

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

Inzidenz und Therapie von Rezidiven myeloischer Neoplasien nach  
allogener Blutstammzelltransplantation

Dissertation

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

vorgelegt von  
Sarah Boughoufala  
2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Guido Kobbe

Zweitgutachter: PD Dr. med. Sujal Ghosh

Für meine Eltern

Gabriele & Si Mohamed Boughoufala

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

### **Publikationen**

Schuler E, Boughoufala S, Rautenberg C, Nachtkamp K, Dienst A, Fenk R, et al. Relapse patterns and treatment strategies in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Annals of Hematology* 2019;98(5):1225-35.

## Zusammenfassung

Die allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (aHSCT) ist eine kurative Therapie für Patienten mit myeloischen Neoplasien, jedoch bleiben Rezidive die Hauptursache für Therapieversagen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von Faktoren, welche das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv beeinflussen. Dazu wurden 446 Patienten, die zwischen 2002 und 2015 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universitätsklinik Düsseldorf, aufgrund einer malignen myeloischen Neoplasie, eine aHSCT erhielten, retrospektiv analysiert.

Es lagen folgende Erstdiagnosen (ED) vor: akute myeloische Leukämie (AML) (48,4%), myelodysplastische Syndrome (MDS) (22,9%), myeloproliferative Neoplasien (MPN) (11,9%) und sekundäre akute myeloische Leukämie (sAML) (16,8%). Insgesamt 167 (37,4%) der Patienten erlitten im Median 4,6 Monate nach aHSCT ein Rezidiv. Bei 71,9% der Patienten trat das Rezidiv im ersten Jahr und bei 28,1% später auf. Am häufigsten waren hämatologische Rezidive 68,9% (HR), gefolgt von molekularen Rezidiven 22,8% (MR), extramedullären Rezidiven 4,2% (EM) und EM in Kombination mit HR 4,2%.

Das mediane Gesamtüberleben nach Rezidiv betrug 8,4 Monate. Die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 41%, 25% und 12%. Patienten mit einem MR zeigten ein deutlich längeres Gesamtüberleben, als jene mit einem EM, HR oder EM in Kombination mit HR (47,5 vs. 14,2 vs. 5,1 vs. 4,6 Monate, ( $p < 0,001$ )). Das Langzeitüberleben bei Spät- im Vergleich zu Frührezidiven ( $>1$  Jahr vs.  $<1$  Jahr nach aHSCT) lag bei 89,3 vs. 4,7 Monaten ( $p < 0,001$ ). Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der aHSCT und dem Gesamtüberleben nach einem Rezidiv (55,5 vs. 9,3 vs. 5,9 Monate, unbehandelt, komplette Remission (CR) und partielle Remission (PR), mit einem Progress oder Rezidiv, ( $p = 0,009$ )). Zusätzlich konnte ein Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate (CR und unbehandelte MDS-Patienten vs. refraktäre Erkrankung ( $p = 0,001$ , Chi-Quadrat 11,4)) festgestellt werden. Weder Patientenalter ( $<60$  Jahre vs.  $>60$  Jahre) noch die Intensität der Konditionierung spielten eine Rolle für die Rezidivrate. Die häufigste Rezidivtherapie, mit einer CR-Rate von 71,7%, war die Gabe von hypomethylierenden Substanzen (HMA). Die zusätzliche Applikation von Donorlymphozyteninfusionen (DLI) führte zu der erfolgreichsten CR-Rate mit 87,9%. Das Erreichen einer CR nach Rezidivtherapie, hatte eine signifikante Auswirkung auf das Langzeitüberleben (105,1 vs. 4,6 Monate, CR und keine CR, ( $p < 0,001$ )). Für jene Patienten, welche mit einer anderen Rezidivtherapie keine CR erreichten, offenbarte sich eine zweite aHSCT als wertvolle Option (2- und 5-Jahres-Überlebensraten 23% und 10%).

Ferner wurden Patienten, welche ein EM aufwiesen (6,7%), näher analysiert. Am häufigsten betroffen waren Patienten mit der ED AML/sAML (66,7%). Das mediane Gesamtüberleben nach einem EM lag bei 4,6 Monaten und die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten bei 23% und 13%. Isolierte EM führten, gegenüber nicht isolierten EM, zu einem längeren Gesamtüberleben (9,3 vs. 2,6 Monate, ( $p = 0,031$ )). Die Durchführung einer zweiten aHSCT konnte einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben erzielen (14,2 vs. 4,1 Monate, zweite aHSCT und keine zweite aHSCT, ( $p = 0,008$ )).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die meisten Rezidive innerhalb des ersten Jahres nach aHSCT auftreten. MR haben einen Vorteil im Gesamtüberleben. Daher sollte das MRD (minimale Resterkrankung)-Monitoring weiter ausgebaut werden, denn die Kombination von verschiedenen Markern verbessert das frühzeitige und gezielte Therapiemanagement von Rezidiven und ermöglicht ein Langzeitüberleben.

Das Vorliegen von EM ist selten und stellt in der Regel eine infauste Prognose dar. Sie treten meist später als MR und HR auf oder als nachfolgende Rezidive. Neue Behandlungsstrategien und das Verständnis der Pathogenese der EM, sollten in Zukunft etabliert werden.

## Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) is a curative treatment option in patients with myeloid malignancies, but relapse remains the most common cause of treatment failure. The aim of this study was to investigate factors that influence overall survival after relapse.

Therefore, 446 patients, who received an aHSCT for a myeloid malignancy between 2002 and 2015 at the Department of Hematology, Oncology and Clinical Immunology of the University Hospital in Düsseldorf, were retrospectively analyzed.

The underlying diseases were: acute myeloid leukemia (AML) (48.4%), myelodysplastic syndromes (MDS) (22.9%), myeloproliferative neoplasms (MPN) (11.9%) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) (16.8%). 167 patients (37.4%) relapsed after a median of 4.6 months after aHSCT. In 71.9% of the patients relapse occurred within the first year and in 28.1% later. The majority of relapses were hematologic relapses with 68.9% (HR), followed by molecular relapses with 22.8% (MR), extramedullary relapses with 4.2% (EM) and EM combined with HR 4.2%.

The median overall survival after relapse was 8.4 months. The 1-, 2- and 5-year overall survival were 41%, 25% and 12%. Patients with a MR showed a significantly longer overall survival than those with an EM, HR or EM in combination with HR (47.5 vs. 14.2 vs. 5.1 vs. 4.6 months, ( $p < 0.001$ )). Long-term survival in late versus early relapses (>1 year vs. <1 year after aHSCT) was 89.3 vs. 4.7 months ( $p < 0.001$ ). There was a correlation between the remission status at transplant and overall survival after relapse (55.5 vs. 9.3 vs. 5.9 months, untreated, complete remission (CR) and partial remission (PR), with a progression or relapse, ( $p = 0.009$ )). In addition, an influence of the remission status on the relapse rate (CR and untreated MDS patients vs. refractory disease ( $p = 0.001$ , chi-square 11.4)) could be determined. Neither patient age (<60 years vs. > 60 years) nor the intensity of conditioning played a role regarding relapse rate. The most common salvage therapy, with a CR rate of 71.7%, was the use of hypomethylating substances (HMA). The additional application of donor lymphocyte infusion (DLI) led to the most successful CR rate with 87.9%. Achieving a CR after salvage therapy had a significant impact on long-term survival (105.1 vs. 4.6 months, CR and no CR, ( $p < 0.001$ )). For patients not achieving CR or long-term remission with non-transplant salvage therapy and DLI, a second aHSCT is a valuable option (2- and 5-year overall survival 23% and 10%).

Furthermore, patients with EM (6.7%) were analyzed in detail. Patients with AML / sAML were affected most frequently (66.7%). The median overall survival after EM was 4.6 months and the 1- and 2-year overall survival was 23% and 13%. Patients with isolated EM showed better overall survival (9.3 vs. 2.6 months, ( $p = 0.031$ )). Performing a second aHSCT achieved a significant advantage in overall survival (14.2 vs. 4.1 months, second aHSCT and no second aHSCT, ( $p = 0.008$ )).

In summary, most relapses of myeloid malignancies occur within the first year after aHSCT. MR has an advantage in overall survival. Therefore, MRD (minimal residual disease) detection should be expanded, since the combination of various markers improves the early and targeted therapy management of relapses and enables long-term survival.

The presence of EM is rare and usually represents a poor prognosis. They usually occur later than MR and HR or as subsequent relapses. New treatment strategies and an understanding of the pathogenesis of EM should be established in the future.

## Abkürzungsverzeichnis

|              |  |
|--------------|--|
| <b>aGvHD</b> | akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktion             |
| <b>aHSCT</b> | allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation |
| <b>ALL</b>   | akute lymphatische Leukämie                        |
| <b>AML</b>   | akute myeloische Leukämie                          |
| <b>AP</b>    | akzelerierte Phase                                 |
| <b>Ara-C</b> | Cytosin-Arabinosid                                 |
| <b>ARDS</b>  | akutes Lungenversagen                              |
| <b>ATG</b>   | Antithymozytenglobulin                             |
| <b>AZA</b>   | Azacitidine  |
| <b>BC</b>    | Blastenkrise                                       |
| <b>CB</b>    | Nabelschnurblut                                    |
| <b>CBF</b>   | Kernbindungsfaktor                                 |
| <b>CD</b>    | Unterscheidungsgruppen                             |
| <b>cGvHD</b> | chronische Spender-Gegen-Empfänger-Reaktion        |
| <b>CML</b>   | chronische myeloische Leukämie                     |
| <b>CMML</b>  | chronische myelomonozytäre Leukämie                |
| <b>CP</b>    | chronische Phase                                   |
| <b>CPSS</b>  | <i>CMML-Specific Prognostic Scoring System</i>     |
| <b>CR</b>    | komplette Remission                                |
| <b>CSA</b>   | Cyclosporin A                                      |
| <b>DAC</b>   | Decitabine   |
| <b>del</b>   | Deletion   |
| <b>DLI</b>   | Donorlymphozyteninfusion                           |
| <b>ECOG</b>  | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>          |
| <b>ED</b>    | Erstdiagnose                                       |
| <b>ELN</b>   | <i>European Leukemia Net</i>                       |
| <b>EM</b>    | extramedulläres Rezidiv                            |
| <b>EPO</b>   | Erythropoietin                                     |

|                |  |
|----------------|--|
| <b>ET</b>      | essentielle Thrombozythämie                            |
| <b>FAB</b>     | <i>French-American-British</i>                         |
| <b>FISH</b>    | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung                     |
| <b>G-CSF</b>   | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor             |
| <b>GvHD</b>    | Spender-Gegen-Empfänger-Reaktion                       |
| <b>GVL</b>     | Spender-gegen-Leukämie                                 |
| <b>HLA</b>     | humanes Leukozyten-Antigen                             |
| <b>HMA</b>     | hypomethylierende Substanzen                           |
| <b>HR</b>      | hämatologisches Rezidiv                                |
| <b>IC</b>      | intensive Chemotherapie                                |
| <b>Inv</b>     | Inversion  |
| <b>IPSS</b>    | <i>International Prognostic Scoring System</i>         |
| <b>IPSS-R</b>  | <i>International Prognostic Scoring System-Revised</i> |
| <b>KM</b>      | Knochenmark  |
| <b>LDH</b>     | Laktatdehydrogenase                                    |
| <b>MAC</b>     | myeloablative Konditionierung                          |
| <b>MDS</b>     | myelodysplastische Syndrome                            |
| <b>MDS-EB</b>  | MDS mit Blastenexzess                                  |
| <b>MDS-MLD</b> | MDS mit multilineärer Dysplasie                        |
| <b>MDS-RS</b>  | MDS mit Ringsideroblasten                              |
| <b>MDS-SLD</b> | MDS mit unilineärer Dysplasie                          |
| <b>MDS-U</b>   | MDS, nicht klassifizierbar                             |
| <b>MMF</b>     | Mycophenolat-Mofetil                                   |
| <b>MMUD</b>    | HLA-differenter Fremdspender                           |
| <b>MP</b>      | Methylprednisolon                                      |
| <b>MPN</b>     | myeloproliferative Neoplasien                          |
| <b>MR</b>      | molekulares Rezidiv                                    |
| <b>MRD</b>     | minimale Resterkrankung                                |
| <b>MSD</b>     | HLA-identischer Familienspender                        |
| <b>MTC</b>     | Mitoxantron, Topotecan und Ara-C                       |



|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>MTX</b>                        | Methotrexat   |
| <b>MUD</b>                        | HLA-identischer Fremdspender  |
| <b>NRM</b>                        | nicht rezidivbedingte Mortalität  |
| <b>pB</b>                         | peripheres Blut   |
| <b>PCR</b>                        | Polymerase-Kettenreaktion   |
| <b>PMF</b>                        | primäre Myelofibrose  |
| <b>post-ET-MF/<br/>post-PV-MF</b> | Post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose/post-Polycythämia-vera-Myelofibrose |
| <b>PR</b>                         | partielle Remission   |
| <b>PV</b>                         | Polycythaemia vera  |
| <b>RARS-T</b>                     | refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose                         |
| <b>RFS</b>                        | Rezidiv-freies Überleben  |
| <b>RIC</b>                        | Konditionierung mit reduzierter Intensität  |
| <b>RTX</b>                        | Radiotherapie   |
| <b>sAML</b>                       | sekundäre akute myeloische Leukämie   |
| <b>tAML</b>                       | Therapie-assoziierte AML  |
| <b>tMDS</b>                       | Therapie-assoziierte MDS  |
| <b>TBI</b>                        | Ganzkörperbestrahlung   |
| <b>TKI</b>                        | Tyrosinkinase-Inhibitor   |
| <b>TRM</b>                        | Therapie-assoziierte Mortalität   |
| <b>UAW</b>                        | unerwünschte Arzneimittelwirkung  |
| <b>WHO</b>                        | Weltgesundheitsorganisation   |
| <b>WT</b>                         | Wilms-Tumor   |

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1.) Myeloische Neoplasien .....   | 1  |
| 1.1.) Akute myeloische Leukämie .....   | 1  |
| 1.1.1.) Epidemiologie/Ätiologie.....  | 1  |
| 1.1.2.) Klassifikation .....  | 2  |
| 1.1.3.) Diagnostik .....  | 3  |
| 1.1.4.) Prognose .....  | 3  |
| 1.1.5.) Therapie.....   | 4  |
| 1.2.) Myelodysplastische Syndrome.....  | 5  |
| 1.2.1.) Epidemiologie/Ätiologie.....  | 5  |
| 1.2.2.) Klassifikation .....  | 6  |
| 1.2.3.) Diagnostik .....  | 7  |
| 1.2.4.) Prognose .....  | 8  |
| 1.2.5.) Therapie.....   | 9  |
| 1.3.) Myeloproliferative Erkrankungen und MDS/MPN-Overlap Syndrome.....                   | 9  |
| 1.3.1.) Polycythaemia vera, primäre Myelofibrose und essentielle<br>Thrombozythämie ..... | 10 |
| 1.3.2.) Chronische myeloische Leukämie.....   | 12 |
| 1.4.) MDS/MPN-Overlap Syndrome .....  | 13 |
| 1.5.) Allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation .....                            | 14 |
| 1.5.1.) Indikation .....  | 14 |
| 1.5.2.) Konditionierungsregime .....  | 15 |
| 1.5.3.) Komplikation/Risikofaktoren .....   | 16 |
| 1.5.3.1.) Spender-gegen-Empfänger-Reaktion .....  | 17 |
| 1.6.) Rezidive nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation .....            | 18 |
| 1.6.1.) Rezidivarten .....  | 18 |
| 1.6.2.) Rezidivtherapie .....   | 20 |
| 1.6.2.1.) Hypomethylierende Substanzen.....   | 20 |
| 1.6.2.2.) Donorlymphozyteninfusionen .....  | 20 |
| 1.6.2.3.) Intensive Chemotherapie.....  | 21 |
| 1.6.2.4.) Tyrosinkinase-Inhibitoren .....   | 21 |
| 1.6.2.5.) Allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation .....                        | 22 |
| 2.) Fragestellung und Zielsetzung.....  | 23 |
| 3.) Material und Methoden .....   | 24 |
| 3.1.) Material .....  | 24 |
| 3.1.1.) Patientenkohorte.....   | 24 |
| 3.2.) Methoden.....   | 25 |

|   |    |
|---|----|
| 4.) Ergebnisse.....   | 26 |
| 4.1.)Gesamtkohorte .....  | 26 |
| 4.1.1.)  Patientencharakteristika.....  | 26 |
| 4.1.2.)  Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach allogener<br>hämatopoietischer Stammzelltransplantation .....                  | 28 |
| 4.2.)Rezidive nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation .....   | 32 |
| 4.2.1.)  Rezidivzeitpunkt.....  | 32 |
| 4.2.2.)  Rezidivart.....  | 34 |
| 4.2.3.)  Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv .....  | 34 |
| 4.2.4.)  Rezidivtherapie .....  | 40 |
| 4.3.)Extramedulläre Rezidive nach allogener hämatopoietischer<br>Stammzelltransplantation.....  | 44 |
| 4.3.1.)  Gesamtaufreten .....   | 44 |
| 4.3.2.)  Lokalisation.....  | 44 |
| 4.3.3.)  Therapie und Therapieansprechen .....  | 44 |
| 4.3.4.)  Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach einem extramedullären<br>Rezidiv .....   | 46 |
| 4.3.5.)  Extramedulläres Rezidiv als erstes Rezidiv nach allogener<br>hämatopoietischer Stammzelltransplantation .....                | 50 |
| 4.3.5.1.)  Therapie und –ansprechen.....  | 51 |
| 5.) Diskussion .....  | 52 |
| 5.1.)Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer<br>Stammzelltransplantation.....  | 52 |
| 5.2.)Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Rezidivpatienten nach allogener<br>hämatopoietischer Stammzelltransplantation ..... | 56 |
| 5.3.)Extramedulläre Rezidive nach allogener hämatopoietischer<br>Stammzelltransplantation.....  | 66 |
| 5.4.)Schlussfolgerung .....   | 70 |
| 6.) Literaturverzeichnis .....  | 73 |
| 7.) Abbildungs- /Tabellenverzeichnis .....  | 97 |

## 1.) Myeloische Neoplasien

Die Gruppe der myeloischen Neoplasien umfasst klonale maligne Erkrankungen, welche aus einer hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzelle hervorgehen. Diese werden anhand der jeweils betroffenen Zelllinien und dem Blastenanteil klassifiziert. Zu den myeloischen Zellen werden Granulozyten (Neutrophile, Basophile und Eosinophile), Monozyten/Makrophagen, Erythrozyten, Megakaryozyten und Mastzellen gezählt (Vardiman et al., 2009). Die aktuelle Weltgesundheits (WHO)-Klassifikation der myeloischen Neoplasien umfasst die akute myeloische Leukämie (AML), die myelodysplastischen Syndrome (MDS), die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) und die MDS/MPN-*Overlap* Syndrome (Arber et al., 2016).

### 1.1.) Akute myeloische Leukämie

#### 1.1.1.) Epidemiologie/Ätiologie

Die AML ist gekennzeichnet durch eine maligne Proliferation einer hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzelle. Die gesteigerte Anzahl an unreifen und undifferenzierten Zellen, welche zu einer Verdrängung von funktionsfähigen Blutzellen führt, begründet den typischen Symptomkomplex dieser Erkrankung (Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Blutungszeichen und Infektneigung), der sich häufig zunächst relativ unspezifisch darstellt.

Mit einer Jahresinzidenz von 3,7/100.000 Einwohnern zählt die AML zu den selteneren Erkrankungen. Aufgrund des medianen Erkrankungsalters bei Männern mit 71 Jahren und bei Frauen mit 72 Jahren (Juliussen et al., 2009), zeigt sich eine höhere Jahresinzidenz von 12,6/100.000 Einwohnern in der Altersgruppe der über 65-Jährigen (Löwenberg et al., 1999).

Es wird unterschieden zwischen einer de novo AML, einer sekundären akuten myeloischen Leukämie (sAML), welche auf Grundlage einer anderen myeloischen Neoplasie entstanden ist sowie einer Therapie-assoziierten AML (tAML). Es werden exogene und endogene Risikofaktoren, welche die Entstehung einer AML begünstigen, unterschieden. Zu den exogenen Faktoren zählen die Benzolexposition, z.B. durch Tabakrauch und das Arbeiten mit organischen Lösungsmitteln (Fircanis et al., 2014), die Exposition mit Pestiziden, ionisierende Strahlen, z.B. in Form der Röntgenstrahlung (Meinert et al., 2000; Metz-Flamant et al., 2013) und die Zytostatika-Exposition, insbesondere mit Alkylantien (z.B. Melphalan) und Topoisomerase-II-Inhibitoren (z.B. Etoposid) (Swerdlow 2008).

Zu den endogenen Faktoren zählen u.a. das Down-Syndrom (Khan et al., 2011), das Patau-Syndrom oder das Klinefelter-Syndrom (Horsman et al., 1987).

Ursächlich für die Verdrängung der physiologischen Hämatopoiese und des Überschusses unreifer myeloischer Vorläuferzellen ist ein Wachstumsvorteil des malignen Zellklons, vermittelt durch zytogenetische Veränderungen und/oder molekulargenetische Mutationen. Zu diesen gehören z.B. Mutationen der Signaltransduktion, von Transkriptionsfaktoren oder Tumorsuppressorgenen sowie NPM1-Mutationen (Christ et al., 2007; Döhner et al., 2017).

### 1.1.2.) Klassifikation

Zur Klassifikation der AML dienen heute zwei Klassifikationssysteme. Zum einen, die im Jahre 1976 entstandene French-American-Britain (FAB)-Klassifikation (Tabelle 1) sowie die im Jahre 1999 entstandene und regelmäßig überarbeitete Klassifikation der WHO, zuletzt von 2016 (Tabelle 2). Die FAB-Klassifikation beruht auf zytomorphologischen Kriterien, ihre prognostische Aussagekraft ist jedoch gering.

**Tabelle 1: FAB-Klassifikation** nach Bennett et al., 1976; Bennett et al., 1985

| <b>FAB-Subtyp</b> | <b>Beschreibung</b>                      | <b>Morphologie</b>   |
|-------------------|--|--|
| <b>M0</b>         | AML mit minimaler Differenzierung        | Myeloblasten ohne Granula  |
| <b>M1</b>         | AML ohne Ausreifung                      | Myeloblasten +/- Granula   |
| <b>M2</b>         | AML mit Ausreifung                       | Myeloblasten mit Granula, einzelne Myelozyten                          |
| <b>M3</b>         | akute promyelozyten Leukämie             | Promyelozyten, deutlich granuliert                                     |
| <b>M4</b>         | akute myelomonozytäre Leukämie           | Myeloblasten und Promyelozyten > 20%                                   |
| <b>M5a</b>        | akute monozyten Leukämie ohne Ausreifung | große Monoblasten  |
| <b>M5b</b>        | akute Monozyten Leukämie mit Ausreifung  | Monoblasten, Promonozyten und Monozyten; Monozytose im peripheren Blut |
| <b>M6</b>         | akute Erythroleukämie                    | Megaloblastäre Erythropoiese > 50%, Myeloblasten > 30%                 |
| <b>M7</b>         | akute Megakaryoblasten Leukämie          | Megakaryoblasten   |

Nach Etablierung der Molekular- und der Zytogenetik, entstand im Jahre 1999 die WHO-Klassifikation, welche u.a. auf den zytogenetischen Befunden basiert. Die aktuelle und überarbeitete Version der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 unterteilt die AML in sieben Subgruppen, die sich jeweils in weitere Untergruppen aufteilen (Tabelle 2).

**Tabelle 2: WHO-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie** nach Arber et al., 2016

|   |
|---|
| 1. AML mit typischen zytogenetischen Veränderungen      |
| 2. AML mit multilineärer Dysplasie                      |
| 3. tAML   |
| 4. AML ohne andere Einordnungsmöglichkeit               |
| 5. Myelosarkom/Chlorom                                  |
| 6. myeloische Proliferation bei Down-Syndrom            |
| 7. blastische plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasie |

### 1.1.3.) Diagnostik

Zur Diagnose einer AML werden der Blutausstrich und das Knochenmark (KM) beurteilt. Wenn der Anteil der unreifen und undifferenzierten Zellen (Blasten) im peripheren Blut (pB) oder im KM  $\geq 20\%$  beträgt (außer bei dem Vorliegen einer AML definierenden zytogenetischen Veränderung t(15;17), t(8;21), t(16;16) oder der Inversion (inv) (16)), liegt eine AML vor (Arber et al., 2016). Die Blasten können die AML-typischen Auerstäbchen zeigen, welche erstmals durch John Auer im Jahr 1906 beschrieben wurden. Es handelt sich um stäbchenförmig angeordnete azurophile Granula, welche im Zytoplasma von Myeloblasten und Promyelozyten aufzufinden sind. Das Vorkommen begrenzt sich auf die AML M2 und M3 (Bennett et al., 1985). Obligatorisch bei einer ersten Diagnostik sind die Bestimmung des Karyotyps, inklusive Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH)-Untersuchungen und die Untersuchung eines Panels molekulargenetischer Aberrationen, von welchen die Risikostratifizierung und damit die Therapie abhängen. Weiterhin ist die Bestimmung von Unterscheidungsgruppen (CD)-Markern mittels Immunphänotypisierung essentieller Bestandteil der Primärdiagnostik. Die Durchführung einer Knochenmarkbiopsie, wenn eine Aspiration von Zellmaterial nicht möglich ist (punctio sicca), ist unumgänglich.

### 1.1.4.) Prognose

Zu den ungünstigen Prognosefaktoren der AML gehören ein hohes Alter, eine hohe Leukozytenzahl, bestimmte zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen sowie ein therapierefraktärer Verlauf. Das *European Leukemia Net* (ELN) stellte unter der Verwendung von zytogenetischen Befunden und molekularen Markern, eine Risikostratifizierung der AML in drei Gruppen auf. (Tabelle 3).

**Tabelle 3: 2017 ELN Risikoeinschätzung nach genetischen Aberrationen** nach Döhner et al., 2017

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Günstig</b>     | t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1<br>inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11<br>mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp) oder mit<br>FLT3-ITD <sup>niedrig</sup><br>biallelisch mutiertes CEBPA (normaler Karyotyp)   |
| <b>Intermediär</b> | mutiertes NPM1 mit FLT3-ITD <sup>hoch</sup> (normaler Karyotyp)<br>Wildtyp-NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp) oder mit<br>FLT3-ITD <sup>niedrig</sup> (mit oder ohne ungünstige genetische Aberrationen)<br>t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A<br>zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig<br>eingestuft wurden  |
| <b>Ungünstig</b>   | t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214<br>t(v;11)(v;q23); KMT2A-Genumlagerung<br>t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1<br>inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1)<br>-5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p)<br>komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen)<br>monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer<br>weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen<br>Aberration (außer Kernbindungsfaktor (CBF)-AML))<br>Wildtyp-NPM1 mit FLT3-ITD <sup>hoch</sup><br>mutiertes RUNX1<br>mutiertes ASXL1<br>mutiertes TP53 |

#### 1.1.5.) Therapie

Die Therapieprinzipien, kurativ oder palliativ, sind, neben dem Risikoprofil der Erkrankung, abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem Allgemeinzustand, dem Alter, den Komorbiditäten und den Organfunktionen (Estey, 2012) des Patienten. Alle kurativen Therapien sollten nach Möglichkeit innerhalb von Therapiestudien erfolgen. Prinzipiell steht zu Beginn der kurativen Therapie eine Induktionstherapie. Abhängig vom Risikoprofil folgt, als Konsolidierung, eine weitere Chemotherapie oder die allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (aHSCT). Palliative Therapiekonzepte können aus hypomethylierenden Substanzen (HMA), niedrig dosierten Cytosin-Arabinosid (Ara-C) oder ausschließlich supportiver Therapie bestehen. Bei älteren Patienten (>60-65 Jahre) mit günstigem klinischen und zytogenetischen Befund kann man ein altersadaptiertes kuratives Therapiekonzept, ähnlich zu jenem der jüngeren Patienten, wählen.

Ziel der Induktionstherapie ist eine möglichst hohe Anzahl maligner Zellen zu zerstören. Daher ist diese häufig gefolgt von starken Nebenwirkungen. Die Chemotherapie besteht hierbei meist aus dem Antimetaboliten Ara-C und einem Anthrazyklin wie Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron (Döhner et al., 2010).

Abhängig von der erzielten Remission und dem Risikoprofil folgen eine weitere Induktionstherapie und/oder eine Konsolidierungstherapie. Die Konsolidierungstherapie

kann bei günstigen Prognosefaktoren aus einer Chemotherapie (meist wird hierfür mittelhoch bis hochdosiertes Ara-C (Döhner et al., 2010) verwendet) oder bei ungünstiger Prognose aus einer aHSCT bestehen. Letztere zeigt ein geringeres Rezidivrisiko, jedoch aufgrund höherer Therapie-assoziiertes Mortalität (TRM), kein besseres Gesamtüberleben gegenüber der chemotherapeutischen Konsolidierungstherapie (Zuckerman et al., 2016). Parallel zur Chemotherapie werden supportive Therapiemaßnahmen, wie die Einhaltung hygienischer Maßnahmen, aber vor allem die Infektprophylaxe durch Antimykotika, Antibiotika und Virustatika (Robenshtok et al., 2007) durchgeführt.

## 1.2.) Myelodysplastische Syndrome

### 1.2.1.) Epidemiologie/Ätiologie

Die MDS beschreiben ein Kollektiv klonaler hämatologischer Erkrankungen, denen aufgrund einer Dysfunktion der klonalen Stammzellen eine hämatopoietische Insuffizienz zu Grunde liegt. Weiterhin zeigen die MDS eine erhöhte Apoptoseneigung (Foran and Shammo, 2012). Es liegen eine periphere Zytopenie und ein hyperzelluläres KM vor. Ca. 80-85% der Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) Symptome einer Anämie (Steensma and Bennett, 2006). Die Jahresinzidenz liegt bei 4-5/100.000 Einwohnern. Da die MDS häufiger im hohen Erwachsenenalter auftreten (medianes Erkrankungsalter 70 Jahre), liegt die Jahresinzidenz bei den Patienten über 70 Jahre bei 20-50/100.000 Einwohnern (Strom et al. 2008). Männer erkranken häufiger (Germing et al., 2013).

Da die unterschiedlichen Zellreihen jeweils oder auch parallel betroffen sein können, bilden sich, abhängig von der jeweiligen dysplastischen Zellreihe, die spezifischen Symptome. So führt die Thrombozytopenie zu einer Blutungsneigung mit beispielsweise petechialen Einblutungen, die Leukozytopenie zu vermehrten Infekten und die Anämie zu Müdigkeit und Herzklopfen.

Grundlegend kann man, in Anbetracht des ätiologischen Aspektes, die MDS in zwei Gruppen unterteilen. Zum einen die primären MDS, welche u.a. durch die Exposition mit Benzol oder Pestiziden entstehen können (Breccia et al., 2012) und zum anderen die Therapie-assoziierten MDS (tMDS), denen vorangegangene Chemotherapien oder Radiotherapien (RTX) (Kimura, 2012) zu Grunde liegen. Zu Letzteren lässt sich insbesondere, wie bei der AML, die zytostatische Therapie mit Alkylantien, Cisplatin und Topoisomerase-II-Inhibitoren nennen (Foran and Shammo, 2012).



### 1.2.2.) Klassifikation

Seit 1982 teilte man die MDS in fünf Untergruppen ein (Bennett et al., 1982). Hierbei bildeten die morphologischen Charakteristika die Grundlage der Einteilung. Die derzeit aktuelle WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 teilt die MDS in sechs Gruppen ein (Arber et al., 2016). Neben den morphologischen Kriterien, flossen vor allem molekulargenetische, zytogenetische und klinische Aspekte in die Klassifikation ein. Bei den Gruppen handelt es sich um MDS mit unilineären Dysplasien (MDS-SLD), MDS mit multilineären Dysplasien (MDS-MLD), MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS), MDS mit isolierter Deletion (del) (5q), MDS mit Blastenexzess (MDS-EB) und MDS, nicht klassifizierbar (MDS-U) (Tabelle 4). Die Aspekte, die für die Einteilung der MDS herangezogen werden, sind die dysplastischen Reihen, die Anzahl der Zytopenien, der prozentuale Anteil der Ringsideroblasten, der prozentuale Anteil an Blasten im KM und im pB sowie Karyotypveränderungen. Die primären MDS sind zu 50% und die tMDS bis zu 85% begleitet von chromosomalen Aberrationen (Olney et al., 2002; Pozdnyakova et al., 2008). Die häufigsten zytogenetischen Aberrationen betreffen die Chromosomen 5, 7, 8 oder 20. Ebenso kann auch ein komplexer Karyotyp vorliegen (Pitchford et al., 2010).

**Tabelle 4: WHO-Klassifikation (2016) der myelodysplastischen Syndrome nach Arber et al., 2016**

| Kategorie   | Dysplastische Reihen | Zytopenien | Ringsideroblasten (% der erythroiden Zellen) | Blasten im KM und pB                      |
|---|----------------------|------------|--|---|
| <b>MDS-SLD</b>  | 1                    | 1 oder 2   | <15% / <5*%                                  | KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen        |
| <b>MDS-MLD</b>  | 2 oder 3             | 1-3        | <15% / <5*%                                  | KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen        |
| <b>MDS-RS-SLD</b>   | 1                    | 1 oder 2   | ≥15% / ≥5%                                   | KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen        |
| <b>MDS-RS-MLD</b>   | 2 oder 3             | 1-3        | ≥15% / ≥5%                                   | KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen        |
| <b>MDS mit del(5q)</b>  | 1-3                  | 1 oder 2   | irrelevant                                   | KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen        |
| <b>MDS-EB1</b>  | 0-3                  | 1-3        | irrelevant                                   | KM 5-9% oder pB 2-4%, keine Auerstäbchen  |
| <b>MDS-EB2</b>  | 0-3                  | 1-3        | irrelevant                                   | KM 10-19% oder pB 5-19% oder Auerstäbchen |
| <b><u>MDS-U</u></b>   |                      |            |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>mit 1% Blasten im Blut</li> </ul>  | 1-3                  | 1-3        | irrelevant                                   | KM <5%, pB=1%, keine Auerstäbchen         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>mit unilineärer Dysplasie und Panzytopenie</li> </ul>                                      | 1                    | 3          | irrelevant                                   | KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>ohne eindeutige Dysplasien, aber mit MDS definierender chromosomaler Aberration</li> </ul> | 0                    | 1-3        | <15%   | KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen        |

\* falls SF3B1 mutiert, MDS-SLD: MDS mit unilineärer Dysplasie, MDS-MLD: MDS mit multilineärer Dysplasie, MDS-RS: MDS mit Ringsideroblasten, MDS-RS-SLD: MDS mit unilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten, MDS-RS-MLD: MDS mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten

### 1.2.3.) Diagnostik

Da die Symptome bei ED unspezifisch sind, kann die Diagnose nur nach Untersuchungen des pB und des KM endgültig gestellt werden. Eine, durch die Erythrozytopenie hervorgerufene, Anämie liegt bei 80-85% der Patienten zum Zeitpunkt der ED vor (Font et al., 2013). Ähnlich wie bei anderen hämatologischen Erkrankungen kann es zu Lymphknotenschwellungen sowie einer Splenomegalie, aufgrund der gestörten Hämatopoiese, kommen.

Neben der Untersuchung des Blutbildes und der klinischen Chemie (z.B. Laktat-Dehydrogenase (LDH), Ferritin, Erythropoietin (EPO), Vitamin B12 und Folsäure), ist eine morphologische Diagnostik des KM für die endgültige Diagnose eines MDS essentiell.

Wenn mindestens 10% der Zellen einer Zellreihe Dysplasiezeichen aufweisen, kann die Diagnose MDS gestellt werden (Vardiman et al., 2009). Ebenso werden eine zytogenetische sowie eine molekulargenetische Untersuchung vorgenommen. Dies ist auch für die Beurteilung der Prognose von Bedeutung. Um ein Urteil über den körperlichen Zustand des Patienten zu erhalten, sind weitere klinische Untersuchungen, wie ein Röntgen-Thorax, eine Sonografie des Abdomen und ein EKG notwendig.

#### 1.2.4.) Prognose

Der Goldstandard zur Prognoseerhebung ist das *International Prognostic Scoring System* (IPSS) (Greenberg et al., 1997), welches 2012 revidiert wurde. Das überarbeitete *International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) vergibt Punktwerte zwischen 0-4 und hat zur Prognoseeinschätzung fünf Kategorien (Tabelle 5).

**Tabelle 5: International Prognostic Scoring System-Revised** nach Greenberg et al., 2012

| Score-Punkte              |          |         |       |     |             |          |               |
|---------------------------|----------|---------|-------|-----|-------------|----------|---------------|
|                           | 0        | 0,5     | 1     | 1,5 | 2           | 3        | 4             |
| <b>Karyotyp</b>           | Sehr gut | -       | Gut   | -   | Intermediär | Schlecht | Sehr schlecht |
| <b>Blasten (%)</b>        | ≤2       | -       | >2-<5 | -   | 5-10        | >10      | -             |
| <b>Hämoglobin (g/dl)</b>  | ≥10      | -       | 8-<10 | <8  | -           | -        | -             |
| <b>Thrombozyten (/nl)</b> | ≥100     | 50-<100 | <50   | -   | -           | -        | -             |
| <b>Neutrophile (/nl)</b>  | ≥800     | <800    | -     | -   | -           | -        | -             |

| Risiko-Score          | Punkte  |
|-----------------------|---------|
| Sehr niedriges Risiko | ≤1,5    |
| Niedriges Risiko      | 2-3     |
| Intermediäres Risiko  | 3,5-4,5 |
| Hohes Risiko          | 5-6     |
| Sehr hohes Risiko     | >6      |

Sehr gut: -Y, del(11q), Gut: del(5q), del(12p), del(20q), Doppel-Klon mit del(5q) außer chr7, Intermediär (del(7q)), +8, +19, i(17q), andere Einzel- oder Doppel-Klone, Schlecht: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (drei Aberrationen), Sehr schlecht: (komplex >3 Aberrationen)

### 1.2.5.) Therapie

Die Therapie der MDS richtet sich nach der jeweiligen Risikoeinschätzung durch verschiedene Faktoren. Hierbei spielt das Alter des Patienten, die Komorbiditäten sowie eine Einschätzung des Risikoprofils, unter Betrachtung des Karyotyps, eine Rolle. Abhängig von dieser Einschätzung variiert die Therapie zwischen reiner Beobachtung und dem Einsatz von zytostatischen Therapeutika sowie der aHSCT. Bei Patienten mit einer niedrigen Risikobewertung zählen, zu den möglichen Therapieansätzen, die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten bei Anämiesymptomen und Blutungszeichen sowie EPO und Eisenchelatoren zur Behandlung der konsekutiven Eisenüberladung. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Gabe des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF). Bei hypoplastischen MDS kann eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A (CSA) und Antithymozytenglobulin (ATG) eingesetzt werden (Jonášova et al., 1998; Tichelli et al., 1988). Weiterhin können auch Immunmodulatoren eine Rolle spielen. Nach dem erfolgreichen Einsatz von Thalidomid, spielt heute Lenalidomid, insbesondere für Patienten mit MDS mit isolierter del(5q), eine Rolle (Schuler et al., 2016; List et al., 2006). Eine weitere Möglichkeit, die Erythropoese zu steigern, ist der Einsatz von Valproinsäure. Patienten mit einem Hochrisiko-Profil und einer damit einhergehend schlechteren Prognose profitieren von einer aHSCT. Hierbei müssen aber die Grundvoraussetzungen des Patienten, wie das Alter, der Allgemeinzustand und weitere Komorbiditäten, betrachtet werden. Erst wenn diese es zulassen, kann eine Transplantation, als kurative Therapieoption, in Erwägung gezogen werden. Wenn die Grundvoraussetzungen es allerdings nicht zulassen, besteht die Therapie aus der Gabe von HMA wie Azacitidin (AZA). Diese Therapie zeigt eine Ansprechrate von 60% und eine Lebenszeitverlängerung von 24 Monaten (Fenaux et al., 2010). Die alleinige intensive Chemotherapie (IC) wird aktuell nur noch in Ausnahmefällen angewendet. Bei jeder Form der Therapie sollten auch supportive Therapieansätze dem Patienten zur Seite gestellt werden. Diese beinhalten die Gabe von Antibiotika, Virustatika und Antimykotika.

### 1.3.) Myeloproliferative Erkrankungen und MDS/MPN-Overlap Syndrome

Zur Gruppe der MPN zählt die WHO aktuell die chronische myeloische Leukämie (CML), die chronische Neutrophilenleukämie, die Polycythaemia vera (PV), die primäre Myelofibrose (PMF), die essentielle Thrombozythämie (ET), die chronische Eosinophilenleukämie, nicht anderweitig spezifiziert und die unklassifizierten MPN. Die Mastozytose wird nicht mehr zu dieser Gruppe gezählt (Arber et al., 2016). Aufgrund des seltenen Auftretens werden hier nur die drei häufiger auftretenden MPN näher erläutert.

Die Erkrankungen sind in ihren Anfangsstadien schwierig voneinander zu differenzieren. Im weiteren Verlauf soll, im Hinblick auf die Diagnostik, Therapie und Prognose, auf die CML einzeln eingegangen werden. Zu den Hauptursachen für einen tödlichen Verlauf dieser Erkrankungen zählen Blutungsereignisse und Thrombosen (Schafer, 1984).

1.3.1.) Polycythaemia vera, primäre Myelofibrose und essentielle Thrombozythämie

Die im Folgenden aufgeführte Tabelle gibt eine Übersicht über die PV, die PMF und die ET (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Übersicht Polycythaemia vera, primäre Myelofibrose und essentielle Thrombozythämie** nach Swerdlow, 2008; Arber et al., 2016; Landolfi et al., 2004; West, 1987; Vannucchi et al., 2015; Cervantes et al., 2007; Cervantes et al., 2009; Verstovsek et al., 2012; Cortelazzo et al., 1990; Tefferi and Barbui, 2015; Barosi et al., 2007

|                                 | <b>PV</b>  | <b>PMF</b>  | <b>ET</b>  |
|---------------------------------|--|---|--|
| <b>Diagnose, Hauptkriterien</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hämoglobin &gt;16 g/dl Männer, &gt;16,0 g/dl Frauen oder Hämatokrit &gt;49% Männern, &gt;48% Frauen</li> <li>ansteigende RCM, JAK2V617F oder JAK2 Exon 12 Mutation</li> <li>hyperzelluläres KM</li> </ul> | Präfibrotische Phase: <ul style="list-style-type: none"> <li>Proliferation der Megakaryozyten, und Atypien &gt;1. Grades und steigendes Alter</li> <li>JAK2, CALR, oder MPL Mutationen</li> <li>fehlende Übereinstimmung mit den Kriterien der übrigen in die MPN-Gruppe zugehörigen Erkrankung</li> </ul> fibrotische Phase <ul style="list-style-type: none"> <li>s.o. und zusätzlich Nachweis von retikulärer und/oder kollagener Fibrose Grad 2 oder 3</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombozytenanzahl <math>\geq 450 \times 10^9/L</math></li> <li>Proliferation der Megakaryozyten, und Atypien &gt;1. Grades</li> <li>JAK2, CALR, oder MPL Mutationen</li> <li>fehlende Übereinstimmung mit den Kriterien der übrigen in die MPN-Gruppe zugehörigen Erkrankung</li> </ul> post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (post-ET-MF) <ul style="list-style-type: none"> <li>vorangegangene Diagnose der ET oder PMF Grad 2-3 oder 3-4 erfolgt ist</li> </ul> |
| <b>Diagnose, Nebenkriterien</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>erniedrigter Serum EPO-Spiegel</li> </ul>   | Präfibrotische Phase: <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie</li> <li>Leukozytose <math>&gt;11 \times 10^9/L</math></li> <li>palpable Splenomegalie</li> <li>ansteigende LDH-Werte</li> </ul> fibrotische Phase: <ul style="list-style-type: none"> <li>s.o. und zusätzlich Leukoerythroblastose</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Vorliegen von Markern</li> <li>Fehlender Nachweis einer Thrombozytose</li> </ul> post-ET-MF <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie/<math>&gt;2\text{mg/dl}</math> fallender Hämoglobin-Wert</li> <li>Splenomegalie</li> <li>Leukoerythroblastisches pB</li> <li>steigende LDH-Werte</li> <li>B-Symptomatik</li> </ul>  |

|                  | Diagnose bei drei Hauptkriterien oder zwei Hauptkriterien und einem Nebenkriterium  | Diagnose bei drei Hauptkriterien und einem Nebenkriterium   | Diagnose bei vier Hauptkriterien oder die ersten drei Hauptkriterien und Nebenkriterien  |
|------------------|---|---|--|
| <b>Phasen</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prodromalphase: milde/leichte Erythropoiese</li> <li>• PV-Phase: stark ausgeprägte Erythropoiese</li> <li>• Post-PV-Myelofibrose Phase: Zytopenie, Splenomegalie, KM-Insuffizienz, KM-Fibrose und extramedulläre Hämatopoiese</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• präfibrotische Phase</li> <li>• fibrotische Phase</li> </ul>   |  |
| <b>Sonstiges</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• gesteigerte Erythropoiese</li> <li>• Zunahme der Erythrozytenanzahl</li> <li>• erhöhte Anzahl Granulozyten und Thrombozyten</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferation von Megakaryozyten und Granulozyten im KM</li> <li>• extramedulläre Blutbildung</li> <li>• Splenomegalie</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytose mit <math>&gt;450 \times 10^9 /L</math> Thrombozyten</li> <li>• Proliferation der Megakaryozyten</li> <li>• thrombotische Ereignisse</li> <li>• erhöhte Gefahr für Blutungen</li> </ul>   |
| <b>Therapie</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aderlass</li> <li>• Acetylsalicylsäure 100mg/Tag</li> <li>• Hydroxyurea (bei Unverträglichkeit: Ruxolitinib und Interferon alpha)</li> <li>• kurative Therapieoption: aHSCT</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• reine Beobachtung oder problemorientierte Therapie (asymptomatische Patienten)</li> <li>• EPO-Gabe oder Erythrozytentransfusionen</li> <li>• Androgene</li> <li>• Ruxolitinib (bei symptomatischer Splenomegalie)</li> <li>• Hydroxyurea oder Interferon alpha (bei Hyperproliferation)</li> <li>• Kortikosteroide (bei hämolytischer Anämie)</li> <li>• kurative Therapieoption: aHSCT</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedrig dosierte Acetylsalicylsäure</li> <li>• Hydroxycarbamid oder Anagrelide (&gt;60 Jahre alt oder thrombotische Ereignisse in der Anamnese)</li> <li>• bei fehlendem Ansprechen: Busulfan oder Interferon alpha</li> </ul> <p>Die post-ET-MF wird wie die PMF therapiert.</p> |

### 1.3.2.) Chronische myeloische Leukämie

Die CML gehört mit einer Inzidenz von 0,6-2/100000 Einwohnern (Rohrbacher and Hasford, 2009) zu einer der selteneren Erkrankungen. Hauptsächlich betroffen sind ältere Menschen in der sechsten Altersdekade. Man unterscheidet drei verschiedene Phasen: Die chronische Phase (CP), die akzelerierte Phase (AP) und die Blastenkrise (BC). Oft sind die Symptome zu Beginn der Erkrankung unspezifisch (Abgeschlagenheit, Müdigkeit, B-Symptomatik). Nicht selten ist die CML ein Zufallsbefund, da die chronische Phase über viele Jahre symptomlos und schleichend verlaufen kann. Die Diagnose erfolgt durch eine molekulargenetische Untersuchung des pB und kann durch die Feststellung der Mutationen  $t(9;22)(q34.1;q11.2)$  oder dem krankheitsspezifischen BCR-ABL-Gen gesichert werden. Für die Einteilung in die AP muss eines der folgenden Diagnosekriterien zutreffen: eine Persistenz oder ein Anstieg der Leukozyten, eine Thrombozytose oder -penie, eine Splenomegalie, ein Anteil von 20% der Basophilen oder ein Blastenanteil von 10-19% im pB oder KM. Die beiden letztgenannten Kriterien können bei der ED vorliegen, die erstgenannten Kriterien im Krankheitsverlauf. Den Anstieg der Blasten auf über 20% bezeichnet man als BC (Arber et al., 2016). Diese letzte Phase der CML ist durch die gesteigerte Anzahl an Blasten und der damit verbundenen Verdrängung funktionsfähiger Knochenmarkszellen sowie dem stark reduzierten Allgemeinzustand des Patienten gekennzeichnet und verläuft unbehandelt letal. Die Erstlinientherapie der CML beschränkte sich viele Jahre auf die Gabe des Proteinkinaseinhibitors Imatinib (Druker et al., 2006). Aufgrund eines potenziellen Therapieversagens sowie zunehmender Resistenzen, musste man alternative Therapiemöglichkeiten schaffen. Zu diesen zählen heute die Gabe der Zweitgeneration-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Nilotinib (Kantarjian et al., 2006) und Dasatinib (Talpaž et al., 2006) sowie mittlerweile auch TKIs der dritten Generation (Wehrle et al., 2014; Jabbour et al., 2015). Führen die genannten Therapeutika zu keiner tiefen molekularen Remission (BCR-ABL-Gen mindestens  $<0,01\%$ ), so steht letztendlich noch die aHSCT, als kuratives Behandlungskonzept, zur Verfügung. Zur Prognoseeinschätzung zieht man den *EUTOS-Score* heran, welcher den prozentualen Anteil der Basophilen sowie die Milzgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung berücksichtigt (Hasford et al., 2011).

#### 1.4.) MDS/MPN-Overlap Syndrome

Zu der Gruppe der *MDS/MPN-Overlap* Syndrome zählt man die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), welche man in drei Gruppen unterteilt sowie die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T) (Tabelle 7). Bei Ersterer unterscheidet man zwischen der dysplastischen und der proliferativen Form anhand der Leukozytenzahl (dysplastische CMML bei <13 G/L und proliferative CMML bei  $\geq 13$  G/L) (Swerdlow, 2008).

**Tabelle 7: WHO-Klassifikation (2016) der myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien** nach Arber et al., 2016

| Typ            | pB   | KM   |
|----------------|--|--|
| <b>CMML 0</b>  | <2% Blasten<br>Uni- oder Bizytopenie<br>Monozyten >1000/ $\mu$ l<br>Monozyten >10% der Leukozytenzahl,<br>keine Auerstäbchen | <5% Blasten, Dysplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen<br>kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2                                 |
| <b>CMML I</b>  | <5% Blasten<br>Uni- oder Bizytopenie<br>Monozyten >1000/ $\mu$ l<br>Monozyten >10% der Leukozytenzahl<br>keine Auerstäbchen  | <10% Blasten, Dysplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen<br>kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2                                |
| <b>CMML II</b> | <20% Blasten<br>Uni- oder Bizytopenie<br>Monozyten >1000/ $\mu$ l<br>Auerstäbchen möglich                                    | <20% Blasten, Dysplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, Auerstäbchen möglich<br>kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2                              |
| <b>RARS-T</b>  | $\leq$ 1% Blasten<br>Zytopenie(n)<br>Thrombozyten >450.000/ $\mu$ l  | <5% Blasten, >15% Ringsideroblasten innerhalb der Erythropoese, Dyplasien in >10% der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen, oft JAK-2 und SF3B1 Mutationen |

CMML 0: chronische myelomonozytäre Leukämie I, CMML II: chronische myelomonozytäre Leukämie I, CMML II: chronische myelomonozytäre Leukämie II

Um den Verlauf einer CMML-Erkrankung prognostisch abschätzen zu können, wurde ein eigenes Scoring-System für diese entwickelt. Das *CMML-Specific Prognostic Scoring System* (CPSS) schließt verschiedene Aspekte in die Auswertung ein, um eine möglichst genaue Aussage über die Prognose treffen zu können. Zu diesen Aspekten zählt der WHO- und FAB-Typ, die Risikogruppe des Karyotyps und die Transfusionsabhängigkeit (Such et al., 2013). Nach Betrachtung dieser Aspekte und der Verteilung von Punktwerten, kann man den insgesamt erreichten Punktwert, anhand einer weiteren Tabelle, bestimmen. Diese unterteilt sich in vier Risikogruppen und dient als Hilfsmittel, um eine gezielte Therapieplanung sowie eine Risikostratifizierung zu ermöglichen. Die Entscheidung, welche Therapieoption herangezogen wird, erfolgt risikoadaptiert. Bei niedrigem Risiko besteht die Therapie aus der reinen Beobachtung.

Liegt ein hohes Risiko vor, so erhalten Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eine aHSCT. Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand können, bei dem Vorliegen



der dysplastischen Form, supportiv oder mit AZA therapiert werden. Liegt eine proliferative Form vor, so besteht die Möglichkeit der Gabe von Hydroxycarbamid zur Zytoreduktion (Solary and Itzykson, 2017).

## 1.5.) Allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation

### 1.5.1.) Indikation

Die aHSCT bezeichnet das Übertragen pluripotenter, hämatopoietischer Stammzellen, von einem Spender zu einem Empfänger. Sie ist ein medizinisches Verfahren, welches in kurativen Therapieansätzen von hämatologischen Erkrankungen angewandt wird. Aus dem Jahresbericht des deutschen Registers für Stammzelltransplantationen geht eine Anzahl von 3348 durchgeführten aHSCT im Jahr 2015 hervor.

Die aHSCT ist ein Therapieverfahren für benigne und maligne hämatologische Erkrankungen, welches zum Ziel hat, die pathologischen Zellreihen des eigenen Körpers, durch die funktionsfähigen eines Fremdspenders zu ersetzen. Durch die Übertragung von Stammzellen wird ein neues Immunsystem gebildet. Der Spender-gegen-Leukämie (GVL)-Effekt ist bei malignen Erkrankungen erwünscht. Hierbei handelt es sich u.a. um die Lysierung maligner Zellen des Patienten, durch CD56-positive/CD3-NK-Zellen des Transplantats (Farag et al., 2002).

Zu den benignen Erkrankungen, die mit einer aHSCT kurativ behandelt werden, zählen die aplastische Anämie, Thalassämien, Sichelzellanämien oder primäre Immundefekte. Im Jahr 2015 wurden 5,4% der aHSCT bei den genannten benignen Erkrankungen durchgeführt. Zu der Gruppe der Leukämien zählt man neben der AML, welche mit 45% den größten Anteil der Indikationen für eine aHSCT einnimmt, die CML, die akute lymphatische Leukämie (ALL), MDS und MPN. Diese Gruppe umfasst einen Anteil von 78,1% aller durchgeführten aHSCT. Weitere maligne Erkrankungen, welche durch eine aHSCT behandelt werden, sind Ewing-Sarkome oder Neuroblastome mit einem Anteil von 0,5%. Die lymphoproliferativen Erkrankungen, wie Morbus Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphome, umfassen 15,1% der durchgeführten aHSCT.

(Jahresbericht des deutschen Registers für Stammzelltransplantationen 2015).

### 1.5.2.) Konditionierungsregime

Die Therapie der aHSCT beginnt mit einer Konditionierung. Die Wahl des jeweiligen Konditionierungsregimes ist abhängig vom Alter des Patienten, der Spenderart, der jeweiligen myeloischen Neoplasie, von welcher der Patient betroffen ist, dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation sowie den Komorbiditäten.

Ziel der Konditionierung ist die Zerstörung der malignen Zellen der Grunderkrankung, eine Aplasie des KM sowie die Eliminierung der T-Zellen des Körpers, um das Risiko einer Abstoßung zu minimieren (McSweeney and Storb, 1999). Abhängig von dem Risikoprofil (Alter, Komorbiditäten, Remissionsstatus) des Patienten, stehen drei Therapieansätze der Konditionierung zur Verfügung, welche sich in ihrer Intensität unterscheiden. Die myeloablative Konditionierung (MAC), welche durch ihre hohe Intensität gekennzeichnet ist, besteht z.B. aus einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) und/oder den Alkylantien Cyclophosphamid oder Busulfan (Diaconescu et al., 2004). Vorteil dieses Regimes ist ein schnelles Anwachsen der Spenderzellen (Bacigalupo et al., 2009). Nachteil ist die hohe Toxizität, der in hohen Dosen angewendeten Substanzen Cyclophosphamid (Haarausfall, Übelkeit, Fieber, Durchfall, Zystitis, Kardiotoxizität (Goldberg et al., 1986)) und Busulfan (Lungenfibrose (Kirschner and Esterly, 1971)).

Eine weitere Art der Konditionierung ist die nicht-myeloablative Konditionierung, bei welcher geringere Dosen der Chemotherapeutika gegeben werden. Dies führt zu einer kürzeren und weniger ausgeprägten Zytopenie. Ebenso ist es das einzige Regime, bei welchem kein Stammzellersatz erforderlich ist. Der Fokus liegt bei diesem Regime in der Erzeugung des immunologischen GvL-Effekts, bei welchem die immunkompetenten Spenderzellen die malignen hämatologischen Zellen des eigenen Körpers angreifen. Dies führt zu einem immunologischen Anwachsen. Zusätzlich kommt es zu einem geringeren Auftreten von kardiovaskulären, hepatischen, gastrointestinalen und pulmonalen Nebenwirkungen sowie zu einer geringeren Anzahl an Infektionen. Hierbei zeigt sich, insbesondere bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen, ein deutlich geringeres Auftreten bei der nicht-myeloablativen Konditionierung im Vergleich zur MAC (Diaconescu et al., 2004).

Weiterhin besteht auch die Möglichkeit der Gabe von ATG. Die Wahl der jeweiligen Dosis ist dabei abhängig vom Spender sowie dem Krankheitsrisiko des Patienten. Die Anwendung von ATG soll eine immunologische Toleranz bei dem Patienten indizieren. Begründet wird diese Annahme, durch die von ATG hervorgerufene Depletion von T-Lymphozyten im Blut und im peripheren lymphatischen Gewebe. Weiterhin wird auch eine Apoptose in der B-Zelllinie induziert. Diese Wirkmechanismen beruhen auf der Modulation von Oberflächenmolekülen, welche eine stimulierende Wirkung auf die Endothel-Leukozyten-Interaktion haben (Mohty, 2007).

Die Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) kann in keine der beiden oben genannten Regimegruppen eingeordnet werden. Sie unterscheidet sich in einer bis zu 30% niedrigeren Dosis der Therapeutika (Bacigalupo et al., 2009) sowie dem präferierten Einsatz von dem geringer toxischen Nukleosidanalogen Fludarabin. Vorzugsweise wird, aufgrund der niedrigeren Auftrittswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen bei RIC im Unterschied zu MAC, ersteres Konditionierungsregime bei älteren Patienten mit Komorbiditäten eingesetzt. Martino et al., (2006) konnten jedoch ein vermehrtes Rezidivaufreten bei 45% der RIC-Patienten gegenüber zu 27% der MAC-Patienten belegen. Diese Feststellung sowie die Auftrittswahrscheinlichkeit der nicht rezidivbedingten Mortalität (NRM) und die höhere Überlebensrate nach der Gabe von RIC im Vergleich zu MAC, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Im Rahmen der Diskussion unserer Ergebnisse wird im Kapitel 5.2. näher auf diese Kontroversen eingegangen.

### **Immunsuppression**

Ziel ist es, durch eine medikamentöse Prophylaxe, die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD) zu minimieren. Als medikamentöse Prophylaxe stehen Kortikosteroide, Methotrexat (MTX), CSA, Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und ATG zur Verfügung (Vogelsang et al., 2003). In unserer Klinik erhalten Patienten mit einem Fremdspender ATG, MMF und Tacrolimus und Patienten mit einem Familienspender CSA und MMF. Nach der Gabe von ATG, zeigte sich ein geringeres Auftreten einer chronischen GvHD (cGvHD) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (Ruutu et al., 2014). Unter Berücksichtigung des Spendertypen, zeigte sich bei Patienten mit einem humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-identischen Familienspender eine geringere Inzidenz der GvHD nach der Gabe von CSA, MTX und ATG (Finke et al., 2009).

#### 1.5.3.) Komplikation/Risikofaktoren

Trotz der zahlreichen Therapieerfolge durch die aHSCT, stellen die, z.T. schweren, Komplikationen weiterhin eine gefürchtete Hürde da.

Im weiteren Verlauf soll zwischen frühen und späten Komplikationen unterschieden werden. Die spezielle Komplikation und Sonderstellung der GvHD soll in einem eigenen Kapitel thematisiert werden.

Zu den frühen Komplikationen zählen insbesondere die toxischen Nebenwirkungen der Konditionierungstherapie, deren Ausmaß der Schädigung der einzelnen Organe substanzabhängig ist. Die Folgen der hochdosierten Chemotherapien, aufgrund der Beteiligung schnell teilender Zellen, sind häufige Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen,

Haarausfall und Fieber. Auch die RTX kann zu Folgeschäden bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) führen. Weiterhin kann es durch die Immunsuppression des Patienten, zu zahlreichen Infektionen kommen.

Hierzu zählt man insbesondere die Toxoplasmose, Pilz- und bakterielle Infektionen sowie die respiratorische Syncytial-Virus- und Cytomegalie-Virus-Infektionen (Afessa and Peters, 2006).

Zu den späten Komplikationen zählt man jene, die drei Monate nach der Transplantation auftreten. Neben der Pneumocystis-jiroveci Pneumonie (Afessa and Peters, 2006), seien auch eine Varizellen-Zoster- und eine Herpes-simples-Virus-Infektion sowie eine Cytomegalie-Virus-Reaktivierung zu erwähnen (Ochs et al., 1995). Ebenso zählen zu den Spätkomplikationen die Infertilität, ein gehäuftes Auftreten von Diabetes mellitus (Griffith et al., 2010) und ein erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien (Rizzo et al., 2009).

#### 1.5.3.1.) Spender-gegen-Empfänger-Reaktion

Die GvHD ist eine Komplikation, bei welcher die T-Lymphozyten des Fremdspenders immunologisch, mit den Organen des Körpers des Empfängers, in Reaktion treten. Im Vergleich zum GvL-Effekt, bei welchem die T-Zellen des Empfängers betroffen sind, kommt es bei dem Vorliegen einer HLA-Kompatibilität zu einer Depletion der T-Zellen des Spenders. Neue Erkenntnisse lassen auch auf eine zusätzliche Beteiligung von Neutrophilen schließen (Schwab et al., 2014). Die GvHD ist assoziiert mit einer höheren Auftretswahrscheinlichkeit für eine TRM (Lee et al., 2002).

Sie kann in der frühen sowie in der späten Posttransplantationsphase auftreten. Man unterscheidet zunächst zwischen der akuten GvHD (aGvHD) und der cGvHD. Letztere tritt häufig protrahiert, auch noch Jahre nach der aHSCT, in Erscheinung.

Abhängig vom zeitlichen Auftreten teilt man sie in die klassische und die spät einsetzende aGvHD >100 Tage nach Transplantation (Jagasia et al., 2015). ein. Das *Overlap-Syndrom* umfasst Kriterien beider Kategorien

Bei der klassischen aGvHD sind hauptsächlich die Haut (Exanthem), die Leber (Anstieg des Bilirubinwertes) und/oder der Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe) betroffen, jedoch kann jedes Organsystem involviert sein. Von einer aGvHD sind ca. 30-50% der Patienten betroffen (Jacobsohn and Vogelsang, 2007). Nach der Einteilung von Glucksberg et al., (1974) werden die drei genannten Organsysteme in vier Schweregrade, abhängig von der Ausprägung der jeweiligen Symptome, eingeteilt.

Auch bei der spät einsetzenden aGvHD können die oben genannten Organsysteme betroffen sein, jedoch verzeichnet man auch eine gehäufte Beteiligung von Augen, Muskeln, Genitalorganen und der Niere (Ferrara et al., 2009).

Die cGvHD, welche bei ca. 50% der Patienten auftritt (Lee et al., 2003a), betrifft häufig die Haut, die Augen, die Mundhöhle, den Gastrointestinaltrakt sowie Lunge und Leber (Baird and Pavletic, 2006).

Die cGvHD kann aus einer aGvHD direkt hervorgehen, ohne vorherige aGvHD in Erscheinung treten oder nach sistierter aGvHD entstehen. Der Hauptrisikofaktor für ihr Auftreten ist eine vorangegangene aGvHD (Wolff et al., 2011). Die Organmanifestationen ähneln jenen von Kollagenosen, wie Lichen-planus, Lichen-sklerosus oder Fasciitis (Ratanatharathorn et al., 2001). Erst nach eindeutiger klinischer Manifestation oder histologischer Sicherung kann die Diagnose einer cGvHD gestellt werden. Sie wird, abhängig von der Anzahl der betroffenen Organe sowie der Schwere der Organbeteiligung, in drei Schweregrade eingeteilt (Jagasia et al., 2015).

Die Erstlinientherapie ist die Gabe von Methylprednisolon (MP). Eine gesicherte Zweitlinientherapie liegt nicht vor. Hierbei ist die Wahl der jeweiligen Therapeutika abhängig von den betroffenen Organsystemen. Auch die Therapie der cGvHD ist abhängig von ihrer Organbeteiligung. Bei ED wählt man die Gabe von Kortikoiden. Wird der Patient bereits mit diesen therapiert, so erhöht man ihre Dosis (Ruutu et al., 2014).

#### 1.6.) Rezidive nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation

Das Auftreten von Rezidiven in der Behandlung der myeloischen Neoplasien ist die Hauptursache für Therapieversagen (Swerdlow, 2008). In den folgenden Kapiteln sollen die Rezidivarten sowie die therapeutischen Möglichkeiten, welche im Rahmen der Studie Anwendung gefunden haben, erläutert werden.

##### 1.6.1.) Rezidivarten

Das hämatologische Rezidiv (HR) kann diagnostiziert werden, wenn, nach zuvor bestehender kompletten Remission (CR), erneut mehr als 5% Blasten vorliegen.

Als minimale Resterkrankung (MRD) wird das Vorhandensein der Resterkrankung, welche immunologisch nachgewiesen werden kann, beschrieben. Die jeweiligen Labortechniken, wie die Detektion der NPM1-Mutation, des Willms-Tumor (WT) 1-Gens oder das Monitoring des CFBF-MYH11 Transfusionsstranskriptes, welche zum Nachweis der MRD dienen, sind dabei sensitiver und spezifischer, als die für die zytogenetische Diagnostik verwendeten Untersuchungsmethoden der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder die FISH. Letztere nutzt DNA-Fragmente, welche mit Fluoreszenzen markiert sind und an gezielten Stellen der DNA ansetzen. Diese Hybridisierung wird dann mikroskopisch begutachtet und analysiert (Volpi and Bridger, 2008).

Von Vorteil ist die hohe Bedeutsamkeit des Screenings des gesamten Genoms (Bishop, 2010), welches häufig als Zusatzuntersuchung in der Diagnostik der myeloischen

Neoplasien zum Einsatz kommt, um Prognose und Therapieoptionen evaluieren zu können (Morrissette and Bagg, 2011).

Der Nachteil dieser Untersuchung ist die eingeschränkte Detektion der Aberrationen, welche von der Wahl der jeweiligen DNA-Sonde abhängt. Für die molekulare Diagnostik wählt man die PCR zu Beginn. Die Vervielfachung bestimmter DNA-Abschnitte (Saiki et al., 1985) kann genutzt werden, um diese im Verlauf gezielt zu untersuchen. Vorteilhaft sind die Sensitivität bei der Erkennung einer MRD sowie die rasche Verfügbarkeit der Ergebnisse. Nachteilig bei der PCR ist die Entstehung falsch positiver Ergebnisse durch die hohe Sensitivität und der damit verbundenen hohen Gefahr an Kontamination von Untersuchungsmaterial. Weiterhin ist die Begrenzbarkeit auf bisher beschriebene Mutationen ein Nachteil (Macintyre, 1989).

Die Bestätigung eines molekularen Rezidivs (MR) kann durch zwei positive Befunde erfolgen (Ganten et al., 2003).

Als extramedulläre Manifestation bezeichnet man eine aus myeloischen Blasten bestehende Tumormasse an jeglicher Stelle des Körpers außerhalb des Knochenmarkes (Swerdlow, 2008). Die Bezeichnung Myelosarkom, granulozytäres Sarkom und Chlorom können synonym verwendet werden. Letzteres begründet sich auf die, erstmalig im Jahre 1853 durch King beschriebene, grüne Erscheinung der Tumorzellen bei Kontakt zur Raumluft. Zurückzuführen ist diese auf die Aktivierung der Myeloperoxidase.

Extramedulläre Rezidive (EM) können isoliert oder in Kombination mit einem HR auftreten. Die Diagnostik variiert abhängig von der Lokalisation und dem klinischen Bild. Zunächst ist, bei dem Verdacht auf ein Chlorom, eine Knochenmarkspunktion sowie eine Untersuchung des pB indiziert. Weiterhin können eine radiologische Intervention, eine Biopsie, eine Lumbalpunktion bei Meningeosis leucaemica, die Immunhistochemie sowie die FISH und molekulare Analysen zur Diagnosestellung beitragen. Neben den zytochemischen Markern Myeloperoxidase, Cathepsin E und neuronspezifische Enolase, spielen typische Immunphänotypen eine Rolle. Der Hauptmarker hierbei ist CD68/KP1. In ca. 55% der Fälle liegt eine genetische Pathologie vor (Swerdlow, 2008). Zu diesen zählt die Monosomie 7, die Trisomie 8 sowie t(8;21), welche eher selten auftritt (Pileri et al., 2007). Die am häufigsten detektierte Mutation ist NPM1 (Falini et al., 2007). Die Hauptdifferentialdiagnose ist das maligne Lymphom (Swerdlow, 2008). Bei 2-8% der AML-Patienten liegt eine extramedulläre Manifestation, isoliert oder multifokal, vor. Diese kann bei 15-35% der AML-Patienten zum Zeitpunkt der ED nachgewiesen werden (Avni and Koren-Michowitz, 2011). Die Inzidenz der EM nach aHSCT variiert in den einzelnen Studien sehr stark. Harris et al., (2010) gaben eine Inzidenz isolierter EM von 9% an sowie das gleichzeitige Auftreten von EM und Blasteninfiltration des KM mit 1%. Die Therapieaussichten und das Gesamtüberleben sind schlecht (Clark et al., 2010).

### 1.6.2.) Rezidivtherapie

Für das Auftreten eines Rezidivs nach aHSCT gibt es, die CML ausgenommen, keine Standard-Therapieregime (Porter et al., 2010). Zu den Eckpfeilern der Rezidivtherapie zählt die Gabe von HMA, wie AZA oder Decitabine (DAC) und/oder Donorlymphozyteninfusionen (DLI), die IC, TKIs oder eine zweite aHSCT.

#### 1.6.2.1.) Hypomethylierende Substanzen

Im Rahmen der Rezidivtherapie können die HMA AZA und DAC zum Einsatz kommen. Die Hypomethylierung führt schlussendlich zu dem Zelltod der neoplastischen Zellen. Der Unterschied zwischen beiden genannten Medikamenten ist die zusätzliche Funktion von AZA an der RNA zu wirken. Dieses führt, in niedriger Dosis appliziert, zu einer Induktion der Zellreihendifferenzierung, in hoher Dosis appliziert, zu zytotoxischen Effekten (Hollenbach et al., 2010). Die frühe Gabe von AZA nach einer aHSCT, kann die Entstehung von Rezidiven nach dieser minimieren (de Lima et al., 2010; Platzbecker et al., 2012). Kommt es jedoch zu der Entstehung eines Rezidivs, so kann AZA im Rahmen der Rezidivtherapie zu einer Remission führen. Einflussfaktoren wie der Karyotyp, der Remissionszustand zum Zeitpunkt der aHSCT sowie Spenderauswahl, Patientenalter und die DLI-Gabe, konnten nicht mit dem Gesamtüberleben in Verbindung gebracht werden (Tessoulin et al., 2014). In der Studie von Schroeder et al., (2013) konnte jedoch die Erstlinien-Rezidivtherapie mit AZA und die zusätzliche Applikation von DLI eine CR-Rate von 23% erreichen. Die Anwendung von DAC hingegen ist seltener. Auch die Studienlage über die Gabe ist gering. Ganguly et al., (2013) zeigten ein Ansprechen von 62,5% der Patienten mit einem HR und einer Blastenzahl von <15%. Beide genannten Therapeutika zeigten ein Ansprechen bei Patienten mit EM (Singh et al., 2012; Antar et al., 2013).

#### 1.6.2.2.) Donorlymphozyteninfusionen

DLI sind per Apherese gewonnene T-Zellen des allogenen Spenders, welche dem Patienten infundiert werden können. Die Dosierung liegt zwischen  $0,001 \times 10^8$  bis  $8,8 \times 10^8$  CD3-positiven Zellen/kg Körpergewicht (Deol and Lum, 2010). Der Grund ihrer Applikation ist der, durch sie vermittelte und erwünschte, GvL-Effekt (Abbi et al., 2013).

Schmid et al. (2007) konnten für Patienten mit einem HR nach zweiter aHSCT, eine 2-Jahres-Überlebensrate von 21% nach erfolgter DLI-Gabe im Vergleich zu 9% ohne DLI-Gabe darlegen. Man empfiehlt die zusätzliche Gabe von DLI im Rahmen einer Chemotherapie (Deol and Lum, 2010).

Bejanyan et al. (2015) zeigten ein medianes Gesamtüberleben von sieben Monaten bei DLI-Gabe gegenüber zu zwölf Monaten bei Patienten mit erfolgter zweiter aHSCT.

#### 1.6.2.3.) Intensive Chemotherapie

Im Nachfolgenden soll auf das, an der hiesigen Klinik als Rezidivtherapie, verwendete Chemotherapieschema FLAG-Ida eingegangen werden. Dieses besteht aus folgenden Medikamenten: Fludarabin, Ara-C, G-CSF und Idarubicin. Häufige Nebenwirkungen dieses Therapieschemas sind Mukositis (65,2%) sowie bei 26% der Patienten ein erhöhter Bilirubinspiegel im Serum (Pastore et al., 2003). Die Gabe von FLAG-Ida im Rahmen eines Rezidivs nach erster aHSCT und als Konditionierung vor der zweiten aHSCT, wurde in einer Studie von Pawson et al., (2001) untersucht. Hierbei untersuchte man Patienten mit AML, ALL und refraktärer Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation. Nach einer zweiten aHSCT und der vorherigen Therapie mit FLAG-Ida, zeigte sich ein Gesamtüberleben von 60% bei einem Median von 15,5 Monaten sowie ein krankheitsfreier Zeitraum bei einem Median von 13 Monaten bei 26% der Patienten.

#### 1.6.2.4.) Tyrosinkinase-Inhibitoren

Zu den TKIs, welche gezielt die BCR-ABL-Tyrosinkinase hemmen, gehören Imatinib (erste Generation) sowie Dasatinib und Nilotinib (zweite Generation). Ponatinib wird aktuell eingesetzt, wenn die anderen genannten Medikamente aufgrund von Unverträglichkeiten nicht eingesetzt werden können. Die CML muss, aufgrund der Möglichkeit der Erkennung von MRD durch die PCR, die Sensitivität für DLI, das späte Rezidivaufreten sowie den erfolgreichen Therapieansätzen mit den TKIs, gesondert von den anderen myeloischen Neoplasien betrachtet werden (Barrett and Battiwalla, 2010). Die genannten Aspekte können einem Rezidivaufreten vorbeugen (Radich, 2010).

Trat jedoch ein Rezidiv auf, so konnte im Rahmen der Therapie mit Imatinib eine zytogenetische Remission bei 58% der Patienten in CP, 48% der Patienten in AP und 22% der Patienten mit BC erreicht werden. Ferner zeigte sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 100% der Patienten aus der Gruppe der CP, 86% bei jenen in AP und 12% bei Patienten mit BC (Olavarria et al., 2003). Somit konnte man Imatinib einen erfolgreichen Einsatz in der Therapie des Rezidivs nach aHSCT bei CML nachweisen.

Sorafenib, ein Multikinaseinhibitor, welcher u.a. auch die Tyrosinkinase inhibiert, hat positive therapeutische Effekte bei FLT3-ITD positiven AML (Zhang et al., 2008). Das Gesamtüberleben von rezidierten FLT3-ITD positiven AML-Patienten, vor und nach erfolgter aHSCT, ist schlecht (Metzelder et al., 2010). Letztere konnten jedoch langanhaltende Remissionszeiträume unter der Therapie mit Sorafenib, bei Rezidivpatienten nach aHSCT, nachweisen.

In der Studie von Rautenberg et al., (2017) führte die zusätzliche Gabe von DLI und AZA zu Sorafenib, bei rezidierten-FLT3-ITD positiven AML-Patienten nach aHSCT, zu einem medianen Gesamtüberleben von 322 Tagen. In einer weiteren Studie konnte bei keinem



FLT3-ITD positiven AML-Patienten, mit Rezidiv nach aHSCT und der Gabe von Sorafenib, eine molekulare Remission erreicht werden. Lediglich kam es bei 80% der Patienten zu einer Blastenreduktion. Das Gesamtüberleben war bei den Patienten mit alleiniger Sorafenib-Therapie und jenen mit zusätzlicher zytotoxischer Therapie gleich. Weiterhin zeigte keiner der Patienten eine Entwicklung einer GvHD (Sharma et al., 2011). Yokoyama et al., (2010) stellten jedoch eine Zunahme der GvHD-Effekte unter der Therapie mit Sorafenib fest, weswegen die Gabe nur bei klinischer Indikation folgen sollte.

#### 1.6.2.5.) Allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation

Nach Entstehung eines Rezidivs nach aHSCT besteht die Möglichkeit einer zweiten aHSCT. Die aktuelle Studienlage gibt keine wissenschaftlich signifikante Aussage über die Auswahl eines neuen Spenders oder die erneute Gabe der Stammzellen des Spenders der ersten Transplantation. Die Gabe von RIC Regimen bei der Konditionierung konnte zu einem besseren Gesamtüberleben führen (Savani et al., 2009). Eapen et al. (2004) konnten nachweisen, dass 29% der Patienten eine aGvHD und 41% eine cGvHD entwickeln. 30% der Patienten, welche bei der ersten aHSCT keine GvHD hatten, entwickelten eine aGvHD nach der zweiten aHSCT. Des Weiteren zeigte sich eine TRM von 30% nach fünf Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 28%. Insgesamt verstarben 72% der Patienten nach der zweiten aHSCT, innerhalb eines medianen Intervalls von vier Monaten.

## 2.) Fragestellung und Zielsetzung

Rezidive sind die Hauptursache für das Therapieversagen nach aHSCT. Ziel dieser Arbeit ist, an einem großen Kollektiv aus einer Klinik mit einem homogenen Behandlungsansatz zu überprüfen, welche Faktoren das Therapieansprechen und das Gesamtüberleben nach einer Rezidivtherapie beeinflussen.

Die Faktoren, die in dieser Arbeit hinsichtlich des Rezidivauftritts analysiert wurden, sind u.a. die Konditionierungsart, der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation, der Spendertyp sowie die Risikostratifizierung anhand des Karyotyps und anderen molekulargenetischen Markern.

Bezüglich des Gesamtüberlebens nach einem Rezidiv, wurden Rezidivzeitpunkt und -art (molekular, hämatologisch oder extramedullär) untersucht. Weiterhin werden die verschiedenen, zur Verfügung stehenden Rezidivtherapien, bezüglich ihrer CR-Raten, verglichen.

Ein besonderes Augenmerk soll auf das Auftreten von EM nach aHSCT, in Form einer Meningeosis leucaemica oder myeloischen Sarkomen (Chlorome), gelegt werden. Sie nehmen nur einen kleinen Anteil der Rezidive nach aHSCT ein und ihre Prognose ist infaust. Aufgrund der Seltenheit ihres Auftretens sind sie nur in wenigen Studien mit geringen Fallzahlen beschrieben.

Die Gesamtheit der Ergebnisse dieser Arbeit soll die bereits in der Literatur beschriebenen prädiktiven Einflussfaktoren für das Rezidivauftritt nach aHSCT und das Gesamtüberleben von Rezidiven, anhand des verhältnismäßig großen Patientenkollektives unserer Klinik, umfassender untersuchen.

Ebenso soll anhand der, in dieser Studie angewandten, Rezidivtherapien die Auswahl gezielter Therapiekonzepte für Rezidivpatienten diskutiert werden.

### 3.) Material und Methoden

#### 3.1.) Material

##### 3.1.1.) Patientenkohorte

Die Datenerhebung der Studie erfolgte anhand der digitalen Patientenakten im Medico System der Universitätsklinik Düsseldorf sowie durch die Erfassung der Daten aus den Patientenakten, welche im Zentralarchiv der Medizinisch-Neurologisch-Radiologischen Klinik hinterlegt sind. Bei fehlenden Daten wurden die zuständigen Hausärzte und Onkologen sowie weitere Kliniken, welche in die Therapie der Patienten involviert waren, kontaktiert. Hierbei wurden Unterlagen angefordert und diese, bezüglich der für die Studie relevanten Variablen, analysiert. Die Datenerhebung und die Auswertung dieser erfolgte retrospektiv. Vor Studienbeginn wurde ein Antrag über den detaillierten Studienaufbau bei der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eingereicht. Die Zustimmung der Ethikkommission (Ethikvotum: 5117, 6234R) ist erfolgt.

Insgesamt wurden 446 Patienten, die zwischen 2002 und 2015 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universitätsklinik Düsseldorf, aufgrund einer malignen myeloischen Neoplasie, eine aHSCT erhielten, retrospektiv analysiert. Die Altersspanne der Patienten zum Zeitpunkt der ED lag zwischen 16 und 71 Jahre.

Bei 167 (37,4%) der 446 Patienten wurde ein Rezidiv nach der ersten aHSCT diagnostiziert. Diese Patienten wurden unter Betrachtung des Rezidivzeitpunktes, der Rezidivart (molekular, hämatologisch oder extramedullär), der Rezidivtherapie sowie des Krankheitsverlaufs nach dieser analysiert. Ferner wurden erfasst: die Konditionierungsart, der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation, der Spendertyp sowie die Risikostratifizierung anhand des Karyotyps und anderen molekulargenetischen Markern.

Bei insgesamt 30 (6,7%) Patienten lag ein EM nach erhaltener aHSCT vor. Die Erscheinungsformen, die Therapie, das Therapieansprechen und der Krankheitsverlauf wurden zusätzlich analysiert.

Auf die weiteren für die Studie relevanten Variablen, welche betrachtet und ausgewertet wurden, wird im Ergebnisteil näher eingegangen.

### 3.2.) Methoden

Die zu analysierenden Parameter wurden in eine Excel-Tabelle übertragen. Nach Abschluss der vollständigen Erhebung der, für die Analyse zielführenden, Variablen, wurde die statistische Analyse der erhobenen Daten mit der SPSS Statistics Software Version 23 von IBM durchgeführt. Um die Überlebensrate in Abhängigkeit von verschiedenen Erhebungsmerkmalen zu vergleichen, wurde der Logrank-Test angewendet, ein nicht-parametrischer Test. Hierbei erfolgte die Festlegung des Signifikanzniveaus von  $\alpha=0,05$  und das Vorliegen einer statistischen Signifikanz, wenn  $p<0,05$ .

Um das Langzeitüberleben sowie das progressionsfreie Überleben zu bestimmen, wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Da das Ende der Datenerfassung exakt festgelegt wurde, wurden die Daten rechtszensiert. Dieses Vorgehen ermöglicht die Erfassung auch jener Patienten, bei welchen das Ereignis (Tod) nicht eingetreten ist. Im Kontext von einer Ereigniszeitanalyse wird die Schätzung der Überlebensfunktion dargestellt. Diese Methode wurde von Edward L. Kaplan und Paul Meier 1958 erstmals beschrieben (Kaplan and Meier, 1958). Als progressionsfreier Zeitraum, wird jenes Zeitintervall beschrieben, welches zwischen der ED und dem Beginn der Progression einer Erkrankung liegt. Für die Darstellung von Häufigkeiten wurden die, im weiteren Verlauf genannten, deskriptiven Verfahren berechnet. Zum einen wurde der Mittelwert, auch arithmetisches Mittel genannt, welcher eine repräsentative Lage innerhalb einer Verteilung wiedergibt, berechnet. Ebenso auch der Median, welcher eine geordnete statistische Gesamtheit, hinsichtlich eines metrischen Merkmals in zwei gleichgroße Hälften teilt (Eckstein, 2014). Letzterer ist daher nicht anfällig für Änderungen durch einzelne Ausreißer (Hadelar and Arentzen, 2000). Weiterhin wurde die Berechnung der Spannweite (*range*) als Minimum und Maximum dargestellt.

Mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest wurde, mit dem vorab festgelegten Signifikanzniveau von  $p<0,05$ , festgestellt, ob verschiedene Erhebungsmerkmale der vorliegenden Stichprobe von  $n=446/n=167$ , in einer statistischen Grundgesamtheit mit ebenfalls  $n=446/n=167$ , als unabhängig angesehen werden können. Um eine Schätzung der verschiedenen Erhebungsmerkmale auf die Überlebenszeit zu erhalten, diente das multivariate Cox-Modell. Hierbei wurde die Hazard Ratio, unter Voraussetzung eines konstanten zeitlichen Einflusses des jeweiligen Erhebungsmerkmals, berechnet (Ziegler et al., 2007).

#### 4.) Ergebnisse

Teile der nachfolgenden Daten der Kapitel 4.1. und 4.2. wurden in der Publikation von Schuler et al., (2019) veröffentlicht.

##### 4.1.) Gesamtkohorte

##### 4.1.1.) Patientencharakteristika

In der vorliegenden Studie wurden 446 Patienten, die zwischen 2002 und 2015 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universitätsklinik Düsseldorf, aufgrund einer malignen myeloischen Neoplasie eine aHSCT erhielten, retrospektiv analysiert.

Die Patienten wiesen folgende ED auf: AML (216 Patienten, 48,4%), MDS (102 Patienten, 22,9%), MPN (53 Patienten, 11,9%, 32 CML, 21 MF (myeloische Fibrose)) und sAML (75 Patienten, 16,8%). Insgesamt waren 246 (55,2%) der Patienten männlich und 200 (44,8%) weiblich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ED betrug 51,6 (16-71) Jahre und zum Zeitpunkt der ersten aHSCT 52,7 (17-72) Jahre.

Die Risikostratifizierung zum Zeitpunkt der ED wurde anhand der Risikoscores IPSS-R für MDS-Patienten, CPSS für CMML-Patienten und gemäß den Empfehlungen der ELN für AML-Patienten durchgeführt. Anhand der Molekular- und der Zytogenetik, welche bei 286 (98,3%) der 291 AML-Patienten vorlag, konnte eine ELN Risikostratifizierung durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich, dass 27 (9,4%) Patienten günstig, 187 (65,4%) Patienten intermediär und 72 (25,2%) Patienten ungünstig eingestuft wurden. Die Risikostratifizierung anhand des IPSS-R-Scores konnte bei 85 (96,6%) der 88 MDS-Patienten angewandt werden. Hierbei lag bei zwei (2,4%) Patienten eine sehr günstige, bei 28 (32,9%) Patienten eine günstige, bei 24 (28,2%) Patienten eine intermediäre, bei 15 (17,6%) Patienten eine ungünstige und bei 16 (18,8%) Patienten eine sehr ungünstige Einstufung vor. Anhand der Risikostratifizierung des CPSS-Scores, welcher bei 12 (85,7%) der 14 CMML-Patienten angewandt werden konnte, wurden acht Patienten in die niedrige Risikogruppe eingestuft, zwei Patienten in die intermediäre und zwei Patienten in die Hochrisikogruppe.

Weiterhin wurde der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der aHSCT betrachtet. Es zeigte sich, dass 85 (19,1%) Patienten unbehandelte MDS- und sAML-Patienten waren. Bei 192 (43%) der Patienten lag eine aktive Erkrankung oder eine partielle Remission (PR) vor oder es handelte sich um unbehandelte MF-Patienten. Insgesamt 169 (37,9%) Patienten waren in CR, hierbei befanden sich 131 (29,3%) Patienten in der ersten CR.

Bei den Spendertypen der ersten aHSCT, wurde zwischen HLA-identen Geschwisterspendern (n=122, 27,4%), unverwandten Spendern (n=307, 68,8%), Nabelschnurblut (CB) (n=1, 0,22%), haploidentischen Familienspendern (n=10, 2,2%) und gemischten Stammzellquellen (n=6, 1,3%) unterschieden.

Weitere, für die Datenerhebung und Auswertung relevante Variablen waren: die Konditionierung, der Remissionsstatus sowie der zyto- und molekulargenetische Befund zum Zeitpunkt der ersten aHSCT, das Vorhandensein weiterer sekundär maligner Erkrankungen sowie Todeszeitpunkt und-ursache.

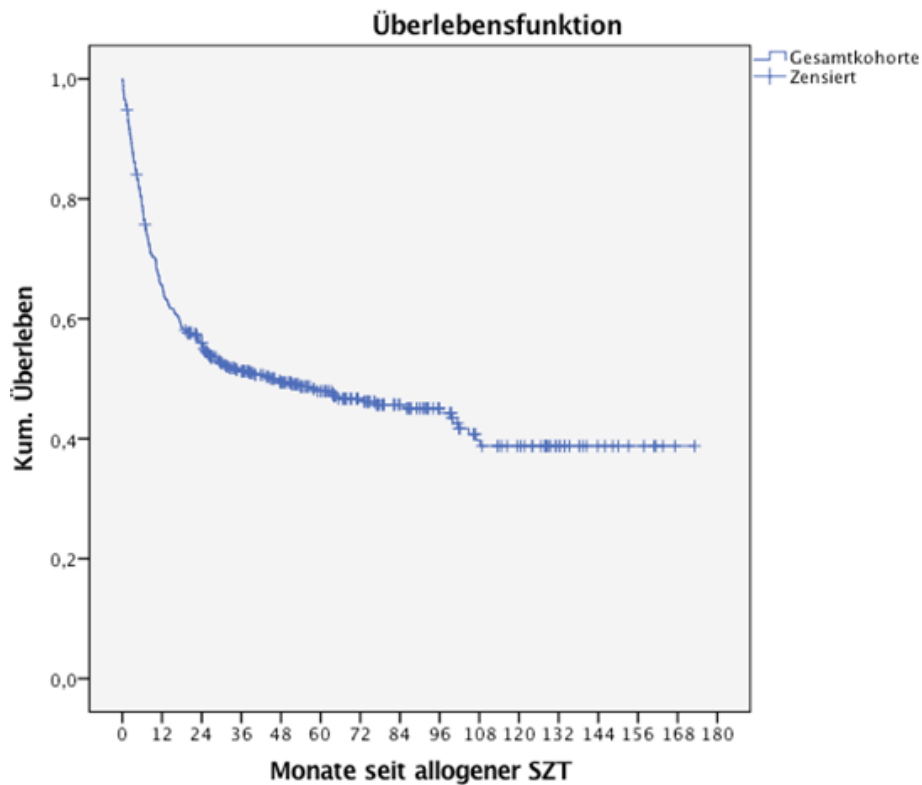
Auf die Rezidivkohorte, die 167 (37,4%) Patienten umfasste, wird im Kapitel 4.2. eingegangen. Ferner wurde das Auftreten von EM analysiert (siehe Kapitel 4.3.). Hierbei wurden die Erscheinungsform, die Therapieoptionen und das Therapieansprechen betrachtet. Die unten aufgeführte Tabelle gibt eine Übersicht über die Patientencharakteristika dieser Studie (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Patientencharakteristika** nach Schuler et al., 2019

| <b>Variable</b>               | <b>Häufigkeit (n)</b> | <b>Prozent (%)</b> | <b>Median</b>          |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Gesamtkohorte</b>          | 446                   | 100                |                        |
| -AML                          | 216                   | 48,4               |                        |
| -MDS                          | 102                   | 22,9               |                        |
| -MPN                          | 53                    | 11,9               |                        |
| -sAML                         | 75                    | 16,8               |                        |
| <b>Geschlecht</b>             |                       |                    |                        |
| -Männlich                     | 246                   | 55,2               |                        |
| -Weiblich                     | 200                   | 44,8               |                        |
| <b>Risikoeinteilung</b>       |                       |                    |                        |
| <b>ELN</b>                    | 286                   | 98,3               |                        |
| -günstig                      | 27                    | 9,4                |                        |
| -intermediär                  | 187                   | 65,4               |                        |
| -ungünstig                    | 72                    | 25,2               |                        |
| <b>IPSS-R</b>                 | 85                    | 96,6               |                        |
| -sehr günstig                 | 2                     | 2,4                |                        |
| -günstig                      | 28                    | 32,9               |                        |
| -intermediär                  | 24                    | 28,2               |                        |
| -ungünstig                    | 15                    | 17,6               |                        |
| -sehr ungünstig               | 16                    | 18,8               |                        |
| <b>CPSS</b>                   | 12                    | 85,7               |                        |
| -niedriges Risiko             | 8                     | 66,7               |                        |
| -intermediäres Risiko         | 2                     | 16,7               |                        |
| -hohes Risiko                 | 2                     | 16,7               |                        |
| <b>Altersverteilung</b>       |                       |                    |                        |
| -Zeitpunkt ED                 |                       |                    | 51,62 Jahre (16-71)    |
| -Zeitpunkt erste aHSCT        |                       |                    | 52,7 Jahre (17-72)     |
| <b>Zeit ED bis aHSCT</b>      |                       |                    | 6,1 Monate (0,4-267,9) |
| <b>Konditionierungsregime</b> |                       |                    |                        |
| -MAC                          | 274                   | 61                 |                        |
| -RIC                          | 172                   | 39                 |                        |
| <b>Spendertyp</b>             |                       |                    |                        |
| -verwandt                     | 122                   | 27,4               |                        |
| -unverwandt                   | 307                   | 68,8               |                        |
| -CB                           | 1                     | 0,2                |                        |
| -haploidentisch               | 10                    | 2,2                |                        |
| -mixed                        | 6                     | 1,3                |                        |
| <b>Rezidiv nach aHSCT</b>     | 167                   | 37,4               |                        |

#### 4.1.2.) Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation

Im April 2015 wurde die Datenerhebung beendet. Zu diesem Zeitpunkt lebten 209 (46,9%) Patienten und 237 (53,1%) Patienten waren verstorben. Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der aHSCT für die Gesamtkohorte betrug 47,24 (15,7-78,7) Monate. Die 1-, 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei 65,5%, 56%, 47,9% und 38,8% (Abb. 1).



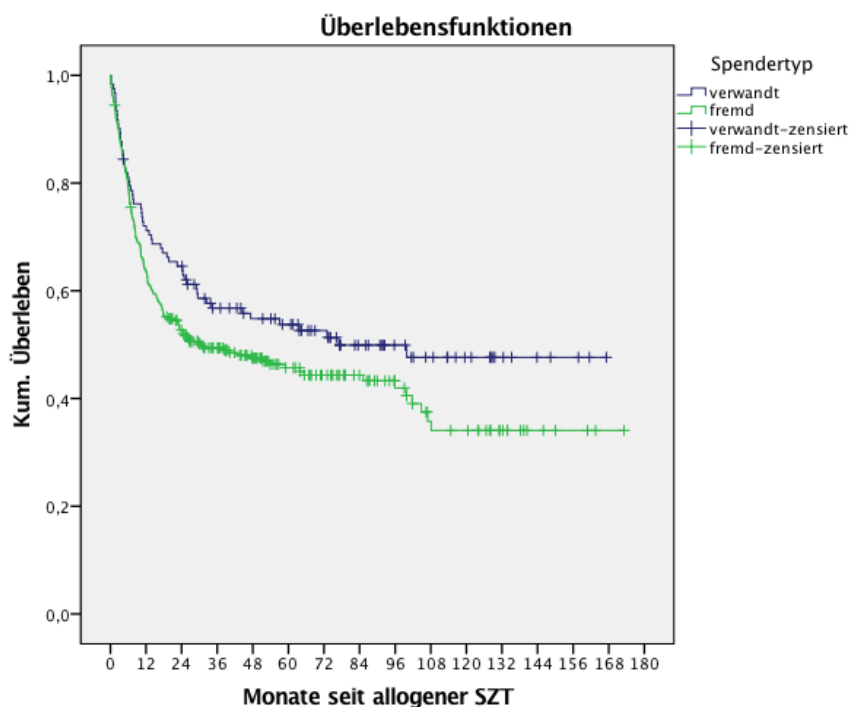
**Abb. 1: Gesamtüberleben der Gesamtkohorte nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation**

Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der ersten aHSCT wurde, in Abhängigkeit von der jeweiligen ED, analysiert. Es zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 47,6 (7,5-87,7) Monaten bei den AML-Patienten, 99,6 (41,3-157,9) Monaten bei den MDS-Patienten, 21,7 (0-60,6) Monaten bei den MPN-Patienten und bei den sAML-Patienten lag es bei 23,2 (0-59,7) Monaten ( $p=0,315$ ).

Die Risikostratifizierung der AML-Patienten wurde anhand des ELN-Scores durchgeführt. Bei den Patienten mit einem niedrigen Risiko konnte ein medianes Gesamtüberleben von 85,2 Monaten festgestellt werden, in der Gruppe mit intermediärem Risiko lag es bei 53,6 Monaten und in jener mit einem hohen Risiko bei 16 Monaten ( $p=0,055$ ). Die 2-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten betrug bei niedrigem, intermediärem und hohem Risiko 70,4%, 58,3% und 41,7%.

Ferner wurde das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Konditionierungsregime analysiert. Es erfolgte bei 274 (61%) Patienten die Konditionierung mit MAC und bei 172 (39%) Patienten mit RIC. Es zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 57 (12,6-101,5) Monaten bei den Patienten, welche MAC erhielten und von 35,6 (11,7-59,6) Monaten, bei den Patienten, welche RIC erhielten ( $p=0,423$ ).

Das mediane Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Spendertyp betrug bei Patienten mit einem HLA-identischen Familienspender (MSD) 77 (kein Konfidenzintervall) Monate und bei jenen mit HLA-identischen Fremdspender (MUD) 30,2 (5,6-54,9) Monate ( $p=0,08$ ) (Abb. 2).

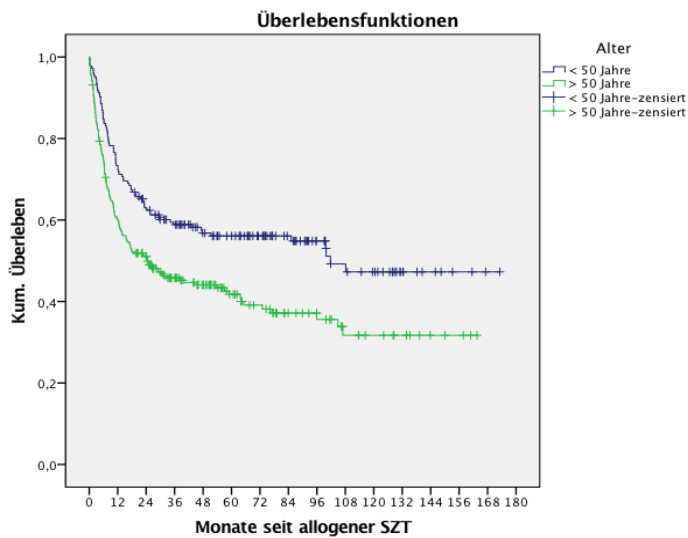


**Abb. 2: Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von dem Spendertypen ( $p=0,08$ )**

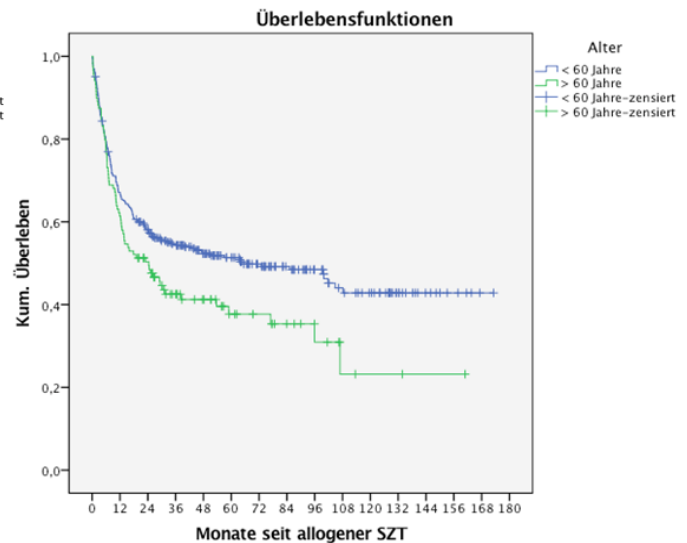
Bezüglich des Alters der Patienten, wurde der Grenzwert auf 50 Jahre und 60 Jahre zum Zeitpunkt der aHSCT gelegt. Es zeigte sich, dass 184 (41,3%) Patienten zum Zeitpunkt der aHSCT unter 50 Jahre alt waren und 262 (58,7%) Patienten über 50 Jahre. Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der aHSCT betrug bei den Patienten, die jünger als 50 Jahre alt waren 101,7 (kein Konfidenzintervall) Monate und bei den Patienten, die älter als 50 Jahre alt waren 24,6 (10,7-38,5) Monate ( $p=0,001$ ) (Abb. 3). Insgesamt waren 327 (73,3%) Patienten zum Zeitpunkt der aHSCT unter 60 Jahre alt und 119 (26,7%) Patienten über 60 Jahre alt.



Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der aHSCT lag bei den Patienten, die jünger als 60 Jahre alt waren bei 65,25 (27,8-102,7) Monaten und bei den Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren bei 24,38 (11,6-37,2) Monaten ( $p=0,023$ ) (Abb. 4).



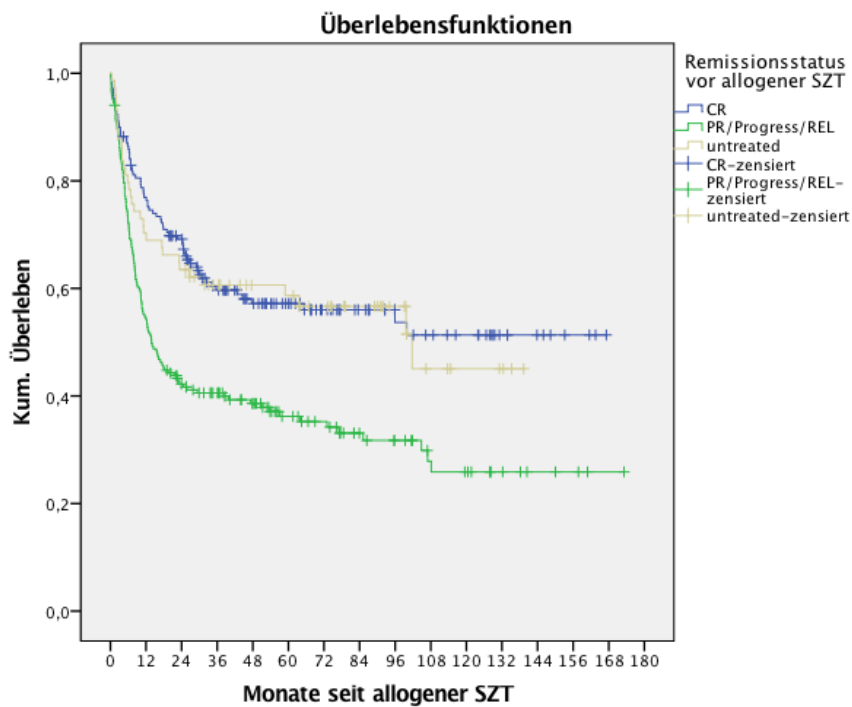
**Abb. 3: Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von dem Patientenalter (<50 Jahre vs. >50 Jahre) ( $p=0,001$ )**



**Abb. 4: Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von dem Patientenalter (<60 vs. über 60 Jahre) ( $p=0,023$ )**

Weiterhin wurde der Zeitpunkt der Transplantation vor vs. nach 2010 im Hinblick auf das Gesamtüberleben analysiert. Hierbei zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 24,5 (0-49,1) Monaten bei den Patienten, welche vor dem Jahr 2010 transplantiert wurden und ein medianes Gesamtüberleben von 65,2 Monaten (kein Konfidenzintervall) bei den Patienten, welche nach dem Jahr 2010 transplantiert wurden ( $p=0,034$ ).

Um den Einfluss des Remissionsstatus vor aHSCT auf das Gesamtüberleben zu analysieren, wurde zwischen CR (170 Patienten, 38,1%), PR, Progress oder Rezidiv (202 Patienten, 45,3%) und unbehandelten MDS/sAML-Patienten (74 Patienten, 16,6%) unterschieden. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit dem Remissionsstatus PR, Progress oder Rezidiv betrug 13,9 (9,2-18,6) Monate und das, der Patienten mit dem Remissionsstatus unbehandelt 101,7 (kein Konfidenzintervall) Monate ( $p < 0,001$ ) (Abb. 5).



**Abb. 5: Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation ( $p < 0,001$ )**

#### 4.2.) Rezidive nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation

Von den 446 Patienten, die aufgrund einer malignen myeloischen Erkrankung eine aHSCT erhielten, erlitten 167 (37,4%) Patienten ein Rezidiv. Im Folgenden werden die Ergebnisse des Rezidivzeitpunktes und der Rezidivart in Abhängigkeit von der ED sowie die Rezidivtherapien und das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv dargestellt.

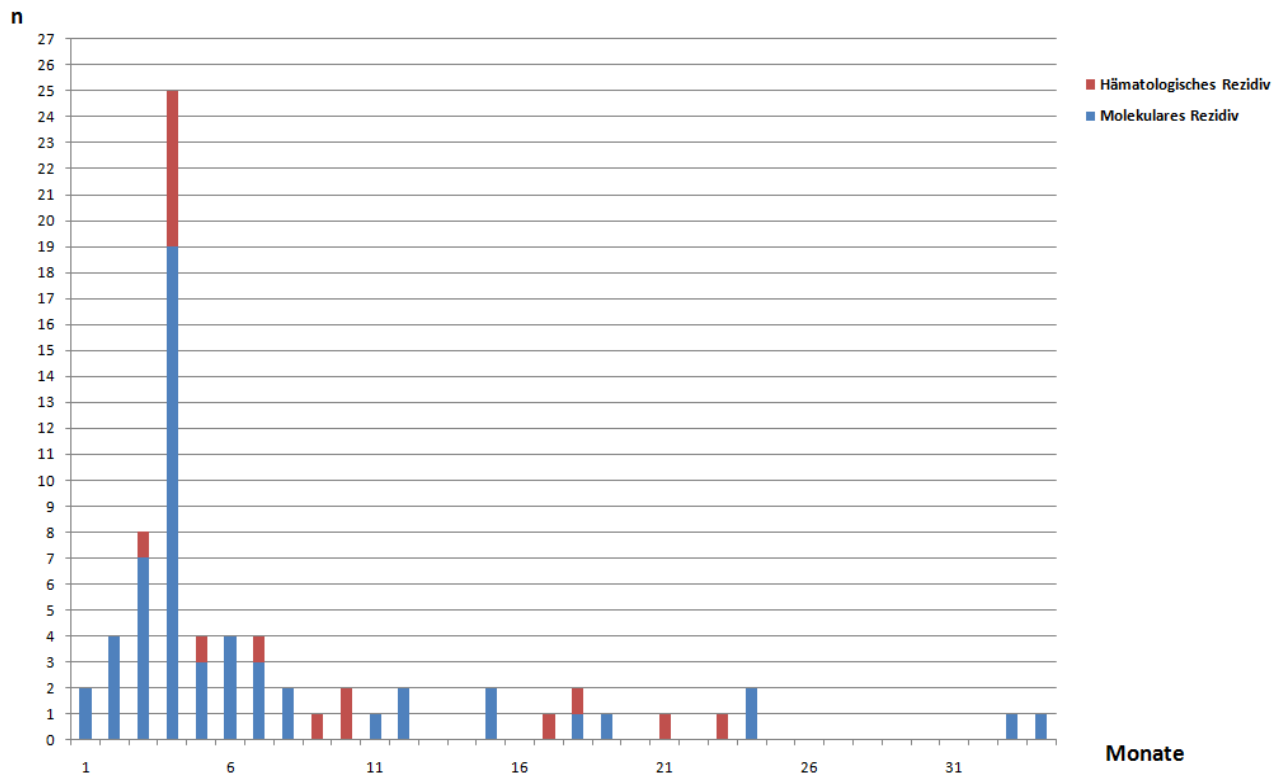
##### 4.2.1.) Rezidivzeitpunkt

Von den 167 Rezidivpatienten erlitten 120 (72%) Patienten ein Rezidiv im ersten Jahr nach erhaltener aHSCT, 27 (16%) Patienten im zweiten Jahr, zwölf (7%) Patienten im dritten Jahr und acht (5%) Patienten nach einem Zeitraum von über drei Jahren. Der Median lag bei 4,6 (0,43-110) Monaten.

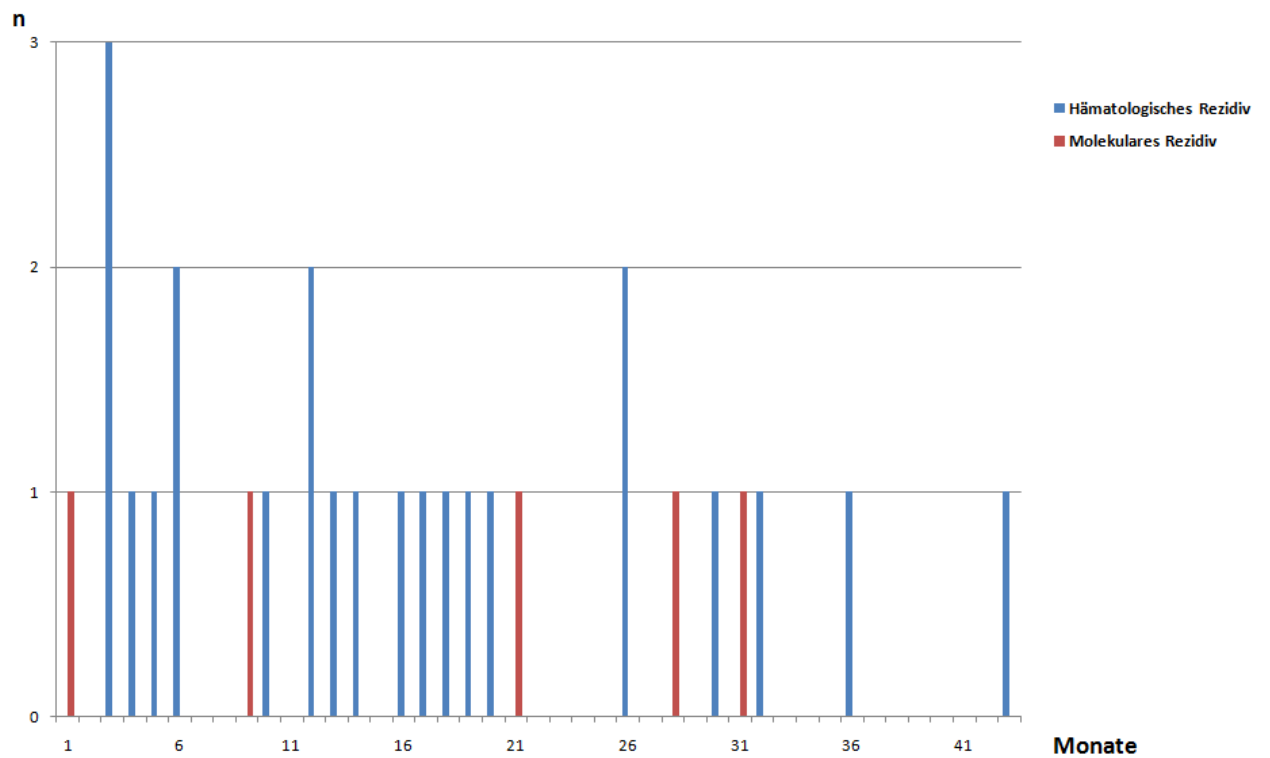
Die unten aufgeführte Tabelle gibt eine detaillierte Übersicht über die jeweiligen ED und Rezidivzeitpunkte (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Rezidivzeitpunkt in Abhängigkeit von der Erstdiagnose** nach Schuler et al., 2019

| <b>ED</b>   | <b>n</b> | <b>Zeit bis zum Rezidiv (Monate)</b> | <b>Anteil der Rezidive im 1. Jahr nach aHSCT</b> | <b>Anteil der Rezidive im 2. Jahr nach aHSCT</b> | <b>Anteil der Rezidive im 3. Jahr nach aHSCT</b> | <b>Anteil der Rezidive nach &gt;3 Jahren nach aHSCT</b> |
|-------------|----------|--------------------------------------|--|--|--|---|
| <b>AML</b>  | 82       | 4,6                                  | 66 (80%)   | 11 (13%)   | 4 (5%)   | 1 (1%)  |
| <b>MDS</b>  | 31       | 3,9                                  | 12 (39%)   | 9 (29%)  | 7 (22%)  | 3 (10%)   |
| <b>MPN</b>  | 17       | 15,6                                 | 12 (71%)   | 2 (12%)  | 0  | 3 (17%)   |
| <b>sAML</b> | 37       | 3,6                                  | 30 (81%)   | 5 (14%)  | 1 (3%)   | 1 (2%)  |



**Abb. 6: Rezidivaufreten nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation bei AML-Patienten nach Schuler et al., 2019**



**Abb. 7: Rezidivaufreten nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation bei MDS-Patienten nach Schuler et al., 2019**

#### 4.2.2.) Rezidivart

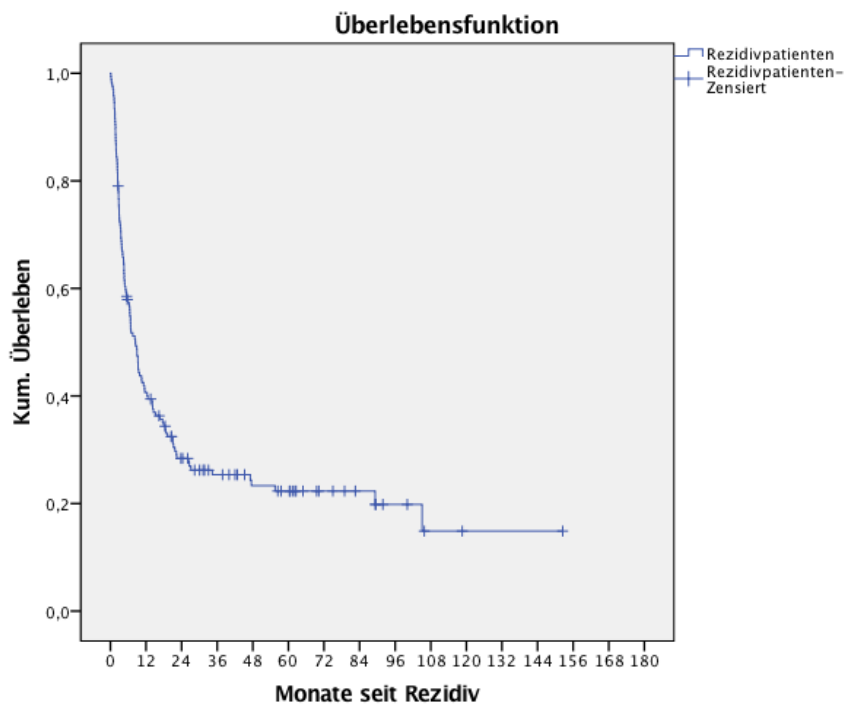
Die unten aufgeführte Tabelle gibt eine detaillierte Übersicht über die jeweiligen ED und Rezidivarten (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Rezidivart in Abhängigkeit von der Erstdiagnose**

|                       | EM<br>n (%) | HR<br>n (%) | MR<br>n (%) | EM + HR<br>n (%) |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| <b>Gesamtaufreten</b> | 7 (4,2%)    | 115 (68,9%) | 38 (22,8%)  | 7 (4,2%)         |
| <b>AML</b>            | 6 (7,3%)    | 55 (67,1%)  | 16 (19,5%)  | 5 (6,1%)         |
| <b>MDS</b>            |             | 24 (77,4%)  | 6(19,4%)    | 1 (3,2%)         |
| <b>MPN</b>            |             | 8 (47,1%)   | 9 (52,9%)   |                  |
| <b>sAML</b>           | 1 (2,7%)    | 28 (75,7%)  | 7 (18,9%)   | 1 (2,7%)         |

#### 4.2.3.) Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv

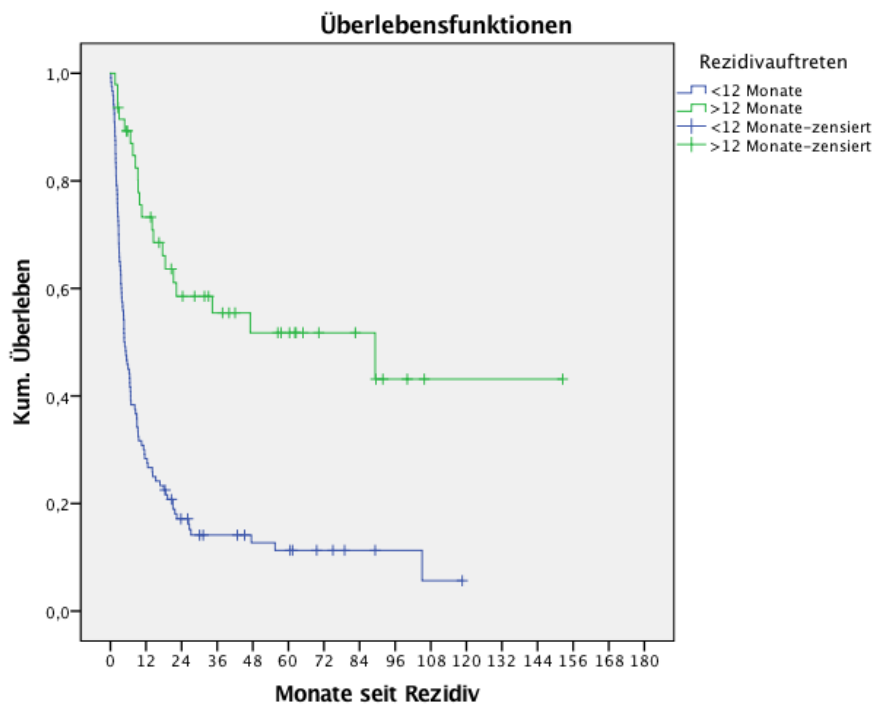
Das mediane Gesamtüberleben der gesamten Patientenkohorte mit Rezidiv betrug 8,4 (6,4-10,4) Monate (Abb.8). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 41%, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 25% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 12%.



**Abb. 8: Gesamtüberleben der Rezidivpatienten nach Rezidiv**

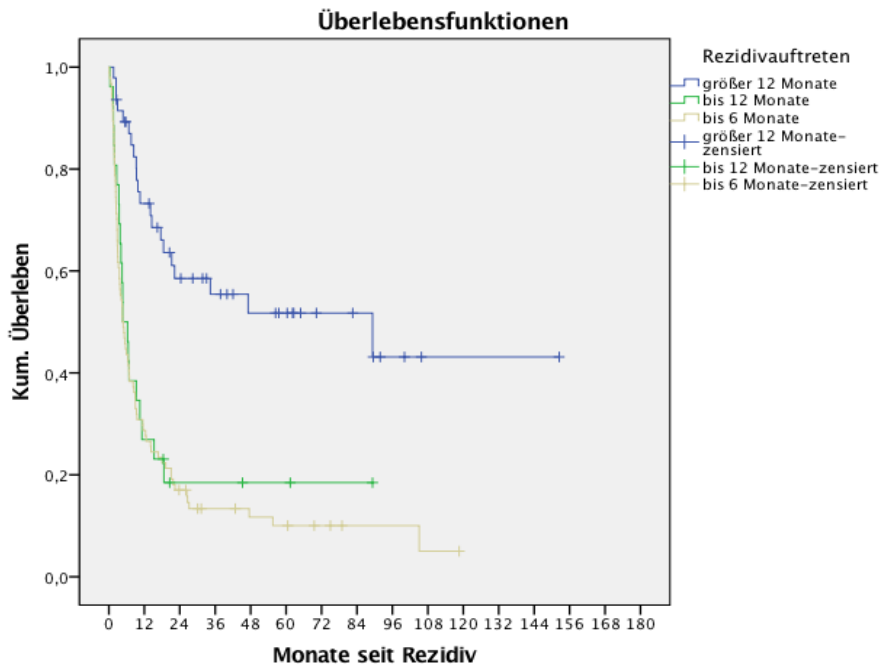
Insgesamt verstarben 126 Patienten, 40 Patienten waren zum Ende der Datenerhebung am Leben, drei Patienten unter Therapie und 37 Patienten in CR.

Weiterhin wurde der Einfluss des Rezidivzeitpunktes auf das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv analysiert. Insgesamt erlitten 120 (71,9%) Patienten innerhalb von zwölf Monaten nach aHSCT ein Rezidiv. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten betrug 4,7 (3,3-6) Monate. Nach mehr als zwölf Monaten nach erhaltener aHSCT erlitten 47 (28,1%) Patienten ein Rezidiv. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten lag bei 89,3 (0-179,8) Monaten ( $p < 0,001$ ) (Abb. 9).



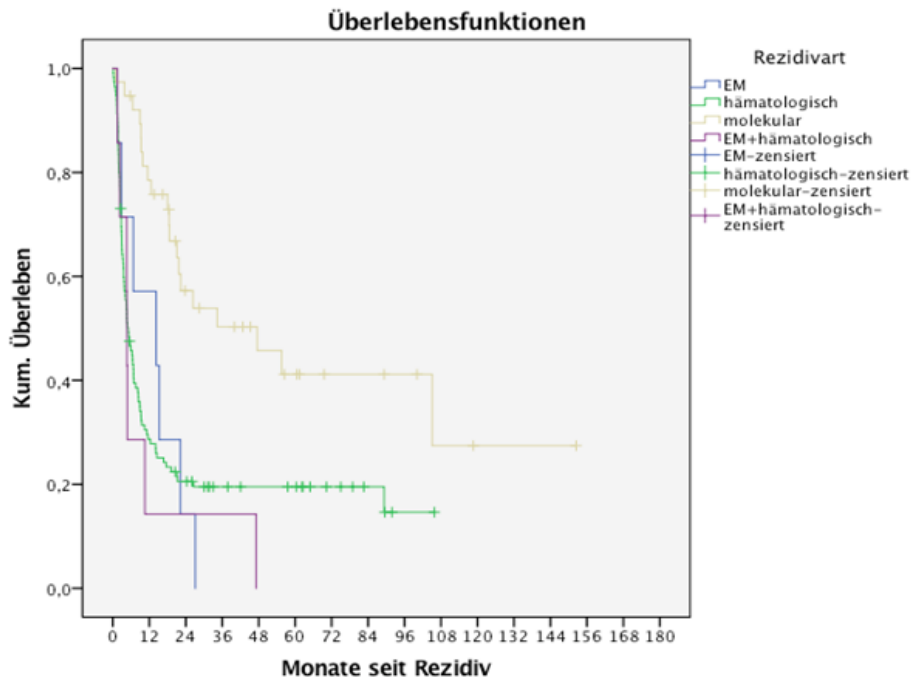
**Abb. 9: Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Rezidivaufreten <12 Monate und >12 Monate ( $p < 0,001$ ) nach Schuler et al., 2019**

Es erlitten 94 (56,3%) Patienten ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach aHSCT. Bei diesen Patienten zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 4,6 (2,9-6,3) Monaten. In dem Zeitraum nach sechs Monaten, aber innerhalb von zwölf Monaten nach der aHSCT, zeigte sich bei 26 (25,6%) Patienten ein Rezidiv. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei diesen Patienten 4,7 (2,1-7,2) Monate. Bei den 47 (28,1%) Patienten, welche nach zwölf Monaten nach erhaltener aHSCT ein Rezidiv aufzeigten, lag das mediane Gesamtüberleben bei 89,3 (0-179,7,5) Monaten ( $p < 0,001$ ) (Abb. 10).



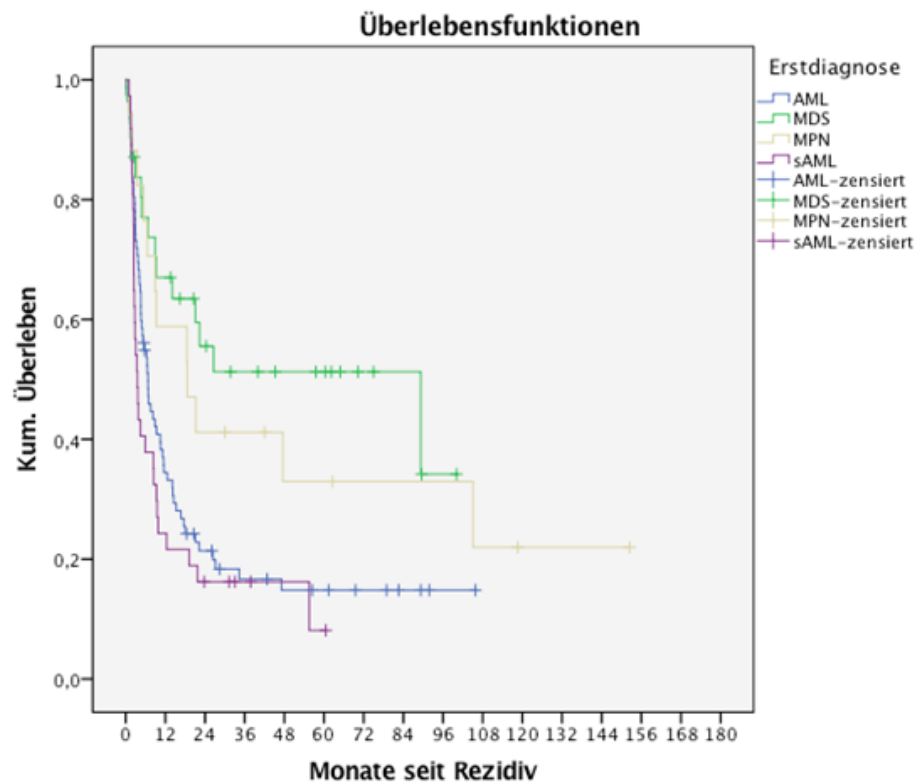
**Abb. 10: Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Rezidivaufreten ( $p < 0,001$ )**

Unter Betrachtung der Rezidivart zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 14,2 (0-33,5) Monaten ab dem Zeitpunkt des Rezidivauftretens bei den Patienten mit einem EM. Bei dem Vorliegen eines HR betrug das mediane Gesamtüberleben 5,1 (3,2-6,9) Monate, bei einem MR lag es bei 47,5 (10,9-84,2) Monaten und bei einem EM in Kombination mit einem HR bei 4,6 (4,5-4,8) Monaten ( $p < 0,001$ ) (Abb. 11).



**Abb. 11: Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von der Rezidivart ( $p < 0,001$ ) nach Schuler et al., 2019**

Ferner wurde der Einfluss der Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv untersucht. Das mediane Gesamtüberleben der AML-Patienten betrug 6,7 (4,6-9) Monate nach dem Rezidivaufreten. Bei den MDS-Patienten lag es bei 48 (0-183,4) Monaten, bei den MPN-Patienten bei 8,2 (2,5-34,7) Monaten und bei den Patienten mit sAML bei 0,6 (2,4-4,7) Monaten ( $p < 0,001$ ) (Abb. 12).

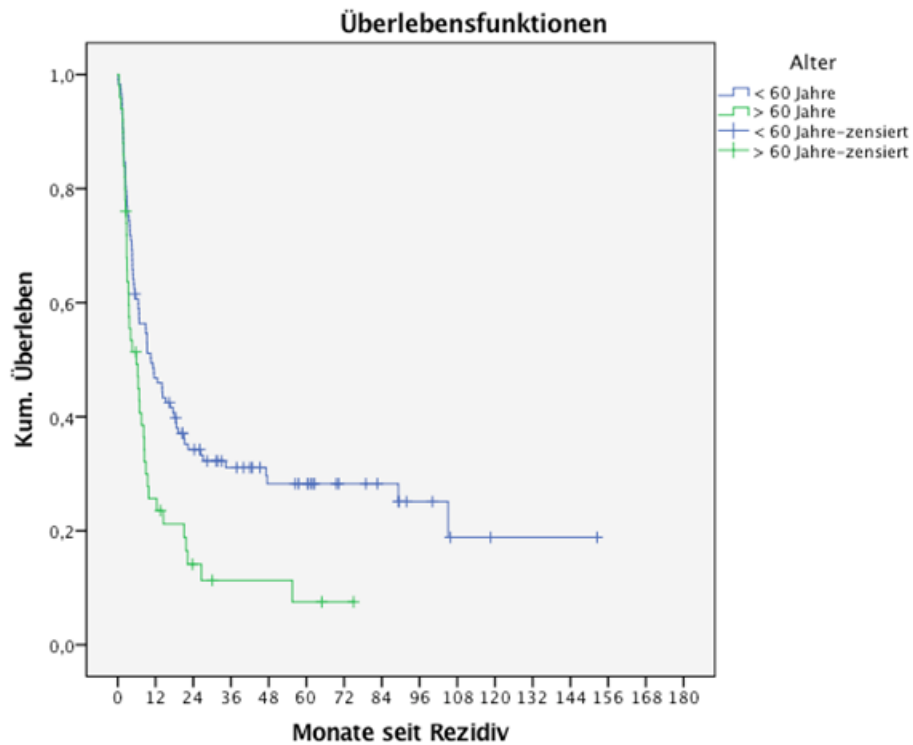


**Abb. 12: Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von der Erstdiagnose ( $p < 0,001$ )** nach Schuler et al., 2019

Unter Betrachtung des Spendertyps zeigte sich, dass bei 41 (24,6%) Patienten ein verwandter Spender für die aHSCT vorlag, bei 121 (72,5%) Patienten ein nicht verwandter Spender und bei fünf (3%) Patienten andere Stammzellquellen. Das mediane Gesamtüberleben bei den Patienten mit einem verwandten Spender lag bei 9,3 (0,2-118,6) Monaten, bei dem Vorliegen eines nicht verwandten Spenders bei 6,9 (0,4-152,5) Monaten und bei den anderen Stammzellquellen bei 17,6 (0,2-57,5) Monaten ( $p = 0,762$ ).

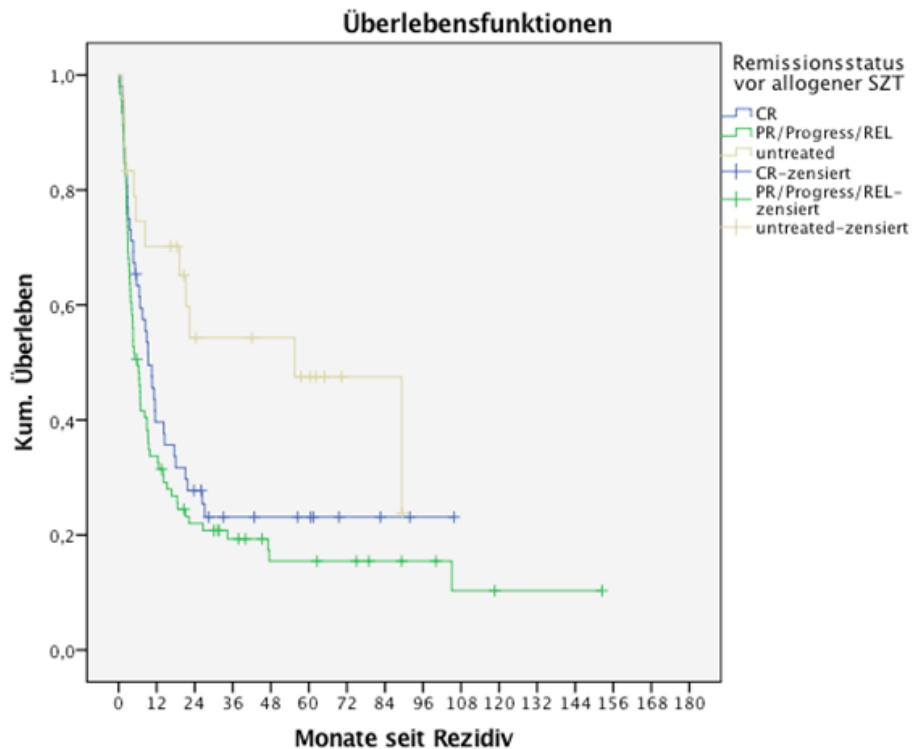


Von den Patienten, welche ein Rezidiv erlitten, waren zum Zeitpunkt der aHSCT 120 (71,9%) Patienten unter 60 Jahre alt und 47 (28,1%) über 60 Jahre alt. Das mediane Gesamtüberleben der unter 60 Jahre alten Patienten betrug 9,3 Monate (0,2-152,5 Monate), jenes der Patienten über 60 Jahre alt 6,5 Monate (0,4-75) ( $p=0,003$ ) (Abb. 13).



**Abb. 13: Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Patientenalter <60 Jahre und >60 Jahre ( $p=0,003$ ) nach Schuler et al., 2019**

Zum Zeitpunkt der aHSCT waren 52 (31,1%) der Rezidivpatienten in CR, 91 (54,5%) Patienten in PR, hatten einen Progress oder ein Rezidiv und 24 (14,4%) Patienten waren unbehandelt. Es zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben in der ersten Patientenkohorte von 9,3 (0,6-105,8) Monaten, in der zweiten von 5,9 (0,2-152,5) und in der dritten von 55,52 (1,2-89,5) Monaten ( $p=0,009$ ) (Abb. 14).

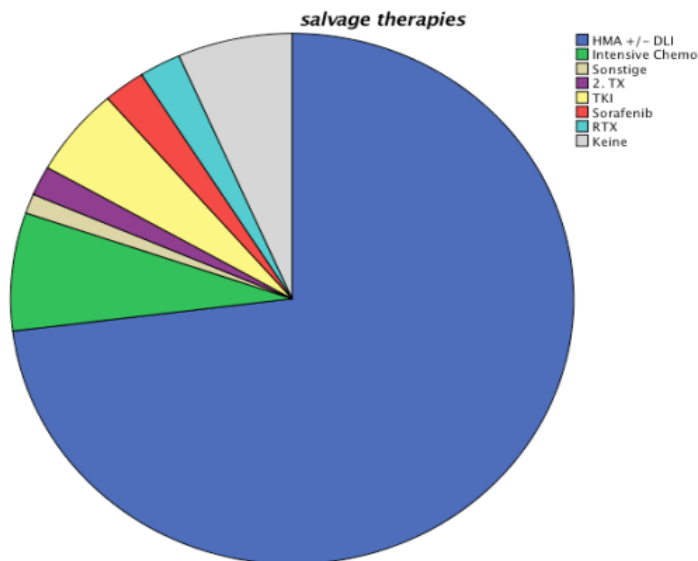


**Abb. 14: Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation ( $p=0,009$ )**

Unter Berücksichtigung des Remissionsstatus CR vs. keine CR zum Zeitpunkt der aHSCT, zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 9,3 (6,2-12,5) Monaten bei den Patienten in CR. Bei den Patienten, welche keine CR aufwiesen, lag es bei 6,8 (3,8-9,8) Monaten ( $p=0,707$ ).

#### 4.2.4.) Rezidivtherapie

Insgesamt 156 von 167 Patienten erhielten, bei dem Vorliegen des ersten Rezidivs, eine Rezidivtherapie. Es wurden elf Patienten mit einer ausschließlich supportiven Therapie behandelt. Im Folgenden wird näher auf die, in dieser Studie angewandten, Arten der ersten Rezidivtherapie und deren Anwendungsumfang eingegangen. Die untenstehende Abbildung gibt eine Übersicht über die Rezidivtherapien, welche herangezogen wurden (Abb. 15).



**Abb. 15: Übersicht der Rezidivtherapien**

Insgesamt erhielten zwölf (7,2%) Patienten eine IC als erste Rezidivtherapie. Hierbei wurde bei fünf Patienten das FLAG-Ida-Protokoll (Fludarabin, Ara-C, G-CSF und Idarubicine) angewandt, bei einem Patienten die HAI-Chemotherapie, bei einem Patienten MTC (Mitoxantron, Topotecan und Ara-C) und Gemtuzumab-Ozogamicin sowie bei einem Patienten die Kombination von Amsacrin und Ara-C. Weiterhin erhielt ein Patient Idarubicine und Ara-C, ein Patient Gemtuzumab-Ozogamicin und Idarubicin sowie ein Patient Gemtuzumab-Ozogamicin und Ara-C. Mit der Kombination aus Ara-C und Topotecan wurde ein Patient therapiert.

Insgesamt erhielten 109 (65,3%) Patienten HMA. Zu den, in dieser Studie angewandten, HMA gehören AZA sowie DAC. Nur AZA erhielten 34 (31,2%) Patienten und 75 (68,8%) Patienten in Kombination mit der Gabe von DLI. Bei fünf Patienten erfolgte, zusätzlich zu AZA, die Gabe von Lenalidomid. Die Therapie mit Lenalidomid erfolgte zusätzlich zu AZA oder zu AZA und DLI. DAC erhielten insgesamt sieben Patienten. Ein Patient erhielt dieses als erste Rezidivtherapie, die weiteren im Verlauf.

Insgesamt wurden 99 Patienten mit DLI im Rahmen der ersten Rezidivtherapie, behandelt. Eine alleinige Therapie mit DLI erhielten 13 (7,8%) Patienten.

Eine Rezidivtherapie mit TKIs, welche gezielt die BCR-ABL-Tyrosinkinase hemmen, erhielten insgesamt neun (5,4%) Patienten.

Zu den weiteren Therapieoptionen, welche nach einem Rezidiv angewandt wurden, zählt die RTX, die Gabe von Sorafenib oder Lenalidomid als Monotherapie oder in Kombination mit HMA sowie eine zweite aHSCT. Insgesamt erhielten sieben (4,2%) Patienten eine RTX. Von diesen wurde die RTX bei vier (2,4%) Patienten als Rezidivtherapie eingesetzt. Bei den Patienten, welche eine RTX als erste Rezidivtherapie erhielten, handelte es sich um ein EM. Ein Patient erhielt, zusätzlich zu der RTX, Ara-C. Die Kombination aus RTX, AZA und DLI sowie die Kombination aus RTX, Gemtuzumab und MTC erfolgte jeweils bei einem Patienten.

Im Verlauf erhielten fünf Patienten Lenalidomid und 13 Patienten Sorafenib. Letzteres wurde bei vier (2,4%) Patienten, als erste Rezidivtherapie, angewandt.

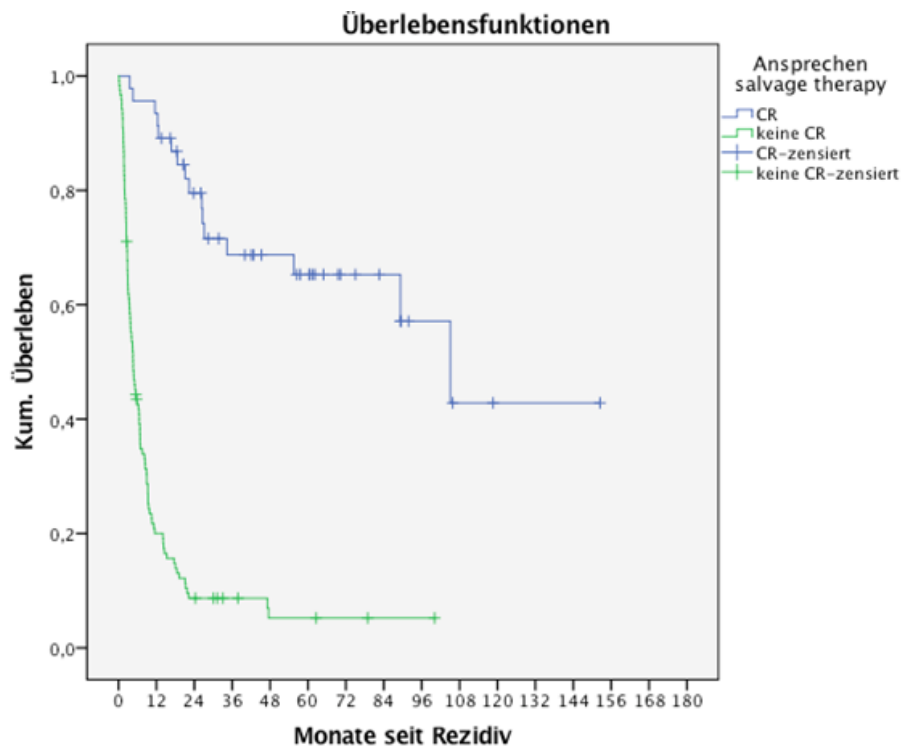
Insgesamt erhielten 24 Patienten bei dem Vorliegen des ersten Rezidivs, eine zweite aHSCT. Von diesen erhielten drei (1,8%) Patienten die zweite aHSCT, als erste Rezidivtherapie. Bei den 19 anderen Patienten wurde die zweite aHSCT im Verlauf der Rezidivtherapie durchgeführt.

Nach Erhaltener Rezidivtherapie erreichten 46 (29,5%) Patienten eine CR. Bei drei Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Behandlung befanden, konnte keine Aussage über das Erreichen einer CR gemacht werden. Die im Folgenden aufgelistete Tabelle gibt eine Übersicht über die jeweiligen Formen der Rezidivtherapien und dem Erreichen einer CR (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Komplette Remission nach Rezidivtherapie**

| Rezidivtherapie      | CR erreicht<br>n (%) |
|----------------------|----------------------|
| HMA                  | 33 (71,7%)           |
| HMA + DLI            | 29                   |
| HMA + Sorafenib      | 1                    |
| HMA + DLI + Lena     | 1                    |
| HMA + DLI+ Sorafenib | 1                    |
| HMA + Ara-C          | 1                    |
| DLI                  | 5 (10,9%)            |
| DLI                  | 4                    |
| DLI + Imatinib       | 1                    |
| Zweite aHSCT         | 3 (6,5%)             |
| TKI                  | 4 (8,7%)             |
| Lenalidomid          | 1 (2,2%)             |

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, welche eine CR erreichten, lag bei 105,1 (73,5-136,6) Monaten und jenes der der Patienten, welche keine CR erreichten, bei 4,6 (3,3-6,0) Monaten ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 16).



**Abb. 16: Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Ansprechen auf die Rezidivtherapie ( $p < 0,001$ ) nach Schuler et al., 2019**

Insgesamt 30 Rezidivpatienten erhielten eine zweite aHSCT. Der Median der Zeitspanne zwischen dem Rezidivaufreten und dem Erhalt einer zweiten aHSCT betrug 6,9 (0,6-98,7) Monate. Von Interesse waren hierbei die Konditionierung, der Spendertyp (Spendertyp erste aHSCT vs. Spendertyp zweite aHSCT), der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der zweiten aHSCT sowie das Therapieansprechen. Von den 30 Patienten, welche eine zweite aHSCT erhielten, wurde diese bei 24 (80%) Patienten in Folge ihres ersten Rezidivs und bei sechs (20%) Patienten im Verlauf weiterer Rezidive durchgeführt. Bei drei (10%) Patienten stellte sie die erste Rezidivtherapie dar. Die im Folgenden aufgeführte Tabelle gibt eine Übersicht über die jeweilige erste Rezidivtherapie, welche vor einer zweiten aHSCT gegeben worden war (Tabelle 12).

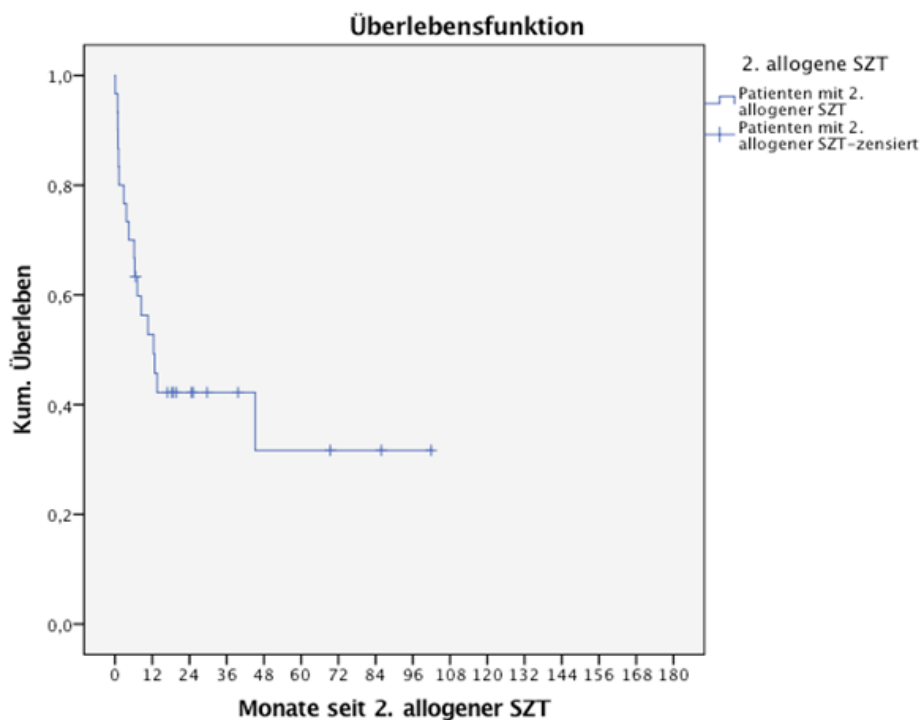
**Tabelle 12: Rezidivtherapie vor zweiter allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation**

| Rezidivtherapie | Patienten n (%) |
|-----------------|-----------------|
| HMA             | 20 (74,1%)      |
| DLI             | 1 (3,7%)        |
| IC              | 4 (14,8%)       |
| TKI             | 1 (3,7%)        |
| Lenalidomid     | 1 (3,7%)        |

Insgesamt hatten 29 (96,7%) der Patienten zum Zeitpunkt der zweiten aHSCT keine CR und ein (3,3%) Patient eine CR. Nach erhaltener aHSCT erreichten 23 (76,7%) Patienten eine CR, ein (3,3%) Patient wies eine PR auf und fünf (16,7%) Patienten verstarben aufgrund von TRM. Bei den drei Patienten, welche die zweite aHSCT als erste Rezidivtherapie erhielten, lag bei keinem eine CR zum Zeitpunkt der zweiten aHSCT vor. Jedoch hatten alle drei, nach dieser, eine CR.

Bei fünf (16,7%) Patienten lag ein verwandter Spender vor, bei 23 (76,7%) ein fremder und bei zwei (6,7%) ein haploidenter Spender. Bei sieben (23,3%) Patienten wurde der gleiche Spender bei der ersten und zweiten aHSCT herangezogen.

Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der zweiten aHSCT betrug 12,5 (0,1-101,9) Monate. Insgesamt verstarben 18 (60%) Patienten nach erhaltener zweiter aHSCT und zwölf (40%) Patienten waren am Leben. Die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 23% und 10% (Abb. 17).



**Abb. 17: Gesamtüberleben nach zweiter allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation**

#### 4.3.) Extramedulläre Rezidive nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation

##### 4.3.1.) Gesamtaufreten

Das Auftreten eines EM nach erhaltener aHSCT zeigte sich bei 30 (6,7%) Patienten der Gesamtkohorte. Bei 14 (46,7%) Patienten lag ein EM als erstes Rezidiv nach aHSCT vor und bei 16 (53,3%) im Verlauf weiterer Rezidive. Die Patienten wiesen folgende ED auf: AML/sAML (20 Patienten, 66,7%), MDS (drei Patienten, 10%), MPN (vier Patienten, 13,3%) und sAML (drei Patienten, 10%). Das mediane Alter, zum Zeitpunkt der ED, lag bei 49,3 (16-65) Jahren und zum Zeitpunkt der aHSCT bei 49,8 (19-65) Jahren. Insgesamt 15 (50%) Patienten waren männlich und 15 (50%) Patienten weiblich.

Im Folgenden beziehen sich die Daten auf die Gesamtheit der Patienten, welche ein EM nach aHSCT, bei einer zuvor diagnostizierten myeloischen Neoplasie, aufwiesen. Bei sieben Patienten dieser Kohorte, lag eine extramedulläre Manifestation auch schon vor der aHSCT vor.

Zum Zeitpunkt der aHSCT, lag bei zwölf (40%) Patienten eine CR und bei 14 (46,7%) Patienten eine PR vor. Weiterhin waren vier (13,3%) Patienten unbehandelt. Ein Median von 13,0 (1,7-90,5) Monaten lag zwischen dem Zeitpunkt der aHSCT und dem Auftreten eines EM.

##### 4.3.2.) Lokalisation

Bezüglich der Lokalisation der EM zeigte sich bei sechs Patienten eine Beteiligung der Haut. Hierbei lag bei zwei Patienten zusätzlich eine muskuläre und bei einem Patienten zusätzlich eine lymphatische Manifestation vor. Bei zwei Patienten konnte das EM ossär und im Gewebe nachgewiesen werden und bei einem Patienten ossär, im Gewebe und lymphatisch. Insgesamt acht Patienten zeigten eine ZNS- und fünf Patienten eine muskuläre Manifestation. Es zeigte sich ein isoliertes EM bei vier Patienten, als ZNS-Manifestation. Bei einem Patienten konnte das EM lymphatisch und in der Magenmukosa nachgewiesen werden. Drei Patienten, welche eine Beteiligung der Pleura, des Testis oder des Perikards nachwiesen, wurden in die Einteilung „sonstige“ erfasst.

##### 4.3.3.) Therapie und Therapieansprechen

Als Rezidivtherapien wurden folgende Therapiemöglichkeiten herangezogen: RTX, Chemotherapie (systemisch vs. intrathekal) sowie eine operative Entfernung (Orchiektomie) und/oder eine aHSCT.

Insgesamt erhielten 15 (50%) Patienten eine RTX. Hierbei wurde die RTX bei fünf Patienten als alleinige Therapie angewandt, bei acht Patienten in der Kombination mit

einer Chemotherapie, bei einem Patienten in der Kombination mit der Gabe von DLI und bei einem weiteren Patienten zusätzlich zu einer intrathekalen Chemotherapie.

Eine systemische Therapie wurde bei 14 (46,7%) Patienten angewandt. Bei vier Patienten wurden HMA eingesetzt. Hierbei erhielten zwei Patienten zusätzlich eine IC im weiteren Verlauf. Eine zweite aHSCT wurde bei acht (26,7%) Patienten durchgeführt. Insgesamt erhielten 13 (43,3%) Patienten eine IC, davon vier die Kombination aus Idarubicin, Ara-C und Etoposid. Hierbei lag bei zwei Patienten eine Meningeosis leucaemica vor, bei einem Patienten eine muskuläre und bei einem Patienten eine ossäre Manifestation. Von den Patienten mit einer Weichteilmanifestation erhielt ein Patient Imatinib und ein Patient Valproinsäure. Die alleinige Gabe von Ara-C erhielt ein Patient mit muskulärer und kutaner Manifestation. Die Kombination aus DAC und Ara-C wurde bei einem Patienten mit einer Weichteilmanifestation angewandt. Ein Patient, mit Meningeosis leucaemica, erhielt die Gabe von Fludarabin, Ara-C und Idarubicin. Zwei Patienten wurden mit dem FLAG-Ida Protokoll behandelt. Hierbei lag bei einem Patienten eine ossäre und bei einem Patienten eine lymphatische Manifestation vor.

Zu den weiteren Substanzen, welche im Rahmen Rezidivtherapie angewandt wurden zählten folgende Substanzen: Topotecan, Thiothepa, AZA, Hydroxycarbamid, MTC, Sorafenib und Gemcitabine. Die Gabe einer intrathekalen Chemotherapie mit Ara-C erfolgte bei vier (15,4%) Patienten mit Meningeosis leucaemica. Ein Patient mit einer Meningeosis leucaemica erhielt die intrathekale Gabe von Ara-C, MTX und Dexamethason.

Insgesamt fünf (19,2%) Patienten wurden mit ausschließlich supportiver Therapie behandelt. Das Vorliegen eines EM im Bereich des Testis wurde mit einer Orchiektomie behandelt (Tabelle 13).

**Tabelle 13: Therapie der extramedullären Rezidive**

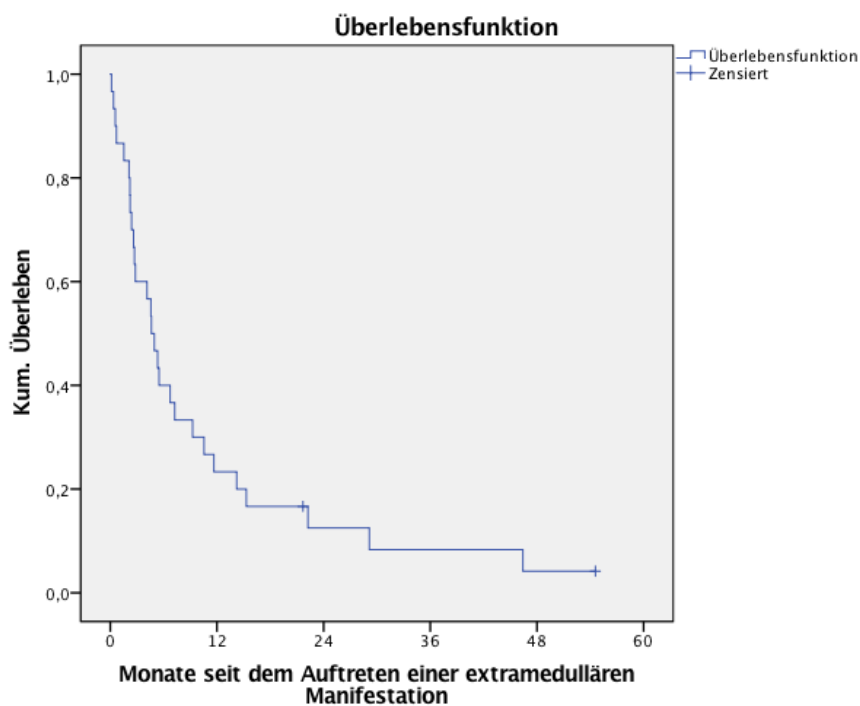
|                              | Häufigkeit (n) | Prozent (%) |
|------------------------------|----------------|-------------|
| <b>RTX</b>                   | 15             | 50          |
| -nur RTX                     | 5              |             |
| - plus IC                    | 8              |             |
| -plus DLI                    | 1              |             |
| -plus intrathekale Therapie  | 1              |             |
| <b>systemische Therapie</b>  | 14             | 46,7        |
| -HMA                         | 4              |             |
| -IC                          | 13             |             |
| -zweite aHSCT                | 8              |             |
| <b>operativ</b>              | 1              | 3,3         |
| <b>supportive Therapie</b>   | 5              | 16,7        |
| <b>intrathekale Therapie</b> | 5              | 16,7        |



Insgesamt verstarben neun (30%) Patienten bevor eine erneute Erhebung des Remissionsstatus durchgeführt werden konnte. Eine CR konnte bei zehn (33,3%) Patienten nachgewiesen werden. Von diesen Patienten wurden fünf mit IC und einer zweiten aHSCT behandelt, ein Patient mit Sorafenib, ein Patient mit RTX, ein Patient operativ und ein Patient erhielt eine intrathekale Chemotherapie. Eine PR erreichten drei (10%) Patienten. Eine Größenregredienz durch die erhaltene RTX zeigte sich bei drei (10%) Patienten, jedoch konnte eine Progression des EM an anderen Lokalisationen nachgewiesen werden.

#### 4.3.4.) Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv

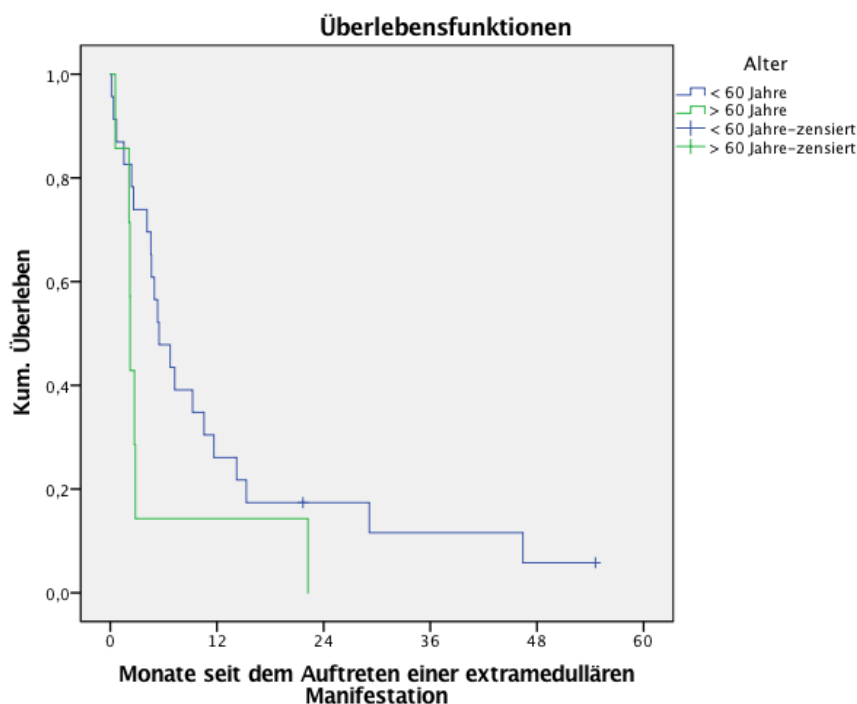
Insgesamt waren 28 (93,3%) Patienten zum Zeitpunkt der Beendigung der Datenerhebung, im April 2015, verstorben. Es zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 4,6 (3-6,2) Monaten nach dem Auftreten eines EM. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betragen 23% und 13% (Abb. 18).



**Abb. 18: Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv**

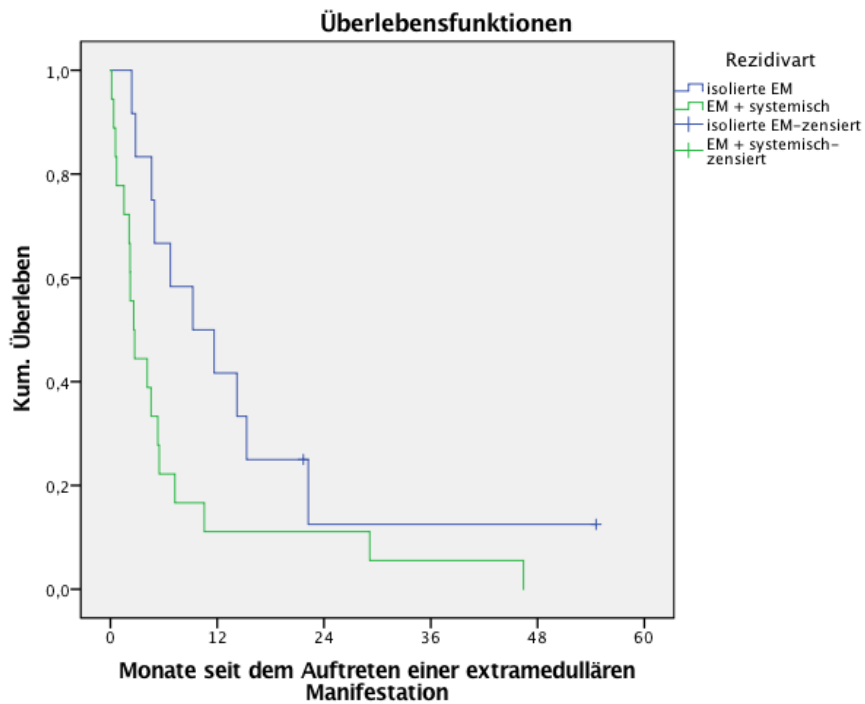
Im Folgenden wird das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der aHSCT analysiert. Es konnte bei zwölf (40%) Patienten der Remissionsstatus CR nachgewiesen werden, bei 14 (46,7) Patienten eine PR, ein Progress oder ein Rezidiv und vier (13,3%) Patienten waren unbehandelt. Das mediane Gesamtüberleben, ab dem Zeitpunkt des Auftretens eines EM, betrug bei den Patienten mit CR 2,7 (0-6,1) Monate und bei den Patienten mit einer PR, einem Progress oder einem Rezidiv 5,32 (0,4-10,3) Monate. Die Patienten, welche unbehandelt waren zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 4,14 (1,7-7,6) Monaten ( $p=0,714$ ).

Ferner wurde der Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der aHSCT auf das Gesamtüberleben nach einem EM analysiert. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der aHSCT lag bei 49,9 (19-65) Jahren. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, welche ein EM nach erhaltener aHSCT erlitten, wird im Folgenden hinsichtlich des Alters unter und über 60 Jahre betrachtet. Hierbei waren 23 Patienten unter 60 Jahre und sieben Patienten über 60 Jahre alt. Insgesamt verstarben 21 (70%) der unter 60-jährigen Patienten und alle über 60-jährigen. Das mediane Gesamtüberleben der jüngeren Kohorte lag bei 5,5 (2,7-8,3) Monaten und jenes der älteren Kohorte bei 2,2 (2,2-2,3) Monaten ( $p=0,07$ ) (Abb. 19).



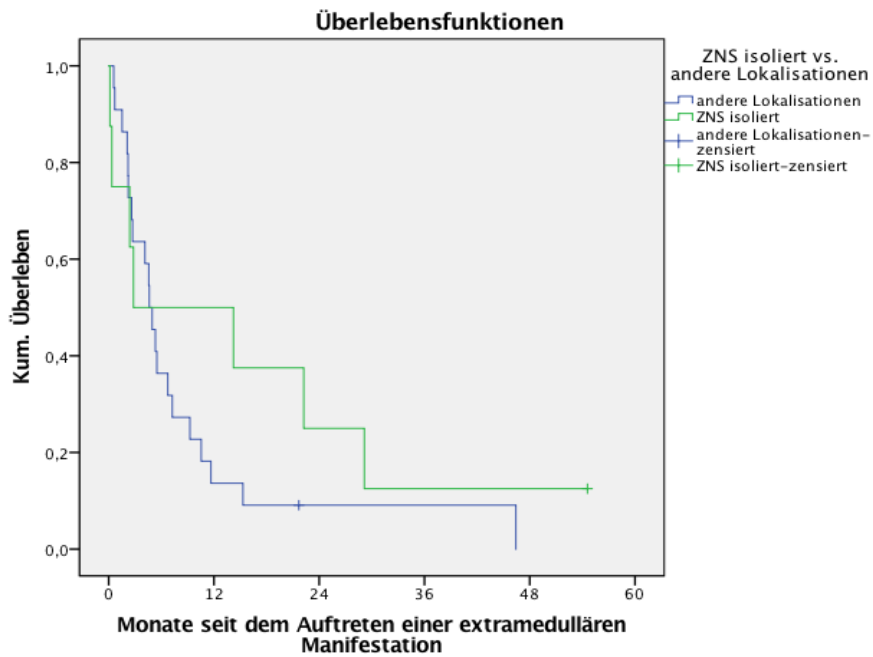
**Abb. 19: Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv in Abhängigkeit von dem Patientenalter zum Zeitpunkt der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation ( $p=0,07$ )**

Unter Betrachtung des Manifestationsortes zeigte sich, dass bei zwölf (40%) Patienten ein isoliertes EM vorlag und bei 18 (60%) Patienten ein EM in Kombination mit einem HR. Es zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben der Patienten mit isolierter Manifestation von 9,3 (1-17,6) Monaten und jenes der Patienten mit EM und systemischen Rezidiv lag bei 2,6 (1,6-3,7) Monaten ( $p=0,031$ ) (Abb. 20).



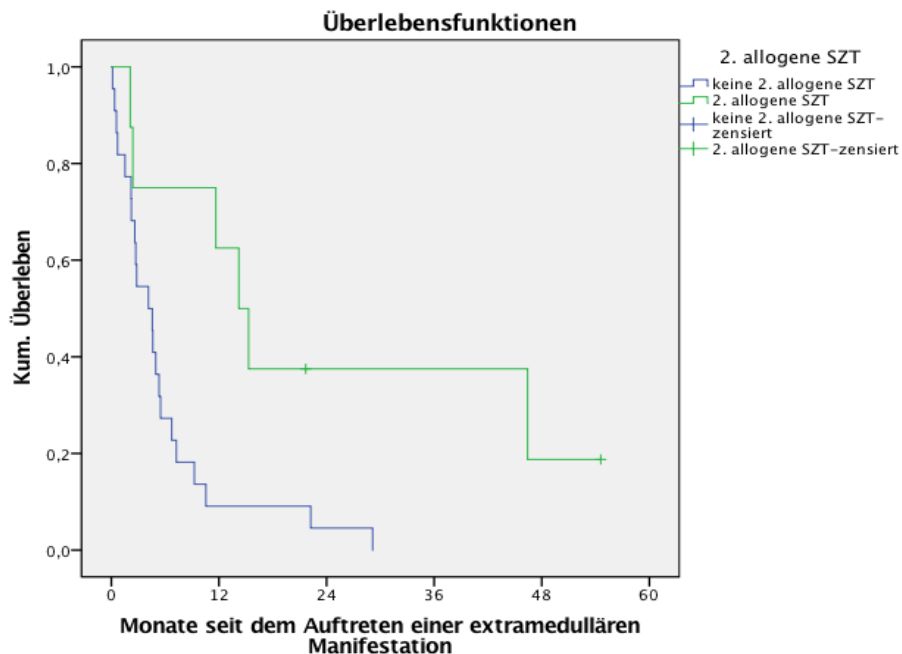
**Abb. 20: Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv in Abhängigkeit von dem Manifestationsort (isoliert vs. extramedullär und systemisch) ( $p=0,031$ )**

Es zeigte sich bei acht (26,7%) Patienten eine isolierte ZNS-Manifestation. Diese Patienten wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 2,8 (0-19,2) Monaten auf. Im Vergleich dazu lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit einem EM außerhalb des ZNS bei 4,6 (3,3-6) Monaten ( $p=0,287$ ) (Abb. 21).



**Abb. 21: Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv in Abhängigkeit von dem Manifestationsort (isoliert ZNS vs. extramedullär und/oder systemisch) ( $p=0,287$ )**

Es erhielten acht (26,7%) Patienten mit EM eine zweite aHSCT. Ein medianes Gesamtüberleben von 14,2 (9,2-19,3) vs. 4,1 (2-6,3) Monaten konnte bei den Patienten mit und ohne zweite aHSCT nachgewiesen werden ( $p=0,008$ ) (Abb. 22).



**Abb. 22: Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv in Abhängigkeit von der Durchführung einer zweiten allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation ( $p=0,008$ )**

#### 4.3.5.) Extramedulläres Rezidiv als erstes Rezidiv nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation

Von 167 Patienten, welche nach der ersten aHSCT ein Rezidiv erlitten, lag bei 14 (46,7%) Patienten ein EM vor. Hierbei handelte es sich um sieben isolierte EM und um sieben EM in Kombination mit einem HR. Bei den isolierten EM, zeigte sich eine Manifestation als Meningeosis leucaemica bei drei Patienten, bei einem Patienten in der Haut, bei einem Patienten ossär, bei einem Patienten muskulär und bei einem Patienten in einer serösen Höhle. Unter den Patienten, welche ein EM, bei zusätzlich vorliegendem HR aufwiesen, zeigte sich bei einem Patienten eine Meningeosis leucaemica, bei einem Patienten eine Beteiligung des Testis, bei einem Patienten eine Beteiligung des Gewebes, bei einem Patienten eine muskuläre Manifestation, bei einem weiteren Patienten, zusätzlich zur muskulären Manifestation eine kutane Beteiligung und bei zwei Patienten eine ossäre sowie eine Beteiligung des Gewebes. Im Rahmen weiterer Rezidive zeigte sich ein EM bei 16 (62%) Patienten.

#### 4.3.5.1.) Therapie und –ansprechen

Die Patienten mit isolierten EM erhielten als erste Rezidivtherapie eine RTX (fünf Patienten, davon einer zusätzlich IC und einer zusätzlich HMA), eine intrathekale Chemotherapie (ein Patient) oder ausschließlich supportive Therapie (ein Patient). Zwei Patienten erreichten eine CR, ein Patient eine lokale CR, jedoch nicht systemisch und drei Patienten eine PR. Bei einem Patienten kam es im Verlauf zu einem Progress mit hämatologischer Beteiligung und ein Patient verstarb ohne vorherige Erhebung des Remissionsstatus.

Die Patienten mit einem EM in Kombination mit einem HR erhielten als erste Rezidivtherapie eine RTX (drei Patienten, davon ein Patient als alleinige Therapie, ein Patient zusätzlich zu DLI und ein Patient zusätzlich zu IC und einer zweite aHSCT), IC (zwei Patienten), HMA (ein Patient) oder eine operative Entfernung (ein Patient). Drei dieser Patienten erreichten eine CR, zwei Patienten verstarben ohne Erhebung des Remissionsstatus, ein Patient erreichte eine lokale CR, jedoch keine systemische und bei einem Patienten kam es zu einer PR des KM, jedoch verstarb der Patient ohne erneute Reevaluation des EM-Befundes.

## 5.) Diskussion

Diese retrospektive Studie befasste sich mit 446 Patienten, die aufgrund einer myeloischen Neoplasie, zwischen 2002 und 2015 eine aHSCT erhielten. Das Ziel der Studie war die Identifikation von Einflussfaktoren, welche nach dem Auftreten eines Rezidivs nach aHSCT, prognostisch relevant für das Gesamtüberleben sind. Diesbezüglich waren in der univariaten Analyse das Patientenalter, der Rezidivzeitpunkt, die Rezidivart, der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der aHSCT sowie die Rezidivtherapie und deren Ansprechen statistisch signifikant. Weiterhin erfolgte eine genaue Betrachtung von Patienten, welche ein EM erlitten.

### 5.1.) Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation

Das mediane Gesamtüberleben der 446 Patienten nach aHSCT betrug 47,24 Monate, die 2-Jahres-Überlebensrate 56% und die 5-Jahres-Überlebensrate 47,9%. In unserer Studie waren insgesamt 184 (41,3%) Patienten zum Zeitpunkt der aHSCT jünger als 50 Jahre. Das Gesamtüberleben der Patienten unter 50 Jahre lag bei 101,7 Monaten und jenes der Patienten über 50 Jahre bei 24,6 Monaten ( $p=0,001$ ). Wurde der Grenzwert auf ein Alter von 60 Jahre gesetzt, so zeigte sich interessanterweise kein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben (<60 Jahre vs. >60 Jahre, 65,3 und 24,4 Monate ( $p=0,023$ )) (Schuler et al., 2019). Auch Hamilton et al., (2014) konnten keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben sowie der Lebensqualität zwischen Patienten, welche zum Zeitpunkt der aHSCT über 60 Jahre und unter 60 Jahre alt waren, aufzeigen. Im Vergleich dazu lag bei Michelis et al., (2014) die 3-Jahres-Überlebensrate bei AML-Patienten unter 60 Jahre in erster CR, zum Zeitpunkt der aHSCT, bei 48% und in zweiter CR bei 43%. Im Unterschied zu den Patienten über 60 Jahre lag diese, bei jenen in erster CR bei 39% und in zweiter CR bei 16% ( $p=0,003$ ). Das niedrigere Langzeitüberleben in der älteren Kohorte begründeten die Autoren mit einer erhöhten NRM. So zeigten ältere Patienten vermehrte Komplikationen durch Infektionen sowie Nebenwirkungen der Chemotherapien. In unserer Gesamtkohorte betrug die NRM-Rate 46,8%. Als Todesursachen konnten u.a. akutes Nierenversagen, akutes Lungenversagen (ARDS), Lungenembolien, Blutungen und Infektionen festgestellt werden. Bei den Patienten über 50 Jahre zeigte sich im Vergleich zu jenen unter 50 Jahre keine erhöhte NRM (49,7% vs. 41,7%, Chi-Quadrat =0,24).

Weiterhin wurde der Einfluss der ED auf das Gesamtüberleben untersucht (ED AML, MDS, MPN und sAML, 47,6 vs. 99,6 vs. 21,7 vs. 23,2 Monate, ( $p=0,315$ )).

Die MPN-Kohorte, welche die CML-Patienten einschließt, stellt mit 11,9% einen kleinen Anteil an der Gesamtkohorte dar und zeigt gegenüber den anderen Kohorten ein kürzeres medianes Gesamtüberleben (Schuler et al., 2019).

Von den 32 Patienten, welche eine CML aufwiesen, waren zum Zeitpunkt der aHSCT 50% der Patienten in der CP, 34,4% in der AP und 15,6% wiesen eine BC auf. Unter Betrachtung aller CML-Patienten, unabhängig von der jeweiligen Krankheitsphase, zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben nach aHSCT von 12,4 Monaten. Die 1-, 2-, und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 53,1%, 37,5% und 28,1%. Weiterhin zeigte sich eine Rezidivrate von 37,5% der CML-Patienten nach aHSCT. Saussele et al., (2010) konnten, unter der Betrachtung von ausschließlich CML-Patienten mit einem medianen Alter von 37-38 Jahren, 3-Jahres-Überlebensraten nach aHSCT von 91% und 59%, in CP und AP, darlegen. Weiterhin wurden 66,7% der Patienten in der ersten CP transplantiert. Das unterschiedliche Gesamtüberleben lässt sich am ehesten darauf zurückführen, dass in unserer Studie lediglich 25% der Patienten in der ersten CP transplantiert wurden.

In unserer Studie lagen die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten der MDS-Patienten bei 73,5%, 62,8% und 55,9%. Warlick et al., (2009) zeigten bei MDS-Patienten, welche eine aHSCT erhielten und deren medianes Alter 50 Jahre betrug, lediglich 1- und 5-Jahres-Überlebensraten von 48% und 31% auf. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz unserer Überlebensrate und jener der genannten Autoren, könnte die Risikostratifizierung ihrer MDS-Patienten sein. So wurden 45% in das IPSS-Risiko ungünstig und 9% in sehr ungünstig eingestuft. Weiterhin betrug ihre Rezidivrate 23,8%, mit einem medianen Rezidivaufreten von 100 Tagen nach aHSCT. Wir fanden bei 18,7% der Patienten mit der ED MDS ein Rezidiv nach aHSCT mit einem medianen Rezidivzeitpunkt von 15,6 Monaten (Schuler et al., 2019). Eine weitere Erklärung ist unsere hohe CR-Rate nach erster Rezidivtherapie von 71,1% durch die neuartige Therapie mit HMA und DLI.

Das mediane Gesamtüberleben der AML-Patienten wurde, abhängig von der ELN-Risikostratifizierung, analysiert. Es wurden 9,4% der Patienten in die niedrige, 65,4% in die intermediäre und 25,2% in die Hochrisiko-Gruppe eingeteilt. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit einem niedrigen, intermediären und hohem Risiko, lag bei 85,2 vs. 53,6 vs. 16 Monaten ( $p=0,055$ ) (Schuler et al., 2019). Die 2-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten betrug mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko 70,4%, 58,3% und 41,7%. Middeke et al., (2012) zeigten 2-Jahres-Überlebensraten, nach aHSCT, von 71% vs. 42% ( $p<0,001$ ) bei AML-Patienten mit intermediärem und hohem Risiko auf. Eine mögliche Erklärung für die höhere 2-Jahres-Überlebensrate der intermediären Gruppe, verglichen mit unserer, ist die niedrigere 4-Jahres-Rezidivrate von 25%. Weiterhin kamen sie zu dem Schluss, dass in beiden Risikogruppen der Hauptgrund für ein Therapieversagen, das Auftreten eines Rezidivs nach aHSCT ist. Ein Grund für das erhöhte Rezidivaufreten könnte das Vorliegen von ausschließlich AML-Patienten mit einem intermediären und hohem Risiko sein.



Nach der Durchführung einer aHSCT liegt die Rezidivrate, unter Berücksichtigung der ELN-Risikostratifizierung, günstig, intermediär und ungünstig bei 15-20% vs. 20-25% vs. 40-50% (Estey, 2016). Dies bestätigt die Annahme, dass Rezidive bei Patienten mit dem ungünstigen ELN-Status häufiger auftreten und begründet die Durchführung einer aHSCT als initiale Konsolidierungstherapie bei Patienten zwischen 18 und 60-65 Jahre. Im Gegensatz dazu werden Patienten, welche als günstig oder intermediär eingestuft werden, erst im Rahmen eines Rezidivs oder bei Induktionsversagen transplantiert (Döhner et al., 2017).

Weiterhin wurde der Einfluss des Spendertypen untersucht. Es konnte ein medianes Gesamtüberleben von 77 vs. 30,2 Monaten, bei dem Vorliegen eines MSD und MUD aufgezeigt werden ( $p=0,08$ ). Bei dem Vorliegen eines HLA-differenten Fremdspenders (MMUD) lag es lediglich bei 17,2 Monaten (Schuler et al., 2019). Solomon et al., (2016) sahen die verlängerte Wartezeit bei der Suche nach einem MUD und der dadurch erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Rezidivauftritts oder Verschlechterung des physischen Zustands als Risikofaktor. Wir können diese Aussage nicht bestätigen, da in unserer Studie, die mediane Zeit zwischen ED und aHSCT bei den AML-Patienten, welche in erster CR transplantiert wurden, bei dem Vorliegen eines MSD oder MUD, 4,5 vs. 4,4 Monate betrug. Einen weiteren Grund für das kürzere Gesamtüberleben bei dem Vorliegen eines MUD sehen Solomon et al., (2016) in dem erhöhten Auftreten von einem aGvHD Stadium III-IV (19% vs. 4%, MUD und MSD). Die erhöhte Auftretswahrscheinlichkeit einer GvHD im Vergleich zu Patienten mit einem MSD, wird auch von Gatza and Choi, (2015) als Ursache eines niedrigeren Gesamtüberlebens gesehen. Ein weiterer Grund könnte das erhöhte Vorliegen einer NRM, nach der Transplantation mit einem MUD, sein ( $p=0,04$ ) (Michelis et al., 2014).

Piemontese et al., (2017) sahen, bei Patienten mit akuter Leukämie, keinen signifikanten Unterschied in der Auswahl eines MUD oder MMUD (3-Jahres-Gesamtüberleben nach aHSCT 56% vs. 48%). Solomon et al., (2016) zeigten, dass sich die Auswahl des Spendertypen (MSD, MUD und MMUD) bei ALL- und AML-Patienten nicht auf das Gesamtüberleben nach einer aHSCT auswirkte und daher keinen Einfluss auf die Entscheidung zu einer aHSCT spielen sollte.

In unserer Studie erhielten 61% der Patienten eine MAC und 39% der Patienten eine RIC (Schuler et al., 2019). Bezüglich des Konditionierungsregimes sahen wir keinen Unterschied im Gesamtüberleben der Patientenkohorte (medianes Gesamtüberleben 57 vs. 35,6 Monate, MAC und RIC ( $p=0,423$ )). Bei älteren Patienten mit Komorbiditäten wird vorzugsweise eine RIC vor aHSCT durchgeführt (Sengsayadeth et al., 2015).

Jedoch zeigten Martino et al., (2013) ein erhöhtes Auftreten von Rezidiven bei MDS-Patienten, in einem Zeitraum bis zu sieben Jahren nach aHSCT mit einem MSD (23% vs.

39%, MAC und RIC), auf. Auch Savani et al., (2016) sahen in der univariaten Analyse keinen signifikanten Unterschied in den 2-Jahres-Überlebensraten zwischen den Konditionierungsregimen (45% vs. 45%, MAC (n=1041) und RIC (n=883)). Dies konnte auch in der multivariaten Analyse, bei den Patienten unter 50 Jahre, festgestellt werden. Bei den Patienten über 50 Jahre, sahen sie einen Vorteil in der Konditionierungstherapie mit RIC. In unserer Studie konnte kein Vorteil von RIC, bei Patienten über 50 Jahre, festgestellt werden (medianes Gesamtüberleben 17,2 vs. 29,1, MAC und RIC (p=0,474)). Auch Kröger et al., (2017) konnten bei MDS- und sAML-Patienten 2-Jahres-Überlebensraten von 58% vs. 63% sowie eine Inzidenz von Rezidiven, zwei Jahre nach aHSCT, von 17% vs. 15% nach der Therapie mit RIC und MAC, nachweisen. Das mediane Alter der RIC- und MAC-Kohorte betrug 51 und 50 Jahre. Baron et al., (2016) zeigten auch ähnliche Überlebensraten beider Konditionierungsregime, bei AML-Patienten mit Nabelschnurblut-Transplantationen, auf sowie eine geringere NRM 19% vs. 36% (p<0,001), jedoch ein erhöhtes Auftreten von Rezidiven (41% vs. 23%, RIC und MAC p<0,001).

Bei AML-Patienten, welche in erster Remission transplantiert wurden und MDS-Patienten, konnte kein Zusammenhang, zwischen dem Alter der Patienten und der Auftretswahrscheinlichkeit von NRM, aufgezeigt werden. Die 2-Jahres-NRM betrug bei AML-Patienten, welche 40-54 Jahre alt waren, 25% und bei Patienten über 65 Jahre 34%. Für MDS-Patienten zeigten sie eine 2-Jahres-NRM der jüngeren Kohorte von 33% und der älteren Kohorte von 39% (McClune et al., 2010). Bornhäuser et al., (2012) postulierten die Durchführung einer RIC bei AML-Patienten unter 60 Jahre, die in erster Remission transplantiert werden, da diese keine erhöhte Inzidenz von NRM sowie eine geringere Toxizität aufweist. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen sowie denen aus den oben genannten Studien, zeigten Warlick et al., (2015) einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben nach MAC (6 Jahres-Überlebensraten 57% vs. 23%, MAC und RIC), bei Patienten zwischen 18-39 Jahren. In der Kohorte 40-56 Jahre führte die Therapie mit RIC, zu einem signifikanten Vorteil der 6-Jahres-Überlebensrate (47% vs. 39%, RIC und MAC). Eine mögliche Erklärung ist das Vorliegen und die Betrachtung einer deutlich jüngeren Patientenkohorte, welche neben einer besseren physischen Verfassung und weniger Komorbiditäten, die intensive Therapie mit MAC besser toleriert. Weiterhin zeigten sie, dass die Konditionierungsintensität, die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit beeinflusst (RIC 38-39% in allen Alterskohorten vs. MAC 18% vs. 25% in der Kohorte 18-39 und 40-56 Jahre, p<0,01). Aufgrund der genannten Erkenntnisse, sollte die Therapie mit MAC bei Patienten, welche für diese geeignet sind, durchgeführt werden.

## 5.2.) Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Rezidivpatienten nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation

### Rezidivzeitpunkt

Insgesamt 120 (72%) Patienten erlitten ein Rezidiv im ersten Jahr, 27 (16%) Patienten im zweiten Jahr, zwölf (7%) Patienten im dritten Jahr und acht (5%) Patienten nach einem Zeitraum von über drei Jahren nach aHSCT. Der mediane Rezidivzeitpunkt nach aHSCT betrug 4,6 Monate und die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 41%, 25% und 12%. Rezidive einer AML traten signifikant früher auf, als jene eines MDS (Schuler et al., 2019).

Schroeder et al., (2015), welche MDS-, AML- und MPN-Patienten untersuchten, zeigten einen ähnlichen medianen Rezidivzeitpunkt von 185 Tagen. Bejanyan et al., (2015) konnten einen späteren medianen Rezidivzeitpunkt von sieben Monaten, bei AML-Patienten, nachweisen. Barrett und Battiwalla, (2010) zeigten bei AML- und MDS-Patienten einen medianen Rezidivzeitpunkt von sechs Monaten auf, ähnlich zu jenem der Studie von Pollyea et al., (2007), der bei vier Monaten lag. Diese genannten Studien sowie unsere Studie bestätigen die Annahme, dass die meisten Rezidive nach aHSCT im ersten Jahr nach dieser auftreten.

Das mediane Langzeitüberleben unterschied sich bei Früh- und Spätrezidiv (<1 Jahr vs. >1 Jahr nach aHSCT) mit 4,7 Monaten vs. 89,3 Monaten ( $p < 0,001$ ) (Schuler et al., 2019). Durch Craddock et al., (2016b) konnte ein medianer Rezidivzeitpunkt von acht Monaten sowie der Einfluss auf das Langzeitüberleben durch den Rezidivzeitpunkt (6-12 Monate vs. <6 Monate und >12 Monate nach aHSCT), bei AML- und MDS-Patienten, welche eine Rezidivtherapie mit AZA erhielten, nachgewiesen werden. Patienten, welche jenseits des ersten Jahres ein Rezidiv erlitten, hatten eine 2-Jahres-Überlebensrate von 37,2% und eine bessere Prognose, als Patienten, bei welchen ein Rezidiv innerhalb von 6-12 Monaten oder innerhalb der ersten sechs Monate vorlag (15% vs. 3,1%). Auch Ruutu et al., (2015) bestätigten diese Annahme. Bejanyan et al. (2015) zeigten 3-Jahres-Überlebensraten von 4% vs. 12% vs. 38%, bei den Rezidivzeitpunkten sechs Monate, sechs Monate bis zwei Jahre und größer als drei Jahre nach aHSCT.

Möglicher Erklärungsansatz für ein längeres Gesamtüberleben nach einem späten Rezidivaufreten ist, die Möglichkeit einer intensiven Therapiestrategie mit zweiter aHSCT. Die Patienten mit Frührezidiven hingegen sind häufig älter, haben ein höheres Krankheitsrisiko, eine aktive GvHD oder sind in einer schlechten klinischen Verfassung (Bejanyan et al., 2015). Da insbesondere Frührezidive eine schlechte Prognose haben, ist die Gabe einer gezielten Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie, für Patienten mit einem hohen Risiko eines Rezidivauftritts, Gegenstand klinischer Studien.

So zeigten Chen et al., (2014) bei FLT3-ITD positiven AML-Patienten, nach der Gabe von Sorafenib als Monotherapie nach aHSCT, ein 1-Jahres-Rezidiv-freies Überleben (RFS) von 85% auf. Das Ziel der Erhaltungstherapie ist die Stimulation eines GvL-Effektes (Whartenby et al., 2005). Battipaglia et al., (2017) stellten, bei FLT3-ITD positiven AML-Patienten und der Erhaltungstherapie mit Sorafenib, ein 1-Jahres-progressionsfreies-Überleben von 92% fest. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der synergistischen Zusammenwirkung des immunogenen Effektes der aHSCT und der, durch Sorafenib induzierten, FLT3-ITD-Inhibition (Metzelder et al., 2012). Ein 2-Jahres-RFS von 75% kann, durch die Gabe des Histondeacetylase-Inhibitors Panabinostat nach aHSCT bei MDS-Patienten und Hochrisiko-AML-Patienten, erzielt werden (Bug et al., 2017). Dieser hat eine anti-leukämische Aktivität bei Hochrisiko AML- und MDS- Patienten (DeAngelo et al., 2013). Durch die Gabe von Midostaurin, zusätzlich zu einer IC bei Hochrisiko-AML-Patienten, konnte eine 4-Jahres-Überlebensrate vor aHSCT von 28,2% im Vergleich zur Placebo-Kohorte erzielt werden. Weiterhin zeigte die Midostaurin-Gruppe ein medianes Gesamtüberleben von 26,7 Monaten im Unterschied zu der Placebo-Gruppe mit 15,5 Monaten (p=0,01). Unter Betrachtung der beiden Gruppen nach einer aHSCT, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 4-Jahres-Überlebensraten der Midostaurin- und Placebo-Gruppe (63,7% vs. 55,7% p=0,08), festgestellt werden (Stone et al., 2017). Die Gabe von Gilteritinib, als Mono-Erhaltungstherapie nach aHSCT, zeigte bei FLT3-ITD positiven AML-Patienten eine hohe Ansprechrate mit 40% und ein medianes Gesamtüberleben von 25 Wochen (Perl et al., 2017). In einer Phase-III-Studie von Levis et al., (2018) wird aktuell eine 2-Jahres-Erhaltungstherapie mit Gilteritinib vs. Placebo bei FLT3-ITD positiven AML-Patienten, in erster CR nach aHSCT, untersucht.

Weiterhin gibt es klinische Studien, welche die prophylaktische Gabe von AZA nach aHSCT bei Hochrisiko Patienten analysierten. Bei MDS-Patienten, mit einem medianen Alter von 60 Jahren und der Gabe von AZA 32 mg/m<sup>2</sup> über vier Zyklen, konnten de Lima et al., (2010) ein 1-Jahres-*event free survival* von 58% aufweisen.

Craddock et al., (2016a) zeigten, nach der Gabe von AZA bei AML-Patienten, ein 1-Jahres-RFS nach aHSCT von 57% auf. Beide genannten Studien suggerieren den positiven Effekt von AZA. Jedoch heben sie auch die hämatologische Toxizität sowie weitere Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität und vermehrte Infektionen hervor, welche bei der Abwägung zur Entscheidung einer prophylaktischen Therapie mit AZA beachtet werden sollte.

## Rezidivart

In unserer Studie waren HR (68,9%) die häufigsten Rezidive, gefolgt von MR (22,8%), EM (4,2%) und EM in Kombination mit HR (4,2%). Das mediane Gesamtüberleben nach einem EM, einem EM in Kombination mit HR, einem HR oder einem MR von 14,2 vs. 4,6 vs. 5,1 vs. 47,5 Monaten ( $p < 0,001$ ), verdeutlichte die Annahme, dass MR eine bessere Prognose haben, als die anderen Rezidivarten (Schuler et al., 2019). Ein schlechtes Gesamtüberleben der EM mit 1- und 2-Jahres-Überlebensraten von 30% und 11%, konnte auch durch Harris et al., (2013) bestätigt werden.

Das Auftreten der meisten Rezidive innerhalb der ersten Monate nach einer aHSCT verdeutlicht die Relevanz einer frühen Detektion. Das MRD-Monitoring ermöglicht bereits im molekularen Stadium, eine Erkennung der Erkrankung und somit eine frühe Diagnosestellung (Schuler et al., 2019).

Dominietto et al., (2007) betonten in ihrer Studie den hohen Stellenwert eines MRD-Monitorings. Sie stellten fest, dass das Auftreten von HR bei Patienten mit einer MRD (AML mit positiver WT1-Expression und ALL mit V(D)J-Rekombination und Therapie-assoziiertes ALL mit T-Zell-Rezeptor-Genumlagerung) höher ist, als bei jenen, welche keine MRD nach aHSCT aufwiesen (36% vs. 16%). Die gezielte Therapie der MRD-positiven Patienten mit DLI, verglichen zu MRD-positiven Patienten ohne DLI, führte jedoch zu einer höheren 3-Jahres-Überlebensrate (80% vs. 26%,  $p = 0,001$ ). Bereits Ogawa et al., (2003) konnten aufzeigen, dass das Monitoring des WT1-Gens nach aHSCT, bei Patienten mit AML, ALL und CML, Einfluss auf die Prognose und das Management von Rezidiven nimmt. Auch Rautenberg et al., (2018) verdeutlichten die Relevanz der Detektion des WT1-Gens. Sie legten eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 97% des WT1-Gens, im MRD-Monitoring, dar. Im Vergleich dazu, lag die Sensitivität und Spezifität des Spenderchimärismus bei 33% und 91%. Bader et al., (2005) postulierten wöchentliche Chimärismusanalysen bis zum Tag 200 nach aHSCT, um bevorstehende Rezidive präventiv zu therapieren. Bezüglich des Monitorings von Patienten mit einer NPM1-Mutation liegen in der Literatur kontroverse Annahmen, hinsichtlich des MRD-Schwellenwertes, des Zeitpunktes des Monitorings sowie der zu untersuchenden Präparate (KM vs. pB) nach aHSCT, vor (Forghieri et al., 2018). Schnittger et al., (2009) belegten den prognostischen Wert einer Bestimmung der NPM1-Mutation, an vier festgelegten Zeitintervallen nach aHSCT (Tag 18-60, 61-120, 121-365 und >365). Diese Zeitpunkte decken sich mit jenen unserer Klinik. So wird bei uns das MRD-Monitoring der NPM1-Mutation an Tag 60, 100, 200 und 300 im KM und im weiteren Verlauf im pB durchgeführt. Bezüglich des zu untersuchenden Präparates stellten Stahl et al., (2010), in Fällen mit  $< 0,01\%$  MRD im KM, fest, dass diese nicht im pB nachzuweisen sind.

Hingegen konnten bei Werten von  $>0,2\%$  MRD im KM, diese auch im pB festgestellt werden. Zum Nachweis einer MRD nutzten sie die NPM1A-Ratio. Zhou et al., (2018) zeigten eine bessere Vorhersage von Rezidiven nach aHSCT, bei dem Vorliegen einer NPM1-Mutation, durch die Anwendung des Verfahrens der Sequenzierung der nächsten Generation, auf. So konnten Rezidive in 83% der Fälle, bei dem Vorliegen einer NPM1-Mutation, welche mittels des Verfahrens der Sequenzierung der nächsten Generation an Tag 28 nach aHSCT detektiert wurde, vorhergesagt werden. Malmberg et al., (2019) konnten durch dieselbe Methode, jedoch zum Zeitpunkt drei Monate nach aHSCT, einen positiven Prädiktor für das Erleiden eines Rezidivs und des Gesamtüberlebens feststellen. Das Vorliegen einer MRD bei einer CBF-AML wurde von Tang et al., (2018) untersucht. Diese zeigten auf, dass ein Abfall des CBF-MYH11-Fusionsgens, um weniger als drei Logs, nach einem, zwei und drei Monaten nach aHSCT, ein Rezidiv prognostizieren kann. Auch wenn dadurch Hochrisiko-Patienten identifiziert werden können, muss auf die geringe Patientenzahl ( $n=53$ ) sowie die Unvollständigkeit der Daten der Kohorte (in 9,4% der Fälle kein Vorliegen der Proben für die KIT-Mutationsanalyse) hingewiesen werden. Weiterhin lag eine Single-Center Studie vor, welche Stichprobenverzerrungen erzeugen kann.

Diese Studie sowie jene der oben genannten Autoren, verdeutlichen die Relevanz des MRD-Monitorings, wobei die Kombination der verschiedenen Marker, das Therapiemanagement von Rezidiven nach aHSCT verbessert (Schuler et al., 2019).

### Remissionsstatus

Zum Zeitpunkt der aHSCT wiesen 31,1% der Patienten eine CR und 54,5% eine PR, Progress oder ein Rezidiv auf. Insgesamt 14,4% der Patienten waren unbehandelt. Die Kohorte „unbehandelt“ umfasste Patienten mit der ED MDS und sAML. Diese hatte, mit 55,5 Monaten, das längste mediane Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten in CR (9,3 Monate) und jenen in PR, mit einem Progress oder Rezidiv (5,9 Monate) ( $p=0,009$ ).

Weiterhin konnten wir aufzeigen, dass sich der Remissionsstatus (CR und unbehandelte MDS-Patienten vs. refraktäre Erkrankung) zum Zeitpunkt der aHSCT auf die Rezidivrate auswirkte ( $p=0,001$ , Chi-Quadrat 11,4) (Schuler et al., 2019).

Devillier et al., (2013) zeigten bei AML-Patienten, die Relevanz des Remissionsstatus, zum Zeitpunkt der aHSCT, auf. Es wurde die Auswirkung des Remissionsstatus (CR und keine CR) im Hinblick auf das Ansprechen der Rezidivtherapie analysiert. Patienten mit dem Remissionsstatus CR, erreichten CR-Raten nach der Rezidivtherapie von 83%.

Im Vergleich dazu betrug die CR-Rate der Patienten, welche keine CR zum Zeitpunkt der aHSCT hatten, lediglich 33%. Weiterhin zeigten sie eine 1-Jahres-Überlebensrate der Patienten in CR und nicht in CR von 26% vs. 8% ( $p=0,013$ ) auf.

### Patientenalter

Büchner et al., (2009) zeigten bei AML-Patienten über 60 Jahre, dass ein hohes Alter, unabhängig von krankheitsspezifischen Faktoren (ungünstiger Karyotyp, Therapierefraktärität), zu einem schlechten Gesamtüberleben und kürzeren Remissionsphasen führt.

Um den Einfluss des Patientenalters auf das Gesamtüberleben zu analysieren, wurden die Patienten, welche nach aHSCT ein Rezidiv erlitten, in zwei Altersgruppen eingeteilt: unter (41,9%) vs. über (58,1%) 50 Jahre zum Zeitpunkt der aHSCT. Es zeigte sich zwar ein erhöhtes Auftreten von Rezidiven bei der älteren Patientenkohorte, jedoch konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Rezidivrisiko feststellen (Chi-Quadrat=0,826) (Schuler et al., 2019).

Lim et al., (2010) stellten, bei sAML- und MDS-Patienten älter als 60 Jahre und zwischen 50 und 59 Jahre, eine Rezidivrate von 41% vs. 32% fest. Hingegen konnten Arellano et al., (2007) keinen Zusammenhang, zwischen dem Patientenalter und Rezidiven nach aHSCT, aufzeigen. Sie assoziierten eine aktive Erkrankung zum Transplantationszeitpunkt sowie einen ungünstigen Karyotypen mit einer erhöhten Rezidivrate.

Das Gesamtüberleben nach Rezidiv lag in unserer Studie, bei den Patienten unter 50 Jahre bei 12,6 Monaten und bei den Patienten über 50 Jahre bei 6,6 Monaten ( $p=0,01$ ). Wurde der Grenzwert auf 60 Jahre gelegt, so zeigte sich, bei den Patienten unter 60 Jahre alt und jenen über 60 Jahre alt, ein medianes Gesamtüberleben von 9,3 und 6,5 Monaten ( $p=0,003$ ) (Schuler et al., 2019). In anderen Studien konnte ebenfalls ein kürzeres Langzeitüberleben bei Patienten über 50 Jahre (Thanarajasingam et al., 2013) und bei Patienten über 41 Jahre (Bejanyan et al., 2015) aufgezeigt werden.

Aufgrund ihrer Komorbiditäten und der eingeschränkten Therapieoptionen stellen Patienten im höheren Lebensalter eine Herausforderung an das Behandlungsmanagement dar (Estey, 2012).

### Spendertyp

In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied, zwischen dem Gesamtüberleben nach einem Rezidiv und den Spendertypen, festgestellt werden (Schuler et al., 2019).

In der Literatur lässt sich diese Annahme bestätigen. Saber et al. (2012) konnten eine höhere Sterberate in den Monaten nach aHSCT, bei Patienten mit MUD und MMUD im

Vergleich zu MSD, nachweisen. Es zeigte sich jedoch, ab einem Zeitpunkt von sechs Monaten nach aHSCT, kein signifikanter Unterschied in der Langzeitüberlebensrate zwischen Fremd- und Familienspender. Sie stellten fest, dass die häufigste Ursache für das Versterben nach aHSCT, unabhängig von dem Spendertypen, Rezidive waren. Zu den weiteren Todesursachen zählten sie: Transplantatabstoßung, Infektion, Organversagen, interstitielle Pneumonien, ARDS oder Komorbiditäten. Ebenso zeigte sich, in der Kohorte der Patienten mit Fremdspendern, eine höhere Rate an Infektionen und GvHD. Schetelig et al., (2008) konnten ebenfalls bei älteren Patienten (medianes Alter der Kohorte 57 Jahre) mit Hochrisiko-Profil, keinen signifikanten Vorteil, zwischen der Auswahl eines Fremd- oder Familienspender, feststellen. In der Studie von Yakoub-Agha et al., (2006) wurde kein signifikanter Unterschied, bei dem Vorliegen eines Fremd- oder Familienspenders im Hinblick auf das Gesamtüberleben, der Auftretswahrscheinlichkeit einer GvHD und der Rezidivrate aufgezeigt. Arellano et al., (2007) konnten ebenfalls keine geringere Rezidivrate bei AML-Patienten, bei dem Vorliegen eines MUD im Vergleich zu einem MSD, feststellen.

Warlick et al., (2015) sahen keinen Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben und der Auswahl der Spendertypen. Ferner zeigten sie eine erhöhte Rezidivrate nach RIC und die geringste Rezidivrate bei jüngeren Patienten nach MAC (Hazard Ratio 2,5 vs. 1.0). In unserer Studie wurden 55,7% der Patienten der Gesamtkohorte, vor der aHSCT mit MAC therapiert und 44,3% mit RIC. Somit konnten wir die Aussage einer erhöhten Rezidivrate nach aHSCT, bei zuvor erfolgter Konditionierung mit RIC, nicht bestätigen (Chi-Quadrat=0,054) (Schuler et al., 2019).

### Rezidivtherapie

Aufgrund der meist infausten Prognose eines Rezidivs, ist die gezielte Auswahl der Rezidivtherapie von großer Bedeutung. Es gibt kein Standard-Therapieregime für Rezidive nach aHSCT (Porter et al., 2010). Ausnahme ist die Behandlung einer CML.

In unserer Studie war die häufigste Rezidivtherapie, die Gabe von HMA (AZA oder DAC) und/oder DLI (65,3%). Weitere Rezidivtherapien waren TKI, IC, eine zweite aHSCT und/oder eine RTX. Ferner wurde ein Teil der Patienten mit ausschließlich supportiver Therapie behandelt. Eine CR, nach erhaltener Rezidivtherapie, erreichten 29,5% der Patienten. Von diesen wurden 71,7% mit HMA behandelt. Die Gabe erfolgte teilweise in der Kombination mit DLI, Sorafenib oder Lenalidomid. Die Kombination mit DLI wurde bei 87,9% der Patienten, welche unter der Therapie mit HMA eine CR erreichten, angewandt. Die alleinige Gabe von DLI führte bei 8,7% (n=4) der Patienten zu einer CR (Schuler et al., 2019).



Sofern es möglich war, wurde im Rahmen dieser Studie eine Rezidivtherapie bei AML- und MDS-Patienten, mit AZA und DLI angestrebt. Der Vorteil besteht, neben der Möglichkeit einer ambulanten Therapie, in der geringeren Toxizität von AZA im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien (de Lima et al., 2014). Analog der Azarela Studie, wurden bis zu acht Zyklen AZA in Kombination mit DLI (von  $1-5 \times 10^6$  bis  $1-5 \times 10^8$  CD3+Zellen/Kg), nach jedem zweiten Zyklus AZA verabreicht (Schroeder et al., 2013). In der aktuellen Azalena Studien wird der GvL-Effekt durch die Gabe von Lenalidomid, zusätzlich zu AZA und DLI, untersucht. Bei dem Vorliegen einer FLT3-Mutation, würden wir die zusätzliche Gabe von Sorafenib empfehlen (Rautenberg et al., 2017).

Ein positiver therapeutischer Effekt einer Rezidivtherapie mit AZA mit/ohne DLI, konnte erstmals in unserer Klinik durch Graef et al., (2007), nachgewiesen werden. Es folgte durch Schroeder et al., (2013), der Nachweis langer Remissionsraten, nach der Gabe von AZA und DLI als Rezidivtherapie. Ferner wurde eine 2-Jahres-Überlebensrate von 29%, bei der zusätzlichen Gabe von DLI zu einer Therapie mit AZA, beschrieben (Schroeder et al., 2015). In der Studie von Platzbecker et al., (2012) wurde bei 65% der MDS- und AML-Patienten, welche nach aHSCT einen Abfall des CD34-positiven Donorchimärismus aufwiesen und AZA in vier Zyklen erhielten, ein HR im Verlauf festgestellt. Jedoch zeigten sie einen späten medianen Rezidivzeitpunkt von 231 Tagen auf. Craddock et al., (2016b) zeigten auf, dass 29,3% der Patienten, welche mit AZA oder der Kombination aus AZA und DLI behandelt wurden, eine CR erreichten. Die genannten Studien belegen, dass die Rezidivtherapie mit AZA und immer, sofern möglich, die zusätzliche die Gabe von DLI, eine von uns und anderen etablierte Standardtherapie ist. Führt diese Rezidivtherapie zu einer CR, ist keine zweite aHSCT notwendig (Schuler et al., 2019).

Das Heranziehen von AZA oder DAC konnte zu einer Remission führen, wobei AZA häufiger Anwendung fand. Die Gabe von DAC bot eine mögliche Alternative bei Patienten, welche AZA nicht tolerierten oder eine AML mit hohen Blastenzahlen aufwiesen (Schroeder et al., 2016). Auch wenn die Therapie mit AZA bereits positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität von Hochrisiko-MDS und AML (Raj et al., 2007) nimmt, gibt es Ausschlusskriterien für diese Therapieoption. Zu diesen gehört beispielsweise eine Leberschädigung (Schroeder et al., 2015). Tombak et al., (2016) stellten, bei AML-Patienten mit einem *Performance Status* (ECOG)  $\geq 2$ , ein Ansprechen einer AZA-Therapie von 29,7% fest. Im Vergleich dazu lag die Ansprechrate, bei den Patienten mit einem ECOG  $< 2$ , bei 53,3%. Dies verdeutlicht, dass der Erfolg einer Therapie mit AZA begrenzt ist.

Schmid et al., (2007) untersuchten in ihrer Studie die Rezidivtherapie mit IC und DLI. Hierbei erhielten 75% der Patienten vor einer DLI eine IC. Die 2-Jahres-Überlebensraten mit und ohne DLI-Therapie betragen 21% vs. 9%.

In unserer Studie erfolgte die Gabe einer IC bei zwölf Patienten, welche ein frühzeitiges HR mit begleitender Leukozytose erlitten, zur Reinduktion einer Remission und ggf. als Konsolidierungstherapie (Schuler et al., 2019). Kato et al., (2014) zeigten mittels einer IC, ein verlängertes Zeitintervall zwischen der ersten und zweiten aHSCT, auf. Somit konnte ein längerer Zeitraum zur Spendersuche geschaffen werden. Das Vorliegen eines Spätrezidivs und des daraus resultierenden späteren Zeitpunktes (>12 Monate) der Durchführung einer zweiten aHSCT, ermöglicht ein längeres Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ). Schmid et al., (2018) wiesen 2-Jahres-Überlebensraten von 6%, 28% und 17%, nach palliativer Therapie oder einer Chemotherapie, der Gabe von DLI und nach Durchführung einer zweiten aHSCT, nach. Bejanyan et al., (2015) therapierten 37% der Rezidive von AML-Patienten mit einer IC. Die 1-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten lag bei 21%. Hingegen betrug die 1-Jahres-Überlebensrate, nach der Durchführung einer zweiten aHSCT mit oder ohne vorherige IC +/- DLI, 44%.

Auch Schmid et al., (2012) untersuchten Rezidive bei AML-Patienten nach einer Konditionierung mit RIC und aHSCT. In ihrer Studie erhielten 33,5% der Patienten eine milde Chemotherapie und 17,9% der Patienten eine IC. Das mediane Gesamtüberleben nach der milden oder IC betrug 6,8 vs. 4,4 Monate. Im Rahmen einer IC erhielten die Patienten eine Kombination aus Ara-C und einem Anthrazyklin mit/ohne Fludarabin oder Etoposid. Es konnte eine CR-Rate von 45%, nach Erhalt einer IC, erreicht werden. Oran et al., (2007) untersuchten die Rezidivtherapien nach aHSCT von AML- und MDS-Patienten. Bei 62% ihrer Patienten wurde initial eine Chemotherapie, ohne die Erwähnung von Chemotherapie-Protokollen, durchgeführt. Von dieser Kohorte hatten 70% zum Zeitpunkt der aHSCT, keine CR und wiesen im Verlauf ein Frührezidiv (Median 2,5 Monate) auf. Weiterhin konnten sie eine CR-Rate von 44% nach IC sowie ebenfalls 44% nach zweiter aHSCT aufzeigen. Längere Überlebensraten konnten durch eine zusätzliche Durchführung einer zweiten aHSCT erzielt werden. Somit suggeriert ihre Studie, wie auch wir, dass die Durchführung einer zweiten aHSCT nach dem Versagen einer IC, als Rezidivtherapie, eine Therapieoption darstellt (Schuler et al., 2019).

Die Therapie einer CML sollte gesondert betrachtet werden. Hier besteht nach aHSCT, die Möglichkeit einer Therapie mit Erst- und Zweitgeneration TKIs (Klyuchnikov et al., 2010) und mittlerweile auch TKIs der dritten Generation (Wehrle et al., 2014; Jabbour et al., 2015). In unserer Studie wurden acht Rezidivpatienten mit BCR-ABL positiver CML, mit TKIs behandelt. Es zeigte sich eine hohe Ansprechrate der Rezidivtherapie sowie ein medianes Gesamtüberleben von 18,6 Monaten.

Im Vergleich dazu, betrug das Gesamtüberleben der gesamten Rezidiv-Kohorte lediglich 8,4 Monate (Schuler et al., 2019). Auch wenn die CML-Kohorte dieser Studie lediglich acht Patienten umfasst, lassen sich vergleichbare Aussagen, bezüglich unserer CR-Rate

von 44,4%, in der Literatur finden. So zeigte die Studie von Martínez et al., (2005) eine ähnliche CR-Rate von 39,3%.

Das Auftreten von Rezidiven bei CML-Patienten sollte gesondert betrachtet werden. Der Grund hierfür beruht auf der Tatsache, dass das MRD-Monitoring des BCR-ABL-Gens, eine frühe Erkennung eines Rezidivs sowie eine spezifische Therapie mittels TKIs, ermöglicht. Weiterhin sind Patienten, insbesondere in der CP, aufgrund ihrer hohen Sensitivität bezüglich einer GvL, der kurativen Therapie mittels DLI zugänglich. Das Auftreten eines Rezidivs ermöglicht aggressivere Therapiemöglichkeiten wie eine zweite aHSCT (Barrett and Battiwalla, 2010). Durch die Rezidivtherapie nach aHSCT mit dem TKI Imatinib, sind 2-Jahres-Überlebensraten von 100%, 86% und 12% für Patienten in der CP, AP oder BC erzielbar (Olavarria et al., 2003).

Martínez et al., (2005) und Guglielmi et al., (2000) konnten phasenunabhängig, 5-Jahres-Überlebensraten von 34% und 53,6% aufzeigen. Erstere wiesen von 93 Patienten, welche eine Rezidivtherapie mit Interferon-alpha, DLI, Chemotherapie, Imatinib, Hydroxyurea oder zweiter aHSCT erhielten, bei 29 Patienten eine molekulare und bei 13 Patienten eine zytogenetische Remission vor. Letztere postulierten, dass sich ein später Rezidivzeitpunkt, positiv auf das Gesamtüberleben nach Rezidiv auswirkte. Interessanterweise nahm der Spendertyp einen Einfluss auf das Gesamtüberleben. So wiesen Patienten, bei jenen ein verwandter Spender vorlag, eine höhere Überlebensrate auf, als jene, bei denen ein unverwandter Spender vorlag.

In unserer Studie lag das mediane Gesamtüberleben nach der Rezidivtherapie, bei dem Vorliegen einer CR und keiner CR, bei 105,1 Monaten vs. 4,6 Monate ( $p < 0,001$ ). Dies verdeutlicht die Relevanz einer rechtzeitigen und gezielten Rezidivtherapie. Ein Ansprechen dieser kann, trotz der infausten Prognose eines Rezidivs nach aHSCT, ein verbessertes Langzeitüberleben erzielen (Schuler et al., 2019).

#### Zweite allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation

Es zeigte sich, dass bei 18% der Rezidivpatienten eine zweite aHSCT im Verlauf durchgeführt wurde. Hierbei stellte sie bei 90% der Patienten, nicht die erste Rezidivtherapie dar.

In Folge eines ersten Rezidivs nach aHSCT, wurde eine zweite aHSCT bei 80% der Patienten durchgeführt und bei 20% im Verlauf weiterer Rezidive.

Bei fünf (16,7%) Patienten lag ein verwandter Spender vor, bei 23 (76,7%) ein fremder und bei zwei (6,7%) ein haploidenter Spender. Insgesamt wurde bei 23,3% der Patienten derselbe Spender der ersten aHSCT, für die zweite aHSCT herangezogen (Schuler et al., 2019).

Eapen et al., (2004) und Ruutu et al., (2015) konnten keinen Unterschied im Hinblick auf das Langzeitüberleben und der Auswahl eines neuen oder desselben Spenders, bei der ersten und zweiten aHSCT, aufzeigen. In der letzteren genannten Studie lag bei 73% der Patienten, derselbe Spender bei der ersten und zweiten aHSCT vor. Christopheit et al., (2013) zeigten eine 2-Jahres-Überlebensrate von 39% bei dem Vorliegen eines verwandten und von 19% bei dem Vorliegen eines unverwandten Spenders für die zweite aHSCT auf. Weiterhin wirkte sich das Vorliegen eines verwandten Spenders für die erste aHSCT, auf das Gesamtüberleben nach der zweiten aHSCT, aus (2-Jahres-Überlebensrate nach zweiter aHSCT 37% vs. 16%, verwandter und unverwandter Spender bei der ersten aHSCT, ( $p=0,042$ )). Ebenso zeigten sie, dass 74% der Patienten eine Remission nach einer zweiten aHSCT erreichten, 11,1% aufgrund einer Aplasie verstarben und 11,7% eine persistierende Leukämie aufwiesen. Bei 3,4% der Patienten fehlte die Information bezüglich des Remissionsstatus. Von den Patienten, welche eine Remission erlangten, trat bei der Hälfte, im weiteren Verlauf ein Rezidiv auf. Bei dem Vorliegen einer akuten Leukämie, konnte ein geringer Unterschied zwischen den Spendertypen der zweiten aHSCT, aufgezeigt werden (medianes Gesamtüberleben 214 vs. 136 Tage, gleicher Spender und neuer Spender). Bei dem Vorliegen von zwei Familienspendern, konnten sie einen Vorteil in dem Heranziehen des zweiten Familienspenders für die zweite aHSCT nachweisen. Zusammenfassend zeigen sie auf, dass ein Spenderwechsel, insbesondere bei dem fehlenden Vorliegen eines Familienspenders, eine Option darstellt.

Eine Aussage bezüglich des Vorteils einer bestimmten Konditionierungstherapie oder gar einer Standardtherapie lässt sich durch unsere Studie nicht treffen. Grund hierfür ist das Vorliegen von zahlreichen Therapieoptionen, welche letztendlich unter MAC und RIC klassifiziert wurden, um mögliche Zusammenhänge besser analysieren zu können. Es zeigte sich dabei, dass eine Abnahme der NRM bei Patienten mit RIC und einem verwandten Spender vorlag, jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens nach aHSCT. Auch Ruutu et al., (2015) zeigten eine Abnahme der NRM bei den Patienten, welche eine RIC erhielten. Jedoch konnten sie keinen Unterschied im Gesamtüberleben zu den Patienten, die MAC erhielten, feststellen.

Schmid et al., (2018) stellten, nach der Durchführung einer zweiten aHSCT bei MDS- und sAML-Patienten, ein medianes Gesamtüberleben von 4,2 Monaten und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 17%, dar.

Weiterhin kamen sie zu dem Schluss, dass das Heranziehen eines neuen Spenders für die zweite aHSCT, einen positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben nimmt ( $p=0,04$ ). Den Vorteil eines Spenderwechsels sahen sie vor allem für Patienten, bei welchen ein kontrollierter Krankheitsverlauf vorliegt.

Jedoch kann es bei dem Vorliegen von kurzen Remissionsphasen nach der ersten aHSCT sowie bei unkontrollierten Krankheitsverläufen, zu einem Fehlen des potentiell gewünschten GvHD-Effekts durch das neue Spendertransplantat kommen.

In unserer Studie betragen das mediane Gesamtüberleben dieser Patientenkohorte 12,5 (0,13-101,91) Monate und die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten 23% und 10% (Schuler et al., 2019). Arellano et al., (2007) zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11% auf, welches sich mit dem, der vorliegenden Studie deckt. Ein medianes Gesamtüberleben nach zweiter aHSCT von 4,2 Monaten und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 25% konnte auch durch Christopheit et al., (2013) dargelegt werden. Ebenso postulierten sie ein höheres Gesamtüberleben für Patienten in CR zum Transplantationszeitpunkt ( $p < 0,001$ ). Kato et al., (2014) und Ruutu et al., (2015) zeigten bei CML-Patienten im Vergleich zu AML-Patienten, ein längeres Gesamtüberleben nach zweiter aHSCT, auf. Auch Schmid et al., (2018) zeigten einen Einfluss des Remissionsstatus, zum Zeitpunkt der zweiten aHSCT, auf das medianes Gesamtüberleben, mit 37,8% vs. 2,9% bei CR und aktiver Erkrankung ( $p = 0,008$ ), auf. In unserer Studie hingegen, wird das Vorliegen einer CR, zum Zeitpunkt einer zweiten aHSCT, nicht in Zusammenhang mit einem Langzeitüberleben gesehen. Bei insgesamt 96,7% der Patienten lag keine CR zum Transplantationszeitpunkt vor und trotzdem konnte ein Langzeitüberleben dieser Patienten aufgezeigt werden (Schuler et al., 2019). Weiterhin erreichten 76,7% der Patienten nach der zweiten aHSCT eine CR.

In der Literatur wird einheitlich als Einflussfaktoren für ein Langzeitüberleben nach aHSCT eine lange Remissionsrate nach der ersten aHSCT postuliert (Christopeit et al., 2013; Schmid et al., 2018).

### 5.3.) Extramedulläre Rezidive nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation

Das mediane Gesamtüberleben der 30 (6,7% der Gesamtkohorte) Patienten, welche ein EM nach erhaltener aHSCT aufwiesen, betrug 4,6 (2,7-8) Monate nach EM. Die Patienten wiesen folgende ED auf: AML/sAML (20 Patienten, 66,7%), MDS (drei Patienten, 10%), MPN (vier Patienten, 13,3%) und sAML (drei Patienten, 10%).

In der Studie von Gunes et al., (2018) konnte bei AML-, ALL- und CML-Patienten, welche eine aHSCT erhielten und ein EM erlitten, ebenfalls ein sehr schlechtes medianes Gesamtüberleben von 6,1 Monaten nachgewiesen werden.

Es zeigte sich eine erhöhte Auftrittswahrscheinlichkeit von EM bei ALL-Patienten im Vergleich zu AML- und CML-Patienten. Nach dem Erhalt von RIC im Vergleich zu MAC ( $p = 0,047$ ) und bei dem Vorliegen eines hohen zytogenetischen Risikos, gemäß der ELN-Kriterien ( $p = 0,040$ ), konnte ein erhöhtes Auftreten von EM festgestellt werden.

Weiterhin zeigten sie ein erhöhtes Auftreten von EM bei Frauen gegenüber den Männern ( $p=0,122$ ), jedoch war dieser Zusammenhang nicht signifikant. Ebenso stellten sie fest, dass das Vorliegen einer cGvHD mit einer niedrigen EM-Rate verbunden ist. Hingegen wirkte sich eine aGvHD nicht auf diese aus. Eine mögliche Erklärung ist der, durch die cGvHD erzeugte, Transplantat vs. Leukämie-Effekt, welcher vermutlich eine Schutzfunktion bezüglich des Auftretens eines EM darstellt (Cunningham, 2006). Jedoch sei an dieser Stelle erwähnt, dass der Einfluss der GvHD auf die Entstehung eines EM in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Shimoni et al., (2009) konnten bei 79% der AML-, MDS- und ALL-Patienten, welche nach aHSCT ein EM erlitten, eine cGvHD im Voraus beschreiben. Lediglich 49% der Patienten mit systemischem Rezidiv wiesen zuvor eine cGvHD auf ( $p=0,01$ ). Die hohe Inzidenz der GvHD lässt darauf schließen, dass der GvL-Effekt, vorzugsweise im KM auftritt, jedoch periphere Gewebe von der Immunüberwachung unter Umständen ausgenommen sind. Dies bedeutet, dass EM gehäuft in sogenannten „*sanctuary sites*“ entstehen, welche von der immunologischen Schutzfunktion ausgeschlossen sind (Clark et al., 2010). Ein möglicher Erklärungsansatz ist die geringe Anzahl von CD8-positiven Zellen im KM im Vergleich zu extramedullären Gewebe. Diese sind Hauptbestandteil des GvL-Effektes (Chong et al., 2000).

Der genaue Mechanismus dahinter, konnte bisher nur in vitro an granulozytären Sarkomzellen, welche an Fibroblasten binden, aufgezeigt werden (Kobayashi et al., 1992). Weiterhin wurde das Vorhandensein von CD56-positiven Zellen bei einer AML, mit kutaner Beteiligung, in Verbindung gebracht (Kuwabara et al., 1999).

Ein medianes Auftreten eines EM nach aHSCT, bei AML und ALL-Patienten, von 5,5 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 10 Monaten nach EM, konnte von Shi et al., (2013) belegt werden. Hingegen konnten sie keinen Einfluss einer GvHD auf die EM-Rate nach aHSCT nachweisen. In unserer Studie lag ein Median von 13 Monaten zwischen dem Zeitpunkt der aHSCT und dem Auftreten eines EM. Auch Lee et al., (2003b) zeigten in ihrer Studie ein medianes Auftreten von EM nach 13,5 Monaten auf. Hierbei wurden 34 Patienten, mit akuter Leukämie nach aHSCT und der zuvor erhaltenen Konditionierung mit Busulfan-Cyclophosphomid oder non-MAC Konditionierung mit Busulfan-Fludarabine, betrachtet. Weiterhin stellten sie ein Gesamtüberleben von 8% vs. 17% vs. 36%, bei einem Rezidivzeitpunkt von >6 Monaten, 6-18 Monaten und >18 Monaten, dar ( $p<0,001$ ).

Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten unserer Patienten, nach dem Auftreten eines EM, lagen bei 23% und 13%. Zum Zeitpunkt der Beendigung der Datenerhebung waren 28 (93,3%) Patienten verstorben. Auch Harris et al., (2013) zeigten in ihrer Studie 1- und 2-Jahres-Überlebensraten nach EM, bei AML-Patienten, welche zuvor eine aHSCT erhielten, von 30% und 12% auf.

Sie wiesen eine Lokalisation der EM bei 77% der Patienten in Haut/Gewebe nach und bei 19% im ZNS. Alhashim et al., (2018) untersuchten in ihrer Studie 215 AML-Patienten, welche eine MAC erhielten, in CR transplantiert wurden und bei jenen einen MSD vorlag. Insgesamt 32 Patienten dieser Kohorte wiesen ein EM auf. Das mediane Gesamtüberleben der EM-Patienten nach aHSCT lag bei 14 Monaten im Vergleich zu acht Monaten bei den HR-Patienten ( $p=0,4$ ). Bei 78% ihrer Patienten konnten sie eine Manifestation der EM im Gewebe außerhalb des ZNS nachweisen und bei 15,6% im ZNS. Hingegen lag in unserer Studie eine ZNS-Manifestation bei 26,7% der Patienten vor. Weiterhin zeigten sie, dass ein männliches Geschlecht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines EM verbunden ist ( $OR= 3,2$ ,  $p=0,01$ ). Im Unterschied dazu, ist die Geschlechterverteilung in unserer Studie, mit 50% männlich und 50% weiblich, gleich. Der Nachweis von einem hohen Risiko anhand der Zytogenetik, bei 35% der Patienten, deckt sich mit unseren Zahlen von 33,4%. Das höhere Gesamtüberleben ihrer Studie lässt sich am ehesten auf das niedrigere mediane Alter (30 Jahre vs. 49,8 Jahre) sowie die deutlich höhere CR Rate (78,1% vs. 40%) zurückführen. Das Gesamtüberleben unserer EM-Patienten wurde auch hinsichtlich des Alters unter und über 60 Jahre analysiert. Wir konnten ein medianes Gesamtüberleben der jüngeren Kohorte von 5,5 Monaten und jenes der älteren Kohorte von 2,2 Monaten ( $p=0,07$ ) darstellen. Von den Patienten über 60 Jahre verstarben alle. In der Studie von Lee et al., (2003b) wurde dem Alter, bei Patienten mit akuter Leukämie und EM nach aHSCT, ein Einfluss auf die Überlebenschancen nachgewiesen (16% vs. 28% vs. 0%, unter 25 Jahre, 25-40 Jahre und über 40 Jahre ( $p<0,001$ )).

Wir konnten ein medianes Gesamtüberleben der Patienten mit isoliertem EM von 9,3 Monaten und von 2,6 Monaten, bei Patienten mit EM und systemischen Rezidiv nachweisen ( $p=0,031$ ). In der Studie von Solh et al., (2012) konnte ebenfalls, bei Patienten mit isolierten EM, ein besseres Gesamtüberleben aufgezeigt werden. So lag das 6-Monats-Überleben jener Patienten mit isoliertem EM bei 69% und bei Patienten, die zusätzlich eine hämatologische Beteiligung aufwiesen, bei 8%. Auch Shem-Tov et al., (2017) konnten, eine höhere 3-Jahres-Überlebensrate bei isoliertem EM im Vergleich zu einem systemischen Rezidiv, nachweisen (30,1% vs. 8,5%). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Patienten mit einem systemischen Rezidiv, keine zusätzliche extramedulläre Manifestation aufzeigten.

Sie postulierten, dass ein Auftreten eines isolierten EM zwar häufig in Verbindung mit weiteren EM steht, jedoch weniger HR im Verlauf bei diesen Patienten auftreten. Ein weiterer Erklärungsansatz ist das spätere Auftreten eines isolierten EM (14 Monate vs. 3 Monate, isoliertes EM und HR  $p=0,002$ ) und das gehäufte Auftreten bei Patienten, welche

eine cGvHD im Verlauf aufwiesen. Letzteres suggeriert den positiven GvL-Effekt, welcher den Übergang in ein HR präventiert (Shimoni et al., 2009).

In unserer Studie konnte kein verbessertes medianes Gesamtüberleben bei isolierter ZNS-Manifestation gegenüber eines EM außerhalb des ZNS nachgewiesen werden ( $p=0,287$ ). So lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit einer ZNS-Manifestation bei 2,8 Monaten und jenes der Patienten mit einem EM außerhalb des ZNS bei 4,6 Monaten.

Die Patienten mit einem EM wurden unterschiedlich therapiert. Die häufigste Therapieoption stellte die RTX, welche bei 50% der Patienten angewandt wurde, dar. Hierbei wurde diese entweder als alleinige Therapieform genutzt oder zusätzlich zu einer IC, DLI oder einer intrathekalen Chemotherapie. Insgesamt 46,7% der Patienten erhielten eine systemische Therapie in Form von HMA, IC oder einer zweiten aHSCT. Zu den weiteren Therapieoptionen zählte die alleinige intrathekale Chemotherapie oder eine Operation. Insgesamt 16,7% der Patienten erhielten ausschließlich supportive Therapie. Ein Therapieansprechen zeigte sich insgesamt bei 16 (53,3%) der Patienten (62,5% CR, 37,5% PR). Von diesen wurden fünf mit IC und einer zweiten aHSCT, ein Patient mit Sorafenib, ein Patient erhielt eine intrathekale Chemotherapie, ein Patient mit der RTX und ein Patient operativ behandelt.

Shi et al., (2013) konnten, bei isolierten EM durch Kombinationstherapien, bestehend aus einer Chemotherapie, lokaler operativer Therapie, RTX und DLI, längere Überlebenszeiten aufzeigen, als nach der Anwendung einer Einzel- oder lokalen Therapiestrategie. Sie postulierten, dass eine aggressive Therapie mittels Chemotherapie und DLI einen kurativen Ansatz darstellt. Yoshihara et al., (2012) empfehlen ebenfalls die Anwendung einer Kombinationstherapie. Grund hierfür ist ein erhöhtes Auftreten von HR, bei AML-Patienten mit EM nach aHSCT, die lediglich mit einer lokalen Therapie behandelt wurden. Choi et al., (2004) zeigten in ihrer Studie jedoch, bei AML-Patienten mit Rezidiv nach aHSCT und einer Rezidivtherapie mit Chemotherapie und DLI, das Auftreten von EM ohne hämatologische Beteiligung bei 31,3% der Patienten, auf. Hierbei erreichten diese Patienten zunächst eine erneute CR, der Hauptgrund für ein Therapieversagen war jedoch das Auftreten eines EM. Trotz ihrer kleinen Gesamtkohorte ( $n=16$ ) kommen sie zu dem Schluss, dass der gewünschte GvL-Effekt durch DLI im Bereich des KM deutlich stärker als in extramedullären Gewebe ist. Hintergrund ist die gewebe selektive Lymphozyten-Rückkehr, durch die Expression bestimmter Oberflächenmerkmale von Zellen. In unserer Studie erhielten acht Patienten mit einem EM-Rezidiv eine zweite aHSCT im Verlauf. Wir konnten ein höheres medianes Gesamtüberleben dieser Patienten gegenüber den Patienten ohne zweite aHSCT aufzeigen (14,2 vs. 4,1 Monaten ( $p=0,008$ )).



In der Studie von Alhashim et al., (2018) erhielten 40,6% der Patienten mit einem EM, eine zweite aHSCT oder DLI. Gegenüber Patienten mit einer palliativen Strategie, zeigten diese eine niedrigere Sterberate (Hazard Ratio 3,3,  $p=0,001$ ). Kikushige et al., (2007) beschrieben in einem Fallbericht eines 49-jährigen AML-Patienten, welcher ein EM nach aHSCT in den inguinalen Lymphknoten aufwies und eine zweite aHSCT erhielt, ein Progress der EM kutan und im ZNS 150 Tage nach dieser. Szomor et al., (1997) untersuchten Rezidive nach aHSCT bei AML-, CML- und MDS-Patienten. Bei zwei Patienten, welche ein EM aufwiesen, wurde eine zweite aHSCT durchgeführt. Beide starben im Verlauf an TRM.

Es bleibt zu betonen, dass die geringen Patientenkohorten der genannten Studien sowie die kleine Anzahl an beschriebenen Studien in der Literatur, keine ausreichenden Vergleiche ermöglichen.

#### 5.4.) Schlussfolgerung

Diese retrospektive Studie hatte das Ziel, Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv, zu identifizieren.

Es konnte aufgezeigt werden, dass die meisten Rezidive innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren nach aHSCT auftreten, wobei die Inzidenzrate von Rezidiven im ersten Jahr nach aHSCT am höchsten ist. Weiterhin lagen unterschiedliche Rezidivmuster, bei AML- und MDS-Patienten, vor. Ferner konnten ein längeres Langzeitüberleben bei Früh- im Vergleich zu Spätrezidiven festgestellt werden.

Es wurde ein Vorteil im Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Rezidivart (MR vs. EM und HR) nachgewiesen. Daher kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass das MRD-Monitoring weiter ausgebaut werden sollte. Durch die Kombination von verschiedenen Markern, kann das frühzeitige und gezielte Therapiemanagement von Rezidiven verbessert und ein Langzeitüberleben ermöglicht werden.

Ferner konnte nachgewiesen werden, dass der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der aHSCT, Einfluss auf das Gesamtüberleben nach einem Rezidiv hat. Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen dem Remissionsstatus und der Rezidivrate aufgezeigt. Es lag kein signifikanter Unterschied, zwischen dem Gesamtüberleben nach einem Rezidiv und der Rezidivrate in Abhängigkeit von dem Spendertypen, vor. Die Patienten unter 50 Jahre hatten im Vergleich zu jenen über 50 Jahre, ein längeres Gesamtüberleben.

Die Kombinationstherapie aus HMA und DLI war nicht nur die häufigste Rezidivtherapie unserer Studie, sondern auch die erfolgreichste. Die bereits vorliegenden Ergebnisse von den Studien unserer Klinik, welche lange Remissionsraten nach der Gabe von HMA mit/ohne DLI aufzeigten, konnten damit untermauert werden (Graef et al., 2007; Schroeder et al., 2013; Schroeder et al., 2015).

Weiterhin postulieren wir, dass Patienten, welche eine CR unter dieser Therapie erreichen, keine zweite aHSCT benötigen. Die Gabe einer IC als Rezidivtherapie, erfolgte bei Patienten mit einem frühzeitigen HR und begleitender Leukozytose. Kein Patient erreichte eine CR, durch die alleinige Gabe einer IC. Daher empfehlen wir, wie auch Oran et al., (2007) und Bejanyan et al., (2015), die Durchführung einer zweiten aHSCT nach dem Versagen der IC.

Zusammenfassend lässt sich betonen, dass eine rechtzeitige und gezielte Rezidivtherapie, mit der Chance auf das Erreichen einer CR, einen hohen Stellenwert im Hinblick auf das Gesamtüberleben hat (105,1 vs. 4,6 Monate, CR und keine CR ( $p < 0,001$ )). Daher sollte die Anwendung von zielgerichteten Wirkstoffen, welche Einfluss auf die immunologische Toleranz nehmen und die infauste Prognose eines Rezidivs nach aHSCT verbessern könnten, Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Das Vorliegen eines EM stellte, mit 4,2%, den kleinsten Anteil der verschiedenen Rezidivarten dieser Studie dar. Weiterhin waren Patienten mit der ED AML/sAML am häufigsten betroffen (66,7%). Mit einem medianen Gesamtüberleben von 4,6 Monaten und einer Mortalitätsrate von 93,3% unserer Patientenkohorte, ist das Gesamtüberleben, wie auch in anderen Studien (Gunes et al., 2018; Harris et al., 2013; Shi et al., 2013), schlecht. Den Grund hierfür sehen wir, wie auch die oben genannten Autoren, in der Seltenheit ihres Auftretens und der damit verbundenen späten Erkennung sowie verzögerten Diagnosestellung. Dem Patientenalter und -geschlecht konnte kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Bezüglich des Manifestationsortes konnte ein besseres Gesamtüberleben bei Patienten mit einem isolierten EM aufgezeigt werden. Das Vorliegen einer ZNS-Manifestation hatte keinen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Der Einfluss einer GvHD auf die Entstehung eines EM, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (u.a. Choi et al., 2004; Shimoni et al., 2009; Cunningham 2006; Gunes et al., (2018)). Aufgrund der kleinen Patientenkohorte dieser Arbeit, kann diesbezüglich keine verlässliche Aussage getroffen werden. Weiterhin wird in der Literatur die Kombinationstherapie aus DLI, IC, intrathekaler Chemotherapie, RTX oder operativer Therapie empfohlen, um höhere Überlebensraten zu erzielen. Aufgrund der hohen Varianz der angewandten Rezidivtherapien, kann in dieser Arbeit keine grundsätzliche Empfehlung, bezüglich eines Vorteils einer spezifischen Rezidivtherapie auf das Gesamtüberleben nach EM, ausgesprochen werden. Lediglich die Durchführung einer zweiten aHSCT konnte einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben erzielen.

Es bleibt zu betonen, dass der Nachweis eines EM eine meistens infauste Diagnose darstellt, neue Behandlungsstrategien in Zukunft erforderlich sind und die pathologischen Mechanismen, welche ursächlich für das Auftreten eines EM sind, in weiteren Studien

untersucht werden sollten. Diese Arbeit unterstreicht erneut die Seltenheit des Auftretens dieser Rezidivart. Jedoch soll durch dessen Thematisierung, auf die Wichtigkeit der Berücksichtigung eines möglichen Vorliegens eines EM, bei der klinischen Überwachung von Patienten nach einer aHSCT, hingewiesen werden.

## 6.) Literaturverzeichnis

- Abbi, K.K.S., Zhu, J., Ehmann, W.C., Epner, E., Carraher, M., Mierski, J., Talamo, G., Lucas, K., Rybka, W., Claxton, D., 2013. G-CSF mobilized vs conventional donor lymphocytes for therapy of relapse or incomplete engraftment after allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 48, 357–362.
- Afessa, B., Peters, S.G., 2006. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars Respiratory and Critical Care Medicine* 27, 297–309.
- Alhashim, N., Aljurf, M., Hassanein, M., Chaudhri, N., Hashmi, S., El-Gohary, G., Alsharif, F., Alsermani, M., Alhumaid, M., Beihany, A.A., Shaheen, M., Hanbali, A., Alfrah, F., Mohamed, S., Alzahrani, H., Elhassan, T., Eldali, A., Rasheed, W., Ahmed, S., Almohareb, F., El Fakih, R., 2018. Extramedullary relapses after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: clinical characteristics, incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplantation* 53, 838–843.
- Antar, A., Otrrock, Z.K., Kharfan-Dabaja, M., Salem, Z., Aractingi, S., Mohty, M., Bazarbachi, A., 2013. Azacitidine in the treatment of extramedullary relapse of AML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 48, 994–995.
- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M., Vardiman, J.W., 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391–2405.
- Arellano, M.L., Langston, A., Winton, E., Flowers, C.R., Waller, E.K., 2007. Treatment of Relapsed Acute Leukemia after Allogeneic Transplantation: A Single Center Experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13, 116–123.
- Avni, B., Koren-Michowitz, M., 2011. Myeloid Sarcoma: Current Approach and Therapeutic Options. *Therapeutic Advances in Hematology* 2, 309–316.
- Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralt, S., Lazarus, H., Ho, V., Apperley, J., Slavin, S., Pasquini, M., Sandmaier, B.M., Barrett, J., Blaise, D., Lowski, R., Horowitz, M., 2009. Defining the intensity of conditioning regimens : working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 15, 1628–1633.
- Bader, P., Niethammer, D., Willasch, A., Kreyenberg, H., Klingebiel, T., 2005. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplantation* 35, 107–119.
- Baird, K., Pavletic, S.Z., 2006. Chronic graft versus host disease. *Current Opinion in Hematology* 13, 426–435.
- Baron, F., Ruggeri, A., Beohou, E., Labopin, M., Sanz, G., Milpied, N., Michallet, M., Bacigalupo, A., Blaise, D., Sierra, J., Socié, G., Cornelissen, J.J., Schmid, C.,

- Giebel, S., Gorin, N.-C., Esteve, J., Ciceri, F., Savani, B.N., Mohty, M., Gluckman, E., Nagler, A., 2016. RIC *versus* MAC UCBT in adults with AML: A report from Eurocord, the ALWP and the CTIWP of the EBMT. *Oncotarget* 7, 43027-43038
- Barosi, G., Mesa, R.A., Thiele, J., Cervantes, F., Campbell, P.J., Verstovsek, S., Dupriez, B., Levine, R.L., Passamonti, F., Gotlib, J., Reilly, J.T., Vannucchi, A.M., Hanson, C.A., Solberg, L.A., Orazi, A., Tefferi, A., 2007. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia* 22, 437–438.
- Barrett, A.J., Battiwalla, M., 2010. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Review of Hematology* 3, 429–441.
- Battipaglia, G., Ruggeri, A., Massoud, R., El Cheikh, J., Jestin, M., Antar, A., Ahmed, S.O., Rasheed, W., Shaheen, M., Belhocine, R., Brissot, E., Dulery, R., Eder, S., Giannotti, F., Isnard, F., Lapusan, S., Rubio, M.-T., Vekhoff, A., Aljurf, M., Legrand, O., Mohty, M., Bazarbachi, A., 2017. Efficacy and feasibility of sorafenib as a maintenance agent after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Fms-like tyrosine kinase 3-mutated acute myeloid leukemia: Sorafenib After HSCT for FLT3-Mutated AML. *Cancer* 123, 2867–2874.
- Bejanyan, N., Weisdorf, D.J., Logan, B.R., Wang, H.-L., Devine, S.M., de Lima, M., Bunjes, D.W., Zhang, M.-J., 2015. Survival of AML patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21, 454–459.
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H.R., Sultan, C., 1976. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British Journal of Haematology* 33, 451–458.
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H.R., Sultan, C., 1982. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology* 51, 189–199.
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H.R., Sultan, C., 1985. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Annals of Internal Medicine* 103, 620–625.
- Bishop, R., 2010. Applications of fluorescence in situ hybridization (FISH) in detecting genetic aberrations of medical significance. *Bioscience Horizons* 3, 85–95.
- Bornhäuser, M., Kienast, J., Trenchel, R., Burchert, A., Hegenbart, U., Stadler, M., Baurmann, H., Schäfer-Eckart, K., Holler, E., Kröger, N., Schmid, C., Einsele, H.,

- Kiehl, M.G., Hiddemann, W., Schwerdtfeger, R., Buchholz, S., Dreger, P., Neubauer, A., Berdel, W.E., Ehninger, G., Beelen, D.W., Schetelig, J., Stelljes, M., 2012. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 13, 1035–1044.
- Breccia, M., Finsinger, P., Loglisci, G., Santopietro, M., Salaroli, A., Serrao, A., Latagliata, R., Volpicelli, P., Petrucci, L., Nanni, M., Alimena, G., 2012. Prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes aged < 50 years: update of a single-institution experience. *Leukemia & Lymphoma* 53, 2439–2443.
- Büchner, T., Berdel, W.E., Haferlach, C., Haferlach, T., Schnittger, S., Müller-Tidow, C., Braess, J., Spiekermann, K., Kienast, J., Staib, P., Grüneisen, A., Kern, W., Reichle, A., Maschmeyer, G., Aul, C., Lengfelder, E., Sauerland, M.-C., Heinecke, A., Wörmann, B., Hiddemann, W., 2009. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 27, 61–69.
- Bug, G., Burchert, A., Wagner, E.-M., Kröger, N., Berg, T., Güller, S., Metzelder, S.K., Wolf, A., Hünecke, S., Bader, P., Schetelig, J., Serve, H., Ottmann, O.G., 2017. Phase I/II study of the deacetylase inhibitor panobinostat after allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk MDS or AML (PANOBEST trial). *Leukemia* 31, 2523–2525.
- Cervantes, F., Dupriez, B., Pereira, A., Passamonti, F., Reilly, J.T., Morra, E., Vannucchi, A.M., Mesa, R.A., Demory, J.-L., Barosi, G., Rumi, E., Tefferi, A., 2009. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113, 2895–2901.
- Cervantes, F., Mesa, R., Barosi, G., 2007. New and old treatment modalities in primary myelofibrosis. *Cancer Journal* 13, 377–383.
- Chen, Y.-B., Li, S., Lane, A.A., Connolly, C., Del Rio, C., Valles, B., Curtis, M., Ballen, K., Cutler, C., Dey, B.R., El-Jawahri, A., Fathi, A.T., Ho, V.T., Joyce, A., McAfee, S., Rudek, M., Rajkhowa, T., Verselis, S., Antin, J.H., Spitzer, T.R., Levis, M., Soiffer, R., 2014. Phase I Trial of Maintenance Sorafenib after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fms-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication Acute Myeloid Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20, 2042–2048.

- Choi, S.-J., Lee, J.-H., Lee, J.-H., Kim, S., Seol, M., Lee, Y.-S., Lee, J.-S., Kim, W.-K., Chi, H.-S., Lee, K.-H., 2004. Treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a high incidence of isolated extramedullary relapse. *Leukemia* 18, 1789–1797.
- Chong, G., Byrnes, G., Szer, J., Grigg, A., 2000. Extramedullary relapse after allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancy. *Bone Marrow Transplantation* 26, 1011–1015.
- Christ, O., Feuring-Buske, M., Hiddemann, W., Buske, C., 2007. Pathogenese und Biologie der akuten myeloischen Leukämie. *Medizinische Klinik* 102, 290–295.
- Christopeit, M., Kuss, O., Finke, J., Bacher, U., Beelen, D.W., Bornhäuser, M., Schwerdtfeger, R., Bethge, W.A., Basara, N., Gramatzki, M., Tischer, J., Kolb, H.-J., Uharek, L., Meyer, R.G., Bunjes, D., Scheid, C., Martin, H., Niederwieser, D., Kröger, N., Bertz, H., Schrezenmeier, H., Schmid, C., 2013. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *Journal of Clinical Oncology* 31, 3259–3271.
- Clark, William B., Strickland, S.A., Barrett, A.J., Savani, B.N., 2010. Extramedullary relapses after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 95, 860–863.
- Cortelazzo, S., Viero, P., Finazzi, G., D’Emilio, A., Rodeghiero, F., Barbui, T., 1990. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *Journal of Clinical Oncology* 8, 556–562.
- Craddock, C., Jilani, N., Siddique, S., Yap, C., Khan, J., Nagra, S., Ward, J., Ferguson, P., Hazlewood, P., Buka, R., Vyas, P., Goodyear, O., Tholouli, E., Crawley, C., Russell, N., Byrne, J., Malladi, R., Snowden, J., Dennis, M., 2016a. Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22, 385–390.
- Craddock, C., Labopin, M., Robin, M., Finke, J., Chevallier, P., Yakoub-Agha, I., Bourhis, J.H., Sengelov, H., Blaise, D., Luft, T., Hallek, M., Kröger, N., Nagler, A., Mohty, M., 2016b. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 101, 879–883.
- Cunningham, I., 2006. Extramedullary sites of leukemia relapse after transplant. *Leukemia & Lymphoma* 47, 1754–1767.

- de Lima, M., Giralt, S., Thall, P.F., de Padua Silva, L., Jones, R.B., Komanduri, K., Braun, T.M., Nguyen, H.Q., Champlin, R., Garcia-Manero, G., 2010. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 116, 5420–5431.
- de Lima, M., Porter, D.L., Battiwalla, M., Bishop, M.R., Giralt, S.A., Hardy, N.M., Kröger, N., Wayne, A.S., Schmid, C., 2014. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Part III. Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20, 4–13.
- DeAngelo, D.J., Spencer, A., Bhalla, K.N., Prince, H.M., Fischer, T., Kindler, T., Giles, F.J., Scott, J.W., Parker, K., Liu, A., Woo, M., Atadja, P., Mishra, K.K., Ottmann, O.G., 2013. Phase Ia/II, two-arm, open-label, dose-escalation study of oral panobinostat administered via two dosing schedules in patients with advanced hematologic malignancies. *Leukemia* 27, 1628–1636.
- Deol, A., Lum, L.G., 2010. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treatment Reviews* 36, 528–538.
- Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2015. <http://www.drst.de/drst/download/jb2015.pdf>; 13.12.2020
- Devillier, R., Crocchiolo, R., Etienne, A., Prebet, T., Charbonnier, A., Fürst, S., El-Cheikh, J., D'Incan, E., Rey, J., Faucher, C., Blaise, D., Vey, N., 2013. Outcome of relapse after allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 54, 1228–1234.
- Diaconescu, R., Flowers, C.R., Storer, B., Sorrow, M.L., Maris, M.B., Maloney, D.G., Sandmaier, B.M., Storb, R., 2004. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 104, 1550–1558.
- Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Larson, R.A., Levine, R.L., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G.J., Sanz, M., Sierra, J., Tallman, M.S., Tien, H.-F., Wei, A.H., Löwenberg, B., Bloomfield, C.D., 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129, 424–447.
- Döhner, H., Estey, E.H., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Burnett, A.K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R.A., Lo-Coco, F., Naoe, T.,



- Niederwieser, D., Ossenkoppele, G.J., Sanz, M.A., Sierra, J., Tallman, M.S., Löwenberg, B., Bloomfield, C.D., European LeukemiaNet, 2010. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115, 453–474.
- Dominietto, A., Pozzi, S., Miglino, M., Albarracin, F., Piaggio, G., Bertolotti, F., Grasso, R., Zupo, S., Raiola, A.M., Gobbi, M., Frassoni, F., Bacigalupo, A., 2007. Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood* 109, 5063–5064.
- Druker, B.J., Guilhot, F., O'Brien, S.G., Gathmann, I., Kantarjian, H., Gattermann, N., Deininger, M.W.N., Silver, R.T., Goldman, J.M., Stone, R.M., Cervantes, F., Hochhaus, A., Powell, B.L., Gabrilove, J.L., Rousset, P., Reiffers, J., Cornelissen, J.J., Hughes, T., Agis, H., Fischer, T., Verhoef, G., Shepherd, J., Saglio, G., Gratwohl, A., Nielsen, J.L., Radich, J.P., Simonsson, B., Taylor, K., Baccarani, M., So, C., Letvak, L., Larson, R.A., 2006. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 355, 2408–2417.
- Eapen, M., Giral, S.A., Horowitz, M.M., Klein, J.P., Wagner, J.E., Zhang, M.-J., Tallman, M.S., Marks, D.I., Camitta, B.M., Champlin, R.E., Ringdén, O., Bredeson, C.N., Martino, R., Gale, R.P., Cairo, M.S., Litzow, M.R., deLima, M., 2004. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplantation* 34, 721–727.
- Eckstein, P.P., 2014. *Statistik für Wirtschaftswissenschaftler: Eine realdatenbasierte Einführung mit SPSS*, 4th ed. Gabler Verlag.
- Estey, E., 2016. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management: Acute Myeloid Leukemia. *American Journal of Hematology* 91, 824–846.
- Estey, E.H., 2012. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology* 87, 89–99.
- Falini, B., Lenze, D., Hasserjian, R., Coupland, S., Jaehne, D., Soupir, C., Liso, A., Martelli, M.P., Bolli, N., Bacci, F., Pettrossi, V., Santucci, A., Martelli, M.F., Pileri, S., Stein, H., 2007. Cytoplasmic mutated nucleophosmin (NPM) defines the molecular status of a significant fraction of myeloid sarcomas. *Leukemia* 21, 1566–1570.
- Farag, S.S., Fehniger, T.A., Ruggeri, L., Velardi, A., Caligiuri, M.A., 2002. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 100, 1935–1947.

- Ferrara, J.L.M., Levine, J.E., Reddy, P., Holler, E., 2009. Graft-versus-host disease. *Lancet* 373, 1550–1561.
- Fenaux, P., Gattermann, N., Seymour, J.F., Hellström-Lindberg, E., Mufti, G.J., Duehrsen, U., Gore, S.D., Ramos, F., Beyne-Rauzy, O., List, A., McKenzie, D., Backstrom, J., Beach, C.L., 2010. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *British Journal of Haematology* 149, 244–249.
- Finke, J., Bethge, W.A., Schmoor, C., Ottinger, H.D., Stelljes, M., Zander, A.R., Volin, L., Ruutu, T., Heim, D.A., Schwerdtfeger, R., Kolbe, K., Mayer, J., Maertens, J.A., Linkesch, W., Holler, E., Koza, V., Bornhäuser, M., Einsele, H., Kolb, H.-J., Bertz, H., Egger, M., Grishina, O., Socié, G., 2009. 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. *The Lancet Oncology* 10, 855–864.
- Fircanis, S., Merriam, P., Khan, N., Castillo, J.J., 2014. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: An updated meta-analysis of epidemiological studies. *American Journal of Hematology* 89, E125–E132.
- Font, P., Loscertales, J., Benavente, C., Bermejo, A., Callejas, M., Garcia-Alonso, L., Garcia-Marcilla, A., Gil, S., Lopez-Rubio, M., Martin, E., Muñoz, C., Ricard, P., Soto, C., Balsalobre, P., Villegas, A., 2013. Inter-observer variance with the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) following the 2008 WHO classification. *Annals of Hematology* 92, 19–24.
- Foran, J.M., Shammo, J.M., 2012. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. *American Journal of Medicine* 125, 6-13.
- Forghieri, F., Comoli, P., Marasca, R., Potenza, L., Luppi, M., 2018. Minimal/Measurable Residual Disease Monitoring in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Clinical Viewpoint and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* 19, 3492.
- Ganguly, S., Amin, M., Divine, C., Aljitawi, O.S., Abhyankar, S., McGuirk, J.P., 2013. Decitabine in patients with relapsed acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). *Annals of Hematology* 92, 549–550.
- Ganten, D., Ruckpaul, K., Schlegelberger, B., Fonatsch, C. (Eds.), 2003. *Molekularmedizinische Grundlagen von hämatologischen Neoplasien*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Gatza, E., Choi, S.W., 2015. Approaches for the prevention of graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation. *International Journal of Hematologic Oncology* 4, 113–126.

- Germing, U., Kobbe, G., Haas, R., Gattermann, N., 2013. Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 110, 783–790.
- Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G., Thomas, E.D., 1974. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18, 295–304.
- Goldberg, M.A., Antin, J.H., Guinan, E.C., Rapoport, J.M., 1986. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 68, 1114–1118.
- Graef, T., Kuendgen, A., Fenk, R., Zohren, F., Haas, R., Kobbe, G., 2007. Successful treatment of relapsed AML after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine. *Leukemia Research* 31, 257–259.
- Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M.M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., Sanz, M., Vallespi, T., Hamblin, T., Oscier, D., Ohyashiki, K., Toyama, K., Aul, C., Mufti, G., Bennett, J., 1997. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89, 2079–2088.
- Greenberg, P.L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Solé, F., Bennett, J.M., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., Kantarjian, H., Kuendgen, A., Levis, A., Malcovati, L., Cazzola, M., Cermak, J., Fonatsch, C., Le Beau, M.M., Slovak, M.L., Krieger, O., Luebbert, M., Maciejewski, J., Magalhaes, S.M.M., Miyazaki, Y., Pfeilstöcker, M., Sekeres, M., Sperr, W.R., Stauder, R., Tauro, S., Valent, P., Vallespi, T., van de Loosdrecht, A.A., Germing, U., Haase, D., 2012. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 120, 2454–2465.
- Griffith, M.L., Jagasia, M., Jagasia, S.M., 2010. Diabetes mellitus after hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrine Practice* 16, 699–706.
- Guglielmi, C., Arcese, W., Hermans, J., Bacigalupo, A., Bandini, G., Bunjes, D., Carreras, E., Devergie, A., Frassoni, F., Goldman, J., Gratwohl, A., Kolb, H.J., Iori, A.P., Niederwieser, D., Prentice, H.G., de Witte, T., Apperley, J., 2000. Risk assessment in patients with Ph+ chronic myelogenous leukemia at first relapse after allogeneic stem cell transplant: an EBMT retrospective analysis. The Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 95, 3328–3334.
- Gunes, G., Goker, H., Demiroglu, H., Malkan, U.Y., Buyukasik, Y., 2018. Extramedullary relapses of acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical features, cumulative incidence, and risk factors. *Bone Marrow Transplantation* 54, 595–600.

- Hadeler, T., Arentzen, U. (Eds.), 2000. Gabler Wirtschafts Lexikon. Gabler Verlag, Wiesbaden.
- Hamilton, B.K., Rybicki, L., Dabney, J., McLellan, L., Haddad, H., Foster, L., Abounader, D., Kalaycio, M., Sobecks, R., Dean, R., Duong, H., Hill, B.T., Bolwell, B.J., Copelan, E.A., 2014. Quality of life and outcomes in patients  $\geq 60$  years of age after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 49, 1426–1431.
- Harris, A.C., Kitko, C.L., Couriel, D.R., Braun, T.M., Choi, S.W., Magenau, J., Mineishi, S., Pawarode, A., Yanik, G., Levine, J.E., 2013. Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *Haematologica* 98, 179–184.
- Harris, A.C., Mageneau, J., Braun, T., Kitko, C.L., Choi, S.W., Ferrara, J.L.M., Mineishi, S., Pawarode, A., Peres, E., Reddy, P., Yanik, G., Levine, J.E., 2010. Extramedullary Relapse In Acute Leukemia Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors And Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16, S177–S178.
- Hasford, J., Baccarani, M., Hoffmann, V., Guilhot, J., Saussele, S., Rosti, G., Guilhot, F., Porkka, K., Ossenkoppele, G., Lindoerfer, D., Simonsson, B., Pfirrmann, M., Hehlmann, R., 2011. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 118, 686-692.
- Hollenbach, P.W., Nguyen, A.N., Brady, H., Williams, M., Ning, Y., Richard, N., Krushel, L., Aukerman, S. L., Heise, C., MacBeth, K.J., 2010. A Comparison of Azacitidine and Decitabine Activities in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines. *PLoS ONE* 5, e9001.
- Horsman, D.E., Pantzar, J.T., Dill, F.J., Kalousek, D.K., 1987. Klinefelter's syndrome and acute leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 26, 375–376.
- Jabbour, E., Kantarjian, H., Cortes, J., 2015. Use of Second- and Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: An Evolving Treatment Paradigm. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 15, 323–334.
- Jacobsohn, D.A., Vogelsang, G.B., 2007. Acute graft versus host disease. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2, 35.
- Jagasia, M.H., Greinix, H.T., Arora, M., Williams, K.M., Wolff, D., Cowen, E.W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N.S., Cheng, G.-S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R.F., McDonald, G.B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datile, M.B., Jacobsohn, D., Heller, T., Kitko, C.L., Mitchell, S.A., Martin, P.J., Shulman, H., Wu, R.S., Cutler,

- C.S., Vogelsang, G.B., Lee, S.J., Pavletic, S.Z., Flowers, M.E.D., 2015. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21, 389-401.e1.
- Juliussen, G., Antunovic, P., Derolf, A., Lehmann, S., Mollgard, L., Stockelberg, D., Tidefelt, U., Wahlin, A., Hoglund, M., 2009. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 113, 4179–4187.
- Jonášová, A., Neuwirtová, R., Cermák, J., Vozobulová, V., Mociková, K., Sisková, M., Hochová, I., 1998. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *British Journal of Haematology* 100, 304–309.
- Kantarjian, H., Giles, F., Wunderle, L., Bhalla, K., O'Brien, S., Wassmann, B., Tanaka, C., Manley, P., Rae, P., Mietlowski, W., Bochinski, K., Hochhaus, A., Griffin, J.D., Hoelzer, D., Albitar, M., Dugan, M., Cortes, J., Alland, L., Ottmann, O.G., 2006. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *New England Journal of Medicine* 354, 2542–2551.
- Kaplan, E.L., Meier, P., 1958. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 53, 457–481.
- Kato, K., Miyamoto, T., Yonemoto, K., Uchida, N., Ogawa, H., Fukuda, T., Takahashi, S., Ohashi, K., Eto, T., Nagamura-Inoue, T., Sakamaki, H., Morishima, Y., Suzuki, R., Atsuta, Y., Akashi, K., 2014. Second Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT) for Relapse of Hematological Malignancies after First Allo-HSCT. *Blood* 124, 3947–3947.
- Khan, I., Malinge, S., Crispino, J., 2011. Myeloid leukemia in Down syndrome. *Critical reviews in oncogenesis* 16, 25–36.
- Kikushige, Y., Takase, K., Sata, K., Aoki, K., Numata, A., Miyamoto, T., Fukuda, T., Gondo, H., Harada, M., Nagafuji, K., 2007. Repeated relapses of acute myelogenous leukemia in the isolated extramedullary sites following allogeneic bone marrow transplantations. *Internal Medicine* 46, 1011–1014.
- Kimura, A., 2012. Radiation associated leukemia and myelodysplastic syndrome. *Nippon Rinsho* 70, 431–435.
- Kirschner, R.H., Esterly, J.R., 1971. Pulmonary lesions associated with busulfan therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 27, 1074–1080.
- Klyuchnikov, E., Kröger, N., Brummendorf, T.H., Wiedemann, B., Zander, A.R., Bacher, U., 2010. Current status and perspectives of tyrosine kinase inhibitor treatment in

- the posttransplant period in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16, 301–310.
- Kobayashi, M., Imamura, M., Soga, R., Tsuda, Y., Maeda, S., Iwasaki, H., Sugiura, M., Ohizumi, H., Musashi, M., Morioka, M., 1992. Establishment of a novel granulocytic sarcoma cell line which can adhere to dermal fibroblasts from a patient with granulocytic sarcoma in dermal tissues and myelofibrosis. *British Journal of Haematology* 82, 26–31.
- Kröger, N., Iacobelli, S., Franke, G.-N., Platzbecker, U., Uddin, R., Hübel, K., Scheid, C., Weber, T., Robin, M., Stelljes, M., Afanasyev, B., Heim, D., Deliliers, G.L., Onida, F., Dreger, P., Pini, M., Guidi, S., Volin, L., Günther, A., Bethge, W., Poiré, X., Kobbe, G., van Os, M., Brand, R., de Witte, T., 2017. 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). *Journal of Clinical Oncology* 35, 2157–2164.
- Kuwabara, H., Nagai, M., Yamaoka, G., Ohnishi, H., Kawakami, K., 1999. Specific skin manifestations in CD56 positive acute myeloid leukemia. *Journal of Cutaneous Pathology* 26, 1–5.
- Landolfi, R., Marchioli, R., Kutti, J., Gisslinger, H., Tognoni, G., Patrono, C., Barbui, T., 2004. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *New England Journal of Medicine* 350, 114–124.
- Lee, K.-H., Lee, J.-H., Choi, S.-J., Lee, J.-H., Kim, S., Seol, M., Lee, Y.-S., Kim, W.-K., Seo, E.-J., Park, C.-J., Chi, H.-S., Lee, J.-S., 2003b. Bone marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course. *Bone Marrow Transplantation* 32, 835–842.
- Lee, S.J., Klein, J.P., Barrett, A.J., Ringden, O., Antin, J.H., Cahn, J.-Y., Carabasi, M.H., Gale, R.P., Giralt, S., Hale, G.A., Ilhan, O., McCarthy, P.L., Socie, G., Verdonck, L.F., Weisdorf, D.J., Horowitz, M.M., 2002. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 100, 406–414.
- Lee, S.J., Vogelsang, G., Flowers, M.E.D., 2003a. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 9, 215–233.
- Levis, M.J., Hamadani, M., Logan, B., Rosales, M., Perl, A.E., Devine, S.M., Bahceci, E., Chen, Y.-B.A., 2018. A phase 3, trial of gilteritinib, as maintenance therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with *FLT3*-ITD<sup>+</sup> AML. *Journal of Clinical Oncology* 36, TPS7075–TPS7075.

- Lim, Z., Brand, R., Martino, R., van Biezen, A., Finke, J., Bacigalupo, A., Beelen, D., Devergie, A., Alessandrino, E., Willemze, R., Ruutu, T., Boogaerts, M., Falda, M., Jouet, J.-P., Niederwieser, D., Kroger, N., Mufti, G.J., De Witte, T.M., 2010. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 28, 405–411.
- List, A., Dewald, G., Bennett, J., Giagounidis, A., Raza, A., Feldman, E., Powell, B., Greenberg, P., Thomas, D., Stone, R., Reeder, C., Wride, K., Patin, J., Schmidt, M., Zeldis, J., Knight, R., Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators, 2006. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New England Journal of Medicine* 355, 1456–1465.
- Löwenberg, B., Downing, J.R., Burnett, A., 1999. Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 341, 1051–1062.
- Macintyre, E.A., 1989. The use of the polymerase chain reaction in haematology. *Blood Reviews* 3, 201–210.
- Malmberg, E., Johansson Alm, S., Nicklasson, M., Lazarevic, V., Ståhlman, S., Samuelsson, T., Lenhoff, S., Asp, J., Ehinger, M., Palmqvist, L., Brune, M., Fogelstrand, L., 2019. Minimal residual disease assessed with deep sequencing of *NPM1* mutations predicts relapse after allogeneic stem cell transplant in AML. *Leukemia & Lymphoma* 60, 409-417.
- Martínez, C., Gomez, V., Tomás, J.F., Parody, R., Sureda, A., Sanz, G., Cañizo, C., Díez, J.L., Boqué, C., 2005. Relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: outcome and prognostic factors. The Chronic Myeloid Leukemia Subcommittee of the GETH (Grupo Español de Trasplante Hemopoyético). *Bone Marrow Transplantation* 36, 301–306.
- Martino, R., Iacobelli, S., Brand, R., Jansen, T., Biezen, A. van, Finke, J., Bacigalupo, A., Beelen, D., Reiffers, J., Devergie, A., Alessandrino, E., Mufti, G.J., Barge, R., Sierra, J., Ruutu, T., Boogaerts, M., Falda, M., Jouet, J.-P., Niederwieser, D., Witte, T. de, 2006. 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* 108, 836–846.
- Martino, R., de Wreede, L., Fiocco, M., van Biezen, A., von dem Borne, P.A., Hamladji, R.-M., Volin, L., Bornhäuser, M., Robin, M., Rocha, V., de Witte, T., Kröger, N., Mohty, M., 2013. Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and

MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. *Bone Marrow Transplantation* 48, 761–770.

- McClune, B.L., Weisdorf, D.J., Pedersen, T.L., Tunes da Silva, G., Tallman, M.S., Sierra, J., DiPersio, J., Keating, A., Gale, R.P., George, B., Gupta, V., Hahn, T., Isola, L., Jagasia, M., Lazarus, H., Marks, D., Maziarz, R., Waller, E.K., Bredeson, C., Giralt, S., 2010. Effect of Age on Outcome of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission or With Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 28, 1878–1887.
- McSweeney, P.A., Storb, R., 1999. Mixed chimerism: preclinical studies and clinical applications. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 5, 192–203.
- Meinert, R., Schüz, J., Kaletsch, U., Kaatsch, P., Michaelis, J., 2000. Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Exposure to Pesticides: Results of a Register-based Case-Control Study in Germany. *American Journal of Epidemiology* 151, 639–646.
- Metzelder, S.K., Schroeder, T., Finck, A., Scholl, S., Fey, M., Götze, K., Linn, Y.C., Kröger, M., Reiter, A., Salih, H.R., Heinicke, T., Stuhlmann, R., Müller, L., Giagounidis, A., Meyer, R.G., Brugger, W., Vöhringer, M., Dreger, P., Mori, M., Basara, N., Schäfer-Eckart, K., Schultheis, B., Baldus, C., Neubauer, A., Burchert, A., 2012. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia* 26, 2353–2359.
- Metzelder, S.K., Wollmer, E., Neubauer, A., Burchert, A., 2010. Sorafenib in relapsed and refractory FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: a novel treatment option. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 135, 1852–1856.
- Metz-Flamant, C., Laurent, O., Samson, E., Caër-Lorho, S., Acker, A., Hubert, D., Richardson, D.B., Laurier, D., 2013. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occupational and Environmental Medicine* 70, 630–638.
- Michelis, F.V., Messner, H.A., Atenafu, E.G., Kim, D.D., Kuruvilla, J., Lipton, J.H., Uhm, J., Loach, D., Gupta, V., 2014. Benefit of Allogeneic Transplantation in Patients Age  $\geq$  60 Years with Acute Myeloid Leukemia Is Limited to Those in First Complete Remission at Time of Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20, 474–479.
- Middeke, J.M., Beelen, D., Stadler, M., Gohring, G., Schlegelberger, B., Baumann, H., Bug, G., Bellos, F., Mohr, B., Buchholz, S., Schwerdtfeger, R., Martin, H., Hegenbart, U., Ehninger, G., Bornhauser, M., Schetelig, J., on behalf of the



- Cooperative German Transplant Study Group, 2012. Outcome of high-risk acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: negative impact of *abnl(17p)* and *-5/5q-*. *Blood* 120, 2521–2528.
- Mohty, M., 2007. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* 21, 1387–1394.
- Morrisette, J.J.D., Bagg, A., 2011. Acute myeloid leukemia: conventional cytogenetics, FISH, and moleculocentric methodologies. *Clinics in Laboratory Medicine* 31, 659–686, x.
- Ochs, L., Shu, X.O., Miller, J., Enright, H., Wagner, J., Filipovich, A., Miller, W., Weisdorf, D., 1995. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 86, 3979–3986.
- Ogawa, H., Tamaki, H., Ikegame, K., Soma, T., Kawakami, M., Tsuboi, A., Kim, E.H., Hosen, N., Murakami, M., Fujioka, T., Masuda, T., Taniguchi, Y., Nishida, S., Oji, Y., Oka, Y., Sugiyama, H., 2003. The usefulness of monitoring WT1 gene transcripts for the prediction and management of relapse following allogeneic stem cell transplantation in acute type leukemia. *Blood* 101, 1698–1704.
- Olavarria, E., Ottmann, O.G., Deininger, M., Clark, R.E., Bandini, G., Byrne, J., Lipton, J., Vitek, A., Michallet, M., Siegert, W., Ullmann, A., Wassmann, B., Niederwieser, D., Fischer, T., 2003. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 17, 1707–1712.
- Olney, H.J., Mitelman, F., Johansson, B., Mrózek, K., Berger, R., Rowley, J.D., 2002. Unique balanced chromosome abnormalities in treatment-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: report from an international workshop. *Genes. Chromosomes Cancer* 33, 413–423.
- Oran, B., Giralt, S., Couriel, D., Hosing, C., Shpall, E.J., de Meis, E., Khouri, I.F., Qazilbash, M., Anderlini, P., Kebriaei, P., Popat, U., Carrasco-Yalan, A., Champlin, R.E., de Lima, M., 2007. Treatment of AML and MDS relapsing after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 21, 2540–2544.
- Pastore, D., Specchia, G., Carluccio, P., Liso, A., Mestice, A., Rizzi, R., Greco, G., Buquicchio, C., Liso, V., 2003. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Annals of Hematology* 82, 231–235.
- Pawson, R., Potter, M.N., Theocharous, P., Lawler, M., Garg, M., Yin, J.A., Rezvani, K., Craddock, C., Rassam, S., Prentice, H.G., 2001. Treatment of relapse after allogeneic bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning (FLAG

- +/- Ida) and second allogeneic stem cell transplant. *British Journal of Haematology* 115, 622–629.
- Perl, A.E., Altman, J.K., Cortes, J., Smith, C., Litzow, M., Baer, M.R., Claxton, D., Erba, H.P., Gill, S., Goldberg, S., Jurcic, J.G., Larson, R.A., Liu, C., Ritchie, E., Schiller, G., Spira, A.I., Strickland, S.A., Tibes, R., Ustun, C., Wang, E.S., Stuart, R., Röllig, C., Neubauer, A., Martinelli, G., Bahceci, E., Levis, M., 2017. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study. *The Lancet Oncology* 18, 1061–1075.
- Piemontese, S., Ciceri, F., Labopin, M., Arcese, W., Kyrz-Krzemien, S., Santarone, S., Huang, H., Beelen, D., Gorin, N.C., Craddock, C., Gulbas, Z., Bacigalupo, A., Mohty, M., Nagler, A., 2017. A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical and unrelated donors in acute leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 10, 1-8.
- Pileri, S.A., Ascani, S., Cox, M.C., Campidelli, C., Bacci, F., Piccioli, M., Piccaluga, P.P., Agostinelli, C., Asioli, S., Novero, D., Bisceglia, M., Ponzoni, M., Gentile, A., Rinaldi, P., Franco, V., Vincelli, D., Pileri, A., Gasbarra, R., Falini, B., Zinzani, P.L., Baccarani, M., 2007. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 21, 340–350.
- Pitchford, C.W., Hettinga, A.C., Reichard, K.K., 2010. Fluorescence in situ hybridization testing for -5/5q, -7/7q, +8, and del(20q) in primary myelodysplastic syndrome correlates with conventional cytogenetics in the setting of an adequate study. *American Journal of Clinical Pathology* 133, 260–264.
- Platzbecker, U., Wermke, M., Radke, J., Oelschlaegel, U., Seltmann, F., Kiani, A., Klut, I.-M., Knoth, H., Röllig, C., Schetelig, J., Mohr, B., Graehlert, X., Ehninger, G., Bornhäuser, M., Thiede, C., 2012. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 26, 381–389.
- Pollyea, D.A., Artz, A.S., Stock, W., Daugherty, C., Godley, L., Odenike, O.M., Rich, E., Smith, S.M., Zimmerman, T., Zhang, Y., Huo, D., Larson, R., van Besien, K., 2007. Outcomes of patients with AML and MDS who relapse or progress after reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 40, 1027–1032.
- Porter, D.L., Alyea, E.P., Antin, J.H., DeLima, M., Estey, E., Falkenburg, J.H.F., Hardy, N., Kroeger, N., Leis, J., Levine, J., Maloney, D.G., Peggs, K., Rowe, J.M., Wayne, A.S., Giralt, S., Bishop, M.R., van Besien, K., 2010. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic

- Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16, 1467–1503.
- Pozdnyakova, O., Miron, P.M., Tang, G., Walter, O., Raza, A., Woda, B., Wang, S.A., 2008. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer* 113, 3331–3340.
- Radich, J., 2010. Stem cell transplant for CML in the imatinib era. *eminars in Hematology* 47, 354–361.
- Raj, K., John, A., Ho, A., Chronis, C., Khan, S., Samuel, J., Pomplun, S., Thomas, N.S.B., Mufti, G.J., 2007. CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine. *Leukemia* 21, 1937–1944.
- Ratanatharathorn, V., Ayash, L., Lazarus, H., Fu, J., Uberti, J., 2001. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplantation* 28, 121–129.
- Rautenberg, C., Nachtkamp, K., Dienst, A., Schmidt, P.V., Heyn, C., Kondakci, M., Germing, U., Haas, R., Kobbe, G., Schroeder, T., 2017. Sorafenib and azacitidine as salvage therapy for relapse of FLT3-ITD mutated AML after allo-SCT. *European Journal of Haematology* 98, 348–354.
- Rautenberg, C., Pechtel, S., Hildebrandt, B., Betz, B., Dienst, A., Nachtkamp, K., Kondakci, M., Geyh, S., Wieczorek, D., Haas, R., Germing, U., Kobbe, G., Schroeder, T., 2018. Wilms' Tumor 1 Gene Expression Using a Standardized European LeukemiaNet-Certified Assay Compared to Other Methods for Detection of Minimal Residual Disease in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia after Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24, 2337-2343.
- Rizzo, J.D., Curtis, R.E., Socié, G., Sobocinski, K.A., Gilbert, E., Landgren, O., Travis, L.B., Travis, W.D., Flowers, M.E.D., Friedman, D.L., Horowitz, M.M., Wingard, J.R., Deeg, H.J., 2009. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 113, 1175–1183.
- Robenshtok, E., Gafter-Gvili, A., Goldberg, E., Weinberger, M., Yeshurun, M., Leibovici, L., Paul, M., 2007. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 25, 5471–5489.
- Rohrbacher, M., Hasford, J., 2009. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research Clinical Haematology* 22, 295–302.

- Ruutu, T., de Wreede, L.C., van Biezen, A., Brand, R., Mohty, M., Dreger, P., Duarte, R., Peters, C., Garderet, L., Schönland, S., Gratwohl, A., Niederwieser, D., de Witte, T., Kröger, N., 2015. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplantation* 50, 1542–1550.
- Ruutu, T., Gratwohl, A., de Witte, T., Afanasyev, B., Apperley, J., Bacigalupo, A., Dazzi, F., Dreger, P., Duarte, R., Finke, J., Garderet, L., Greinix, H., Holler, E., Kröger, N., Lawitschka, A., Mohty, M., Nagler, A., Passweg, J., Ringdén, O., Socié, G., Sierra, J., Sureda, A., Wiktor-Jedrzejczak, W., Madrigal, A., Niederwieser, D., 2014. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation* 49, 168–173.
- Saber, W., Opie, S., Rizzo, J.D., Zhang, M.-J., Horowitz, M.M., Schriber, J., 2012. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 119, 3908–3916.
- Saiki, R.K., Scharf, S., Faloona, F., Mullis, K.B., Horn, G.T., Erlich, H.A., Arnheim, N., 1985. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 230, 1350–1354.
- Saussele, S., Lauseker, M., Gratwohl, A., Beelen, D.W., Bunjes, D., Schwerdtfeger, R., Kolb, H.-J., Ho, A.D., Falge, C., Holler, E., Schlimok, G., Zander, A.R., Arnold, R., Kanz, L., Dengler, R., Haferlach, C., Schlegelberger, B., Pffirmann, M., Müller, M.C., Schnittger, S., Leitner, A., Pletsch, N., Hochhaus, A., Hasford, J., Hehlmann, R., German CML Study Group, 2010. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 115, 1880–1885.
- Savani, B.N., Labopin, M., Kroger, N., Finke, J., Ehninger, G., Niederwieser, D., Schwerdtfeger, R., Bunjes, D., Glass, B., Socie, G., Ljungman, P., Craddock, C., Baron, F., Ciceri, F., Gorin, N.C., Esteve, J., Schmid, C., Giebel, S., Mohty, M., Nagler, A., 2016. Expanding transplant options to patients over 50 years. Improved outcome after reduced intensity conditioning mismatched-unrelated donor transplantation for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 101, 773–780.
- Savani, B.N., Mielke, S., Reddy, N., Goodman, S., Jagasia, M., Rezvani, K., 2009. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 44, 769–777.

- Schafer, A.I., 1984. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 64, 1-12.
- Schetelig, J., Bornhäuser, M., Schmid, C., Hertenstein, B., Schwerdtfeger, R., Martin, H., Stelljes, M., Hegenbart, U., Schäfer-Eckart, K., Füssel, M., Wiedemann, B., Thiede, C., Kienast, J., Baurmann, H., Ganser, A., Kolb, H.J., Ehninger, G., 2008. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 26, 5183–5191.
- Schmid, C., de Wreede, L.C., van Biezen, A., Finke, J., Ehninger, G., Ganser, A., Volin, L., Niederwieser, D., Beelen, D., Alessandrino, P., Kanz, L., Schleuning, M., Passweg, J., Veelken, H., Maertens, J., Cornelissen, J.J., Blaise, D., Gramatzki, M., Milpied, N., Yakoub-Agha, I., Mufti, G., Rovira, M., Arnold, R., de Witte, T., Robin, M., Kröger, N., 2018. Outcome after relapse of myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation: a retrospective registry analysis on 698 patients by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 103, 237–245.
- Schmid, C., Labopin, M., Nagler, A., Bornhäuser, M., Finke, J., Fassas, A., Volin, L., Gürman, G., Maertens, J., Bordignon, P., Holler, E., Ehninger, G., Polge, E., Gorin, N.-C., Kolb, H.-J., Rocha, V., 2007. Donor Lymphocyte Infusion in the Treatment of First Hematological Relapse After Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Risk Factors Analysis and Comparison With Other Strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology* 25, 4938–4945.
- Schmid, C., Labopin, M., Nagler, A., Niederwieser, D., Castagna, L., Tabrizi, R., Stadler, M., Kuball, J., Cornelissen, J., Vorlicek, J., Socie, G., Falda, M., Vindelov, L., Ljungman, P., Jackson, G., Kroger, N., Rank, A., Polge, E., Rocha, V., Mohty, M., on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2012. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 119, 1599–1606.
- Schnittger, S., Kern, W., Tschulik, C., Weiss, T., Dicker, F., Falini, B., Haferlach, C., Haferlach, T., 2009. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood* 114, 2220–2231.

- Schroeder, T., Czibere, A., Platzbecker, U., Bug, G., Uharek, L., Luft, T., Giagounidis, A., Zohren, F., Bruns, I., Wolschke, C., Rieger, K., Fenk, R., Germing, U., Haas, R., Kröger, N., Kobbe, G., 2013. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 27, 1229–1235.
- Schroeder, T., Rachlis, E., Bug, G., Stelljes, M., Klein, S., Steckel, N.K., Wolf, D., Ringhoffer, M., Czibere, A., Nachtkamp, K., Dienst, A., Kondakci, M., Stadler, M., Platzbecker, U., Uharek, L., Luft, T., Fenk, R., Germing, U., Bornhäuser, M., Kröger, N., Beelen, D.W., Haas, R., Kobbe, G., 2015. Treatment of Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions—A Retrospective Multicenter Analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21, 653–660.
- Schroeder, T., Rautenberg, C., Haas, R., Kobbe, G., 2016. Hypomethylating agents after allogeneic blood stem cell transplantation. *Stem Cell Investigation* 3, 84.
- Schuler, E., Boughoufala, S., Rautenberg, C., Nachtkamp, K., Dienst, A., Fenk, R., Haas, R., Kondakci, M., Germing, U., Schroeder, T., Kobbe, G., 2019. Relapse patterns and treatment strategies in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Annals of Hematology* 98, 1225–1235.
- Schuler, E., Giagounidis, A., Haase, D., Shirneshan, K., Büsche, G., Platzbecker, U., Nolte, F., Götze, K., Schlenk, R.F., Ganser, A., Letsch, A., Bräulke, F., Lübbert, M., Bug, G., Schafhausen, P., Bacher, U., Gattermann, N., Wulfert, M., Haas, R., Germing, U., 2016. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia* 30, 1580–1582.
- Schwab, L., Goroncy, L., Palaniyandi, S., Gautam, S., Triantafyllopoulou, A., Mocsai, A., Reichardt, W., Karlsson, F.J., Radhakrishnan, S.V., Hanke, K., Schmitt-Graeff, A., Freudenberg, M., von Loewenich, F.D., Wolf, P., Leonhardt, F., Baxan, N., Pfeifer, D., Schmah, O., Schönle, A., Martin, S.F., Mertelsmann, R., Duyster, J., Finke, J., Prinz, M., Henneke, P., Häcker, H., Hildebrandt, G.C., Häcker, G., Zeiser, R., 2014. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage. *Nature Medicine* 20, 648–654.
- Sengsayadeth, S., Savani, B.N., Blaise, D., Malard, F., Nagler, A., Mohty, M., 2015. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia in complete remission - a review from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 100, 859–869.

- Sharma, M., Ravandi, F., Bayraktar, U.D., Chiattonne, A., Bashir, Q., Giralt, S., Chen, J., Qazilbash, M., Kebriaei, P., Konopleva, M., Andreeff, M., Cortes, J., McCue, D., Kantarjian, H., Champlin, R.E., de Lima, M., 2011. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 17, 1874–1877.
- Shem-Tov, N., Saraceni, F., Danylesko, I., Shouval, R., Yerushalmi, R., Nagler, A., Shimoni, A., 2017. Isolated Extramedullary Relapse of Acute Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Different Kinetics and Better Prognosis than Systemic Relapse. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 23, 1087–1094.
- Shi, J.-M., Meng, X.-J., Luo, Y., Tan, Y.-M., Zhu, X.-L., Zheng, G.-F., He, J.-S., Zheng, W.-Y., Xie, W.-Z., Li, L., Ye, X.-J., Zhang, J., Cai, Z., Lin, M.-F., Huang, H., 2013. Clinical characteristics and outcome of isolated extramedullary relapse in acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: A single-center analysis. *Leukemia Research* 37, 372–377.
- Shimoni, A., Rand, A., Shem-Tov, N., Yerushalmi, R., Hardan, I., Nagler, A., 2009. Isolated Extra-Medullary Relapse of Acute Leukemia After Allogeneic Stem-Cell Transplantation (SCT); Different Kinetics and Better Prognosis than Systemic Relapse. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 15, 59.
- Singh, S.N., Cao, Q., Gojo, I., Rapoport, A.P., Akpek, G., 2012. Durable complete remission after single agent decitabine in AML relapsing in extramedullary sites after allo-SCT. *Bone Marrow Transplantation* 47, 1008–1009.
- Solary, E., Itzykson, R., 2017. How I treat chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 130, 126–136.
- Solh, M., DeFor, T.E., Weisdorf, D.J., Kaufman, D.S., 2012. Extramedullary Relapse of Acute Myelogenous Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Better Prognosis Than Systemic Relapse. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18, 106–112.
- Solomon, S.R., Sizemore, C.A., Zhang, X., Brown, S., Holland, H.K., Morris, L.E., Solh, M., Bashey, A., 2016. Impact of Donor Type on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22, 1816–1822.
- Stahl, T., Badbaran, A., Kröger, N., Klyuchnikov, E., Zabelina, T., Zeschke, S., Schafhausen, P., Schultz, W., Asenova, S., Smirnova, A., Wolschke, C., Ayuk, F., Zander, A.R., Fehse, B., Bacher, U., 2010. Minimal residual disease diagnostics in patients with acute myeloid leukemia in the post-transplant period: comparison of peripheral blood and bone marrow analysis. *Leukemia & Lymphoma* 51, 1837–1843.

- Steensma, D.P., Bennett, J.M., 2006. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 81, 104–130.
- Stone, R.M., Mandrekar, S.J., Sanford, B.L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C.D., Thiede, C., Prior, T.W., Döhner, K., Marcucci, G., Lo-Coco, F., Klisovic, R.B., Wei, A., Sierra, J., Sanz, M.A., Brandwein, J.M., de Witte, T., Niederwieser, D., Appelbaum, F.R., Medeiros, B.C., Tallman, M.S., Krauter, J., Schlenk, R.F., Ganser, A., Serve, H., Ehninger, G., Amadori, S., Larson, R.A., Döhner, H., 2017. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *New England Journal of Medicine* 377, 454–464.
- Strom, S.S., Vélez-Bravo, V., Estey, E.H., 2008. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Seminars in Hematology* 45, 8–13.
- Such, E., Germing, U., Malcovati, L., Cervera, J., Kuendgen, A., Della Porta, M.G., Nomdedeu, B., Arenillas, L., Luño, E., Xicoy, B., Amigo, M.L., Valcarcel, D., Nachtigal, K., Ambaglio, I., Hildebrandt, B., Lorenzo, I., Cazzola, M., Sanz, G., 2013. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 121, 3005–3015.
- Swerdlow, S.H., 2008. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon: International Agency for research on cancer (World health organization classification of tumours)
- Szomor, A., Passweg, J.R., Tichelli, A., Hoffmann, T., Speck, B., Gratwohl, A., 1997. Myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome relapsing as granulocytic sarcoma (chloroma) after allogeneic bone marrow transplantation. *Annals of Hematology* 75, 239–241.
- Talpaz, M., Shah, N.P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., Cortes, J., O'Brien, S., Nicaise, C., Bleickardt, E., Blackwood-Chirchir, M.A., Iyer, V., Chen, T.-T., Huang, F., Decillis, A.P., Sawyers, C.L., 2006. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New England Journal of Medicine* 354, 2531–2541.
- Tang, F.-F., Xu, L.-P., Zhang, X.-H., Chen, H., Chen, Y.-H., Han, W., Wang, Y., Yan, C.-H., Sun, Y.-Q., Mo, X.-D., Liu, K.-Y., Huang, X.-J., 2018. Monitoring of post-transplant *CBFB-MYH11* as minimal residual disease, rather than *KIT* mutations, can predict relapse after allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults with *inv(16)* acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology* 180, 448–451.
- Tefferi, A., Barbui, T., 2015. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 90, 162–173.



- Tessoulin, B., Delaunay, J., Chevallier, P., Loirat, M., Ayari, S., Peterlin, P., Le Gouill, S., Gastinne, T., Moreau, P., Mohty, M., Guillaume, T., 2014. Azacitidine salvage therapy for relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 49, 567–571.
- Thanarajasingam, G., Kim, H.T., Cutler, C., Ho, V.T., Koreth, J., Alyea, E.P., Antin, J.H., Soiffer, R.J., Armand, P., 2013. Outcome and Prognostic Factors for Patients Who Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19, 1713–1718.
- Tichelli, A., Gratwohl, A., Wuersch, A., Nissen, C., Speck, B., 1988. Antilymphocyte Globulin for Myelodysplastic Syndrome? *British Journal of Haematology* 68, 139–140.
- Tombak, A., Uçar, M.A., Akdeniz, A., Tiftik, E.N., Gören Şahin, D., Akay, O.M., Yıldırım, M., Nevruz, O., Kis, C., Gürkan, E., Medeni Solmaz, Ş., Özcan, M.A., Yıldırım, R., Berber, İ., Erkurt, M.A., Tuğlular, T.F., Tarkun, P., Yavaşoğlu, İ., Doğu, M.H., Sarı, İ., Merter, M., Özcan, M., Yıldızhan, E., Kaynar, L., Mehtap, Ö., Uysal, A., Şahin, F., Salim, O., Sungur, M.A., 2016. The Role of Azacitidine in the Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results of a Retrospective Multicenter Study. *Turk J Haematol* 33, 273–280.
- Vannucchi, A.M., Kiladjian, J.J., Griesshammer, M., Masszi, T., Durrant, S., Passamonti, F., Harrison, C.N., Pane, F., Zachee, P., Mesa, R., He, S., Jones, M.M., Garrett, W., Li, J., Pirron, U., Habr, D., Verstovsek, S., 2015. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *New England Journal of Medicine* 372, 426–435.
- Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Beau, M.M.L., Hellström-Lindberg, E., Tefferi, A., Bloomfield, C.D., 2009. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114, 937–951.
- Verstovsek, S., Mesa, R.A., Gotlib, J., Levy, R.S., Gupta, V., DiPersio, J.F., Catalano, J.V., Deininger, M., Miller, C., Silver, R.T., Talpaz, M., Winton, E.F., Harvey, J.H.J., Arcasoy, M.O., Hexner, E., Lyons, R.M., Paquette, R., Raza, A., Vaddi, K., Erickson-Viitanen, S., Koumenis, I.L., Sun, W., Sandor, V., Kantarjian, H.M., 2012. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 366, 799–807.
- Vogelsang, G.B., Lee, L., Bensen-Kennedy, D.M., 2003. Pathogenesis and Treatment of Graft-Versus-Host Disease After Bone Marrow Transplant. *Annual Review of Medicine* 54, 29–52.

- Volpi, E.V., Bridger, J.M., 2008. FISH glossary: an overview of the fluorescence in situ hybridization technique. *BioTechniques* 45, 385–386, 388, 390 passim.
- Warlick, E.D., Cioc, A., DeFor, T., Dolan, M., Weisdorf, D., 2009. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adults with Myelodysplastic Syndromes: Importance of Pretransplant Disease Burden. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 15, 30–38.
- Warlick, E.D., de Latour, R.P., Shanley, R., Robin, M., Bejanyan, N., Xhaard, A., Brunstein, C., de Fontbrune, F.S., Ustun, C., Weisdorf, D.J., Socie, G., 2015. Allogeneic hematopoietic cell transplant outcomes in acute myeloid leukemia: Similar outcomes regardless of donor type. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21, 357–363.
- Wehrle, J., Pahl, H.L., von Bubnoff, N., 2014. Ponatinib: A Third-Generation Inhibitor for the Treatment of CML, in: Martens, U.M. (Ed.), *Small Molecules in Oncology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 99–107.
- West, W.O., 1987. Hydroxyurea in the treatment of polycythemia vera: a prospective study of 100 patients over a 20-year period. *Southern Medical Journal* 80, 323–327.
- Whartenby, K.A., Calabresi, P.A., McCadden, E., Nguyen, B., Kardian, D., Wang, T., Mosse, C., Pardoll, D.M., Small, D., 2005. Inhibition of FLT3 signaling targets DCs to ameliorate autoimmune disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102, 16741–16746.
- Wolff, D., Bertz, H., Greinix, H., Lawitschka, A., Halter, J., Holler, E., 2011. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 108, 732–740.
- Yakoub-Agha, I., Mesnil, F., Kuentz, M., Boiron, J.M., Ifrah, N., Milpied, N., Chehata, S., Esperou, H., Vernant, J.-P., Michallet, M., Buzyn, A., Gratecos, N., Cahn, J.Y., Bourhis, J.H., Chir, Z., Raffoux, C., Socié, G., Golmard, J.L., Jouet, J.-P., French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy, 2006. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 24, 5695–5702.
- Yokoyama, H., Lundqvist, A., Su, S., Childs, R., 2010. Toxic effects of sorafenib when given early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 116, 2858–2859.

- Yoshihara, S., Ando, T., Ogawa, H., 2012. Extramedullary Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Easily Overlooked but Significant Pattern of Relapse. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18, 1800–1807.
- Zhang, W., Konopleva, M., Shi, Y., McQueen, T., Harris, D., Ling, X., Estrov, Z., Quintás-Cardama, A., Small, D., Cortes, J., Andreeff, M., 2008. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *Journal of the National Cancer Institute* 100, 184–198.
- Zhou, Y., Othus, M., Walter, R.B., Estey, E.H., Wu, D., Wood, B.L., 2018. Deep NPM1 Sequencing Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Improves Risk Assessment in Adults with NPM1-Mutated AML. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24, 1615–1620.
- Ziegler, A., Lange, S., Bender, R., 2007. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 132, e42–e44.
- Zuckerman, T., Beyar-Katz, O., Rowe, J.M., 2016. Should autotransplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission be revisited? *Current Opinion in Hematology* 23, 88–94.

## 7.) Abbildungs- /Tabellenverzeichnis

- Abb. 1 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation
- Abb. 2 Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von dem Spendertypen
- Abb. 3 Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von dem Patientenalter (<50 Jahre vs. >50 Jahre)
- Abb. 4 Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von dem Patientenalter (<60 Jahre vs. >60 Jahre)
- Abb. 5 Gesamtüberleben nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation
- Abb. 6 Rezidivaufreten nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation bei AML-Patienten
- Abb. 7 Rezidivaufreten nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation bei MDS-Patienten
- Abb. 8 Gesamtüberleben der Rezidivpatienten nach Rezidiv
- Abb. 9 Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Rezidivaufreten <12 Monate und >12 Monate
- Abb. 10 Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Rezidivaufreten
- Abb. 11 Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von der Rezidivart
- Abb. 12 Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von der Erstdiagnose
- Abb. 13 Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Patientenalter <60 Jahre und >60 Jahre
- Abb. 14 Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation
- Abb. 15 Übersicht der Rezidivtherapien
- Abb. 16 Gesamtüberleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von dem Ansprechen auf die Rezidivtherapie
- Abb. 17 Gesamtüberleben nach zweiter allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation
- Abb. 18 Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv
- Abb. 19 Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv in Abhängigkeit von dem Patientenalter zum Zeitpunkt der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation

|            |  |
|------------|--|
| Abb. 20    | Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv in Abhängigkeit von dem Manifestationsort (isoliert vs. extramedullär und systemisch)                   |
| Abb. 21    | Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv in Abhängigkeit von dem Manifestationsort (isoliert ZNS vs. extramedullär und/oder systemisch)          |
| Abb. 22    | Gesamtüberleben nach einem extramedullären Rezidiv in Abhängigkeit von der Durchführung einer zweiten allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation |
|            |  |
| Tabelle 1  | FAB-Klassifikation   |
| Tabelle 2  | WHO-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie   |
| Tabelle 3  | 2017 ELN Risikoeinschätzung nach genetischen Aberrationen  |
| Tabelle 4  | WHO-Klassifikation (2016) der myelodysplastischen Syndrome   |
| Tabelle 5  | <i>International Prognostic Scoring System-Revised</i>   |
| Tabelle 6  | Übersicht PV, PMF und ET   |
| Tabelle 7  | WHO-Klassifikation (2016) der myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien   |
| Tabelle 8  | Patientencharakteristika   |
| Tabelle 9  | Rezidivzeitpunkt in Abhängigkeit von der Erstdiagnose  |
| Tabelle 10 | Rezidivart in Abhängigkeit von der Erstdiagnose  |
| Tabelle 11 | Komplette Remission nach Rezidivtherapie   |
| Tabelle 12 | Rezidivtherapie vor zweiter allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation   |
| Tabelle 13 | Therapie der extramedullären Rezidive  |

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Guido Kobbe bedanken, der mir das Thema der vorliegenden Arbeit überließ und mir die Möglichkeit zur Erstellung dieser Arbeit in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universität Düsseldorf gab. Außerdem ermöglichte er mir meine Arbeit, auf dem Kongress der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, in Stuttgart vorzustellen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD. Dr. med. Esther Schuler für ihre außerordentlich engagierte Betreuung. Ihre Hilfsbereitschaft, ihre unermüdliche Geduld und ihre statistische Beratung waren mir stets eine große Hilfe bei der Umsetzung dieser Arbeit. Weiterhin haben ihr herausragendes Bemühen und ihr persönlicher Einsatz während der letzten Jahre wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Ein sehr persönlicher Dank gilt meinem Vater, meiner Großmutter und meiner Familie, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich immer unterstützt haben.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Partner Max Kühn bedanken, der mir in jeder Hinsicht zur Seite gestanden hat. Sein Verständnis, seine Unterstützung und die zahlreichen aufbauenden Gespräche haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.