

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

**Stellenwert der Remissionsinduktion vor allogener
Blutstammzelltransplantation bei Myelodysplastischen Syndromen**

Dissertation

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

vorgelegt von
Nadija Elisa Wegener

2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Thomas Schroeder

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Comparison between upfront transplantation and different pre-transplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk MDS and secondary AML.

Schroeder, T. et al., Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Mar 14. pii: S1083-8791(19)30186-7.
doi: 10.1016/j.bbmt.2019.03.011

Zusammenfassung

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) stellt momentan die einzige potentiell kurative Therapieoption für Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom und sekundärer AML dar. Die Bedeutung und die Notwendigkeit einer zytoreduktiven Therapie vor der SZT sind bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht hinreichend geklärt und Gegenstand einer anhaltenden Diskussion.

Wir verglichen retrospektiv das Gesamtüberleben (OS), das Rezidiv-freie Überleben (RFS), die kumulative Rezidiv-Inzidenz (CIR) sowie die Nicht-Rezidiv-bedingte Mortalität (NRM) von 165 Patienten, welche an einem MDS (n=126) oder einer sekundären AML (n=39) erkrankten und eine allogene SZT erhielten, in Abhängigkeit von der vor Transplantation erfolgten Therapie. Insgesamt 67 Patienten wurden direkt transplantiert (sogenannte „upfront“ Gruppe), während 98 Patienten eine zytoreduktive Therapie vor allogener SZT erhielten (64 Induktionschemotherapie CTX; 34 hypomethylierende Substanzen (HMA)). Das 5-Jahres OS und das RFS der gesamten Gruppe betrug 54% und 39%. Das 5-Jahres OS der einzelnen Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander (upfront 61%, CTX 50%, HMA 45%, $p=0,116$). Das RFS nach 5 Jahren unterschied sich ebenfalls nicht signifikant voneinander (38%, 41%, 38%, $p=0,926$). Die NRM und die CIR unterschieden sich in der gesamten Gruppe nicht signifikant voneinander. Patienten, die „upfront“ transplantiert wurden, wurden hinsichtlich ihres Blastengehalts vor allogener SZT in 2 Gruppen ($>10\%$ Blasten und $<10\%$ Blasten) eingeteilt. Hier ergab sich kein Unterschied bezüglich des OS und des RFS. In der Multivariatanalyse hatte die Art der Therapie vor Transplantation keinen Effekt auf OS, RFS, CIR oder NRM, während eine Hochrisiko Zytogenetik (OS, RFS, CIR), eine dosis-reduzierte Konditionierung (OS, RFS, CIR) und ein unverwandter Spender (RFS, CIR) als negative Prädiktoren identifiziert werden konnten. Das 5 Jahres OS war signifikant schlechter bei den Chemotherapie-refraktären Patienten (34% vs. 64%, $p=0,0346$) und zeigte bei den Patienten, die auf HMAs nicht ansprachen ebenfalls einen klaren Trend in diese Richtung (42% vs. 61%, $p=0,073$). Das RFS unterschied sich nicht signifikant voneinander. Die „upfront“ Gruppe zeigte darüber hinaus im Vergleich zur vorbehandelten Gruppe ein signifikant besseres Ansprechen auf eine Therapie nach allogener SZT im Falle eines Rezidives (CR: 58% vs. 10%; $p=0,0005$). Unsere Daten zeigen, dass eine „upfront“ Transplantation gegenüber zytoreduktiven Therapien vor allogener SZT nicht unterlegen ist und weitere prospektive Studien folgen sollten, um ein klares Vorgehen vor allogener SZT empfehlen zu können.

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the only potentially curative treatment for patients with advanced MDS and secondary AML (sAML), but in the absence of prospective trials the impact of pre-transplant cytoreduction is controversially discussed.

We retrospectively analyzed the outcome of 165 patients with MDS and excess blasts (n=126, 76%) and sAML (n=39, 24%) according to pre-transplant strategy. Sixty-seven patients (41%) were directly transplanted (upfront group), while 98 patients (59%) had received pre-transplant cytoreductive treatment (induction chemotherapy, CTX, n=64; hypomethylating agents, HMA, n=34). Estimated 5-year overall (OS) and relapse-free survival (RFS) for the entire group were 54% and 39%. The 5-year OS of the upfront, CTX and HMA group was 61%, 50% and 45% (p=0.116), while RFS was 38%, 41% and 38% (p=0.926). Cumulative incidence of relapse (CIR) and non-relapse mortality (NRM) did not differ between treatment groups. In the upfront group, no difference regarding OS and RFS was seen with respect to pre-transplant blast count (>10% vs. <10%). Patients treated with CTX had a significantly higher complete remission (CR) rate than patients treated with HMA (59% vs. 18%, p<0.0001). In multivariate analyses type of pre-transplant strategy did not have an effect on OS, RFS, CIR and NRM, while cytogenetics (OS, RFS, CIR), reduced-intensity conditioning (OS, RFS, CIR) and an unrelated donor (RFS, CIR) were identified as negative predictors. When compared to the upfront group, 5-year OS was significantly lower in patients with chemotherapy-refractory disease (34% vs. 64%, p=0.0346) and by clear trend in HMA non-responders (42% vs. 61%, p=0.073), while RFS did not differ significantly. In further support of the concept, that pre-transplant therapy may favor the selection of resistant clones, patients in the upfront group had a higher likelihood to respond to HMA as salvage therapy for relapse in comparison to pre-treated patients (CR: 58% vs. 10%; p=0.0005) and a higher 2-year OS rate after relapse (59% vs. 19%, p=0.0001).

These data suggest that an upfront transplant strategy is at least not inferior to pre-transplant cytoreduction and further prospective studies are needed to recommend definite guidelines before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is performed.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Myelodysplastische Syndrome.....	1
1.1.1 Definition der MDS.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Pathogenese.....	1
1.1.4 Klinik und Diagnose.....	3
1.1.5 Klassifikation und Prognose.....	4
1.2 Therapieoptionen.....	7
1.2.1 Therapie der frühen MDS (intermediär-1 und Niedrigrisiko).....	7
1.2.2 Therapie der fortgeschrittenen MDS (intermediär-2 und Hochrisiko).....	9
1.2.2.1 Epigenetische Therapieansätze.....	9
1.2.2.2 Intensive Chemotherapie.....	10
1.2.2.3 Stammzelltransplantation bei MDS und sekundärer AML.....	10
2 Fragestellung.....	16
3 Material, Methoden und Statistik.....	17
3.1 Patientencharakteristika.....	17
3.2 Therapien der MDS vor allogener Blutstammzelltransplantation.....	19
3.2.1 Induktionschemotherapie.....	19
3.2.2 Therapien mit hypomethylierenden Substanzen.....	19
3.3 Konditionierung.....	20
3.4 Graft-versus-Host Disease (GvHD) Prophylaxe und Supportive Therapie.....	22
3.5 Material und Datenquellen.....	22
3.6 Statistik.....	24
4 Ergebnisse.....	26
4.1 Patientencharakteristika.....	26
4.2 Gesamtüberleben.....	29
4.3 Rezidiv-freies Überleben.....	32
4.4 Rezidiv-Inzidenz und Therapiebedingte Mortalität.....	35
4.5 Prädiktive Faktoren für das Outcome nach der Transplantation.....	37
4.6 Multivariat Analyse.....	38
4.7 Rezidiv-Therapie nach allogener Stammzelltransplantation.....	40
5 Diskussion.....	43
6 Literaturverzeichnis.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (nach Bennett et al., 1982)	4
Tabelle 2: WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome 2016.....	5
Tabelle 3: Einteilung der zytogenetischen Risikogruppen im IPSS-R	6
Tabelle 4: „International Prognostic Scoring System- Revised “(IPSS-R)	6
Tabelle 5: Risikogruppen nach dem IPSS-R	6
Tabelle 6: Vergleich der Therapieansätze vor allogener SZT in den vorliegenden retrospektiven Studien.....	15
Tabelle 7 : Konditionierungsregime der einzelnen Patienten.....	20
Tabelle 8: Patientencharakteristika der 3 verschiedenen Therapiegruppen.....	28
Tabelle 9: Univariate Analyse für Gesamtüberleben und Rezidiv-freies Überleben	38
Tabelle 10: Univariate Analyse für Rezidiv-Inzidenz	38
Tabelle 11: Multivariat-Analyse: Prädiktive Faktoren für das Rezidiv-freie Überleben und Gesamtüberleben	40
Tabelle 12: Multivariat-Analyse: Prädiktive Faktoren für die Rezidiv-Inzidenz und NRM	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieansätze mit zytoreduktiven Therapien vor allogener SZT; Induktionstherapie oder hypomethylierende Substanzen.....	13
Abbildung 2: Sequentielles Konditionierungsregime bei der „upfront“ Transplantation	13
Abbildung 3: Patientengruppen aufgeteilt anhand der Vortherapien vor allogener Stammzelltransplantation	18
Abbildung 4: FLAMSA-A-M Konditionierungsregime	21
Abbildung 5: Gesamtüberleben aller Patienten (in Prozent) in Monaten nach allogener SZT.....	29
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Monaten nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe, Chemotherapie Gruppe (CTX) und HMA Gruppe	30
Abbildung 7: Gesamtüberleben in Monaten nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe und Chemotherapie Gruppe (CTX), aufgeteilt in Remission und keine Remission	30
Abbildung 8: Gesamtüberleben in Monaten nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe und HMA Gruppe aufgeteilt in Remission und keine Remission.....	31
Abbildung 9: Gesamtüberleben der „upfront“ Gruppe nach allogener SZT, aufgeteilt in Blastenanzahl im Knochenmark (KM) zum Zeitpunkt der Diagnose	32
Abbildung 10: Rezidiv-freies Überleben der gesamten Gruppe nach allogener SZT	33
Abbildung 11: Rezidiv-freies Überleben nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe, Chemotherapie Gruppe (CTX) und HMA Gruppe	33
Abbildung 12: Rezidiv-freies Überleben nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe und Chemotherapie Gruppe (CTX), aufgeteilt in Remission und keine Remission	34
Abbildung 13: Rezidiv-freies Überleben nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe und HMA Gruppe, aufgeteilt in Remission und keine Remission.....	34
Abbildung 14: Rezidiv-freies Überleben der „upfront“ Gruppe nach allogener SZT, aufgeteilt in Blastenanzahl im Knochenmark (KM) vor Transplantation.....	35
Abbildung 15: Rezidiv-Inzidenz der einzelnen Gruppen, aufgeteilt nach Vortherapie: „upfront“ Gruppe, Chemotherapie Gruppe (CTX) und HMA Gruppe	36
Abbildung 16: Therapie-bedingte Mortalität (NRM) der einzelnen Gruppen, aufgeteilt nach Vortherapie: „upfront“ Gruppe, Chemotherapie-Gruppe (CTX) und HMA-Gruppe	36
Abbildung 17: Consort Diagramm: Rezidiv Therapie nach allogener SZT	41
Abbildung 18: Überleben nach Auftreten eines Rezidivs nach allogener SZT in Abhängigkeit von der Therapie vor der Transplantation	42

Abkürzungsverzeichnis

AML	-	Akute myeloische Leukämie
AMLSG	-	Akute myeloische Leukämie Study Group
Ara-C	-	Cytarabin
ATG	-	Antithymozytenglobulin
ATRA	-	All-trans-Retinsäure
CIR	-	Cumulative Incidence of Relapse (kumulative Rezidiv Inzidenz)
CMML	-	Chronisch myelomonozytäre Leukämie
CMV	-	Cytomegalievirus
CSA	-	Cyclosporin A
DLI	-	Donor Lymphocyte Infusion (Spender Lymphozyten Gabe)
DNMT	-	DNA-Methyltransferase
FAB	-	French American British
FK506	-	Tacrolimus
FLAMSA	-	Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin
G-CSF	-	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor)
GvHD	-	Graft versus Host Disease
GvL	-	Graft versus Leukemia
HAM	-	Hochdosis Cytarabin und Mitoxantron
HMA	-	Hypomethylierende Substanzen
HLA	-	Human Leucocyte Antigen
IPSS	-	International Prognostic Scoring System
KM	-	Knochenmark
MDS	-	Myelodysplastisches Syndrom
MDS-U	-	unklassifizierbares Myelodysplastischen Syndrom
MMF	-	Mycophenolat-Mofetil
MTC	-	Melphalan, Thiotepa, Cyclophosphamid
MTX	-	Methotrexat
NRM	-	Non Relapse Mortality (Nicht-Rezidiv-bedingte Mortalität)
OS	-	Overall Survival (Gesamtüberleben)
RFS	-	Relapse Free Survival (Rezidiv-freies Überleben)
RIC	-	Reduced Intensity Conditioning (reduzierte Konditionierung)
SZT	-	Stammzelltransplantation
TBI	-	Total Body Irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
WHO	-	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Myelodysplastische Syndrome

1.1.1 Definition der MDS

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe erworbener klonaler Blutstammzellerkrankungen. Gekennzeichnet sind die MDS durch eine insuffiziente Hämatopoiese, d. h. periphere Zytopenien bei einem paradoxerweise oftmals zellreichen Knochenmark. Es finden sich Dysplasiezeichen in mindestens einer hämatopoietischen Zelllinie. Außerdem ist das Risiko für die Entstehung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) erhöht, wobei die Krankheitsverläufe sehr unterschiedlich sein können und von milden langjährigen Verläufen bis hin zu foudroyanten Verläufen mit schnellem Übergang in eine sekundären AML [1] reichen.

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der MDS liegt, wie auch in einer regionalen Düsseldorfer Studie [2] gezeigt, bei ca. 4-5 pro 100 000/Jahr. Bei den über 60-Jährigen steigt die Inzidenz sogar auf ca. 30 pro 100 000/Jahr. Damit gehören die MDS zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien im fortgeschrittenen Lebensalter. Die Inzidenz und Prävalenz liegt bei Männern höher als bei Frauen [2].

1.1.3 Pathogenese

Die Pathogenese der MDS ist multifaktoriell und komplex. Man geht davon aus, dass es zu einer stufenweisen Akkumulation von genetischen Läsionen kommt, die schlussendlich zu einer klonalen Hämatopoiese führen. Diese genetischen Läsionen können Chromosomenaberrationen, DNA Punktmutationen oder auch epigenetische Veränderungen sein. Inzwischen kennt man Punktmutationen in über 40 verschiedenen Genen, die mit der Pathogenese eines MDS assoziiert sind. Es handelt sich hauptsächlich um Punktmutationen in Genen des Splicingapparates (z.B. SF3B1, SRSF2, ZRSR2, U2AF1), von Regulatoren epigenetischer Modifikationen (z.B. DNMT3A, TET2, ASXL1, IDH1/2, EZH2) und von Transkriptionsfaktoren (z.B. RUNX1, TP53, ETV6, NPM1, CEBP alpha, GATA2). In ca. 90% aller MDS Patienten lässt sich mindestens eine der bislang bekannten rekurrenten Mutationen

nachweisen. Dabei sind TET2 und SF3B1 die bislang am häufigsten beschriebenen Mutationen. [3, 4]. Die erhöhte Inzidenz im fortgeschrittenen Alter hängt mit altersabhängigen Veränderungen in der Hämatopoiese zusammen. Bei einem Teil der älteren Menschen konnte eine klonale Hämatopoiese auf molekularer Ebene detektiert werden, ohne dass Zytopenien oder Dysplasien im Knochenmark vorliegen. Diese sogenannte klonale Hämatopoiese unbestimmten Potenzials (clonal hematopoiesis of indeterminate potential – CHIP) hat die Diskussion um die Pathogenese des MDS weiter angeregt. Die Wahrscheinlichkeit einer Progression in ein MDS beträgt bei Mutationsträgern nur 0,5%-1%. Somit kann CHIP als ein Vorläuferzustand gesehen werden, der zusätzliche „driver“- Mutationen benötigt, um in ein MDS oder eine andere hämatologische Neoplasie überzugehen [3].

Auch das Knochenmarkstroma scheint an der Pathogenese des MDS mit beteiligt zu sein. So hat man in Xenotransplantationsversuchen gesehen, dass mesenchymale Stroma Zellen von MDS Patienten eine gestörte Differenzierung aufrechterhalten und für die Verbreitung von MDS initiierenden Zellen eine wichtige Rolle spielen. Durch eine Überproduktion von bestimmten Wachstums- und Differenzierungs-Faktoren wie CDH2 (N-Cadherin), IGFBP2, VEGFA und LIF wird es den Mutations-tragenden Zellen erleichtert, sich im Stroma zu vermehren. Dies zeigt, dass sowohl genetische Läsionen im Stroma zur Entwicklung eines MDS beitragen, als auch eine bestimmte Knochenmarksnische vorhanden sein muss, um das Fortbestehen der Erkrankung zu gewährleisten [5].

Die MDS lassen sich einteilen in „de novo“ MDS, welche ca. 90% ausmachen und therapie-assoziierte MDS, welche deutlich seltener sind. Die therapie-assoziierten MDS können unter anderem durch eine vorangegangene Zytostatika-Therapie oder eine vorangegangene Therapie mit ionisierenden Strahlen, z. B. eine Radio-Iod Therapie oder eine Strahlentherapie, entstehen. Auch eine langandauernde immunsuppressive Therapie kann die Entstehung der MDS begünstigen [6]. Bei bestimmten Berufen mit langjähriger Exposition gegenüber Chemikalien wie Benzolen oder anderen organischen Lösungsmitteln ist das Auftreten eines MDS deutlich erhöht. Als Berufskrankheit wird dies anerkannt, falls eine Exposition von mindestens 10-20 Jahren vorlag. Die therapie-assoziierten MDS, weisen im Vergleich zu den „de novo“ MDS eine gesteigerte Rate chromosomaler Anomalien auf. Zudem sind sie durch ein schlechteres Ansprechen auf Therapien, eine insgesamt schlechtere Prognose bezüglich

der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit, der Überlebenswahrscheinlichkeit und der therapieassoziierten Mortalität nach allogener SZT charakterisiert [7-9].

1.1.4 Klinik und Diagnose

Die Klinik der MDS kann sehr variabel sein. In 20 % der Fälle ist die Diagnose ein Zufallsbefund. In 80 % der Fälle treten die Symptome als Folge einer Zytopenie auf.

Darunter sind am häufigsten Anämiesymptome, die sich durch Abgeschlagenheit, Ohrensausen, Dyspnoe und Herzrasen äußern können. Infektionen infolge einer Leukopenie und eine erhöhte Blutungsneigung infolge einer Thrombopenie treten in etwa gleich häufig auf. Des Weiteren können eine Splenomegalie, eine Hepatomegalie und Lymphknotenvergrößerungen auftreten.

Im peripheren Blut zeigen sich Zytopenien der verschiedenen Zellreihen in unterschiedlicher Ausprägung von einer milden unilineären Zytopenie bis hin zu einer ausgeprägten Panzytopenie. Bereits im Differentialblutbild können Dysplasiezeichen vorhanden sein, zu welchen vor allem Pseudo-Pelger-Zellen gehören. Auch Blasten können bei fortgeschrittenen MDS bereits im Differentialblutbild nachweisbar sein.

Neben der Analyse des peripheren Blutes stellt die zytomorphologische und histologische Untersuchung des Knochenmarks die zentrale Säule der MDS-Diagnostik dar. Mittels Knochenmarkpunktion wird Knochenmarkaspirat entnommen, welches neben der zytomorphologischen Befundung auch zytogenetisch und molekulargenetisch untersucht wird. Zusätzlich kann eine Knochenstanze entnommen werden, durch welche die Zellularität und eine mögliche Fibrosierung des Knochenmarks genauer beurteilt werden kann. Am häufigsten ist ein normo- oder hyperzelluläres Knochenmark zu sehen. In etwa 50 % der Fälle können durch Chromosomenanalysen Aberrationen detektiert werden. Häufig treten strukturelle Aberrationen, wie Deletionen und Translokationen auf; aber auch numerische Aberrationen der Chromosomen, wie z.B. Monosomien können auftreten. Bei Patienten mit einem primärem MDS tritt häufig ein Verlust des langen Arms von Chromosom 5 auf (5q-). Andere häufige Aberrationen sind die Trisomie 8, sowie die Monosomie 7 oder 7q-. Bei therapie-assoziierten MDS sind Veränderungen am Chromosom 7 (Monosomie 7, del7q) und am Chromosom 5 in etwa 50% der Fälle zu beobachten. Sowohl die Diagnose als auch die Prognose werden maßgeblich von der Art der Chromosomenveränderungen bestimmt [1, 10]. Neben der Zytogenetik, werden die molekularen Veränderungen immer wichtiger. In die neue

WHO Klassifikation von 2016 wurde die Mutation von SF3B1 mit aufgenommen, welche bei 15-30% der Patienten mit einem MDS vorhanden ist und bei Patienten mit einem Niedrig-Risiko MDS mit einer guten Prognose assoziiert ist [11]. Mutationen von TP53, insbesondere in Kombination mit einem komplexen Karyotyp sind mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert [12]. Da verschiedene somatische Mutationen auch bei scheinbar gesunden Individuen zu finden sind, sind sie aktuell nicht Diagnose-definierend ohne Vorliegen von Dysplasien oder zytogenetischen Veränderungen und sollten nur in Zusammenschau aller Befunde interpretiert werden.

1.1.5 Klassifikation und Prognose

Um die MDS besser einzuteilen wurde 1982 von Bennett et al. die FAB-Klassifikation entworfen [13]. Diese unterscheidet fünf morphologische Gruppen. Als Kriterien dienen hierzu der Blastenanteil im Blut und Knochenmark, die absolute Monozytenzahl im peripheren Blut sowie der Nachweis von Ringsideroblasten und Auer-Stäbchen im Knochenmark. Unterschieden wurden, wie in Tabelle 1.1 aufgeführt, 5 Subtypen:

FAB-Klassifikation	Blutbildkriterien	Knochenmarkskriterien
Refraktäre Anämie (RA)	≤ 1% Blasten	< 5% Blasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	≤ 1% Blasten	< 5% Blasten, ≥ 15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung (RAEB)	< 5% Blasten	5-19% Blasten
Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung in Transformation (RAEB-T)	≥ 5% Blasten	20-30% Blasten oder Auer-Stäbchen
Chronisch myelomonozytäre Leukämie	< 5% Blasten, > 1x10 ⁹ /l Monozyten	0-19% Blasten

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (nach Bennett et al., 1982)

Eine WHO-Klassifikation wurde erstmals 2001 erarbeitet [14]. Sie basiert auf der FAB-Klassifikation, versucht jedoch die Gruppen genauer zu charakterisieren. Bereits 2008 wurde eine neue, leicht veränderte WHO-Klassifikation von Brunning et al. veröffentlicht [15], welche 2016 erneut aktualisiert wurde.

Die neue WHO Klassifikation versucht neue prognostische, zytogenetische und molekulargenetische Daten mit einzubeziehen. Neben den neuen Termini MDS-SLD, MDS-MLD und MDS-EB sind vor allem drei Veränderungen vollzogen worden. Die Gruppe der unilineär oder multilineär dysplastischen MDS ohne Blastenvermehrung, aber mit

Ringsideroblasten und/oder SF3B1 Mutation ist als eigenständige Entität formuliert worden. Die Gruppe der MDS del(5q) ist erweitert worden um Patienten, die neben der del(5q) auch einzelne weitere chromosomale Aberrationen haben, außer Patienten mit Anomalien von Chromosom 7, und die Definition der Zytopenien sind exakter beschrieben [16].

MDS Typ	Zytopenien und Blasten im Blut	Knochenmarkbefunde und Zytogenetik
MDS mit single lineage dysplasia (MDS-SLD) (Früher RA, RN, RT)	1-2 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, <15% Ringsideroblasten
MDS mit multilineage dysplasia (MDS-MLD) (Früher RCMD)	1-3 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, <15% Ringsideroblasten
MDS mit single lineage dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD) (Früher RARS)	1-2 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, >15% Ringsideroblasten oder >5% und SF3B1 Mutation
MDS mit multilineage dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD) (Früher RCMD-RS)	1-3 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, >15% Ringsideroblasten oder >5% und SF3B1 Mutation
MDS mit del(5q)	1-2 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, del(5q) allein oder mit 1 Zusatzanomalie (nicht von Chromosom 7)
MDS mit Blastenvermehrung (MDS-EB-1) (früher RAEB 1)	1-3 Zytopenien, Blasten <5%	Blasten <10%, keine Auerstäbchen
MDS mit Blastenvermehrung (MDS-EB-2) (früher RAEB 2)	1-3 Zytopenien, Blasten <20%	Blasten <20%, Auerstäbchen möglich
MDS unklassifiziert	a) MDS-SLD mit Panzytopenie b) MDS-SLD/MDS-MLD/MDS del(5q) mit 1% Blasten im Blut c) MDS ohne eindeutige Dysplasien, aber mit MDS definierender chromosomaler Aberration	Blasten <5%, keine Auerstäbchen

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome 2016

Da die verschiedenen Typen der MDS eine unterschiedliche Lebenserwartung aufweisen wurde von Greenberg et al. mit dem „International Prognostic Scoring System“ (IPSS), welches

1997 veröffentlicht wurde, ein System entwickelt, das eine genauere Prognoseeinschätzung erlaubt [17]. Als wichtigste Parameter, um das Überleben und die Transformation in eine AML besser voraussagen zu können, wurden der medulläre Blastenanteil und der Karyotyp herausgearbeitet [18]. Außerdem wird noch die Anzahl der Zytopenien für die Berechnung des IPSS herangezogen. Basierend auf diesen Parametern können vier Risikogruppen unterschieden werden, die sich hinsichtlich Gesamtüberleben und AML-Risiko auftrennen. Seit 2012 existiert eine überarbeitete Version in Form des IPSS-revised (IPSS-R) [19]. Die Basis des IPSS-R besteht weiterhin aus den zytogenetischen Veränderungen, der Blastenzahl im Knochenmark und der Ausprägung der Zytopenien im peripheren Blut. Neu sind die veränderte Einteilung der Blastenzahl im Knochenmark, die verfeinerte Aufteilung der zytogenetischen Veränderungen (5 versus 3 Subgruppen) und die genauere Einteilung der Schweregrade der Zytopenien. Zudem erhielt die Zytogenetik einen höheren Stellenwert, als die Anzahl der Blasten im Knochenmark.

Cytogenetic prognostic subgroups	Cytogenetic abnormalities
Very good	-Y, del(11q)
Good	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)
Intermediate	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones
Poor	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), Complex: 3 abnormalities
Very poor	Complex: >3 abnormalities

Tabelle 3: Einteilung der zytogenetischen Risikogruppen im IPSS-R

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very Good		Good		Intermediate	Poor	Very Poor
BM Blast %	<2		>2-<5%		5-10%	>10%	
Hemoglobin	>10		8-<10	<8			
Platelets	>100	50-<100	<50				
ANC	>0.8	<0.8					

Tabelle 4: „International Prognostic Scoring System- Revised“ (IPSS-R)

Risk category	Risk score
Very Low	≤1.5
Low	>1.5 – 3
Intermediate	>3 - 4.5
High	>4.5 – 6
Very High	>6

Tabelle 5: Risikogruppen nach dem IPSS-R

Neben dem IPSS existieren noch weitere Systeme, um die Prognose abzuschätzen. Das „WHO – classification based prognostic scoring system“ (WPSS) wurde 2005 von einer deutsch - italienischen Arbeitsgruppe erarbeitet und schließt neben der zytogenetischen Risikogruppe, die WHO-Klassifikation und die Transfusionsbedürftigkeit mit ein [20].

1.2 Therapieoptionen

Die Therapie der MDS richtet sich nach der jeweiligen Risikogruppe, welche anhand der oben erwähnten Prognose Scores ermittelt wird. Unterteilt wird in eine Gruppe mit einem frühen und in eine Gruppe mit einem fortgeschrittenen MDS. Die Gruppe der frühen MDS setzt sich aus Intermediär-1 und Niedrigrisiko-Patienten zusammen, die Gruppe der fortgeschrittenen MDS setzt sich aus Intermediär-2 und Hochrisiko-Patienten zusammen. Bei Patienten mit einem frühem MDS wird mittels supportiver Therapien versucht die Zytopenien auszugleichen und die Symptome zu lindern, wohingegen das Verhindern eines Progresses bei den Patienten mit einem fortgeschrittenen MDS das primäre Ziel ist.

Malcovati et al. zeigten 2007, dass MDS Patienten, welche einer Niedrigrisiko-Gruppe nach WPSS zugerechnet werden konnten und eine stabile Erkrankung zeigten, keine signifikant höhere Mortalität als die allgemeine Bevölkerung aufwiesen. Wichtig sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes und Knochenmarkpunktionen, sowie zytogenetische Analysen um ein Voranschreiten der Erkrankung frühzeitig erkennen zu können. Sobald ein Fortschreiten der Erkrankung zu sehen ist oder ein Hochrisiko MDS vorliegt sollte eine intensivere Therapie gewählt werden [21].

Da diese Arbeit sich insbesondere mit der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit einem Hochrisiko-MDS auseinandersetzt, sind die Therapieoptionen bei den Niedrigrisiko-MDS im unteren Abschnitt lediglich kurz zusammengefasst.

1.2.1 Therapie der frühen MDS (intermediär-1 und Niedrigrisiko)

Für die Patienten mit einem frühen MDS stehen hauptsächlich supportive Therapieoptionen und immunmodulatorische Substanzen zur Verfügung.

Zu den supportiven Therapieoptionen gehören die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, Antibiotikagabe, Gabe von Virustatika und Antimykotika, sowie

die Verabreichung von Eisenchelatoren. Des Weiteren werden hämatopoietische Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin und G-CSF verabreicht [22, 23].

Als neue Substanz zur Behandlung der Anämie bei MDS mit einem niedrigen Risiko ist Luspatercept zu nennen. Aktuell wurde die PACE-MDS Studie mit vielversprechenden Ergebnissen abgeschlossen [24]. 2018 wurden von Fenaux und Platzbecker et al. Daten einer Phase 3 Studie präsentiert, die ebenfalls zeigten, dass Luspatercept im Vergleich mit einem Placebo bei Patienten mit einer Anämie aufgrund eines MDS (Niedrig-Risiko oder intermediärem Risiko) einen signifikant niedrigeren Transfusionsbedarf hatten (<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper110805.html>). Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein (ACE-536), welches an GDF11 ("Growth Differentiation Factor 11") und andere Liganden der TGF beta-Familie bindet. Es konnte gezeigt werden, dass es, unabhängig von EPO, die späte Differenzierung und Ausreifung der erythropoietischen Vorläuferzellen beeinflussen und zu einem Anstieg der Hämoglobin-Werte führen kann [25, 26].

Bei Patienten mit einem hypoplastischen MDS kann eine immunsuppressive Therapie mit Antithymozytenglobulin (ATG), sowie Ciclosporin A oder Alemtuzumab verabreicht werden. Der Pathomechanismus dahinter ist, dass zytotoxische T-Zellen über inhibitorische Zytokine eine Apoptose der hämatopoietischen Stammzellen einleiten können. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass durch die kombinierte Gabe von ATG und Ciclosporin A eine Transfusionsfreiheit erreicht und eine Progression der Krankheit verzögert werden konnte [27-30].

Der therapeutische Effekt von Lenalidomid ist zurückzuführen auf eine Verringerung inhibitorischer Zytokine, wie Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β) und „transforming growth factor – β “ (TGF- β), eine antiangiogenetische Wirkung im Knochenmark und eine T-Zell-Regulation. Patienten mit del(5q)-MDS profitieren von einer Lenalidomid-Gabe, da Lenalidomid die Proliferation von Zellen mit Chromosom-5-Deletion hemmt [31-34]. Lenalidomid ist zugelassen für die Therapie transfusionsabhängiger Patienten mit isolierter del(5q) der Niedrig- und Intermediär-I-Risikogruppe nach IPSS. Fenaux et al. konnten in einer Phase 3 Studie zeigen, dass signifikant mehr Patienten eine Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen erreichten im Vergleich mit einem Placebo (10mg, 5mg

Lenalidomid versus Placebo; 56.1%, 42.6% vs. 5.9%; $P < 0.001$). Ein zytogenetisches Ansprechen erreichten 50.0% (10 mg) versus 25.0% (5 mg) der Patienten [35, 36].

1.2.2 Therapie der fortgeschrittenen MDS (intermediär-2 und Hochrisiko)

Bei den Patienten der Hochrisikogruppe ist eine Stammzelltransplantation die einzige kurative Therapiemethode [37-40]. Der Zeitpunkt der Transplantation wird maßgeblich von der Pathologie der Erkrankung bestimmt. Da bei Niedrigrisiko-Patienten (Niedrigrisiko und intermediär-1 nach IPSS) eine Lebenszeitverkürzung wahrscheinlicher ist als ein Therapieerfolg und die therapieassoziierte Mortalität sehr hoch ist, gilt die Empfehlung diese Patienten nicht mehr sofort zu transplantieren. Der optimale Zeitpunkt für eine SZT bei Niedrigrisiko-Patienten ist nach Cutler et al. gegeben bei der Entwicklung einer neuen zytogenetischen Abnormität, einer neu auftauchenden, klinisch relevanten Zytopenie oder einem Anstieg der Blastenzahl. Bei den Patienten mit einem fortgeschrittenen MDS (intermediär-2 und Hochrisiko) ist jedoch eine schnelle Transplantation, die unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgt, assoziiert mit dem höchsten Vorteil für die Verlängerung der Lebenszeit [41]. Koreth et al. konnten zeigen, dass mit einer Dosis reduzierten Konditionierung ältere Patienten mit einem fortgeschrittenen MDS (Hochrisiko und intermediär-2) ebenfalls von einer SZT profitieren. Für Patienten mit einem frühen MDS konnte im Vergleich zur Gruppe, die mit supportiven Maßnahmen therapiert wurde auch mit einer dosis-reduzierten Konditionierung keine Verlängerung der Lebenszeit beobachtet werden [42].

1.2.2.1 Epigenetische Therapieansätze

Epigenetische Veränderungen spielen eine große Rolle bei der Entwicklung und Progression maligner myeloischer Erkrankungen wie dem MDS [43]. Azacitidine ist ein Cytidin Analogon. Es inhibiert die DNA-Methyltransferase und führt über die Regulierung der Methylierung der DNA und durch direkte Zytotoxizität zur Wachstumshemmung maligner Zellen der Hämatopoese. Damit können pharmakologisch epigenetischen Veränderungen, im Gegensatz zu den genetischen Veränderungen, aufgehoben werden. Für die Behandlung der Myelodysplastischen Syndrome ist seit 2004 in Europa ein DNA-Methyltransferase-Inhibitor (DNMT) zugelassen: Azacitidine. Mit der Hilfe von Azacitidine konnte in ca. 20% der Patienten eine komplette Remission erzielt werden. Nichts destotrotz schafft diese Therapie einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens [44-47]. Insbesondere für Patienten mit einem

fortgeschrittenen MDS stellt Azacitidine einen wichtigen Baustein in der Behandlung dar. Fenaux et al. konnten 2009 in einer Phase III Studie zeigen, dass eine Behandlung mit Azacitidine bei einem fortgeschrittenen MDS mit einem erhöhten Gesamtüberleben einhergeht, verglichen mit konventionellen Therapien wie „best supportive care“, „low dose cytarabine“ und intensiver Chemotherapie [48]. Auch bei Patienten mit über 20% Blasten, entsprechend einer akuten myeloischen Leukämie, zeigt Azacitidine eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und eine gute Effektivität hinsichtlich der Blastenreduktion [49, 50].

1.2.2.2 Intensive Chemotherapie

Die intensive Chemotherapie wird eingesetzt mit dem Ziel den myelodysplastischen Zellklon zu eliminieren und eine Remission zu erzeugen. Verwendet werden intensive Chemotherapien, die auch bei der AML eingesetzt werden. Es werden Kombinationen von Anthrazyklinen, Cytosinarabinosid, und manchmal Epipodophyllotoxine und Topoisomerase-I-Hemmer (Topotecan) verwendet. Durch eine intensive Chemotherapie können in 44-64% der Fälle komplette Remissionen erreicht werden [51]. Allerdings halten solche Remissionen gewöhnlich nicht länger als 12 Monate an [52, 53]. Chromosomale Charakteristika sind dabei wichtige prognostische Faktoren, welche die Dauer der Remission und die Remissionswahrscheinlichkeit beeinflussen [51]. Generell ist von einer hohen Rezidiv-Rate nach intensiver Chemotherapie ohne nachfolgende allogene SZT auszugehen, weshalb die allogene SZT die Therapie der Wahl bei jungen Patienten mit einem fortgeschrittenen MDS ist [54]. Eingesetzt werden kann die intensive Chemotherapie bei fitten Patienten die noch keinen Spender haben und bei denen der Übergang in eine AML besteht. Sinnvoll ist der Einsatz vor allem bei Patienten mit einem normalen Karyotyp.

1.2.2.3 Stammzelltransplantation bei MDS und sekundärer AML

Patienten, die ein fortgeschrittenes MDS oder nicht beherrschbare Zytopenien haben, sowie Patienten mit einem therapie-assoziierten MDS, die jünger als 70 Jahre und in einem guten Allgemeinzustand sind, sollten eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erhalten.

Bei der allogenen SZT wird zunächst eine Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, die sogenannte Konditionierung, verabreicht, um das hämatopoietische System des Empfängers für das Stammzelltransplantat vorzubereiten. Nachfolgend werden dann die Blutstammzellen transfundiert. Durch dieses Vorgehen wird zum einen die Zahl der myelodysplastischen

Zellklone reduziert, zum anderen wird das Immunsystem des Empfängers unterdrückt um ein Anwachsen des Transplantats zu gewährleisten. Die Ergebnisse der unverwandten und der verwandten SZT sind inzwischen ebenbürtig [55]. Nach neuen Erkenntnissen spielt vor allem der immunologisch bedingte „Graft-versus-Leukemia“-Effekt eine entscheidende Rolle in Bezug auf den Erfolg der allogenen SZT. Die hohe Mortalität und Morbidität sind jedoch vor allem auf die vorgeschaltete Chemotherapie zurückzuführen. Vor diesem Hintergrund wurden Transplantationsverfahren entwickelt, die eine dosis-reduzierte vorgeschaltete Chemotherapie und/oder Strahlentherapie beinhalten und somit eine geringere Toxizität verursachen. Durch diese dosis-reduzierten Konditionierungen konnte die therapiebedingte Mortalität deutlich gesenkt werden, wodurch die allogene SZT auch bei älteren Patienten mit Komorbiditäten angewendet werden kann [56]. In einer Multicenter-Studie 2006 von Martino et al. konnte gezeigt werden, dass das Rezidiv-Risiko in der Gruppe, welche eine dosis-reduzierte Konditionierung erhalten hatte im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, welche die Standardtherapie erhalten hatte, signifikant angestiegen war. Gleichzeitig war die therapiebedingte Mortalität in der Gruppe mit dem dosis-reduzierten Regime jedoch niedriger als in der Vergleichsgruppe, die eine myeloablative Konditionierung erhalten hatte. Insgesamt ist das Gesamtüberleben der beiden Gruppen somit vergleichbar [57].

Trotz des hohen kurativen Potentials der allogenen SZT ist eine kumulative Rezidiv Inzidenz von bis zu 44% innerhalb der ersten fünf Jahre nach Transplantation beschrieben [58]. Als ein signifikanter Faktor, welcher die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach allogener SZT günstig beeinflusst, gilt der Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation. Eine komplette Remission der Erkrankung wirkt sich günstig auf ein längeres Rezidiv-freies Überleben aus [59-61]. Einige Studien zeigen, dass durch eine niedrige Blastenzahl oder einen günstigen Karyotyp die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit positiv beeinflusst wird [59-61]. Auch Damaj et al. zeigten 2012, dass ein ungünstiger Karyotyp das Gesamtüberleben, sowie die Rezidiv-Rate ungünstig beeinflusst [62]. Um das Risiko eines Rezidivs nach allogener SZT zu verringern, wurde daher die Induktionschemotherapie vor der allogenen SZT eingesetzt mit dem Ziel die Anzahl der Blasten zu senken und somit eine Remission zu erreichen [59-61]. Mit der Gabe einer Induktionschemotherapie vor allogener SZT setzt man die Patienten jedoch auch einer erheblichen Organtoxizität aus. Zudem waren die Ansprechraten niedrig und die Gefahr einer Selektion von resistenten Klonen gegeben. Da der Einsatz solcher Induktions-Chemotherapien mit deutlichen Risiken einhergeht und aufgrund der Organtoxizität eine allogene SZT nicht

mehr durchführbar ist, wird der Einsatz einer Induktionschemotherapie aktuell kontrovers diskutiert. Prospektive Studien, die zeigen, dass eine Induktionschemotherapie einen signifikanten Benefit erbringt, liegen momentan nicht vor. Nakai et al. und Scott et al. führten retrospektive Studien durch, in denen sie Patientengruppen mit und ohne Induktionschemotherapie vor allogener SZT verglichen. Beide konnten keinen signifikanten Vorteil für den Einsatz einer Induktionschemotherapie zeigen [63, 64]. Auch Anderson et al. konnten bereits 1997 keinen signifikanten Unterschied im Überleben zeigen zwischen Patienten, welche eine Induktionschemotherapie erhalten hatten und denen, die keine erhalten hatten [65].

Da Hypomethylierende Substanzen (HMA) wie Azacitidine bei niedrigerer Toxizität ebenfalls zu einer Remission oder Blastenreduktion führen, wurde die Therapie mit Azacitidine vor Transplantation in Bezug auf das Gesamtüberleben, die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit und das Rezidiv-freie Überleben nach allogener SZT untersucht. Die bisher vorliegenden retrospektiven Studien konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Induktionschemotherapie und einer Therapie mit hypomethylierenden Substanzen vor allogener SZT zeigen [46] [62]. Diese Ergebnisse wurden auch in der 2014 von Potter et al. veröffentlichten retrospektiven Analyse bestätigt, bei der 209 Patienten mit einem fortgeschrittenem MDS hinsichtlich der verschiedenen Vortherapien und dem „Outcome“ nach allogener SZT untersucht wurden. Zwischen einer Therapie mit hypomethylierenden Substanzen und einer Induktionschemotherapie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Gesamtüberleben, Rezidiv-freiem Überleben und Rezidiv-Inzidenz gezeigt werden [66]. Für die Entscheidung ob, und wenn ja welche zytoreduktive Therapie ein Patient erhalten soll, besteht weiterhin nicht genügend Evidenz für eine klare Empfehlung. Nach aktuellem Verständnis wird eine zytoreduktive Therapie vor allogener SZT bei einer Blastenzahl im Knochenmark von über 10% empfohlen [59]. Allen zytoreduktiven Therapien vor allogener SZT ist jedoch gemein, dass sie den Patienten einem Risiko aussetzen an Komplikationen zu versterben oder ihn aufgrund von therapieassoziierten Toxizitäten von der kurativen Option einer allogenen SZT ausschließen. Kröger et al. veröffentlichten 2018 erste Ergebnisse der „Vidaza-allo“ Studie, in der ältere Patienten mit einem MDS oder einer sAML eine Therapie mit 4-6 Zyklen Azacitidine erhielten und nachfolgend eine allogene SZT. Erstaunlich war, dass es aufgrund eines Progress oder Mortalität unter Azacitidine zu einem hohen Anteil an Studienausschlüssen kam. Insgesamt kam es dadurch bei ca 30% der Patienten zu einem

frühzeitigen Studienausschluss vor allogener SZT.
 (http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/208?sso-checked=true).

Als weitere Möglichkeit gilt die sogenannte „upfront“- Transplantation. Hier erhalten die Patienten eine allogene SZT direkt ohne eine vorherige zytoreduktive Therapie. Bei Patienten, bei denen noch ein frühes MDS ohne Blastenexzess vorliegt und die z.B. primär aufgrund von ausgeprägten Zytopenien transplantiert werden, kann direkt die Konditionierung und nachfolgende SZT erfolgen. Liegt jedoch bereits ein fortgeschrittenes MDS mit erhöhter Blastenzahl vor, kann es sinnvoll sein, eine sogenannte sequentielle Konditionierung einzusetzen, um eine ausreichende Blastenreduktion zu gewährleisten. Unten dargestellte Abbildungen zeigen die möglichen verschiedenen Vorgehensweisen vor einer allogener SZT.

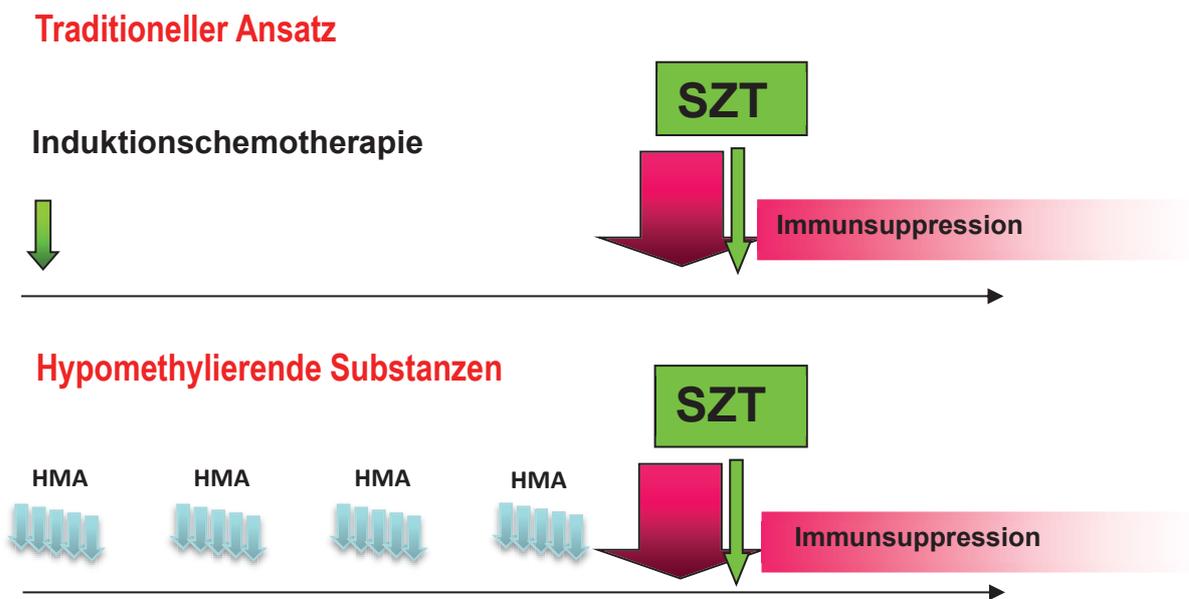


Abbildung 1: Therapieansätze mit zytoreduktiven Therapien vor allogener SZT; Induktionschemotherapie oder hypomethylierende Substanzen



Abbildung 2: Sequentielles Konditionierungsregime bei der „upfront“ Transplantation

Kolb et al. verwendeten das sequentielle Konditionierungsregime FLAMSA, welches erste vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären myeloischen malignen Erkrankungen zeigte [67, 68]. Sequentielle Konditionierungsregime beinhalten intensive Induktions-Chemotherapien, wie sie bei Patienten mit einer AML eingesetzt werden, und eine Konditionierung, welche direkt darauf folgt [68, 69]. Dieses Regime wurde unter anderem entwickelt um Patienten mit einer refraktären akuten myeloischen Leukämie den Zugang zu einer allogene SZT zu verschaffen und deren Gesamtüberleben zu verbessern. Vorteil dieses Regimes ist, dass die Frequenz der Aplasiephasen reduziert wird und trotzdem eine zytoreduktive Chemotherapie verabreicht werden kann. Darüber hinaus erlaubt sie die schnelle Durchführung einer allogenen SZT und kann Toxizität bei Patienten einsparen, deren Leukämie sich refraktär auf Induktions-Chemotherapien zeigt. Der Nachteil besteht darin, dass vor SZT noch eine relevante Krankheitslast bestehen kann. Saure et al. veröffentlichten 2012 erste Daten zu einem modifizierten FLAMSA Regime bei Patienten mit MDS und sAML. Das von Kolb et al. entwickelte Protokoll sah nach der Gabe von Fludarabin, Amsacrin und Ara-C eine Konditionierung mit Cyclophosphamid und eine TBI vor. Saure et al. ersetzen in ihrem FLAMSA basiertem Protokoll das Cyclophosphamid und die TBI durch Melphalan und Thiotepa. Die Idee dahinter war eine starke Immunsuppression durch Cyclophosphamid und die TBI zu vermeiden. Zusätzlich war man der Annahme, dass Melphalan eine stärkere antileukämische Wirkung erzielen könne. Thiotepa wurde im Laufe der Studie aufgrund von erhöhter Toxizität aus dem Protokoll gestrichen. Untersucht wurde eine Kohorte von 30 Patienten. 20 Patienten litten unter einem „Hochrisiko“- MDS, 10 Patienten wiesen eine sekundäre AML auf. Alle waren unbehandelt. Nach 2 Jahren betrug das Gesamtüberleben 70%, das „Event-freie“-Überleben betrug 63% und die therapie-assoziierte Mortalität betrug 30%. Aufgrund der Daten, die in dieser „single -center“ Analyse erhoben wurden, konnte gezeigt werden, dass eine FLAMSA-basierte sequentielle Konditionierung effektiv für eine „upfront“-Transplantation bei Patienten mit Hochrisiko-MDS oder sekundärer AML verwendet werden kann [70].

Zusammenfassend ist trotz der oben genannten Arbeiten weiterhin nicht hinreichend geklärt, ob die Patienten vor der Transplantation eine Induktionschemotherapie oder eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen erhalten sollten, um zu versuchen eine Remission zu erreichen und ob dies mit einem besseren „Outcome“ nach allogener Stammzelltransplantation verbunden ist. Da die Ansprechraten einer zytoreduktiven Therapie

vor allogener SZT begrenzt sind [48, 54, 71, 72] und mit einer relevanten Morbidität und Mortalität einhergehen, stellt sich die Frage ob eine zytoreduktive Therapie vor allogener SZT verabreicht werden sollte. Bis jetzt wurde diese Frage in keiner prospektiven Studie untersucht und in den vorliegenden retrospektiven Arbeiten zeigt sich kein klarer Vorteil einer der 3 genannten Ansätze. Die bislang vorliegenden retrospektiven Studien haben zudem bislang meist nur zwei Verfahren gegeneinander getestet, siehe Tabelle 6 [46, 62-64, 66, 73-75]. Die Frage, ob eine der 3 Vorgehensweisen vor allogener SZT den anderen überlegen ist, ist Gegenstand der vorliegenden Dissertation.

Autor	Patientenanzahl	Vorthérapien	Ergebnis
Scott et al.	125	Upfront vs. CTX	Kein Unterschied bzgl. OS, RFS, NRM
Nakai et al.	283	Upfront vs. CTX	Kein Unterschied bzgl. OS, RFS, NRM
Oran et al.	256	Upfront vs CTX	Kein Unterschied bzgl. OS, RFS, NRM
Damaj et al.	128	Supportive Therapie/upfront vs. HMA	Kein Unterschied bzgl. OS, RFS, NRM
Gerds et al.	68	CTX vs. HMA	Kein Unterschied bzgl. OS, RFS, NRM
Damaj et al.	163	CTX vs. HMA	Kein Unterschied bzgl. OS, RFS, NRM
Potter et al.	209	CTX vs. HMA	Kein Unterschied bzgl. OS, RFS, NRM

Tabelle 6: Vergleich der Therapieansätze vor allogener SZT in den vorliegenden retrospektiven Studien

Abkürzungen: CTX, Chemotherapie, HMA, hypomethylierende Substanzen, OS, overall survival (Gesamtüberleben), RFS, relapse free survival (Rezidiv-freies Überleben), NRM, non relapse mortality (Nicht-Rezidiv bedingte Mortalität)

2 Fragestellung

Die allogene Stammzelltransplantation stellt im Moment die einzige potentiell kurative Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit MDS dar. Bisher wissenschaftlich nicht eindeutig definiert ist die Frage, ob Patienten mit einem erhöhten Blastenanteil (>5%) im Knochenmark vor der Transplantation von einer remissionsinduzierenden Therapie profitieren, oder ob eine Transplantation ohne vorherige Behandlung zeitnah nach der Diagnosestellung (sog. „upfront Transplantation“) mit einem vergleichbaren Resultat einhergeht. Die remissionsinduzierende Therapie kann zum einen aus einer intensiven Induktionschemotherapie bestehen, die allerdings gerade bei den oft älteren Patienten mit einer relevanten Toxizität einhergeht. Eine stattgehabte Komplikation während der Induktionstherapie kann dazu führen, dass ein Teil dieser Patienten im Anschluss nicht mehr zur Transplantation gelangt. Zum anderen können hypomethylierende Substanzen wie Azacitidine oder Decitabine eingesetzt werden. Diese sind mit einer niedrigeren Toxizität assoziiert, führen jedoch auch bei einem geringen Anteil der Patienten zu einer kompletten Remission. Darüber hinaus bedarf es oftmals mehrerer Zyklen dieser hypomethylierenden Substanzen, bis eine Remission erreicht wird und sich die peripheren Blutwerte bessern.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es zu untersuchen, ob die Resultate der Patienten mit MDS, die ohne eine vorherige Therapie direkt eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben (sog. „upfront“-Transplantation), hinsichtlich Gesamt-Überleben, der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit und der transplantations-assoziierten Mortalität mindestens vergleichbar sind mit den Resultaten der Patienten, die vor der allogenen Stammzelltransplantation eine Induktionschemotherapie oder eine Therapie mit einer hypomethylierenden Substanz erhalten haben.

3 Material, Methoden und Statistik

3.1 Patientencharakteristika

Für diese Arbeit wurden die Daten aller Patienten mit MDS und sekundärer AML erhoben, die zwischen 1999 und 2016 an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf eine allogene Blutstammzelltransplantation erhielten. Zweit- und Dritttransplantationen wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen. Das Patientenkollektiv bestand aus 213 Patienten. Um eine homogene Patientengruppe zu erhalten, wurden nur die 165 Patienten eingeschlossen, welche über 5% Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose hatten. Die Rationale hierfür war, dass nur Patienten mit mehr als 5% Blasten in der Regel eine vorherige Induktionschemotherapie oder Therapie mit HMA erhalten. Hierdurch sollte eine möglichst homogene Verteilung der Patienteneigenschaften in den 3 unten genannten Subgruppen erreicht werden.

Für die Fragestellung dieser Arbeit wurden die Patienten zunächst in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt:

- Patienten, die ohne Vorbehandlung eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten haben (n = 67; sog. „upfront“-Gruppe)
- Patienten, die eine Induktionschemotherapie vor allogener Blutstammzelltransplantation erhalten haben (n=64; CTX)
- Patienten, die eine Therapie mit HMA vor allogener Blutstammzelltransplantation erhalten haben (n = 34; HMA)

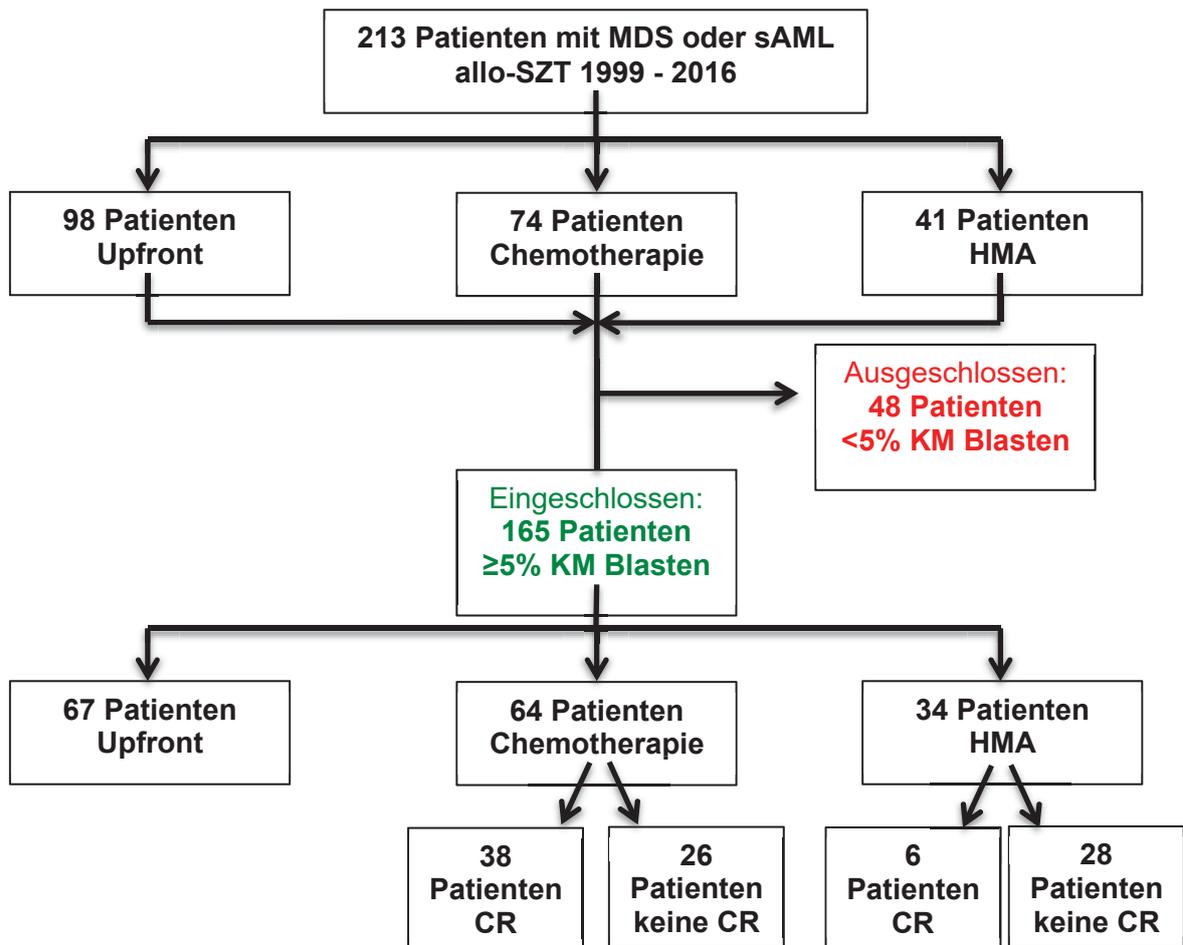


Abbildung 3: Patientengruppen aufgeteilt anhand der Vortherapien vor allogener Stammzelltransplantation
Abkürzungen: KM, Knochenmark, CR, complete remission (komplette Remission)

Die Gruppen, die eine Induktionschemotherapie oder eine Therapie mit HMA erhalten hatten, wurden weiter aufgeteilt in Gruppen, die mit der entsprechenden Therapie eine komplette Remission vor Transplantation erreicht hatten und diejenigen, die keine komplette Remission vor Transplantation erreicht hatten.

- Patienten, die eine Induktionschemotherapie erhalten haben und zum Zeitpunkt der Blutstammzelltransplantation in kompletter Remission waren (n = 38; CR-Gruppe)
- Patienten, die eine Induktionschemotherapie Therapie erhalten haben, jedoch auf diese nicht angesprochen haben und zum Zeitpunkt der Blutstammzelltransplantation Krankheitsaktivität aufwiesen (n = 26; non-CR Gruppe)
- Patienten, die eine Therapie mit HMA erhalten haben und zum Zeitpunkt der Transplantation in kompletter Remission waren (n= 6; CR-Gruppe)

- Patienten, die eine Therapie mit HMA erhalten haben, jedoch auf diese nicht angesprochen haben und zum Zeitpunkt der Blutstammzelltransplantation Krankheitsaktivität aufwiesen (n = 28; non-CR Gruppe)

3.2 Therapien der MDS vor allogener Blutstammzelltransplantation

Von den 165 Patienten erhielten 98 Patienten eine Therapie vor der allogenen Blutstammzelltransplantation. Diese bestand entweder aus einer Induktionschemotherapie oder einer Behandlung mit HMA. Die Entscheidung, ob eine zytoreduktive Therapie vor allogener SZT verabreicht oder eine „upfront“ Transplantation durchgeführt wurde, wurde bei jedem Patienten individuell getroffen. Grundlage der Entscheidung war vor allem, ob ein passender Stammzellspender zum Zeitpunkt der Zuweisung des Patienten an unser Zentrum unmittelbar verfügbar war. Bei Patienten, welche direkt nach Erstdiagnose zugewiesen wurden, war die primäre Intention eine „upfront“ Transplantation durchzuführen, soweit ein Stammzellspender unmittelbar verfügbar war.

3.2.1 Induktionschemotherapie

Ein Teil der Patienten erhielt vor Transplantation eine Induktionschemotherapie. Diese wurde nach individuellem Risikoprofil ausgewählt. Sie bestand mindestens aus einer Kombination von Cytarabin und einem Anthrazyklin. Verwendet wurde am häufigsten die Doppelinduktion nach dem ICE-Schema (Idarubicin, Cytarabin, Etoposid). Wenn nach dem ersten Zyklus keine Remission erreicht werden konnte, kam eine sog. „Salvage“-Therapie nach dem HAM Protokoll (Cytarabin, Mitoxantron) zum Einsatz.

3.2.2 Therapien mit hypomethylierenden Substanzen

Patienten, welche einen komplexen Karyotyp aufwiesen oder die sich aufgrund Ihres Alters sowie von Komorbiditäten nicht für eine Induktionschemotherapie qualifizierten, erhielten eine Therapie mit HMA. Die Patienten erhielten mindestens einen Zyklus Azacitidine oder Decitabine.

3.3 Konditionierung

Alle Patienten erhielten vor der allogenen Blutstammzelltransplantation eine Konditionierungstherapie. Unterschieden wurde hierbei in sog. voll-dosierte (full-intensity) und dosis-reduzierte Konditionierungsregime (reduced-intensity conditioning, RIC) [76]. Als Konditionierung wurden Kombinationen mit Busulfan + Cyclophosphamid, Fludarabin + Treosulfan oder mit Fludarabin + Busulfan verwendet. In Tabelle 7 sind die verschiedenen Konditionierungsregime beschrieben.

	alle	upfront	Induktionschemotherapie	HMA
Nr.	165	67	64	34
Konditionierung, n (%)				
Melphalan	86	44	24	18
Treosulfan	32	8	15	9
Fludarabin + Busulfan	15	4	6	5
Fludarabin + TBI	11	5	6	0
Busulfan + Cyclophosphamid	7	1	5	1
Melphalan + Thiotepa	10	3	7	0
Melphalan + Busulfan	4	2	1	1

Tabelle 7 : Konditionierungsregime der einzelnen Patienten

An dieser Stelle soll das sog. FLAMSA-M-basierte Konditionierungsprotokoll genauer beschrieben werden, da dieses bei der Großzahl der Patienten in der sog. „upfront“-Gruppe verwendet wurde und somit für die weitere Betrachtung der Fragestellung von wesentlicher Bedeutung ist: Die Patienten erhielten 30mg/m² Fludarabin (Gesamtdosis 120mg/m²), 100mg/m² Amsacrin (Gesamtdosis 400mg/m²) und Hoch-Dosis Cytarabin 2g/m² (Gesamtdosis 8g/m²) an 4 aufeinander folgenden Tagen, meist von Tag -9 bis Tag -6. Die Konditionierung bestand zusätzlich aus Melphalan an Tag -2. Die Dosis von Melphalan wurde an das Alter der Patienten adaptiert. Patienten unter 50 Jahre erhielten 200mg/m² Melphalan, Patienten zwischen 50 und 60 Jahren erhielten 150mg/m² Melphalan und Patienten über 60 Jahre erhielten 100mg/m² Melphalan. Patienten, die Blutstammzellen von einem HLA-identischen Fremdspender erhielten, bekamen an drei aufeinanderfolgenden Tagen 10 mg/kg Körpergewicht ATG. Die Dosis wurde auf 20 mg/kg Körpergewicht gesteigert, wenn ein HLA-„mismatch“ bei dem Fremdspender vorlag (Abbildung 4). Zur Beschleunigung der hämatopoietischen Rekonstitution erhielten die Patienten ab Tag 1 nach der Transplantation

den Wachstumsfaktor „Granulocyte Colony-Stimulating-Factor“ (G-CSF) oder auch an Tag 1 PEGyliertes G-CSF, welches eine Depotwirkung aufweist.

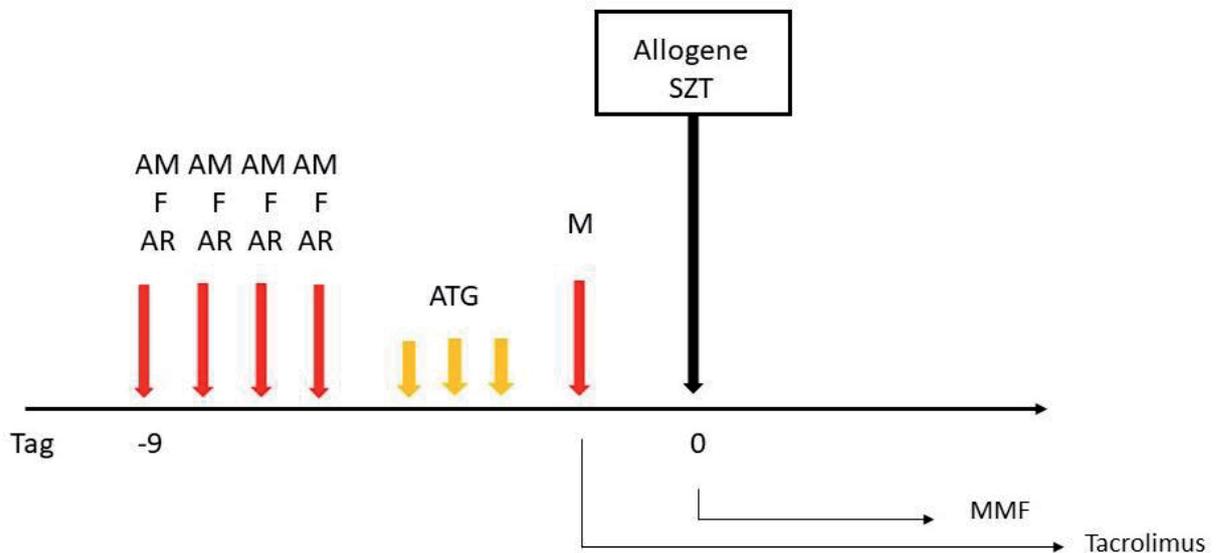


Abbildung 4: FLAMSA-A-M Konditionierungsregime

AM, Amsacrin (100mg/qm), F, Fludarabin (30mg/qm), AR, HD-AraC (2000mg/qm), ATG (20mg/kg), M, HD-Melphalan (200mg/qm <55 Jahre, 150mg/qm 55-60 Jahre, 100mg/qm >60 Jahre)

Idee dieses Konditionierungsregimes war es, ein Protokoll zu verwenden, welches sowohl als eine zytoreduktive Chemotherapie, als auch als Konditionierung funktioniert. Mit diesem sequentiellen Regime konnte man Patienten frühzeitig nach Diagnosestellung direkt allogene transplantieren. Man erhoffte sich dadurch einen günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten mit einem Hochrisiko MDS, da die Frequenz der Aplasiephasen reduziert wurde, wodurch geringere Therapiebedingte Komplikationen wie Infektionen oder Organtoxizitäten erwartet wurden [41].

Ein weiterer Vorteil einer frühen Transplantation besteht möglicherweise auch darin, dass die Selektion von resistenten Klonen verhindert wird. Für die Durchführung einer „upfront“ Transplantation sind jedoch eine schnelle organisatorische Abfolge der Spendersuche und -identifizierung, der Abklärung von Spender und Patient und eine zeitnahe Blutstammzellsammlung notwendig. Falls ein Familienspender vorhanden ist, ist meistens eine schnelle Blutstammzellspende möglich. Falls jedoch ein Fremdspender gesucht werden

muss, kann sich die Zeitspanne bis zur Blutstammzellspende verzögern. Darüber hinaus muss es die Dynamik der Erkrankung zulassen, diese notwendigen Schritte einzuleiten.

3.4 Graft-versus-Host Disease (GvHD) Prophylaxe und Supportive Therapie

Zur Prävention einer GvHD wurde bei den Patienten, die Blutstammzellen eines Fremdspenders erhielten Antithymozytenglobulin (ATG) eingesetzt. Nach der Transplantation erfolgte eine immunsuppressive Therapie zur Vermeidung einer Abstoßung des Transplantats sowie zur GvHD-Prophylaxe. Patienten, die mit einem Fremdspender transplantiert wurden erhielten Tacrolimus (FK506) + Mycophenolat-Mofetil. Bei Patienten, die mit einem verwandten Spender transplantiert wurden, wurde Ciclosporin A (CSA) + Mycophenolat-Mofetil verabreicht.

Alle Patienten erhielten während der Transplantationsphase eine supportive Therapie entsprechend den Standards der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Diese beinhaltete die bedarfsgerechte Transfusion von Blutprodukten, die prophylaktische, empirische sowie gerichtete Gabe von Antibiotika, Antimykotika und Virostatika. Des Weiteren fand die Therapie ab dem Zeitpunkt der Konditionierung bis zum Ende der Aplasiephase in Isolation in Zimmern mit HEPA (=High Efficiency Particulate Air) -Filterung statt.

3.5 Material und Datenquellen

Für die Fragestellung dieser Dissertation wurden die Daten von 213 Patienten erhoben und ausgewertet. In die Analyse wurden nur die 165 Patienten miteinbezogen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mindestens 5% Blasten im Knochenmark hatten. Als Datenquellen dienten die Dokumentationen in den jeweiligen Patientenakten, dem Düsseldorfer MDS-Register, sowie die Befunde aus dem krankenhausinternen Dokumentationssystem MEDICO. Die Datensammlung und Auswertung wurde durch die Ethikkommission genehmigt (Studiennummern: 3973, 5309 und 4138).

Folgende Parameter wurden extrahiert und anschließend analysiert:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Datum der Erstdiagnose

- Transplantationsdatum
- FAB- und WHO-Klassifikation bei Erstdiagnose und vor Transplantation
- Zytogenetik und IPSS-Klassifikation bei Erstdiagnose (Definition siehe Kapitel 1)
- Knochenmarkblasten bei Erstdiagnose
- Krankheitsstatus vor Transplantation
- Vortherapie (Anzahl und Art) und Ansprechen auf diese Therapie
- Art der Konditionierung
- HLA-Status und eventueller „Mismatch“
- Familienspender oder Fremdspender
- Stammzellquelle (periphere Blutstammzellen oder Knochenmark)
- Rezidiv-Datum
- Todesdatum bzw. letzter Kontakt
- Todesursache (NRM versus Rezidiv)
- Krankheits-Status bei Abschluss der Datenerhebung

An dieser Stelle sollen die für die oben genannten Parameter verwendeten Definitionen entweder beschrieben werden bzw. auf die entsprechend Primärliteratur verwiesen werden:

Das Ansprechen der Patienten auf eine Therapie vor der Transplantation wurde anhand der Kriterien der IWG-MDS nach Cheson et al. beurteilt [77]. Hierfür wurden Knochenmarkuntersuchungen, Blutbildparameter sowie zytogenetische und molekulargenetische Analysen, die routinemäßig durchgeführt wurden, verwendet. Nach der Transplantation wurde die Chimärismusanalyse zur Beurteilung des Therapieansprechens zusätzlich mit hinzugezogen.

Entsprechend der Kriterien der IWG-MDS wurde als komplette Remission vor Transplantation gewertet, wenn weniger als 5% Myeloblasten im Knochenmark zu finden waren, keine extramedullären Manifestationen bestanden und keine Dysplasien vorlagen. Im peripheren Blut sollte der Hämoglobin-Wert über 11 g/dl, die Thrombozyten über 100/nl und die Neutrophilen über 1,5/nl liegen [77]. Nach Transplantation waren die peripheren Blutbildparameter für die Beurteilung der Remission nachrangig, da die vollständige Regeneration des Blutbildes nach der Transplantation in der Regel mehrere Monate benötigt und auch von transplantationsspezifischen Faktoren wie Medikamenten, GvHD oder Virusinfektionen abhängen kann. Als komplette Remission wurde gewertet, wenn keine

zytogenetischen Aberrationen und keine molekulargenetischen, krankheitsdefinierenden Veränderungen mehr nachweisbar waren. Weiterhin wurde das Ausmaß der Dysplasien, sowie der Myeloblastenanteil im Knochenmark, welcher nicht über 5% liegen durfte, in die Bewertung der kompletten Remission miteinbezogen.

3.6 Statistik

Die Daten wurden mit dem Computerprogramm Microsoft Excel verarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Datenverarbeitungsprogrammen SPSS für Windows (SPSS Inc. Chicago, IL), Prism 5.01 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) und R 3.4.4.

Die Patientencharakteristika mit einer kontinuierlichen Variable wurden mit Hilfe des Median zusammengefasst. Für kategorische Variablen wurden Häufigkeitstabellen verwendet. Für die univariate Analyse hinsichtlich möglicher Unterschiede wurde Kreuztabellierung, der „Mann-Whitney-Test“ und der „Fisher`s exact“-Test verwendet.

Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als Zeitraum von der Transplantation bis zur letzten Untersuchung oder bis zum Zeitpunkt des Todes. Das Rezidiv-freie Überleben (RFS) wurde definiert als Zeitraum von der Transplantation bis zur letzten Untersuchung, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod. Patienten, die lebten und kein Rezidiv hatten bis zum letzten „follow up“, wurden zensiert. Das OS und das RFS wurde mit dem Verfahren nach „Kaplan und Meier“ geschätzt. Ob eines der Transplantationsverfahren einen signifikanten Einfluss auf die oben genannten Überlebensparameter hatte, wurde mit dem „log-rank Test“ geschätzt. Das Signifikanzniveau lag bei $p = 0,05$. Die „Non-Relapse Mortality“ (NRM) (Zeitraum von der Transplantation bis zum Zeitpunkt des therapieassoziierten Todes, ohne dass ein Rezidiv aufgetreten ist) und die kumulative Inzidenz eines Rezidives (CIR) wurden als sogenannte „competing risks“ betrachtet und wurden mit der Methode nach Gray für univariate Vergleiche berechnet.

Faktoren, die das OS und RFS beeinflussten oder sich in der Univariat-Analyse als signifikant erwiesen ($p < 0,1$), wurden in die finale Multivariat-Analyse miteinbezogen. Für das OS und RFS wurde ein Cox-Regression Model verwendet mit einem schrittweisen Rückwärtsverfahren, welches Variablen im finalen Model ausschloss, die über dem

Signifikanzniveau von 0,05 lagen. Für Variablen der Rezidiv-Inzidenz und der NRM muss das Multivariat Model als ein „cause-specific hazards“ Model interpretiert werden. Für die Rückwärts-Selektion wurde das Akaikes Informationskriterium verwendet. Die Art der Therapie vor allogener SZT wurde in allen Multivariat-Analysen miteinbezogen unabhängig vom Signifikanzniveau in der Univariat-Analyse.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt erhielten im Beobachtungszeitraum von 1999 bis 2016 213 Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom, einem MDS/MPN overlap-Syndrom oder einer sekundären AML aus MDS eine allogene Blutstammzelltransplantation. Von diesen hatten 165 Patienten bei Erstdiagnose eine Blastenanzahl von mindestens 5% im Knochenmark und wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die Patientencharakteristika dieser Gesamtgruppe sind in der Tabelle 8 dargestellt. Das mediane Alter aller betrug 55 Jahre. Der jüngste Patient war 21 Jahre alt, der älteste 72 Jahre alt. Patienten in der „upfront“ Gruppe waren signifikant jünger, als die Patienten in den übrigen 2 Gruppen und die Patienten in der Gruppe mit Chemotherapie waren signifikant jünger als die Patienten in der Gruppe mit HMA. Bei Erstdiagnose lag bei 26% ein MDS- EB1 vor, bei 36% lag ein MDS-EB2 vor. Vier (2%) der Patienten hatten ein overlap-Syndrom zwischen einem MDS und einer myeloproliferativen Neoplasie (MDS/MPN) und 19 (12%) hatten eine CMML 1 oder 2. Neununddreißig Patienten (24%) hatten eine sekundäre AML. Hinsichtlich dieser Verteilung waren in der „upfront“ Gruppe mehr Patienten mit einer CMML und in der Chemotherapie-Gruppe signifikant mehr Patienten mit einer sekundären AML vertreten.

Mit Blick auf das Risikoprofil entsprechend des IPSS hatten 23 Patienten (20%) ein niedriges Risikoprofil (niedrig/intermediär-1). Bei den anderen 91 Patienten lag hingegen mit Blick auf den IPSS ein fortgeschrittenes MDS vor, entsprechend 51 (45%) Patienten mit einem intermediär-2 Risikoprofil und 40 (35%) Patienten mit einem hohen Risikoprofil gemäß IPSS. Die Verteilung der IPSS Stratifizierung unterschied sich in den Gruppen nicht signifikant voneinander.

Bei 56 (37%) Patienten lag ein normaler Karyotyp vor, 97 (63%) Patienten hatten einen abnormalen Karyotyp. Gemäß der genetischen Risikostratifizierung nach IPSS lag bei 59 Patienten (39%) eine Hochrisiko-Zytogenetik („poor risk“) vor. Bei 94 Patienten (61%) lag keine Hochrisiko-Zytogenetik vor. Auch diesbezüglich unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. In der gesamten Gruppe waren 21% der Erkrankungen therapie-assoziiert nach früheren Malignomen oder nach einer Radio-Iod Therapie. In der „upfront“-

Gruppe traten signifikant mehr therapie-assoziierte MDS auf als in der Chemotherapie Gruppe ($p=0,0012$). Auch die Anzahl der Patienten mit einer AML mit MDS-assoziierten Veränderungen war in der Chemotherapie Gruppe signifikant höher, als in der „upfront“ oder in der HMA Gruppe ($p<0,0001$, $p=0,0007$).

Von der Gruppe, die eine Induktions-Chemotherapie erhalten hatte, erreichten 59% eine komplette Remission. In der Gruppe, die mit HMA behandelt wurden erreichten lediglich 18% eine komplette Remission vor allogener SZT. Hierbei war die Rate der kompletten Remissionen in der Chemotherapie-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe, die mit HMA behandelt wurden ($p<0,0001$).

Die Anzahl der Patienten, die mit einem HLA-identischen Geschwister transplantiert wurden betrug 47 (28%), wohingegen 118 (72%) Patienten aller Gruppen mit einem Fremdspender transplantiert wurden. Diese Verteilung unterschied sich in den einzelnen Therapiegruppen nicht signifikant voneinander. Hinsichtlich der Konditionierung vor Transplantation erhielten 102 (62%) der Patienten eine FLAMSA-basierte, 113 (68%) eine dosis-reduzierte und 52 (32%) eine standard-dosierte Konditionierung. Hier ergaben sich Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen diesbezüglich, als dass die Chemotherapie-Gruppe weniger FLAMSA-basierte Konditionierungen erhielt ($p=0,0025/p=0,06$). Dies am ehesten aufgrund der bereits zuvor durchgeführten intensiven Behandlungen, sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Chemotherapie-Gruppe signifikant mehr Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation eine Remission aufwiesen. Die Gruppe, die vor der Transplantation mit HMA behandelt worden war, enthielt passend zu dem höheren Alter in dieser Gruppe, signifikant mehr Patienten, die eine dosis-reduzierte Konditionierung erhalten hatten ($p=0,0013$). Die mediane Zeitspanne von Erstdiagnose bis zur Transplantation betrug in der „upfront“ Gruppe 4,9 Monate, in der Chemotherapie-Gruppe 6,4 Monate und in der Gruppe, die mit HMA behandelt wurde, 6,3 Monate. Es bestand diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Gruppen	165 Alle	67 „Upfront“	64 Chemotherapie	34 HMA	p-Wert
Alter (Jahre), median Min - Max	55 21-72	52*/** 21-68	57*** 26-72	62 42-72	*0,0451 **<0,0001 ***0,0073
Geschlecht, n (%)					
Männlich	111 (67%)	42 (63%)	46 (72%)	23 (68%)	n.s.
Weiblich	54 (33%)	25 (37%)	18 (28%)	11 (32%)	
WHO Klassifikation bei ED, n (%)					
RAEB-I (EB1)	43(28%)	28(42%)	8 (12%)	7 (21%)	
RAEB-II (EB2)	60(36%)	19 (28%)	20 (31%)	21 (61%)	
CMML-I/II	19 (12%)	13 (19%)*/**	5 (8%)	1 (3%)	*0,07 **0,0309
sAML (AML with MDS related changes)	39 (24%)	5 (8%)*	30 (47%)**	4 (12%)	*<0,0001 **0,0007
MDS/MPN unclassifiable	4 (2%)	2 (3%)	1 (2%)	1 (3%)	
IPSS bei ED, n (%)					p-Wert
Low/ int-1	23 (20%)	13 (26%)	7 (19%)	3 (11%)	
int-2	51 (45%)	27 (54%)	12 (33%)	12 (43%)	n.s.
High	40 (35%)	10 (20%)	17 (48%)	13 (46%)	
Hoch Risiko Zytogenetik, n (%)					
Ja	59 (39%)	25 (41%)	21 (35%)	13 (41%)	n.s.
Nein	94 (61%)	36 (59%)	39 (65%)	19 (59%)	
Karyotyp, n (%)					
Normal	56 (37%)	22 (36%)	26 (44%)	8 (25%)	n.s.
Abnormal	97 (63%)	39 (64%)	34 (56%)	24 (75%)	
Therapie-assoziiert, n (%)					
Ja	35 (21%)	22 (33%)*	6 (9%)	7 (21%)	*0,0012
Nein	130 (79%)	45 (67%)	58 (91%)	27 (79%)	
Remissions-Status bei TPL, n (%)					
CR	34 (21%)	0 (0%)	38 (59%)*	6 (18%)	*<0,0001
Keine CR	131 (79%)	67 (100%)	26 (41%)	28 (82%)	
Spender, n (%)					
Verwandt	47 (28%)	19 (28%)	22 (34%)	6 (18%)	n.s.
Unverwandt	118 (72%)	48 (72%)	42 (66%)	28 (82%)	
Konditionierung, n (%)					
RIC	113 (68%)	41 (61%)*	43 (67%)**	29 (85%)	*0,0013 **0,06
Standard – Dosis FLAMSA-basiert	52 (32%) 102 (62%)	26 (39%) 49 (73%)	21 (33%) 30 (47%)*/**	5 (15%) 23 (68%)	*0,0025 **0,06
Mediane Zeit von Diagnose zu Transplantation, Monate Min - Max	5,7 1,0-177,2	4,9 1,02-67,9	6,4 1,6-177,2	6,3 3,0-50,3	n.s.

Tabelle 8: Patientencharakteristika der 3 verschiedenen Therapiegruppen

Patienten in der „upfront“ Gruppe waren signifikant jünger, als die Patienten in den 2 anderen Gruppen ($p < 0,0001$ / $p = 0,0451$) und hatten häufiger die Diagnose einer CMML ($p = 0,0309$). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. Patienten in der

Chemotherapie Gruppe hatten häufiger die Diagnose einer AML ($p < 0,0001/p = 0,0007$) und waren jünger als in der HMA Gruppe ($p = 0,0073$). Hinsichtlich einer Hochrisiko Zytogenetik unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. In der „upfront“ Gruppe befanden sich signifikant häufiger therapie-assoziierte MDS ($p = 0,0012$). Bezüglich der Einteilung in die IPSS Risikogruppierung unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. Abkürzungen: ED, Erstdiagnose; RAEB, refractory anemia with excess blast; CMML chronische myelomonozytäre Leukämie; IPSS, International Prognostic Scoring System; CR, complete remission; TPL, Transplantation; RIC, reduced intensity conditioning; n.s., nicht signifikant.

4.2 Gesamtüberleben

Das mediane „Follow-up“ aller Patienten betrug 24 Monate (Range: 1 bis 202 Monate). Das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben der gesamten Gruppe ($n = 165$) betrug 54% (95% CI: 46-63%). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Gruppen mit einem geschätzten 5 Jahres Überleben von 50% für die Chemotherapie Gruppe, 45% für die HMA Gruppe und 61% für die „upfront“ Gruppe ($p = 0,116$).

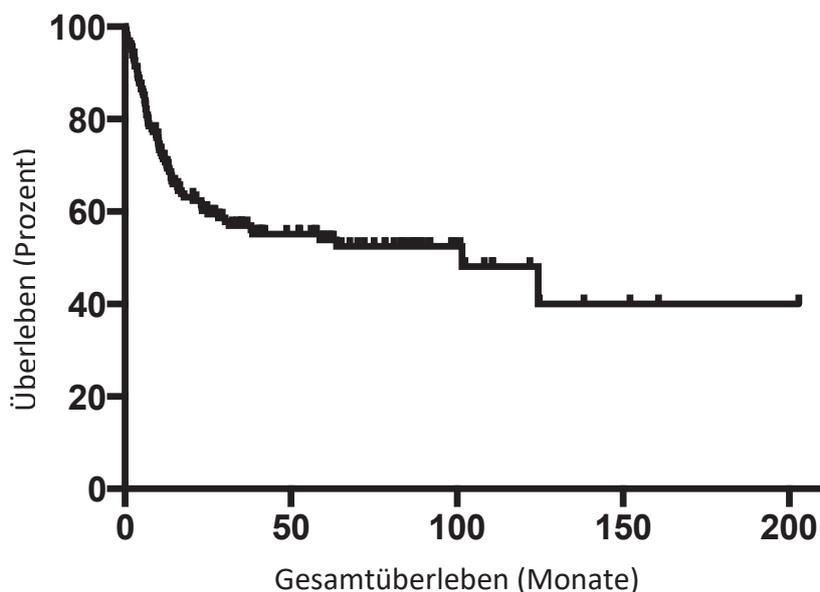


Abbildung 5: Gesamtüberleben aller Patienten (in Prozent) in Monaten nach allogener SZT

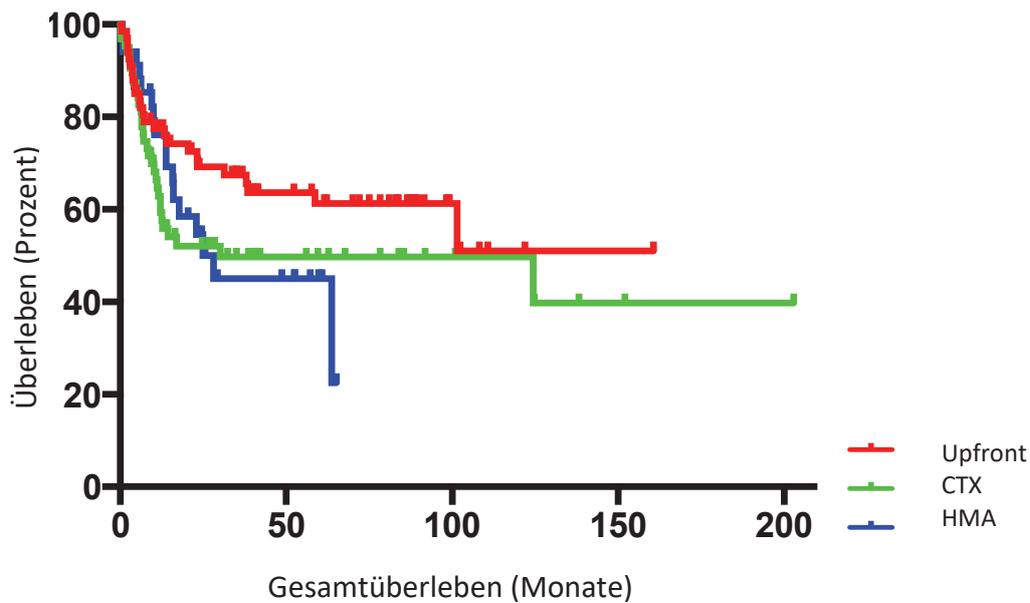


Abbildung 6: Gesamtüberleben in Monaten nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe, Chemotherapie Gruppe (CTX) und HMA Gruppe

Vergleicht man alle Gruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,116$).

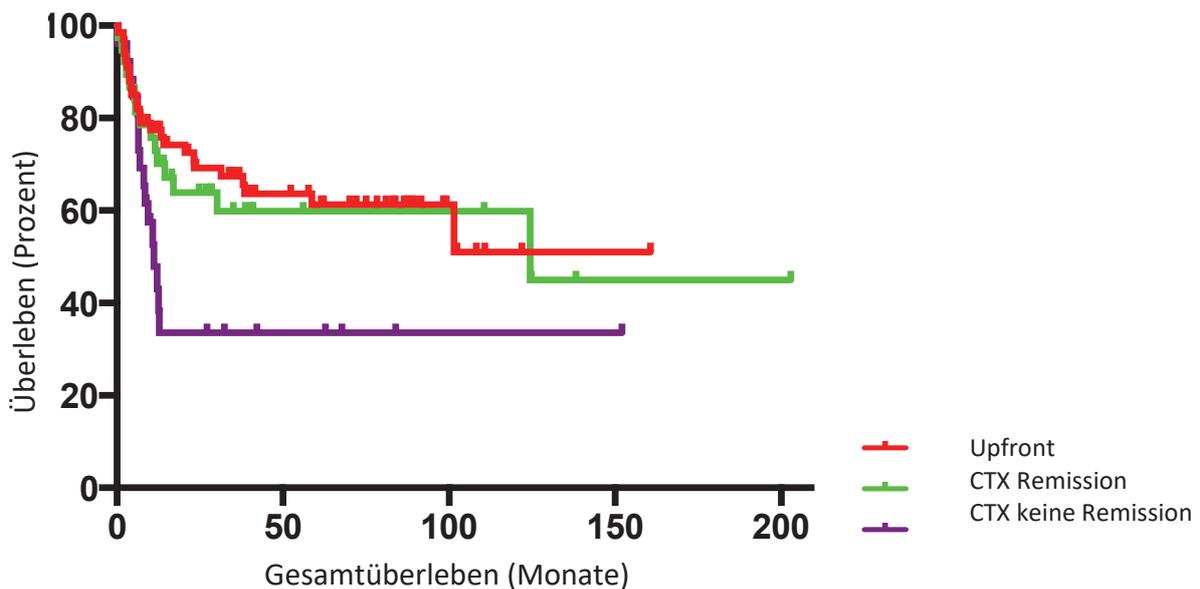


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Monaten nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe und Chemotherapie Gruppe (CTX), aufgeteilt in Remission und keine Remission

Mit 61% ist das 5-Jahres-Gesamtüberleben in der Gruppe, die nach der Chemotherapie in Remission ging signifikant besser ($p=0,0346$) als das 5-Jahres-Gesamtüberleben (34%) in der Gruppe, die nach der Chemotherapie refraktär blieb. Die „upfront“ Gruppe zeigte bezüglich des Gesamtüberlebens ein signifikant besseres Ergebnis als die Chemotherapie Gruppe, die refraktär blieb.

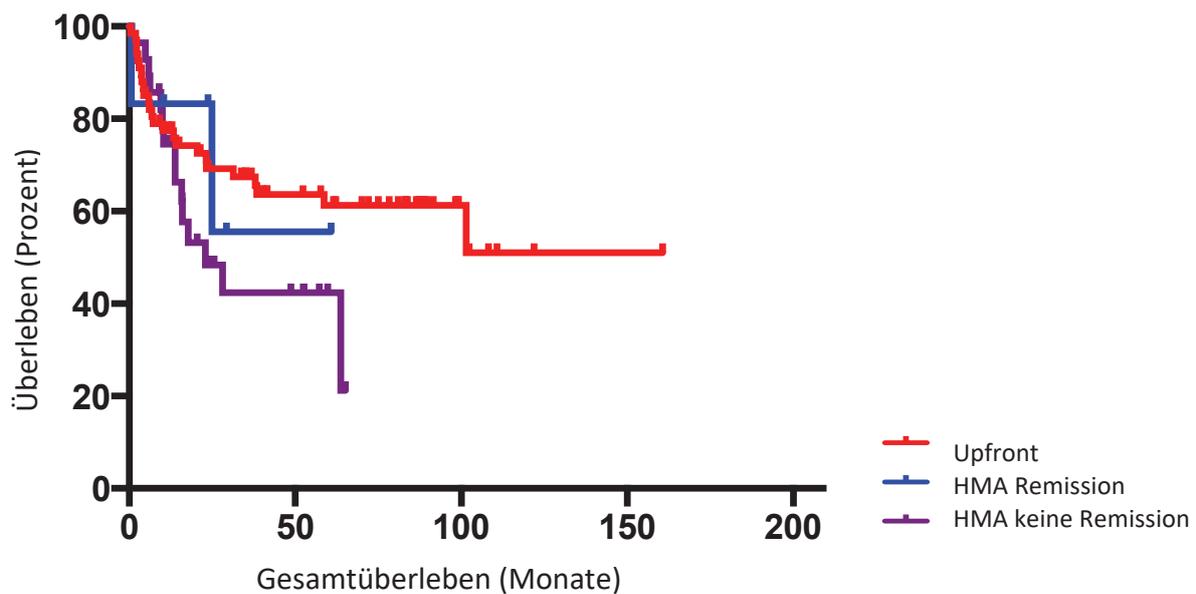


Abbildung 8: Gesamtüberleben in Monaten nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe und HMA Gruppe aufgeteilt in Remission und keine Remission

Zwischen der „upfront“ Gruppe und der Gruppe, die vor der Transplantation eine Therapie mit HMA erhalten hatte, aufgeteilt in die Gruppe, die refraktär blieb (42%) und die Gruppe, die in Remission ging (61%), ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,073$) hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Da die Patientenzahl in dieser Gruppe relativ niedrig war, sollte dieses Ergebnis jedoch vorsichtig interpretiert werden. Ein Trend, dass die refraktäre Gruppe ein schlechteres Gesamtüberleben aufweist ist auch hier zu sehen.

Da eine niedrigere Blastenzahl im Knochenmark vor allogener Stammzelltransplantation mit einem besseren Überleben assoziiert ist, wurde die „upfront“ Gruppe hinsichtlich der prätransplantären Blastenzahl im Knochenmark aufgeteilt in eine Gruppe mit über 10% Blasten im Knochenmark und eine Gruppe mit weniger als 10% Blasten im Knochenmark. Grundlage dieser Unterteilung war die Empfehlung von De Witte et al., welche in einem Consensus Paper von 2017 empfahlen eine zytoreduktive Therapie vor allogener SZT bei Patienten mit einem Blastenanteil von >10% im Knochenmark durchzuführen [59].

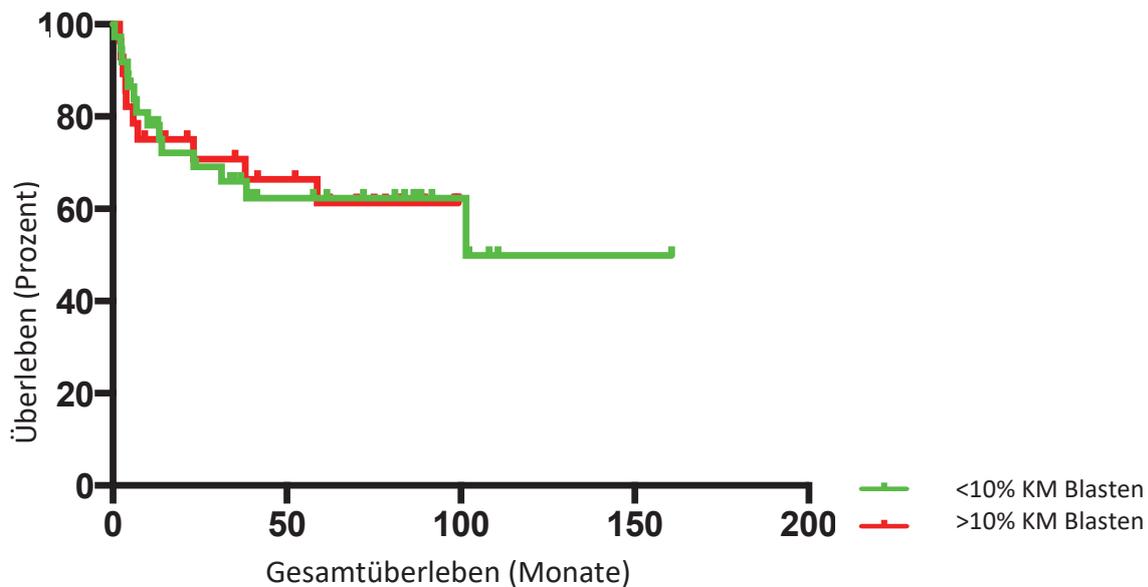


Abbildung 9: Gesamtüberleben der „upfront“ Gruppe nach allogener SZT, aufgeteilt in Blastenzahl im Knochenmark (KM) zum Zeitpunkt der Diagnose

Ob die Blastenzahl im Knochenmark bei Diagnose über oder unter 10% betrug, hatte jedoch in unserer Patientenkohorte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p=0,971$).

4.3 Rezidiv-freies Überleben

Das geschätzte 5-Jahres Rezidiv-freie Überleben lag in der gesamten Gruppe bei 39% (CI: 31-46%). In der Chemotherapie-Gruppe lag das 5-Jahres Rezidiv-freie Überleben bei 41%. In der Patientengruppe, die mit HMA behandelt wurde, lag das 5-Jahres Rezidiv-freie Überleben bei 38%. In der „upfront“ Gruppe betrug das Rezidiv-freie Überleben 38%. Hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander ($p=0,926$).

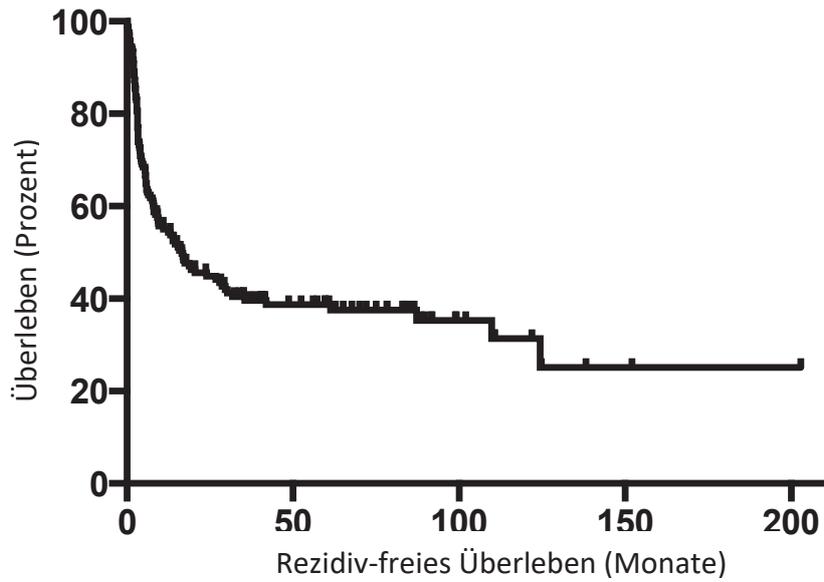


Abbildung 10: Rezidiv-freies Überleben der gesamten Gruppe nach allogener SZT

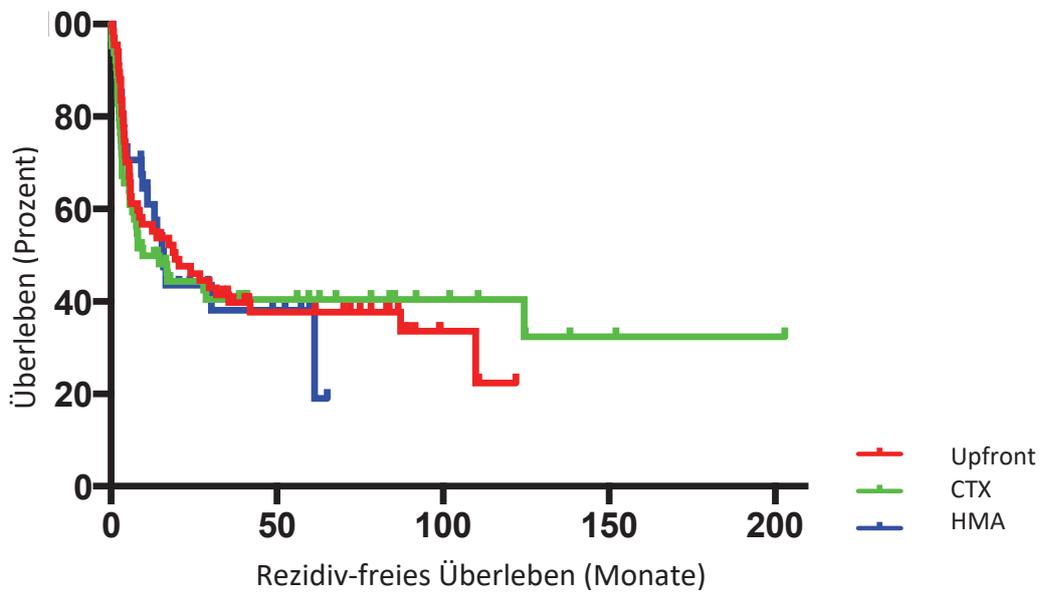


Abbildung 11: Rezidiv-freies Überleben nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe, Chemotherapie Gruppe (CTX) und HMA Gruppe

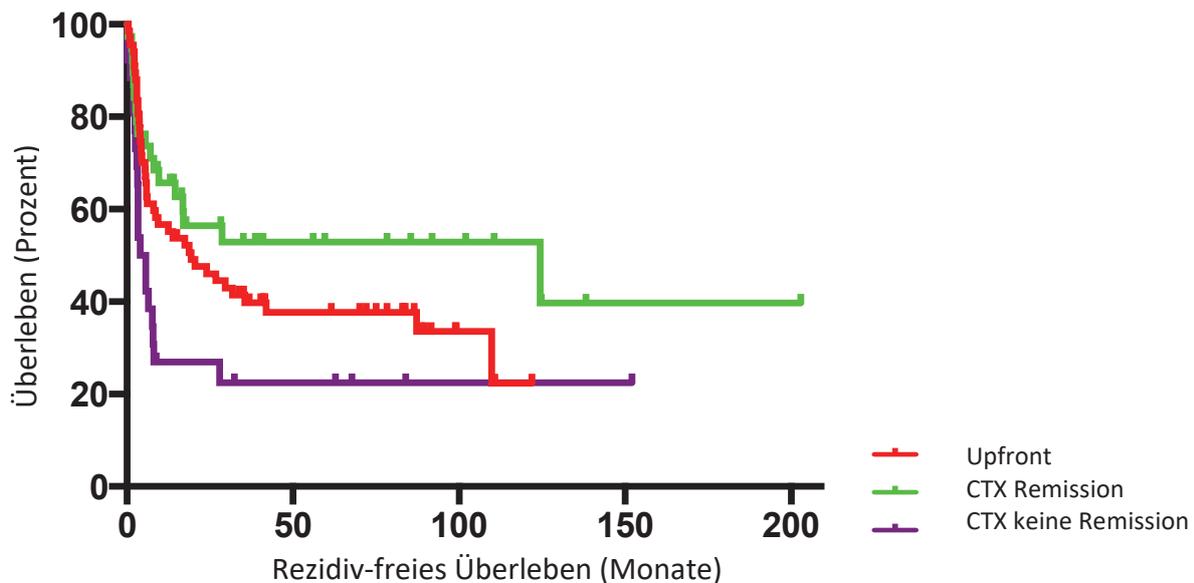


Abbildung 12: Rezidiv-freies Überleben nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe und Chemotherapie Gruppe (CTX), aufgeteilt in Remission und keine Remission

Wenn man die Gruppe, die Chemotherapie erhalten hatte aufteilt in die Gruppe, die nachfolgend in Remission war und die Gruppe, die refraktär blieb, ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens im Vergleich mit der „upfront“ Gruppe ($p=0,189$).

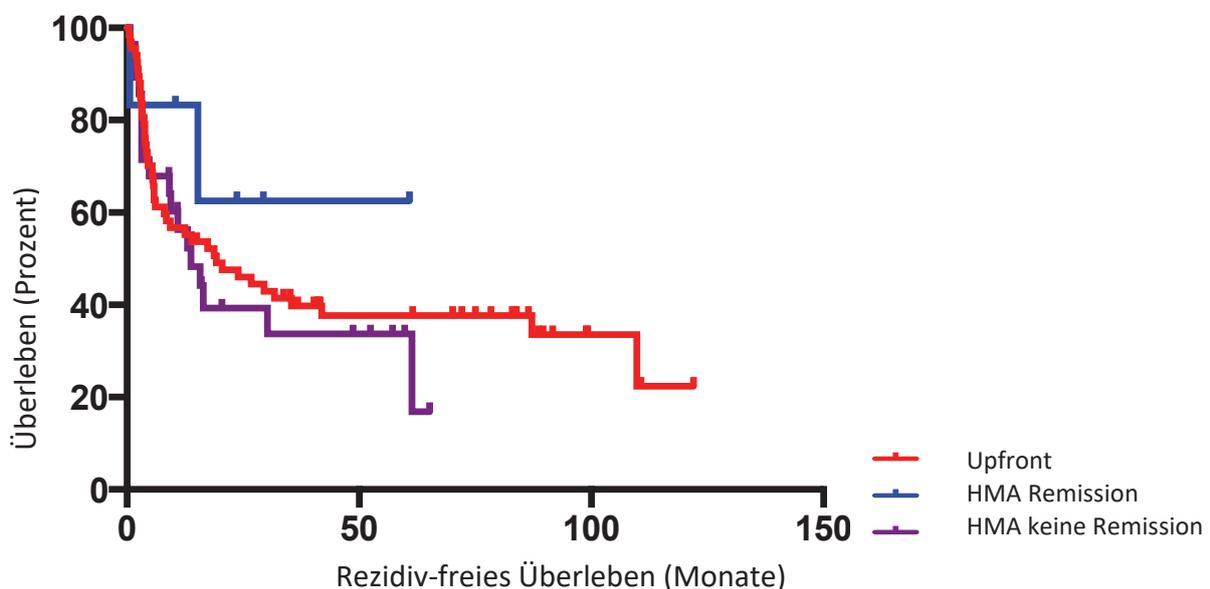


Abbildung 13: Rezidiv-freies Überleben nach allogener SZT, aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen: „upfront“ Gruppe und HMA Gruppe, aufgeteilt in Remission und keine Remission

Auch in der Gruppe, die mit HMA behandelt worden war, zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich des Rezidiv-freien Überleben, wenn man die „upfront“ Gruppe mit der Gruppe, die refraktär blieb nach HMA und der Gruppe, die in Remission ging vergleicht ($p=0,572$).

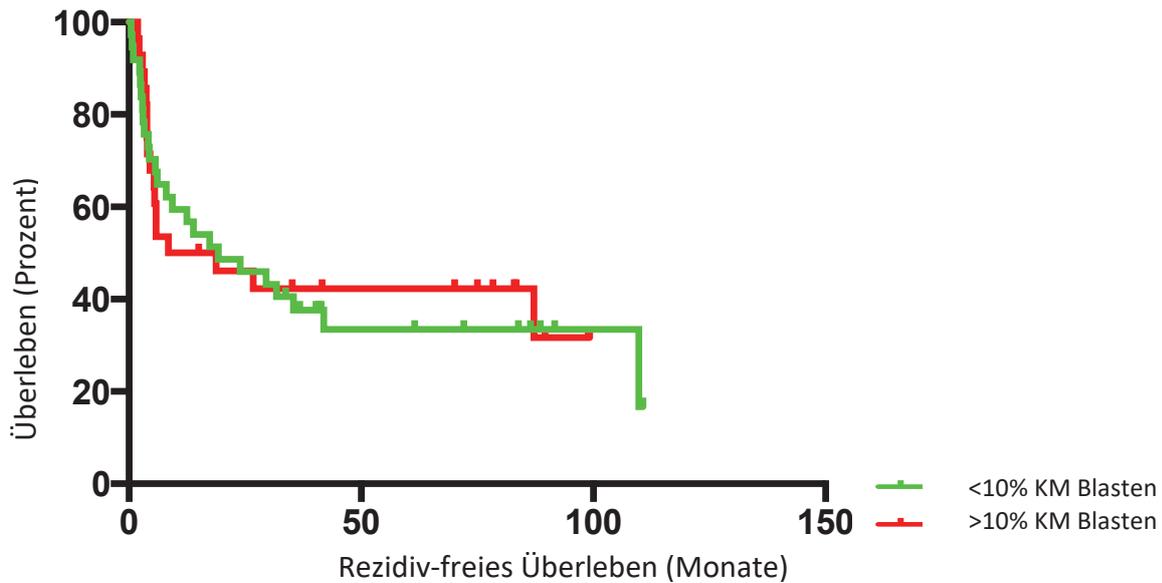


Abbildung 14: Rezidiv-freies Überleben der „upfront“ Gruppe nach allogener SZT, aufgeteilt in Blastenzahl im Knochenmark (KM) vor Transplantation

Ferner zeigte sich hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens kein signifikanter Unterschied in der „upfront“ Gruppe ($p=0,883$), wenn diese anhand der Blastenzahl im Knochenmark zum Zeitpunkt der Transplantation in $>10\%$ und $<10\%$ Blasten aufgetrennt wurde.

4.4 Rezidiv-Inzidenz und Therapiebedingte Mortalität

Die 5 Jahres Rezidiv-Inzidenz nach allogener SZT der gesamten Gruppe betrug 44% (95% CI: 37-53%). In der unbehandelten („upfront“) Gruppe ($n=67$) traten 46% Rezidive auf (95% CI: 30-66%). In der Chemotherapie-Gruppe ($n=64$) traten insgesamt 42% Rezidive auf (95% CI: 31-56%) und in der Gruppe, die mit HMA behandelt wurde ($n=34$) traten 47% Rezidive auf (95% CI 35-60%). Die Rezidiv-Inzidenz zwischen den einzelnen Therapiegruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p=0,89$), siehe Abbildung 15.

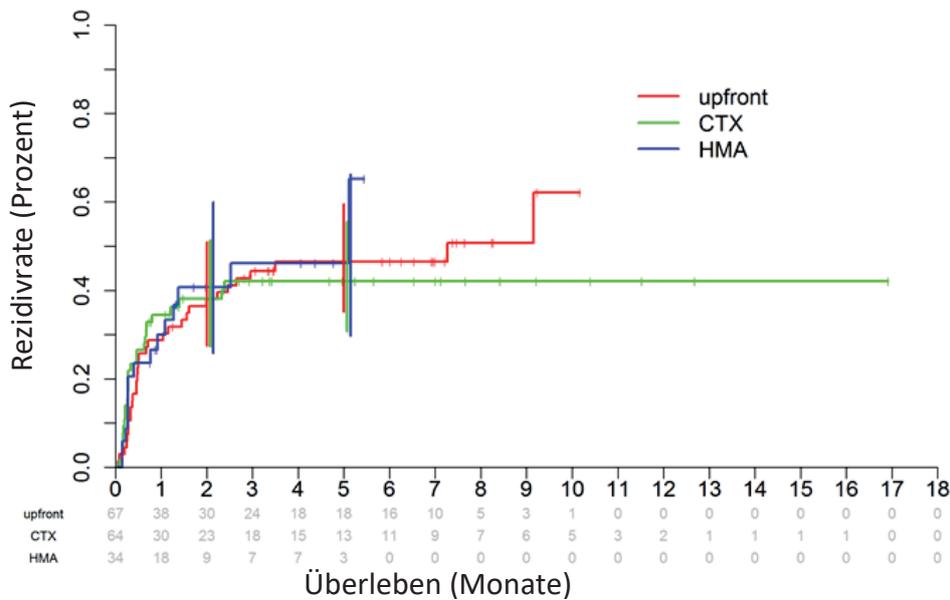


Abbildung 15: Rezidiv-Inzidenz der einzelnen Gruppen, aufgeteilt nach Vortherapie: „upfront“ Gruppe, Chemotherapie Gruppe (CTX) und HMA Gruppe

Die 5 Jahres Inzidenz für eine Therapie-bedingte Mortalität (NRM) lag in der gesamten Gruppe bei 16%. In der „upfront“ Gruppe lag die Inzidenz bei 16% (95% CI: 9-26%), in der Chemotherapie-Gruppe bei 18% (95% CI: 10-29%) und in der HMA-Gruppe bei 15% (95% CI: 9-26%). Die verschiedenen Therapie-Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander (p=0,90).

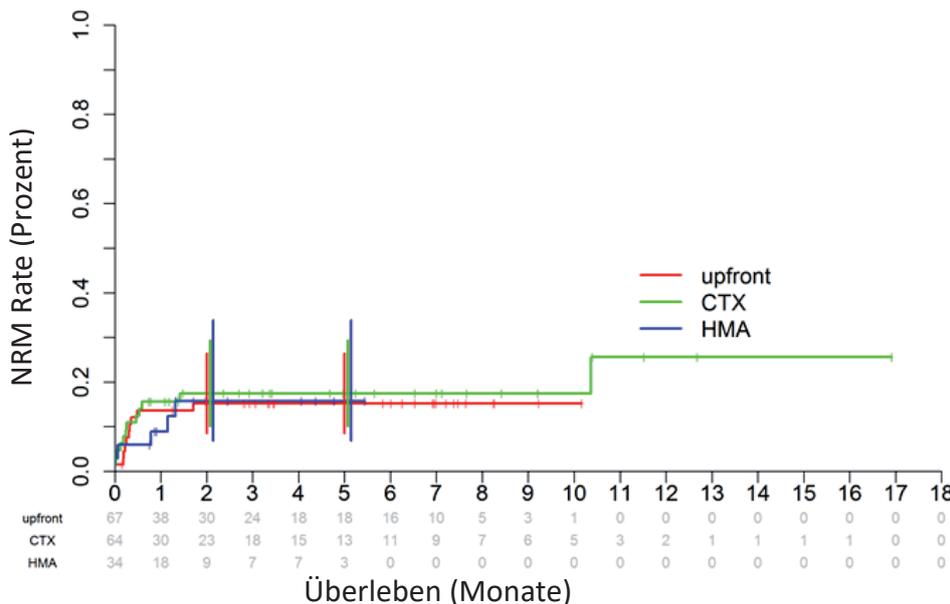


Abbildung 16: Therapie-bedingte Mortalität (NRM) der einzelnen Gruppen, aufgeteilt nach Vortherapie: „upfront“ Gruppe, Chemotherapie-Gruppe (CTX) und HMA-Gruppe

4.5 Prädiktive Faktoren für das Outcome nach der Transplantation

Neben der Art der Therapie vor allogener SZT wurde auch untersucht, ob bestimmte andere Patienten- oder Krankheitscharakteristika, sowie die Transplant-bezogenen Faktoren einen Einfluss auf die Resultate nach der Transplantation hatten. In einer univariaten Analyse konnten das Vorliegen eines abnormalen Karyotyps oder einer Hoch-Risiko Zytogenetik, sowie das Alter (definiert über 55 Jahre) als ungünstige Faktoren für das Gesamtüberleben nach Transplantation identifiziert werden. Die Verabreichung einer myeloablativen Konditionierung war mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens konnten erneut das Vorliegen eines abnormalen Karyotyps oder einer Hoch-Risiko Zytogenetik, sowie das Alter als negativer prädiktiver Faktor herausgearbeitet werden. Zusätzlich zeigte sich, dass ein unverwandter Stammzellspender ebenfalls einen negativen Effekt auf das Rezidiv-freie Überleben hatte. Eine myeloablative Konditionierung hatte im Gegensatz dazu wiederum einen positiven Effekt auf das Rezidiv-freie Überleben (siehe Tabelle 9). Die Rezidiv-Inzidenz wurde durch die Verabreichung einer myeloablativen Konditionierung, das Vorliegen eines verwandten Spenders und ein jüngeres Alter positiv beeinflusst (siehe Tabelle 10). Die Therapie-assoziierte Mortalität wurde durch keine der untersuchten Variablen beeinflusst.

Variable	5-Jahres OS	95%CI	p Wert	5-Jahres RFS	95%CI	p Wert
IPSS niedrig/int-1 int-2/hoch	62% 52%	45-87% 42-63%	0,156	39% 39%	20-58% 31-47%	0,479
Zytogenetik Normal Abnormal	65% 47%	54-70% 37-59%	0,019	45% 35%	31-59% 25-45%	0,039
Hoch-Risiko Zytogenetik Nein Ja	63% 38%	54-75% 25-51%	0,001	45% 19%	35-56% 5-29%	0,001
KM Blasten bei ED <10% >10%	61% 50%	49-75% 40-61%	0,183	41% 38%	29-54% 28-48%	0,401
Therapie-assoziiert Nein Ja	52% 59%	44-62% 43-79%	0,572	39% 39%	30-47% 21-58%	0,782
Alter <Median >Median	65% 40%	56-77% 28-53%	0,041	46% 31%	36-57% 19-41%	0,06
Spender Verwandt Unverwandt	60% 51%	47-76% 41-61%	0,301	53% 31%	39-69% 24-42%	0,012

Konditionierung			0,01			0,01
RIC	46%	36-57%		33%	24-42%	
Standard dosiert	69%	57-85%		51%	38-67%	
Art der Vortherapie			0,116			0,926
Upfront	61%	50-75%		38%	26-49%	
Chemotherapie	50%	38-63%		41%	28-53%	
HMA	45%	27-64%		38%	20-56%	

Tabelle 9: Univariate Analyse für Gesamtüberleben und Rezidiv-freies Überleben

Abkürzungen: OS, Overall survival (Gesamtüberleben), RFS, relapse free survival (Rezidiv freies Überleben); CI, confidence interval; HR, hazard ratio; int-1, intermediär 1; int-2, intermediär 2; KM, Knochenmark; ED, Erstdiagnose; RIC, reduced intensity conditioning (reduziert dosierte Konditionierung); HMA, hypomethylating agents

Kumulative Rezidiv Inzidenz Variable	HR	95% CI	p Wert
IPSS			0,970
int-2/hoch vs. niedrig/int-1	0,99	0,51 – 1,9	
Zytogenetik			0,175
abnormal vs. normal	1,43	0,85 – 2,39	
Hoch-Risiko Zytogenetik			0,044
ja vs. nein	1,68	1,02 – 2,78	
Therapie-assoziiert			0,170
ja vs. nein	0,61	0,30 – 1,24	
Alter			0,042
>55 Jahre vs. <55 Jahre	1,68	1,02 – 2,77	
Konditionierung			0,018
Standard-Dosis vs. RIC	0,51	0,29 – 0,89	
Spender			0,001
verwandt vs. unverwandt	0,31	0,15 – 0,64	
Art der Vortherapie			0,687
Upfront vs. Zytoreduktion	1,11	0,68 – 1,80	

Tabelle 10: Univariate Analyse für Rezidiv-Inzidenz

Abkürzungen: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; int-1, intermediär 1; int-2, intermediär 2; RIC, reduced intensity conditioning (dosis-reduzierte Konditionierung)

4.6 Multivariat Analyse

Für die Multivariat-Analyse wurde eine Variablenselektion vorgenommen. Variablen, welche sich in der Univariat-Analyse als signifikant erwiesen hatten, wurden in die Analyse miteinbezogen. Die Variable 'Therapiestatus' blieb als konstante Variable im Modell.

Zunächst wurden die unterschiedlichen Variablen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben und das Rezidiv-freie Überleben geprüft.

Insgesamt wurden folgende Parameter in die Multivariat Analyse miteinbezogen:

- das Alter
- Art der Vortherapie (HMA versus Chemotherapie versus „upfront“)
- Art der Konditionierung (RIC versus Standard Dosis versus FLAMSA)
- Karyotyp/Zytogenetik
- die IPSS-Einteilung
- die Anzahl der Blasten
- verwandter versus unverwandter Spender

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein signifikant schlechteres Ergebnis, sobald ein Hoch-Risiko Karyotyp (hazard ratio [HR], 2,639; 95% CI, 1,449 - 3,854; P=0,001) vorlag. Wenn eine standard-dosierte Konditionierung gegeben wurde, war das Gesamtüberleben besser (hazard ratio [HR], 0,415; 95% CI, 0,230 - 0,749; P=0,005). Die Art der Therapie vor Transplantation hatte keinen prädiktiven Einfluss auf das Gesamtüberleben (hazard ratio [HR], 1,450; CI, 0,760 - 2,766; P=0,259).

Hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens hatte die Art der Therapie vor Transplantation ebenfalls keinen prädiktiven Einfluss (hazard ratio [HR], 1,481; CI, 0,828 - 2,648; P=0,186). Der Hoch-Risiko Karyotyp war auch hier mit einem kürzeren Rezidiv-freien Überleben vergesellschaftet (hazard ratio [HR], 2,176; CI, 1,434 - 3,302; P<0,001), wohingegen sich das Rezidiv-freie Überleben verbesserte bei Gabe von einer standard-dosierten Konditionierung (hazard ratio [HR], 0,502; CI, 0,315 - 0,801; P=0,004) oder einem verwandten Spender (hazard ratio [HR], 0,488; CI, 0,293 - 0,815; P=0,006).

Als prädiktive Faktoren für die Rezidiv-Inzidenz konnten ein abnormaler Karyotyp (hazard ratio [HR], 1,908; CI, 1,114 - 3,269; P=0,019), eine standard-dosierte Konditionierung (hazard ratio [HR], 0,444; CI, 0,249 - 0,792; P=0,006) und ein unverwandter Spender (hazard ratio [HR], 3,178; CI, 1,543 - 6,546; P=0,002) herausgearbeitet werden. Die Art der Therapie vor Transplantation und die Tatsache einer therapie-assoziierten Erkrankung hatten keinen Einfluss auf die Rezidiv Inzidenz (siehe Tabelle 12). Die Therapie-assoziierte Mortalität (NRM) wurde durch keine Variable beeinflusst. Das Alter zeigte sich als signifikante Variable, korrelierte jedoch mit der Art der Konditionierung und der Art des Spenders, so dass es nicht als unabhängige Variable gewertet wurde.

Variable	Rezidiv-freies Überleben			Gesamtüberleben		
	Hazard-Ratio	95% CI	P-Wert	Hazard Ratio	95% CI	P-Wert
Art der Therapie vor TPL Upfront vs. Zytoreduktion	1,48	0,83 - 2,65	0,186	1,45	0,76 - 2,77	0,259
Hoch-Risiko Zytogenetik Ja vs. nein	2,18	1,43 - 3,30	<0,001	2,63	1,45 - 3,85	0,001
Konditionierung Standard Dosis vs. RIC	0,50	0,32 - 0,80	0,004	0,42	0,23 - 0,75	0,002
Spender verwandt vs. unverwandt	0,49	0,29 - 0,82	0,006	-	-	-
Alter >Median	-	-	-	0,75	0,41 - 1,37	0,340

Tabelle 11: Multivariat-Analyse: Prädiktive Faktoren für das Rezidiv-freie Überleben und Gesamtüberleben

Abkürzungen: CI, confidence interval, TPL, Transplantation, RIC, reduced intensity conditioning (dosis-reduzierte Konditionierung)

Variable	Kumulative Rezidiv-Inzidenz			NRM		
	Hazard Ratio	95% CI	P-Wert	Hazard Ratio	95% CI	P-Wert
Art der Therapie Upfront vs. Zytoreduktion	1,197	0,72 - 1,98	0,486	0,767	0,32 - 1,83	0,551
Therapie-assoziiert Ja vs. nein	0,546	0,26 - 1,12	0,098	-		
Karyotyp Abnormal vs. normal	1,789	1,06 - 3,03	0,030	-		
Konditionierung Standard Dosis vs. RIC	0,450	0,25 - 0,80	0,006	-		
Spender verwandt vs. unverwandt	0,330	0,16 - 0,64	0,002	-		

Tabelle 12: Multivariat-Analyse: Prädiktive Faktoren für die Rezidiv-Inzidenz und NRM

Abkürzungen: CI, confidence interval, RIC, reduced intensity conditioning (dosis-reduzierte Konditionierung), NRM, non-relapse mortality (Nicht-Rezidiv bedingte Mortalität)

4.7 Rezidiv-Therapie nach allogener Stammzelltransplantation

Das Rezidiv-freie Überleben der „upfront“ transplantierten Patienten unterschied sich nicht signifikant von dem der Patienten, die refraktär auf eine Therapie vor der Transplantation waren. Das Gesamtüberleben der refraktären Patienten war jedoch signifikant schlechter als das der „upfront“ Gruppe, wohingegen das der Patienten in Remission wiederum gleichwertig war zur „upfront“ Gruppe. Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass eine Vortherapie die Selektion von resistenten Klonen fördern könnte, welche bei einem Rezidiv nach allogener SZT wiederum schlechter zu therapieren sind. Um dies weiter zu untersuchen, wurde das Ansprechen auf eine Rezidiv-Therapie nach allogener SZT aller 73 Patienten untersucht, welche ein Rezidiv nach allogener SZT erlitten hatten (siehe Abbildung 17). Im Median trat ein Rezidiv 5,6 Monate (medianer Zeitraum 1-110 Monate) nach allogener SZT auf. Die Mehrheit

der Patienten erhielt eine Rezidiv-Therapie mit hypomethylierenden Substanzen (n=58, 79%; Azacitidine n=57, Decitabine n=1), meistens in Kombination mit DLI („donor lymphocyte infusion“ = Gabe von Spenderlymphozyten), während die übrigen 15 Patienten andere Rezidiv-Therapien erhielten (intensive Chemotherapie n=1, DLI alleine n=1, 2. allogene SZT n=3, best supportive care n=5, sonstiges n=2, fehlende Information n=3).

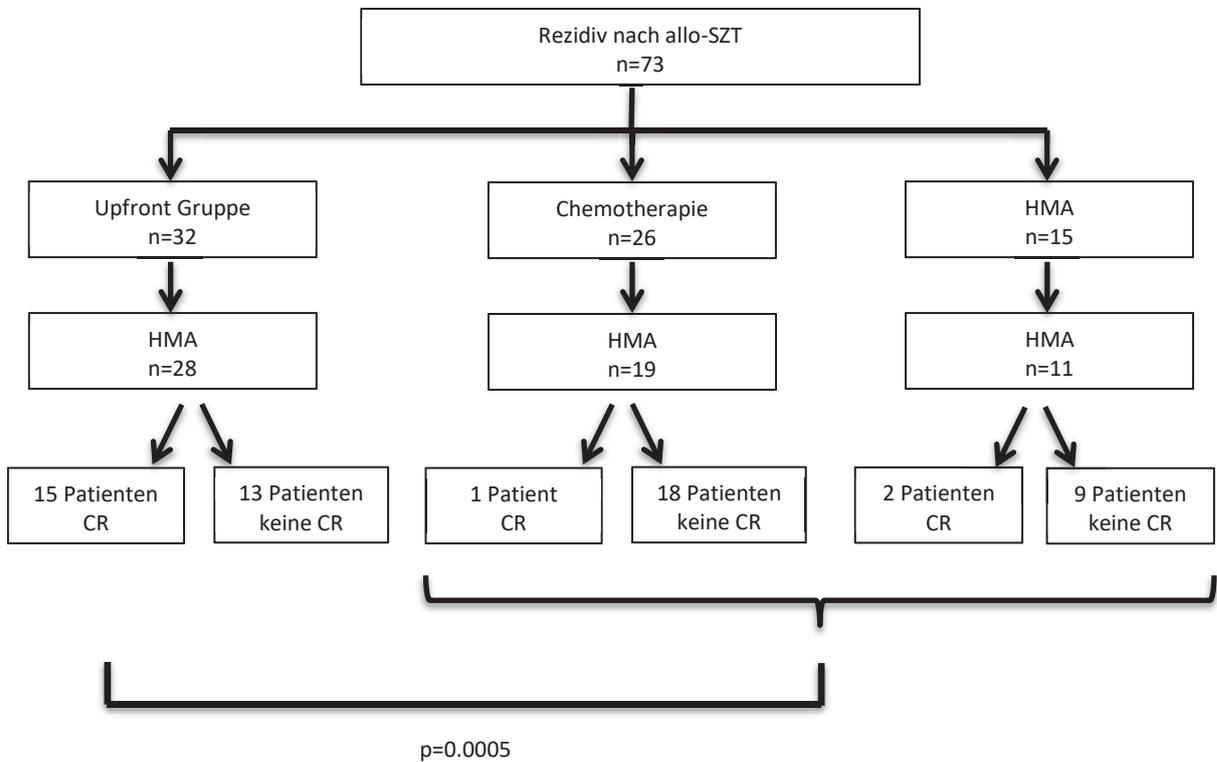


Abbildung 17: Consort Diagramm: Rezidiv Therapie nach allogener SZT

Tatsächlich konnte bei den Patienten der „upfront“ Gruppe (58%) eine signifikant höhere Remissionsrate nach Rezidiv-Therapie mit hypomethylierenden Substanzen und DLI erreicht werden im Vergleich mit Patienten, welche vorbehandelt waren (10% CR, $p < 0,001$; CTX Gruppe 5% CR; HMA Gruppe 18% CR). Das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Rezidivs war in der „upfront“ Gruppe signifikant höher, als bei den vortherapierten Patienten. (2 Jahres OS 59% vs. 19%, $p = 0,0001$; Abbildung 18).

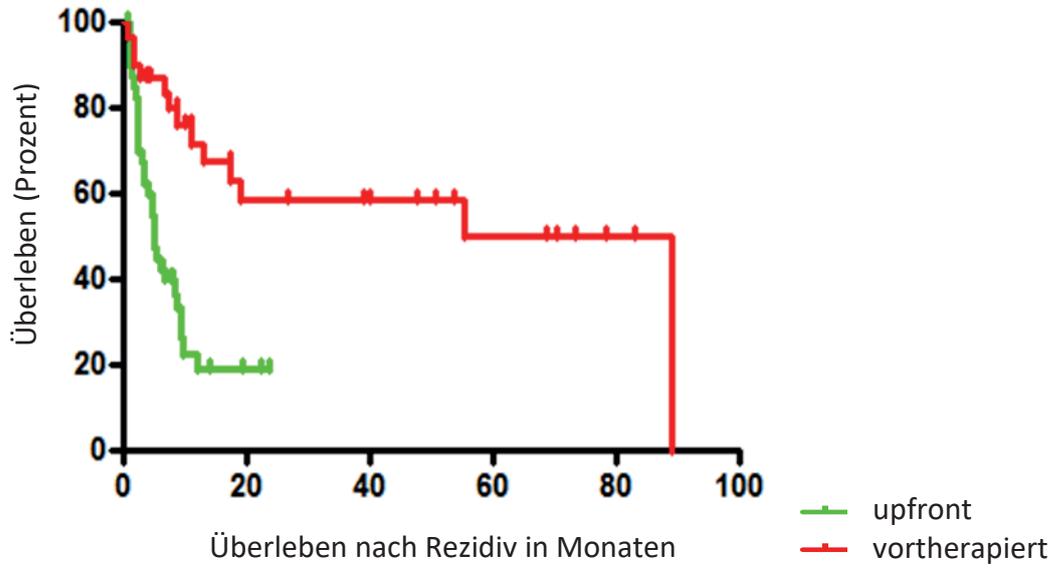


Abbildung 18: Überleben nach Auftreten eines Rezidivs nach allogener SZT in Abhängigkeit von der Therapie vor der Transplantation

5 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Analyse untersucht an 165 Patienten mit einem MDS oder einer sekundären AML, die zwischen 2001 und 2016 an der Universitätsklinik Düsseldorf allogent Stammzelltransplantiert wurden, das Gesamtüberleben, das Rezidiv-freie Überleben, sowie die Rezidiv-Inzidenz und die therapie-assoziierte Mortalität und vergleicht dabei eine Patientengruppe, die eine sogenannte „upfront“ Transplantation ohne vorherige Therapie erhalten hat (n=67), mit einer Gruppe, die eine vorherige Induktionschemotherapie erhalten hat (n=64), und einer Gruppe, die mit HMA (n=34) behandelt wurde. Um eine möglichst homogene Patientengruppe zu erhalten, wurden nur Patienten mit mindestens 5% Blasten bei Erstdiagnose eingeschlossen, da bei über 5% Blasten in der Regel eine zytoreduktive Therapie verabreicht wird. Wir konnten zeigen, dass das „Outcome“, gemessen an Gesamtüberleben, Rezidiv-freiem Überleben und Rezidiv-Inzidenz, nach einer „upfront“ SZT nicht schlechter ist im Vergleich zu Patienten, die eine vorherige zytoreduktive Therapie erhalten haben. Darüber hinaus konnte erneut der bereits bekannte negative Einfluss von einem Hoch-Risiko Karyotyp auf das Gesamt- und Rezidiv-freie Überleben bestätigt werden [75]. Zusätzlich konnten wir den Einsatz von einer reduzierten Konditionierung und einem unverwandten Spender als prognostisch ungünstige Faktoren identifizieren.

Der Nutzen einer zytoreduktiven Therapie mit einer Induktionschemotherapie oder mit hypomethylierenden Substanzen vor allogener SZT ist aktuell noch nicht hinreichend geklärt. Bis auf eine Arbeit haben die bisher vorliegenden retrospektiven Analysen zudem nur zwei der möglichen 3 Vorgehensweisen vor allogener SZT miteinander verglichen [46, 62-64, 66, 73, 74]. Im Gegensatz dazu vergleicht die hier vorliegende Arbeit Patienten, die eine vorherige zytoreduktive Therapie entweder mit einer Induktionschemotherapie oder mit HMA erhalten haben, mit Patienten, die „upfront“ transplantiert wurden. Die Patientenpopulation in den anderen vorliegenden Studien zeigt meist eine deutlich größere Heterogenität hinsichtlich Blastenzahl bei Erstdiagnose, IPSS Stadium und Art der Konditionierung, so dass ein Vergleich der verschiedenen Vorgehensweisen erschwert wird. Unsere Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben und Rezidiv-freiem Überleben zwischen den verschiedenen Gruppen und somit keinen eindeutigen Vorteil einer zytoreduktiven Therapie vor allogener SZT. In Übereinstimmung damit ergab sich kein Unterschied in der „upfront“ Gruppe hinsichtlich Gesamt- und Rezidiv-freiem Überleben, wenn man die Gruppen mit über

und unter 10% Blasten vor Transplantation miteinander verglich. Dies steht in Gegensatz zu Empfehlungen eines internationalen Experten-Gremiums, welches eine zytoreduktive Therapie vor allogener SZT bei Patienten mit über 10% Blasten empfiehlt [59].

Allen diesen Analysen, einschließlich der hier vorliegenden, ist jedoch gemein, dass sie aufgrund ihres retrospektiven Charakters Grenzen in ihrer Aussagekraft haben. Patienten, die mit einer vorherigen zytoreduktiven Therapie behandelt wurden, stellen eine selektierte Gruppe dar, da es ein relevanter Anteil der Patienten aufgrund von Komplikationen nach einer zytoreduktiven Therapie nicht mehr bis zur Transplantation schafft. Dies begründet sich durch die erhöhte Morbidität und Mortalität, die mit einer Induktionschemotherapie aber auch mit einer Therapie mit hypomethylierenden Substanzen einhergeht. Kröger et al. konnten dies in einer 2018 präsentierten Studie zeigen. Ältere Patienten mit einem fortgeschrittenem MDS oder einer sAML erhielten hier 4-6 Zyklen Azacitidine, gefolgt von einer allogenen SZT. Aufgrund von einem Progress unter Azacitidine oder aufgrund eines frühzeitiges Todes unter der Therapie mit Azacitidine musste jedoch ein relevanter Anteil an Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden (insgesamt ca. 30%), bevor eine allogene SZT durchgeführt werden konnte (http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/208?sso-checked=true). Prospektive Studien, welche Patienten bereits ab dem Zeitpunkt einer geplanten allogenen SZT einschließen, sind nötig, um diesen Selektions-Effekt besser vergleichen zu können. Eine andere Einschränkung der vorliegenden retrospektiven Studien ist, dass potentielle Störfaktoren durch die verschiedenen Patientencharakteristika bestehen. Auch wenn hier versucht worden ist, eine möglichst homogene Patientengruppen zu untersuchen, ist dennoch nicht auszuschließen, dass durch die verschiedenen Patienten- und krankheitsbezogenen Faktoren, wie der Zytogenetik und dem Krankheitsverlauf, individuelle Entscheidungen getroffen worden sind und es somit zu teils ungleichen Gruppen kam.

So unterschieden sich die einzelnen Gruppen signifikant im Alter. Die Patienten der „upfront“ Gruppe waren signifikant jünger, als die Patienten in den beiden Gruppen, welche eine vorherige zytoreduktive Therapie erhalten hatten. Die Patienten der Chemotherapie-Gruppe waren indes deutlich jünger, als die Patienten, welche mit HMA behandelt worden waren. Passend dazu erhielten die älteren Patienten in der HMA Gruppe signifikant häufiger eine reduzierte Konditionierung vor allogener SZT. In der „upfront“ Gruppe trat deutlich häufiger die Diagnose einer CMML auf, wohingegen die Gruppe, welche eine vorherige Induktionschemotherapie erhalten hatte, deutlich mehr Patienten mit einer sekundären AML

enthielt. Patienten mit einem therapie-assoziierten MDS waren ebenfalls häufiger in der „upfront“ Gruppe vertreten. Die Einteilung nach dem IPSS Score, sowie nach einem Hochrisiko-Karyotyp war in den Gruppen jedoch gleich verteilt.

Das 5-Jahres Gesamtüberleben in der gesamten untersuchten Gruppe betrug 54% und deckt sich damit mit Ergebnissen aus anderen Studien mit vergleichbaren Patientengruppen [74]. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergaben sich zwischen den 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Spaltet man die Chemotherapie Gruppe jedoch auf, in die Patienten, die vor der Transplantation in Remission waren und diejenigen, die refraktär blieben, so ist zu beachten, dass das Gesamtüberleben der Gruppe, die refraktär blieb signifikant schlechter war, als das der anderen Gruppen. Neben dem Risiko aufgrund von Therapiekomplicationen keine allogene SZT mehr erhalten zu können, besteht ein weiterer Nachteil der prätransplantären zytoreduktiven Therapie darin, dass sie relativ niedrige Remissionsraten aufweist. Aktuell können noch keine sicheren Vorhersagen bezüglich des Ansprechens auf eine Induktionschemotherapie gemacht werden. Ein prädiktiver Marker ist hier aber sicherlich die Zytogenetik [72, 78]. So zeigen Patienten mit einem komplexen Karyotyp ein schlechteres Ansprechen auf Chemotherapie. Insbesondere Patienten mit einem monosomalen Karyotyp stellen eine Gruppe mit sehr schlechter Prognose dar. Die Remissionsraten nach einer Induktionschemotherapie bei Patienten mit einem MDS oder einer sekundären AML sind generell in der Regel nicht hoch (33-59%) und weisen mit einer Remissionsdauer von 10-12 Monaten ein kurzes Ansprechen auf [54, 72, 79]. Die Remissionsraten bei hypomethylierenden Substanzen liegen nochmals tiefer bei 7% bis 17% [49]. Dazu passend konnten wir Remissionsraten von 59% nach Induktionschemotherapie und 19% nach dem Einsatz von hypomethylierenden Substanzen dokumentieren. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine zytoreduktive Therapie besser vorhersagen zu können. Für Patienten mit einem komplexen oder monosomalem Karyotyp, welche eine niedrige Wahrscheinlichkeit haben, eine komplette Remission nach konventioneller Chemotherapie zu erreichen, stellen neue Therapieansätze wie CPX-351 eine Möglichkeit dar. Hierbei handelt es sich um eine neue liposomale Darreichungsform von Daunorubicin und Cytarabin. Es konnten hiermit höhere Remissionsraten und ein besseres Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe erreicht werden, welche jedoch mit länger anhaltenden Zytopenien assoziiert waren [80].

In den von uns erhobenen Daten sind die Patienten, die nach der Chemotherapie nicht mehr für eine allogene SZT geeignet waren oder sogar verstorben sind, nicht erfasst. Daher kann keine Aussage darüber gemacht werden, wie viele Patienten nach einer Induktionschemotherapie aufgrund von Therapiekomplicationen nicht mehr einer allogenen SZT zugeführt werden konnten. Generell ist zu beachten, dass ältere Patienten, welche zukünftig einen immer größeren Anteil im Patientenkollektiv ausmachen werden, eine höhere Rate an toxisitätsbedingten Komplikationen erleiden als jüngere Patienten. Da nach einer Induktionschemotherapie viele Patienten nicht mehr für eine Transplantation in Frage kamen und die „upfront“ Transplantation einen vielversprechenden Ansatz für ein ausgewähltes Patientenkollektiv darstellt, wurde diese in den vergangenen Jahren in einigen retrospektiven Studien der Induktionschemotherapie gegenübergestellt. So untersuchten bereits 1997 Anderson et al. diese Thematik. Sie konnten keinen Vorteil einer vorherigen Induktionschemotherapie zeigen [65]. In dieser Studie wurden jedoch neben sekundären AML nach MDS, auch therapie-induzierte AML Fälle beobachtet, die nach heutigem Konsens von der ersten Gruppe deutlich abzugrenzen sind. Auch Runde et al. befassten sich schon 1998 mit dem Thema. Ihre Ergebnisse zeigten, dass eine allogene SZT als „first line“ Therapie bei Patienten mit einem MDS und niedriger Blastenzahl durchgeführt werden kann [81]. Scott et al. und Nakai et al. konnten 2005 ebenfalls keinen Vorteil einer Induktionschemotherapie zeigen [63, 64]. Nakai et al. untersuchten insgesamt 283 Patienten. Das 5-Jahres Gesamtüberleben lag hier bei 48,8%. Als signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben konnten der Karyotyp, die FAB-Klassifikation und die Gabe einer Chemotherapie identifiziert werden. Die Gabe einer Induktionschemotherapie vor allogener SZT schien bei Nakai et al. keinen Vorteil zu erbringen. In dieser Arbeit konnte, wie auch bei den von uns erhobenen Daten, kein signifikanter Unterschied zwischen der unbehandelten Gruppe und der Chemotherapie-Gruppe in Remission gezeigt werden. Die Patienten, die nach der Chemotherapie refraktär blieben, hatten wiederum eine deutlich schlechtere Prognose, als Patienten, die gar keine Chemotherapie erhalten hatten. Die Art der Chemotherapie wurde bei Nakai et al. nicht erhoben. Das 5-Jahres Gesamtüberleben beträgt in dieser Studie bei der refraktären Gruppe lediglich 33,33%. Es ist signifikant schlechter als das der unbehandelten Gruppe ($p=0,006$). Die beiden Gruppen, die verglichen wurden, weisen jedoch deutlich unterschiedliche Größen auf. So befinden sich in der Gruppe ohne vorherige Chemotherapie nur 28 Patienten, wohingegen die Chemotherapie-Gruppe 111 Patienten beinhaltet. Scott et al. untersuchten 125 Patienten mit vorangeschrittenem MDS oder sekundärer AML. Es konnte

ebenfalls kein Vorteil einer Induktionschemotherapie vor Transplantation gezeigt werden. Die Rezidiv-Inzidenz in der Gruppe, die eine Chemotherapie vor Transplantation erhalten hatte, beträgt trotz der intensiven Vortherapie 53%. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in unseren Daten wider und zeigt, dass die Inzidenz eines Rezidivs nach allogener SZT nicht unbedingt nur durch intensive Vortherapien gesenkt werden kann.

Auch hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens konnte man keine signifikanten Unterschiede zwischen den von uns untersuchten Gruppen aufzeigen. Das Rezidiv-freie Überleben der gesamten Gruppe betrug nach 5 Jahren 39%. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. So hatte die „upfront“ Gruppe ein Rezidiv-freies Überleben von 38%, die Chemotherapie Gruppe ein Rezidiv-freies Überleben von 41% und die Gruppe, die mit HMA behandelt worden war ein Rezidiv-freies Überleben von 38%. Auch wenn man die Gruppen hinsichtlich ihres Ansprechens auf die Therapie trennte, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen.

De Witte et al. empfahlen in einem 2017 veröffentlichten Consensus Paper für Patienten mit einem MDS, die eine allogene SZT erhalten, eine zytoreduktive Therapien bei Patienten mit mehr als 10% Blasten im Knochenmark. Vergleicht man jedoch in unserem Patientenkollektiv das Gesamtüberleben und das Rezidiv-freie Überleben von Patienten mit mehr als 10% Blasten und von Patienten mit weniger als 10% Blasten vor allogener SZT, so ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Trotz der Limitationen, die mit einer retrospektiven Analyse einhergehen, zeigen diese Ergebnisse, dass der Schwellenwert von 10% Blasten als kein definitiver angesehen werden darf und es prospektive Studien braucht um allgemeingültige Empfehlungen auszusprechen.

Neben dem Einfluss der prätransplantären Therapie spielen auch Transplantations-assoziierte Faktoren eine Rolle hinsichtlich des „Outcome“ nach allogener SZT. In der Multivariat-Analyse konnten wir als unabhängige prognostische Faktoren das Vorhandensein eines abnormalen Karyotyps, einen unverwandten Stammzellspender und eine dosis-reduzierte Konditionierung herausarbeiten. Diese 3 Faktoren führten unabhängig von anderen zu einer erhöhten Rezidiv-Inzidenz. Dies ist übereinstimmend mit Ergebnissen aus anderen Studien [66, 74, 75], welche ebenfalls einen abnormalen Karyotyp oder eine Hochrisiko Zytogenetik als prognostisch ungünstig zeigen konnten. Ob ein unverwandter Spender zu einem deutlich schlechterem „Outcome“ führt, ist diskussionswürdig. So könnte argumentiert werden, dass aufgrund der

Stammzellspendersuche im weltweiten Datenregister die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Transplantation verlängert wird und es dadurch zu mehr Krankheitsaktivität kommt. Zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeitspanne von Erstdiagnose bis hin zur allogenen Stammzelltransplantation, so dass dieser Unterschied einer anderen Ursache zuzuschreiben ist. Ein wichtiger Punkt könnte die Gabe von ATG vor Stammzell-Transplantation von unverwandten Spendern sein. In unserer Patientenkohorte wurde ATG signifikant häufiger bei Patienten mit unverwandten Spendern eingesetzt (90% vs. 16%, $p < 0,001$). Der Einsatz von ATG in Bezug auf die Rezidiv-Rate nach allogener SZT wird immer noch kontrovers diskutiert. Eine prospektive Phase 3 Studie von Soiffer et al. mit 254 Patienten konnte zeigen, dass zwar die Raten einer schweren GvHD nach Einsatz von ATG niedriger waren, jedoch war das Gesamtüberleben in dieser Gruppe ebenfalls niedriger. Dies ist am ehesten durch die erhöhte Rezidiv-Rate nach einer Therapie mit ATG bedingt. In der Multivariat-Analyse der Studie konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von ATG mit einem deutlich schlechterem „Progression-free-Survival“ assoziiert war [82]. Finke et al. konnten jedoch in einer 2009 publizierten Studie mit 202 Patienten zeigen, dass die Verabreichung von ATG zu einer deutlichen Reduktion von schwerer GvHD führte und dabei nicht mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko oder einem schlechterem Gesamtüberleben einherging [83]. Eine weitere prospektive Studie, die sich mit diesem Thema befasst, wurde 2016 von Kröger et al. publiziert. Hier wurden 168 Patienten in eine Gruppe mit ATG als Teil des Konditionierungsregimes versus kein ATG randomisiert. Die Rate an chronischer GvHD war in der Gruppe ohne ATG deutlich höher. Hinsichtlich der Rezidiv-Inzidenz und des Gesamtüberlebens unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander [84]. Weitere prospektive Studien werden hier notwendig sein, um besser entscheiden zu können, wann ATG und in welcher Dosierung es eingesetzt werden sollte.

Ob eine reduzierte Konditionierung zu einer erhöhten Rezidiv Inzidenz nach allogener SZT führt, ist trotz zweier prospektiver randomisierter Studien, welche zuletzt ausgewertet wurden, weiterhin noch nicht hinreichend geklärt. Kröger et al. konnten keinen signifikanten Unterschied zeigen hinsichtlich Gesamt- und Rezidiv-freiem Überleben bei Patienten mit einem MDS oder einer sekundärer AML, welche eine reduzierte oder eine myeloablative Konditionierung erhalten hatten [85]. Scott et al. konnten jedoch 2016 zeigen, dass Patienten, welche eine myeloablative Konditionierung erhalten hatten, ein signifikant besseres Rezidiv-

freies Überleben zeigten [86]. Hier wurden jedoch nur Patienten eingeschlossen, welche vor Transplantation <5% Blasten im Knochenmark hatten. Unsere Ergebnisse zeigen einen günstigen Effekt einer voll dosierten Konditionierung hinsichtlich Gesamtüberleben, Rezidiv-freiem Überleben und der Rezidiv-Inzidenz nach allogener SZT. Somit kann man argumentieren, dass die Dosierung der Konditionierung individuell und so intensiv wie möglich ausfallen sollte. Die Wahl der Intensität der Konditionierung hängt jedoch insbesondere von den Patienten-bezogenen Charakteristika wie Alter und Komorbiditäten, sowie den Vortherapien ab.

Die therapie-bedingte Mortalität war in den einzelnen Gruppen relativ gleich verteilt und unterschied sich nicht signifikant voneinander. In der vor Transplantation unbehandelten Gruppe lag die Inzidenz der therapie-bedingten Mortalität bei 16%. In der Chemotherapie Gruppe lag die Inzidenz ähnlich hoch bei 18% und in der Gruppe, die mit HMAs behandelt wurde lag die therapie-bedingte Mortalität bei 15%. Insgesamt starben 31 (18,8%) von den 165 Patienten an therapie-bedingten Ursachen.

Interessant im Kontext der allogenen Stammzelltransplantation sind die Hypomethylierenden Substanzen (HMA), wie Azacitidine, welches seit 2004 zur Behandlung der MDS in Deutschland zugelassen ist. In dieser Arbeit eine kleinere Gruppe bildend, spiegeln unsere Ergebnisse jedoch die aktuelle Studienlage wieder. Die Patienten, die mit Azacitidine behandelt wurden (n=34), weisen ein etwas schlechteres, jedoch nicht signifikant unterschiedliches 5-Jahres Gesamtüberleben von 45% im Vergleich zu der unbehandelte Gruppe auf. Auch die Rezidiv-Inzidenz (47%) und das Rezidiv-freie Überleben (38%) unterscheiden sich nicht signifikant von den anderen Gruppen. Damaj et al. verglichen in einer 2014 veröffentlichten Arbeit die Induktionschemotherapie mit einer Therapie mit hypomethylierenden Substanzen (HMAs) vor einer allogenen SZT [87]. Bei einem niedrigen Blastenanteil im Knochenmark hat sich zudem gezeigt, dass eine Induktionschemotherapie keinen Vorteil und dennoch eine erhebliche Toxizität mit sich bringt. Zu beachten ist jedoch, dass eine Therapie mit HMAs zu deutlich niedrigeren Remissionsraten führt und langfristig nicht kurativ ist [48, 49]. Dennoch können auch hiernach einige Patienten aufgrund von Infektionskomplikationen nicht mehr einer allogenen SZT zugeführt werden. Da die zytoreduktiven Therapien vor allogener SZT die Patienten dem Risiko aussetzen, aufgrund von therapiebedingten Komplikationen keine allogene SZT mehr erhalten zu können, sollte insbesondere bei Patienten mit niedriger Blastenzahl und Zytopenien aus diesem Grund die „upfront“ Transplantation erwogen

werden. Ein weiterer Vorteil der „upfront“ Transplantation stellt die schnelle Durchführung dar. Sobald ein passender Stammzellspender gefunden ist kann die Transplantation erfolgen. Oran et al. verglichen in einer 2014 veröffentlichten Arbeit ebenfalls verschiedene Therapien vor allogener SZT [75]. Verglichen wurde eine unbehandelte Gruppe, eine Gruppe die Chemotherapie erhalten hatte, eine Patientengruppe die mit HMAs behandelt wurde und eine, in der sowohl Chemotherapien als auch HMAs zum Einsatz kamen. Die Gruppen unterschieden sich signifikant untereinander bezüglich therapieassoziiertes MDS, Alter und Hochrisiko Erkrankungen. Trotz der verschiedenen Gruppen und der unterschiedlichen Vortherapien unterschied sich das Gesamtüberleben nicht signifikant voneinander. In der Multivariat-Analyse zeigte sich, dass eine Blastenzahl von über 5 Prozent im Knochenmark und ein monosomales Karyotyp die einzigen zwei prognostischen Variablen für eine erhöhte Rezidiv Inzidenz nach allogener SZT waren. Die Gruppe, die mit HMAs behandelt wurde zeigte erstaunlicherweise ähnliche Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens, der Rezidiv-Inzidenz und der therapie-assoziierten Mortalität wie die anderen Gruppen, obwohl sich mehr ältere Patienten und mehr Patienten mit einem Hochrisiko IPSS- R Score in dieser Gruppe befanden. Die Studie betont nochmals die prognostische Relevanz der Zytogenetik, eingeteilt in 5 verschiedene Risikogruppen [88, 89] und dem Vorliegen eines monosomalen Karyotyps. Für diese Patientengruppe mit einer sehr schlechten Prognose nach allogener SZT sollten neue Therapiekonzepte entworfen werden um die Rezidiv Inzidenz zu senken. Oran et al. konnten keinen Vorteil einer zytoreduktiven Therapie, weder für HMAs noch für eine Induktionschemotherapie, vor allogener SZT zeigen.

Schlussendlich konnten wir zeigen, dass Patienten, welche kein Ansprechen auf eine Therapie vor der Transplantation zeigten, ein schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen, als Patienten, welche eine „upfront“ Therapie erhalten hatten ohne vorherige zytoreduktive Therapie. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens, was darauf hindeutet, dass mehr Patienten aus der „upfront“ Gruppe mit einer Rezidiv-Therapie nach allogener SZT in eine erneute Remission gebracht werden konnten. Tatsächlich konnten wir zeigen, dass Patienten in der „upfront“ Gruppe eine höhere Ansprechrate auf die Rezidiv-Therapie mit HMA und DLI nach allogener SZT aufwiesen, als die vorbehandelten Patienten. Aus diesen Daten lässt sich schließen, dass zytoreduktive Therapien vor allogener SZT die Selektion von resistenten Klonen fördern könnten, welche

dann ein schlechteres Ansprechen auf Rezidiv-Therapien nach allogener SZT zeigen. Tatsächlich war dies der Fall, egal wie das Therapieansprechen vor allogener SZT ausfiel.

Zusammenfassend konnten wir anhand der hier vorgelegten Daten zeigen, dass sich das Gesamtüberleben, das Rezidiv-freie Überleben, die Rezidiv-Inzidenz und die Therapie-bedingte Mortalität von Patienten, die eine zytoreduktive Therapie vor allogener SZT erhalten hatten, und Patienten, die „upfront“ transplantiert wurden, nicht signifikant voneinander unterschied. Patienten jedoch, welche kein Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie zeigten, wiesen ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben auf im Vergleich mit Patienten, die „upfront“ transplantiert wurden. Hinsichtlich Rezidiv-freiem Überleben, Rezidiv-Inzidenz und Therapie-bedingter Mortalität bestand auch hier kein Unterschied.

Die hypomethylierenden Substanzen sind aufgrund ihres günstigen Toxizitätsprofils insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit Begleiterkrankungen, sowie einem komplex veränderten Karyotyp von Vorteil und können als „Bridging“ angewendet werden, falls sich die Zeitspanne bis zur Durchführung einer SZT verlängert. Sie werden in Zukunft wahrscheinlich immer häufiger zum Einsatz kommen, da der Anteil an älteren Patienten mit MDS in unserer Bevölkerung prospektiv tendenziell steigen wird. Bei jungen Patienten mit einem hohem Blastenanteil, einem nicht komplex veränderten Karyotyp, bei denen sich die Durchführung der allogenen SZT verzögert, kann eine Induktionschemotherapie als zytoreduktive Therapie diskutiert werden. So heterogen wie das Krankheitsbild der MDS und sAML ist, so divers stellen sich die verschiedenen Therapiemöglichkeiten dar und sollten weiterhin im individuellen Setting entschieden werden. Unsere Arbeit konnte jedoch zeigen, dass auch eine „upfront“ Transplantation in diese Entscheidungen miteinbezogen werden sollte, da diese den zytoreduktiven Therapien vor der Transplantation nicht unterlegen ist und bei refraktären Patienten sogar zu einem besseren Gesamtüberleben führen kann. Zudem besteht der große Vorteil einer „upfront“ Transplantation darin, dass die Patienten nicht durch vorangeschaltete Therapien dem Risiko ausgesetzt werden, aufgrund von Therapiekomplicationen nicht mehr einer allogenen SZT zugeführt werden zu können. Wir konnten darüber hinaus zeigen, dass Patienten, welche keine zytoreduktive Therapie vor allogener SZT erhalten hatten, im Falle eines Rezidives nach allogener SZT ein besseres Ansprechen auf eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen zeigten. Dies stützt die Hypothese, dass durch eine vorgängige zytoreduktive Therapie eine Selektion von resistenten Klonen gefördert wird.

Die optimale Therapie vor allogener SZT bei Patienten mit einem MDS oder einer sekundären AML ist weiterhin noch nicht hinreichend geklärt. Prospektive Studien, die auch neuere Therapieansätze beinhalten, werden nötig sein, um eine allgemeingültige Empfehlung zu definieren. In Bezug auf die Rezidiv-Inzidenz nach allogener SZT werden zukünftig auch bessere Therapien nach Transplantation entwickelt werden müssen, um das Überleben der Patienten zu verlängern und die Rezidiv-Inzidenz nach allogener SZT zu senken.

6 Literaturverzeichnis

1. Aul, C., A. Giagounidis, and U. Germing, [*Myelodysplastic syndromes*]. Internist (Berl), 2010. **51**(2): p. 169-82; quiz 183-4.
2. Neukirchen, J., et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry*. Leuk Res, 2011. **35**(12): p. 1591-6.
3. Steensma, D.P., et al., *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes*. Blood, 2015. **126**(1): p. 9-16.
4. Haferlach, T., et al., *Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2014. **28**(2): p. 241-7.
5. Medyouf, H., et al., *Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit*. Cell Stem Cell, 2014. **14**(6): p. 824-37.
6. Knipp, S., et al., *Secondary myelodysplastic syndromes following treatment with azathioprine are associated with aberrations of chromosome 7*. Haematologica, 2005. **90**(5): p. 691-3.
7. Li, S., et al., *Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia With $t(3;21)(q26.2;q22)$ Is Commonly a Therapy-Related Disease Associated With Poor Outcome*. Am J Clin Pathol, 2012. **138**(1): p. 146-52.
8. Appelbaum, F.R. and J. Anderson, *Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score*. Leukemia, 1998. **12 Suppl 1**: p. S25-9.
9. Deeg, H.J., et al., *Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome*. Blood, 2002. **100**(4): p. 1201-7.
10. Schanz, J., et al., *Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system*. J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 1963-70.
11. Malcovati, L., et al., *Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia*. Blood, 2014. **124**(9): p. 1513-21.
12. Bejar, R., et al., *Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation*. J Clin Oncol, 2014. **32**(25): p. 2691-8.
13. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol, 1982. **51**(2): p. 189-99.
14. Bennett, J.M., R.D. Brunning, and J.W. Vardiman, *Myelodysplastic syndromes: from French-American-British to World Health Organization: a commentary*. Blood, 2002. **99**(8): p. 3074-5.
15. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood, 2009. **114**(5): p. 937-51.
16. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
17. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood, 1997. **89**(6): p. 2079-88.
18. Aul, C., et al., *Evaluating the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes*. Ann Hematol, 2002. **81**(9): p. 485-97.
19. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012. **120**(12): p. 2454-65.

20. Malcovati, L., et al., *Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making*. J Clin Oncol, 2005. **23**(30): p. 7594-603.
21. Malcovati, L., et al., *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2007. **25**(23): p. 3503-10.
22. Fenaux, P. and L. Ades, *How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes*. Blood, 2013. **121**(21): p. 4280-6.
23. Hellstrom-Lindberg, E., et al., *A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life*. Br J Haematol, 2003. **120**(6): p. 1037-46.
24. Platzbecker, U., et al., *Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study*. Lancet Oncol, 2017. **18**(10): p. 1338-1347.
25. Attie, K.M., et al., *A phase I study of ACE-536, a regulator of erythroid differentiation, in healthy volunteers*. Am J Hematol, 2014. **89**(7): p. 766-70.
26. Suragani, R.N., et al., *Transforming growth factor-beta superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis*. Nat Med, 2014. **20**(4): p. 408-14.
27. Molldrem, J.J., et al., *Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes*. Ann Intern Med, 2002. **137**(3): p. 156-63.
28. Jonasova, A., et al., *Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow*. Br J Haematol, 1998. **100**(2): p. 304-9.
29. Yazji, S., et al., *Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2003. **17**(11): p. 2101-6.
30. Barrett, A.J. and E.M. Sloand, *Immunosuppressive therapy for myelodysplastic syndromes: refining the indications*. Curr Hematol Malig Rep, 2008. **3**(1): p. 23-8.
31. List, A., et al., *Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes*. N Engl J Med, 2005. **352**(6): p. 549-57.
32. Matsuoka, A., et al., *Lenalidomide induces cell death in an MDS-derived cell line with deletion of chromosome 5q by inhibition of cytokinesis*. Leukemia, 2010. **24**(4): p. 748-55.
33. Sekeres, M.A. and A. List, *Lenalidomide (Revlimid, CC-5013) in myelodysplastic syndromes: is it any good?* Curr Hematol Rep, 2005. **4**(3): p. 182-5.
34. Giagounidis, A.A., et al., *Prognosis of patients with del(5q) MDS and complex karyotype and the possible role of lenalidomide in this patient subgroup*. Ann Hematol, 2005. **84**(9): p. 569-71.
35. Fenaux, P., et al., *A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q*. Blood, 2011. **118**(14): p. 3765-76.
36. Le Bras, F., et al., *Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion--the GFM experience*. Leuk Res, 2011. **35**(11): p. 1444-8.
37. Aul, C., et al., *[Role of aggressive treatment strategies for myelodysplastic syndromes]*. Praxis (Bern 1994), 1999. **88**(10): p. 431-8.
38. Aul, C., et al., *[Myelodysplastic syndromes. Diagnosis and therapeutic strategies]*. Med Klin (Munich), 2002. **97**(11): p. 666-76.
39. Barrett, A.J. and B.N. Savani, *Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome*. Semin Hematol, 2008. **45**(1): p. 49-59.
40. Kindwall-Keller, T. and L.M. Isola, *The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome*. Bone Marrow Transplant, 2009. **43**(8): p. 597-609.

41. Cutler, C.S., et al., *A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome.* Blood, 2004. **104**(2): p. 579-85.
42. Koreth, J., et al., *Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis.* J Clin Oncol, 2013. **31**(21): p. 2662-70.
43. Itzykson, R. and P. Fenaux, *Epigenetics of myelodysplastic syndromes.* Leukemia, 2014. **28**(3): p. 497-506.
44. Nachtkamp, K., et al., *Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS).* Leuk Res, 2009. **33**(8): p. 1024-8.
45. Griffiths, E.A. and S.D. Gore, *DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors in the treatment of myelodysplastic syndromes.* Semin Hematol, 2008. **45**(1): p. 23-30.
46. Gerds, A.T., et al., *Pretransplantation Therapy with Azacitidine vs Induction Chemotherapy and Posttransplantation Outcome in Patients with MDS.* Biol Blood Marrow Transplant, 2012.
47. Silverman, L.R., et al., *The effects of continued azacitidine treatment cycles on response in higher risk patients with myelodysplastic syndromes: an update.* Ecancermedicalsecience, 2008. **2**: p. 118.
48. Fenaux, P., et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study.* Lancet Oncol, 2009. **10**(3): p. 223-32.
49. Fenaux, P., et al., *Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia.* J Clin Oncol, 2010. **28**(4): p. 562-9.
50. Dombret, H., et al., *International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts.* Blood, 2015. **126**(3): p. 291-9.
51. Fenaux, P., et al., *Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy.* Br J Haematol, 1991. **77**(4): p. 497-501.
52. de Witte, T., et al., *Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia (MDS) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) following MDS of more than 6 months duration. A pilot study by the Leukemia Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment in Cancer (EORTC-LCG).* Leukemia, 1995. **9**(11): p. 1805-11.
53. Hofmann, W.K., et al., *Intensive chemotherapy with idarubicin, cytarabine, etoposide, and G-CSF priming in patients with advanced myelodysplastic syndrome and high-risk acute myeloid leukemia.* Ann Hematol, 2004. **83**(8): p. 498-503.
54. de Witte, T., et al., *Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial.* Haematologica, 2010. **95**(10): p. 1754-61.
55. Kiehl, M.G., et al., *Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission.* J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2816-25.
56. Kroger, N., et al., *Allogeneic stem cell transplantation after a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia.* Ann Hematol, 2003. **82**(6): p. 336-42.
57. Martino, R., et al., *Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell*

- transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes.* Blood, 2006. **108**(3): p. 836-46.
58. Della Porta, M.G., et al., *Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R.* Blood, 2014. **123**(15): p. 2333-42.
 59. de Witte, T., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel.* Blood, 2017. **129**(13): p. 1753-1762.
 60. de Witte, T.M., et al., *Should patients with high-risk or transformed myelodysplastic syndrome proceed directly to allogeneic transplant without prior cytoreduction by remission-induction chemotherapy or hypomethylating agent therapy?* Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2014. **14 Suppl**: p. S42-5.
 61. Kobbe, G., et al., *The current and future role of stem cells in myelodysplastic syndrome therapies.* Expert Rev Hematol, 2018. **11**(5): p. 411-422.
 62. Damaj, G., et al., *Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies.* J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4533-40.
 63. Scott, B.L., et al., *Pretransplantation induction chemotherapy and posttransplantation relapse in patients with advanced myelodysplastic syndrome.* Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(1): p. 65-73.
 64. Nakai, K., et al., *Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome.* Leukemia, 2005. **19**(3): p. 396-401.
 65. Anderson, J.E., et al., *Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy.* Blood, 1997. **89**(7): p. 2578-85.
 66. Potter, V.T., et al., *Comparison of Intensive Chemotherapy and Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Myelodysplastic Syndromes: A Study of the Myelodysplastic Syndrome Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research.* Biol Blood Marrow Transplant, 2016. **22**(9): p. 1615-1620.
 67. Schmid, C., et al., *High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission.* Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(8): p. 721-7.
 68. Schmid, C., et al., *Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation.* Blood, 2006. **108**(3): p. 1092-9.
 69. Schmid, C., et al., *Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome.* J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5675-87.
 70. Saure, C., et al., *Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using a FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen.* Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(3): p. 466-72.
 71. de Witte, T., et al., *Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS.* Blood, 2001. **98**(8): p. 2326-31.

72. Knipp, S., et al., *Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes*. *Cancer*, 2007. **110**(2): p. 345-52.
73. Alessandrino, E.P., et al., *Should cytoreductive treatment be performed before transplantation in patients with high-risk myelodysplastic syndrome?* *J Clin Oncol*, 2013. **31**(21): p. 2761-2.
74. Damaj, G., et al., *Upfront allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity/nonmyeloablative conditioning for patients with myelodysplastic syndrome: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. **20**(9): p. 1349-55.
75. Oran, B., et al., *Cytogenetics, donor type, and use of hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome with allogeneic stem cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. **20**(10): p. 1618-25.
76. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. **15**(12): p. 1628-33.
77. Cheson, B.D., et al., *Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia*. *Blood*, 2006. **108**(2): p. 419-25.
78. Frohling, S., et al., *Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B*. *Blood*, 2006. **108**(10): p. 3280-8.
79. Scherman, E., et al., *Interest of the association azacitidine-lenalidomide as frontline therapy in high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia with complex karyotype*. *Leukemia*, 2012. **26**(4): p. 822-4.
80. Lancet, J.E., et al., *CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia*. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(26): p. 2684-2692.
81. Runde, V., et al., *Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome*. *Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 1998. **21**(3): p. 255-61.
82. Soiffer, R.J., et al., *Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(36): p. 4003-4011.
83. Finke, J., et al., *Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(9): p. 855-64.
84. Kroger, N., et al., *Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(1): p. 43-53.
85. Kroger, N., et al., *Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial)*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(19): p. 2157-2164.
86. Scott, B.L., et al., *Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(11): p. 1154-1161.

87. Yakoub-Agha, I. and J. Deeg, *Are hypomethylating agents replacing induction-type chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome?* Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(12): p. 1885-90.
88. Deeg, H.J., et al., *Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS.* Blood, 2012. **120**(7): p. 1398-408.
89. Schanz, J., et al., *New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge.* J Clin Oncol, 2012. **30**(8): p. 820-9.