

Aus der
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Rainer Haas

Prognosefaktoren für den Therapieerfolg
der allogenen Stammzelltransplantation
bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Astrid Rosch
2015

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Guido Kobbe

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Anja Lorch

Meinen Eltern gewidmet

Zusammenfassung

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine maligne Neoplasie des Knochenmarks mit einer klonalen Vermehrung lymphatischer Vorläuferzellen. Für einen Teil der Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren besteht die Therapie in einer allogenen Stammzelltransplantation. Neben der Rezidivrate ist auch die therapieassoziierte Mortalität für die Sterblichkeit nach Transplantation verantwortlich. Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, Faktoren zu identifizieren, welche bereits im Vorfeld der Transplantation eine bessere Risikostratifizierung der Patienten ermöglichen.

Das Patientenkollektiv besteht aus 77 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, die von 1989 bis 2011 eine allogene Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben. Der Einfluss verschiedener patienten-, krankheits-, zeit-, spender-, therapie- und verlaufsabhängiger Faktoren auf Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität wurden univariat und multivariat analysiert.

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,5 Jahren (1 Tag \square 23,3 Jahre) lag die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten nach Transplantation bei 34 %. Die multivariate Analyse zeigte für folgende Faktoren ein längeres Gesamtüberleben: Alter bis zu 43 Jahre ($p = 0.006$), ein verwandter Spender ($p = 0.02$) sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei einem Transplantationszeitpunkt nach 2004 ($p = 0.005$). Die geschätzte Rezidivrate aller Patienten fünf Jahre nach Transplantation betrug 46 %. Eine niedrigere Rezidivrate bestand für T-ALL-Patienten gegenüber B-ALL-Patienten ($p = 0.016$). Die geschätzte therapieassoziierte Mortalität aller Patienten fünf Jahre nach Transplantation betrug 36 %. Eine niedrigere therapieassoziierte Mortalität wurde für Patienten in kompletter Remission ($p = 0.002$), mit einem voll HLA-kompatiblen Spender ($p = 0.027$), einen Transplantationszeitpunkt nach 2004 ($p = 0.024$) und für ein kurzes Intervall zwischen Erstdiagnose und Transplantation von bis zu 5 Monaten ($p = 0.006$) ermittelt.

Anhand des in Düsseldorf transplantierten Kollektivs von Patienten mit ALL kann in dieser Arbeit gezeigt werden, dass vor allem junge Patienten, welche rasch nach Diagnosestellung und in kompletter Remission transplantiert wurden, am stärksten von der allogenen Stammzelltransplantation profitieren. Die Ergebnisse ermöglichen eine bessere Risikostratifizierung im Vorfeld einer Transplantation, um entscheiden zu können, welche Patienten einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden sollten.

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie	mg	Milligramm
ATG	Antithymozytenglobulin	ml	Milliliter
B-ALL	B-Linien-ALL	µl	Mikroliter
bzw.	beziehungsweise	mm	Millimeter
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (immunphänotypische Unterscheidungsgruppen)	MMF	Mycophenolatmofetil
CMV	Cytomegalievirus	MRD	<i>Minimal Residual Disease</i> (minimale Resterkrankung)
CP	Cyclophosphamid	MTX	Methotrexat
CR	<i>Complete Remission</i> (Komplette Remission)	m²	Quadratmeter
CSA	Cyclosporin A	n	absolute Zahlen
dl	Deziliter	neg.	negativ
EBMT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>	NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
FAB	<i>French American British</i>	p	p-Wert
FLAMSA	Chemotherapie-Protokoll mit Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin	pos.	positiv
g	Gramm	RR	geschätztes relatives Risiko
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i> (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor)	sog.	sogenanntes
ggf.	gegebenenfalls	SZT	Stammzelltransplantation
GMALL	<i>German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia</i> (deutsche multi-zentrische Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen)	T-ALL	T-Linien-ALL
GvHD	<i>Graft versus Host Disease</i> (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)	t	Translokation
HLA	humanes Leukozyten-Antigen	TBI	<i>Total body irradiation</i> (Ganzkörperbestrahlung)
i.R.	im Rahmen	USA	<i>United States of America</i>
kg	Kilogramm	VP16	Etoposid
KG	Körpergewicht	%	Prozentangaben
KI	Konfidenzintervall		

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gesamtüberleben aller Patienten	28
Abb. 2: Rezidivrate aller Patienten	30
Abb. 3: Therapieassoziierte Mortalität aller Patienten	30
Abb. 4: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten.....	32
Abb. 5: Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben	33
Abb. 6: Einfluss des Alters auf die Rezidivrate	34
Abb. 7: Einfluss des Alters auf die therapieassoziierte Mortalität.....	34
Abb. 8: Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben	34
Abb. 9: Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate.....	35
Abb. 10: Einfluss des Remissionsstatus auf die therapieassoziierte Mortalität.....	35
Abb. 11: Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben	36
Abb. 12: Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate	36
Abb. 13: Einfluss des Remissionsstatus auf die therapieassoziierte Mortalität.....	36
Abb. 14: Einfluss der Risikogruppe auf das Gesamtüberleben	37
Abb. 15: Einfluss der Risikogruppe auf die Rezidivrate	38
Abb. 16: Einfluss der Risikogruppe auf die therapieassoziierte Mortalität.....	38
Abb. 17: Einfluss einer Imatinib-Therapie auf das Gesamtüberleben	38
Abb. 18: Einfluss der Risikogruppe auf das Gesamtüberleben	39
Abb. 19: Einfluss der Risikogruppe auf die Rezidivrate	40
Abb. 20: Einfluss der Risikogruppe auf die therapieassoziierte Mortalität.....	40
Abb. 21: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf das Gesamtüberleben	40
Abb. 22: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf die Rezidivrate.....	41
Abb. 23: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf die therapie- assoziierte Mortalität	41
Abb. 24: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf das Gesamtüberleben	43
Abb. 25: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf die Rezidivrate.....	44
Abb. 26: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf die therapie- assoziierte Mortalität	44
Abb. 27: Einfluss des Subtyps auf das Gesamtüberleben	44
Abb. 28: Einfluss des Subtyps auf die Rezidivrate	45
Abb. 29: Einfluss des Subtyps auf die therapieassoziierte Mortalität	45

Abb. 30 Einfluss des Subtyps auf das Gesamtüberleben bei kürzerem Beobachtungszeitraum	46
Abb. 31: Einfluss des <i>MRD</i> -Befundes auf die Rezidivrate	47
Abb. 32: Einfluss des Transplantationszeitpunktes auf das Gesamtüberleben.....	48
Abb. 33: Einfluss des Transplantations- zeitpunktes auf die Rezidivrate	48
Abb. 34: Einfluss des Transplantations- zeitpunktes auf die therapieassoziierte Mortalität	48
Abb. 35 Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben im Zeitraum 2004-2011	49
Abb. 36: Einfluss des Intervalls Erstdiagnose-Transplantation auf das Gesamtüberleben	50
Abb. 37: Einfluss des Intervalls Erstdiagnose-Transplantation auf die Rezidivrate.....	51
Abb. 38: Einfluss des Intervalls Erstdiagnose-Transplantation auf die therapieassoziierte Mortalität	51
Abb. 39: Einfluss der Ganzkörperbestrahlung auf das Gesamtüberleben	52
Abb. 40: Einfluss der Ganzkörper- bestrahlung auf die Rezidivrate	52
Abb. 41: Einfluss der Ganzkörper- bestrahlung auf die therapieassoziierte Mortalität ..	52
Abb. 42: Einfluss der FLAMSA-Konditionierung auf das Gesamtüberleben.....	53
Abb. 43: Einfluss der FLAMSA- Konditionierung auf die Rezidivrate	54
Abb. 44: Einfluss der FLAMSA- Konditionierung auf die therapie- assoziierte Mortalität	54
Abb. 45: Einfluss der FLAMSA-Konditionierung auf das Gesamtüberleben.....	56
Abb. 46: Einfluss der FLAMSA- Konditionierung auf die Rezidivrate	57
Abb. 47: Einfluss der FLAMSA- Konditionierung auf die therapie- assoziierte Mortalität	57
Abb. 48: Einfluss des <i>MRD</i> -Befundes auf das Gesamtüberleben.....	58
Abb. 49: Einfluss des <i>MRD</i> -Befundes auf die Rezidivrate	58
Abb. 50: Einfluss des <i>MRD</i> -Befundes auf die therapieassoziierte Mortalität	58
Abb. 51: Einfluss des <i>MRD</i> -Befundes auf das Gesamtüberleben.....	59
Abb. 52: Einfluss des <i>MRD</i> -Befundes auf die Rezidivrate	60
Abb. 53: Einfluss des <i>MRD</i> -Befundes auf die therapieassoziierte Mortalität	60
Abb. 54: Einfluss des Chimärismusbefundes auf das Gesamtüberleben	61
Abb. 55: Einfluss des Chimärismus- befundes auf die Rezidivrate.....	61
Abb. 56: Einfluss des Chimärismus- befundes auf die therapieassoziierte Mortalität....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Immunologische Subtypen der ALL (1)	1
Tabelle 2: Risikostratifizierung der <i>GMALL</i>	5
Tabelle 3: Klinische Stadieneinteilung der akuten <i>GvHD</i> nach Glucksberg(14)	9
Tabelle 4: Klassifikation der chronischen <i>GvHD</i> nach Shulman (15)	10
Tabelle 5: Patientencharakteristika	16
Tabelle 6: weitere Patientencharakteristika	17
Tabelle 7: Spender- und Transplantatcharakteristika	19
Tabelle 8: Therapiecharakteristika	21
Tabelle 9: <i>GvHD</i> -Prophylaxe	22
Tabelle 10: Verlauf nach Transplantation	23
Tabelle 11: <i>MRD</i> - und Chimärismusbefunde	25
Tabelle 12: Immunstatus nach Transplantation	26
Tabelle 13: Vergleich der Charakteristika der zwei Gruppen des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex	42
Tabelle 14: Vergleich der Charakteristika zwischen Patienten mit und ohne FLAMSA-Konditionierung	55
Tabelle 15: Sonstige Variablen der univariaten Analyse	62
Tabelle 16: Multivariatanalyse □ Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	64
Tabelle 17: Multivariatanalyse □ Einflussfaktor auf die Rezidivrate	64
Tabelle 18: Multivariatanalyse □ Einflussfaktoren auf die therapieassoziierte Mortalität	65
Tabelle 19: Vergleich der Therapieergebnisse	66

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Akute lymphatische Leukämie	1
1.1.1	Definition und Klassifikation	1
1.1.2	Ätiologie	2
1.1.3	Epidemiologie	2
1.1.4	Klinik und Diagnostik	2
1.1.5	Therapie	3
1.2	Allogene Stammzelltransplantation	4
1.2.1	Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation	4
1.2.2	Grundlagen der allogenen Stammzelltransplantation	5
1.2.3	Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation	6
1.2.3.1	Therapieassoziierte Toxizität	6
1.2.3.2	Infektionen	7
1.2.3.3	<i>Graft versus Host Disease</i>	8
1.2.3.4	Rezidiv	10
1.2.4	Überwachung des Therapieerfolges nach allogener Stammzelltransplantation	10
1.2.4.1	<i>MRD</i>	10
1.2.4.2	Chimärismus	11
1.2.5	Prognosefaktoren für den Therapieerfolg der allogenen Stammzelltransplantation	12
1.2.6	Ergebnisse nach allogener Stammzelltransplantation	13
2	Ziele der Arbeit	14
3	Patienten und Methoden	15
3.1	Patientencharakteristika	15
3.2	Spender- und Transplantatcharakteristika	17
3.3	Therapiecharakteristika	20
3.4	Verlauf nach Transplantation	22
3.5	Datenerhebung und statistische Analyse	26

4	Ergebnisse	28
4.1	Deskription der Zielgrößen	28
4.1.1	Gesamtüberleben.....	28
4.1.2	Rezidivrate.....	29
4.1.3	Therapieassoziierte Mortalität	30
4.1.4	Krankheitsfreies Überleben	31
4.2	Ergebnisse der univariaten Analyse.....	32
-	Mögliche Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität.....	32
4.2.1	Faktoren, welche zum Zeitpunkt der Transplantation bekannt sind	32
4.2.1.1	Patientencharakteristika	32
4.2.1.1.1	Patientenalter	32
4.2.1.1.2	Remissionsstatus bei Transplantation: 1. Remission.....	34
4.2.1.1.3	Remissionsstatus bei Transplantation: Komplette Remission.....	35
4.2.1.1.4	Risikogruppe: Philadelphia-pos. ALL	37
4.2.1.1.5	Risikogruppe: Rezidiv als SZT-Indikation	38
4.2.1.1.6	SZT-spezifischer Komorbiditätsindex	40
4.2.1.1.7	Subtyp der ALL	44
4.2.1.1.8	<i>MRD</i> -Befund vor Transplantation	46
4.2.1.2	Zeitliche Variablen.....	47
4.2.1.2.1	Jahr der Transplantation.....	47
4.2.1.2.2	Intervall Erstdiagnose bis Transplantation	49
4.2.1.3	Therapiecharakteristika	51
4.2.1.3.1	Ganzkörperbestrahlung	51
4.2.1.3.2	FLAMSA-Konditionierung.....	53
4.2.2	Verlauf nach Transplantation	57
4.2.2.1	<i>MRD</i> -Befund an Tag 28	57
4.2.2.2	<i>MRD</i> -Befund an Tag 100	59
4.2.2.3	Chimärismus an Tag 28	60
4.2.3	Sonstige Variablen	62

4.3	Ergebnisse der Multivariatanalyse	63
4.3.1	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	63
4.3.2	Einflussfaktoren auf die Rezidivrate	64
4.3.3	Einflussfaktoren auf die therapieassoziierte Mortalität	64
5	Diskussion	66
5.1	Diskussion der Therapieergebnisse	66
5.2	Diskussion univariate Analyse	67
5.2.1	Patientencharakteristika	67
5.2.2	Therapiecharakteristika	70
5.2.3	Verlauf nach Transplantation	72
5.3	Diskussion multivariate Analyse	73
5.3.1	Patientencharakteristika	74
5.3.2	Zeitliche Variablen	75
5.3.3	Spender □ und Transplantatcharakteristika	77
6	Schlussfolgerungen	79
7	Literaturverzeichnis	80
8	Danksagung	1

1 Einleitung

1.1 Akute lymphatische Leukämie

1.1.1 Definition und Klassifikation

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine maligne Erkrankung des Knochenmarks bei der es zu einer klonalen Proliferation lymphatischer Vorläuferzellen kommt. Es kommt zu einem Differenzierungsarrest auf einer Stufe des normalen Reifungsprozesses. Die normale Hämatopoese wird durch die unkontrolliert proliferierenden Blasten verdrängt, diese werden in unterschiedlichem Ausmaß ins Blut ausgeschwemmt und können weitere extramedulläre Organe infiltrieren.

Aufgrund der Verdrängung der gesunden Hämatopoese und dem dadurch resultierenden Immundefekt ist die ALL eine lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt.

Die Klassifizierung der Leukämie richtet sich primär nach der Linienzugehörigkeit der Blasten, welche durch die Immunphänotypisierung ermittelt wird. Bei der Immunphänotypisierung werden die Antigene auf der Oberfläche und im Zytoplasma der Blasten bestimmt. Durch die Immunphänotypisierung lässt sich der maligne Klon der B- oder T-Zellreihe sowie einem Reifungsgrad zuordnen. Tabelle 1 zeigt die immunologischen Subtypen der ALL (1).

Die *FAB*-Klassifikation teilt die ALL nach zytomorphologischen Kriterien in einen L1-, L2- und L3-Typ ein. Nur der L3-Subtyp hat heute noch klinische Relevanz, er entspricht der reifen B-ALL (2).

Tabelle 1: Immunologische Subtypen der ALL (1)

Subtyp der ALL:	Häufigkeit in Prozent
B-ALL	76
pro-B-ALL	11
<i>common</i> ALL	49
prä-B-ALL	12
reife B-ALL	4
T-ALL	24
<i>early</i> T-ALL	6
thymische T-ALL	12
reife T-ALL	6

ALL: Akute lymphatische Leukämie; B-ALL: B-Linien-ALL; T-ALL: T-Linien-ALL.

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der ALL bleibt in den meisten Fällen unklar. Die Inzidenz der ALL steigt bei Strahlenexposition und durch myelotoxische Chemikalien wie Benzol. Die ALL kann zudem als Sekundärneoplasie auftreten (3). Außerdem haben Patienten mit angeborenen Erkrankungen wie Ataxia teleangectatica und Trisomie 21 ein erhöhtes Risiko an ALL zu erkranken.

1.1.3 Epidemiologie

Die Erkrankung hat eine Inzidenz von 1,4 Fällen je 100.000 Einwohner. Dabei treten zwei Häufigkeitsgipfel auf.

Der erste Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren, danach sinkt die Inzidenz kontinuierlich und beginnt ab einem Alter von 35 Jahren wieder zu steigen. Der zweite Häufigkeitsgipfel liegt dann im Alter über 80 Jahre (4). Die ALL macht 80 % der akuten Leukämien im Kindesalter und 20 % der akuten Leukämien im Erwachsenenalter aus.

1.1.4 Klinik und Diagnostik

Die Patienten präsentieren sich mit plötzlich auftretenden und oft rasch progredienten Symptomen der verdrängten Hämatopoese. Aufgrund der Thrombozytopenie kommt es zu Blutungszeichen wie Petechien, Zahnfleisch- und Nasenbluten. Müdigkeit, Abgeschlagenheit und eine Minderung der Leistungsfähigkeit entstehen durch die Anämie. Außerdem kommt es zu gehäuften Infekten durch die Granulozytopenie. Lymphknotenschwellung und Hepatosplenomegalie sind häufig. Zudem können Symptome durch einen extramedullären Organbefall auftreten.

Anamnese, körperliche Untersuchung und das Differentialblutbild können Hinweise auf das Vorliegen einer ALL geben. Im Rahmen der Diagnostik liegt das Hauptaugenmerk jedoch auf der Knochenmarkspunktion zur Gewinnung von genügend Material für Zytologie, Zytochemie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik, Molekulargenetik und die molekulare Charakterisierung von Markern zur Bestimmung der minimalen Resterkrankung (*Minimal Residual Disease* = MRD).

MRD-Verlaufskontrollen können durchgeführt werden, wenn bei der Diagnose ausreichend Material gewonnen wird, um das charakteristische Immunglobulin- oder T-Zellrezeptor-*Rearrangement* der malignen Population zu bestimmen.

In einigen Fällen gelingt die Aspiration von Knochenmark aufgrund eines klebrigen Markes, sog. *packed marrow* nicht, sodass die Knochenmarkhistologie zur Diagnose herangezogen werden muss.

Eine HLA-Typisierung des Patienten und seiner Familie sollte ebenfalls früh nach Diagnosestellung durchgeführt werden.

1.1.5 Therapie

Die Historie der ALL-Therapie beginnt mit Sydney Farber aus Boston, der Aminopterin, einen Folsäureantagonisten, bei Kindern mit akuter Leukämie einsetzte und passagere Remissionen induzierte (5).

In den 60er und 70er Jahren ging von der Therapie der ALL bei Kindern eine neue Ära intensiver Therapieprotokolle aus, die im Verlauf von wenigen Jahren eindrucksvolle Heilungsraten erreichten.

Im Rahmen der Studiengruppe Berlin Frankfurt Münster (BFM) zur Behandlung von Kindern mit ALL werden die erkrankten Kinder seit den 70er Jahren nach einem einheitlichen Studienprotokoll therapiert.

Im Jahr 1981 wurde die deutsche multizentrische Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen (*German Multicenter Study Group on Adult ALL = GMALL*) unter der Leitung von Prof. Dr. Hölzer gegründet. Die innerhalb dieser Studiengruppe durchgeführte Therapie der ALL orientiert sich sehr stark an pädiatrischen Protokollen und besteht aus intensiven Chemotherapieblöcken, im Einzelnen sind das Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Wechselnde Kombinationen von Zytostatika werden eingesetzt. Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer kompletten Remission der Erkrankung.

Eine komplette Remission der Leukämie ist definiert als das Vorliegen von weniger als 5 % Blasten im Knochenmark, das Fehlen von Blasten im Blut und keinem extramedullären Befall.

Die Fortführung der Therapie nach Erreichen einer kompletten Remission wird aktuell empfohlen, da ein frühes Einstellen der Therapie mit einer erhöhten Rezidivrate verbunden ist. Als Rezidiv gilt ein Wiederauftreten maligner Zellen nachdem zuvor eine Remission erzielt worden war.

In den aktuellen Therapiestudien werden alle Formen der ALL abgedeckt. Die reife

B-ALL wird separat im Rahmen der Therapiestudie für die reife B-ALL und hochmaligne B-Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen mit kurzen, intensiven Chemotherapiezyklen behandelt.

1.2 Allogene Stammzelltransplantation

1.2.1 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation

Tabelle 2 zeigt die aktuelle Risikostratifizierung der *GMALL*, deren Hauptziel es ist, Patienten zu identifizieren, die aufgrund ihrer ungünstigen Prognose einer Stammzelltransplantation zugeführt werden sollten. Dies erfolgt in der Annahme, dass sich durch eine derartige Intensivierung der Therapie die Prognose in dieser Patientengruppe verbessern lässt.

Die Philadelphia-positive ALL (Philadelphia-pos. ALL) entspricht der Höchst-Risikogruppe. Sie ist charakterisiert durch das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms, das durch eine reziproke Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 entsteht. Hierdurch kommt es zu einem Fusionsgen der *breakpoint-cluster-region* (*bcr*) und dem Gen der Abelson-Tyrosinkinase (*abl*). Das entstehende Protein führt zu einer autonom erhöhten Steigerung der Proliferation, einer reduzierten Apoptosefähigkeit und einer gesteigerten Migrationsbereitschaft der betroffenen Zelle. Diese erhöhte Proteinaktivität, die auch bei der chronischen myeloischen Leukämie vorkommt, kann durch Tyrosinkinaseinhibitoren gehemmt werden. Im Rahmen der *GMALL*-Studien wurde hierzu die Substanz Imatinib eingesetzt.

In der aktuellen Empfehlung der Studiengruppe sollen Hoch- und Höchst-Risikopatienten in erster Remission eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Patienten mit Standardrisiko sollten nur im Falle eines Rezidivs oder bei molekularem Therapieversagen (nach Woche 16 bzw. nach einem Jahr) einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden.

Tabelle 2: Risikostratifizierung der GMALL

I. Standardrisiko	B-Vorläufer-ALL
	-CR an Tag 26 (nach Induktion I) <u>und</u>
	-Leukozyten < 30.000/ μ l
	-keine pro-B-bzw. t(4;11)/ ALL1-AF4 pos. ALL
	-keine Philadelphia-pos. ALL
II. Hochrisiko	B-Vorläufer-ALL
	-CR erst an Tag 46 (nach Induktion II) <u>oder</u>
	-Leukozyten > 30.000/ μ l <u>oder</u>
	-pro-B- bzw. t(4;11)/ALL1-AF4 pos. ALL
	-keine Philadelphia-pos. ALL
	early T-ALL oder reife T-ALL
III. Höchstrisiko	Philadelphia-pos. ALL

ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: *Complete Remission* (Komplette Remission), μ l: Mikroliter; pos.: positiv; t: Translokation.

1.2.2 Grundlagen der allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine sehr belastende Therapie dar. Aufgrund der hohen therapieassoziierten Mortalität, den schweren Nebenwirkungen und den auch langfristigen Folgen muss die Entscheidung zu einer solchen Therapie sorgsam abgewogen werden.

Im Falle einer myeloablativen Therapie wird zunächst das Knochenmark des Empfängers durch die Konditionierung zerstört, diese beinhaltet eine intensive Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung. Im aktuellen GMALL-Protokoll wird die Konditionierung mit 60 mg/kg Körpergewicht des Patienten Etoposid und 12 Gray Ganzkörperbestrahlung, fraktioniert in 6 Einzeldosen von je 2 Gray, bei einer allogenen Stammzelltransplantation von einem HLA-identischen Familienspender empfohlen. Durch die Konditionierung wird einerseits die Leukämiezellzahl minimiert, andererseits bewirkt sie eine Immunsuppression, die das Anwachsen der Stammzellen ermöglicht.

Nach der Konditionierung erhält der Patient eine Infusion mit Stammzellen des Familien- oder Fremdspenders. Die übertragenen Stammzellen übernehmen nach ihrem Anwachsen die Hämatopoese. Um die Aplasiephase zu verkürzen, kann *G-CSF* (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor* = Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) gegeben werden, ein Wachstumsfaktor der Hämatopoese. Das wichtigste Kriterium bei der Spenderauswahl ist die Übereinstimmung der humanen Leukozyten-Antigene (HLA) zwischen Spender und Empfänger (HLA-Kompatibilität), da

Differenzen im HLA-System das Risiko für *GvHD* und Transplantatabstoßung erhöhen (6). Falls mehrere Spender zur Verfügung stehen, sind des Weiteren folgende Auswahlkriterien zu berücksichtigen: 1. Geschlecht: Wenn möglich, sollte kein weiblicher Spender für einen männlichen Patienten genutzt werden, 2. Alter: Jüngere Spender sollten bevorzugt werden, 3. CMV-Status: Ein CMV-negativer Patient sollte ein CMV-negatives Transplantat erhalten, 4. ABO-Blutgruppe: Blutgruppenidentische Spender sollten bevorzugt werden (7).

Wenn kein kompatibler Familienspender gefunden wurde, wird eine Fremdspendersuche eingeleitet.

Als Stammzellquelle dienen zunehmend durch *G-CSF* ins periphere Blut mobilisierte Stammzellen eines zuvor identifizierten Spenders. Diese Methode hat die Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark in den letzten Jahren zunehmend ersetzt. Die hämatopoetischen Stammzellen sind charakterisiert durch das CD34-Antigen. Für eine erfolgreiche Transplantation wird eine Zellzahl CD34⁺- Zellen von 5×10^6 pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten im Transplantat angestrebt (8).

Der Effekt der allogenen Stammzelltransplantation beruht zum einen auf der Zerstörung der malignen Zellen durch die Konditionierung, zum anderen auf dem immunologischen *Graft versus Leukemia*-Effekt (Transplantat gegen Leukämie-Effekt) (9). Diese immunologische Reaktion von Spenderzellen ist gegen die möglicherweise verbliebenen malignen Zellen gerichtet. Gleichzeitig kann es aber umgekehrt auch zu einem Angriff der Spenderleukozyten auf die Organsysteme des Empfängers kommen (siehe 1.2.3.3).

1.2.3 Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation

1.2.3.1 Therapieassoziierte Toxizität

Die hochdosierte Chemotherapie und die Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung können toxische Reaktionen an allen Organen des Körpers bewirken. Der Einfluss der Therapie vor allem auf die Gewebe mit hohem Zellumsatz führt neben der Knochenmarksaplasie häufig zu Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen und Schleimhautschäden.

Zum anderen gibt es seltenere Auswirkungen, die aber einen großen Einfluss auf Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation haben. Unter anderem spielen dabei die folgenden Komplikationen eine wichtige Rolle.

Eine besonders schwerwiegende Komplikation ist die Venenverschußkrankheit der Leber, bei der es vermutlich durch toxische Endothelschädigung zu einer Verlegung kleiner Lebervenen kommt. Die Diagnose der Venenverschußkrankheit der Leber basiert auf dem Vorhandensein einer Hyperbilirubinämie > 2 mg/dl sowie zwei der drei Kriterien Aszites, Hepatomegalie und Gewichtszunahme über 5 % des Ausgangsgewichts (10).

Eine hämorrhagische Zystitis, welche besonders beim Einsatz von Cyclophosphamid im Rahmen der Konditionierung auftreten kann oder in Folge einer BK-Virus-Infektion auftritt, wird vermutet bei Hämaturie in Abwesenheit einer bakteriellen Zystitis oder einer generellen hämorrhagischen Diathese.

Ein weiteres Organ, das durch die Toxizität geschädigt werden kann, ist die Lunge. So kann es unter anderem zu einer diffusen alveolären Lungenblutung kommen.

Das Ausmaß der Organtoxizitäten wird nach der Bearman-Klassifikation in 4 Schweregrade unterteilt (11).

Späte Manifestationen der Toxizität sind Kataraktbildung, avaskuläre Knochennekrosen, Infertilität und hormonelle Störungen.

Außerdem kann es zu sekundär malignen Erkrankungen nach allogener Stammzelltransplantation kommen. Hierbei zu nennen sind neben lymphoproliferativen Erkrankungen auch solide Tumoren.

Curtis et al. untersuchten über 19.000 Patienten, die eine allogene Knochenmarkstransplantation erhalten hatten. Davon erhielten 75 % die Transplantation aufgrund einer Leukämie. Bei einer kumulativen Inzidenz solider Tumoren 15 Jahre nach Transplantation von 6,7 % war das Risiko für die Entwicklung solider Tumoren um den Faktor 8,3 höher als in der Normalbevölkerung (12).

1.2.3.2 Infektionen

Durch die protrahierte zelluläre und humorale Immundefizienz nach allogener Stammzelltransplantation besteht ein großes Risiko für Infektionen.

Man unterscheidet drei Zeitphasen, in denen jeweils unterschiedliche Erreger typischerweise als Verursacher der Infektion in Betracht gezogen werden können (13).

Als erstes befindet sich der Patient in einer durch die Konditionierung ausgelösten Neutropenie. Durch die Neutropenie ist Fieber oft das einzige Infektionszeichen. Der Fokus der Infektion kann oft nicht gefunden werden. Auch wenn die häufigsten Erreger grampositive Bakterien wie koagulase-negative Staphylokokken sind, werden vor allem

die häufig aus dem eigenen Körper stammenden gramnegativen Bakterien gefürchtet. Außerdem können Infektionen durch Pilze wie *Candida* und *Aspergillus* ausgelöst werden. Disseminierte Infektionen mit dem Herpes-Simplex-Virus sind durch die antivirale Prophylaxe mit Aciclovir selten geworden. Respiratorische Viren wie das *Respiratory Syncytial Virus*, Rhinoviren, Parainfluenzaviren, Influenzaviren und Adenoviren spielen in dieser Phase ebenfalls eine wichtige Rolle.

Die zweite Phase beginnt mit der hämatologischen Rekonstitution und endet etwa 100 Tage nach der Transplantation. Im Rahmen der hämatologischen Rekonstitution kommt es zu einer Normalisierung des Blutbildes, es besteht aber in dieser Zeit weiterhin ein quantitativer und qualitativer T- und B-Zell-Defekt. Hierdurch werden die Infektionen in der Regel durch Viren (Cytomegalievirus, Humanes Herpesvirus Typ 6, *Respiratory Syncytial Virus*, Adenovirus, Varizella-Zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus) ausgelöst. Um das Risiko einer Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) abzuschätzen, wird vor der Transplantation der CMV-Status von Patient und Spender bestimmt. CMV-positive Patienten und CMV-negative Patienten, die Stammzellen eines CMV-positiven Spenders erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Grampositive Bakterien sind weiterhin die häufigsten Verursacher einer bakteriellen Infektion. Der Fokus der Infektion wird in dieser Phase häufiger gefunden, da die vorhandenen Abwehrzellen Infiltrate ausbilden können. Eine wichtige Rolle spielen vor allem Katheterinfektionen und Pneumonien.

In der dritten Phase, die 100 Tage nach der Transplantation beginnt, haben vor allem Patienten mit chronischer *GvHD* weiterhin eine erhöhte Infektionsgefahr. Durch eine eingeschränkte lokale Infektabwehr (erniedrigte Konzentration von sekretorischem IgA, Schleimhautschädigung i.R. der chronischen *GvHD*) kommt es vor allem zu respiratorischen Infekten. Zum Teil bedingt durch eine funktionelle Asplenie werden zu wenig opsonierende Antikörper gebildet, daher werden die Infekte typischerweise durch bekapselte Bakterien wie Pneumokokken und *Hämophilus influenzae* ausgelöst. Außerdem kann es zu Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus kommen. Eine weitere Gefahr stellt die interstitielle Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii* dar.

1.2.3.3 Graft versus Host Disease

Die Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*Graft versus Host Disease* = *GvHD*) ist eine der Hauptursachen für die transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität nach Rekonstitution des Blutbildes. Bei der *GvHD* erkennen immunkompetente T-

Lymphozyten des Spenders Empfängerantigene als fremd und reagieren gegen die Zellen und Gewebe, die diese exprimieren.

Um das Ausmaß der *GvHD* nach Transplantation zu begrenzen, wird eine pharmakologische Immunsuppression zur Prophylaxe gegeben. Im aktuellen *GMALL*-Protokoll wird die Gabe von Cyclosporin A und Methotrexat zur *GvHD*-Prophylaxe empfohlen. Im Gegensatz zur Immunsuppression nach der Transplantation solider Organe ist die Immunsuppression nach allogener Stammzelltransplantation jedoch zeitlich limitiert.

Die akute *GvHD* ist durch ihr Auftreten innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation definiert und betrifft vor allem Haut, Leber und Darm. Sie wird anhand der etablierten Kriterien von Glucksberg eingeteilt (14)(Tabelle 3).

Tabelle 3: Klinische Stadieneinteilung der akuten *GvHD* nach Glucksberg(14)

Stadium	Haut	Leber	Darm
I	Makulopapulöses Exanthem (< 25 % der Körperoberfläche)	Bilirubin 2-2.9 mg/dl	Diarrhoe > 500 ml/Tag
II	Makulopapulöses Exanthem (25-50 % der Körperoberfläche)	Bilirubin 3-5.9 mg/dl	Diarrhoe > 1000 ml/Tag
III	Erythrodermie	Bilirubin 6-14.9 mg/dl	Diarrhoe > 1500 ml/Tag
IV	Erythrodermie mit Blasenbildung und Desquamation	Bilirubin >15 mg/dl	Diarrhoe > 2000 ml/Tag

dl: Deziliter; *GvHD*: *Graft versus Host Disease* (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion); mg: Milligramm; ml: Milliliter, %: Prozentangaben.

Die chronische *GvHD* entwickelt sich meist später ab 100 Tage nach der Transplantation. Sie wird gemäß den Kriterien von Shulman klassifiziert (15)(Tabelle 4).

Tabelle 4: Klassifikation der chronischen GvHD nach Shulman (15)

Limitierte chronische GvHD
1. Lokalisierter Hautbefall und/oder 2. Leberdysfunktion durch chronische GvHD
Ausgedehnte chronische GvHD
1. Generalisierter Hautbefall; oder 2. Lokalisierter Hautbefall und/oder Leberdysfunktion durch chronische GvHD, und zusätzlich:
a. Leberhistologie mit chronisch-aggressiver Hepatitis oder Brücken bildenden Nekrosen oder Zirrhose; oder
b. Augenbeteiligung (Schirmer-Test mit weniger als 5 mm Befeuchtung); oder
c. Beteiligung der kleinen Speicheldrüsen oder der Mundschleimhaut gesichert durch Lippenbiopsie; oder
d. Beteiligung eines anderen Zielorgans

GvHD: Graft versus Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion); mm: Millimeter.

1.2.3.4 Rezidiv

Das Rezidiv der ALL nach allogener Stammzelltransplantation ist aufgrund seiner schlechten Prognose gefürchtet. In den vorliegenden Studien tritt es mit einer Häufigkeit von 35% bis 59% auf (16,17).

Spyridonidis et al. analysierten die Daten von 465 ALL-Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation ein Rezidiv erlitten. Zur Therapie des Rezidivs erhielten sie entweder nur supportive Maßnahmen (13 %), eine zytoreduktive Therapie (43 %), Donorlymphozyteninfusionen mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie (23 %) oder eine zweite allogene Stammzelltransplantation (20 %). Zwar erreichten 37 % der Patienten eine neue Remission, das mediane Überleben nach dem Rezidiv betrug jedoch nur 5,5 Monate und die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate 8 %.

Diese Daten zeigen den großen Bedarf nach neuen Methoden, Rezidive nach allogener Stammzelltransplantation zu verhindern oder diese effektiver zu therapieren (18).

1.2.4 Überwachung des Therapieerfolges nach allogener Stammzelltransplantation

1.2.4.1 MRD

Als *MRD* bezeichnet man einen geringen Anteil von Leukämiezellen im Knochenmark, der nicht mehr mithilfe des Mikroskops, sondern nur noch mithilfe des Durchflusszytometers oder molekularbiologisch nachgewiesen werden kann.

Die Sensitivität der molekularbiologischen Methoden liegt bei 10^{-4} , das heißt, es gelingt der Nachweis von einer Leukämiezelle in 10.000 normalen Zellen. Dadurch können bei

einigen Patienten, die sich nach zytomorphologischen Kriterien in kompletter Remission befinden, Leukämiezellen in geringer Konzentration nachgewiesen werden. Die individuell identifizierten molekularen Marker dienen im Verlauf zur Kontrolle des Therapieansprechens.

Mit verschiedenen Techniken wird ein klonspezifischer Marker überwacht. Bei der Polymerasekettenreaktion werden entweder klonspezifische *Gen-Rearrangements* der Immunglobuline bei B-ALL und der T-Zell-Rezeptoren bei T-ALL oder leukämie-spezifische Fusionstranskripte amplifiziert. In der Immunphänotypisierung können die Leukämiezellen durch eine individuelle leukämietypische Kombination von Oberflächenmolekülen von normalen Lymphozyten unterschieden werden (19). Die *MRD*-Analyse nach allogener Stammzelltransplantation ist eine sensitive Methode, ein drohendes Rezidiv zu erkennen (20).

1.2.4.2 Chimärismus

Um zu identifizieren, ob die Hämatopoese nach der Transplantation von Spender oder Empfänger stammt, kann die Chimärismusanalyse eingesetzt werden. Chimäre ist ein Begriff aus der griechischen Mythologie und bezeichnet ein Mischwesen mit drei Köpfen, dem eines Löwen, einer Ziege und einer Schlange. Im Bereich der Transplantation wurde der Begriff erstmals 1956 verwendet (21).

Nach der allogenen Stammzelltransplantation herrscht zeitweise eine Koexistenz von hämatopoetischen Zellen des Spenders und des Empfängers (Donorchimärismus unter 100 %), diesen Zustand bezeichnet man als gemischten Chimärismus. Der Anteil der Empfängerzellen kann dabei zu- oder abnehmen, dabei spricht man von einem zu-oder abnehmenden gemischten Chimärismus.

Bei einer erfolgreichen allogenen Stammzelltransplantation wird dieser Zustand abgelöst vom kompletten Chimärismus, in diesem Falle stammen alle hämatopoetischen Zellen vom Spender (Donorchimärismus von 100 %).

Um die Spender-und Empfängerzellen voneinander zu differenzieren, müssen minimale genetische Unterschiede zwischen ihnen gefunden werden. Dazu werden *Short tandem repeats* analysiert, repetitive Gensequenzen an definierten Orten, die sich bei Spender und Empfänger unterscheiden. Diese Sequenzen lassen sich mit der Polymerasekettenreaktion vermehren und der Anteil der Spender-und Empfängerzellen kann ermittelt werden (22). Neben der Dokumentation des *Engraftments* dient die Chimärismusanalyse der Detektion von wiederkehrenden Leukämiezellen.

1.2.5 Prognosefaktoren für den Therapieerfolg der allogenen Stammzelltransplantation

Die Kenntnis um Prognosefaktoren für den Therapieerfolg der allogenen Stammzelltransplantation dient der Indikationsstellung und der Abschätzung des Risikos, welches mit einer solchen Therapie verbunden ist.

Das Alter des Patienten ist ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation. Dies erkennt man sowohl in dem großen Prognoseunterschied zwischen Kindern und Erwachsenen als auch innerhalb der Gruppe der erwachsenen ALL-Patienten.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der ALL-Patienten liegt das Gesamtüberleben von Kindern bei etwa 80 % nach 5 Jahren und bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren nur bei etwa 35 % (23). Dieser Überlebensvorteil von Kindern gilt auch für die Therapieergebnisse nach allogener Stammzelltransplantation. Das Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie liegt zwischen 65 und 73 % (24,25).

Der Grad der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger spielt ebenfalls eine wichtige Rolle für das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation (26).

Besonders wichtig ist die Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen A, B, C und DRB1 (27).

Zudem ist der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation ein wichtiger Prognosefaktor für deren Erfolg (16). Das Vorliegen einer kompletten Remission zum Zeitpunkt der Transplantation ist dabei vorteilhaft.

Unabhängig von der hämatologischen Grunderkrankung spielen auch Begleiterkrankungen eine Rolle für die Prognose der Patienten.

Der SZT-spezifische Komorbiditätsindex (*Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*) wurde 2005 von Sorror et al. zur Risikobewertung vor allogener Stammzelltransplantation entwickelt (28).

Dieser prädiktive *Score* vergibt Punkte für die Begleiterkrankungen der Patienten. Begleiterkrankungen erhöhen vor allem die therapieassoziierte Mortalität. Betrachtet

werden 17 Begleiterkrankungen, die in der Bewertung umso mehr Punkte erhalten, je mehr sie die therapieassoziierte Mortalität erhöhen.

Ursprünglich wurde der SZT-spezifische Komorbiditätsindex an Patienten mit verschiedenen hämatologischen Erkrankungen untersucht, die alle eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten. Zehn Prozent dieser Patienten hatten eine akute lymphatische Leukämie.

Eine Darstellung weiterer Prognosefaktoren für das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation ist Gegenstand dieser Arbeit und wird im Diskussionsteil weiter ausgeführt.

1.2.6 Ergebnisse nach allogener Stammzelltransplantation

Nach den Daten des *EBMT*-Registers beträgt das Gesamtüberleben 5 Jahre nach allogener Stammzelltransplantation für ALL-Patienten in erster Remission 49 % nach Familienspende sowie 45 % nach Fremdspende.

In zweiter Remission beträgt das Gesamtüberleben nur noch 29 % nach Familienspende bzw. 28 % nach Fremdspende.

Bei Patienten in noch weiter fortgeschrittenen Stadien beträgt das Gesamtüberleben lediglich 15 % nach Familienspende und 11 % nach Fremdspende (29).

2 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie zu ermitteln.

Die vorliegende Arbeit stützt sich dabei auf eine unizentrische, retrospektive Analyse von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, die zwischen dem 22.02.1989 und dem 03.03.2011 eine allogene Stammzelltransplantation in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben. Bei dieser Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, welche erstmalig transplantiert wurden.

Die Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf gehört zu den sogenannten *Top-Recruitern* in der deutschen ALL-Studiengruppe und repräsentiert damit eine der Kliniken mit den höchsten ALL-Fallzahlen in Deutschland.

Das Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation wird maßgeblich von der Rezidivrate und der therapieassoziierten Mortalität bestimmt, daher wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf diese drei Zielgrößen ermittelt.

Untersuchte Faktoren bezogen sich auf Merkmale des Patienten, der Krankheit, des Spenders, der Therapie und des Verlaufs nach allogener Stammzelltransplantation.

Durch die Identifikation signifikanter Einflussfaktoren sollen in Zukunft die Risiken der allogenen Stammzelltransplantation besser abgewogen werden können und Faktoren ermittelt werden, durch die sich die Prognose dieser Patienten in den letzten Jahren verbessert hat.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientencharakteristika

Die für diese Analyse untersuchten Patienten wurden aufgrund einer akuten lymphatischen Leukämie an der Universitätsklinik Düsseldorf, in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt. Das hier untersuchte Kollektiv bestand aus 77 Patienten.

Zum Zeitpunkt der Transplantation lag das mediane Patientenalter bei 32,4 Jahren (17-64 Jahre). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation im Mittel 35 Jahre. Pädiatrische Patienten wurden nicht berücksichtigt (Tabelle 5).

Das mediane Patientenalter bei Patienten mit Philadelphia-pos. ALL lag bei 40,4 Jahren (30-64 Jahre), während das mediane Patientenalter der restlichen Patienten bei 30,3 Jahren lag (17-55 Jahre).

Die Geschlechterverteilung innerhalb dieser Gruppe lag mit 66 % zugunsten der männlichen Patienten, gegenüber 34 % weiblichen Patienten.

Zum Zeitpunkt der Transplantation befanden sich 48 Patienten (62,4 %) in 1. Remission sowie 19 Patienten (24,6 %) in 2. Remission. Des Weiteren waren 2 Patienten in Teilremission (2,6 %), 2 Patienten (2,6 %) in einem primär refraktären Krankheitszustand, 4 Patienten (5,2 %) im 1. Rezidiv sowie 2 Patienten (2,6 %) im 2. Rezidiv.

Die Indikation zur Stammzelltransplantation wurde bei 17 Patienten wegen einer Philadelphia-pos. ALL gestellt, bei 28 Patienten wegen anderer Hochrisikomerkmale und bei 21 Patienten aufgrund eines Rezidives. Außerdem wurden 4 Patienten wegen molekularem Therapieversagen transplantiert sowie ein Patient wegen einem molekularen Rezidiv.

Im Vorfeld der Transplantation erfolgte eine Risikostratifizierung nach dem SZT-spezifischen Komorbiditätsindex nach Sorror (28). Für die Patienten, welche vor 2005 transplantiert wurden, wurde der Komorbiditätsindex retrospektiv ermittelt.

Bei der Risikostratifizierung erreichten 66 Patienten einen *Score* von bis zu 2 Punkten, die restlichen 11 Patienten hatten einen *Score* von mehr als 2 Punkten.

Tabelle 5: Patientencharakteristika

	n	%
<u>Patientenalter (in Jahren):</u>		
Median	32, 4	
Spanne	17 □ 64	
<u>Patientengeschlecht:</u>		
männlich	51	66
weiblich	26	34
<u>Remissionsstatus bei Transplantation:</u>		
1. Remission	48	62,4
2. Remission	19	24,6
Teilremission	2	2,6
primär refraktär	2	2,6
1. Rezidiv	4	5,2
2. Rezidiv	2	2,6
<u>Risikogruppe:</u>		
Philadelphia-pos. ALL	17	22,1
Hochrisiko	28	36,3
Rezidiv als SZT-Indikation	21	27,3
molekulares Therapieversagen	4	5,2
molekulares Rezidiv	1	1,3
weitere	3	3,9
unbekannt	3	3,9
<u>SZT-spezifischer Komorbiditätsindex:</u>		
bis 2 Punkte	66	86
über 2 Punkte	11	14

ALL: Akute lymphatische Leukämie; n: absolute Zahlen; pos.: positiv; SZT: Stammzelltransplantation; %: Prozentangaben.

Innerhalb des hier untersuchten Kollektivs trat als häufigster Subtyp mit 75,3 % eine B-ALL auf, nur 24,7 % der Patienten hatten eine T-ALL (Tabelle 6).

Bei 23 Patienten wurde vor der Transplantation der *MRD*-Befund ermittelt, davon hatten 8 Patienten einen negativen Befund sowie 15 Patienten einen positiven Befund.

Von 1989 □ 2003 wurden 55 % der Patienten transplantiert, 45 % von 2004 □ 2011.

Das Zeitintervall von Erstdiagnose bis zur Transplantation betrug bei 40 % der Patienten weniger als 6 Monate, bei 60 % der Patienten lag das Zeitintervall darüber (6 Monate □ 6,7 Jahre).

Im Rahmen des *GMALL*-Protokolls wird heute bei Hochrisikopatienten eine Transplantation nach 4 Monaten angestrebt.

Tabelle 6: weitere Patientencharakteristika

	n	%
<u>Subtyp der ALL:</u>		
B-ALL	58	75,3
- <i>common</i> ALL	30	39
-prä-B-ALL	13	16,9
-pro-B-ALL	12	15,6
-reife B-ALL	2	2,6
-B-ALL, nicht näher bezeichnet	1	1,2
T-ALL	19	24,7
- <i>early</i> T-ALL	12	15,6
-thymische T-ALL	3	3,9
-reife T-ALL	2	2,6
-T-ALL, nicht näher bezeichnet	2	2,6
<u>MRD-Befund vor Transplantation:</u>		
negativ	8	35
positiv	15	65
<u>Jahr der Transplantation:</u>		
1989-2003	42	55
2004-2011	35	45
<u>Intervall: Erstdiagnose -Transplantation:</u>		
bis 5 Monate	31	40
über 5 Monate	46	60

ALL: Akute lymphatische Leukämie; B-ALL: B-Linien-ALL; MRD: *Minimal Residual Disease* (minimale Resterkrankung); n: absolute Zahlen; T-ALL: T-Linien-ALL; %: Prozentangaben.

3.2 Spender- und Transplantatcharakteristika

In der Analyse der Spender zeigte sich eine Altersverteilung von 12,2 - 67,4 Jahre mit einem Median im Alter von 34,9 Jahren. Hierbei war der jüngste Spender ein Familienspender (Tabelle 7).

Fremdspender waren mit 58 % häufiger als Familienspender, deren Anteil 42 % betrug. Es waren 71 % der Spenden HLA-kompatibel, wohingegen 29 % HLA-inkompatibel waren.

In 64 % stimmte das Geschlecht von Patient und Spender überein, in 22 % der Fälle war der Patient männlich und der Spender weiblich. Die restlichen 14 % der Patienten waren weiblich und hatten einen männlichen Spender.

Die Patienten hatten zu 44 % die gleiche Blutgruppe wie ihr Spender, 52 % der Patienten hatten eine andere Blutgruppe als ihr Spender. Bei 4 % war die Blutgruppenrelation unbekannt.

Patient und Spender hatten zu 40 % beide einen negativen CMV-Status und zu 25 % beide einen positiven CMV-Status. In 12 % hatte der Patient einen negativen CMV-Status und sein Spender einen positiven CMV-Status. Die restlichen 23 % der Patienten hatten einen positiven CMV-Status und ihr Spender einen negativen CMV-Status.

Periphere Blutstammzellen wurden mit 86 % am häufigsten transplantiert, nur 14 % der Patienten erhielten Stammzellen aus dem Knochenmark. Von 1989 bis 2003 hatten die Knochenmarkstransplantationen noch einen Anteil von 21,4 % an den Gesamttransplantationen, von 2004 bis 2011 sank der Anteil auf 5,7 %.

Der Median der transplantierten *CD* 34+-Zellen betrug $6,5 \times 10^6/\text{kg KG}$, wobei die niedrigste Anzahl $1,5 \times 10^6/\text{kg KG}$ betrug und die höchste Anzahl $29,3 \times 10^6/\text{kg KG}$.

Es wurden im Median $8,8 \times 10^8/\text{kg KG}$ kernhaltige Zellen transplantiert, wobei die niedrigste Anzahl $1,6 \times 10^8/\text{kg KG}$ betrug und die höchste Anzahl $23,9 \times 10^8/\text{kg KG}$.

Tabelle 7: Spender- und Transplantatcharakteristika

	n	%
<u>Spenderalter (in Jahren):</u>		
Median	34,9	
Spanne	12,2 □ 67,4	
<u>Spender:</u>		
fremd	45	58
verwandt	32	42
<u>HLA-Kompatibilität:</u>		
Ja	55	71
Nein	22	29
<u>Geschlechterrelation:</u>		
Übereinstimmung	49	64
Patient männlich / Spender weiblich	17	22
Patient weiblich / Spender männlich	11	14
<u>Blutgruppenrelation:</u>		
Übereinstimmung	34	44
Keine Übereinstimmung	40	52
unbekannt	3	4
<u>CMV-Status:</u>		
Patient ^{neg.} / Spender ^{pos.}	9	12
Patient ^{neg.} / Spender ^{neg.}	31	40
Patient ^{pos.} / Spender ^{pos.}	19	25
Patient ^{pos.} / Spender ^{neg.}	18	23
<u>Transplantatquelle</u>		
Knochenmark	11	14
Periphere Blutstammzellen	66	86
<u>Transplantatquelle 1989 - 2003</u>		
Knochenmark	9	21,4
Periphere Blutstammzellen	33	78,6
<u>Transplantatquelle 2004-2011</u>		
Knochenmark	2	5,7
Periphere Blutstammzellen	33	94,3
<u>Anzahl der transplantierten CD 34+- Zellen (in 10⁶/kg KG)</u>		
Median	6,5	
Spanne	1,5 □ 29,3	
<u>Anzahl der transplantierten kernhaltigen Zellen (in 10⁸/kg KG)</u>		
Median	8,8	
Spanne	1,6 □ 23,9	

CD: Cluster of differentiation (immunphänotypische Unterscheidungsgruppen); CMV: Cytomegalievirus; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; n: absolute Zahlen; neg.: negativ; pos.: positiv; %: Prozentangaben

3.3 Therapiecharakteristika

Man unterscheidet heute myeloablative und dosisreduzierte Konditionierungsregime vor allogener Stammzelltransplantation. Weiterhin unterscheidet man zwischen Konditionierungen mit *TBI* und solchen ohne Bestrahlung.

Aufgrund des großen Zeitraums unserer Analyse kamen mehrere unterschiedliche Konditionierungsregime zum Einsatz.

Zur Gruppe mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung wurden die Patienten gerechnet, die eine Gesamtdosis von 8 bis 12 Gray erhalten hatten.

Die Patienten, die nur eine Bestrahlung von 2 Gray erhalten hatten, wurden zur Gruppe ohne Ganzkörperbestrahlung gezählt. Da diese Dosis rein immunsuppressiv und nicht myeloablativ ist, wurden die hiermit behandelten Patienten gesondert betrachtet.

Nach dieser Einteilung erhielten 88 % der Patienten eine myeloablative Ganzkörperbestrahlung (Tabelle 8).

Eine Konditionierung aus 120 mg/kg KG Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung erhielten 25 Patienten. Drei dieser Patienten wurden mit 10 Gray bestrahlt, die restlichen 22 Patienten mit 12 Gray. Drei der Patienten erhielten zusätzlich 10 mg/kg KG Thiotepa.

Das FLAMSA-Protokoll besteht aus 120 mg/m² Fludarabin, 400 mg/m² Amsacrin und 8 g/m² Cytarabin. Einundzwanzig Patienten erhielten das FLAMSA-Protokoll zusammen mit 12 Gray Ganzkörperbestrahlung. Einer dieser Patienten erhielt zusätzlich 600 mg/m² Cyclophosphamid und 60 mg/m² Dexamethason.

Ein Patient erhielt das FLAMSA-Protokoll in Kombination mit Melphalan (200 mg/m²), da er bei einer vorangegangenen autologen Stammzelltransplantation bereits eine Ganzkörperbestrahlung erhalten hatte.

Elf Patienten wurden mit 120 mg/kg KG Cyclophosphamid, 40 mg/kg KG Etoposid und 12 Gray Ganzkörperbestrahlung konditioniert.

Neun Patienten erhielten eine Konditionierung aus Etoposid und 12 Gray Ganzkörperbestrahlung. Einer dieser Patienten erhielt zusätzlich 10 mg/kg KG Thiotepa. Etoposid wurde in der Dosierung von 30, 40 oder 60 mg/kg KG verabreicht.

Vier Patienten erhielten eine Konditionierung aus 140 bzw. 200 mg/m² Melphalan, 10 mg/kg KG Thiotepa und 120 mg/kg KG Cyclophosphamid.

Zwei Patienten erhielten eine minimale Konditionierung bestehend aus 30 bzw. 90 mg/m² Fludarabin und 2 Gray Ganzkörperbestrahlung.

Ein Patient wurde ebenfalls mit Fludarabin (120 mg/kg KG) konditioniert, jedoch mit 8 Gray Ganzkörperbestrahlung.

Außerdem wurde ein Patient mit 200 mg/m² Amsacrin und 12 Gray Ganzkörperbestrahlung konditioniert.

Ein Patient erhielt eine Konditionierung aus 8 mg/kg KG Busulfan und 180 mg/m² Fludarabin.

Zudem wurde ein Patient mit 120 mg/kg KG Cyclophosphamid, 36 g/m² Treosulfan und 60 mg/kg KG Etoposid konditioniert.

Gründe für die Abweichung von der Standardkonditionierung mit 12 Gray *TBI* bestanden vor allem in fortgeschrittenem Alter oder Komorbiditäten, die von den betreuenden Ärzten als Kontraindikation gegen eine *TBI* gewertet worden waren.

Während die Leukozyten nach der Konditionierung und der Transplantation unter 1000/μl lagen, erhielten 49 % der Patienten zur Stimulation der Leukopoese *G-CSF*, die restlichen 51 % nicht. Von 1989-2003 erhielten erst 43 % der Patienten *G-CSF*, von 2004-2011 waren es 57 % der Patienten.

Tabelle 8: Therapiecharakteristika

	n	%
<u>Ganzkörperbestrahlung:</u>		
Ja	68	88
Nein	9	12
<u>Konditionierung:</u>		
CP + <i>TBI</i>	25	32,5
FLAMSA	22	28,5
CP, VP16 + <i>TBI</i>	11	14,3
VP16 + <i>TBI</i>	9	11,7
CP, Melphalan, Thiotepa	4	5,2
Fludarabin	3	3,9
weitere	3	3,9
<u>Gabe von G-CSF:</u>		
Ja	38	49
Nein	39	51
<u>Gabe von G-CSF</u>		
<u>1989-2003:</u>		
Ja	18	43
Nein	24	57
<u>Gabe von G-CSF</u>		
<u>2004-2011:</u>		
Ja	20	57
Nein	15	43

CP: Cyclophosphamid; FLAMSA: Chemotherapie-Protokoll mit Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin; *G-CSF*: *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor); n: absolute Zahlen; *TBI*: *Total body irradiation* (Ganzkörperbestrahlung); VP16: Etoposid; %: Prozentangaben.

Nach der Transplantation erhielten 44 Patienten zur *GvHD*-Prophylaxe Mycophenolatmofetil zusammen mit Cyclosporin A (17 Patienten) oder Tacrolimus (27 Patienten, Tabelle 9).

Eine *GvHD*-Prophylaxe mit Methotrexat und Cyclosporin A erhielten 21 Patienten.

Die restlichen 12 Patienten wurden mit einer Cyclosporin A - Monotherapie prophylaktisch behandelt.

Des Weiteren erhielten 38 Patienten mit Fremdspender Antithymozytenglobulin aus dem Kaninchen. Fünf Patienten mit Familienspender wurden auch mit Antithymozytenglobulin zur *GvHD*-Prophylaxe behandelt.

Tabelle 9: *GvHD*-Prophylaxe

	n	%
<u><i>GvHD</i>-Prophylaxe</u>		
mit MMF	44	57
MTX + CSA	21	27
CSA-Monotherapie	12	16
<u>Gabe von ATG bei Fremdspende:</u>		
Ja	38	84
Nein	7	16
<u>Gabe von ATG bei Familienspende:</u>		
Ja	5	16
Nein	27	84

ATG: Antithymozytenglobulin; CSA: Cyclosporin A; *GvHD*: *Graft versus Host Disease* (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion); MMF: Mycophenolatmofetil; MTX: Methotrexat; n: absolute Zahlen; %: Prozentangaben.

3.4 Verlauf nach Transplantation

Um den Verlauf nach Transplantation unter den Patienten besser vergleichen zu können, wurden folgende Befunde erhoben: die hämatopoetischen Rekonstitutionen, die Entwicklung von akuter und chronischer *GvHD*, *MRD*- und Chimärismusbefunde sowie die Immunstaten der Patienten.

Als Leukozytenrekonstitution wurde der erste Tag von drei aufeinanderfolgenden Tagen bezeichnet, an dem die Leukozyten Werte über 1000/ μ l erreichten. Vier Patienten erreichten keine Leukozytenrekonstitution, ein Patient sank mit seinen Leukozyten nie unter 1000/ μ l. Bei den restlichen 72 Patienten dauerte die Leukozytenrekonstitution im Median 15 Tage (8 \square 128 Tage) (Tabelle 11).

Als Thrombozytenrekonstitution wurde der erste Tag von drei aufeinanderfolgenden Tagen bezeichnet, an dem die Thrombozyten ohne Substitution Werte über 50.000/ μ l erreichten. Fünfzehn Patienten erreichten keine Thrombozytenrekonstitution. Ein Patient sank mit seinen Thrombozyten nie unter 50.000/ μ l, dies war der gleiche Patient, der auch mit seinen Leukozyten nie unter 1000/ μ l sank. Bei den restlichen 61 Patienten dauerte die Thrombozytenrekonstitution im Median 22 Tage (3 \square 411 Tage).

Eine akute *GvHD* entwickelten 51 Patienten, wobei der höchste erreichte Grad von Darm, Leber oder Haut Grad I bei 12 Patienten, Grad II bei 22 Patienten, Grad III bei 11 Patienten und Grad IV bei 6 Patienten war.

Von den 55 Patienten, die länger als 100 Tage nach Transplantation überlebten, entwickelten 31 Patienten eine chronische *GvHD*. Vom Schweregrad entwickelten 22 Patienten eine limitierte chronische *GvHD* und die restlichen 9 Patienten eine ausgedehnte chronische *GvHD*.

Tabelle 10: Verlauf nach Transplantation

	n	%
<u>Leukozytenrekonstitution</u>		
<u>(in Tagen):</u>		
Median	15	
Spanne	8 \square 128	
<u>Thrombozytenrekonstitution</u>		
<u>(in Tagen):</u>		
Median	22	
Spanne	3 \square 411	
<u>akute GvHD:</u>		
Ja	51	66
-Grad I	12	15,5
-Grad II	22	28,5
-Grad III	11	14,2
-Grad IV	6	7,8
Nein	26	34
<u>chronische GvHD:</u>		
Ja	31	56
-limitiert	22	40
-ausgedehnt	9	16
Nein	24	44

GvHD: *Graft versus Host Disease* (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion); n: absolute Zahlen; %: Prozentangaben

Bei 19 Patienten wurde 28 Tage nach der Transplantation der *MRD*-Befund ermittelt, davon hatten 11 Patienten einen negativen Befund sowie 8 Patienten einen positiven Befund.

Der *MRD*-Befund 100 Tage nach der Transplantation wurde bei 13 Patienten erhoben, 10 Patienten hatten einen negativen Befund und 3 Patienten einen positiven Befund.

Ein Jahr nach der Transplantation wurde der *MRD*-Befund bei 6 Patienten bestimmt, davon hatten 5 Patienten einen negativen Befund und 1 Patient einen positiven Befund.

Bei 45 Patienten wurde 28 Tage nach der Transplantation der Donorchimärismus ermittelt: 35 Patienten hatten einen Donorchimärismus von 100 %, die restlichen 10 Patienten hatten einen Donorchimärismus unter 100 %.

Der Donorchimärismus 100 Tage nach der Transplantation wurde bei 32 Patienten bestimmt. Davon hatten 24 Patienten einen Donorchimärismus von 100 % sowie 8 Patienten einen Donorchimärismus unter 100 %.

Ein Jahr nach der Transplantation wurde der Donorchimärismus bei 20 Patienten erhoben, dabei hatten alle einen Donorchimärismus von 100 %.

Sowohl *MRD* als auch Chimärismus wurden bei den Transplantationen vor 2004 nur unregelmäßig bestimmt.

Tabelle 11: MRD- und Chimärismusbefunde

	n	%
<u>MRD an Tag 28:</u>		
Negativ	11	58
Positiv	8	42
<u>MRD an Tag 100:</u>		
Negativ	10	77
Positiv	3	23
<u>MRD an Tag 365:</u>		
Negativ	5	83
Positiv	1	17
<u>Donorchimärismus an Tag 28:</u>		
100 %	35	78
unter 100 %	10	22
<u>Donorchimärismus an Tag 100:</u>		
100 %	24	75
unter 100 %	8	25
<u>Donorchimärismus an Tag 365:</u>		
100 %	20	100
unter 100 %	0	0

MRD: *Minimal Residual Disease* (minimale Resterkrankung); n: absolute Zahlen; %: Prozentangaben.

Der Immunstatus 28 Tage nach der Transplantation wurde bei 16 Patienten untersucht. Der mediane Wert der T-Suppressorzellen betrug 95/ μ l (0 \square 263/ μ l). Die T-Helferzellen hatten einen medianen Wert von 61/ μ l (0 \square 510/ μ l). Die NK-Zellen hatten im Median einen Wert von 199/ μ l (0 \square 785/ μ l).

Der Immunstatus 100 Tage nach der Transplantation wurde bei 23 Patienten ermittelt. Der mediane Wert der T-Suppressorzellen betrug 220/ μ l (24 \square 1195/ μ l). Die T-Helferzellen hatten einen medianen Wert von 80/ μ l (4 \square 360/ μ l). Die NK-Zellen hatten im Median einen Wert von 223/ μ l (36 \square 964/ μ l).

Ein Jahr nach der Transplantation wurde der Immunstatus bei 16 Patienten erhoben. Die T-Suppressorzellen hatten einen medianen Wert von 476/ μ l (145 \square 3952/ μ l). Der mediane Wert der T-Helferzellen betrug 188/ μ l (35 \square 724/ μ l). Die NK-Zellen hatten im Median einen Wert von 181/ μ l (89 \square 849/ μ l).

Tabelle 12: Immunstatus nach Transplantation

	Median	Spanne	Normwert
<u>Immunstatus an Tag 28</u>			
<u>(in Zellen/μl):</u>			
T-Suppressorzellen	95	0 \square 263	190 \square 1140
T-Helferzellen	61	0 \square 510	410 \square 1590
NK-Zellen	199	0 \square 785	90 \square 590
<u>Immunstatus an Tag 100</u>			
<u>(in Zellen/μl):</u>			
T-Suppressorzellen	220	24 \square 1195	190 \square 1140
T-Helferzellen	80	4 \square 360	410 \square 1590
NK-Zellen	223	36 \square 964	90 \square 590
<u>Immunstatus an Tag 365</u>			
<u>(in Zellen/μl):</u>			
T-Suppressorzellen	476	145 \square 3952	190 \square 1140
T-Helferzellen	188	35 \square 724	410 \square 1590
NK-Zellen	181	89 \square 849	90 \square 590

μ l: Mikroliter; NK-Zellen: Natürliche Killerzellen.

3.5 Datenerhebung und statistische Analyse

Die Daten wurden retrospektiv aus Patientenakten und dem krankenhausinternen Computersystem Medico (Siemens, Erlangen) erhoben und mit Hilfe des Softwareprogramms Excel 2007 (Microsoft, Redmond/USA) dokumentiert. Die Patientenakten konnten in der Knochenmarkstransplantations-Ambulanz und im Zentralarchiv der Medizinisch-Radiologischen-Neurologischen Klinik eingesehen werden. Patienten, die nicht mehr in der Betreuung der Abteilung waren, wurden kontaktiert und vom betreuenden Arzt das letzte Blutbild angefordert. Dessen Datum wurde als letzte Nachuntersuchung gewertet. Die Daten wurden bis zum 15.07.2012 erfasst. Die Studiennummer des Ethikvotums lautet 4616.

Die statistische Analyse erfolgte unter anderem mit der SPSS \square Statistik Software (IBM, Armonk/USA) Version 20.0).

Folgende Messgrößen wurden definiert: Gesamtüberleben, Rezidivrate, therapieassoziierte Mortalität, krankheitsfreies Überleben sowie die rezidivassoziierte Mortalität.

Das Gesamtüberleben wurde definiert als der Zeitraum vom Tag der Transplantation bis zum Tod oder zum letzten Kontakt mit dem Patienten. Die Rezidivrate wurde definiert als der Anteil der Patienten, die ein Rezidiv der Erkrankung entwickelten. Die

therapieassoziierte Mortalität wurde definiert als der Anteil der Patienten, die an therapiebedingten Ursachen verstarben ohne dass zuvor ein Rezidiv der Erkrankung aufgetreten war.

Das krankheitsfreie Überleben wurde definiert als der Zeitraum vom Tag der Transplantation bis zum Rezidiv oder bis zum Tod aus irgendeinem Grund.

Patienten ohne das jeweilige Ereignis wurden am Tag der letzten Nachuntersuchung zensiert.

Die rezidivassoziierte Mortalität wurde definiert als der Anteil der Patienten, die ein Rezidiv der Erkrankung entwickelten und im weiteren Verlauf verstarben, entweder an der Erkrankung selbst oder an den Folgen einer Rezidivtherapie.

Die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und grafisch dargestellt.

Der univariate Vergleich hinsichtlich Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziiertes Mortalität wurde mit dem Logrank-Test durchgeführt.

Außerdem wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, um zu prüfen, ob ein Merkmal in zwei Stichproben gleich verteilt war.

Die multivariate Analyse wurde mit dem Statistikprogramm R (*R Foundation for Statistical Computing, Wien, Version 2.15.0*) unter Benutzung des *Survival*-Paketes durchgeführt. Es wurde das Cox-Modell verwendet, das auch als proportionales Hazard Modell bezeichnet wird. Für die Variablenauswahl wurde das Akaike Informationskriterium (AIC) verwendet. Dabei wurden nur Variablen verwendet, bei denen Daten von allen Patienten vorlagen.

Bei allen Analysen galt ein p -Wert unter oder gleich 0,05 als statistisch signifikant.

Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dr. Pablo Verde vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Düsseldorf.

4 Ergebnisse

Das Patientenkollektiv, das für unsere Analyse berücksichtigt wurde, besteht aus 77 erwachsenen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, die von 1989 bis 2011 eine allogene Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben. Im folgenden Ergebnisteil werden zunächst die Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität betrachtet. Im Anschluss erfolgt die Betrachtung der möglichen Einflussfaktoren auf diese Zielgrößen.

4.1 Deskription der Zielgrößen

4.1.1 Gesamtüberleben

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,5 Jahren (1 Tag - 23,3 Jahre) lag die geschätzte Überlebensrate aller Patienten fünf Jahre nach Transplantation bei 34 % (Abb. 1). Die mediane Überlebenszeit betrug 315 Tage.

Die geschätzte Überlebensrate nach einem Jahr betrug 48 %, sowie 37 % nach zwei Jahren.

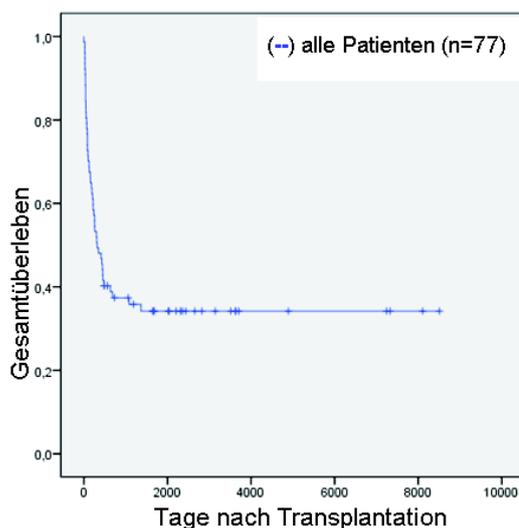


Abb. 1: Gesamtüberleben aller Patienten

Insgesamt verstarben 50 der Patienten. Ein Rezidiv erlitten 24 Patienten und verstarben im weiteren Verlauf. An den Folgen der Therapie verstarben 26 Patienten, ohne dass ein Rezidiv aufgetreten war.

Die übrigen 27 Patienten überlebten zwischen 1,3 und 23,3 Jahren (Median 6,5 Jahre).

Die überlebenden Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation im Median 31,7 Jahre alt (17 □ 49,4 Jahre), im Folgenden werden die Charakteristika der überlebenden Patienten genauer beleuchtet:

Diese Gruppe von Patienten bestand aus 18 Männern und 9 Frauen. Eine Stammzelltransplantation von einem Verwandten erhielten 13 Patienten, 14 erhielten eine Fremdspende.

Eine B-ALL hatten 16 der überlebenden Patienten, 11 Patienten eine T-ALL.

Eine akute *GvHD* entwickelten 19 Patienten (70 %). Eine akute *GvHD* I. Grades entwickelten 3 Patienten, 12 Patienten eine akute *GvHD* II. Grades und nur 4 Patienten eine akute *GvHD* III. Grades.

Keiner der überlebenden Patienten entwickelte nach der allogenen Stammzelltransplantation eine *GvHD* IV. Grades.

Eine chronische *GvHD* entwickelten 15 Patienten (55 %), davon 12 Patienten nur eine limitierte chronische *GvHD* und die restlichen 3 Patienten eine ausgedehnte chronische *GvHD*.

Nur ein Patient überlebte das Rezidiv.

4.1.2 Rezidivrate

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,5 Jahren (1 Tag - 23,3 Jahre) lag die geschätzte Rezidivrate aller Patienten fünf Jahre nach Transplantation bei 46 % (Abb. 2).

Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 175 Tage, wobei das 1. Rezidiv nach 23 Tagen und das letzte beobachtete Rezidiv nach 2,9 Jahren auftrat.

Nach einem Jahr betrug die geschätzte Rezidivrate 36 %, sowie 41 % nach zwei Jahren. Insgesamt erlitten 25 Patienten ein Rezidiv, wobei alle bis auf einen Patienten an diesem Rezidiv oder der mit diesem Rezidiv verbundenen Therapie verstarben. Der überlebende Patient erlitt 146 Tage nach der Transplantation ein Rezidiv, wurde erfolgreich mit einer Rezidivchemotherapie nach dem FLAG-IDA-Protokoll sowie 2 Donorlymphozyteninfusionen zur Remissionskonsolidierung therapiert und lebt aktuell in Remission 7,3 Jahre nach seiner Transplantation.

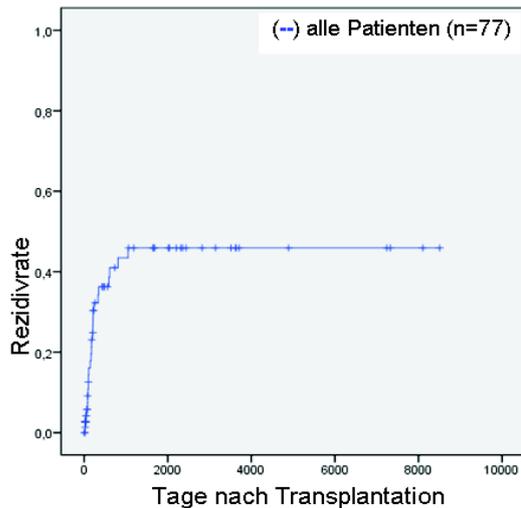


Abb. 2: Rezidivrate aller Patienten

4.1.3 Therapieassoziierte Mortalität

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,5 Jahren (1 Tag - 23,3 Jahre) lag die geschätzte therapieassoziierte Mortalität aller Patienten fünf Jahre nach Transplantation bei 36 % (Abb. 3).

Die mediane Zeit bis zum therapieassoziierten Tod betrug 60 Tage, wobei die Zeitspanne zwischen einem Tag und 1,2 Jahren lag.

Nach einem Monat betrug die geschätzte therapieassoziierte Mortalität 17 %, 27 % nach sechs Monaten sowie 33 % nach einem Jahr.

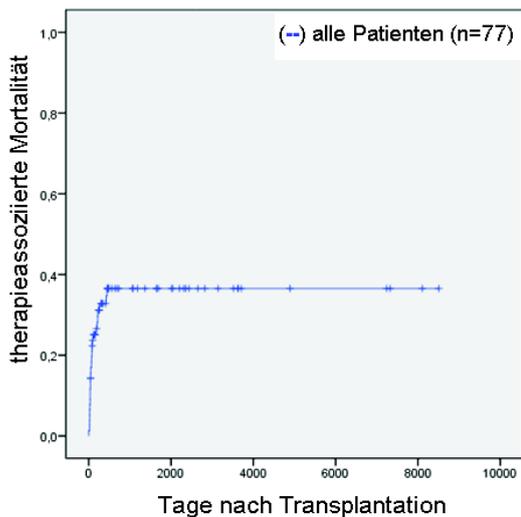
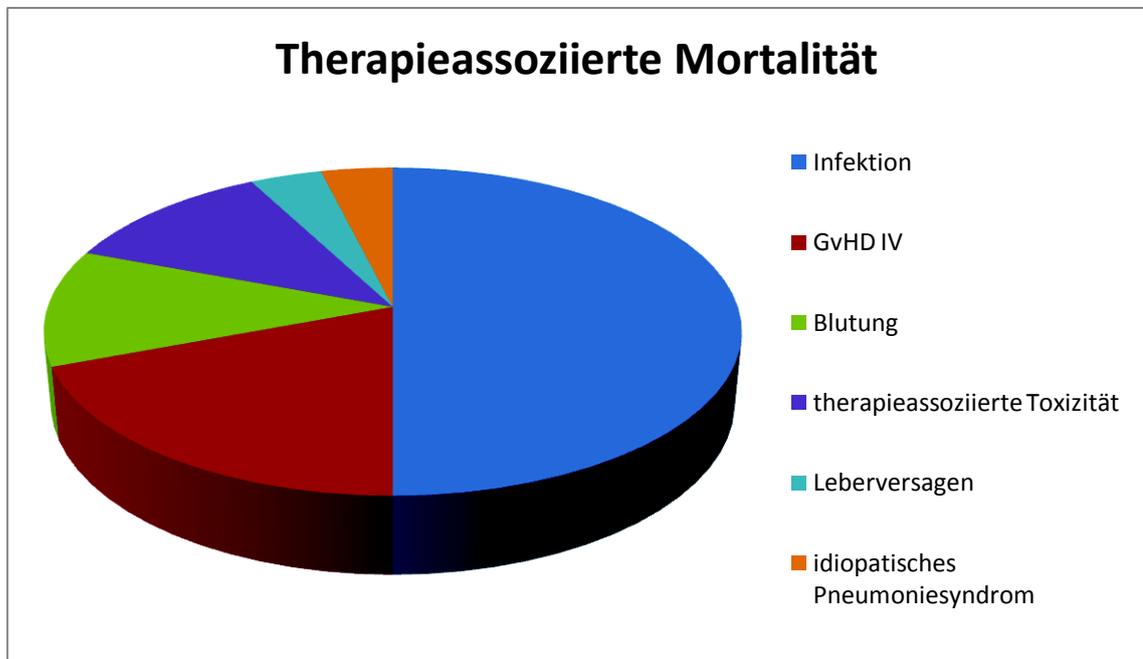


Abb. 3: Therapieassoziierte Mortalität aller Patienten

Insgesamt verstarben 26 Patienten an den Folgen der Therapie. Dreizehn Patienten (50 %) verstarben an einer Infektion, bei drei dieser Patienten kam es nicht zu einer Leukozytenrekonstitution und sie verstarben an einer Infektion im Rahmen der Leukopenie.

Eine akute *GvHD* IV. Grades entwickelten 5 Patienten (19 %) und verstarben an deren Folgen.

Die Todesursache dreier Patienten war eine Blutung, 3 weitere Patienten verstarben an den Folgen der therapieassoziierten Toxizität und einem hierdurch verursachten Organversagen. An Leberversagen sowie an einem idiopathischen Pneumonie-Syndrom verstarb jeweils ein Patient.



GvHD: *Graft versus Host Disease* (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)

4.1.4 Krankheitsfreies Überleben

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,5 Jahren (1 Tag - 23,3 Jahre) lag das geschätzte krankheitsfreie Überleben aller Patienten fünf Jahre nach Transplantation bei 33 % (Abb. 4).

Da jedoch nur ein Patient ein Rezidiv erlitt ohne an dessen Folgen zu sterben, sind krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben nahezu identisch.

Daher wurde im weiteren Verlauf auf eine getrennte Analyse der Einflussfaktoren auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben verzichtet und nur eine Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben durchgeführt.

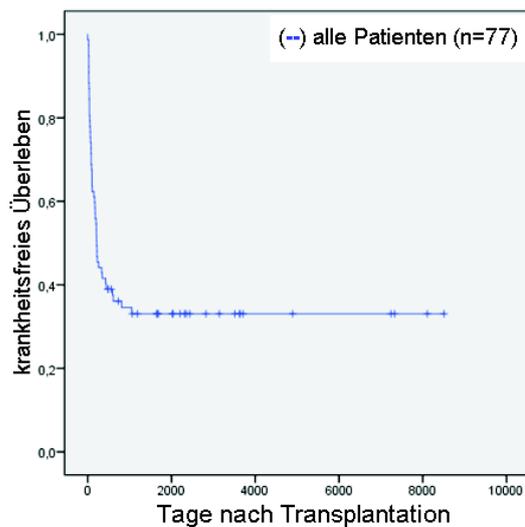


Abb. 4: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten

4.2 Ergebnisse der univariaten Analyse

- Mögliche Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität

Im Folgenden sind die Ergebnisse der univariaten Analyse zusammengefasst.

Das Gesamtüberleben wird bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation vor allem durch die Rezidivrate und die therapieassoziierte Mortalität bestimmt. Daher wurde der Einfluss von möglichen Prognosefaktoren auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität bestimmt.

4.2.1 Faktoren, welche zum Zeitpunkt der Transplantation bekannt sind

4.2.1.1 Patientencharakteristika

4.2.1.1.1 Patientenalter

Um den Einfluss des Patientenalters zum Zeitpunkt der Transplantation auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurde die Grenze zwischen der jüngeren und älteren Patientengruppe schrittweise verändert, bis die Gruppenzuteilung gefunden wurde, in der ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den 2 Altersgruppen nachgewiesen werden konnte.

So wurde eine jüngere Patientengruppe (n=58) mit einer älteren Patientengruppe über 43 Jahre (n=19) miteinander verglichen.

Das Gesamtüberleben war signifikant besser bei Patienten mit einem Alter bis 43 Jahre im Vergleich zu Patienten, die über 43 Jahre alt waren ($p = 0.016$, Abb. 5).

Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei der jüngeren Patientengruppe 39 % im Vergleich zu 21 % bei der älteren Patientengruppe.

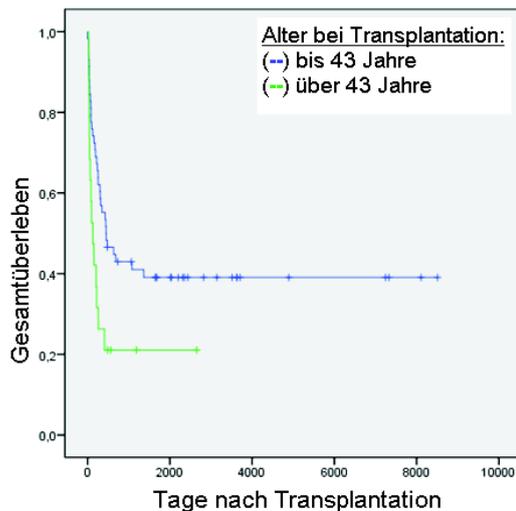


Abb. 5: Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben

Hinsichtlich der Rezidivrate konnte keine signifikante Differenz zwischen diesen beiden Patientengruppen beobachtet werden ($p = 0.149$, Abb. 6).

Patienten mit einem Alter bis 43 Jahre hatten jedoch eine signifikant niedrigere therapieassoziierte Mortalität im Vergleich zu Patienten, die über 43 Jahre alt waren ($p = 0.019$, Abb. 7).

Die geschätzte therapieassoziierte Mortalität nach 5 Jahren betrug 29 % bei der jüngeren Patientengruppe im Vergleich zu 61 % bei der älteren Patientengruppe.

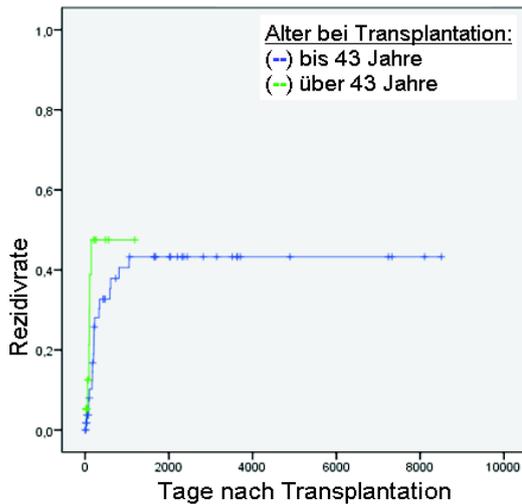


Abb. 6: Einfluss des Alters auf die Rezidivrate

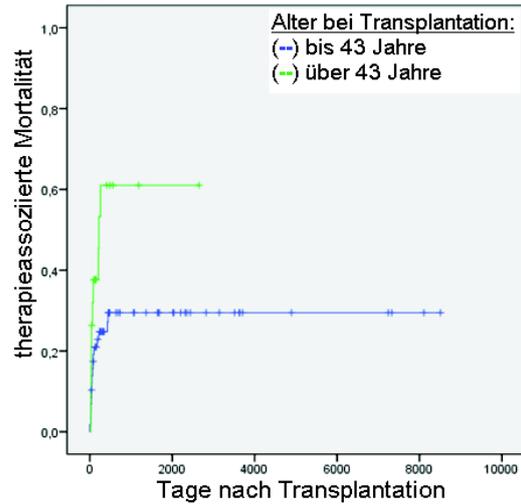


Abb. 7: Einfluss des Alters auf die therapieassoziierte Mortalität

4.2.1.1.2 Remissionsstatus bei Transplantation: 1. Remission

Um den Einfluss des Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden Patienten in 1. Remission (n = 48) mit den Patienten in späterer Remission oder ohne Remission (n = 29) verglichen.

Das Gesamtüberleben war signifikant besser bei Patienten in 1. Remission im Vergleich zu den restlichen Patienten (p = 0.002, Abb. 8).

Die geschätzte Überlebensrate von Patienten in 1. Remission nach 5 Jahren lag bei 44 % im Vergleich zu 17 % bei den Patienten, die nicht in erster Remission transplantiert wurden.

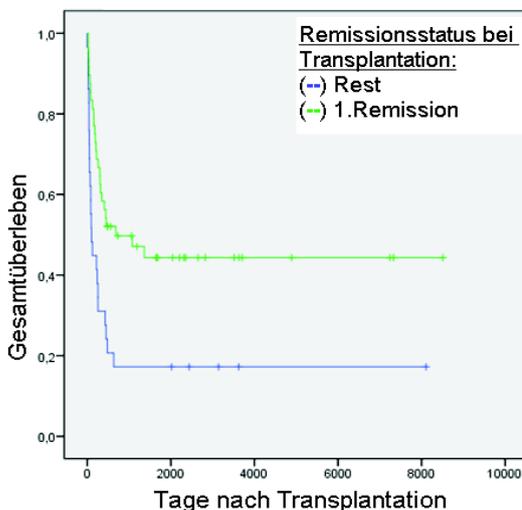


Abb. 8: Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben

Die Rezidivrate von Patienten in 1. Remission war zwar niedriger, unterschied sich aber nicht signifikant von der Rezidivrate der restlichen Patienten ($p = 0.279$, Abb. 9).

Patienten in 1. Remission hatten jedoch eine signifikant niedrigere therapieassoziierte Mortalität gegenüber den restlichen Patienten ($p = 0.004$, Abb. 10).

Die geschätzte therapieassoziierte Mortalität von Patienten in 1. Remission nach 5 Jahren lag bei 25 % im Vergleich zu 56 % bei den restlichen Patienten.

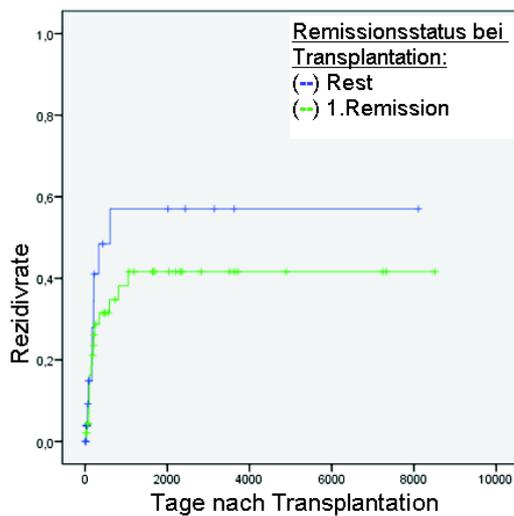


Abb. 9: Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate

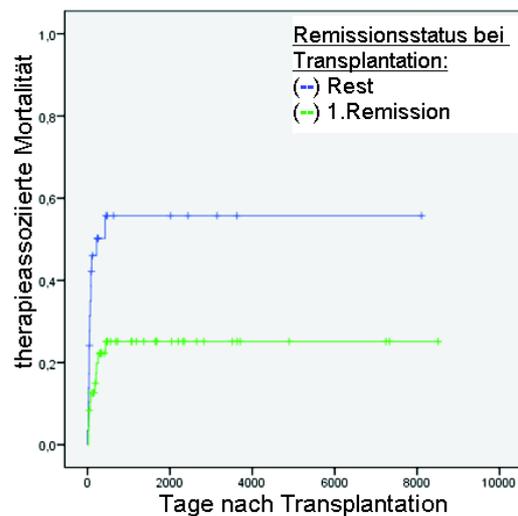


Abb. 10: Einfluss des Remissionsstatus auf die therapieassoziierte Mortalität

4.2.1.1.3 Remissionsstatus bei Transplantation: Komplette Remission

Um den Einfluss des Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden außerdem Patienten in kompletter erster oder späterer Remission ($n = 67$) mit den Patienten verglichen, die sich nicht in Remission befanden ($n = 10$).

Auch bei dieser Analyse übte der Remissionsstatus bei Transplantation einen starken Einfluss auf das Gesamtüberleben aus.

Das Gesamtüberleben war signifikant besser bei Patienten in kompletter Remission im Vergleich zu den Patienten, die sich nicht in Remission befanden ($p = 0.046$, Abb. 11).

Die geschätzte Überlebensrate von Patienten in kompletter Remission nach 5 Jahren lag bei 36 % im Vergleich zu 20 % bei den Patienten, die sich nicht in Remission befanden.

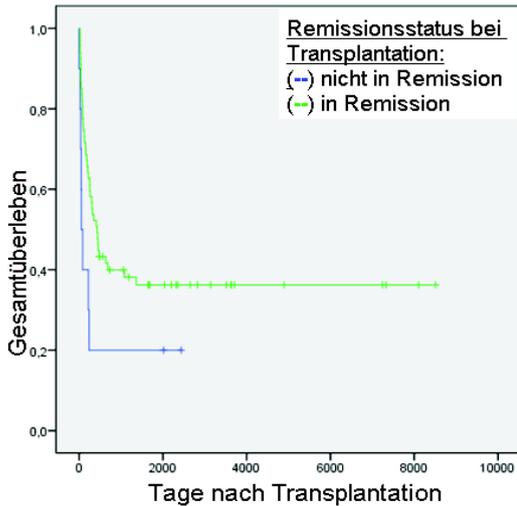


Abb. 11: Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben

Die Rezidivrate von Patienten, die sich nicht in Remission befanden, war niedriger, unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Rezidivrate der Patienten in kompletter Remission ($p = 0.469$, Abb. 12).

Patienten in kompletter Remission hatten jedoch eine signifikant niedrigere therapieassoziierte Mortalität gegenüber den Patienten, die sich nicht in Remission befanden ($p = 0.002$, Abb. 13).

Die geschätzte therapieassoziierte Mortalität von Patienten in kompletter Remission nach 5 Jahren lag bei 31 % im Vergleich zu 70 % bei den Patienten, die sich nicht in Remission befanden.

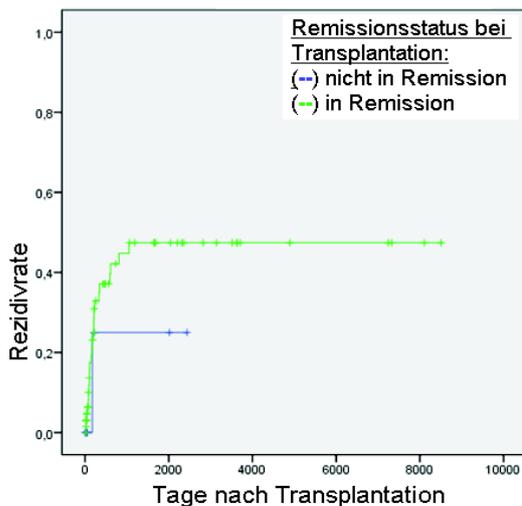


Abb. 12: Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate

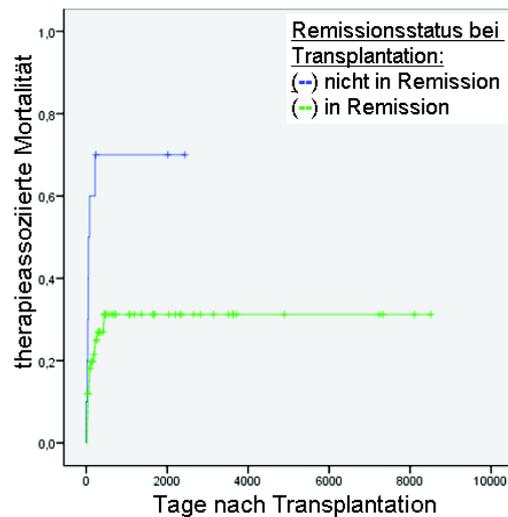


Abb. 13: Einfluss des Remissionsstatus auf die therapieassoziierte Mortalität

4.2.1.1.4 Risikogruppe: Philadelphia-pos. ALL

Es wurden Patienten mit Philadelphia-pos. ALL (n = 17) mit den restlichen Patienten (n = 57) verglichen, um einen möglichen Einfluss der Philadelphia-pos. ALL auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln. Bei 3 Patienten war die Indikation zur Stammzelltransplantation unbekannt, sie wurden nicht in die folgende Analyse einbezogen.

Das Gesamtüberleben war signifikant kürzer bei Patienten mit Philadelphia-pos. ALL im Vergleich zu den restlichen Patienten ($p = 0.042$, Abb. 14).

Die geschätzte Überlebensrate von Patienten mit Philadelphia-pos. ALL nach 5 Jahren lag bei 12 % im Vergleich zu 40 % bei den restlichen Patienten.

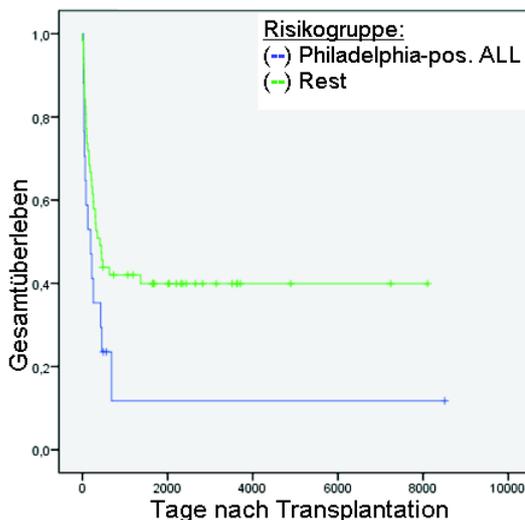


Abb. 14: Einfluss der Risikogruppe auf das Gesamtüberleben

ALL: Akute lymphatische Leukämie; pos.: positiv.

Patienten mit Philadelphia-pos. ALL hatten zwar mehr Rezidive im Vergleich zu den restlichen Patienten, jedoch unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander ($p = 0.331$, Abb. 15).

Patienten mit Philadelphia-pos. ALL hatten außerdem eine höhere Rate an therapieassoziierten Toden, jedoch unterschied sich die Zahl nicht signifikant von der Rate an therapieassoziierten Toden der restlichen Patienten ($p = 0.156$, Abb. 16).

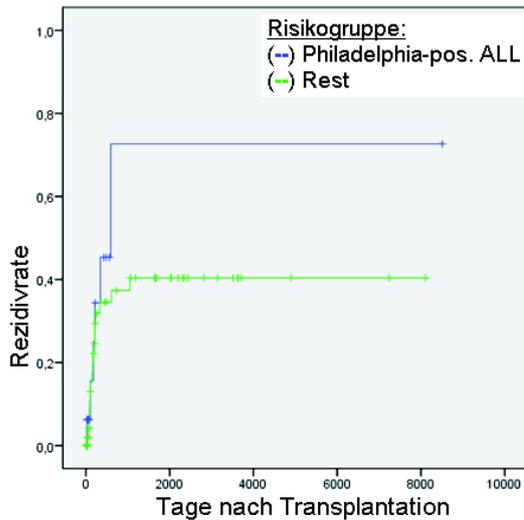


Abb. 15: Einfluss der Risikogruppe auf die Rezidivrate

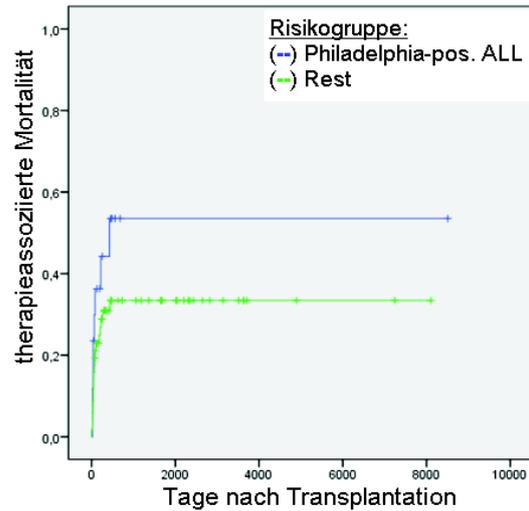


Abb. 16: Einfluss der Risikogruppe auf die therapieassoziierte Mortalität

ALL: Akute lymphatische Leukämie; pos.: positiv.

In einem weiteren Schritt wurde innerhalb der Gruppe der Patienten mit Philadelphia-pos. ALL unterschieden, wer eine Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib vor der allogenen Stammzelltransplantation erhalten hatte ($n = 11$) und wer nicht ($n = 6$). Diese beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant im Gesamtüberleben ($p = 0.676$, Abb. 17).

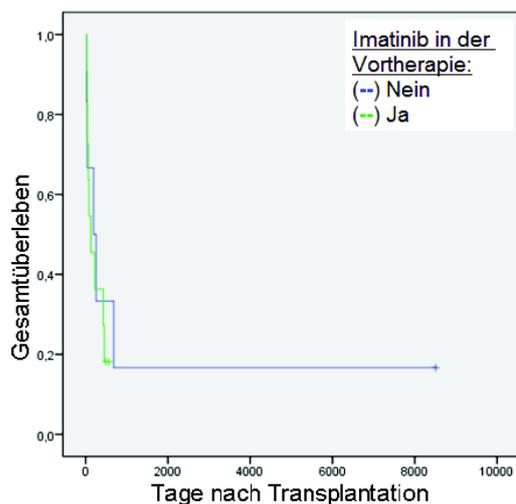


Abb. 17: Einfluss einer Imatinib-Therapie auf das Gesamtüberleben

4.2.1.1.5 Risikogruppe: Rezidiv als SZT-Indikation

Es wurden Patienten, die aufgrund eines Rezidivs eine Stammzelltransplantation erhalten hatten ($n = 21$), mit den restlichen Patienten verglichen ($n = 36$), um einen

möglichen Einfluss eines vorangegangenen Rezidivs auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln. In diese Analyse wurden die Patienten mit Philadelphia-pos. ALL nicht eingeschlossen, da sich diese Variable in der letzten Analyse bereits als Risikofaktor bestätigt hatte.

Das Gesamtüberleben war signifikant kürzer bei Patienten mit einem vorangegangenen Rezidiv im Vergleich zu den restlichen Patienten ($p = 0.003$, Abb. 18).

Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem vorangegangenen Rezidiv lag bei 19 % im Vergleich zu 52 % bei den restlichen Patienten.

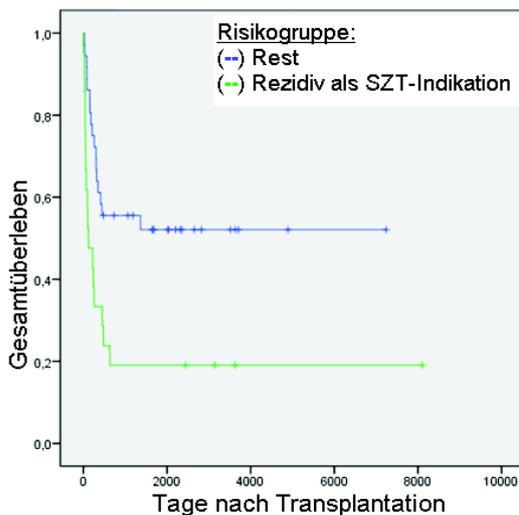


Abb. 18: Einfluss der Risikogruppe auf das Gesamtüberleben

SZT: Stammzelltransplantation.

Die Rezidivrate nach Transplantation der Patienten mit einem vorangegangenen Rezidiv war zwar höher, unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Rate der restlichen Patienten ($p = 0.152$, Abb. 19).

Die Patienten mit einem vorangegangenen Rezidiv hatten eine signifikant höhere therapieassoziierte Mortalität im Vergleich zu den restlichen Patienten ($p = 0.019$, Abb. 20).

Die geschätzte therapieassoziierte Mortalität betrug nach 5 Jahren 49 % bei Patienten mit einem vorangegangenen Rezidiv im Vergleich zu 24 % bei den restlichen Patienten.

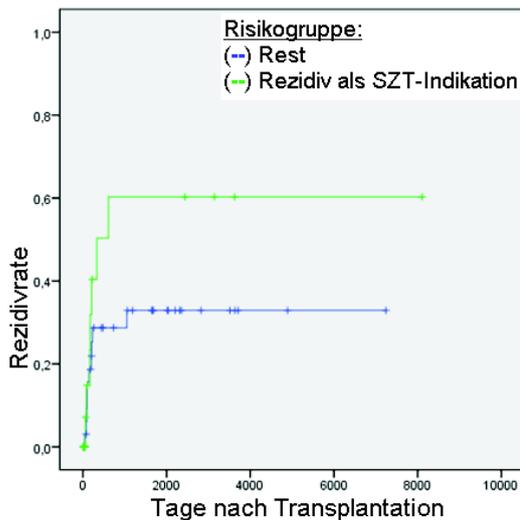


Abb. 19: Einfluss der Risikogruppe auf die Rezidivrate

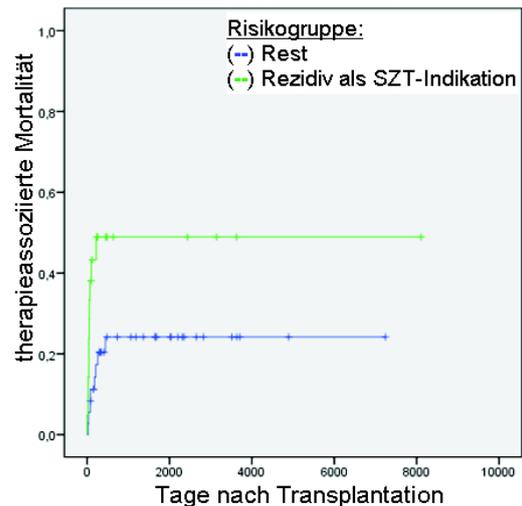


Abb. 20: Einfluss der Risikogruppe auf die therapieassoziierte Mortalität

SZT: Stammzelltransplantation.

4.2.1.1.6 SZT-spezifischer Komorbiditätsindex

Um den Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden Patienten mit einem *Score* von bis zu 2 Punkten ($n = 66$) mit Patienten verglichen, die einen *Score* von mehr als 2 Punkten erreicht hatten ($n = 11$).

Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem *Score* von mehr als 2 Punkten war mit 73 % signifikant höher im Vergleich zu 28 % bei Patienten mit einem *Score* von bis zu 2 Punkten ($p = 0.022$, Abb. 21)

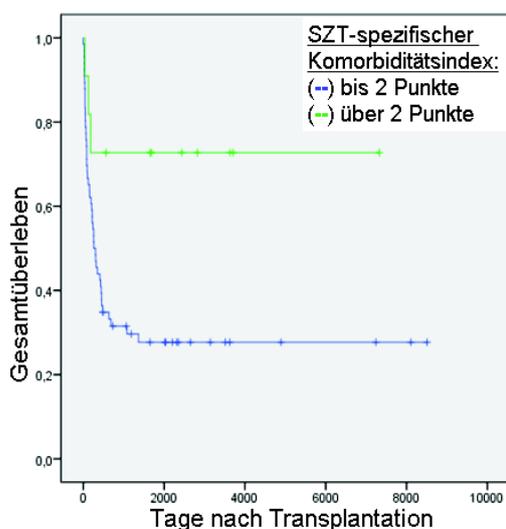


Abb. 21: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf das Gesamtüberleben

SZT: Stammzelltransplantation.

Patienten mit einem *Score* von mehr als 2 Punkten hatten eine signifikant niedrigere Rezidivrate als Patienten mit einem *Score* von bis zu 2 Punkten ($p = 0.039$, Abb. 22).

Die geschätzte Rezidivrate betrug nach 5 Jahren 10 % bei einem *Score* von mehr als 2 Punkten und 54 % bei einem *Score* von bis zu 2 Punkten.

Ebenso hatten die Patienten mit einem *Score* von mehr als 2 Punkten eine niedrigere therapieassoziierte Mortalität, sie unterschieden sich jedoch nicht signifikant von der Gruppe der Patienten mit einem *Score* von bis zu 2 Punkten ($p = 0.221$, Abb. 23).

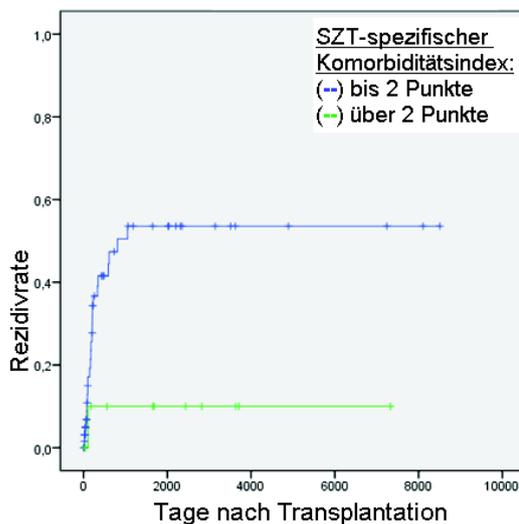


Abb. 22: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf die Rezidivrate

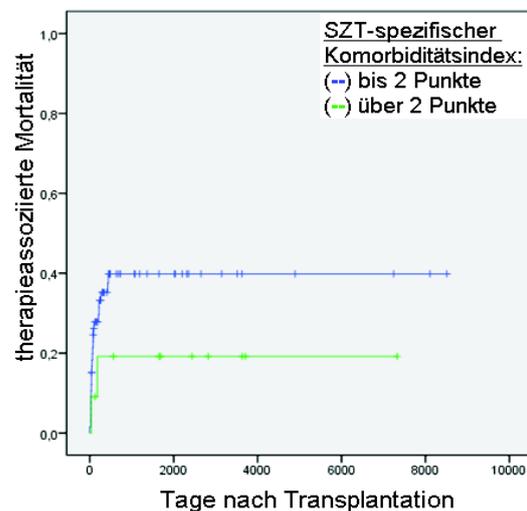


Abb. 23: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf die therapieassoziierte Mortalität

SZT: Stammzelltransplantation.

Um zu objektivieren, worin sich die Patienten mit einem *Score* bis und über 2 Punkten unterscheiden, wurde ein direkter Vergleich der Häufigkeitsverteilung verschiedener Variablen durchgeführt (Tabelle 13).

Ein signifikanter Unterschied bestand in der Häufigkeitsverteilung der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Transplantation in 1. Remission befanden. Patienten mit einem *Score* von bis zu 2 Punkten waren zum Zeitpunkt der Transplantation nur zu 58 % in 1. Remission, in der Gruppe mit einem *Score* von mehr als 2 Punkten waren jedoch 91 % der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation in 1. Remission ($p = 0.035$).

Dies zeigt also, dass in erster Remission auch Patienten mit Komorbiditäten transplantiert wurden. In späteren Stadien wurden dann meist nur noch Patienten mit einem niedrigen Risiko-Score transplantiert.

Tabelle 13: Vergleich der Charakteristika der zwei Gruppen des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex

	SZT-spezifischer Komorbiditätsindex		p-Wert
	bis 2 Punkte (n = 66)	über 2 Punkte (n = 11)	
<u>Patientenalter:</u>			
bis 43 Jahre	50 (76 %)	8 (73 %)	0.829
über 43 Jahre	16 (24 %)	3 (27 %)	
<u>Remissionsstatus bei Transplantation:</u>			
1. Remission	38 (58 %)	10 (91 %)	0.035
Rest	28 (42 %)	1 (9 %)	
<u>Risikogruppe:</u>			
Philadelphia-pos. ALL	14 (22 %)	3 (30 %)	0.570
Rest (unbekannt = 3)	50 (78 %)	7 (70 %)	
<u>Spender:</u>			
fremd	38 (58 %)	7 (64 %)	0.706
verwandt	28 (42 %)	4 (36 %)	
<u>Jahr der Transplantation:</u>			
1989-2003	38 (58 %)	4 (36 %)	0.191
2004-2011	28 (42 %)	7 (64 %)	
<u>Subtyp der ALL:</u>			
B-ALL	51 (77 %)	7 (64 %)	0.331
T-ALL	15 (22 %)	4 (36 %)	
<u>Ganzkörperbestrahlung:</u>			
Ja	58 (88 %)	10 (90 %)	0.772
Nein	8 (12 %)	1 (10 %)	

ALL: Akute lymphatische Leukämie; B-ALL: B-Linien-ALL; n: absolute Zahlen; pos.: positiv; SZT: Stammzelltransplantation; T-ALL: T-Linien-ALL; %: Prozentangaben.

Daher wurde in einem weiteren Schritt eine Analyse nur mit den Patienten durchgeführt, die sich zum Zeitpunkt der Transplantation in 1. Remission befanden (n = 48), um zu ermitteln, ob der SZT-spezifische Komorbiditätsindex auch bei ihnen einen Einfluss auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität hat. Die Patienten in 1. Remission wurden dazu ebenfalls in die Gruppen von einem Score von bis zu 2 Punkten (n = 38) und einem Score von mehr als 2 Punkten (n = 10) aufgeteilt.

Die Patienten mit einem *Score* über 2 Punkte hatten ein längeres Gesamtüberleben als die Patienten mit einem *Score* von bis zu 2 Punkten, die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander ($p = 0.159$, Abb. 24)

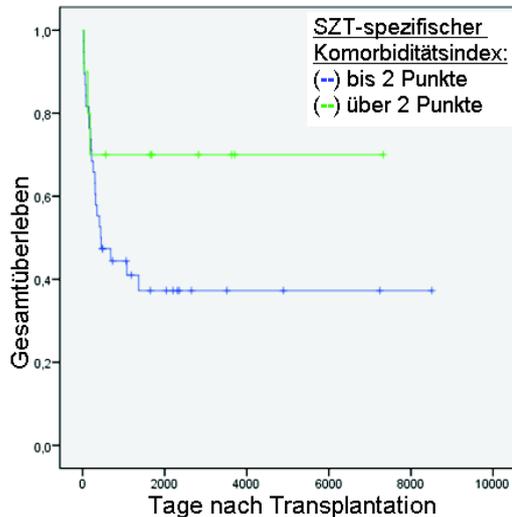


Abb. 24: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf das Gesamtüberleben

SZT: Stammzelltransplantation.

Die Patienten mit einem *Score* von mehr als 2 Punkten hatten eine niedrigere Rezidivrate, sie unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Patienten mit einem *Score* von bis zu 2 Punkten ($p = 0.084$, Abb. 25).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der therapieassoziierten Mortalität von Patienten mit einem *Score* bis oder über 2 Punkten ($p = 0.782$, Abb. 26)

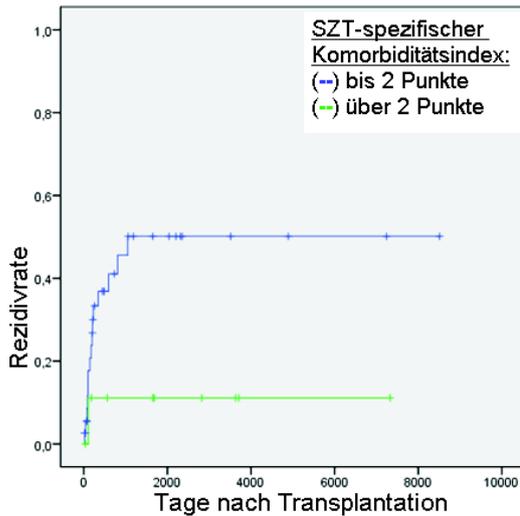


Abb. 25: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf die Rezidivrate

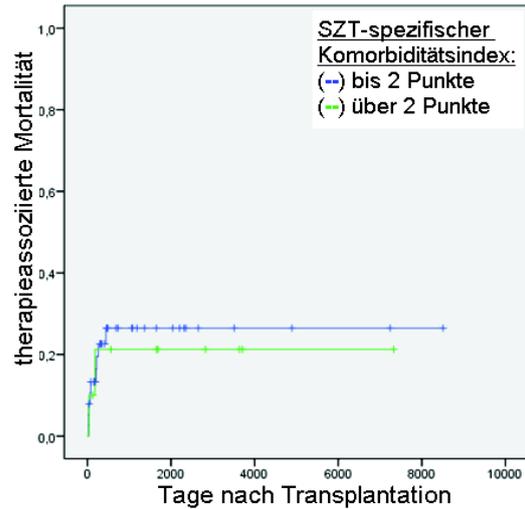


Abb. 26: Einfluss des SZT-spezifischen Komorbiditätsindex auf die therapieassoziierte Mortalität

SZT: Stammzelltransplantation.

4.2.1.1.7 Subtyp der ALL

Um einen möglichen Einfluss des Subtyps der ALL auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden B-ALL-Patienten (n = 58) mit T-ALL-Patienten (n = 19) verglichen.

Das Gesamtüberleben T-ALL-Patienten war zwar länger, der Unterschied zur Gruppe mit B-ALL-Patienten verfehlte jedoch die statistische Signifikanz ($p = 0.078$, Abb. 27).

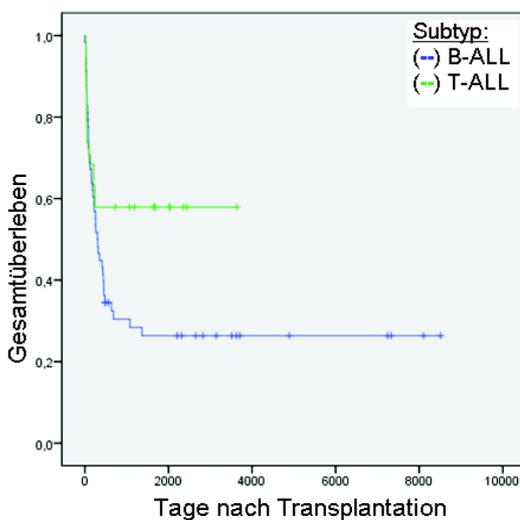


Abb. 27: Einfluss des Subtyps auf das Gesamtüberleben

ALL: Akute lymphatische Leukämie; B-ALL: B-Linien-ALL; T-ALL: T-Linien-ALL.

Die Rezidivrate von T-ALL-Patienten war signifikant niedriger als die Rezidivrate von B-ALL-Patienten ($p = 0.005$, Abb. 28).

Die geschätzte Rezidivrate betrug nach 5 Jahren 8 % bei T-ALL-Patienten im Vergleich zu 59 % bei B-ALL-Patienten.

Die therapieassoziierte Mortalität von B- und T-ALL-Patienten unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p = 0.836$, Abb. 29).

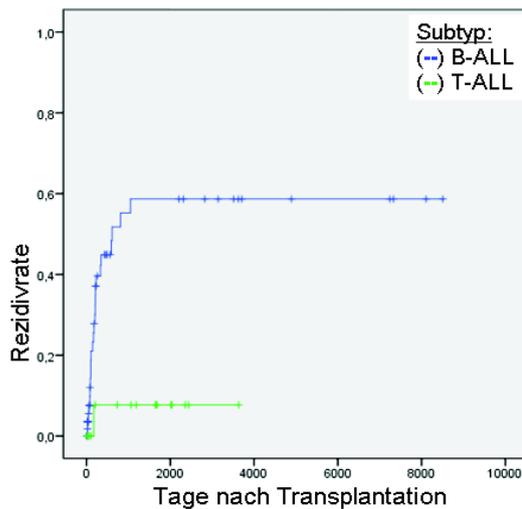


Abb. 28: Einfluss des Subtyps auf die Rezidivrate

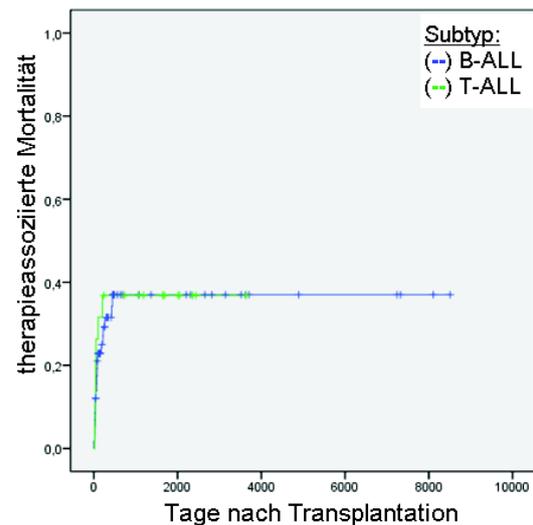


Abb. 29: Einfluss des Subtyps auf die therapieassoziierte Mortalität

ALL: Akute lymphatische Leukämie; B-ALL: B-Linien-ALL; T-ALL: T-Linien-ALL.

Um den Beobachtungszeitraum von B- und T-ALL-Patienten anzugleichen, wurden in einem weiteren Schritt die B-ALL-Patienten mit einem Beobachtungszeitraum über 4000 Tage von der Analyse ausgeschlossen.

In dieser Subgruppenanalyse ist das Gesamtüberleben von T-ALL-Patienten ($n = 19$) signifikant besser im Vergleich zu den B-ALL-Patienten ($n = 53$, $p = 0.025$, Abb. 30).

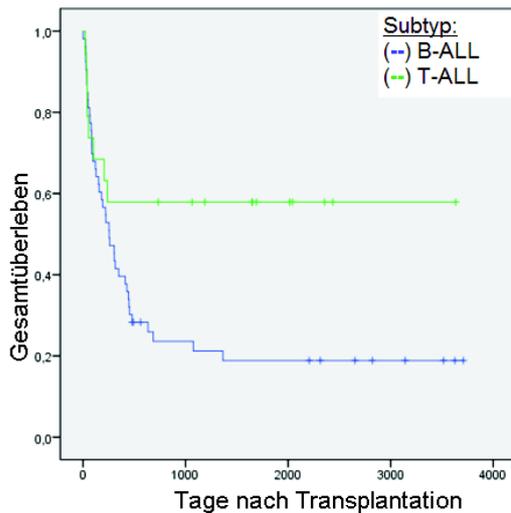


Abb. 30 Einfluss des Subtyps auf das Gesamtüberleben bei kürzerem Beobachtungszeitraum

ALL: Akute lymphatische Leukämie; B-ALL: B-Linien-ALL; T-ALL: T-Linien-ALL.

4.2.1.1.8 MRD-Befund vor Transplantation

Um den Einfluss des *MRD*-Befundes vor der Transplantation auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden Patienten mit einem positiven *MRD*-Befund ($n = 15$) mit den Patienten verglichen, die einen negativen *MRD*-Befund hatten ($n = 8$).

Die zwei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Gesamtüberleben ($p = 0.225$) oder der therapieassoziierten Mortalität ($p = 0.382$).

Die geschätzte Rezidivrate nach 5 Jahren von Patienten mit einem negativen *MRD*-Befund betrug 17 % im Vergleich zu 72 % bei Patienten mit einem positiven *MRD*-Befund ($p = 0.153$, Abb. 31). Am ehesten auf Grund der kleinen Gruppengröße verfehlen diese Werte die statistische Signifikanz.

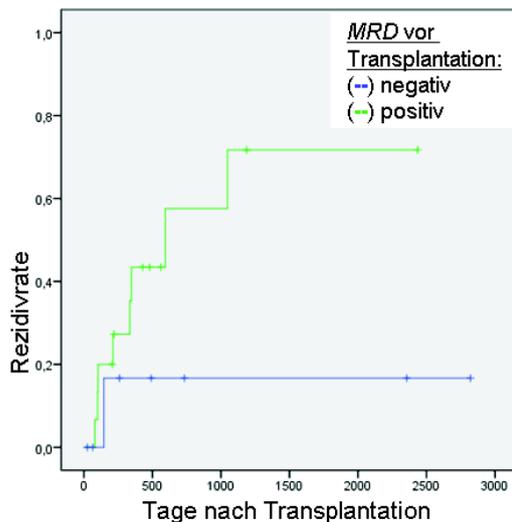


Abb. 31: Einfluss des MRD-Befundes auf die Rezidivrate

MRD: Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung).

4.2.1.2 Zeitliche Variablen

4.2.1.2.1 Jahr der Transplantation

Um einen möglichen Einfluss des Transplantationszeitpunktes auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden Patienten die von 1989-2003 transplantiert wurden (n = 42) mit den Patienten verglichen, die von 2004-2011 transplantiert wurden (n = 35).

Patienten die von 2004-2011 transplantiert wurden, hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die von 1989-2003 transplantiert wurden (p = 0.011, Abb. 32).

Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die von 2004-2011 transplantiert wurden, betrug 47 % im Vergleich zu 24 % bei Patienten, die von 1989-2003 transplantiert wurden.

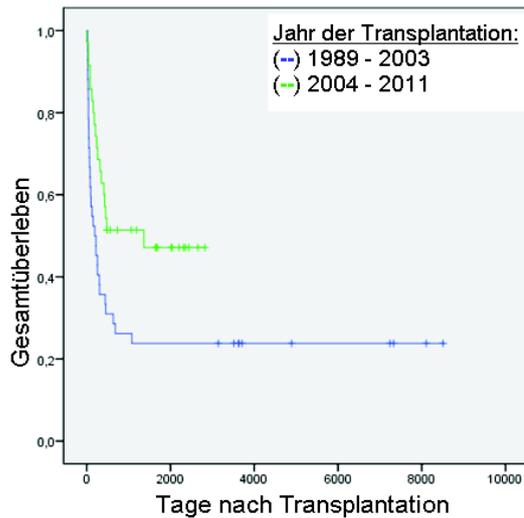


Abb. 32: Einfluss des Transplantationszeitpunktes auf das Gesamtüberleben

Die Rezidivrate der Patienten, die von 2004-2011 transplantiert wurden, war zwar niedriger, unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Rezidivrate der Patienten, die von 1989-2003 transplantiert wurden ($p = 0.213$, Abb. 33).

Ebenso war die therapieassoziierte Mortalität der Patienten, die von 2004-2011 transplantiert wurden, niedriger, unterschied sich jedoch nicht signifikant von der therapieassoziierten Mortalität der Patienten, die von 1989-2003 transplantiert wurden ($p = 0.084$, Abb. 34).

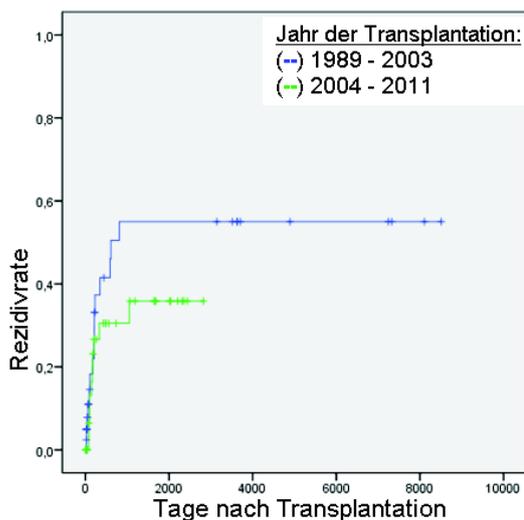


Abb. 33: Einfluss des Transplantationszeitpunktes auf die Rezidivrate

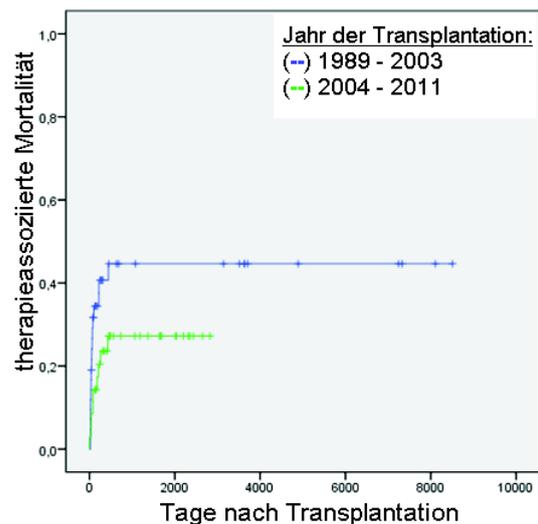


Abb. 34: Einfluss des Transplantationszeitpunktes auf die therapieassoziierte Mortalität

In einer Subgruppenanalyse wurde untersucht, ob bei Patienten die in den Jahren 2004-2011 transplantiert wurden, dass Patientenalter noch immer ein signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ist.

Patienten mit einem Alter bis 43 Jahre zum Zeitpunkt der Transplantation (n = 25), wurden mit Patienten verglichen, die zum Zeitpunkt der Transplantation über 43 Jahre alt waren (n = 10).

Die Patienten mit einem Alter bis 43 Jahre hatten zwar ein besseres Gesamtüberleben als die ältere Patientengruppe, die Gruppen entschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander (p = 0.289, Abb. 35).

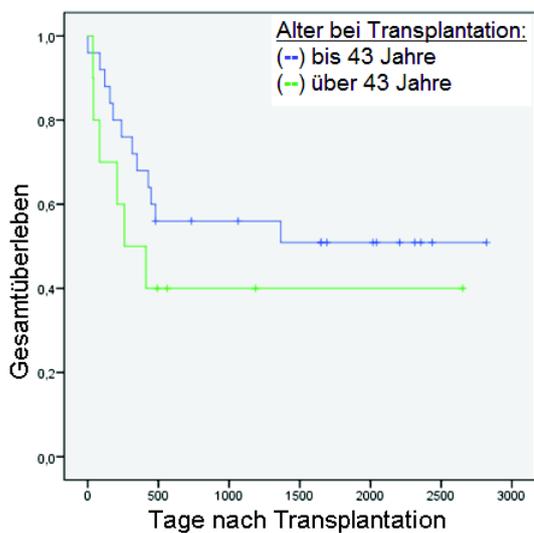


Abb. 35 Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben im Zeitraum 2004-2011

4.2.1.2 Intervall Erstdiagnose bis Transplantation

Um einen möglichen Einfluss des Intervalls zwischen Erstdiagnose und Transplantation auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden die Patienten mit einem Intervall von bis zu 5 Monaten (n = 27) mit Patienten verglichen, die ein Intervall von mehr als 5 Monaten (n = 21) aufwiesen.

Für die folgende Analyse wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich zum Zeitpunkt der Transplantation in 1. Remission befanden (n = 48). Hätte man alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, so wären Patienten mit einem vorangegangenen Rezidiv in der Gruppe mit einem langen Intervall überrepräsentiert gewesen. Um eine Aussage über den Einfluss des Intervalls unabhängig von dieser Patientengruppe zu treffen, wurden in die Analyse daher nur Patienten in 1. Remission einbezogen.

Die Patienten mit einem Intervall von bis zu 5 Monaten hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit einem längeren Intervall von mehr als 5 Monaten ($p = 0.024$, Abb. 36).

Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem Intervall von bis zu 5 Monaten betrug 58 % im Vergleich zu 27 % bei Patienten mit einem Intervall von mehr als 5 Monaten.

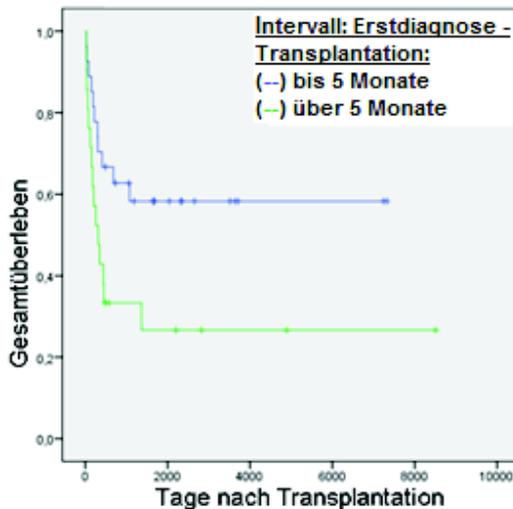


Abb. 36: Einfluss des Intervalls Erstdiagnose-Transplantation auf das Gesamtüberleben

Die Rezidivrate wurde nicht durch das Intervall zwischen Erstdiagnose und Transplantation beeinflusst, beide Gruppen hatten eine ähnliche Rezidivrate ($p = 0.906$, Abb. 37).

Die therapieassoziierte Mortalität hingegen war bei Patienten mit einem Intervall von bis zu 5 Monaten signifikant niedriger als bei Patienten mit einem Intervall von mehr als 5 Monaten ($p = 0.004$, Abb. 38).

Die geschätzte therapieassoziierte Mortalität nach 5 Jahren betrug bei Patienten mit einem Intervall von bis zu 5 Monaten 8 % im Vergleich zu 47 % bei Patienten mit einem Intervall von mehr als 5 Monaten.

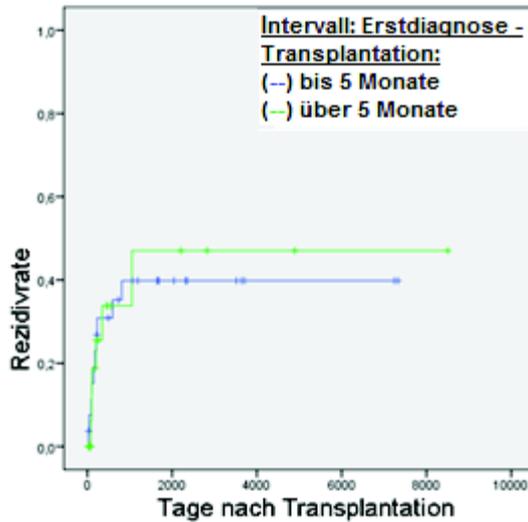


Abb. 37: Einfluss des Intervalls Erstdiagnose-Transplantation auf die Rezidivrate

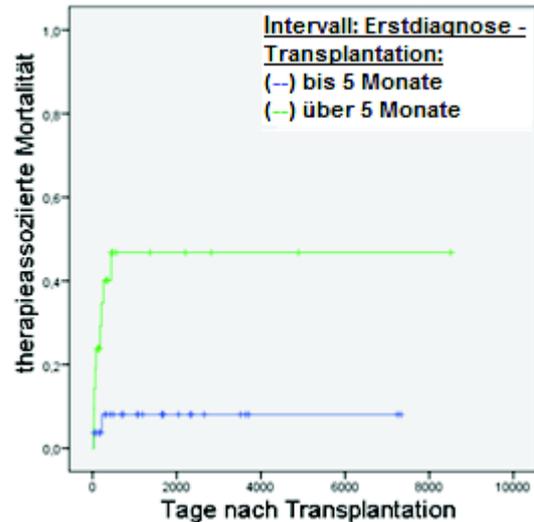


Abb. 38: Einfluss des Intervalls Erstdiagnose-Transplantation auf die therapieassoziierte Mortalität

4.2.1.3 Therapiecharakteristika

4.2.1.3.1 Ganzkörperbestrahlung

Um den einen möglichen Einfluss der Ganzkörperbestrahlung auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden Patienten die eine Ganzkörperbestrahlung erhielten (n = 68), mit Patienten verglichen, die keine Ganzkörperbestrahlung erhielten (n = 9).

Das Gesamtüberleben der Patienten mit Ganzkörperbestrahlung war signifikant besser im Vergleich zu den Patienten ohne Ganzkörperbestrahlung (p = 0.018, Abb. 39).

Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Ganzkörperbestrahlung betrug 38 % im Vergleich zu einer geschätzten Überlebensrate von 11 % nach 1,5 Jahren bei Patienten ohne Ganzkörperbestrahlung.

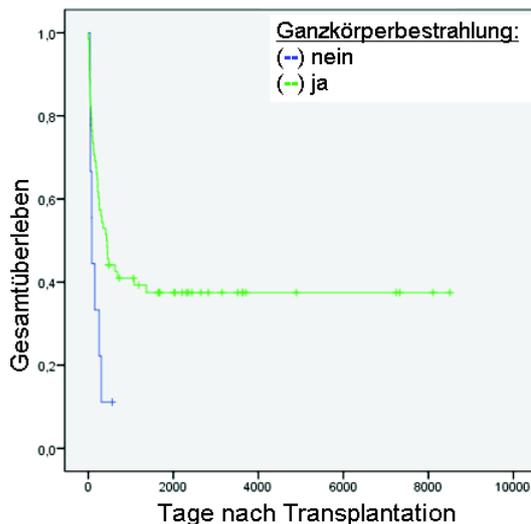


Abb. 39: Einfluss der Ganzkörperbestrahlung auf das Gesamtüberleben

Die Rezidivrate von Patienten mit Ganzkörperbestrahlung war signifikant niedriger als bei den Patienten ohne Ganzkörperbestrahlung ($p = 0.043$, Abb. 40).

Die geschätzte Rezidivrate von Patienten mit Ganzkörperbestrahlung nach 5 Jahren lag bei 43 % im Vergleich zu einer geschätzten Rezidivrate von 78 % nach 1,5 Jahren bei Patienten ohne Ganzkörperbestrahlung.

Die Patienten ohne Ganzkörperbestrahlung hatten eine höhere therapieassoziierte Mortalität im Vergleich zur Patientengruppe mit Ganzkörperbestrahlung, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0.297$, Abb. 41).

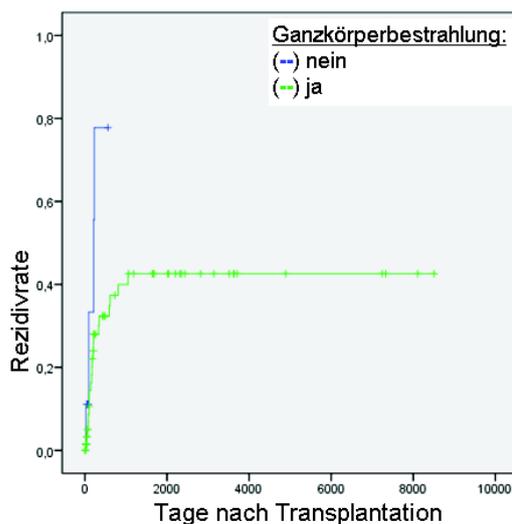


Abb. 40: Einfluss der Ganzkörperbestrahlung auf die Rezidivrate

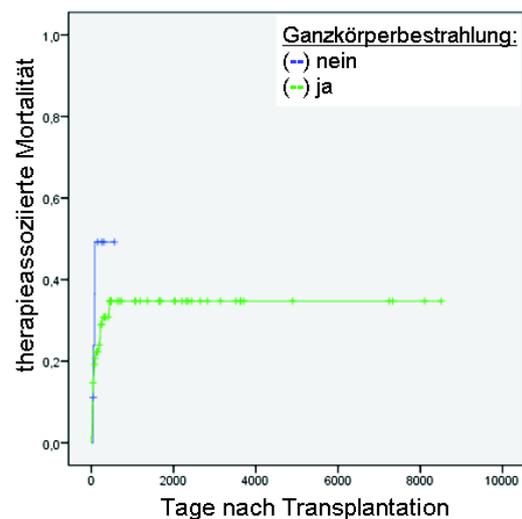


Abb. 41: Einfluss der Ganzkörperbestrahlung auf die therapieassoziierte Mortalität

4.2.1.3.2 FLAMSA-Konditionierung

Um den Einfluss einer Konditionierung mit dem FLAMSA-Protokoll bestehend aus Fludarabin, Amsacrin und Cytarabin auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden Patienten mit FLAMSA-Konditionierung (n = 22) und Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung (n = 31) gegenübergestellt.

Für diese Analyse wurden nur die Patienten eingeschlossen, die ab 2001 transplantiert wurden, da die erste FLAMSA-Konditionierung 2004 gegeben wurde, und das Ziel eine ähnlich große Vergleichsgruppe war.

Patienten mit FLAMSA-Konditionierung hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung (p = 0.034, Abb. 42).

Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit FLAMSA-Konditionierung betrug 55 % im Vergleich zu 24 % von Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung.

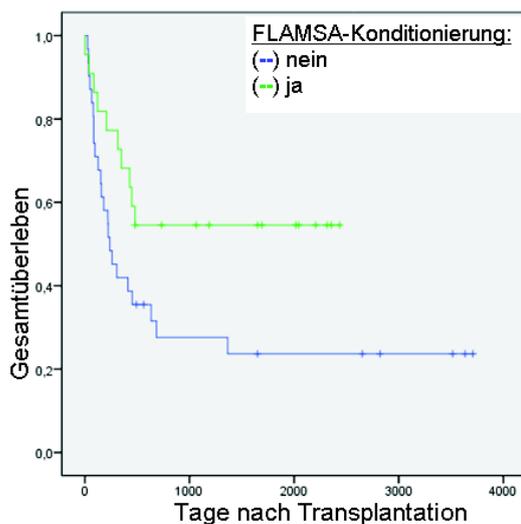


Abb. 42: Einfluss der FLAMSA-Konditionierung auf das Gesamtüberleben

FLAMSA: Chemotherapie-Protokoll mit Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin.

Patienten mit FLAMSA-Konditionierung hatten eine signifikant niedrigere Rezidivrate im Vergleich zu den Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung (p = 0.038, Abb. 43).

Die geschätzte Rezidivrate von Patienten mit FLAMSA-Konditionierung nach 5 Jahren lag bei 27 % im Vergleich zu 66 % bei Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung.

Die Patienten mit FLAMSA-Konditionierung hatten eine niedrigere therapieassoziierte Mortalität, die Gruppe unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Patientengruppe ohne FLAMSA-Konditionierung ($p = 0.321$, Abb. 44).

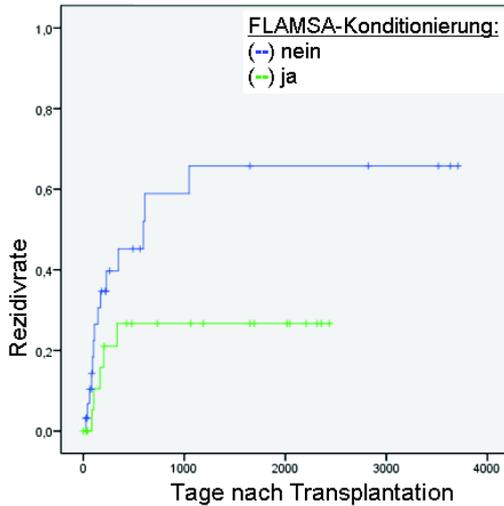


Abb. 43: Einfluss der FLAMSA-Konditionierung auf die Rezidivrate

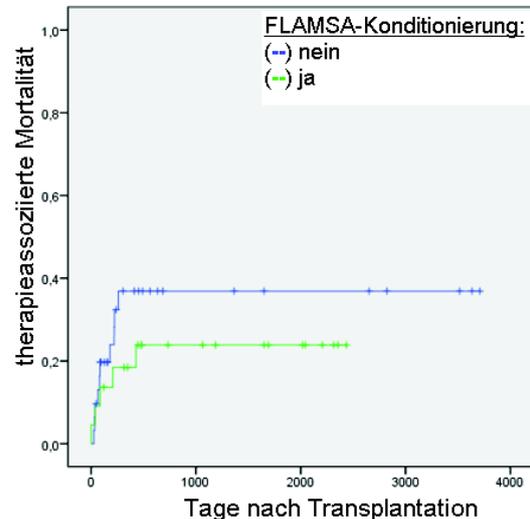


Abb. 44: Einfluss der FLAMSA-Konditionierung auf die therapieassoziierte Mortalität

FLAMSA: Chemotherapie-Protokoll mit Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin.

Um zu objektivieren, worin sich die Patienten mit und ohne FLAMSA-Konditionierung unterscheiden, wurde ein direkter Vergleich der Häufigkeitsverteilung verschiedener Variablen durchgeführt (Tabelle 14).

Ein signifikanter Unterschied bestand in der Altersverteilung zwischen den zwei Gruppen. Patienten mit FLAMSA-Konditionierung waren nur zu 14 % über 43 Jahre im Vergleich zu 48 % bei den Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung ($p = 0.008$).

Patienten mit FLAMSA-Konditionierung hatten zu jeweils 50 % eine B- oder T-ALL. Bei Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung war die B-ALL mit 87 % häufiger.

Ebenso bestand ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Philadelphia-pos. ALL zwischen den zwei Gruppen. Patienten mit FLAMSA-Konditionierung hatten nur zu 4,5 % eine Philadelphia-pos. ALL im Vergleich zu 35 % bei den Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung ($p = 0.008$).

Tabelle 14: Vergleich der Charakteristika zwischen Patienten mit und ohne FLAMSA-Konditionierung

	FLAMSA-Konditionierung		p-Wert
	nein (n = 31)	ja (n = 22)	
<u>Patientenalter:</u>			
bis 43 Jahre	16 (52 %)	19 (86 %)	0.008
über 43 Jahre	15 (48 %)	3 (14 %)	
<u>Geschlecht:</u>			
Männlich	20 (65 %)	16 (73 %)	0.528
Weiblich	11 (35 %)	6 (27 %)	
<u>Remissionsstatus bei Transplantation:</u>			
1. Remission	25 (81 %)	13 (59 %)	0.086
Rest	6 (19%)	9 (41 %)	
<u>Risikogruppe:</u>			
Philadelphia-pos. ALL	11 (35 %)	1 (4,5 %)	0.008
Rest (unbekannt = 3)	20 (65 %)	21 (95,5 %)	
<u>Subtyp der ALL:</u>			
B-ALL	27 (87 %)	11 (50 %)	0.003
T-ALL	4 (13 %)	11 (50 %)	
<u>Todesursache der verstorbenen Patienten (n = 33):</u>			
rezidivassoziiert	13 (56 %)	5 (50 %)	0.730
therapieassoziiert	10 (44 %)	5 (50 %)	

ALL: Akute lymphatische Leukämie; B-ALL: B-Linien-ALL; FLAMSA: Chemotherapie-Protokoll mit Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin; n: absolute Zahlen; pos.: positiv; T-ALL: T-Linien-ALL; %: Prozentangaben.

Daher wurde in einem weiteren Schritt eine Analyse ohne Patienten mit Philadelphia-pos. ALL durchgeführt (n = 41), um zu ermitteln, ob die FLAMSA-Konditionierung auch dann noch einen Einfluss auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität hat. Die Patienten mit FLAMSA-Konditionierung (n = 21) wurden dazu wieder den Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung (n = 20) gegenübergestellt.

Die Patienten mit FLAMSA-Konditionierung hatten zwar ein längeres Gesamtüberleben, der Wert unterschied sich jedoch nicht signifikant vom Gesamtüberleben der Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung (p = 0.105, Abb. 45). Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit FLAMSA-Konditionierung betrug 57 % im Vergleich zu 30 % von Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung.

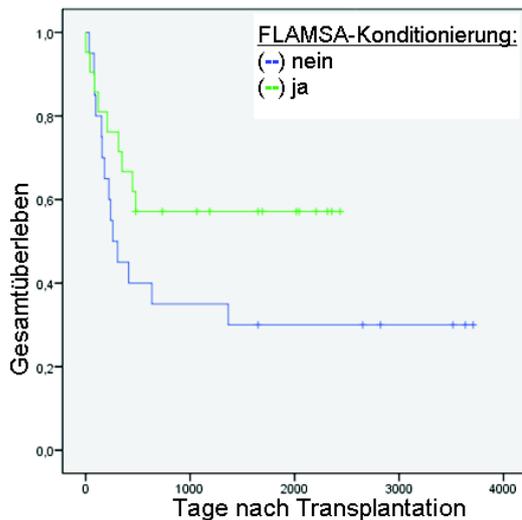


Abb. 45: Einfluss der FLAMSA-Konditionierung auf das Gesamtüberleben

FLAMSA: Chemotherapie-Protokoll mit Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin.

Es bestand weiterhin ein Unterschied zwischen der Rezidivrate von Patienten mit und ohne FLAMSA-Konditionierung, er verfehlte jedoch die statistische Signifikanz ($p = 0.069$, Abb. 46).

Die geschätzte Rezidivrate von Patienten mit FLAMSA-Konditionierung nach 5 Jahren betrug 28 % im Vergleich zu 61 % von Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung.

Die Patienten mit FLAMSA-Konditionierung hatten eine niedrigere therapieassoziierte Mortalität, sie unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Patienten ohne FLAMSA-Konditionierung ($p = 0.587$, Abb. 47).

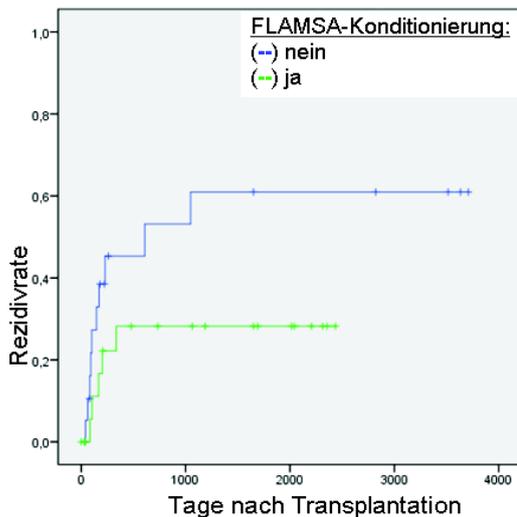


Abb. 46: Einfluss der FLAMSA-Konditionierung auf die Rezidivrate

Abb. 47: Einfluss der FLAMSA-Konditionierung auf die therapieassoziierte Mortalität

FLAMSA: Chemotherapie-Protokoll mit Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin.

4.2.2 Verlauf nach Transplantation

4.2.2.1 MRD-Befund an Tag 28

Um den Einfluss des *MRD*-Befundes 28 Tage nach der Transplantation auf die drei Zielgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität zu ermitteln, wurden Patienten mit einem positiven *MRD*-Befund ($n = 8$) mit den Patienten verglichen, die einen negativen *MRD*-Befund hatten ($n = 11$).

Die Patienten mit einem negativen *MRD*-Befund an Tag 28 hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit einem positiven *MRD*-Befund ($p = 0.001$, Abb. 48).

Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem negativen *MRD*-Befund betrug 61 %, wohingegen alle Patienten mit einem positiven *MRD*-Befund nach 1,9 Jahren verstorben waren.