⁵⁵. Diese Zytokine, welche unter anderem aus Interleukin-1 (IL1) und dem Tumornekrosefaktor-alpha (TNFa) bestehen, führen zu einer Hochregulierung der Expression von Adhäsionsmolekülen und zu einer gesteigerten Präsentation von Antigenen des Major histocompatibility Komplexes auf der Oberfläche von Zellen des Empfängers. Reife T –Zellen des Spenders erkennen diese Alloantigen-präsentierenden Zellen verstärkt als „fremd“. Es kommt zu einer Aktivierung der T-Helfer-1 Zellen. Die folgende Kaskade führt durch Sekretion von Interleukin-2 und Interferon-gamma zu einer Rekrutierung weiterer T- Zellen und Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen, natural killer (NK) Zellen, Monozyten sowie Makrophagen, deren Aktivität schliesslich zum Gewebeschaden führt⁵⁶. Die Aktivierung mononukleärer Zellen durch T-Zell-Zytokine führt durch erneute Ausschüttung von

Tumornekrosefaktor-alpha und Interleukin-1 zur Initiierung eines sich selbst verstärkenden Kreislaufs entzündlicher Prozesse in verschiedenen Organen.

Klinische Manifestationsformen der akuten GVHD nach allogener Knochenmarktransplantation wurden erstmalig in den frühen 1960ern beschrieben^{57,58}. Die Haupt-Zielorgane der akuten GVH-Reaktion sind die Haut, der Gastrointestinaltrakt sowie die Leber. Eine systematische Aufstellung von Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades und der Prognose der GVHD erfolgte erstmalig 1974 von Glucksberg et al. Hierbei wurde das Ausmaß der Schädigung der Haut, der Leber sowie des Darmes anhand der auftretenden Hautveränderungen (Erythem bis Erythrodermie mit Blasenbildung und Abstoßung der Haut), der klinisch chemischen Leberfunktionsparameter (insbesondere Bilirubin im Serum) und der Darmfunktion (Durchfall) beurteilt (s. Tabelle 7: Glucksberg-Seattle Kriterien).

Inzidenz und Mortalität der akuten GVHD

Abhängig von der Stammzellquelle und der HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger zeigt die Inzidenz moderater bis schwerer akuter GVHD (Grad 2-4) eine große Schwankungsbreite und variiert zwischen 25% und 90%^{59,60,61}. Bei allogener Transplantation vom HLA-identischen Geschwister, welche bezüglich des Auftretens von GVHD die günstigste allogene Transplantationsform darstellt, entwickeln trotz adäquater Prophylaxe etwa 25-60% der Patienten eine akute GVHD vom Grad 2-4, wobei hier schwer beherrschbare GVHD vom Grad 3-4 selten sind (10%)^{62,63-67}. Bei nicht verwandter HLA-identischer allogener Stammzelltransplantation beträgt die Rate an akuter GVHD 45-70%⁶³⁻⁶⁷. Bei Transplantationen mit Mismatch werden Häufigkeiten der akuten GVHD bis 90% beobachtet⁵⁹. Tabelle 2 gibt die Überlebenswahrscheinlichkeiten der akuten GVHD abhängig vom Schweregrad wieder.

Tabelle 2: Überlebenswahrscheinlichkeit bei akuter GVHD

Grad der akuten GVHD	Inzidenz	Überleben bis Tag 100
0	20-49%	67-88%
I	12-36%	78-90%
II	12-25%	66-92%
III	10-24%	29-62%
IV	5-16%	23-25%

Inzidenz und Überlebenswahrscheinlichkeit der akuten GVHD bei 5809 Erwachsenen nach allogener Geschwisterstammzelltransplantation ohne T-Zell Depletion bis 1995. Daten entnommen von EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) und IBMTR (International Bone Marrow Transplantation Registry).

Chronische GVHD

In der Literatur werden sowohl lokalisierte (Haut oder Leber) als auch ausgedehnte Formen einer chronischen Graft versus Host Reaktion beschrieben (Haut, Leber, Mukosa der Mundhöhle, Tränendrüsen, Ösophagus und seröse Membranen) ⁶⁸. Entsprechend der Manifestationsorgane entwickeln sich daraus sklerodermiforme Hautveränderungen, Keratokonjunktivitis, sicca Syndrom, lichenoide Schleimhautveränderungen, ösophageale und vaginale Strikturen, Hepatitis und pulmonale Veränderungen.

Immunologisch, klinisch und pathologisch gleicht die chronische Graft versus Host Reaktion einer Autoimmunerkrankung wie der systemischen Sklerose oder dem Sjögren Syndrom. Histologisch findet sich in den betroffenen Hautarealen eine ausgeprägte Fibrose und Elastose der Dermis, die von einer Atrophie der Hautanhangsgebilde unter Umständen auch der Epidermis begleitet wird. Klinisch äußert sich dies in einer festen, verdickten, schimmernden haarlosen Haut mit entweder fokalem oder generalisiertem Befall. Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement lassen sich in der Haut nachweisen ^{69,70}. Hyper- und/oder Hypopigmentationen der Haut finden sich bei fast allen betroffenen Patienten,

Alopezie und Vitiligo sind häufig. Bei einer Biopsie der Mundschleimhaut kann eine Mukositis und Veränderungen der Speicheldrüsen nachgewiesen werden wie sie für das Sjögren Syndrom typisch sind⁷¹, auch sind Strikturen des Ösophagus als Folge einer Mukositis und Desquamation beschrieben⁷². Im Serum betroffener Patienten findet sich eine Hypergammaglobulinämie⁷³ und es kommt zur Autoantikörperbildung⁷⁴.

Inzidenz und Mortalität der chronischen GVHD

Die Inzidenz der chronischen GVHD nach HLA-identischer Geschwistertransplantation liegt zwischen 25 und 50%, nach unverwandter HLA-identischer Transplantation kann sie bis zu bis 70% betragen^{75,76,77}. Das Auftreten der chronischen GVHD ist nicht an das vorherige Auftreten einer akuten GVHD gebunden. Die Mortalität der ausgedehnten chronischen GVHD liegt bei über 50% und ist meist durch sekundär auftretende Infektionskomplikationen wegen der umfangreichen immunsuppressiven Therapie bedingt⁷⁸.

5.2.3.2 Prophylaxe und Therapie der GVHD

Gemeinsames Wirkprinzip aller aktuellen Strategien zur Therapie bzw Prophylaxe der akuten GVHD ist die Funktionsblockade der Spender-T-Zellen, welche durch ihre Aktivität die Symptome der GVHD auslösen. Hier bietet sich die Möglichkeit der Down-Regulation der T-Lymphozyten durch zytotoxische Inhibition der T-Lymphozytären Proliferation mit Methotrexat, die Inhibition der de novo Purin Synthese mit Mycophenolatmofetil, die Suppression der Interleukin-2 Sekretion durch Blockierung der Calcineurin Aktivität mit Cyclosporin oder Tacrolimus, die Beeinflussung der zellulären Signalkaskaden zur Steuerung des Zellwachstums mit Sirolimus sowie die Reduktion der T-Zell Antwort durch Antikörperblockade des IL-2

Rezeptors mit Daclizumab. Die Wirkungsvollste Inhibierung einer T-Zell-Antwort des Spenders wird allerdings durch Elimination der Spender-T-Zellen aus dem Transplantat erreicht.

Zahlreiche der oben genannten Therapiemöglichkeiten wurden zur Prävention bzw. Reduktion der T-Zell Proliferation nach allogener Stammzelltransplantation evaluiert. Sehr intensive Immunsuppression mit in-vivo oder in-vitro T-Zelldepletion konnte die GVHD-Raten reduzieren, resultierte aber in einer hohen Rate an Graft-Versagen oder leukämischen Rezidiven. Dagegen führten mildere Konzepte auf der Basis von niedrig dosiertem Cyclosporin als Monotherapie oder in Kombination mit Methylprednisolon zu einem erhöhten Risiko schwerer akuter und auch chronischer GVHD⁷⁹⁻⁸⁴. Die Kombination von Cyclosporin A (CSA) und Methotrexat (MTX) erwies sich als ein effektives Behandlungsregime und entwickelte sich zur Standardtherapie der Prophylaxe und Behandlung von GVHD⁸⁵⁻⁸⁷. Die ausgeprägte Zytotoxizität- insbesondere Knochenmark- und Schleimhauttoxizität- beider Substanzen erforderte allerdings eine weitere Entwicklung der Behandlungskonzepte.

Mycophenolat Mophetil (MMF) bewirkt als Inhibitor der Purinnukleotid-Synthese eine unvollständige Proliferation aktivierter Lymphozyten mit folgender Reduktion der GVHD -Wahrscheinlichkeit und -Stärke nach allogener Stammzelltransplantation. MMF wird bereits erfolgreich nach allogener Nierentransplantation zur Vermeidung der Organabstoßung eingesetzt⁸⁸. Zudem ergaben einige klinische Studien Hinweise, dass MMF in Monotherapie oder in Kombinationstherapie effektiv zur Behandlung bzw. Prophylaxe der akuten und chronischen GVHD nach allogener Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation bei Erwachsenen eingesetzt werden kann. Es ist auch bereits erfolgreich als adäquate GVHD-Prophylaxe nach nicht myeloablativer Stammzelltransplantation eingesetzt worden⁸⁹.

Allerdings sind die Erfahrungen im Einsatz von MMF in Kombination mit CSA als Prophylaxe der GVHD bei Erwachsenen begrenzt⁹⁰⁻⁹².

Der Einsatz weiterer möglicher Therapien in der Prophylaxe der GVHD ist bisher ebenfalls noch nicht ausreichend evaluiert.

6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse und Identifizierung von Faktoren, die einen relevanten Einfluss auf den Therapieerfolg bei allogener Stammzelltransplantation bei HLA-identischen Geschwistern haben. Der Therapieerfolg wird anhand der Messgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate, therapieassoziierte Mortalität und Zeit bis zur hämatopoetischen Rekonstitution definiert. Ferner werden Einflüsse auf die Inzidenz der GVHD untersucht. Untersuchte Einflussfaktoren sind dabei neben Patientencharakteristiken auch spenderspezifische Daten und therapeutische Faktoren.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden die prognostischen Wertigkeiten der untersuchten Faktoren und resultierende therapeutische Konsequenzen diskutiert.

Ein wichtiger Faktor, der in unseren Analysen gesondert betrachtet und anschliessend diskutiert wird, ist die zur Vermeidung einer GVHD prophylaktisch eingesetzte immunsuppressive Therapie. Diese erfuhr im Laufe der 90er Jahre in unserer Klinik einen Wandel. Während nach Einführung der allogenen Stammzelltransplantation mit Auftreten schwerer GVHD-Reaktionen sich zunächst eine sehr wirksame immunsuppressive Kombinationstherapie bestehend aus CSA und MTX etabliert hatte, führten die insbesondere auf die Toxizität von MTX zurückzuführenden Komplikationen dieser Immunsuppression im Laufe der Zeit vermehrt zu Versuchen, zumindest bei immunologisch relativ unproblematischen allogenen Transplantationen wie der HLA-identischen Geschwistertransplantation eine Abschwächung der Immunsuppression zugunsten der besseren Verträglichkeit durchzuführen. Hierfür bot sich das neu eingeführte MMF mit geringerem Toxizitätsprofil trotz guter immunsuppressiver Wirkung als Ersatz für MTX an. Eine Umstellung auf die Kombinationstherapie CSA und MMF ist zwar an der

Medizinischen Klinik A des Universitätsklinikums Düsseldorf bereits weitgehend erfolgt, eine ausreichende Evaluation der neuen immunsuppressiven Therapie im speziellen Fall der allogenen Stammzelltransplantation mit Zellen eines HLA-identischen Geschwisters nach myeloablativer Konditionierung konnte bisher aber nicht erfolgen. Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit war daher, die Wirksamkeit und die therapeutische Sicherheit zweier immunsuppressiver Kombinationstherapien miteinander zu vergleichen. Im Speziellen wird ein direkter Vergleich der Kombinationstherapie CSA mit MTX gegen die neuere Kombination CSA mit MMF durchgeführt.

7 Patientenkollektiv und Methoden

7.1 Studiendesign und Patientencharakteristika

Wir untersuchten in einer retrospektiven Studie 117 Fälle, in denen Patienten (62 männlich, 55 weiblich) mit akuter myeloischer Leukämie bzw. MDS (52), chronischer myeloischer Leukämie (42) oder akuter lymphatischer Leukämie (23) zwischen 1989 und 2003 in unserer Klinik allogene Stammzelltransplantationen mit Zellen von HLA-identischen Geschwistern erhielten. Die Analyse erfolgte im Juni 2004.

Die Patienten erhielten vor Transplantation eine Konditionierungstherapie in Form einer Hochdosischemotherapie (n = 44) oder einer Kombinationsbehandlung mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung (TBI) und Hochdosischemotherapie (n = 73). Nach Transplantation erfolgte eine GVHD - Prophylaxe mit immunsuppressiver Behandlung mit CSA/MMF (n = 36) oder CSA/MTX (n = 81). Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Transplantation betrug in der CSA/MMF Gruppe 17 Monate (2-65 Monate) und in der CSA/MTX Gruppe 39 Monate (1-173). Die kürzere Nachbeobachtungszeit für Patienten, die mit CSA + MMF behandelt wurden, reflektiert den ausschliesslichen Einsatz von CSA/MTX vor 1998 und die Therapieumstellung auf CSA/MMF nach 1998. Die damalige Umstellung des Therapieregimes beruhte auf positiven Erfahrungen, die zuvor mit CSA/MMF nach nicht myeloablativer Therapie gemacht worden waren.

Detaillierte Patientendaten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Behandlungen entsprachen etablierten Therapieprotokollen der Klinik für Hämatologie Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Es lagen von allen Patienten schriftliche Einverständniserklärungen vor.

Tabelle 3 : Patientencharakteristika

	CSA/MTX	CSA/MMF	Transplantation In Remission	gesamt
Patientenzahl	67	26	93	117
männlich	36(54%)	12(46%)	48(52%)	62(53%)
weiblich	31(46%)	14(54%)	45(48%)	55(47%)
medianes Alter (Jahre)	32	39	35	33
Alter Min - Max (Jahre)	17-51	22-57	17-59	17-59
Diagnose				
AML	19(28%)	14(54%)	33(35%)	49(42%)
ALL	14(21%)	6(23%)	20(22%)	23(20%)
MDS	2(3%)	1(4%)	3(3%)	3(3%)
CML	32(48%)	5(19%)	37(40%)	42(36%)
Medianes follow up (Monate)				
Min - Max (Monate)	39	17	18	18
	1-173	2-65	1-173	1-173
Stammzellquelle				
Knochenmark	39(58%)	0(0%)	39(42%)	48(41%)
peripheres Blut	28(42%)	26(100%)	54(58%)	69(59%)
Konditionierungsregime				
Chemotherapie	12(18%)	19(73%)	31(33%)	44(38%)
Chemo. & TBI	55(82%)	7(27%)	62(67%)	73(62%)

7.2 Indikationen der allogenen Stammzelltransplantation

Die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation wechselte bei den drei hier betrachteten Krankheiten ALL, AML(MDS), und CML im Laufe der Jahre mit zunehmender Differenzierung unterschiedlicher prognostisch wirksamer Risikogruppen. Die Risikogruppen werden dabei insbesondere bei der ALL und AML primär von zytogenetischen bzw. molekulargenetischen Faktoren bestimmt. Wir führten die Risikostratifizierung ebenso wie die Indikationsstellung zur allogenen Stammzelltransplantation anhand von in multizentrischen nationalen Studien aufgeführten Kriterien durch.

Transplantationsindikationen für die AML:

- AML FAB M3 in 2. oder höherer Vollremission bei geeignetem Familien- oder Fremdspender.
- AML non-M3, Standardrisiko (s. Tabelle 4) in erster Vollremission bei HLA-identischem Fremdspender.
- AML non-M3, Hochrisiko (s. Tabelle 4) in erster CR bei geeignetem Familien- oder Fremdspender.
- AML non-M3 in 2. oder höherer CR bei geeignetem Familien oder Fremdspender.

Tabelle 4: Die Risikogruppen der AML

Niedrigrisiko: t(8;21) oder inv(16)/t(16;16) □ ohne/mit zusätzlichen Hochrisiko- bzw. Standardrisikomerkmale .

Standardrisiko: alle Patienten, die nicht dem Niedrig- oder Hochrisiko zugerechnet werden.

Hochrisiko: -5, del(5q), -7, inv(3q), t(3;3), t(6;9), t(6;11), t(11;19)(q23;p13.1), +8 als Einzelaberration bzw. mit einer weiteren Aberration außer t(9;11), multiple Aberrationen (drei oder mehr unabhängige zytogenetische Aberrationen), Blasten >10% Tag 15 nach erster Induktionstherapie (gilt nicht für RAEB2), FLT3 ratio > 0,80.

Transplantationsindikationen für die ALL:

- ALL mit hohem Risiko oder sehr hohem Risiko (s. Tabelle 5) nach erster Konsolidierungstherapie bei geeignetem Familien- oder Fremdspender.
- ALL mit Standardrisiko bei MRD-Positivität nach einem Jahr oder in 2. Vollremission bei geeignetem Familien- oder Fremdspender.

Tabelle 5: Risikoklassifizierung der ALL

Standardrisiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
B-Vorläufer ALL	B-Vorläufer ALL	T(9;22)/BCR-ABL pos. ALL
- keine pro B- bzw. t(4;11)/ ALL1-AF4 pos. ALL	- WBC>30000/ μ l	
- keine t(9;22)/BCR-ABL pos. ALL	- Pro B- bzw. t(4;11)/ALL1-AF4 pos. ALL	
Tyhmische T-ALL	- keine t(9;22)/BCR-ABL pos. ALL	
	Early T oder Mature T-ALL	

Transplantationsindikationen für die CML:

Vor Einführung der Thyrosinkinase-Hemmer Therapie:

- CML in chronischer Phase bei HLA-identischem Familienspender
- CML in chronischer Phase bei HLA-identischem Familienspender und Interferonresistenz

Nach Einführung der Thyrosinkinase-Hemmer Therapie:

- CML in chronischer Phase bei HLA-identischem Familien- oder Fremdspender und Glivec-Resistenz
- Atypische CML bei HLA-identischem Familien- oder Fremdspender

7.3 Therapieprotokolle

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine myeloablative Konditionierung. Die Konditionierungsbehandlung erfolgte nach in unserer Klinik etablierten Protokollen. Diese sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Therapieprotokolle

AML	CML	ALL
TBI-CY oder BUS-CY	TBI-CY oder BUS-CY	TBI-VP16

TBI-CY:

Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit jeweils 2x2 Gy am Tag -6, -5, -4, Gesamtdosis 12 Gy
Cyclophosphamid 60 mg/kg KG i.v. jeweils am Tag -3 und -2, Gesamtdosis 120 mg/kg KG

BUS-CY:

Busulfan 4mg/kg KG p.o. in 4 Einzeldosen jeweils am Tag -7, -6, -5, -4, Gesamtdosis 16 mg/kg KG
Cyclophosphamid 60 mg/kg KG i.v. jeweils am Tag -3 und -2, Gesamtdosis 120 mg/kg KG

TBI-VP16:

Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit jeweils 2x2 Gy am Tag -6, -5, -4, Gesamtdosis 12 Gy
VP16 60mg/kg KG am Tag -3., Gesamtdosis 60 mg/kg KG

7.4 GVHD Grading

Die Beurteilung der akuten GVHD erfolgte klinisch anhand der von Glucksberg et al veröffentlichten Kriterien. Zur Einteilung des Schweregrades der GVHD wurden die Organe Haut, Leber und Darm beurteilt. Die Beurteilung erfolgte anhand morphologischer und funktioneller sowie labochemischer Parameter. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der Glucksberg-Kriterien.

Tabelle 7: Glucksberg Seattle Kriterien zum Schweregrad der akuten GVHD bei Erwachsenen

Grad der GVHD	Ausmaß der Organbeteiligung		
	Haut	Leber	Darm
I	Erythem <50% der Haut	Keine Beteiligung	Keine Beteiligung
II	Erythem >50% der Haut	Bilirubin 2-3mg/dl	Diarrhoe >500ml/d oder anhaltendes Erbrechen
III-IV	Generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung	Bilirubin > 3	Diarrhoe >1000ml/d

Die chronische GVHD wird lediglich in zwei Schweregrade, die limitierte und die ausgedehnte GVHD, eingeteilt. Die limitierte Form betrifft die Haut bzw. die Leber und ist gekennzeichnet durch eine geringe Schädigung der Organe. Die ausgedehnte GVHD kann zahlreiche Organsysteme betreffen und zeigt einen kontinuierlichen Progress.

7.5 GVHD-Prophylaxe, GVHD-Therapie und supportive Maßnahmen

Die GVHD Prophylaxe bestand in der CSA/MTX Gruppe aus einer Kombination von intravenös appliziertem CSA mit einer initialen Dosierung von 3mg/kg Körpergewicht an Tag -1 vor Transplantation, und MTX welches intravenös mit 15mg/qm Körperoberfläche an Tag +1 nach Transplantation appliziert wurde. Die MTX Gaben wurden mit 10mg/qm Körperoberfläche an Tag +3 und +6 nach Transplantation fortgesetzt. Die CSA Dosierung wurde nach Therapiebeginn an die Serumspiegel des Medikamentes angepasst, wobei Spiegel zwischen 200 und 300 ng/dl angestrebt wurden. Die Patienten in der CSA/MMF Gruppe erhielten MMF in einer Dosierung von 2-3x1000mg täglich anstelle von MTX. Die MMF Applikation erfolgte abhängig vom Grad der Mukositis, Übelkeit und Erbrechen peroral oder intravenös. Der weitere Therapieverlauf und die Reduktion von CSA und MMF wurde entsprechend der Einschätzung des individuellen Rezidivrisikos und dem Auftreten von GVHD

gestaltet. Eine Eskalation der immunsuppressiven Therapie wurde bei Auftreten von GVHD mit Dosissteigerung bzw. Hinzunahme von lokal (Darm, Haut) und systemisch wirksamen Steroiden durchgeführt.

Alle Patienten erhielten eine prophylaktische antibiotische, antimykotische und virostatische Behandlung abhängig von den Ergebnissen von Blutkulturen und von der CMV-Serologie.

7.6 Statistische Methoden

Wir konnten insgesamt 117 Patienten in die Studie einschliessen. Eine Vorselektionierung fand nur anhand des Kriteriums Diagnose statt (ALL, AML/MDS, CML). Zur Analyse der Subgruppen wurde später auch eine Auswahl hinsichtlich des Remissionsstatus vor Transplantation durchgeführt. Trotz der Beschränkung der Analyse auf Patienten in Vollremission oder erster chronischer Phase vor Transplantation konnte auch hier eine ausreichende Anzahl von Patienten (n = 93) zur Überprüfung von Signifikanzen in Bezug auf den Effekt verschiedener Einflussfaktoren untersucht werden. Die Daten zum Gesamtüberleben, Rezidivrate, therapieassoziierte Mortalität und Zeit bis zur hämatopoetischen Rekonstitution wurden anhand von Kaplan-Meier Kurven untersucht. Der univariate Vergleich wurde mit Hilfe des Logrank Tests durchgeführt. Multivariate Analysen wurden mithilfe des Cox proportional hazard Modells durchgeführt wobei folgende Covariate berücksichtigt wurden:

- GVHD-Prophylaxe (CSA + MTX / CSA + MMF)
- Diagnose (CML, ALL, AML/MDS)
- Stammzellquelle (Knochenmark, peripheres Blut)
- Konditionierungsregime (Chemotherapie, Chemotherapie & TBI)
- Alter (<35, ≥35 Jahre)

- Geschlecht des Patienten und des Spenders
- CMV-Serostatus von Patient und Spender

Alle Faktoren die signifikant bzw. marginal signifikant ($p < 0.2$) in der Univariatanalyse waren, wurden im multivariaten Modell berücksichtigt. Durch schrittweisen Ausschluss von Covariaten mit zu geringer Signifikanz ($p > 0.10$) wurde die Wahl des besten Modells möglich. Die akute und chronische GVHD wurde mithilfe des Fishers Exact Test und logistischer Regression auf analoge Weise durchgeführt. Alle angegebenen Signifikanzniveaus sind zweiseitig. Diese Analysen wurden für alle Patienten und separat für die Subgruppe der Patienten die eine Stammzelltransplantation erhielten durchgeführt. Dadurch konnte der historisch bedingte Einfluss der Stammzellquelle eliminiert werden.

Die CSA/MTX Gruppe enthielt einen höheren Anteil an Patienten mit CML, eine höhere Rate an Ganzkörperbestrahlung in der Konditionierung. Zudem wurde hier bei der Hälfte der Fälle Knochenmark als Stammzellquelle benutzt, während in der CSA/MMF Gruppe ausschliesslich periphere Blutstammzellen eingesetzt wurden. Diese Faktoren wurden in der Multivariatanalyse daher besonders berücksichtigt.

8 Ergebnisse

Insgesamt wurden 117 Fälle dokumentiert, in denen Patienten mit AML/MDS, ALL oder CML einer allogenen Stammzelltransplantation mit Zellen eines HLA-identischen Geschwisters unterzogen wurden. Für diese Fälle wurden sechs Zielgrößen ermittelt und dokumentiert. Der Einfluss verschiedener Faktoren auf diese Zielgrößen wurde anschließend in Subgruppenanalysen untersucht (Tab 8).

Tabelle 8: Einflussfaktoren und Zielgrößen

Unabhängige Variablen	Abhängige Variablen
Remissionstatus vor Transplantation	Gesamtüberleben
Stammzellquelle (KM / PB)	Rezidivrate
Alter des Patienten (< 35 vs >= 35)	Todesursache
Geschlecht des Patienten (m / w)	Engraftmentzeit
Geschlecht des Spenders (m/w)	Inzidenz der akuten GVHD
CMV – Status des Patienten (pos / neg)	Inzidenz der chronischen GHVD
CMV – Status des Spenders (pos / neg)	
Diagnose (CML / ALL / AML(MDS))	
Art der Konditionierung (CTX / CTX+TBI)	
GVHD – Prophylaxe (MMF / MTX)	

8.1 Quantitative Ergebnisse des Gesamtkollektivs

8.1.1 Gesamtüberleben

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,7 Monaten (0,4 Monate – 175 Monate) lebten 61 (52%) von 117 Patienten. Die Zwei – Jahresüberlebensrate beträgt 59% (68 Patienten).

8.1.2 Rezidivrate

Von 117 Patienten erlitten 31 (26%) ein Rezidiv ihrer Erkrankung in der oben angegebenen Nachbeobachtungszeit.

8.1.3 Todesursache

Im Nachbeobachtungszeitraum starben 56 (68%) Patienten. An einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung starben 25 (21%), während 29 (25%) Patienten an Therapiekomplicationen verstarben. Innerhalb von 28 Tagen nach Transplantation, in der frühen posttherapeutischen Phase starben 7 Patienten an therapiebedingten Komplikationen (24% von 29 therapiebedingten Todesfällen). Nicht therapie- oder krankheitsassoziiert waren 2 Todesfälle.

8.1.4 Hämatopoetische Rekonstitution

Die Regeneration der Spenderhämatopoese wurde mit Hilfe des Blutbildes überwacht. Als Marker diente die Leukozytenzahl im peripheren Blut. Bei Überschreiten von 1000 Leukozyten / Mikroliter Blut an drei aufeinander folgenden Tagen wurde von einer Etablierung der Spenderhämatopoese ausgegangen.

Die Marke von 1000 Leukozyten / Mikroliter Blut wurde von 110 (93%) Patienten erreicht. Die mediane Engraftmentzeit betrug 17 Tage (7 Tage – 102 Tage). Die Rekonstitution der Leukozyten wurde von 7 Patienten, die im weiteren Verlauf an therapiebedingten Komplikationen verstarben, nicht erreicht. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten betrug 20 Tage (12 – 71 Tage). Von diesen Patienten starben drei bereits vor Erreichen der medianen Engraftmentzeit.

8.1.5 Inzidenz der akuten GVHD

Eine akute Graft versus Host Erkrankung vom Schweregrad II-VI entwickelten 56 (48%) Patienten.

8.1.6 Inzidenz der chronischen GVHD

Eine chronische GVHD entwickelten insgesamt 44 (38%) Patienten. Von diesen Patienten erlitten 15(13%) dabei an einer ausgedehnten GVHD. Eine limitierte chronische GVHD trat bei 29(25%) Patienten auf. Innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation starben 20 (17%) Patienten. Diese Patienten konnten aufgrund des frühen Todeszeitpunktes keine chronische GVHD entwickeln. Patienten mit chronischer GVHD hatten zuvor in 55% der Fälle auch eine akute GVHD II°-IV° entwickelt, während bei 45% eine primäre chronische GVHD ohne vorhergehende akute GVHD auftrat.

8.2 Subgruppenanalysen

Bei Betrachtung der Patientendaten im Hinblick auf Patientencharakteristika mit maßgeblicher Beeinflussung der Zielgrößen fällt auf, dass bei 24 Patienten Transplantationen ohne Erreichen einer Remission, im Progress bzw. im Rezidiv der Erkrankung durchgeführt wurden. Die restlichen 93 Patienten wurden in Remission (ALL, AML/MDS) bzw. in chronischer Phase (CML) ihrer Erkrankung transplantiert (siehe Tabelle 4).

8.2.1 Vergleich der Transplantationsergebnisse in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor Transplantation

Die Gruppe von 24 Patienten, die ohne Erreichen einer Remission transplantiert wurden, betrachteten wir gesondert. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Gruppe wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Stattdessen werden im Folgenden relevante Zielgrößen wie Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität betrachtet und anschließend auf signifikante Unterschiede im Vergleich zu der zweiten Gruppe (Transplantation in Remission, n = 93) untersucht.

Gesamtüberleben

Für die Gruppe der nicht in Remission transplantierten Patienten ergibt sich ein Gesamtüberleben von 16% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,9 Monaten (5,0 Monate – 19,5 Monate). Die 2 – Jahresüberlebensrate für diese Gruppe beträgt 21%. Die mediane Überlebenszeit beträgt 170 Tage (12 – 4167 Tage). In Remission transplantierte Patienten erreichen dagegen ein Gesamtüberleben von 61% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,5 Monaten (3,9 Monate – 19,1 Monate). Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt in dieser Gruppe 67%. Wir verglichen im Rahmen unserer Überlebenszeitanalysen die Überlebenskurven beider Gruppen mit Hilfe des Log-Rang Test. Hierbei ergab sich eine signifikanter Einfluss des Remissionstatus vor Transplantation auf das Gesamtüberleben (21% vs. 67%, $p < 0,0001$, s. Abbildung 1, Tabelle 9).

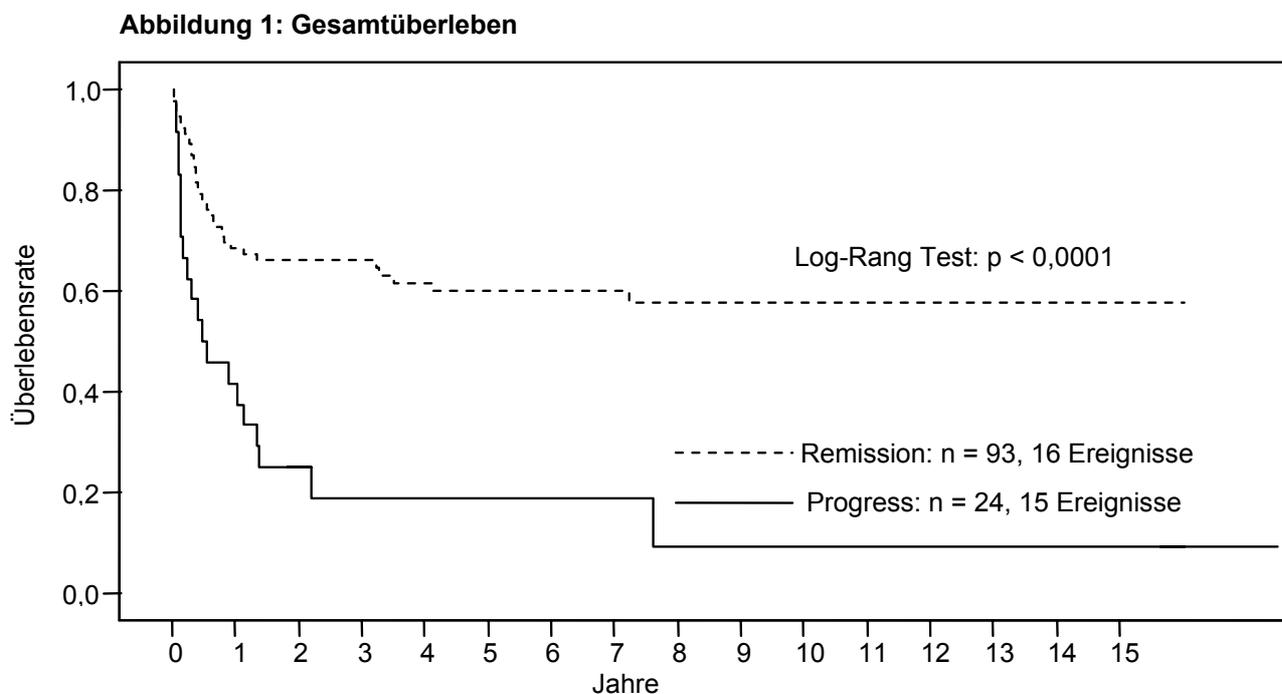


Abbildung 1: Kaplan – Meier Darstellung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Remissionstatus vor Transplantation.

Rezidivrate:

Die Rezidivrate zeigt im Vergleich beider Patientengruppen ein gleichsinniges Verhalten wie das Gesamtüberleben. Auch hier ist die Rezidivrate in der Gruppe der im Progress transplantierten Patienten mit 62% signifikant höher als in der Gruppe der in Remission transplantierten Patienten (17%, $p < 0,0001$). Die rezidivassoziierte Mortalität wird ebenso vom Remissionsstatus vor Transplantation signifikant beeinflusst und zeigt bei Patienten, die im Progress transplantiert wurden eine deutliche höhere Rate als bei Patienten, die in Remission transplantiert wurden (54% vs. 13%, $p < 0,0001$). Abbildung 2 vergleicht die Remissionraten beider Gruppen (s. auch Tabelle 9).

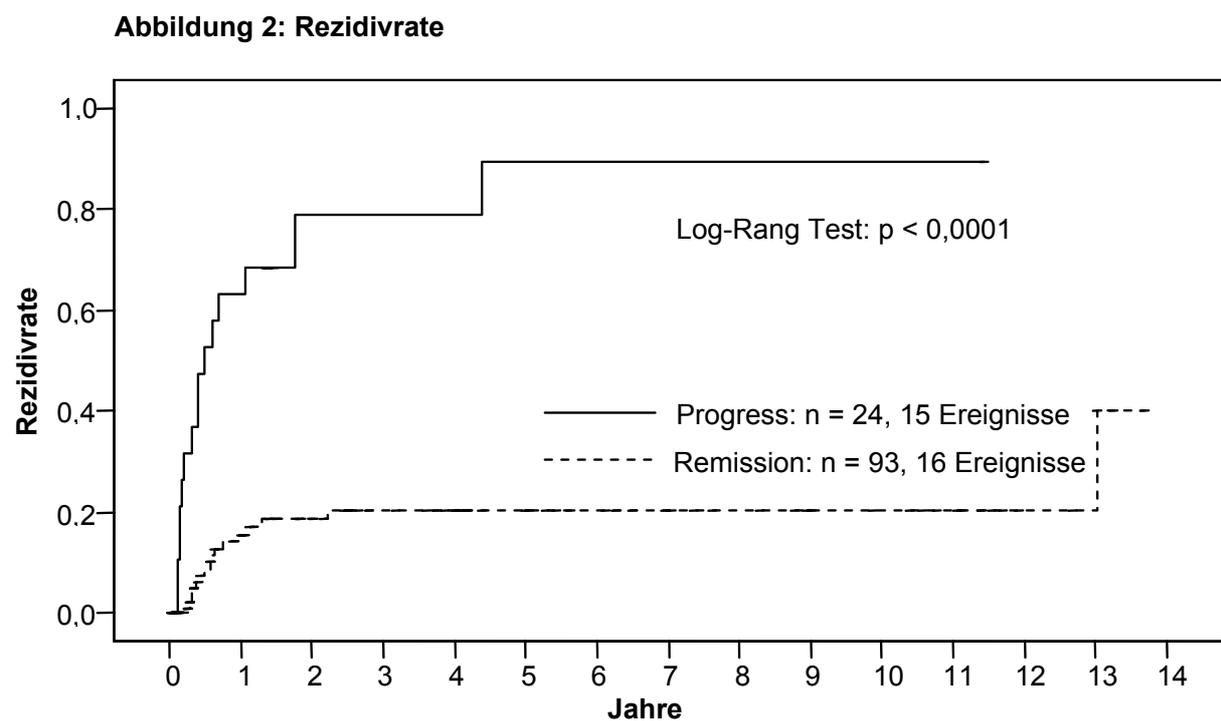


Abbildung 2: Kaplan – Meier Darstellung der Rezidivrate in Abhängigkeit vom Remissionstatus vor Transplantation.

Therapieassoziierte Mortalität

Die therapieassoziierte Mortalität wird vom Remissionsstatus der Erkrankung nicht signifikant beeinflusst. Patienten der Gruppe mit Transplantation im Progress starben während des Nachbeobachtungszeitraums in 29% der Fälle an therapieassoziierten Komplikationen. Patienten, die vor Transplantation in Remission waren, weisen eine ähnlich hohe therapieassoziierte Mortalität von 23% auf ($p = 0,18$, s. Abbildung 3 und tabelle 9). Das schlechte Behandlungsergebnis für Patienten, die nicht in Remission transplantiert wurden, ergibt sich somit ausschließlich aus der erhöhten Rezidivrate. Das Bestehen der Grundkrankheit während der Transplantation führt nicht zu signifikant erhöhten tödlichen Komplikationen durch die Transplantation oder die Konditionierungsbehandlung.

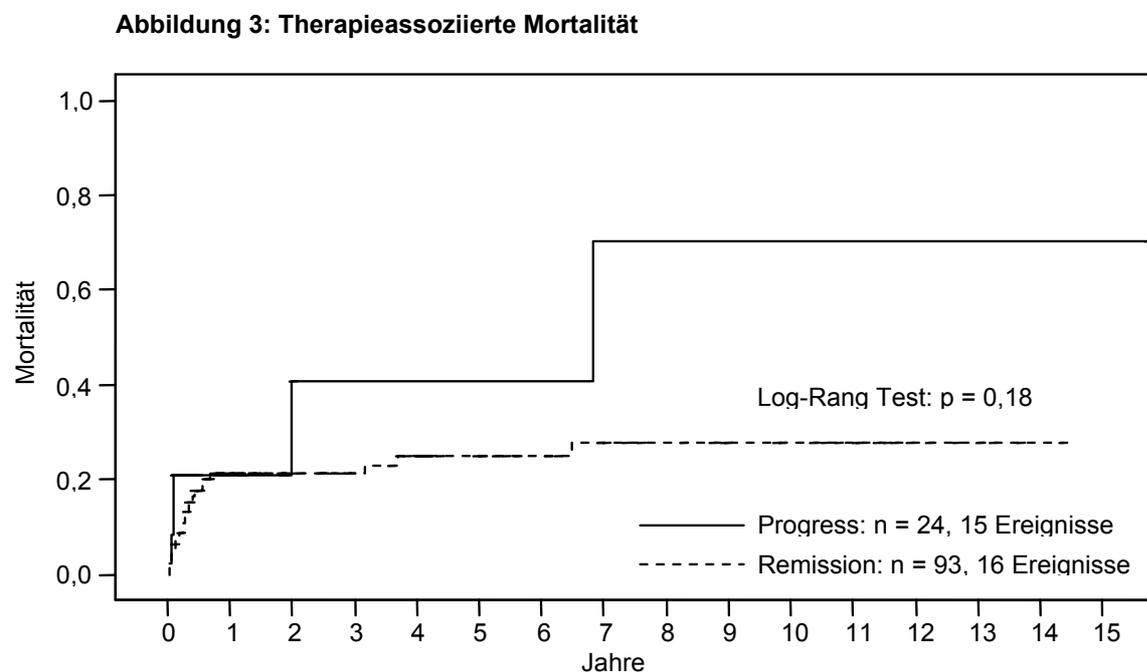


Abbildung 3: Kaplan – Meier Darstellung der therapieassoziierten Mortalität in Abhängigkeit vom Remissionstatus vor Transplantation.

Tabelle 9: Rezidivrate und Mortalität

		Transplantation		
	Gesamtgruppe	im Rezidiv	In Remission	p
2-Jahresüberleben	59%	21%	67%	<0,0001
Rezidivrate	26%	62%	17%	<0,0001
Rezidivassoziierte Mortalität	21%	54%	13%	<0,0001
Therapieassoziierte Mortalität	25%	29%	23%	0,18

Vergleich des Überlebensrate, der Rezidivrate, der rezidiv- sowie therapieassoziierten

Mortalität in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor Transplantation

8.2.2 Multivariatanalysen

Für die Gruppe der Patienten mit Transplantation in Remission (n=93) wurde der Einfluss von neun unabhängigen Variablen auf die sechs Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate, Therapieassoziierte Mortalität, Engraftmentzeit, Inzidenz der akuten und chronischen GVHD überprüft (s. Tabelle 8)

8.2.2.1 Gesamtüberleben

Wie bereits oben erwähnt ergibt sich in der Gruppe der Patienten mit Transplantation in Remission eine 2 – Jahresüberlebensrate von 67%. Der univariate Vergleich der Überlebenskurven mit Hilfe des Log rank Tests zeigt einen signifikanten Einfluss der Diagnose ($p = 0,032$) und des Patientenalters ($p = 0,016$) auf das Gesamtüberleben. Die Faktoren Stammzelquelle ($p = 0,70$), Spendergeschlecht ($p = 0,84$), und CMV – Status von Spender ($p = 0,29$) und Empfänger ($p = 0,60$) zeigen bereits in der Univariateanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Zum Ausschluss gegenseitiger Einflüsse führten wir eine Multivariateanalyse durch. Hierbei wurden Covariate mit grenzwertig signifikantem Einfluss wie die GVHD – Prophylaxe ($p = 0,21$), die Art der Konditionierung ($p = 0,15$), und das Patientengeschlecht ($p = 0,11$) ebenfalls im multivariaten Modell berücksichtigt. Mithilfe des Cox Proportional Hazard Modells konnte nach schrittweisem Ausschluss schliesslich die Diagnose als einzige unabhängige Einflussgrösse auf das Gesamtüberleben identifiziert werden (s. Tabelle 10). Die ALL weist dabei das höchste Sterberisiko vor der AML/MDS und der CML. Die ALL weist eine 2 – Jahresüberlebensrate von 57%, die AML/MDS von 64% und die CML von 78% auf (ALL vs CML: Hazard ratio 2,99; $p = 0,013$; AML vs CML: Hazard ratio 2,12, $p = 0,069$).

Tabelle 10: Gesamtüberleben, multivariate Analyse der Einflussfaktoren						
		univariat**	multivariat*** vollständiges Modell		multivariat*** reduziertes Modell	
N			93		93	
Parameter	Vergleich*	p	p	Hazard ratio [§]	p	Hazard ratio [§]
Therapiearm	CsA/MMF vs. CsA/MTX	0.21				
Diagnose	ALL vs. CML	0.032	0.081	2.21	0.013	2.99
	AML/MDS vs. CML		0.040	2.41	0.069	2.12
Konditionierung	Chemo & TBI vs. Chemo	0.15	0.25	1.68		
Alter	≥ 35 vs. < 35 Jahre	0.016	0.15	0.56		
Geschlecht (Patient)	M vs. W	0.11	0.32	1.44		

* Zweitgenannte Gruppe ist Referenz

** Fisher's exact test, zweiseitig

*** Cox proportional hazard model

§ Werte über 1.0 geben ein erhöhtes Risiko zu versterben an.

8.2.2.2 Rezidivrate

Die Rezidivrate von 17% wird im univariaten Vergleich vom Spendergeschlecht ($p = 0,076$) und vom Patientengeschlecht ($p = 0,034$) signifikant beeinflusst. Die Cofaktoren GVHD – Prophylaxe, Diagnose, Stammzellquelle, Konditionierungsart, Patientenalter, und CMV – Status von Patient und Spender haben keinen signifikanten Einfluss. In der Multivariatanalyse lässt sich das Patientengeschlecht als alleiniger unabhängiger auf die Rezidivrate signifikant einflussreicher Faktor identifizieren. 25 % der männlichen Patienten und 9% der weiblichen Patienten entwickelten ein Rezidiv (Hazard ratio 3,20; $p = 0,044$). Die rezidivassoziierte Mortalität zeigt allerdings in der Gruppe der in Remission Transplantierten keine signifikante Beeinflussung durch das Geschlecht. Bei Männern beträgt die rezidivassoziierte Mortalität 19%, bei Frauen 9% ($p = 0,18$).

(s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Relapse Rate, multivariate Analyse der Einflussfaktoren								
		univariat**	multivariat*** vollständiges Modell		multivariat*** reduziertes Modell 1		multivariat*** reduziertes Modell 2	
N			93		93		93	
Parameter	Vergleich*	p	p	Hazard ratio [§]	P	Hazard ratio [§]	p	Hazard ratio [§]
Therapiearm	CsA/MMF vs. CsA/MTX	0.17	0.63	0.64				
Diagnose	ALL vs. CML	0.14	0.16	2.71	0.037	3.53		
	AML/MDS vs. CML		0.66	1.39	0.53	1.56		
Transplantat	KM vs. PBSC	0.13	0.18	2.56				
Konditionierung	Chemo & TBI vs. Chemo	0.19	0.77	0.77	0.083	2.67		
Alter	≥ 35 vs. < 35 Jahre	0.11	0.56	0.69				
Geschlecht (Patient)	M vs. W	0.034	0.11	2.68	0.043	3.29	0.044	3.20
Geschlecht (Spender)	M vs. W	0.076	0.16	2.31				

* Zweitgenannte Gruppe ist Referenz

** Fisher's exact test, zweiseitig

*** Cox proportional hazard model

§ Werte über 1.0 geben ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv an.

8.2.2.3 Therapieassoziierte Mortalität (TRM)

Die therapieassoziierte Mortalität von 13% wird bereits in der Univariatanalyse von keinem unsererseits dokumentierten Faktor signifikant beeinflusst. Auch die Faktoren Konditionierungsbehandlung (p = 0,29), GVHD – Prophylaxe (p = 0,41) und die Stammzellquelle (p = 0,42) zeigen als therapeutische Maßnahmen keinen relevanten Einfluss auf die therapieassoziierte Mortalität. Auch der als wichtigster Einflußfaktor auf die Gesamtsterblichkeit wirksame Remissionstatus vor Transplantation hat hier keinen signifikanten Einfluss (TRM bei Progress: 29%, TRM bei Remission: 23%, p = 0,18).

8.2.2.4 Hämatopoetische Rekonstitution

Die hämatopoetische Rekonstitution wird von 88 (95%) Patienten in der Gruppe der in Remission transplantierten Patienten (n=93) erreicht. Die mediane Engraftmentzeit beträgt 17 Tage (7 Tage – 62 Tage). Die Rekonstitution der Leukozyten wurde von 5 Patienten, die im weiteren Verlauf an therapiebedingten Komplikationen verstarben, nicht erreicht. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten beträgt 20 Tage (14 – 71 Tage). Von diesen Patienten starben 2 bereits vor Erreichen der medianen Leukozytenerholungszeit.

Die Univariateanalyse zeigt einen signifikanten Einfluss der GHVD – Prophylaxe ($p < 0,0001$), des Transplantatursprungs ($p < 0,0001$) und der Konditionierungstherapie ($p < 0,0001$) auf die hämatopoetische Rekonstitutionszeit.

Die Multivariateanalyse ergibt die Prophylaxe und die Transplantatquelle als unabhängige signifikante Einflussfaktoren. Die Konditionierungsbehandlung erweist sich im Cox Proportional Hazard Modell als nicht unabhängiger Faktor (s. Tabelle 12).

Tab 12: Engraftment (Tage bis Leukozyten > 1000), multivariate Analyse der Einflussfaktoren						
		univariat**	multivariat*** vollständiges Modell		multivariat*** reduziertes Modell	
N			93		93	
Parameter	Vergleich*	p	p	Hazard ratio [§]	p	Hazard ratio [§]
Therapiearm	CsA/MMF vs. CsA/MTX	< 0.0001	< 0.0001	4.69	< 0.0001	5.46
Transplantat	KM vs. PBSC	< 0.0001	0.11	0.63	0.06	0.60
Konditionierung	Chemo & TBI vs. Chemo	< 0.0001	0.45	0.77		
Alter	≥ 35 vs. < 35 Jahre	0.12	1.0	1.0		

* Zweitgenannte Gruppe ist Referenz

** Fisher's exact test, zweiseitig

*** Cox proportional hazard model

§ Werte über 1.0 geben ein erhöhtes "Risiko" für die Leukozytenerholung an.

8.2.2.5 Inzidenz der akuten GvHD

Eine akute GvHD vom Schweregrad II – IV entwickelten insgesamt 49 (53%) von 93 Patienten.

In der Univariatanalyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Diagnose und der Art der Konditionierungsbehandlung auf die Häufigkeit von akuter GVHD II°-IV°. In den ersten 100 Tagen nach Transplantation entwickelten 62 % der Patienten mit CML, 65% der Patienten mit ALL und 36% der Patienten mit AML/MDS eine akute GVHD ($p = 0,039$; Fishers exact Test; zweiseitig). Der Vergleich der Inzidenz der akuten GVHD bei Patienten mit Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung in der Konditionierung und Patienten mit lediglich chemotherapeutischer Konditionierung zeigt eine Inzidenz der akuten GVHD von 61% vs. 35% ($p = 0,027$). Einen marginal signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der akuten GVHD zeigt die applizierte GVHD-Prophylaxe und das Patientengeschlecht. Patienten, die zur GVHD – Prophylaxe MMF neben CSA erhielten, entwickelten zu 38 % eine akute GVHD II°-IV°. Mit MTX und CSA behandelte Patienten erlitten zu 58% eine akute GVHD II°-IV°.

($p = 0,11$). Männliche Patienten erlitten in 60% der Fälle eine akute GVHD, weibliche Patienten in 44% der Fälle ($p = 0,15$).

Keinen Signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der akuten GVHD beobachteten wir für die Stammzellquelle ($p = 0,67$), das Patientenalter ($p = 0,84$), das Spendergeschlecht ($p = 0,84$) und den CMV – Serostatus von Patient ($p = 0,41$) und Spender ($p = 1,0$).

Im multivariaten Modell wurden neben den signifikanten Einflussgrößen Diagnose und Konditionierungsart auch die GVHD – Prophylaxe und das Patientengeschlecht berücksichtigt. Mithilfe der logistischen Regression konnte nach schrittweisem Ausschluss schliesslich die Diagnose als einzige unabhängige Einflussgröße auf die Inzidenz der akuten GVHD identifiziert werden. Die AML (MDS) führte zu einer signifikant niedrigeren GVHD – Rate als die CML bzw ALL ($p = 0,03$; Odds Ratio 0,34, s. Tabelle 13).

Tabelle 13: akute GVHD (Schweregrad 2-4), multivariate Analyse der Einflussfaktoren						
		univariat**	multivariat*** vollständiges Modell		multivariat*** reduziertes Modell	
N			93		93	
Parameter	Vergleich*	p	p	Odds ratio [§]	p	Odds ratio [§]
Therapiearm	CsA/MMF vs. CsA/MTX	0.11	0.63	0.75		
Diagnose	ALL vs. CML	0.039	0.97	1.02	0.83	1.13
	AML/MDS vs. CML		0.091	0.42	0.030	0.34
Konditionierung	Chemo & TBI vs. Chemo	0.027	0.32	1.77		
Geschlecht (Patient)	M vs. W	0.15	0.24	1.69		

* Zweitgenannte Gruppe ist Referenz

** Fisher's exact test, zweiseitig

*** Logistische Regression

§ Werte über 1.0 geben ein erhöhtes Risiko für eine akute GVHD an.

8.2.2.6 Inzidenz der chronischen GVHD

Bezüglich der Inzidenz der chronischen GVHD konnten 81 von 93 Fällen ausgewertet werden. In 12 Fällen starben die Patienten vor Tag 100 und hatten somit keine Möglichkeit, eine chronische GVHD zu entwickeln. Diese Fälle wurden nicht berücksichtigt.

Eine chronische GVHD (limited oder extensive) entwickelten 37 (46%) von 81 Patienten. Ebenso wie bei der akuten GVHD wird auch die Häufigkeit der chronischen GVHD signifikant durch die Diagnose und die Art der Konditionierung in der univariaten Analyse beeinflusst. Hierbei entwickelten 63% der CML-, 7% der ALL- und 45% der AML/MDS – Patienten eine chronische GVHD ($p = 0,001$). Alleinige Chemotherapie führt bei 60% der Patienten zu chronischer GVHD. Bei zusätzlicher TBI erleiden 37% eine chronische GVHD ($p = 0,067$). Ferner sind auch das Alter und die Stammzellquelle in der univariaten Analyse ein signifikanter Prediktor für das Auftreten der chronischen GVHD. Patienten unter 35 Jahren erleiden in 36 Prozent der Fälle und Patienten über 35 Jahren in 58 Prozent der Fälle eine chronische GVHD ($p = 0,0714$). Bei Verwendung von peripheren Stammzellen tritt die chronische GVHD in 53% und bei Verwendung von Knochenmark in 35% der Fälle auf ($p = 0,0739$). Die GVHD – Prophylaxe, Geschlecht und CMV – Status von Patient und Spender haben auch in der Univariateanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die chronische GVHD. In der Multivariateanalyse lassen sich die Diagnose und die Stammzellquelle als einzige unabhängige Covariate mit Einfluss auf die Inzidenz der chronischen GVHD identifizieren (ALL vs. CML: Odds Ratio = 0,024, $p = 0,0018$; AML/MDS vs. CML: Odds Ratio = 0,29, $p = 0,040$; KM vs PBSC: Odds Ratio = 0,24, $p = 0,017$, s Tabelle 14).

Tabelle 14: chronische GVHD (extended/limited), multivariate Analyse der Einflussfaktoren						
		univariat**	multivariat*** vollständiges Modell		multivariat*** reduziertes Modell	
N			81		81	
Parameter	Vergleich*	P	p	Odds ratio [§]	p	Odds ratio [§]
Diagnose	ALL vs. CML	0.0011	0.0041	0.025	0.0018	0.024
	AML/MDS vs. CML		0.053	0.30	0.040	0.29
Transplantat	KM vs. PBSC	0.074	0.074	0.23	0.017	0.24
Konditionierung	Chemo & TBI vs. Chemo	0.067	0.87	1.14		
Alter	≥ 35 vs. < 35 Jahre	0.071	0.68	1.25		

* Zweitgenannte Gruppe ist Referenz

** Fisher's exact test, zweiseitig

*** Logistische Regression

§ Werte über 1.0 geben ein erhöhtes Risiko für eine chronische GVHD an.

8.2.2.7 Zusammenfassung der Einflussgrößen:

In der Gruppe der Patienten welche in Remission transplantiert wurden, zeigen folgende Faktoren signifikant nachweisbare Einflüsse:

Diagnose

Die Diagnose beeinflusst sowohl das Gesamtüberleben als auch das Auftreten der akuten und chronischen GVHD. Für das Gesamtüberleben und die Inzidenz der akuten GVHD gilt dabei eine zunehmend ungünstige Beeinflussung in der Reihenfolge CML – AML – ALL. Die Chronische GVHD tritt dagegen am häufigsten bei der CML und am seltensten bei der ALL auf.

Stammzellquelle

Bei Verwendung von peripheren Blutstammzellen statt Knochenmark wird das Engraftment signifikant verkürzt. Zudem tritt die chronische GVHD in diesen Fällen häufiger auf als bei Knochenmarktransplantationen.

Patientengeschlecht

Männliche Patienten erlitten in unserer Gruppe signifikant häufiger Rezidive als weibliche Patienten (25% vs. 9%, $p = 0,06$). Auf das Gesamtüberleben und insbesondere die rezidivassoziierte Mortalität hat das Patientengeschlecht allerdings keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,18$)

GHVD Prophylaxe

Bei Betrachtung des Einflusses der GVHD Prophylaxe auf alle dokumentierten Zielgrößen fällt auf, dass der Einfluss von Mycophenolatmofetil stets eine tendentiell günstigere Wirkung als MTX zeigt (s. Abbildung 5). Allerdings werden bereits in der univariaten Analyse keine statistisch signifikanten Differenzen im Gesamtüberleben, in der Rezidivrate oder in der therapieassoziierten Mortalität (Tabelle 16) zwischen den beiden Behandlungsgruppen erreicht. Auch die Inzidenzen der akuten und chronischen GvHD unterscheiden sich zwischen den beiden Regimen nicht signifikant (Tabelle 15).

Tabelle 15: Inzidenz der akuten und chronischen GVHD

	CSA/MTX	CSA/MMF	p *	p **	OR
aGVHD (%)	61(64)	38	0.11(0.32)	0.63(0,54)	0.75(0,34)
cGVHD (%)	45(46)	50	0.81(0.70)	0.69(0.52)	0.73(0.98)

* = univariater Fisher's exact test; ** = multivariate logistische Regression; OR = odds ratio; in Klammern Werte für die periphere Stammzelltransplantation

Bei der Leukozytenerholungszeit wird dagegen eine eindeutige Signifikanz sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse erreicht. In der CSA/MMF Gruppe zeigt sich eine signifikant kürzere Leukozytenerholungszeit als in der CSA/MTX Gruppe ($p < 0.0001$, hazard ratio 5.46; 95%-CI 2.94 – 10.14). Patienten der CSA/MMF Gruppe erreichten eine hämatopoetische Rekonstitution mit Anstieg der Leukozyten auf über 1000/ μ l nach im Median 12 Tagen (7-19 Tage) während die Patienten der CSA/MTX Gruppe im Median nach 18 Tagen (11-62 Tage) regenerierten.

Nicht relevante Faktoren

Die Faktoren Patientenalter, Geschlecht des Spenders, CMV – Status von Patient und Spender, und Konditionierungsmodus nehmen keinen relevanten Einfluss auf die unsererseits dokumentierten Zielgrößen.

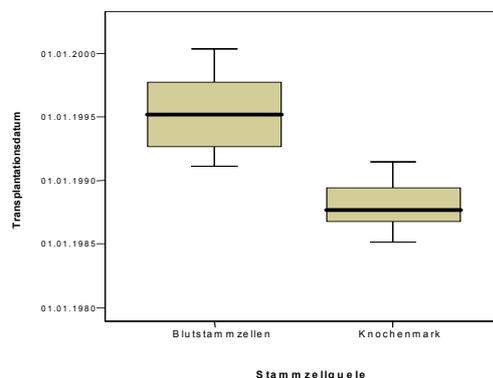
8.2.2.8 Eliminierung historischer Einflüsse

Einfluss der Stammzellquelle

Die Wahl der Stammzellquelle zeigt eine deutliche zeitliche Entwicklung. Während vor Einführung der hämatopoetisch wirksamen Wachstumsfaktoren ausschliesslich Knochenmark entnommen und transplantiert wurde, erfolgte mit Verfügbarkeit des G-

CSF in den 1990ern eine rasche Umstellung auf periphere Blutstammzellen. Mittlerweile werden nahezu ausschließlich periphere Blutstammzellen bei der Stammzelltransplantation eingesetzt. Diese Umstellung führte zu einer historischen Teilung unseres Kollektivs und zeigt sich deutlich in Abbildung 4.

Abbildung 4: Zeitliche Verteilung der Stammzellquelle



Für die Zielgrößen hämatopoetische Rekonstitution und Inzidenz chronischer GVHD, welche in der Multivariatanalyse von der Stammzellquelle signifikant beeinflusst werden, ist eine relevante Beeinflussung durch nicht dokumentierte historische Covariate nicht auszuschliessen. Zudem konnte in der Multivariatanalyse nicht gezeigt werden, dass ein signifikanter Einfluss der GVHD – Prophylaxe auf die Leukozytenerholung unabhängig von der Stammzellquelle vorliegt. Um eventuelle historische Einflüsse zu minimieren und zum Nachweis eines nicht abhängigen signifikanten Einflusses der GVHD-Prophylaxe auf die Hämatopoese, wurde die Subgruppe der Patienten, welche periphere Stammzellen erhalten hatten, isoliert untersucht.

Für die Rekonstitutionszeit der Hämatopoese zeigt sich weiterhin ein signifikanter Einfluss der GVHD – Prophylaxe. Patienten, die CSA/MMF erhielten weisen wie zuvor eine mediane Leukozytenerholung von 12 Tagen (7 – 19 Tage) auf, während

Patienten, die CSA/MTX erhielten, weiterhin eine mediane Erholungszeit von 18 Tagen aufweisen (11 – 41 Tage) ($p=0.001$, hazard ratio 3,24; 95%-CI 11 – 13 / 13 – 19; Tabelle 16; Abbildung 5).

Tabelle 16: 2-Jahresüberlebensrate, Rezidivrate, therapieassoziierte Mortalität (TRM) und mediane Engraftmentzeit

	CSA/MTX	CSA/MMF	p*	p**	HR
2-Jahresüberleben (%)	55(50)	76	0.21(0.33)	0.36(0,54)	0.61(0.71)
Rezidivrate (%)	21(14)	90	0.17(0.46)	0.63(0,95)	0.64(1.06)
TRM (%)	27(36)	83	0.41(0.29)	-***	-
Engraftment (Tage)	18(18)	12	<0.0001(<0.0001)	<0.0001(0.001)	4.69(3.24)

* = univariater Log-Rang Test; ** = multivariates Cox proportional hazard Modell; HR = hazard ratio; in Klammern stehen Werte für die periphere Stammzelltransplantation; *** keine Signifikanz in der Univariateanalyse

Abbildung 5: Engraftment nach Blutstammzelltransplantation

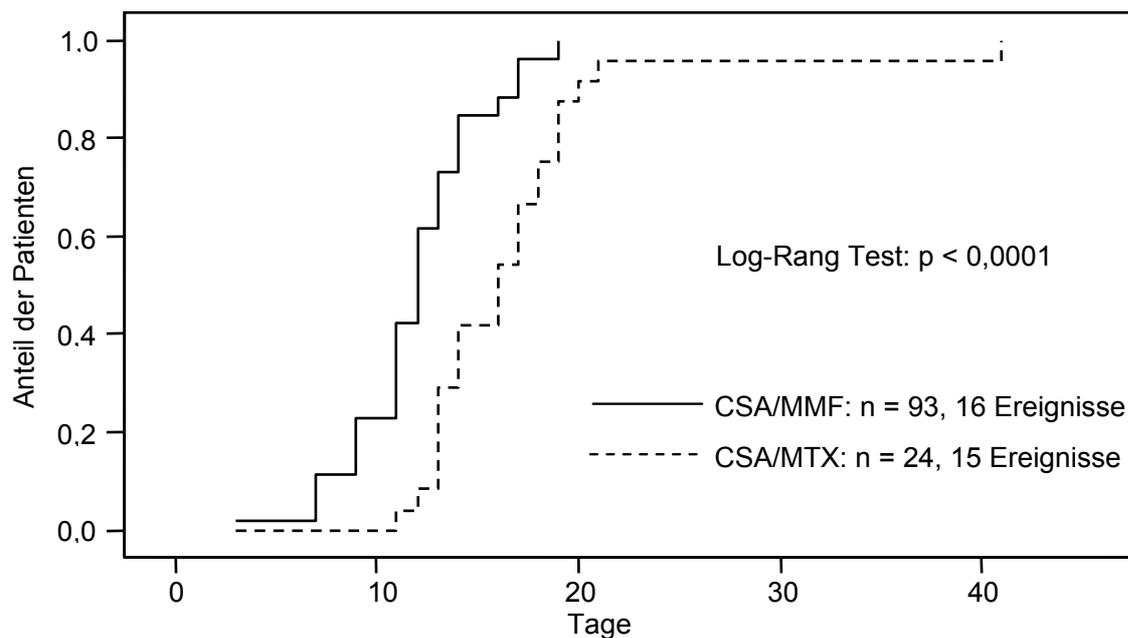


Abbildung 5: Kaplan – Meier Darstellung der hamatopoetischen Rekonstitution abhängig von der GVHD-Prophylaxe. Der Einfluss der Stammzellquelle wurde durch ausschliessliche Beurteilung der Fälle nach Stammzelltransplantation eliminiert.

Der Einfluss der GVHD Prophylaxe auf die hämatopoetische Rekonstitution bestätigt sich auch in der isolierten Betrachtung der stammzelltransplantierten Patienten und ist somit unabhängig von der Stammzellquelle (Abbildung 5, Tabelle 16).

Das Gesamtüberleben, die Rezidivrate, die therapieassoziierte Mortalität und die Inzidenz der akuten und chronischen GVHD unterschieden sich in den beiden Therapiegruppen CSA/MTX und CSA/MMF weiterhin nicht signifikant (Tabelle 15, 16).

9 Diskussion

Die allogene Stammzelltransplantation mit Stammzellen eines HLA-identischen Spenders ist mittlerweile fester Bestandteil der Therapieprotokolle einer Reihe von Leukämien wie der ALL, der AML und der CML und stellt häufig die einzige kurative Therapieoption dar. Aufgrund ihrer nach wie vor hohen Mortalität konnte die Stammzelltransplantation allerdings nicht zur Standardtherapie dieser Erkrankungen entwickelt werden. Vielmehr gilt es unter Berücksichtigung des Therapierisikos und der Heilungschancen eine Abwägung zwischen konventionellen medikamentösen Behandlungskonzepten und der Transplantation vorzunehmen. Zusätzlich verhält sich die Stammzelltransplantation nicht bei jeder Erkrankung in gleichem Maße wirksam. Daher werden Stammzelltransplantationen bevorzugt bei prognostisch sehr ungünstigen Subgruppen der Erkrankungen, den sogenannten Hochrisikogruppen angewandt.

Die Bestrebungen, die potentiell kurative Wirkung der Stammzelltransplantation möglichst vielen Patienten zugute kommen zu lassen, erfordert neben genauerer Betrachtung der immunologischen Prozesse zum Verständnis der unterschiedlichen Wirksamkeiten auch die Entwicklung von Konzepten zur Reduktion der Komplikationen und somit der Mortalität der allogenen Stammzelltransplantation.

Eine der möglichen Maßnahmen ist dabei die adäquate Spendersauswahl. Speziell die Geschwistertransplantation stellt hinsichtlich der Akzeptanz der transplantierten Stammzellen und hinsichtlich der Verträglichkeit zwischen dem Immunsystem des Spenders und Geweben des Empfängers die günstigste allogene Transplantationsform dar. Trotzdem treten immunologische Komplikationen im Sinne von GVHD mit relevanter Häufigkeit auf⁹³.

Wir analysierten 117 Fälle, in denen Patienten mit ALL, AML (auch MDS) und CML in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie zwischen den

Jahren 1889 und 2003 einer allogenen Stammzelltransplantation mit Zellen eines HLA-identischen Geschwisters unterzogen wurden. Unsere Ergebnisse zeigen eine ausgeprägte Relevanz des Remissionsstatus vor Stammzelltransplantation in Bezug auf das Therapieresultat. Zwei-Jahresüberlebensraten von 67% werden nur Erreicht, wenn vor Transplantation eine zumindest zytologische Remission der Erkrankung vorlag. Bei progredienter Erkrankung reduziert sich die Zwei-Jahresüberlebensrate auf 21%. Die Rezidivrate und die rezidivassoziierte Mortalität zeigen ein paralleles Verhalten. Dieses Ergebnis bestätigt die bisherigen Erkenntnisse in Bezug auf den günstigsten Transplantationszeitpunkt unabhängig von der Diagnose.

Die Diagnose selber ist ein weiterer relevanter Prediktor des Therapieerfolges. Unsere Ergebnisse bezüglich der 2-Jahresüberlebenszeiten zeigen bei allen drei Erkrankungen (ALL: 57%, AML: 64%, CML 78%) vergleichbare Werte zu den Veröffentlichungen der EBMT. Es fällt auch auf, die prognostisch günstigste Diagnose CML die höchste Inzidenz der chronischen GVHD aufweist. Dies mag ein Hinweis auf die parallelen Vorgänge bei der GVH - und der GVL - Wirkung sein. Die gleichzeitige Häufung von chronischer GVHD und besserem Therapieergebniss in der Behandlung der Leukämien wird auch in der Literatur bestätigt⁹⁴.

Der bereits bekannte günstige Einfluss von Knochenmark auf das Auftreten der chronischen GVHD und die günstige Beeinflussung der Engraftmentzeit durch Verwendung von peripheren Stammzellen wird durch unsere Ergebnisse bestätigt.

Das Patientengeschlecht zeigte in unseren Untersuchungen einen nicht erwarteten signifikanten Effekt auf die Rezidivrate. Männer zeigen eine häufigere Rate an Rezidiven als Frauen. Dieser Effekt lässt sich aber nicht für die Gesamtmortalität nachweisen. Die fehlende Relevanz für das Überleben schwächt dieses Ergebnis ab. Die geringe Anzahl der untersuchten Patienten in den Subgruppen mag Ursache eines falsch signifikanten Ergebnisses sein. Ein Cofaktor, welcher die Rezidivrate

beeinflusst, wie beispielsweise zytogenetische Aberrationen könnten ebenfalls eine Erklärung für dieses Ergebnis liefern. Zytogenetische Daten liegen jedoch nicht für alle Patienten vor.

Die Kombinationstherapie Cyclosporin A und Methotrexat zur Prophylaxe der GVHD nach allogener Knochenmarktransplantation wurde 1986 von Storb et al. eingeführt und seither über 20 Jahre als Standardtherapie eingesetzt⁸⁵⁻⁸⁷. Beide Immunsuppressiva zeigen eine relevante Toxizität welche nach allogener Stammzelltransplantation für eine signifikante Morbidität und Mortalität verantwortlich ist. Eine alternative Therapieoption zur GVHD - Vermeidung in Form einer T-Zell Depletion des Transplantates ohne weitere Immunsuppression führt zwar tatsächlich zu kürzeren Zytopeniezeiten und weniger starken Organschäden wie der Mukositis oder der Venenverschlusskrankheit (VOD) der Leber⁹⁵, gleichzeitig tritt aber eine relevant höhere Rate an Therapieversagern in Form von Transplantatversagen, opportunistischen Infektionen und Rezidiven auf⁸⁴.

Als Versuch zur Reduktion der Toxizität der allogenen Stammzelltransplantation bei Geschwistertransplantationen mit unmanipulierten Stammzellpräparaten setzten wir ab 1998 MMF anstelle von Methotrexat ein, welches wir als Ursache für eine Toxizitätsverstärkung nach intensiver myeloablativer Konditionierung ansahen. Für MMF war bereits eine gute Verträglichkeit und eine günstige Wirkung auf das Engraftment bei guter Wirksamkeit gegen eine GVHD nach dosisreduzierter Konditionierung gezeigt worden⁹⁶⁻⁹⁸. In klinischen Versuchen waren bereits Hinweise auf eine günstige Wirkung von CSA/MMF auch nach myeloablativer Konditionierung gesehen worden^{59,90-92}. Diese Studien betrachteten allerdings kleine Patientenzahlen, die zudem eine ausgeprägte Heterogenität insbesondere in Bezug auf das GVHD Risiko zeigten. Daher konzentrierten wir uns in unserer retrospektiven single centre Studie auf eine Gruppe von 93 Patienten mit

prognostisch günstigen akuten oder chronischen Leukämien, welche unmanipuliertes Knochenmark bzw. periphere Blutstammzellen von HLA - identischen Geschwistern nach myeloablativer Konditionierung erhalten hatten.

Weil die Patienten eine Selektion nach Diagnose und Krankheitsstadium erfuhren, waren die beiden Gruppen CSA/MTX und CSA/MMF nicht für alle relevanten Covariate, welche das Gesamtüberleben, die Rezidivrate, die therapieassoziierte Mortalität und das GVHD Risiko beeinflussen können, ausbalanciert. Die CSA/MTX Gruppe hatte einen höheren Anteil an Patienten mit CML. Zudem wurde in dieser Gruppe vermehrt eine TBI im Rahmen der Konditionierung durchgeführt. Der historische Unterschied der beiden Gruppen führte zudem zu einer ausschliesslichen Verwendung von peripheren Stammzellen in der CSA/MMF Gruppe, während in der CSA/MTX Gruppe vermehrt Knochenmark eingesetzt wurde. Entsprechend früherer Erfahrungen sprechen diese Faktoren für eine günstigere Prognose für die CSA/MTX und nicht für die CSA/MMF Gruppe, da Patienten mit CML ein besseres Gesamtüberleben zeigen als Patienten mit akuten Leukämien. Auch für Knochenmark war ein günstiger Einfluss mit Reduktion des Risikos einer chronischen GVHD –allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben- gezeigt worden^{99,100}. Diese Faktoren wurden trotzdem ebenfalls in der Multivariatanalyse untersucht.

Wie bereits oben erwähnt zeigen sich in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv für die beiden Gruppen CSA/MTX und CSA/MMF keine Unterschiede im Gesamtüberleben, in der Rezidivrate, der therapieassoziierten Mortalität und dem GVHD Risiko. Allerdings zeigen sich in allen Untersuchungen günstigere Tendenzen für die CSA/MMF Gruppe. Der Grund für das nicht Erreichen einer Signifikanz mag in der kleinen Fallzahl oder der kurzen Nachbeobachtungszeit liegen.

Die Betrachtung der Engraftmentzeit zeigt, dass Patienten, die CSA/MMF erhielten, im Median sechs Tage früher eine hämatopoetische Rekonstitution erreichten.

Hierbei wurde eine statistische Signifikanz erreicht. Dieser signifikante Unterschied blieb in den Multivariatanalysen unabhängig von allen Covariaten erhalten. Auch die Untersuchung der Untergruppe der stammzelltransplantierten Patienten zeigte diesen signifikanten Unterschied für beide Patientengruppen. Eine Untersuchung weiterer Größen, auf welche die Engraftmentzeit Einfluß haben kann, wie beispielsweise Zeit und Ausmaß der Mukositis, Auftreten von Fieber, Dauer infektiöser Phasen, Verbrauch an Antibiotika, Antimykotika, und Analgetika, Zeit der Hospitalisation sowie Transfusionszahlen, wurde zwar nicht durchgeführt, es ist aber davon auszugehen, dass eine günstige Beeinflussung dieser Faktoren durch eine ca. einwöchige Verkürzung der Zytopeniezeit erreicht wird.

Kiehl et al. berichten von einer verminderten Mukositis und einem Trend zum früheren Engraftment nach Einsatz von CSA/MMF im Rahmen der Stammzelltransplantation mit unverwandten oder nicht HLA - identischen verwandten Spendern⁵⁹. Auch Bolwell et al. beobachteten im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie bereits sehr früh eine signifikant reduzierte Mukositis und ein früheres Engraftment bei Einsatz von CSA/MMF statt CSA/MTX, welches zum Abbruch der Studie und Umstellung aller Patienten auf eine Therapie mit CSA/MMF führte⁹². Unterschiedlich zu den von uns betrachteten Fällen wurde im Fall der Studie von Bolwell et al. ausschließlich eine Transplantation mit unmanipuliertem Knochenmark und nicht mit peripheren Stammzellen durchgeführt. Analog zu unseren Ergebnissen zeigen sich auch in den Beobachtungen von Kiehl und Bolwell nach Transplantation keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit und im Schweregrad der GVHD.

Zusammengefaßt kann anhand der von uns erhobenen Daten eine zumindestens gleiche Wirksamkeit der Kombination von CSA mit MMF im Vergleich zu CSA mit MTX gesehen werden, während insbesondere die hämatopoetische Toxizität deutlich

reduziert ist und Hinweise auf günstige Beeinflussung der Organtoxizität vorliegen (Abb 8). Die Vermeidung von Toxizität in der Therapie nach Transplantation kann die Möglichkeit stärkerer Konditionierungsregime zum Erreichen einer stärkeren antileukämischen Wirkung eröffnen.

Das Fehlen einer stärkeren prophylaktischen Wirksamkeit der CSA/MMF Kombination gegenüber CSA/MTX kann durch eine bisher nicht optimierte Dosierung des MMF bedingt sein. Dies drückt sich in niedrigeren Serumkonzentrationen von MMF nach Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation als nach Organtransplantationen aus. Bei Applikation von 2g MMF pro Tag konnten Bornhauser et al. in der Frühphase nach Stammzelltransplantation im Vergleich zur Organtransplantation reduzierte Spitzenspiegel von Mycophenolatsäure messen^{90,101}. Dies mag durch Beeinflussung der MMF Kinetik im Rahmen der nach Konditionierung toxischen Alterationen des Gastrointestinaltraktes nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ausgelöst werden. Daher wurde unsererseits die übliche Dosierung von 2g MMF pro Tag auf 3g pro Tag nach allogener Stammzelltransplantation erhöht. Der Vergleich der Subgruppen mit 2 und 3g MMF pro Tag erbringt aber derzeit aufgrund niedriger Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Daher wurden in unseren Analysen beide Patientengruppen gemeinsam betrachtet.

Als eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Wirksamkeit der GVHD Prophylaxe bietet sich der Einsatz von Tacrolimus statt CSA an. Tacrolimus führt zu einer Erhöhung des Mycophenolatsäurespiegels im Serum nach Organtransplantation¹⁰². Eine weitere Möglichkeit zur Verstärkung der GVHD-prophylaktischen Wirkung der Immunsuppression fanden Antin et al. indem sie ein weiteres Immunsuppressivum, Sirolimus, zur prophylaktischen Therapie hinzufügten. In einer Hochrisikogruppe von Patienten mit Hämoblastosen konnten sie mit Hilfe dieser erweiterten

Kombinationsherapie eine weitere Reduktion der GVHD Rate im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe erreichen¹⁰³. Entsprechend dieser Daten erscheint es möglich, mit Erweiterung der Immunsuppression um weitere Substanzen und eventuell mit Einsatz neuer Substanzgruppen wie monoklonale Antikörper das Risiko der GVHD nach allogener Stammzelltransplantation weiter zu reduzieren ohne dabei die mit CSA/MMF erreichte niedrige Toxizitätsrate wesentlich zu erhöhen¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Zusammenfassend kann anhand der an unserer Klinik retrospektiv durchgeführten Studie erhobenen Daten eine Gleichwertigkeit der Kombination von CSA und MMF im Vergleich zur Standardtherapie mit CSA und MTX in der Wirksamkeit nach allogener Stammzelltransplantation mit HLA - identischen Geschwistern gesehen werden. In Bezug auf das Toxizitätsprofil ist die von uns eingesetzte Therapie der Vortherapie überlegen. Dies konnte hier mit Hilfe der deutlich verkürzten hämatopoetischen Regenerationszeit bei Einsatz von CSA und MMF gezeigt werden. Es muß angemerkt werden, dass sowohl die geringe Anzahl der Patienten in der CSA/MMF Gruppe als auch systematische Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen auch ohne signifikante Auswirkung die Interpretation der Studie erschweren. Ferner wird in unserer Studie der Umstand, dass auch supportive Maßnahmen eine Entwicklung erfahren haben und damit beispielsweise das Toxizitätsprofil einer Behandlung günstig beeinflussen, nicht in vollem Umfang berücksichtigt. Allerdings ist die hämatopoetische Regeneration weitgehend unabhängig von supportiven Maßnahmen und sollte in erster Linie von der Hämatotoxizität der eingesetzten Therapie abhängen.

Die Gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von CSA und MMF im Einsatz nach myeloablativer Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Geschwistern konnte unsererseits gezeigt werden. Zukünftige

prospektive Studien müssen insbesondere zur Entwicklung von wirksameren GVHD-Prophylaxen durchgeführt werden.

10 Zusammenfassung

Die allogene Stammzelltransplantation mit Zellen eines HLA-identischen Geschwisters stellt bezogen auf die therapiebedingten Komplikationen die günstigste Form der allogenen Stammzelltransplantationen dar. Trotzdem besteht auch hier eine relevante therapieassoziierte Komplikationsrate in Form der therapiebedingten Toxizität, der Immunsuppression und dem Auftreten von akuten sowie chronischen Abstoßungsreaktionen im Sinne einer GVHD. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Reevaluation der an unserer Klinik in den vergangenen 15 Jahren durchgeführten Geschwistertransplantationen durchgeführt. Mithilfe deskriptiver Methoden wurden den Therapieerfolg definierende Parameter wie das Gesamtüberleben, die Rezidivrate, die Inzidenz therapiebedingter Komplikationen wie der akuten und chronischen GVHD und die therapiebedingte Sterberate analysiert und mit der Literatur verglichen. Ferner analysierten wir den Einfluss einer Reihe von patientenspezifischen, krankheitsspezifischen, spenderspezifischen und therapiespezifischen Faktoren auf oben genannte Parameter. Folgende Resultate können zusammengefaßt werden.

1. Der Remissionstatus der Grunderkrankung ist der maßgeblichste Einflussfaktor für das Gesamtüberleben und die Rezidivrate nach allogener HLA-identischer Stammzelltransplantation mit Zellen von Geschwisterspendern.
2. Die Verwendung von peripheren Blutstammzellen gegenüber Knochenmark führt zu einer schnelleren Leukozytenerholung. Dagegen wirkt sich die Verwendung von Knochenmark günstiger auf die Inzidenz der chronischen GVHD aus. Ein relevanter Effekt der Stammzellquelle auf die Grunderkrankung in Form von Beeinflussung der Rezidivrate konnte nicht gezeigt werden.

3. Das Geschlecht des Patienten zeigt in unserer Untersuchung eine maßgebliche Beeinflussung der Rezidivrate. Eine Kovarianz des Patientengeschlechtes mit in dieser Studie undokumentierten prognostisch wirksamen Faktoren wie beispielsweise zytogenetischen Aberrationen kann nicht ausgeschlossen werden.

4. Der Einfluss der Diagnose auf das Gesamtüberleben zeigt eine Verschlechterung der Prognose in der Reihenfolge CML - AML(MDS) - ALL. Das umgekehrt gerichtete Verhalten der Inzidenz der chronischen GVHD ist vereinbar mit den bisherigen Erkenntnissen, daß die Transplantation bei der CML die günstigste und bei der ALL die ungünstigste immunologische Wirksamkeit zeigt. Ferner wirkt sich die Überlebenszeit maßgeblich auf die Inzidenz der zeitabhängigen chronischen GVHD aus. Niedrige cGVHD-Inzidenzen können somit auch durch zu kurze Überlebenszeiten bei der ALL bedingt sein.

5. Der Vergleich der beiden GVHD-Prophylaxen CSA + MTX und CSA + MMF zeigt, daß das MMF dem MTX sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Verträglichkeit mindestens ebenbürtig ist. Die Zeit der hämatopoetischen Rekonstitution wird signifikant durch das weniger toxische MMF verkürzt, Inzidenzen von chronischer und akuter GVHD werden nicht negativ beeinflusst und es zeigen sich Tendenzen für eine geringere Rezidivrate und ein höheres Gesamtüberleben (bisher ohne Signifikanz). Diese günstigen Einflüsse könnten zukünftig mit Erreichen größerer Patientenzahlen und längerer Nachbeobachtungszeiten ein relevantes Signifikanzniveau erreichen.

11 Literatur

¹ Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, Head DR, Wiernik PH. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339(23):1649-1656.

² Bortin MM, Gale RP, Kay HE, Rimm AA. Bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. Factors associated with early mortality. *JAMA* 1983; 249(9):1166-1175.

³ Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED. Long-term follow-up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 92(4):1455-1456.

⁴ McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, Chauncey TR, Gooley TA, Hegenbart U, Nash RA, Radich J, Wagner JL, Minor S, Appelbaum FR, Bensinger WI, Bryant E, Flowers ME, Georges GE, Grumet FC, Kiem HP, Torok-Storb B, Yu C, Blume KG, Storb RF. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97(11):3390-3400.

⁵ Giralt S, Anagnostopoulos A, Shahjahan M, Champlin R, Anagnostopoulos A, Shahjahan M. Nonablative stem cell transplantation for older patients with acute leukemias and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2002; 39(1):57-62.

⁶ Bornhauser M, Thiede C, Schuler U, Platzbecker U, Freiberg-Richter J, Helwig A, Plettig R, Rollig C, Naumann R, Kroschinsky F, Neubauer A, Ehninger G. Dose-reduced conditioning for allogeneic blood stem cell transplantation: durable engraftment without antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(2):119-125.

⁷ Bornhauser M, Thiede C, Platzbecker U, Jenke A, Helwig A, Plettig R, Freiberg-Richter J, Rollig C, Geissler G, Lutterbeck K, Oelschlagel U, Ehninger G. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res* 2001; 7(8):2254-2262.

⁸ Sayer HG, Kroger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart K, Schwerdtfeger R, Siegert W, Runde V, Theuser C, Martin H, Schetelig J, Beelen DW, Fauser A, Kienast J, Hoffken K, Ehninger G, Bornhauser M. Reduced intensity conditioning for allogeneic hemato-poietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by mar-row blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(12):1089-1095.

⁹ Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1480-1484.

¹⁰ Platzbecker U, Thiede C, Freiberg-Richter J, Rollig C, Helwig A, Schakel U, Mohr B, Schaich M, Ehninger G, Bornhauser M. Early allogeneic blood stem cell transplantation after modified conditioning therapy during marrow aplasia: stable remission in high-risk acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(5):543-546.

¹¹ Minot GR, Buckman TE, Isaacs R. Chronic myelogenous leukemia. *J Am Med Assoc.* 1924;82:1489-1494.

¹² Medical Research Council's Working Party for Therapeutic Trials in Leukaemia. Chronic Granulocytic Leukemia: Comparison of radiotherapy and busulphan therapy. *Br Med J.* 1968;1:201-208.

¹³ Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood.* 1993;82:398-407.

- ¹⁴ Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 1994;84:4064-4077.
- ¹⁵ Galton DA. Chemotherapy of chronic myelocytic leukemia. *Semin Hematol*. 1969;6:323-343.
- ¹⁶ Rushing D, Goldman A, Gibbs G, Howe R, Kennedy BJ. Hydroxyurea versus busulfan in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:307-313.
- ¹⁷ Bolin RW, Robinson WA, Sutherland J, Hamman RF. Busulfan versus hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1982;50:1683-1686.
- ¹⁸ Haut A, Abbott WS, Wintrobe MM, Cartwright GE. Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia. The effect of long term intermittent therapy. *Blood*. 1961;17:1-19.
- ¹⁹ Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995;86:906-916.
- ²⁰ Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. Hydroxyurea versus busulphan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. *Br J Haematol*. 2000;110:573-576.
- ²¹ The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994;330:820-825.
- ²² The Benelux CML Study Group. Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low-dose interferon- α 2b for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1998;91:2713-2721.

- ²³ Sharp JC, Joyner MV, Wayne AW et al. Karyotypic conversion in Ph¹-positive chronic myeloid leukaemia with combination chemotherapy. *Lancet*. 1979;1:1370-1372.
- ²⁴ The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Long-term follow-Up of the italian trial of interferon-alpha versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1998;92:1541-1548.
- ²⁵ Cunningham I, Gee T, Dowling M et al. Results of treatment of Ph'+ chronic myelogenous leukemia with an intensive treatment regimen (L-5 protocol). *Blood*. 1979;53:375-395.
- ²⁶ Hehlmann R. Cytostatic therapy of chronic myelogenous leukemia: review and perspectives. In: Huhn D, Hellriegel KP, Niederle N, eds. *Chronic myelocytic leukemia and interferon*. Berlin Heidelberg: Springer; 1988:102-112.
- ²⁷ Kantarjian HM, Vellekoop L, McCredie KB et al. Intensive combination chemotherapy (ROAP 10) and splenectomy in the management of chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 1985;3:192-200.
- ²⁸ Hester JP, Waddell CC, Coltman CA et al. Response of chronic myelogenous leukemia patients to COAP-splenectomy. *Cancer*. 1984;54:1977-1982.
- ²⁹ Kantarjian HM, Talpaz M, LeMaistre CF et al. Intensive combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation leads to the reappearance of Philadelphia chromosome-negative cells in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1991;67:2959-2965.
- ³⁰ Kantarjian HM, Talpaz M, Keating MJ et al. Intensive chemotherapy induction followed by interferon-alpha maintenance in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1991;68:1201-1207.

- ³¹ Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R, Trujillo JM, Gutterman JU. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med.* 1991;114:532-538.
- ³² Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha_{2a} in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314:1065-1069.
- ³³ Alimena G, Morra E, Lazzarino M et al. Interferon alpha-2b as therapy for Ph'-positive chronic myelogenous leukemia: a study of 82 patients treated with intermittent or daily administration. *Blood.* 1988;72:642-647.
- ³⁴ Ozer H, George SL, Schiffer CA et al. Prolonged subcutaneous administration of recombinant alpha 2b interferon in patients with previously untreated Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myelogenous leukemia: effect on remission duration and survival: Cancer and Leukemia Group B study 8583. *Blood.* 1993;82:2975-2984.
- ³⁵ Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. *Lancet.* 1995;345:1392-1397.
- ³⁶ Kloke O, Niederle N, Opalka B et al. Prognostic impact of interferon alpha-induced cytogenetic remission in chronic myelogenous leukaemia: long-term follow-up. *Eur J Haematol.* 1996;56:78-81.
- ³⁷ Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon- α therapy. *Ann Intern Med.* 1995;122:254-261.

- ³⁸ Guilhot F, Chastang C, Michallet M et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337:223-229.
- ³⁹ O'Brien S, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:994-1004.
- ⁴⁰ Goldman JM, Apperley JF, Jones LM et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314:202-207.
- ⁴¹ Thomas DE, Clift RA. Indications for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1989;73:861-864.
- ⁴² Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM et al. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood.* 1993;82:2235-2238.
- ⁴³ Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17, Supp.3:S5-S6.
- ⁴⁴ Gratwohl A, Hermans J, for the Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17, Supp.3:S7-S9.
- ⁴⁵ Clift RA, Storb R. Marrow transplantation for CML: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17, Supp.3:S1-S3.
- ⁴⁶ Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *N Engl J Med.* 1998;338.

- ⁴⁷ Clift RA, Radich J, Appelbaum FR 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*. 2000;94:3960-3962.
- ⁴⁸ Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet*. 1998;352:1087-1092.
- ⁴⁹ Hölzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Fietkau R, Freund M Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 Jahren. GMALL 07/2003
- ⁵⁰ Hill GR, Ferrara JL (2000) The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 95: 2754-2759
- ⁵¹ Crawford SW (1999) Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration* 66: 385-395
- ⁵² Nash RA, Pepe MS, Storb R, et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*. 1992;80:1838-1845.
- ⁵³ Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75:555-562.
- ⁵⁴ Bortin MM, Rimm AA. Treatment of 144 patients with severe aplastic anemia using immunosuppression and allogeneic marrow transplantation. A report from the International Bone Marrow Transplantation Registry. *Transplant Proc* 1981,13: 227-229.
- ⁵⁵ Ferrera JLM, Antin JH. Pathophysiology of graft-versus-host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications: 1999:305-315.

- ⁵⁶ Via CS, Finkelman FD. Critical role of interleukin-2 in the development of acute graft-versus-host disease. *Int Immunol*. 1993;5:565-572.
- ⁵⁷ Mathe G, Bernard J, Devries MJ et al. Nouveaux essais de greffe de moelle osseuse homologue après irradiation totale chez des enfants atteints de leucémie aigüe en rémission: le problème du syndrome secondaire chez l'homme. *Rev Hem-atol* 1960; 15: 115-161.
- ⁵⁸ Thomas ED, Herman EC, Greenough WB et al. Irradiation and marrow infusion in leukemia. *Arch Intern Med* 1961; 107-829-845.
- ⁵⁹ Kiehl MG, Schäfer-Eckart M, Kröger M, et al. Mycophenolate Mofetil for the Prophylaxis of Acute Graft-Versus-Host-Disease in Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2002; 34: 2922-2924.
- ⁶⁰ Slavin RE, Santos GW. The graft-versus-host reaction in man after bone marrow transplantation: pathology, pathogenesis, clinical features and implications. *Clin Immunol Immunopath* 1973,1: 472-498.
- ⁶¹ Snover DC. Acute and chronic graft-versus-host disease: histopathological evidence for two distinct pathogenetic mechanisms. *Hum Pathol* 1984, 15: 202-205.
- ⁶² Schleuning M, Kolb HJ, Waterhouse C, Holler E, Hämatopoetische Stammzelltransplantation, Tumorzentrum München 2003.
- ⁶³ Gale RP, Bortin MM, Van Bekkum DW, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 1987;67:396-406.
- ⁶⁴ Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment *Blood*. 1990;76: 1464-1472.

- ⁶⁵ Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood*. 1990;75:1024-1030.
- ⁶⁶ Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92:2303-2314.
- ⁶⁷ Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000;96:2062-2068.
- ⁶⁸ Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB, Schubert MM, Atkinson K, Thomas ED. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood*. 1981 Feb;57(2):267-76.
- ⁶⁹ Tsoi MS, Storb R, Jones E, Weiden PL, Shulman H, Witherspoon R, Atkinson K, Thomas ED. Deposition of IgM and complement at the dermoepidermal junction in acute and chronic cutaneous graft-vs-host disease in man. *J Immunol*. 1978 May;120(5):1485-92.
- ⁷⁰ Parkman R. Chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol*. 1998 Jan;5(1):22-5.
- ⁷¹ Sale GE, Shulman HM, Schubert MM, Sullivan KM, Kopecky KJ, Hackman RC, Morton TH, Storb R, Thomas ED. Oral and ophthalmic pathology of graft versus host disease in man: predictive value of the lip biopsy. *Hum Pathol*. 1981 Nov;12(11):1022-30.
- ⁷² McDonald GB, Sullivan KM, Schuffler MD, Shulman HM, Thomas ED. Esophageal abnormalities in chronic graft-versus-host disease in humans. *Gastroenterology*.

1981 May;80(5 pt 1):914-21.

⁷³ Noel DR, Witherspoon RP, Storb R, Atkinson K, Doney K, Mickelson EM, Ochs HD, Warren RP, Weiden PL, Thomas ED. Does graft-versus-host disease influence the tempo of immunologic recovery after allogeneic human marrow transplantation? An observation on 56 long-term survivors. *Blood*. 1978 Jun;51(6):1087-105.

⁷⁴ Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*. 1980 Aug;69(2):204-17.

⁷⁵ Graze PR, Gale RP. Chronic graft-versus-host disease: a syndrome of disordered immunity. *Am J Med* 1979, 66: 611-620.

⁷⁶ Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation: IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000;95:3702-3709.

⁷⁷ Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, et al. Incidence of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis [abstract]. *Blood*. 2000;96:205a.

⁷⁸ Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75:2459-2464.

⁷⁹ Michallet M, Perrin MC, Belhabri A, et al. Impact of cyclosporine and methylprednisolone dose used for prophylaxis and therapy of graft-versus-host disease on survival and relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 145-150.

⁸⁰ Zikos P, Van Lint MT, Frassoni F, et al. Low transplant mortality in allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: a randomized study of low-dose

cyclosporin versus low-dose cyclosporin and low-dose methotrexate. *Blood* 1998; 91: 3503-3508.

⁸¹ Byrne JL, Stainer C, Hyde H, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease and recurrent leukaemia in patients undergoing allogeneic haemopoietic stem cell transplantation from sibling donors with methotrexate and dose-monitored cyclosporin A prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 541-545.

⁸² Deeg HJ, Lin D, Leisenring W, et al. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood* 1997; 89: 3880-3887.

⁸³ Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, et al. Improving the outcome of bone marrow transplantation by using CD52 monoclonal antibodies to prevent graft-versus-host disease and graft rejection. *Blood* 1998; 92: 4581-4590.

⁸⁴ Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98: 3192-3204.

⁸⁵ Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukaemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 729-735.

⁸⁶ Storb R, Deeg HJ, Pepe M et al. Graft-versus-host disease prevention by methotrexate combined with cyclosporine compared to methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Br J Haematol* 1989; 72: 567-572.

⁸⁷ Storb R, Deeg HJ, Pepe M et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989; 73: 1729-1734.

⁸⁸ Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60: 225-232.

⁸⁹ Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 756-762.

⁹⁰ Bornhauser M, Schuler U, Porksen G, et al. Mycophenolate mofetil and cyclosporine as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 499-509.

⁹¹ Basara N, Blau WI, Kiehl E, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute GVHD in HLA-mismatched bone marrow transplant patients. *Clin Transplant* 2000; 14: 121-126.

⁹² Bolwell BJ, Sobecks R, Pohlman B, et al. A prospective randomized trial comparing Cyclosporine + short course Methotrexate to Cyclosporine + Mycophenolate for GVHD prophylaxis in ablative allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 621-625.

⁹³ Byrne JL, Stainer C, Hyde H, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease and recurrent leukaemia in patients undergoing allogeneic haemopoietic stem cell transplantation from sibling donors with methotrexate and dose-monitored cyclosporin A prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 541-545

⁹⁴ Sullivan KM, Weiden PL, Storb R, Witherspoon RP, Fefer A, Fisher L, Buckner CD, Anasetti C, Apfelbaum FR, Badger C Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute an chronic leukemia. *Blood* 1989 Aug 15; 74(3):1180

⁹⁵ Elmaagacli AH, Peceny R, Steckel N, et al. Outcome of transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells with T-cell add-back compared with unmanipulated bone marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling

donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Blood* 2003; 101: 446-453.

⁹⁶ Storb R, Yu C, Wagner JL, et al. Stable mixed chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and after pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997; 8: 3048-3054.

⁹⁷ McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390-3400.

⁹⁸ Kobbe G, Schneider P, Aivado M, et al. Reliable engraftment, low toxicity, and durable remissions following allogeneic blood stem cell transplantation with minimal conditioning. *Exp Hematol* 2002; 30: 1346-1353.

⁹⁹ Ringden O, Labopin M, Bacigalupo A, et al. Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4655-4664.

¹⁰⁰ Heldal D, Brinch L, Tjonnfjord G, et al. Fewer relapses and increased chronic GVHD in patients transplanted with blood stem cells: a 5-year follow-up in a single centre study. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 257-264.

¹⁰¹ Jenke A, Renner U, Richte M, et al. Pharmacokinetics of intravenous mycophenolate mofetil after allogeneic blood stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2001; 15: 176-184.

¹⁰² Kuriata-Kordek M, Boratynska M, Falkiewicz K, et al. The influence of calcineurin inhibitors on mycophenolic acid pharmacokinetics. *Transplant Proc* 2003; 35: 2369-2371.

¹⁰³ Antin JH, Kim HT, Cutler C, et al. Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood* 2003; 102:1601-1605.

- ¹⁰⁴ Kode R, Fa K, Chowdhury S, et al. Basiliximab plus low-dose cyclosporine vs. OKT 3 for induction immunosuppression following renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 369-376.
- ¹⁰⁵ Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, et al. CSA/MMF/steroids versus CSA/AZA/steroids with and without basiliximab in cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 3199-3200.
- ¹⁰⁶ Chen HR, Ji SQ, Wang HX, et al. Humanized anti CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-vs-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletion. *Exp Hematol* 2003; 31: 1019-1025.
- ¹⁰⁷ Mookerjee B, Altomonte V, Vogelsang G. Salvage therapy for refractory chronic graft-versus-host disease with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 517-520.
- ¹⁰⁸ Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001; 97: 1196-1201.
- ¹⁰⁹ Busca A, Saroglia EM, Lanino E, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1067-1071.
- ¹¹⁰ Basara N, Blau WI, Kiehl E, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 4087-4089.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Mustafa Kondakci
Geburtsdatum/ -ort: 19.02.71 in Izmit (Türkei)
Nationalität: deutsch

Schulischer Werdegang

1977 - 1981 Grundschule in Remscheid
1981 - 1990 Gymnasium in Remscheid
1990 Abitur am Gymnasium in Remscheid

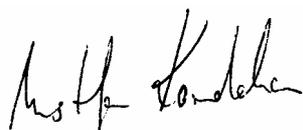
Studium

10/90 - 05/97 Studium der Humanmedizin
10/90 - 09/92 Vorklinischer Studienabschnitt an der HHU-Düsseldorf
10/92 - 05/97 Klinischer Studienabschnitt an der HHU-Düsseldorf
04/96 - 03/97 Praktisches Jahr am Ferdinand Sauerbruch Klinikum Wuppertal
08/92 Ärztliche Vorprüfung
08/93 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/69 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/97 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

03/98 – 09/99 Arzt im Praktikum im Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
Seit 09/99 Assistenzarzt in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Düsseldorf, den 08.05.2006



Einflussfaktoren auf die Therapieergebnisse nach Transplantation von Stammzellen HLA-identischer Geschwister

Mustafa Kondakci

Die allogene Stammzelltransplantation mit Zellen eines HLA-identischen Geschwisters stellt bezogen auf die therapiebedingten Komplikationen die günstigste Form der allogenen Stammzelltransplantationen dar. Trotzdem besteht auch hier eine relevante therapieassoziierte Komplikationsrate in Form der therapiebedingten Toxizität, der Immunsuppression und dem Auftreten von akuten sowie chronischen Abstoßungsreaktionen im Sinne einer graft versus host disease (GVHD). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Reevaluation der an unserer Klinik in den vergangenen 15 Jahren durchgeführten Geschwistertransplantationen durchgeführt. Mithilfe deskriptiver Methoden wurden den Therapieerfolg definierende Parameter wie das Gesamtüberleben, die Rezidivrate, die Inzidenz therapiebedingter Komplikationen wie der akuten und chronischen GVHD und die therapiebedingte Sterberate analysiert und mit der Literatur verglichen. Ferner analysierten wir den Einfluss einer Reihe von patientenspezifischen, krankheitsspezifischen, spenderspezifischen und therapiespezifischen Faktoren auf oben genannte Parameter. Der Remissionstatus der Grunderkrankung ist der maßgeblichste Einflussfaktor für das Gesamtüberleben und die Rezidivrate nach allogener HLA-identischer Stammzelltransplantation mit Zellen von Geschwisterspendern. Die Verwendung von peripheren Blutstammzellen gegenüber Knochenmark führt zu einer schnelleren Leukozytenerholung. Dagegen wirkt sich die Verwendung von Knochenmark günstiger auf die Inzidenz der chronischen GVHD aus. Ein relevanter Effekt der Stammzellquelle auf die Grunderkrankung in Form von Beeinflussung der Rezidivrate konnte nicht gezeigt werden. Das Geschlecht des Patienten zeigt in unserer Untersuchung eine maßgebliche Beeinflussung der Rezidivrate. Eine Kovarianz des Patientengeschlechtes mit in dieser Studie undokumentierten prognostisch wirksamen Faktoren wie beispielsweise zytogenetischen Aberrationen kann nicht ausgeschlossen werden. Der Einfluss der Diagnose auf das Gesamtüberleben zeigt eine Verschlechterung der Prognose in der Reihenfolge Chronische myeloische Leukämie (CML) — Akute myeloische Leukämie (AML) — Akute lymphatische Leukämie (ALL). Das umgekehrt gerichtete Verhalten der Inzidenz der chronischen GVHD ist vereinbar mit den bisherigen Erkenntnissen, dass die Transplantation bei der CML die günstigste und bei der ALL die ungünstigste immunologische Wirksamkeit zeigt. Ferner wirkt sich die Überlebenszeit maßgeblich auf die Inzidenz der zeitabhängigen chronischen GVHD (cGVHD) aus. Niedrige cGVHD-Inzidenzen können somit auch durch zu kurze Überlebenszeiten bei der ALL bedingt sein. Der Vergleich der beiden GVHD-Prophylaxen Cyclosporin A (CSA) + Methotrexat (MTX) und CSA + Mycophenolatmofetil (MMF) zeigt, dass das MMF dem MTX sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Verträglichkeit mindestens ebenbürtig ist. Die Zeit der hämatopoetischen Rekonstitution wird signifikant durch das geringere toxische MMF verkürzt, Inzidenzen von chronischer und akuter GVHD werden nicht negativ beeinflusst und es zeigen sich Tendenzen für eine geringere Rezidivrate und eine höheres Gesamtüberleben (bisher ohne Signifikanz). Diese günstigen Einflüsse könnten zukünftig mit Erreichen größerer Patientenzahlen und längerer Nachbeobachtungszeiten ein relevantes Signifikanzniveau erreichen.

