

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

Krankheits-, Patienten- und Spenderfaktoren sowie Zeitläufe bei der
Spendersuche als Prognoseparameter für den Erfolg der allogenen
Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit
hämatologischen Neoplasien

Dissertation

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

vorgelegt von
Isabela Diana Lara Niculae

2023

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: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Rüdiger Sorg

„lucundi acti labores“
- *Marcus Tullius Cicero*

Teile dieser Arbeit wurden in Rahmen eines Vortrages auf dem Kongress der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bei der gemeinsamen Jahrestagung in Berlin im Oktober 2019 präsentiert:

Kaivers, J., Niculae I., Porbadnik E., Rautenberg C., Enczmann J., Sorg R., Fischer J., Kondakci M., Haas R., Germing U., Schroeder T., Kobbe G., (2019). „Erhebung zu Fremdspendersuchen im Rahmen der allogenen Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien“.

Zusammenfassung

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (aHSZT) stellt für viele hämatologische Neoplasien die einzige kurative Therapieoption dar. Ein HLA-kompatibler Spender ist stets die Voraussetzung für eine erfolgreiche aHSZT, weshalb die Spendersuche einen kritischen Punkt in dem Behandlungspfad darstellt. Neben der HLA-Kompatibilität gibt es jedoch viele weitere Faktoren, welche das Transplantationsergebnis beeinflussen können. Diese Faktoren beinhalten sowohl Patienten- als auch Spendermerkmale sowie die Zeitdauer zwischen einzelnen Phasen von der Erstdiagnose (ED) bis zur aHSZT. Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Behandlungspfad von der ED bis zur aHSZT in einem Klinikum der Maximalversorgung zu analysieren und die theoretischen Modelle zur Spendersuche und den Transplantationsergebnissen mit dem klinischen Alltag zu vergleichen. Somit soll ein Beitrag zur zukünftigen Prozessoptimierung und Selektionsverbesserung potentieller Spender geleistet werden.

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten zu 476 Patienten analysiert, bei welchen zwischen August 2012 bis August 2017 eine HLA-Typisierung zur Spendersuche eingeleitet wurde. Es wurden Informationen zu den Patienten- und Spendercharakteristika vor aHSZT, den Zeiträumen zwischen den einzelnen Meilensteinen von der Erstdiagnose bis zur aHSZT sowie zu den Mortalitätsursachen nach aHSZT erhoben.

Insgesamt wurden 315 aHSZT durchgeführt, hierunter 21% mit Familien- und 79% mit Fremdspendern. Für 90,7% der Patienten mit eingeleiteter Fremdspendersuche konnte mindestens ein geeigneter Spender (min. 9/10 HLA-Kompatibilität) gefunden werden. Ein nach Studiendefinition „idealer Spender“ (10/10 HLA-Kompatibilität, CMV-kompatibel, männlich, <35 Jahre alt) wurde in 30,8% der aHSZT verwendet. Die Krankheitsbiologie, hier definiert durch den Disease-Risk-Index (DRI), zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,019$). Patienten mit sehr hohem DRI zeigten eine signifikant niedrigere therapieassoziierte Mortalität (TRM) bei Verwendung eines „idealen Spenders“ ($p = 0,025$), dieser Effekt zeigte sich bei niedrigem DRI nicht. Der Vergleich zwischen schnelleren und langsameren Zeitabläufen bis zur aHSZT zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,516$). Eine länger andauernde Suche nach einem Fremdspender erhöhte die Chance auf einen „idealen Spender“ nicht.

Zusammenfassend nimmt die Bedeutung eines „idealen Spenders“ bei einem höheren DRI zu. Eine länger andauernde Spendersuche erhöhte die Wahrscheinlichkeit auf einen „idealen Spender“ nicht, weshalb eine Vergrößerung der Spenderdateien angestrebt werden sollte. Weiterer Forschungsbedarf besteht in der Analyse der Zeitabläufe zur gezielten Optimierung einzelner Phasen der Spendersuche.

Summary

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) is often the only curative therapy option for many hematologic malignancies. An HLA-matched donor is required for a successful aHSCT, which is why the search for a suitable donor is a critical point in the treatment path. In addition to HLA-compatibility there are many other factors that can influence the transplantation result. These factors include both patient and donor characteristics, as well as the timespans between each phase from initial diagnosis to aHSCT. The aim of this work is to analyze the treatment path from the initial diagnosis to aHSCT in a tertiary care hospital and to compare the theoretical models for donor search and transplantation results with everyday clinical practice. Furthermore a contribution to future process optimization and improvement in the selection of potential donors should be made.

In this retrospective study the data on 476 patients who underwent HLA-typing to find a suitable donor between August 2012 and August 2017 were analyzed. Information was collected on the patients' and donors' characteristics before aHSCT, the timespans between the individual milestones from initial diagnosis to aHSCT and the causes of mortality after aHSCT.

A total of 315 aHSCT were performed, including 21% with family donors and 79% with unrelated donors. At least one suitable donor (min. 9/10 HLA-match) could be found for 90,7% of the patients for whom a search for an unrelated donor was initiated. An "ideal donor" according to our study definition (10/10 HLA-match, CMV-compatible, male, <35 years old) was used for transplant in 30,8% of aHSCT. Disease biology, which here is defined by the Disease-risk-Index (DRI), showed a significant impact on overall survival ($p = 0,019$). Patients with a very high DRI showed a significantly reduced treatment related mortality (TRM) when using an "ideal donor" ($p = 0,025$) for aHSCT. This effect was not evident in the case of a low DRI. The comparison between faster and slower timespans to aHSCT showed no significant impact on overall survival ($p = 0,516$). A prolonged search for an unrelated donor did not increase the chance of finding an "ideal donor".

In summary, the importance of an "ideal donor" increases with a higher DRI. A longer lasting donor search did not increase the probability of finding an "ideal donor", which is why donor search programs should be expanded. More research is needed in the analysis of the timespans for the optimization of individual phases of donor search.

Abkürzungsverzeichnis

AD	Aktive Erkrankung (englisch: <i>active disease</i>)
aHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (englisch: <i>Best supportive care</i>)
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex (englisch: <i>Charlson Comorbidity Index</i>)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CMA	Kreuzprobenanalyse (englisch: <i>cross-match analysis</i>)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CR	Komplette Remission (englisch: <i>complete remission</i>)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (englisch: <i>disease-free survival</i>)
DRI	Krankheitsrisiko-Index (englisch: <i>Disease-Risk-Index</i>)
DRM	Erkrankungsassoziierte Mortalität (englisch: <i>disease-related mortality</i>)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
DSA	Donorspezifische Antikörper
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ED	Erstdiagnose
FS	Fremdspender
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (englisch: <i>Granulocyte colony stimulating factor</i>)
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (englisch: <i>Graft-versus-Host-Disease</i>)
GvL-Effekt	Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (englisch: <i>Graft-versus-Leukemia-Effect</i>)

HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i>
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
KIR	<i>Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor</i>
KPS	<i>Karnofsky-Performance-Status</i>
LOF	<i>Lost to follow-up</i>
MAC	Myeloablative Konditionierung
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MHC	<i>Major-Histocompatibility-Complex</i>
MMRD	Nicht-HLA-identischer verwandter Spender (englisch: <i>Mismatched related donor</i>)
MMUD	HLA-inkompatibler unverwandter Spender (englisch: <i>Mismatched unrelated donor</i>)
MRD	HLA-identischer verwandter Spender (englisch: <i>Matched related donor</i>)
MUD	HLA-kompatibler unverwandter Spender (englisch: <i>Matched unrelated donor</i>)
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NR	Erholung der neutrophilen Granulozyten (englisch: <i>neutrophile recovery</i>)
OS	Gesamtüberleben (englisch: <i>overall survival</i>)
PAM	<i>Pretransplantation Assessment of Mortality</i>
PBSZ	Periphere Blutstammzellen
PFS	Progressionsfreies Überleben (englisch: <i>progression free survival</i>)
PR	Partielle Remission (englisch: <i>partial remission</i>)
RIC	Dosisreduzierte Konditionierung (englisch: <i>reduced intensity conditioning</i>)
RR	Rezidivrate (englisch: <i>relapse rate</i>)
SAA	Schwere aplastische Anämie
TCD	Ex-vivo T-Zell-Depletion
TRM	Therapieassoziierte Mortalität (englisch: <i>treatment related mortality</i>)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation	1
1.1.1	Prinzip und Arten	1
1.1.2	Indikationen	2
1.1.3	Risikofaktoren vor aHSZT	3
1.1.4	Spendersuche und -auswahl	5
1.1.5	Konditionierung.....	11
1.1.6	Komplikationen	12
1.1.7	Transplantationsergebnisse.....	13
1.2	Fragestellung und Ziele der Arbeit	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Datenerhebung.....	15
2.1.1	Studiendesign.....	15
2.1.2	Patientenkollektiv.....	15
2.1.3	Familienspender	16
2.1.4	Fremdspender	17
2.1.5	Spenderaktivierung und Transplantation.....	18
2.1.6	Zeitliche Abläufe	18
2.2	Spenderdefinitionen.....	19
2.3	Statistische Methodik.....	20
2.4	Ethikvotum.....	20
3	Ergebnisse.....	21
3.1	Patientencharakteristika.....	21
3.2	Pfade der Spendersuche	23
3.3	HLA-Typisierungsbefunde	25
3.3.1	Familienspendersuche.....	25
3.3.2	Fremdspendersuche.....	26

3.4	Spenderauswahl.....	29
3.4.1	Spenderaktivierung.....	29
3.4.2	Spenderwechsel.....	29
3.5	Transplantation.....	30
3.5.1	Durchgeführte Transplantationen.....	30
3.5.2	Studienkonstrukt „idealer Spender“.....	37
3.5.3	Abgesagte Transplantationen.....	38
3.6	Zeiträume und Dauer einzelner Phasen.....	39
3.7	Überlebensanalysen.....	42
3.7.1	Spendertyp.....	42
3.7.2	Vorthherapie, CMV-Serostatus und Krankheitsbiologie (DRI).....	44
3.7.3	Zeiträume der Suche.....	48
3.7.4	Therapie- und erkrankungsassoziierte Mortalität.....	50
4	Diskussion.....	55
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	68
6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	75
6.1	Abbildungen.....	75
6.2	Tabellen.....	76

1 Einleitung

1.1 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

1.1.1 Prinzip und Arten

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (aHSZT) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung sowohl maligner als auch nicht-maligner Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Sie stellt für viele dieser Erkrankungen, welche sowohl angeboren als auch erworben sein können, die einzige verfügbare kurative Therapieoption dar (1). In den letzten 25 Jahren etablierten sich eine zunehmende Anzahl von Transplantationszentren, sodass weltweit bis zum aktuellen Zeitpunkt ungefähr 1,5 Millionen hämatopoetische Stammzelltransplantationen in über 1500 Zentren durchgeführt wurden (2). Im Jahr 2019 wurden in Deutschland 3395 aHSZT praktiziert, darunter 3158 Ersttransplantationen (3). Das Prinzip der Therapie besteht in der Übertragung hämatopoetischer Stammzellen eines gesunden Spenders auf einen erkrankten Empfänger, nachdem dieser im Rahmen einer Konditionierungstherapie mit Chemotherapie, Strahlentherapie oder einer Kombination dieser vorbehandelt wurde. Die Konditionierungstherapie dient der Eliminierung des erkrankten hämatopoetischen Systems des Patienten, welches im Anschluss durch gesunde Stammzellen ersetzt werden soll. Die Stammzellen werden über einen zentralen Venenkatheter verabreicht, lassen sich im Knochenmark des Patienten nieder und übernehmen von hier aus die Rekonstitution der Hämatopoese, welche sich im Regelfall innerhalb von 10-21 Tagen nach der aHSZT normalisiert (4). Das Verfahren wirkt auf verschiedene Arten kurativ. Zum einen werden maligne Stammzellen des Empfängers eliminiert und durch gesunde Stammzellen ersetzt, welche die physiologische Funktion wiederaufnehmen können. Zum anderen kann das gesunde, übertragene Spenderimmunsystem residuelle maligne Stammzellen des Empfängers, welche während der Konditionierung nicht erfasst wurden, erkennen und beseitigen. Dies wird als Graft-versus-Leukämie-Effekt (GvL-Effekt) bezeichnet.

Neben der aHSZT besteht die Möglichkeit einer autologen Stammzelltransplantation. Hierbei werden dem Patienten vor der Konditionierungstherapie eigene Stammzellen entnommen. Diese werden kryokonserviert und nach der Behandlung mit einer Hochdosischemotherapie über einen zentralen Venenzugang reinfundiert. Der Vorteil dieser Behandlung besteht in der Vermeidung von Gewebeunverträglichkeitsreaktionen im Rahmen einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (*Graft-versus-Host-Disease*, GvHD), da es sich bei den Stammzellen im Gegensatz zur aHSZT nicht um körperfremde Zellen handelt. Allerdings ist die Rezidivrate (*relapse risk*, RR) bei dieser Methode

deutlich höher als bei der aHSZT, da es zur erneuten Übertragung von malignen Stammzellen kommen kann und vor allem der GvL-Effekt entfällt (4).

Hämatopoetische Stammzellen können aus drei verschiedenen Quellen gewonnen werden. Die Entnahme kann aus Knochenmarkpunktat, nach Stimulation mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) per Apherese aus dem peripheren Blut (periphere Blutstammzellen, PBSZ) sowie aus Nabelschnurblut erfolgen (5). Eine PBSZ-Entnahme ist in über 90% der Fälle bei gesunden Spendern möglich, was die direkte Entnahme von Stammzellen aus dem Knochenmark nur noch selten erforderlich macht (6). Der Vorteil der Verwendung von PBSZ besteht in einer signifikant schnelleren Regenerationsphase (*Engraftment*) und damit einer verkürzten Aplasiaphase, seltenerem Transplantatversagen sowie selteneren Infektionsereignissen im ersten Jahr (7). Außerdem kann die Entnahme ambulant und ohne den Einsatz von anästhesiologischen Maßnahmen durchgeführt werden. Nachteilig ist bei Verwendung von PBSZ im Rahmen der aHSZT ein erhöhtes Risiko für akute sowie chronische GvHD (8, 9). Trotz des geringeren Risikos für eine chronische GvHD bei Verwendung von Knochenmark als Stammzellquelle wird dieses Verfahren zunehmend seltener angewandt, unter anderem aufgrund der im Vergleich zu PBSZ komplizierteren und invasiveren Stammzellgewinnung (10). Die Nutzung von Knochenmark als Stammzellquelle ist über die letzten 10 Jahre in Deutschland nahezu konstant niedrig, während die Nutzung von PBSZ die häufigste Quelle darstellt und stetig zunimmt (3). Nach ausdrücklicher Zustimmung der Eltern können bei einer Geburt Stammzellen aus Nabelschnurblut entnommen werden, welche kryokonserviert und in Nabelschnurblutbanken aufbewahrt werden. Die Stammzellen können sowohl für den späteren Eigenbedarf, für Spenden an Familienmitglieder oder für öffentliche Spenden an fremde Patienten genutzt werden. Diese Zellart ist verglichen mit den Stammzellen aus dem Knochenmark teilungsfähiger. Daher braucht es im Fall einer aHSZT weniger Übereinstimmungsmerkmale und das Risiko für Abstoßungen ist geringer, was diese Option verträglicher macht. Allerdings wurde bei der aHSZT mit Nabelschnurblut eine verzögerte hämatopoetische Regeneration und damit eine erhöhte therapieassoziierte Mortalität (TRM) beobachtet (10). Der Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle ist in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern gering (3).

1.1.2 Indikationen

Die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt ist Voraussetzung für die Entscheidung zur aHSZT. Dabei wird der potentielle kurative Aspekt der aHSZT dem Risiko der Erkrankung sowie patientenbezogenen Risikofaktoren wie beispielsweise

Alter, Komorbiditäten, HCT-CI und Spenderverfügbarkeit gegenübergestellt (11). Damit ist die Indikation zur aHSZT je nach Krankheitskategorie variabel und wird von Faktoren wie zytogenetischen Aberrationen, Ansprechen auf Vortherapien, Patientenalter, Allgemeinzustand mittels des Karnofsky-Performance-Status (KPS), Krankheitsstatus (Remission vs. aktive Erkrankung), krankheitsspezifischen prognostischen Faktoren und der Spenderverfügbarkeit beeinflusst (12).

Die akute myeloische Leukämie (AML), die akute lymphatische Leukämie (ALL), das myelodysplastische Syndrom (MDS) sowie die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) stellen die vier Hauptindikationen für die aHSZT dar (4). Diese waren entsprechend dazu laut dem Jahresbericht 2019 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) die häufigsten durch eine aHSZT therapierten Erkrankungen in Deutschland (3). Auch in den Leitlinien der *American Society for Blood and Marrow Transplantation* in Zusammenarbeit mit dem *National Marrow Donor Program* wird bei den Erkrankungen AML, ALL, MDS und MPN bei geeigneten Patienten unmittelbar im Anschluss an die Diagnosestellung eine hochauflösende Typisierung der Humanen-Leukozyten-Antigene (HLA-Typisierung) als Einleitung zur Spendersuche empfohlen (13).

Neben den Hauptindikationen wird die aHSZT auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen angewendet. Im Jahr 2019 waren folgende Diagnosen prozentual an allen allogenen Ersttransplantationen vertreten: 79,3% Leukämie (AML, CML, MDS, MPN, CLL), 12,2% lymphoproliferative Erkrankungen (Plasmazellerkrankungen, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome), 0,4% solide Tumoren (z.B. Neuroblastome oder Keimzelltumore), 7,9% nicht-maligne Erkrankungen (SAA, Thalassämien, Sichelzellanämien, primäre Immundefekte, angeborene Metabolismusdefekte), 0,3% andere (z.B. Autoimmunerkrankungen) (3).

1.1.3 Risikofaktoren vor aHSZT

Es gibt einige Risikofaktoren sowie prognostische Parameter, welche das individuelle Risiko eines jeden Patienten vor einer aHSZT beeinflussen.

Aufbauend auf den Erkenntnissen einer früheren retrospektiven Studie mit 3142 CML-Patienten (14) konnten Gratwohl et al. (15) die Ergebnisse auf andere hämatologische Erkrankungen übertragen und fünf Risikofaktoren vor einer aHSZT (*pretransplant factors*) identifizieren. Zu diesen gehörten das Stadium der Grunderkrankung, das Patientenalter zum Zeitpunkt der aHSZT, die Zeitdauer von der Diagnose bis zur aHSZT, der Spendertyp sowie die Geschlechterkombination zwischen Spender und Empfänger. Aus diesen fünf Risikofaktoren wurde ein Risikoscore (Punktzahl von 0 – 7) entwickelt, um in

der Entscheidung für oder gegen eine aHSZT Anwendung zu finden. Dieser Score ist auch als *“European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Risk-Score“* bekannt. Die ungünstigste Kombination mit dem höchstem Punktwert des Risiko-Scores wurde für einen über 40 Jahre alten Patienten im Spätstadium seiner Erkrankung definiert, welcher über 12 Monate nach Diagnose mit einem unverwandten Spender transplantiert wurde und die Geschlechterkonstellation eines männlichen Empfängers und weiblichen Spenders bestand (15). Die fünf Risikofaktoren können aufgrund ihres Einflusses auf die Überlebenswahrscheinlichkeit sowie die therapieassoziierte Mortalität (*treatment related mortality*, TRM) zur Risikoabschätzung vor einer aHSZT verwendet werden. Das Fünf-Jahres-Überleben wird hierbei weder durch das Konditionierungsregime noch durch die Stammzellquelle beeinflusst (16). Weitere Risikofaktoren wie der Allgemeinzustand des Patienten, der CMV-Serostatus oder der Zytokin-Polymorphismus verbessern die Überlebensprognose, jedoch in unterschiedlichem Maße für Niedrig- und Hochrisiko-Patienten (17).

Eine weitere Studie von Lee et al. (18) zeigte in einer multivariaten Analyse, dass das Patientenalter, die ethnische Herkunft, das Krankheitsstadium und der CMV-Serostatus ebenso prädiktive Faktoren für das Überleben darstellen neben der HLA-Kompatibilität. Dabei stellt das Krankheitsstadium den einzigen Faktor dar, welcher aktiv durch eine bereits im Frühstadium der Erkrankung erfolgte aHSZT beeinflusst werden kann (18). Bezüglich des maximalen Patientenalters zur Durchführung einer aHSZT existieren kontroverse Meinungen, man ist sich jedoch einig, dass vor allem das biologische und nicht das chronologische Alter eine Orientierung darstellen sollte (4). Ausgewählte ältere Patienten mit limitierten Komorbiditäten können entgegen früherer Meinungen ein geringes und akzeptables TRM-Risiko bei aHSZT aufweisen (19). Dabei können zur Einschätzung des biologischen Alters verschiedene Scores wie der *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)*, der oben bereits erläuterte *EBMT Risk-Score* und der *Pretransplantation Assessment of Mortality (PAM) Score* angewendet werden (19). Der PAM-Score ist zur Einschätzung der Mortalität in den ersten zwei Jahren nach aHSZT geeignet (20, 21).

Um den Einfluss von Komorbiditäten eines Patienten als weiteren Risikofaktor bei aHSZT einschätzen zu können ist der HCT-CI im klinischen Alltag ein praktikables Mittel (22). Sorrow et. al (23) gliederten die Punktzahl des HCT-CI in drei Risikogruppen. Mithilfe dieser Gruppierung konnte eine bessere Vorhersage über die TRM und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) nach aHSZT getroffen werden als es bis dahin mit dem *Charlson Comorbidity Index (CCI)* möglich war (23). Eine retrospektive Studie von Törlén et al. (24) bestätigte den HCT-CI als Prädiktor für das Gesamtüberleben. Die

Patienten in der höchsten Risikogruppe zeigten in dieser Studie nach fünf Jahren eine geringere Überlebensrate (50%) als Patienten in der niedrigsten Risikogruppe (63%) ($p = 0,01$) (24). Der HCT-CI sollte in Kombination mit dem Karnofsky-Performance-Status (KPS) vor aHSZT bestimmt werden, da sie gemeinsam eine Risikobewertung vor aHSZT ermöglichen (25). Das Patientenalter als singulärer Parameter eignet sich nicht, um das Risiko vor einer aHSZT abschätzen zu können. Stattdessen wird die Empfehlung ausgesprochen, das Alter in Kombination mit dem HCT-CI im Sinne eines „*Composite HCT-CI/Age Index*“ zur Auswahl der besten Transplantationsstrategie zu betrachten, wie in einer Studie aus dem Jahr 2014 von Sorrow et al. dargestellt wurde (26). Hierbei wurde der „*Composite HCT-CI/Age Index*“ in die vier Risikogruppen low (0 Punkte), intermediate (1-2 Punkte), high (3-4 Punkte) und very high (ab 5 Punkte) unterteilt (26). Das Fünf-Jahres-Überleben in einer an 942 Patienten durchgeführten Studie zwischen den Gruppen low, intermediate, high und very high betragen jeweils 57%, 48%, 34% und 26% und unterschieden sich damit signifikant ($p = 0,001$) (27).

Der *Disease-Risk-Index* (DRI) ermöglicht im Rahmen von Studien eine Kategorisierung der Grunderkrankung vor aHSZT in vier Risikogruppen. Da zwischen den einzelnen Risikogruppen eine signifikante Unterscheidung im Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), dem Rezidivrisiko (*risk of relapse*) und progressionsfreiem Überleben (*progression-free-survival*, PFS) existiert, wird mithilfe der Gruppenbildung der Einfluss der Grunderkrankung auf das Transplantationsergebnis eliminiert. In Studien, welche Patientenpopulationen mit verschiedenen Grunderkrankungen untersuchen, können damit krankheitsunabhängige Risikofaktoren besser identifiziert werden. Auch in diesem Score werden die vier Risikogruppen niedrig (*low*), intermediär (*intermediate*), hoch (*high*) und sehr hoch (*very high*) gebildet (28). Da der DRI keine individuellen Patientenfaktoren wie das Alter oder Komorbiditäten einsetzt ist er nur für Studienzwecke anwendbar und damit nicht für eine individuelle Prognose zu gebrauchen. In einer folgenden Studie wurde der DRI weiterentwickelt, sodass das Gesamtüberleben nicht nur unabhängig vom Krankheitsrisiko und -status sondern auch vom Konditionierungsregime dargestellt werden konnte (29). Eine Studie aus dem Jahr 2019 von Kongtim et al. nutzte den überarbeiteten DRI in Kombination mit dem *HCT-CI/Age Index* um ein prognostisches Modell des Gesamtüberlebens nach aHSZT zu erstellen (27).

1.1.4 Spendersuche und -auswahl

Die frühzeitige Suche nach einem geeigneten Spender ist essentiell um optimale Transplantationsergebnisse zu erzielen. Wird die Sucheinleitung verzögert kann es durch plötzlich auftretende Komplikationen zur Verschlechterung des Krankheitsstatus des

Patienten kommen, was in der Folge eine aHSZT verhindern kann (13). Da die Suche nach einem geeigneten Spender multiple Bereiche des Gesundheitssektors einbezieht ist eine einwandfreie Kooperation der einzelnen Institutionen äußerst wichtig (30, 31).

Wenn prinzipiell die Indikation zur aHSZT gestellt wird, ist zunächst die Spendersuche in der Kernfamilie angezeigt, da ein Geschwister mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% HLA-identisch zum Patienten ist (32). Die Identifikation eines den Goldstandard darstellenden HLA-identischen Geschwisterspenders (*matched related donor*, MRD) gelingt allerdings nur in etwa 30% der Fälle (33-35). Falls die Suche in der Kernfamilie erfolglos bleibt oder der ausgesuchte Spender aus gesundheitlichen oder anderen Gründen nicht spendetauglich ist wird in der Regel in nationalen und internationalen Registern eine Suche nach unverwandten, HLA-kompatiblen Spendern (*matched unrelated donor*, MUD) eingeleitet. Die registrierten Stammzellspender inklusive der gemeldeten Nabelschnurblutspenden belaufen sich zurzeit weltweit auf 39.098.875 (36) beziehungsweise in Deutschland auf 9.753.8450 Menschen (37).

Auch wenn ein geeigneter MRD in der Familie identifiziert werden kann sollte beachtet werden, dass ein deutlich jüngerer MUD mit einem besseren Transplantationsergebnis einhergehen kann (38, 39). Laut DRST Jahresbericht 2019 wurden von 3158 allogenen Ersttransplantationen 2324 (73,6%) mit einem unverwandten Spender durchgeführt (3). Die übrigen 834 allogenen Ersttransplantationen mit verwandten Spendern wurden in 558 Fällen mit einem MRD durchgeführt gefolgt von 262 Fällen mit haploidenten Spendern (3). Die Gene der Humanen-Leukozyten-Antigene (HLA) sind in einer Region auf dem kurzen Arm des humanen Chromosoms 6p21 lokalisiert, welche als *Major-Histocompatibility-Complex (MHC)* bezeichnet wird (40, 41).

Laut Jeanmougin et al. ist die MHC-Region eine der komplexesten Regionen des humanen Genoms und zeichnet sich durch ein vielfaches Auftreten von Polymorphismen aus (41). Bereits allein vom HLA-B-Gen sind über 3000 Varianten bekannt. Die HLA-Klasse I Gene HLA-A, -B und -C liegen telomerseitig in der MHC-Region. Diese Moleküle werden kodominant auf der Zelloberfläche aller kernhaltigen Zellen exprimiert und präsentieren den CD8-positiven T-Zellen Peptide intrazellulären Ursprungs. Die Region, welche die HLA-Klasse-II-Moleküle HLA-DR, -DP und -DQ codierenden Gene enthält, sind zentromerseitig im MHC lokalisiert. Die HLA-Klasse-II-Moleküle werden nur auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert und präsentieren den CD4-positiven T-Zellen Peptide extrazellulären Ursprungs (42).

Die Anzahl an Übereinstimmungen in den HLA-Allelen zwischen Spender und Empfänger ist signifikant mit dem Gesamtüberleben nach aHSZT assoziiert (43) und einer der wichtigsten Einflussfaktoren für das Transplantationsergebnis (33). Die HLA-Typisierung

an den Genorten HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 gilt als Goldstandard zur optimalen Spenderauswahl (44). Jeder Mensch besitzt für jedes der Gene zwei Allele, sodass insgesamt zehn Merkmale zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen müssen. Ein Spender wird als HLA-kompatibel angesehen, wenn mindestens neun von zehn Merkmalen übereinstimmen. Einen Einfluss auf das Überleben konnte in einer US-amerikanischen Studie nur für die Genorte HLA-A, -B, -C und -DRB1, nicht aber für eine isolierte HLA-Inkompatibilität des Genortes HLA-DQB1 nachgewiesen werden (18). Auch eine im Jahr 2017 durchgeführte Metaanalyse konnte keine Erhöhung des Gesamtüberlebens oder Rezidivrisikos zeigen (45). Dies wird jedoch in anderen Studien kontrovers diskutiert, womit weitere Studien nötig sind um eine endgültige Aussage über die Relevanz des Genortes HLA-DQB1 zu treffen (46). Besteht allerdings in den anderen Genorten mindestens eine Inkompatibilität sollte zur Vermeidung ungünstiger additiver Effekte ein HLA-DQB1-kompatibler Spender vorgezogen werden (18).

Laut dem deutschen immungenetischen Konsensus des Jahres 2013 wird zwischen HLA-Identität und -Kompatibilität unterschieden (47). Von HLA-Identität wird gesprochen, wenn Spender und Empfänger verwandt sind und mindestens die Genorte HLA-A, -B und -DRB1 übereinstimmen. HLA-Kompatibilität liegt dagegen vor, wenn bei nicht verwandten Personen die Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen (47).

Serologisch detektierbare Differenzen in HLA-Sequenzpolymorphismen werden als Antigen-Differenzen bezeichnet. Dagegen werden HLA-Inkompatibilitäten, welche nur per DNA-basierter Typisierungsmethoden identifiziert werden können, Allel-Differenzen genannt. Ein Anstieg des Transplantatversagens wurde in manchen Studien bei Antigen-Differenzen, jedoch nicht bei Allel-Differenzen beobachtet (48). In anderen Studien konnte dagegen kein Vorteil von Allel- gegenüber Antigen-Differenzen bezüglich des Überlebens gezeigt werden (18). Der Vergleich einzelner Antigen-Differenzen gegenüber Allel-Differenzen zeigte keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben und bleibt daher kontrovers (49). Lediglich bei HLA-C-Antigen-Differenzen konnte ein schlechteres Transplantationsergebnis bei PBSZ nachgewiesen werden (50).

Sollte voraussichtlich ein inkompatibler Spender mit mindestens einer Antigen-Differenz im Locus HLA-A, -B, -C, -DRB1 oder -DQB1 ausgewählt werden, so „sollte beim Patienten frühzeitig ein HLA-Antikörpersuchtest durchgeführt werden“ (47). Hiermit kann unter mehreren Spendern derjenige herausgesucht werden, gegen welchen der Patient keine donorspezifischen Antikörper (DSA) vorweist. Falls DSA nachgewiesen wurden sollte eine Kreuzprobenanalyse (*cross-match analysis*, CMA) im Anschluss folgen (44). Der Grund dafür ist, dass eine positiv ausfallende CMA mit einem geringeren

Gesamtüberleben aufgrund von Transplantatversagen in Verbindung gebracht wurde (51). Falls die CMA positiv ausfällt sollte auf einen alternativen Spender zurückgegriffen werden. Ist kein geeigneter alternativer Spender verfügbar kann das Risiko einer primären Abstoßung des Transplantats durch eine Plasmapherese vor aHSZT oder dem Einsatz von Rituximab gesenkt werden (44).

Bei malignen Erkrankungen mit hoher Dringlichkeit einer aHSZT werden routinemäßig auch 9/10-kompatible Spender herangezogen, da hierbei der GvL-Effekt einen zusätzlichen Nutzen darstellen kann. Falls jedoch mehr als eine HLA-Inkompatibilität (8/10 und darunter) vorhanden ist sollten alternative Stammzellquellen wie Nabelschnurblut oder haploidente Spender bedacht werden (47).

Handelt es sich um nicht-maligne Erkrankungen, wo eine aHSZT als mögliche Therapieoption diskutiert wird, wird kein GvL-Effekt benötigt. Daher werden nur in individuellen Fällen HLA-inkompatible Spender herangezogen (44, 52).

Stehen mehrere in 10/10- oder 9/10-HLA-Merkmalen passende unverwandte Spender zur Verfügung kann die zusätzliche Untersuchung des HLA-DPB1-Merkmals nützlich sein, welches eine wichtige Rolle im Rahmen der Alloimmunantwort darstellt (53). HLA-DPB1-Differenzen können mittels *T-Zell-Epitop-Matching* nach dem TCE-3-Algorithmus in permissiv und nicht-permissiv unterteilt werden (3). Mithilfe eines Online-Instruments, welches von der *IMGT/HLA Database* Internetseite betrieben wird und unter dem Link <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html> (28.10.2019) zugänglich ist, lassen sich HLA-DPB1-Differenzen identifizieren und somit in das Spenderauswahlverfahren integrieren (54). HLA-DPB1-Differenzen sind in über 80% aller 8/8-kompatibler nicht-verwandter aHSZT vorhanden (55). Bei der Durchführung einer aHSZT mit nicht-permissiven HLA-DPB1-Differenzen konnten Nachteile im Gesamtüberleben beobachtet werden (54). In multizentrischen Studien wurde bestätigt, dass nicht-permissive HLA-DPB1-Differenzen nach aHSZT mit passenden Spendern mit einem höheren klinischen Risiko assoziiert waren im Vergleich zu permissiven Differenzen (54, 56) und mit einer erhöhten TRM sowie akuter GvHD einhergehen (3).

Falls kein HLA-kompatibler Spender vorhanden ist stellt ein HLA-haploidenter Spender, welcher in einer von zwei Kopien des Chromosoms 6 mit dem Patienten übereinstimmt, eine valide Option dar (35, 57). Da die HLA-Merkmale nur zur Hälfte übereinstimmen spielt die Prävention und Behandlung der GvHD eine wichtige Rolle, wobei entweder die ex-vivo T-Zell-Depletion (TCD) oder die aHSZT mit Anwendung von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) bzw. *Post-Transplant-Cyclophosphamide* zur in-vivo Eliminierung alloreaktiver T-Zellen zwei Hauptkonzepte darstellen (58).

Die Suche nach einem geeigneten Spender ist für ca. 90% der Patienten aufgrund wachsender Spenderdateien erfolgreich (11). Falls mehrere vergleichbare HLA-kompatible Spender vorhanden sind lässt sich die Auswahl des geeignetsten Spenders an weiteren Spendermerkmalen wie unter anderem Alter, Geschlecht, CMV- und Blutgruppenkompatibilität, Herkunft, Schwangerschaftsstatus sowie KIR-Typisierung festlegen (44).

Es konnten die besten Überlebensraten bei der Verwendung jüngerer HLA-identischer Spender festgestellt werden, nachdem für Patienten-, Krankheits- und Transplantationscharakteristiken adjustiert wurde. Die aHSZT mit älteren HLA-identischen Spendern konnten mit einer höheren TRM aber nicht mit einer höheren Rezidivrate (*relapse rate*, RR) assoziiert werden (59). Laut dem zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschlands können unverwandte Spender, welche sich in das Register aufnehmen lassen wollen, mindestens 18 Jahre und maximal 60 Jahre alt sein (60).

In einer Studie von Kim et. al (61) wurde das Transplantationsergebnis verschiedener Geschlechterkombinationen zwischen Spender und Empfänger analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass nicht das Spender-, sondern das Empfängergeschlecht einen entscheidenden Einfluss auf das Transplantationsergebnis hat. Bei weiblichen Empfängerinnen zeigte sich kein Einfluss des Spendergeschlechtes auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben. Männliche Empfänger dagegen zeigten bei weiblichen Spendern eine geringere Rezidivrate (*relapse risk*, RR) aber eine erhöhte TRM und chronische GvHD während bei männlichen Spendern ein erhöhtes Rezidivrisiko bestand. Insgesamt bestand ein schlechteres Gesamtüberleben (OS) sowie progressionsfreies Überleben (PFS) als bei weiblichen Empfängerinnen (61).

Die CMV-Erkrankung stellt eine wichtige Komplikation nach einer aHSZT dar. Aus diesem Grund ist die Kompatibilität des serologischen Status zwischen Spender und Empfänger von großer Bedeutung, wobei CMV-seronegative Patienten idealerweise das Transplantat eines ebenso CMV-seronegativen Spenders erhalten sollten. Bei der aHSZT eines CMV-seronegativen Empfängers mit einem CMV-seropositiven Spenders kommt es in 30% zu einer primären CMV-Infektion des Empfängers. Eine weitere unvorteilhafte Kombination besteht in der Übertragung von Stammzellen eines seronegativen Spenders auf einen seropositiven Empfänger, da hier ohne Prophylaxe ca. 60-70% der Empfänger eine CMV-Reaktivierung entwickeln, welche schwierig zu behandeln ist (62).

Während bei AB0-inkompatiblen Erythrozytentransfusionen Komplikationen wie die Hämolyse oder der komplementvermittelte Schock bekannt sind und inkompatible Transfusionen daher vermieden werden sollten (63), konnte bei AB0-inkompatiblen aHSZT nur ein dezenter Einfluss auf das Transplantationsergebnis nachgewiesen werden

mit der Notwendigkeit weiterer Forschung (59, 64). Ein verzögertes *Engraftment* kann allerdings als Folge einer AB0-inkompatiblen aHSZT auftreten (65). Besonders eine Major-Inkompatibilität der Blutgruppen zwischen Spender und Empfänger kann zu einer Verzögerung der Erythropoese nach aHSZT führen mit der Folge einer verlängerten Transfusionspflichtigkeit und ihren Risiken (66).

Hinsichtlich ethnischer Gruppen besteht laut einer US-amerikanischen Studie für kaukasische Menschen europäischer Herkunft mit 75% die höchste und für Menschen mit zentral- oder südamerikanischer Herkunft mit 16% die niedrigste Wahrscheinlichkeit in internationalen Registern einen MUD zu identifizieren (34).

Der Einfluss der Spender-Parität auf das Transplantationsergebnis ist umstritten. Einige Studien konnten eine höhere Rate an akuter sowie chronischer GvHD bei Patienten nachweisen, welche Transplantate von zuvor mehrfach schwangeren weiblichen Spenderinnen erhielten (67). Ein möglicher Grund könnte die Alloimmunisation von T- und B- Zellen während des Zellaustausches durch die Plazenta zwischen Mutter und Fötus sein (68). Laut DRST werden potentielle Spenderinnen daher nach einer Schwangerschaft bis zu sechs Monate für den weltweiten Suchlauf gesperrt (69).

Die Expression des *Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR)* auf natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) dient der Erkennung von Zellen, welche die HLA-Moleküle der Klasse I herunterreguliert haben (*Downregulation* oder *Missing-Self*). Dieses Phänomen lässt sich bei virusinfizierten Zellen und Tumorzellen beobachten. Bei einer aHSZT kann es zur Erkennung fehlender HLA-Klasse-I-Moleküle des Patienten durch NK-Zellen mit inhibitorischem KIR des Spenders auf Basis einer KIR/KIR-Ligand-Differenz kommen. Die Interaktion zwischen KIR und KIR-Ligand spielt eine wichtige Rolle im NK-Zell-vermittelten GvL-Effekt nach aHSZT, da NK-Zellen zu einer der ersten sich regenerierenden Zellart gehören (70, 71). Eine KIR-Genotypisierung ist aufgrund der klinischen Assoziation zu Rezidiven, chronischer GvHD sowie Mortalität im klinischen Alltag zur Spenderselektion sinnvoll (55, 72).

Die wichtigsten Gründe für den Ausschluss vor der Stammzellspende sind ein Körpergewicht von unter 50kg oder ein BMI >40 sowie Komorbiditäten wie Autoimmun-, Herz-Kreislauf-, und Tumorerkrankungen in der Krankheitsgeschichte des potentiellen Spenders, Erkrankungen der Niere und der Lunge, psychische oder neurologische Erkrankungen sowie Infektionskrankheiten (69).

1.1.5 Konditionierung

Die Konditionierung vor aHSZT dient zum einen der Eradikation maligner Zellen und zum anderen der Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers zur Prävention einer Abstoßung der fremden Spenderzellen. Sie wird ungefähr 12 Tage vor der aHSZT eingeleitet (11), entweder nur durch Chemotherapie oder durch eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie durchgeführt und dauert meist 3-6 Tage (73).

Es wird zwischen myeloablativer (*myeloablative conditioning*, MAC) und intensitätsreduzierter Konditionierung (*reduced-intensity conditioning*, RIC) unterschieden. Bei der MAC wird das Knochenmark vollständig und irreversibel zerstört, sodass danach keine eigene Hämatopoese mehr durchführbar und die anschließende Gabe hämatopoetischer Stammzellen unabdingbar ist (74). Diese Art der Konditionierung birgt viele Risiken, welche manche Patienten aufgrund ihres Gesundheitsstatus nicht tolerieren können. Eine RIC dagegen besteht laut EBMT-Definition bei einer um mindestens 50% verringerten Dosis eines Standardkonditionierungsregimes oder der Verwendung eines einzelnen Wirkstoffes in normaler Dosierung eines Protokolls ohne die anderen Wirkstoffe des Protokolls zu nutzen (9). Die Anwendung von RIC basiert mehr auf der Nutzung des GvL-Effektes und weniger auf zytotoxischen Effekten aufgrund einer unvollständigen und vorläufigen Unterdrückung des Knochenmarks, weshalb diese Therapieform für Patienten fortgeschrittenen Alters oder mit höherem Komplikationsrisiko verträglicher ist (9, 75). Bei der RIC bestehen eine niedrigere therapieassoziierte Mortalität (TRM) (76) aber eine höhere Rezidivrate (*relapse rate*, RR), sodass sich das Gesamtüberleben (OS) nicht signifikant unterscheidet (75, 77, 78). Über 70-jährige Patienten müssen aufgrund der Möglichkeit einer RIC-Konditionierung nicht mehr von einer aHSZT ausgeschlossen werden, wenn die Prognose ansonsten positiv ausfällt (11). Im Jahr 2019 wurden laut DRST-Jahresbericht 2019 60,1% aller aHSZT mit MAC und 39,9% mit RIC durchgeführt (3).

Vor einiger Zeit wurden die Transplantationsprotokolle mit der Wahl des Konditionierungsregimes vom Patientenalter abhängig gemacht, wobei die Altersgrenze bei 55-60 Jahren gezogen wurde. Sorrow et al. (26) konnten zeigen, dass neben dem Alter auch die Komorbiditäten einen Einfluss auf die Verträglichkeit bestimmter Konditionierungsregime haben. Die Art des Spenders entscheidet ebenso über das verwendete Regime, sodass bei der Nutzung von Stammzellen unverwandter oder nicht HLA-kompatibler Spender zusätzlich eine Serotherapie mit Antithymozytenglobulin (ATG) oder Alemtuzumab begleitend zur Konditionierung, welche bei diesem Spendertyp auch in höherer Intensität verabreicht wird, durchgeführt wird (79). Außerdem richtet sich die Wahl

der Konditionierung nach der spezifischen Grunderkrankung, dem Patientenalter, den Komorbiditäten, den Vortherapien sowie dem organspezifischen Toxizitätsrisiko (79).

Laut der Onkopedia-Leitlinie richtet sich die Empfehlung zur Konditionierungsintensität nach verschiedenen Faktoren und ist somit für jeden Patienten individuell zu planen. Eine verringerte Intensität wird bei hohem Komorbiditätenindex sowie zunehmendem Alter empfohlen. Eine erhöhte Intensität ist bei aktiver Erkrankung, geringem GvL-Effekt sowie höherem Rezidivrisiko indiziert (80).

1.1.6 Komplikationen

Trotz des Fortschrittes in der klinischen Behandlung sowie der verbesserten Identifikation kompatibler Spender, welche die Effektivität und die Sicherheit der aHSZT in den letzten Jahren verbesserte (81), bleibt die aHSZT eine risiko- und komplikationsreiche Therapie. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Infektionen aufgrund immunsuppressiver Medikamente, Blutungen im Rahmen der Panzytopenie, Fatigue, akute und chronische GvHD, endokrine Störungen, primäres oder sekundäres Transplantatversagen, ein Rezidiv der Grunderkrankung und Sekundärmalignome (82).

Erhält der Patient eine myeloablative Konditionierung (MAC) so ist er in der Aplasiephase aufgrund der Eradikation des eigenen Immunsystems äußerst infektionsgefährdet. Auch in der ambulanten Phase danach besteht eine erhöhte Infektanfälligkeit aufgrund der immunsuppressiven Therapie zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen und GvHD. Je nach Konditionierungsregime können toxische Symptome wie Mukositiden, Hautausschläge, Diarrhoe, Alopezie und Übelkeit auftreten (83).

Ohne eine Prophylaxe erkranken ca. 80% der CMV-seropositiven Patienten an einer CMV-Reaktivierung nach aHSZT, von welchen vor der Etablierung präventiver Maßnahmen 20-35% eine manifeste CMV-Erkrankung entwickelten (62).

Da bei einer aHSZT das übertragene Immunsystem fremd ist kann es dazu kommen, dass sich dieses im Rahmen einer GvHD gegen den Empfänger richtet. Je größer die Unterschiede der Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger sind, desto höher ist das Risiko für eine GvHD. Am häufigsten sind die Organe Haut, Leber und Darm betroffen. Diese Immunreaktion kann sowohl akut als auch chronisch auftreten und der Schaden von leicht bis lebensbedrohlich variieren, weshalb das Auftreten einer GvHD mit einer immunsuppressiven Therapie vorbeugend verhindert werden sollte (84, 85). Die chronische GvHD bleibt der führende Grund für Langzeit-Morbidität und -Mortalität nach aHSZT (86) und tritt bei bis zu 70% aller Patienten nach aHSZT auf (82). Die Durchführung einer aHSZT mit Stammzellen eines 18- bis 30-jährigen Spenders konnte

mit einem geringeren Auftreten akuter sowie chronischer GvHD und verbessertem Gesamtüberleben des Empfängers assoziiert werden im Vergleich mit >30-jährigen Spendern (67). Der Einsatz von ATG als Teil der Konditionierung kann das Auftreten sowohl von akuter als auch von chronischer GvHD verringern (87).

Bazinet et. al (4) teilten die Komplikationen bei aHSZT in drei Kategorien ein. Die erste Kategorie beschreibt den Zeitraum von der Konditionierung bis zur Erholung der neutrophilen Granulozyten (*neutrophile recovery*, NR) und zeichnet sich durch die Nebenwirkungen der Konditionierung wie z.B. Panzytopenie und daraus folgenden Infektionen und möglichem Organversagen aus. Die zweite Kategorie fasst den Zeitraum zwischen der NR bis zum Tag 100 nach aHSZT zusammen und zeichnet sich durch das Auftreten von akuter GvHD aus. Die Therapie der Wahl besteht in der Applikation systemischer Kortikosteroide. Auch in diesem Zeitraum kann es zu opportunistischen Infektionen wie beispielsweise durch den Erreger *Pneumocystis jirovecii* kommen. Die letzte Kategorie beschreibt den Zeitraum ab Tag 100 nach aHSZT, in der sich die chronische GvHD manifestiert. Zu den Spätfolgen nach aHSZT zählen zudem Infertilität, welche durch die Chemo- und Strahlentherapie hervorgerufen werden kann, sowie hormonelle Dysregulationen. Ebenso zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Störungen wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypothyreose sowie Osteoporose, sekundäre Malignome und neuropsychiatrische Störungen zu den Langzeitrissen nach aHSZT (4).

1.1.7 Transplantationsergebnisse

Der Erfolg nach aHSZT wird durch diverse Faktoren beeinflusst. Das Transplantationsergebnis kann dabei als Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) sowie krankheitsfreies Überleben (*disease-free survival*, DFS) betrachtet werden, was vor allem behandlungsassoziierte Ereignisse widerspiegelt (77). Das Mortalitätsrisiko nach aHSZT ist von der vorliegenden Grunderkrankung, dem Krankheitsstadium und dem Spendertypen abhängig (21). Es erhöht sich bei stärkerer Strahlenbelastung während der Ganzkörperbestrahlung sowie bei vorbekannten pulmonalen, renalen oder hepatischen Begleiterkrankungen vor aHSZT (21).

Das Therapieversagen der aHSZT äußert sich als Rezidiv der initialen Grunderkrankung. Dabei wird die Prognose des Patienten bei vorliegendem Rezidiv insbesondere durch das Patientenalter, die initiale Diagnose (MDS vs. AML vs. sAML), Krankheitsstatus nach aHSZT, Rezidivtyp (hämatologisch, molekular, extramedullär) sowie die Dauer der vorherigen Remission bestimmt (88). Bei 20-50% der AML-Patienten kommt es je nach Krankheitsstatus und -biologie zum Auftreten eines Rezidivs (89).

Die therapieassoziierte Mortalität (*treatment-related mortality, TRM*) ist vor allem durch die Toxizität der Konditionierung, mögliche Infektionen durch immunsuppressive Therapie sowie dem Auftreten von GvHD definiert (76). Manche Studien zeigten eine höhere Inzidenz für TRM bei Patienten, welche die Stammzellen eines MRD erhielten aufgrund einer höheren Inzidenz für chronische GvHD (90). Diese Beobachtung konnte jedoch in anderen Studien nicht validiert werden (91) und betont, dass obwohl MRD bevorzugt als Spender verwendet werden das Überleben nach aHSZT vergleichbar ist mit Patienten, welche mit Stammzellen eines MUD transplantiert wurden (19).

Die 5-Jahres-Lebenserwartung nach aHSZT ist unabhängig vom Patientenalter und der zurückliegenden Dauer seit der aHSZT insgesamt etwa 30% geringer als die der Normalbevölkerung (92).

1.2 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Die aHSZT ist häufig die einzige kurative Therapieoption bei malignen hämatologischen Neoplasien, wobei die Suche nach einem passenden Spender einen kritischen Punkt in der Behandlung des Patienten darstellt. Der Grund dafür ist die unvorhersehbare zeitliche Dauer bis zur Identifikation eines geeigneten Spenders, welche je nach HLA-Typ variieren kann. Durch unvorhergesehene Komplikationen der Krankheit oder ihrer Therapie kann zudem der ursprüngliche Plan einer aHSZT zunichte gemacht werden.

Für Patienten, für welche in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum von August 2012 und August 2017 eine Familien- oder Fremdspendersuche eingeleitet wurde, wurden bisher keine Informationen zu den Rahmenbedingungen der Suche, den zeitlichen Abläufen, möglichen Risiken sowie deren Einfluss auf die geplante aHSZT erhoben und ausgewertet. Hierfür wurden die Spender- und Patientencharakteristika erfasst und mit den Daten der aHSZT in Bezug gebracht.

Somit soll diese Arbeit einen Beitrag zur zukünftigen Entscheidungsfindung bei der Auswahl potentieller Spender und damit zur besseren Selektion vorhandener Ressourcen leisten. Zudem soll der bisherige Prozess von der Einleitung zur Spendersuche bis zur aHSZT reflektiert und damit zukünftige Abläufe optimiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Studiendesign

Diese retrospektive Studie erfasst alle Patienten, bei welchen zwischen August 2012 bis August 2017 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf eine HLA-Typisierung der Familie oder eine Einleitung zur Fremdspendersuche mit dem Ziel einer aHSZT durchgeführt wurde. Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 476 Patienten. Die Datenerhebung erfolgte anhand von Computer- und Aktenrecherche. Die Informationen wurden aus standardisierten Arztbriefen, Ambulanzdokumentationen aus einem Ambulanzdokumentationsprogramm (intern bezeichnet als *KMT-Manager*) transplantiert Patienten sowie dem Medico-Informationssystem als universale Patientendatenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf erhoben.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei welchen die aHSZT als Therapieoption einer hämatologischen Erkrankung in Betracht gezogen wurde und eine Einleitung zur Spendersuche vorlag. Die Spendersuche erfolgte entweder als Einleitung zur HLA-Typisierung der Familienmitglieder oder als Einleitung einer Fremdspendersuche im oben genannten Zeitraum. Es ist zu beachten, dass bei einigen Patienten mit eingeleiteter HLA-Typisierung der Familienmitglieder zusätzlich eine Einleitung zur Fremdspendersuche durchgeführt wurde.

Zur Datensammlung und -strukturierung wurden die Informationen in einer Datenbank in pseudonymisierter Form hinterlegt, welche mithilfe des Programms *Microsoft Excel 2010* erstellt wurde.

2.1.2 Patientenkollektiv

Für die demografische Beschreibung des Patientenkollektivs wurden zunächst Informationen über das Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose und aHSZT, die Blutgruppe und den CMV-Serostatus gesammelt. Der Überlebensstatus sowie Spätkomplikationen nach aHSZT wurden im Rahmen des *Follow-Up* bis zum 28.10.2019 erhoben. Bei verstorbenen Patienten wurde das Todesdatum, bei lebenden Patienten die letzte Vorstellung am Universitätsklinikum Düsseldorf erhoben. Informationen über den Überlebensstatus wurden dem Ambulanzdokumentationsprogramm, dem Medico-Informationssystem sowie den Transplantationslisten entnommen.

Für die Auswertung der Transplantationsergebnisse wurden die drei Kategorien „lebt“, „verstorben“ und „*lost-to-follow-up*“ (LOF) gebildet. Als LOF wurden alle Patienten zusammengefasst, welche sich nach 2017 nicht mehr in der Ambulanz vorstellten und der Überlebensstatus nicht zuverlässig evaluiert werden konnte.

Um die zugrundeliegenden Erkrankungen beschreiben zu können wurden die Diagnosen einschließlich des Datums der Erstdiagnose erfasst. Dabei wurden die Diagnosen in folgende acht Gruppen eingeteilt: akute myeloische Leukämie (AML), myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute lymphatische Leukämie (ALL), Myelofibrose (MF), Multiples Myelom (MM), chronische myeloische Leukämie (CML), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und weitere seltene Erkrankungen, welche in der Gruppe „andere“ zusammengetragen wurden. In der Gruppe „andere“ waren folgende Erkrankungen vertreten: Aplastische Anämie, Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie, Beta-Thalassämia Major, primäres Hämaphagozytosesyndrom, akute undifferenzierte Leukämie, chronische Neutrophilenleukämie, Polyzythämia vera und Plasmazelleukämie.

Weitergehend wurde die Therapie vor aHSZT von der Erstdiagnose bis zur Konditionierung miteinbezogen und in folgende sechs Gruppen eingeteilt: *Best Supportive Care (BSC)*, ein Kurs Chemotherapie, mehr als ein Kurs Chemotherapie, Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, Zustand nach aHSZT und unbekannt. Dies war notwendig, da es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv handelte und die verschiedenen Erkrankungen unterschiedliche Therapien erforderten. Die Konditionierungstherapie wurde demnach als eigener Parameter im Rahmen der aHSZT erfasst. Vorhandene Komorbiditäten wurden anhand des *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)* (23) klassifiziert. Der Allgemeinstatus des Patienten wurde mithilfe des Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Einleitung zur Fremdspendersuche evaluiert. Diese Information fehlt somit bei Patienten, bei welchen nur eine Familientypisierung durchgeführt wurde.

2.1.3 Familienspender

Um die Familienspendersituation beschreiben zu können wurde zunächst erfasst, ob Geschwister in der Kernfamilie vorhanden waren und im Anschluss deren Anzahl dokumentiert. In vier Ausnahmefällen wurde die Anzahl eigener Kinder oder anderer Verwandter erfasst, da diese zum späteren Zeitpunkt als Spender in die Studie aufgenommen wurden.

Bei der Familientypisierung wurde das Datum der Sucheinleitung sowie des Befundes der HLA-Typisierung erhoben. In zehn Fällen wurde auf eine Einleitung zur HLA-Typisierung

verzichtet, obwohl Geschwister vorhanden waren. Die Gründe hierfür wurden aufgearbeitet und kategorisiert. In diesen Fällen wurde eine Fremdspendersuche durchgeführt und die Informationen hierzu erfasst.

Die Befunde der HLA-Familientypisierung wurden auf folgende Spenderkriterien analysiert: Jahrgang, Geschlecht, Blutgruppe, CMV-Serostatus, vorausgegangene Schwangerschaften, KIR-Genotyp, HLA-DPB1-Differenzen (permissiv/nicht permissiv) und HLA-Kompatibilität. Falls HLA-Differenzen vorlagen wurde der entsprechende Locus dokumentiert sowie zwischen Antigen- und Allel-Differenz differenziert. Es wurden maximal drei Familienangehörige erfasst. Bei einer größeren Anzahl an HLA-Familientypisierungen wurde allerdings immer derjenige Spender miterfasst, welcher anschließend aktiviert und mit welchem eine aHSZT durchgeführt wurde.

Um zu beurteilen, ob bei einem Spender eine permissive oder nicht permissive HLA-DPB1-Differenz vorlag, wurde der Rechner *DPB1 T-Cell Epitope Algorithm Version 2.0* (2018-01) unter folgender Internetseite angewandt:

https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb_v2.html (28.10.2019).

2.1.4 Fremdspender

Für die Analyse der Fremdspendersuche wurde für jeden Patienten erhoben, ob eine Fremdspendersuche eingeleitet oder ob hierauf verzichtet wurde. Falls es zu einer Sucheinleitung kam wurde das Datum der Sucheinleitung sowie des Befundes der HLA-Typisierung erfasst. Anschließend wurde der Befund jedes identifizierten Spenders auf folgende Aspekte analysiert: Anzahl der Spender, Jahrgang, Geschlecht, Blutgruppe, CMV-Serostatus, vorausgegangene Schwangerschaften, Herkunftsland, KIR-Genotyp, HLA-DPB1-Differenzen (permissiv/nicht permissiv) und HLA-Kompatibilität. Auch hier wurde bei vorliegenden HLA-Inkompatibilitäten der entsprechende Locus definiert und zwischen Antigen- und Allel-Differenz unterschieden. Die erhobenen Informationen der erfassten Fremdspender sind folglich, mit Ausnahme des Herkunftslandes, identisch mit den Informationen der Familienspenderanalyse. Es wurden maximal sieben identifizierte Fremdspender pro Patienten dokumentiert. Falls mehr als sieben Fremdspender für einen Patienten gefunden wurden, wurden die Befunde der überzähligen Spender nicht miterfasst. Es wurde jedoch immer derjenige Spender miterfasst, welcher im Anschluss aktiviert und mit welchem eine aHSZT durchgeführt wurde.

Auch hier wurde bezüglich der Beurteilung einer permissiven oder nicht permissiven HLA-DPB1-Differenz der Rechner *DPB1 T-Cell Epitope Algorithm Version 2.0* (2018-01) unter folgender Internetseite verwendet:

2.1.5 Spenderaktivierung und Transplantation

Um die Zeitabstände der einzelnen Phasen einer Spendersuche im späteren Verlauf der Studie berechnen zu können wurden das Datum der Aktivierung eines potentiellen Spenders sowie die Daten des ausgewählten Spenders erfasst. Im Falle einer Absage nach Aktivierung seitens des Spenders mit resultierendem Spenderwechsel wurden die Gründe für die Absage kategorisiert und der im Anschluss aktivierte Spender dokumentiert.

Im Rahmen der Analyse der aHSZT wurde zunächst für jeden Patienten erfasst, ob eine aHSZT durchgeführt wurde. Falls es zu einer Absage kam wurden die Gründe hierfür ermittelt und in Kategorien eingeteilt. Im Anschluss wurde das Datum der aHSZT zur späteren Berechnung der zeitlichen Abläufe dokumentiert. Bei der vorgeschalteten Konditionierungstherapie wurde zwischen myeloablativer Konditionierung (*myeloablative conditioning*, MAC) und Konditionierung mit reduzierter Intensität (*reduced-intensity conditioning*, RIC) differenziert. Bezüglich des Remissionsstandes der Erkrankung des Patienten vor aHSZT wurde zwischen aktiver Erkrankung (*active disease*, AD), partieller Remission (*partial remission*, PR), kompletter Remission (*complete remission*, CR) und unbekannt unterschieden. Die bei der aHSZT aufgetretenen Komplikationen wurden ebenfalls erfasst. Nach der aHSZT gehörten der Verlauf hinsichtlich des Auftretens von Infektionen, Rezidiven oder GvHD nach 28, 60 und 100 Tagen sowie im weiteren Verlauf bis zum Follow-Up-Datum zu den wichtigen Informationen der Datensammlung. Das Auftreten von Rezidiven wurde dokumentiert und die Todesursachen hinsichtlich ihrer Genese erfasst, was später die Unterscheidung zwischen erkrankungs- (*disease-related mortality*, DRM) und therapieassoziierter Mortalität (*treatment-related mortality*, TRM) ermöglichte. Das Auftreten von Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) wurde im Rahmen des *Follow-Ups* festgestellt und dokumentiert.

2.1.6 Zeitliche Abläufe

Die Berechnung der Zeitspannen zwischen den einzelnen Phasen der Spendersuche erfolgte mittels Datumsarithmetik. Zu diesem Zweck waren zusammenfassend die folgenden zeitlichen Daten von Bedeutung: Geburtsdatum des Patienten, Datum der Erstdiagnose, Datum des letzten *Follow-Ups* (Todesdatum bzw. Datum der letzten Vorstellung), Datum der Einleitung der Familien- und Fremdspendersuche, Datum der HLA-Typisierungsbefunde, Datum der Spenderaktivierung und Datum der aHSZT. Hierbei

wurde auf Informationen aus den Dokumenten zur Sucheinleitung, dem Medico-Informationssystem und standardisierten Arztbriefen zurückgegriffen. Aus den aufgelisteten Daten konnte die jeweilige Zeitdauer berechnet werden.

In manchen Fällen gab es Unstimmigkeiten in der Datenformatierung. Das Geburtsdatum oder der Tag der aHSZT wurden beispielsweise im Format *dd/mm/yyyy* dokumentiert. Das Datum der Erstdiagnose wurde dagegen nur durch das Format *mm/yyyy* hinterlegt. Das Alter des Spenders wurde nur durch den Jahrgang im Format *yyyy* angegeben. Aufgrund dieser Ungleichheit der Datumsangaben mussten die als *mm/yyyy* und *yyyy* angegebenen Daten in das Format *dd/mm/yyyy* transformiert werden. Falls nur die Tagesangabe (*dd*) fehlte wurde hierfür der 15. als Monatsmitte gewählt. Falls sowohl die Tagesangabe als auch die Monatsangabe (*mm*) fehlten wurde der 01. Juli als Jahresmitte gewählt.

2.2 Spenderdefinitionen

Um eine einheitliche Bezeichnung für die Spender zu entwerfen wurde eine Definition verwendet, welche ebenfalls in der Arbeit von Ayuk et. al. (93) beschrieben wurde. Dabei wird die verwandtschaftliche Beziehung zwischen Empfänger und Spender sowie die HLA-Kompatibilität deutlich. Familienspender mit einer vollständigen HLA-Kompatibilität in allen 10 Merkmalen wurden als *matched-related donors* (MRD) bezeichnet. Haploidente verwandte Spender wurden in die Kategorie *mismatched-related donors* (MMRD) eingeordnet. Fremdspender mit einer Übereinstimmung in 10 von 10 HLA-Merkmalen wurden als *matched-unrelated donors* (MUD) bezeichnet. Bei einer HLA-Kompatibilität in 9 von 10 Merkmalen und niedriger wurden die Fremdspender in die Kategorie *mismatched-unrelated donors* (MMUD) eingeordnet (Tabelle 1).

Um im späteren Verlauf der Studie das Transplantationsergebnis zwischen verschiedenen Spendern zu vergleichen wurde das Konstrukt eines „idealen Spenders“ anhand der Variablen Geschlecht, HLA-Kompatibilität, CMV-Kompatibilität und Alter konzipiert. Ein „idealer Spender“ wurde als männlich, unter 35 Jahre alt, CMV-kompatibel und einer HLA-Kompatibilität in 10 von 10 Merkmalen definiert.

	HLA-Kompatibilität	
	10/10	9/10 und geringer
Familienspender	MRD	MMRD
Fremdspender	MUD	MMUD

Tabelle 1: **Spenderklassifikationen**. Die Einteilung der Spender erfolgte hier nach Spenderart (Familien- oder Fremdspender) und HLA-Kompatibilität (10/10-Kompatibilität oder geringer). MRD = HLA-identischer verwandter Spender. MMRD = nicht-HLA-identischer verwandter Spender. MUD = HLA-kompatibler unverwandter Spender. MMUD = HLA-inkompatibler unverwandter Spender.

2.3 Statistische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics 25* nach vorherigem Transfer der Daten aus der Excel-Datenbank. Mithilfe dieser Statistiksoftware konnten Kategorien gebildet, Berechnungen zur Datumsarithmetik und deskriptiven Statistik sowie statistische Tests durchgeführt werden.

Je nach Variablentyp wurde zwischen kontinuierlichen und kategorialen Variablen differenziert. Um kontinuierliche Variablen darzustellen wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik die Lagemaße Mittelwert, Median, Modus sowie die Streuungsmaße STD-Abweichung, Minimum, Maximum und Perzentilen angewandt. Demgegenüber wurden kategoriale Variablen als relative und absolute Häufigkeiten der jeweiligen Kategorien ausgedrückt.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde bei allen statistischen Tests als signifikant festgelegt. Die Konfidenzintervalle beschreiben eine Spannweite von 95%. Die Überlebenszeitanalysen wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Kurvenerstellung und das Auftreten von TRM sowie DRM als 1-Überleben dargestellt, hierbei wurde die Signifikanz mittels Log-Rank-Test ermittelt.

2.4 Ethikvotum

Für die vorliegende Studie liegt ein positives Ethikvotum der Heinrich-Heine-Universität vor, welches im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung vergeben wurde. Es ist unter der Studiennummer 2018-128-RetroDEuA ersichtlich.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Eine Gesamtkohorte aus 476 Patienten wurde in diese Studie eingeschlossen, hierunter 294 Männer (61,8%) und 182 Frauen (38,2%). Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten betrug damit 1,6:1.

Das Alter der Patienten wurde sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch zum Zeitpunkt der aHSZT berechnet. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 54 Jahre mit einer Spannweite von 14 bis 75 Jahren. Zum Zeitpunkt der aHSZT betrug das mediane Alter der Patienten ebenfalls 54 Jahre, die Spannweite betrug hier jedoch zwischen 18 Jahre beim jüngsten und 74 Jahre beim ältesten Patienten.

Die Analyse des CMV-Serostatus zeigte, dass mit 275 Patienten (57,8%) eine Mehrheit der Patienten CMV-seropositiv war. Bei 41 Patienten (8,6%) lagen hierüber keine Informationen vor und der Status wurde somit als unbekannt festgelegt.

Die häufigste Blutgruppe unter den Patienten war die Blutgruppe 0 (37,2%), gefolgt von der Blutgruppe A (34,2%). Bei 53 Patienten (11,1%) konnte die Blutgruppe nicht ermittelt werden.

Bei der Erfassung der Diagnosen wurden die Patienten einer von acht Erkrankungsgruppen zugeordnet. Dabei wiesen 207 Patienten (43,5%) eine AML, 114 Patienten (24,0%) ein MDS, 33 Patienten (6,9%) eine ALL, 24 Patienten (5,0%) eine Myelofibrose, 22 Patienten (4,6%) ein Multiples Myelom, 10 Patienten (2,1%) eine CML und 45 Patienten (9,5%) ein Non-Hodgkin-Lymphom auf. 21 (4,4%) Patienten wurden der Gruppe „andere“ zugeordnet.

Nach der Erstdiagnose erhielten 163 Patienten (34,2%) keine Behandlung bzw. *Best Supportive Care*. Bei 32 Patienten (6,7%) wurde mit einem Kurs, bei 215 Patienten (45,2%) mit mehr als einem Kurs Chemotherapie behandelt. 41 Patienten (8,6%) erhielten Chemotherapie in Kombination mit einer autologen Stammzelltransplantation. Eine aHSZT wurde bei 11 Patienten (2,3%) bereits zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt. Bei 14 Patienten (2,9%) waren keine Informationen über die Therapie verfügbar.

Der HCI-CI nach Sorrow wurde zur Risikoeinschätzung der Komorbiditäten bei den Patienten vor der geplanten aHSZT erhoben. Die meisten Patienten (63,2%) gehörten zur Niedrig-Risikogruppe mit einem Score von 0. Ein intermediäres Risiko besaßen 25,4% mit einem Score von 1-2. In die Hochrisikogruppe, welche sich durch einen Score ≥ 3 definiert, wurden 11,4% der Patienten eingeordnet.

Der Karnofsky-Performance-Status (KPS) wurde nur bei Einleitung einer Fremdspendersuche erhoben. Er fehlt somit bei 56 Patienten, wo keine Fremdspendersuche eingeleitet wurde. Es wiesen 42,6% der Patienten einen KPS von 100% auf. 187 Patienten (39,3%) zeigten nur geringe Symptome der Krankheit mit einem Index von 90%. Der Anteil an Patienten mit niedrigem KPS war mit 5,4% gering. In 28 Fällen (5,9%) konnte der Karnofsky-Index den Akten nicht entnommen werden und wurden damit der Gruppe unbekannt zugeordnet.

Alle genannten Daten wurden in Tabelle 2 zur besseren Übersicht zusammengefasst.

Patientencharakteristika	Ergebnisse
Geschlecht, n (%)	
männlich	294 (61,8%)
weiblich	182 (38,2%)
Patientenalter in Jahren, Median (Range)	
Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n = 476)	54 (14-75)
Zum Zeitpunkt der aHSZT (n = 315)	54 (18-74)
Diagnosen, n (%)	
Akute myeloische Leukämie	207 (43,5%)
Myelodysplastisches Syndrom	114 (24,0%)
Akute lymphatische Leukämie	33 (6,9%)
Myelofibrose	24 (5,0%)
Chronische myeloische Leukämie	10 (2,1%)
Non-Hodgkin-Lymphom	45 (9,5%)
Multiples Myelom	22 (4,6%)
Andere	21 (4,4%)
CMV-Serostatus, n (%)	
positiv	275 (57,8%)
negativ	160 (33,6%)
unbekannt	41 (8,6%)
Blutgruppe, n (%)	
0	177 (37,2%)
A	163 (34,2%)
B	57 (12,0%)

AB	26 (5,5%)
unbekannt	53 (11,1%)
Karnofsky-Performance-Status, n (%)	
100%	179 (37,6%)
90%	187 (39,3%)
< 90%	26 (5,4%)
keine FS-Suche	56 (11,8%)
unbekannt	28 (5,9%)
HCT-CI, n (%)	
0	301 (63,2%)
1	89 (18,7%)
2	32 (6,7%)
3	31 (6,5%)
>3	23 (4,9%)
Vortherapieintensität, n (%)	
untreated/BSC	163 (34,2%)
1 Kurs Chemotherapie	32 (6,7%)
> 1 Kurs Chemotherapie	215 (45,2%)
HD + auto-SZT	41 (8,6%)
Z.n. aHSZT	11 (2,3%)
unbekannt	14 (2,9%)

Tabelle 2: **Patientencharakteristika bei Einleitung zur Spendersuche.** Die Gesamtanzahl betrug 476 Patienten bei Sucheinleitung. In der linken Spalte befinden sich die erhobenen Charakteristika, in der rechten Spalte die Ergebnisse in absoluten Zahlen (n) sowie anteilig (in Prozent) an der Gesamtanzahl aller Patienten. CMV = Cytomegalie-Virus. FS-Suche = Fremdspendersuche. HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index. BSC = Best supportive care. HD + auto-SZT = Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Z.n. aHSZT = Zustand nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. n = Anzahl absolut. % = Anzahl prozentual.

3.2 Pfade der Spendersuche

In dem ersten Schritt der Spendersuche wurde die Anzahl der vorhandenen Geschwister ermittelt. Bei 196 von 476 Patienten (41,2%) waren Geschwister für eine potentielle aHSZT vorhanden. Bei 280 Patienten (58,8%) standen keine Geschwister für eine aHSZT

zur Verfügung. Hierbei wurde in allen Fällen eine Fremdspendersuche eingeleitet, was ein Einschlusskriterium in dieser Studie darstellte.

In dem zweiten Schritt der Spendersuche wurde, falls Geschwister vorhanden waren, eine Einleitung zur HLA-Typisierung in der Familie vorgenommen. Bei Betrachtung der 196 Patienten, bei welchen anamnestische Geschwister vorhanden waren, wurde in 183 Fällen (93,4%) eine HLA-Typisierung der Geschwister durchgeführt. In 10 Fällen (5,1%) wurde auf eine HLA-Typisierung der vorhandenen Geschwister verzichtet. Die Gründe hierfür waren in zwei Fällen ein zu hohes Alter des Spenders, in zwei Fällen ein zu entfernt gelegener Wohnort, in einem Fall das Versterben des Patienten vor der Einleitung der HLA-Typisierung, in zwei Fällen die Verwandtschaft als Halbgeschwister, in zwei Fällen Komorbiditäten der Geschwister und in einem Fall ein unbekannter Grund. Bei drei Patienten (1,5%) blieb es unbekannt, ob bei den Geschwistern des Patienten eine HLA-Typisierung eingeleitet wurde. In Hinblick auf die 14 Patienten, welche keine Geschwister hatten, wurden ausweichend in drei Fällen die Kinder und in einem Fall ein nicht näher beschriebener Verwandter im weiteren Verlauf typisiert.

In dem dritten Schritt der Spendersuche wurde (bei erfolgloser Suche) in der Familie des Patienten nach einem geeigneten Fremdspender gesucht. Von 183 Patienten, deren Geschwister bereits typisiert wurden, wurde in 127 Fällen zusätzlich eine Fremdspendersuche eingeleitet. In 56 Fällen wurde keine Fremdspendersuche eingeleitet und demnach nur die Geschwister typisiert.

Insgesamt wurde in der Studienpopulation von 476 Patienten in 420 Fällen (88,2%) eine Fremdspendersuche und in 56 Fällen (11,8%) nur eine Familientypisierung durchgeführt.

Die genannten Ergebnisse sind in der Abbildung 1 ersichtlich. Hier konnte auch gezeigt werden, dass in dieser Studie bei jedem Patienten eine Fremdspendersuche eingeleitet wurde, bei welchem keine Einleitung zur HLA-Typisierung in der Familie durchgeführt wurde.



Abb. 1: **Pfade der Spendersuche.** Angelehnt an das klinische Vorgehen wurden zunächst bei allen 476 Patienten die vorhandenen Geschwister identifiziert, danach wurde der Anteil der HLA-Typisierungen sowie deren Ergebnisse ermittelt. Bei fehlenden Geschwistern oder nicht HLA-typisierten Geschwistern wurde der Anteil der Einleitungen der Fremdspendersuchen (FS-Suche) sowie die letztendlich durchgeführten allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (aHSZT) ermittelt. MRD = HLA-identischer verwandter Spender. MMRD = nicht-HLA-identischer verwandter Spender.

3.3 HLA-Typisierungsbefunde

3.3.1 Familienspendersuche

Die HLA-Typisierungsbefunde der Geschwister (n = 183) ergab, dass in 92 (50,3%) Fällen ein HLA-identischer Geschwister (MRD) vorlag. In 47 Fällen (25,6%) wurde ein haploidenter, in 44 Fällen (24,1%) ein nicht HLA-identischer Befund festgestellt. Damit lag insgesamt in 91 Fällen ein MMRD vor (Abb. 2).

Im weiteren Verlauf wurde bei jenen 91 Patienten, bei denen nur MMRD identifiziert wurden, in 87 Fällen (95,6%) eine Fremdspendersuche eingeleitet. Dies hatte in 50 Fällen

(57,5%) eine aHSZT mit einem Fremdspender zur Folge. In sechs Fällen wurde trotz eingeleiteter Fremdspendersuche auf eine haploidente Spende zurückgegriffen und in 31 Fällen auf eine aHSZT verzichtet.

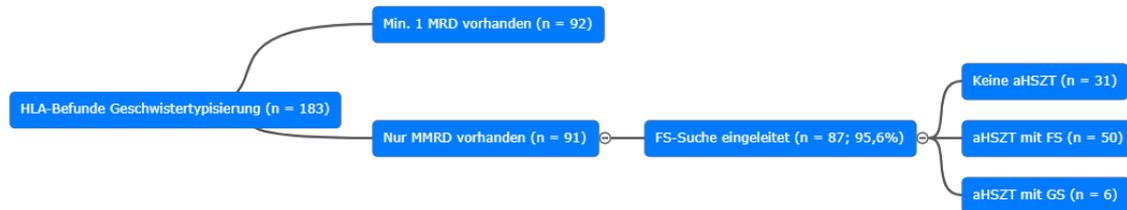


Abb. 2: **HLA-Typisierungsbefunde der Geschwister.** In 92 Fällen war mindestens ein HLA-identischer verwandter Spender (MRD) vorhanden. Falls nur nicht-HLA-identische verwandte Spender (MMRD) vorhanden waren (n = 91) wurde bei diesen in 95,6% eine Fremdspendersuche (FS-Suche) eingeleitet. Eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (aHSZT) erfolgte nach dieser Suche in 50 Fällen mit einem Fremdspender (FS), in 6 Fällen mit einem Geschwisterspender (GS) und in 31 Fällen erfolgte keine aHSZT.

3.3.2 Fremdspendersuche

Von den 476 Patienten aus der Studienpopulation wurde in 420 Fällen (88,2%) eine Fremdspendersuche eingeleitet. Bei 393 Patienten (93,6%), darunter 236 männliche (60,1%) und 157 weibliche (39,9%) Patienten, wurde von der Spendersuchinstitution mindestens ein HLA-Typisierungsbefund eines Fremdspenders mitgeteilt. Hierbei sind sowohl MUD als auch MMUD eingeschlossen. Lediglich bei einem einzigen Patienten konnte somit kein Fremdspender identifiziert werden. In 394 Fällen war somit ein klares Ergebnis aus der FS-Suche zu ziehen (Abb. 3).

Insgesamt lag bei 26 Patienten (6,4%) kein HLA-Typisierungsbefund trotz Sucheinleitung vor. Bei sechs Patienten (1,4%) musste die Fremdspendersuche aus den folgenden Gründen nach der Einleitung abgebrochen werden: vier Patienten verstarben nach der Einleitung noch bevor ein Befund vorhanden war, ein Patient erlitt eine Infektion und bei einem Patienten entschied man sich für die Aktivierung eines Geschwisterspenders. Bei 20 Patienten (4,8%) blieb die Ursache eines fehlenden HLA-Typisierungsbefundes unbekannt (Abb. 3). Hiervon wurden sieben im Verlauf mit Stammzellen von Geschwistern transplantiert während 13 nicht transplantiert wurden.

Von allen Patienten mit eingeleiteter Fremdspendersuche (n = 420) erfolgte die aHSZT bei 249 (59,3%) mit Stammzellen eines Fremdspenders. Es wurden 15,7% Patienten mit Stammzellen von Spendern aus der Familie transplantiert und in 15,0% erfolgte keine

aHSZT, obwohl die Indikation gestellt und eine HLA-Typisierung zur Spendersuche eingeleitet wurde.

Bei 381 (90,7%) der 420 eingeleiteten Fremdspendersuchen konnte mindestens ein geeigneter Fremdspender mit mindestens 9/10 HLA-Kompatibilität gefunden werden, davon war der beste Befund in 72,1% eine 10/10 HLA-Kompatibilität (MUD) und in 18,6% eine 9/10 HLA-Kompatibilität (MMUD). Bei 13 Patienten mit durchgeführter Fremdspendersuche konnte kein geeigneter Fremdspender (HLA-Kompatibilität 8/10 oder weniger) identifiziert werden (Abb. 3). In diesen Fällen waren jedoch alternativ HLA-haploidente verwandte Spender in der Familie des Patienten verfügbar.

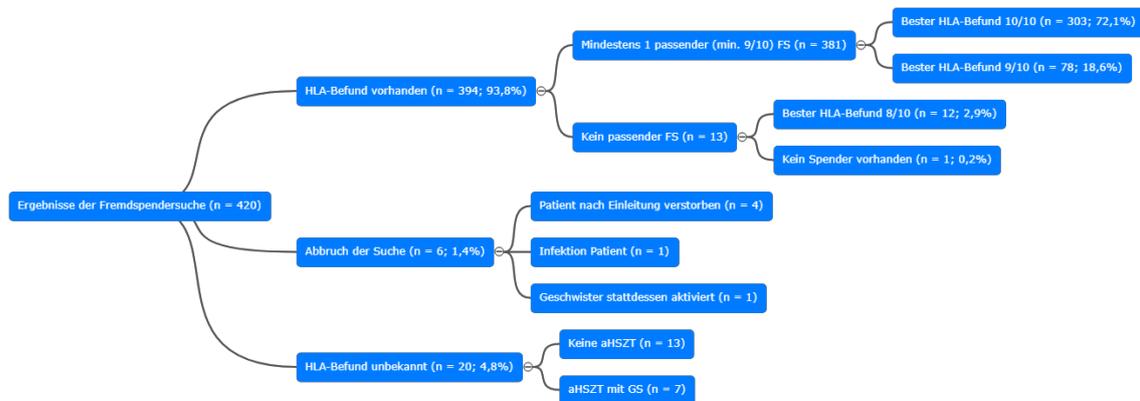


Abb. 3: **HLA-Typisierungsbefunde der eingeleiteten Fremdspendersuchen.** Von allen eingeleiteten Fremdspendersuchen (n = 420) lag in 381 Fällen mindestens ein passender Fremdspender (FS) vor (min. 9/10-Match). Von 420 Fremdspendersuchen war in 72,1% der Fälle der beste HLA-Befund ein 10/10-Match.

Insgesamt lag bei 394 Patienten nach eingeleiteter Fremdspendersuche ein HLA-Typisierungsbefund von insgesamt 1304 potentiellen Spendern vor. Im Median waren ungeachtet der HLA-Kompatibilität (max. 10/10, min. 5/10) drei Fremdspender pro Patienten vorhanden mit einer Spannweite von 0 bis 10. Die mediane Anzahl von identifizierten Fremdspendern mit 10/10 HLA-Kompatibilität betrug 2 (0-7).

Die identifizierten Fremdspender waren zu 67,0% männlich und zu 33,0% weiblich. Dabei stammten 75,6% aus Deutschland, 8,8% aus den USA, 8,1% aus Polen, 3,5% aus dem Vereinigten Königreich und 4,0% aus anderen Ländern. Mit 69,6% war die Mehrzahl der identifizierten potentiellen Spender 10/10 HLA-kompatibel zum Patienten, in 24,8% lag mit 9/10 passenden HLA-Merkmalen eine HLA-Inkompatibilität vor. Damit konnte in 94,4% der Fremdspendersuchen eine HLA-Kompatibilität von min. 9/10 erreicht werden. In Falle

einer HLA-Kompatibilität von 9/10 lag in 75,5% eine AG-Differenz und bei 24,5% eine Allel-Differenz vor. Der Locus der HLA-Inkompatibilität lag in 52,1% auf HLA-A, 11,8% auf HLA-B, 20,4% auf HLA-C, 8,0% auf HLA-DQB1 und 7,7% auf HLA-DRB1 (Tabelle 3).

Die HLA-DPB1-Differenzen waren zu 12,4% permissiv und zu 8,4% nicht-permissiv. In 79,2% der Fälle wurde der Status nicht erhoben. Das *KIR-relapse-risk* betrug in 16,8% der Fälle 0,52, in 40,7% der Fälle 1 und wurde bei 42,5% nicht erhoben (Tabelle 3).

Identifizierte potentielle Fremdspender	
Geschlecht, n (%)	
männlich	874 (67,0%)
weiblich	430 (33,0%)
Herkunftsland, n (%)	
Deutschland	986 (75,6%)
USA	115 (8,8%)
Polen	105 (8,1%)
Vereinigtes Königreich	46 (3,5%)
Andere	52 (4,0%)
HLA-Kompatibilität, n (%)	
10/10	908 (69,6%)
9/10	323 (24,8%)
< 9/10	73 (5,6%)
Lokus der HLA-Inkompatibilität bei 9/10 (n = 323), n (%)	
AG-Differenz	244 (75,5%)
Allel-Differenz	79 (24,5%)
HLA-A	168 (52,1%)
HLA-B	38 (11,8%)
HLA-C	66 (20,4%)
HLA-DQB1	26 (8,0%)
HLA-DRB1	25 (7,7%)
HLA-DPB1-Differenz, n (%)	
Permissiv	162 (12,4%)
Nicht-permissiv	110 (8,4%)
Nicht erhoben	1032 (79,2%)

KIR-relapse-risk, n (%)	
0,52	219 (16,8%)
1	531 (40,7%)
Nicht erhoben	554 (42,5%)

Tabelle 3: **Charakteristika aller potentiellen Fremdspender.** Insgesamt wurden 1304 potentielle Fremdspender erfasst. In der linken Spalte befinden sich die erhobenen Charakteristika, in der rechten Spalte die Ergebnisse in absoluten Zahlen (n) sowie anteilig (in Prozent) an der Gesamtanzahl aller potentiellen Fremdspender. HLA = Humanes Leukozyten Antigen. AG-Differenz = Antigen-Differenz. KIR = Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor n = Anzahl absolut. % = Anzahl prozentual.

3.4 Spenderauswahl

3.4.1 Spenderaktivierung

Innerhalb der Kohorte aus 394 Patienten, bei welchen ein HLA-Typisierungsbefund der Fremdspendersuche vorlag, wurde bei 343 Patienten (87,1%) ein Spender aktiviert, hierunter 271 (79,0%) Fremdspender, 68 (19,8%) Geschwister, 3 (0,9%) Kinder und 1 (0,3%) nicht näher bezeichneter Verwandter.

Von den 343 Patienten, bei welchen ein Spender aktiviert wurde, kam es in 315 Fällen (91,8%) zur Durchführung einer aHSZT.

In 25 Fällen wurde ein Spender aktiviert, aber keine aHSZT durchgeführt. Dies betraf in 19 Fällen (76%) Fremdspender und in 6 Fällen (24%) Geschwisterspender.

In 3 Fällen wurden Fremdspender zwar aktiviert, ob eine aHSZT durchgeführt wurde blieb jedoch unbekannt.

3.4.2 Spenderwechsel

In 49 Fällen (14,9%) entschied man sich nach der Aktivierung eines Spenders für einen Spenderwechsel. In 37 Fällen musste ein zweiter, in 12 Fällen ein dritter Spender aktiviert werden. Der häufigste Grund für einen Spenderwechsel (n = 29, 59,3%) war eine fehlende Freigabe des Spenders aufgrund von CMV-Inkompatibilität, Unzuverlässigkeit des Spenders, medizinischer Gründe, Entdeckung donorspezifischer Antikörper (DSA) und ein optimalerer KIR-Status eines anderen Spenders. In Abbildung 4 sind weitere Gründe aufgelistet.

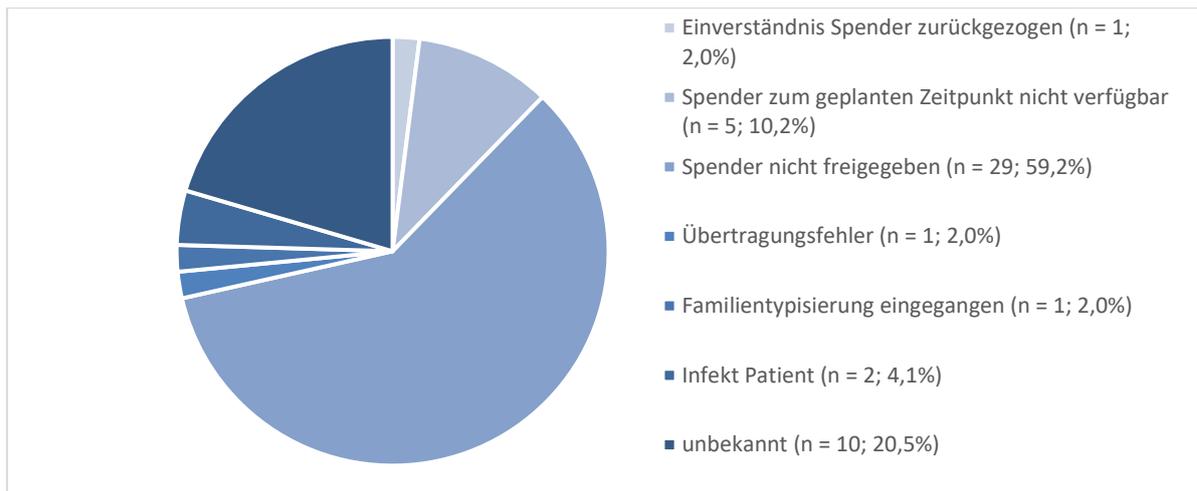


Abb. 4: **Gründe für einen Spenderwechsel** (n = 49).

Von 315 aHSZT wurde in 268 Fällen (85,1%) der erste aktivierte Spender für eine aHSZT verwendet. In 36 Fällen (11,4%) musste ein zweiter, in 11 Fällen (3,5%) ein dritter Spender aktiviert werden.

Von den 152 Patienten unserer Kohorte, bei welchen keine aHSZT durchgeführt wurde, wurden bei 23 Patienten vorher ein Spender, bei einem Patienten zwei und bei einem anderen Patienten drei Spender aktiviert, dann jedoch die Spende abgesagt. Hiervon sind neun Patienten (36,0%) verstorben bevor eine Spende durchgeführt werden konnte, drei Patienten (12,0%) erfuhren einen Progress der Erkrankung, vier Patienten (16%) zogen ihr Einverständnis zurück, drei Patienten (12,0%) standen aufgrund von Komorbiditäten nicht mehr für eine aHSZT zur Verfügung, bei einem Patienten (4%) wurde die Indikation reevaluiert und in fünf Fällen (20%) ist der Grund zur Absage der Spende unbekannt.

3.5 Transplantation

3.5.1 Durchgeführte Transplantationen

Insgesamt wurden in dem Zeitraum der Studie 315 aHSZT durchgeführt. Von den 315 aHSZT wurden 249 (79,0%) mit Stammzellen eines Fremdspenders (FS), 62 (19,7%) mit Stammzellen eines Geschwisterspenders (GS) und vier (1,3%) mit Stammzellen eines näheren Verwandten (3 Kinder, 1 Verwandter) vollzogen. Kam es zu einer Spenderaktivierung wurde in 91,8% der Fälle eine aHSZT durchgeführt (Tabelle 4).

	n	Anteil an der Gesamtkohorte	Anteil an Patienten mit Einleitung zur FS-Suche	Anteil an Fällen mit Spenderaktivierung
Ausgewählter Spender				
Fremdspender	249	52,3%	59,3%	72,6%
Geschwister	62	13,0%	14,8%	18,1%
Kinder	3	0,6%	0,7%	0,9%
Verwandter	1	0,2%	0,2%	0,3%
Durchgeführte aHSZT	315	66,1%	75,0%	91,8%

Tabelle 4: **Anteile der Spendertypen an verschiedenen Meilensteinen.** Angezeigt sind die Anteile der Spendertypen an der Gesamtkohorte (n = 476), den Patienten mit Einleitung zur Fremdspendersuche (n = 420) und an allen Fällen mit Spenderaktivierung (n = 343). FS-Suche = Fremdspendersuche. aHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. n = Anzahl absolut.

Vor der aHSZT wurden Daten zur Konditionierung, Remissionsstand des Patienten, Vortherapieintensität sowie zum *Disease-Risk-Index* erhoben. Insgesamt bot sich in keiner dieser untersuchten Merkmale ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen der Fremd- und Familienspender. Die Konditionierung vor aHSZT wurde bei aHSZT mit Fremdspendern häufiger mit RIC (52,6%) und bei Familienspender häufiger mit MAC (48,5%) durchgeführt. Der Remissionsstand des Patienten war bei mit Fremdspendern transplantierten Patienten am häufigsten eine aktive Erkrankung (*active disease*, AD) (46,6%) oder eine komplette Remission (*complete remission*, CR) (39,4%), in der Gruppe mit Familienspender verhielt sich dies umgekehrt (AD 34,8%, CR 37,9%). Die häufigste Therapieintensität sowohl in der Gruppe der Fremd- (51,0%) als auch in der Gruppe der Familienspender (50,0%) war > 1 Kurs Chemotherapie. Der Disease-Risk-Index wurde bei Patienten mit Fremdspendern mit 24,5% am häufigsten als hoch (*high*) eingestuft, in der Gruppe der Familienspender wurden 21,2% als intermediär (*intermediate*) und 16,7% als hoch (*high*) klassifiziert. Keiner dieser Unterschiede zeigte eine statistische Signifikanz (Tabelle 5).

	Alle aHSZT	aHSZT mit Fremdspender	aHSZT mit Familienspender	p-Wert
Konditionierung, n (%)				
MAC	147 (46,7%)	115 (46,2%)	32 (48,5%)	0,360 (n.s.)
RIC	159 (50,5%)	131 (52,6%)	28 (42,4%)	
Unbekannt	9 (2,8%)	3 (1,2%)	6 (9,1%)	
Remissionsstand vor aHSZT, n (%)				
CR	123 (39,1%)	98 (39,4%)	25 (37,9%)	0,218 (n.s.)
PR	23 (7,3%)	15 (6,0%)	8 (12,1%)	
AD	139 (44,1%)	116 (46,6%)	23 (34,8%)	
Unbekannt	30 (9,5%)	20 (8,0%)	10 (15,2%)	
Vorthherapieintensität, n (%)				
Unbehandelt/BSC	99 (31,4%)	83 (33,3%)	16 (24,3%)	0,494 (n.s.)
1 Kurs Chemotherapie	16 (5,1%)	14 (5,6%)	2 (3,0%)	
> 1 Kurs Chemotherapie	160 (50,8%)	127 (51,0%)	33 (50,0%)	
HD + auto-SZT	28 (8,9%)	20 (8,0%)	8 (12,1%)	
Z.n. aHSZT	5 (1,6%)	3 (1,2%)	2 (3,0%)	
Unbekannt	7 (2,2%)	2 (0,8%)	5 (7,6%)	
Disease Risk Index (DRI), n (%)				
<i>Low</i>	6 (1,9%)	4 (1,6%)	2 (3,0%)	0,272 (n.s.)
<i>Intermediate</i>	48 (15,2%)	34 (13,7%)	14 (21,2%)	
<i>High</i>	72 (22,9%)	61 (24,5%)	11 (16,7%)	
<i>Very high</i>	24 (7,6%)	18 (7,2%)	6 (9,1%)	
Unbekannt	165 (52,4%)	132 (53,0%)	33 (50,0%)	

Tabelle 5: **Patientendaten vor aHSZT aller transplantierten Patienten.** Insgesamt wurden 315 aHSZT durchgeführt, hierunter 249 mit Fremd- und 66 mit Familienspendern. In der linken Spalte befinden sich die erhobenen Charakteristika. Diese werden in den folgenden Spalten zunächst auf alle aHSZT, dann auf die beiden Spendertypen bezogen. Die Ergebnisse werden in absoluten Zahlen (n) sowie in Prozent (%) anteilig an der jeweiligen Subgruppe angegeben. aHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. MAC = Myeloablative Konditionierung. RIC = Dosisreduzierte Konditionierung. CR = Komplette Remission. PR = Partielle Remission. AD = Aktive Erkrankung. BSC = Best supportive care. HD + auto-SZT = Hochdosischemotherapie mit

anschließender autologer Stammzelltransplantation. Z.n. aHSZT = Zustand nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. n = Anzahl absolut. % = Anzahl prozentual.

Die Diagnosegruppen der transplantierten Patienten waren in folgenden Anteilen vertreten: 135 (42,8%) AML, 84 (26,7%) MDS, 33 (10,5%) NHL, 23 (7,3%) ALL, 10 (3,2%) Myelofibroose, 12 (3,8%) Myelom, 5 (1,6%) CML und 13 (4,1%) andere (Abb. 5).

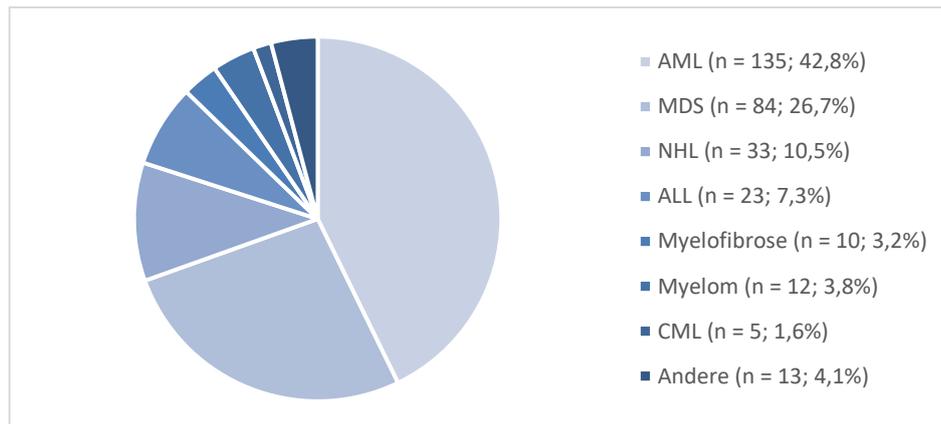


Abb. 5: **Diagnosen bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation** (n = 315). AML = Akute myeloische Leukämie. MDS = Myelodysplastisches Syndrom. NHL = Non-Hodgkin-Lymphom. ALL = Akute lymphatische Leukämie. CML = Chronische myeloische Leukämie.

Das mediane Alter aller Spender zum Zeitpunkt der aHSZT betrug 33 Jahre mit einer Spannweite von 16-68 Jahren. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der aHSZT im Median 54 Jahre (*Range* 18-74) alt ($p < 0,0005$). Die Fremdspender waren im Median 29 Jahre (*Range* 18-62) und die Geschwisterspender im Median 51 Jahre (*Range* 16-68) alt (Abb. 6).

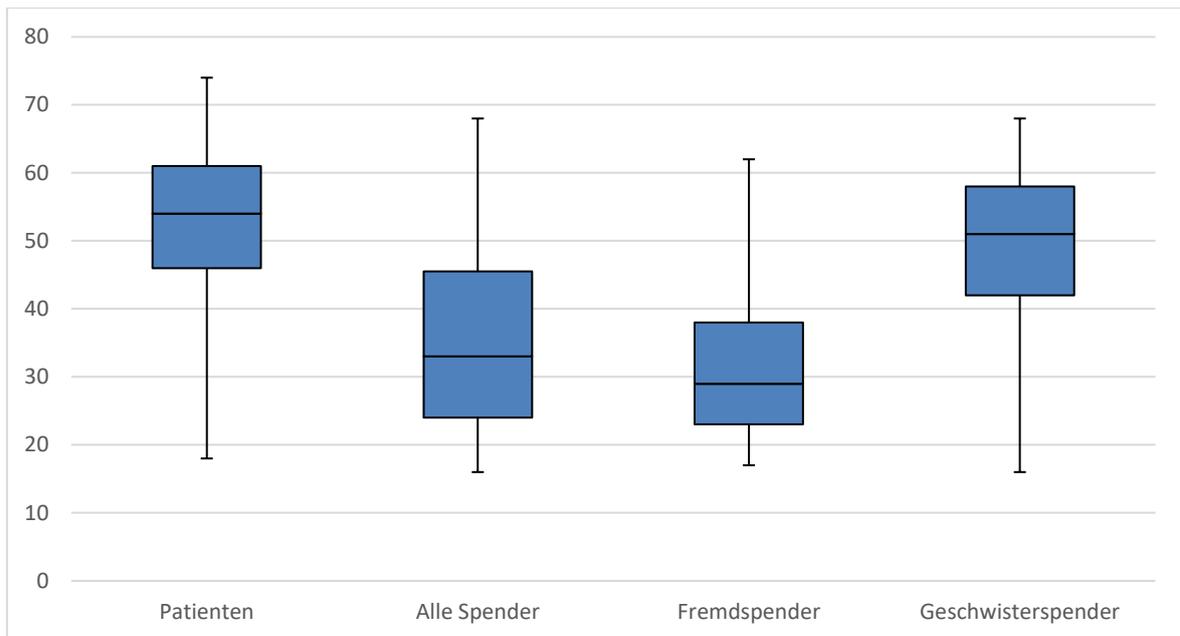


Abb. 6: **Altersverteilung der Patienten und Spender zum Zeitpunkt der aHSZT.** Box-Plot-Diagramm mit grafischer Darstellung der Altersverteilung in Jahren (y-Achse) der Patienten (n = 315) und der Spender (n = 315) mit zusätzlicher Differenzierung in Fremdspender (n = 249) und Geschwisterspender (n = 62) zum Zeitpunkt der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (aHSZT).

Die Spender waren in 221 Fällen (70,2%) männlich und in 94 Fällen (29,8%) weiblich. Die Kombination aus einem männlichen Empfänger und weiblichen Spender wurde in 51 Fällen (16,2%) gewählt, insgesamt waren 196 (62,2%) der Empfänger männlich. Hinsichtlich der Blutgruppenkompatibilität konnte in 134 Fällen (42,5%) eine kompatible Spende durchgeführt werden. In 175 Fällen (55,6%) stimmten die Blutgruppen vom Spender und Empfänger nicht überein, darunter 96 (30,5%) mit Major-Inkompatibilität. In 6 Fällen (1,9%) fehlte eine Angabe zur Blutgruppe bei einer der beiden Parteien.

Bezüglich des CMV-Serostatus konnte eine aHSZT mit einem CMV-kompatiblen Spender in 241 Fällen (76,5%) durchgeführt werden. In 69 Fällen (21,9%) stimmte der CMV-Serostatus zwischen Spender und Patienten nicht überein, wobei in 41 Fällen (13,0%) die ungünstige Konstellation eines CMV-seropositiven Patienten und CMV-seronegativen Spenders erfolgte.

Von 249 Fremdspendern stammten 187 (75,1%) aus Deutschland, 21 (6,7%) aus Polen, 19 (6,0%) aus den USA, 12 (3,8%) aus dem Vereinigten Königreich und 10 (3,2%) aus anderen Ländern.

Bei den 249 aHSZT mit einem Fremdspender betrug die HLA-Kompatibilität in 198 Fällen (79,5%) 10/10, in 50 Fällen (20,1%) 9/10 und in einem Fall (0,4%) 8/10. Es handelte sich

dabei in 40 Fällen um eine AG-Differenz, in 10 Fällen um eine Allel-Differenz und in einem Fall um beides. Der Locus der HLA-Inkompatibilität lag in 30 Fällen auf HLA-A, in 5 Fällen auf HLA-B, in 6 Fällen auf HLA-C, in 5 Fällen auf HLA-DQB1, in 4 Fällen auf HLA-DRB1 und bei der 8/10-Inkompatibilität auf beiden HLA-C-Loki.

Bei den 66 durchgeführten aHSZT mit einem Familienspender betrug die HLA-Kompatibilität in 55 Fällen (83,4%) 10/10, in einem Fall (1,5%) 9/10, in neun Fällen (13,6%) haploident und in einem Fall (1,5%) nicht-identisch.

Die HLA-DPB1-Differenz war in 37 (11,7%) Fällen permissiv und 23 Fällen (7,3%) nicht-permissiv. In 255 Fällen (81,0%) fehlten Informationen diesbezüglich.

Das *KIR-relapse-risk* wurde nur bei Fremdspendern erhoben und betrug in 62 Fällen (24,9%) 0,52, 82 Fällen (32,9%) 1 und fehlte in 105 Fällen (42,2%).

Die genannten Daten wurden in Tabelle 6 zur besseren Übersicht zusammengefasst.

	Alle aHSZT	aHSZT mit Fremdspender	aHSZT mit Familienspender
Geschlechterkombinationen, n (%)			
Männlicher Spender	221 (70,2%)	183 (73,5%)	38 (57,6%)
R♂D♂	145 (46,0%)	117 (47,0%)	28 (42,4%)
Weiblicher Spender	94 (29,8%)	66 (26,5%)	28 (42,4%)
R♂D♀	51 (16,2%)	32 (12,9%)	19 (28,9%)
Blutgruppenkompatibilität, n (%)			
Kompatibel	134 (42,5%)	98 (39,4%)	36 (54,5%)
Nicht kompatibel	175 (55,6%)	150 (60,2%)	25 (37,9%)
Major-Inkompatibel	96 (30,5%)	82 (32,5%)	14 (21,2%)
unbekannt	6 (1,9%)	1 (0,4%)	5 (7,6%)
CMV-Kompatibilität, n (%)			
Kompatibel	241 (76,5%)	196 (78,7%)	45 (68,2%)
Nicht kompatibel	69 (21,9%)	52 (20,9%)	17 (25,8%)
D-R+	41 (13,0%)	30 (12,0%)	11 (16,7%)
unbekannt	5 (1,6%)	1 (0,4%)	4 (6,0%)

HLA-Kompatibilität, n (%)			
10/10	253 (80,3%)	198 (79,5%)	55 (83,4%)
9/10	51 (16,2%)	50 (20,1%)	1 (1,5%)
< 9/10	2 (0,6%)	1 (0,4%)	1 (1,5%)
Haploident	9 (2,9%)		9 (13,6%)

Lokus der HLA-Inkompatibilität, n (%)	
AG-Differenz	40 (16,1%)
Allel-Differenz	10 (4,0%)
AG- und Allel-Differenz	1 (0,4%)
HLA-A	30 (12,1%)
HLA-B	5 (2,0%)
HLA-C	6 (2,4%)
HLA-DQB1	5 (2,0%)
HLA-DRB1	4 (1,6%)
HLA-C und HLA-C	1 (0,4%)

HLA-DPB1-Differenz, n (%)			
permissiv	37 (11,7%)	23 (9,2%)	14 (21,2%)
nicht permissiv	23 (7,3%)	23 (9,2%)	
unbekannt	255 (81,0%)	203 (81,6%)	52 (78,8%)

KIR-relapse-risk, n (%)	
0,52	62 (24,9%)
1	82 (32,9%)
unbekannt	105 (42,2%)

Tabelle 6: **Patienten- und Spenderdaten zum Zeitpunkt der aHSZT.** Insgesamt wurden 315 aHSZT durchgeführt, hierunter 249 mit Fremd- und 66 mit Familienspendern. In der linken Spalte befinden sich die erhobenen Charakteristika. Diese werden in den folgenden Spalten zunächst auf alle aHSZT, dann auf die beiden Spendertypen bezogen. Die Ergebnisse werden in absoluten Zahlen (n) sowie in Prozent (%) anteilig an der jeweiligen Subgruppe angegeben. aHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. R = Empfänger (recipient). D = Spender (donor). ♂ = männlich. ♀ = weiblich. CMV = Cytomegalie-Virus. HLA = Humanes Leukozyten Antigen. AG-Differenz = Antigen-Differenz. KIR = Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor. n = Anzahl absolut. % = Anzahl prozentual.

Vergleicht man die mit Fremdspendern durchgeführten aHSZT mit denen, welche mit Geschwistern durchgeführt wurden, so fällt der statistisch signifikante Altersunterschied zwischen beiden Gruppen auf. Die Geschwisterspender waren mit im Median 51 Jahren (16-68) signifikant älter als Fremdspender mit im Median 29 Jahren (18-62) ($p < 0,0005$). Die Art des Spenders korrelierte signifikant mit dem Spendergeschlecht ($p = 0,009$). Bezüglich der CMV-Kompatibilität bestanden keine signifikanten Unterschiede in der aHSZT mit Fremd- oder Geschwisterspendern (Tabelle 7).

	Fremdspender	Geschwisterspender	p-Wert
Spenderalter in Jahren, Median (Range)			
	29 (18-62)	51 (16-68)	< 0,0005
Geschlecht, n (%)			
Männlich	183 (73,5%)	35 (56,5%)	0,009
Weiblich	66 (26,5%)	27 (43,5%)	
CMV-Kompatibilität, n (%)			
Kompatibel	196 (79,0%)	43 (74,1%)	0,417
Nicht kompatibel	52 (21,0%)	15 (25,9%)	

Tabelle 7: **Vergleich des Alters, des Geschlechtes sowie der CMV-Kompatibilität zwischen Fremd- und Geschwisterspendern.** Die bei der aHSZT verwendeten Fremd- ($n = 249$) und Geschwisterspender ($n = 62$) wurden hinsichtlich der in der linken Spalte aufgeführten Kriterien untersucht und die statistische Signifikanz (p -Wert) berechnet. aHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. CMV = Cytomegalie-Virus. n = Anzahl absolut. % = Anzahl prozentual.

3.5.2 Studienkonstrukt „idealer Spender“

In dieser Studie wurde angesichts der Literatur zu diesem Thema die Definition eines „idealen Spenders“ geschaffen. Ein „idealer Spender“ wurde definiert als männlich, 10/10 übereinstimmende HLA-Merkmale, ≤ 35 Jahre alt und CMV-kompatibel.

Von 315 durchgeführten aHSZT konnte diese angestrebte Konstellation in 97 Fällen (30,8%) durchgeführt werden und war damit unter allen Kombinationsmöglichkeiten die häufigste ausgewählte Gruppe von Spendern. Die zweithäufigste Konstellation war in 44 Fällen (14%) 10/10 HLA-Kompatibilität, männliche, > 35 Jahre alte, CMV-kompatible Spender. In keinem Fall wurde die ungünstigste Konstellation in Form eines 9/10 HLA-

Kompatiblen, weiblichen, > 35 Jahre alten, CMV-inkompatiblen Spenders für eine aHSZT ausgewählt (Tabelle 8).

HLA-Kompatibilität	Spender-geschlecht	Spender-alter	CMV-Kompatibilität	n	Anteil an aHSZT (%)
10/10	Männlich	≤ 35 Jahre	Kompatibel	97	30,8
			Nicht kompatibel	18	5,7
		> 35 Jahre	Kompatibel	44	14,0
			Nicht kompatibel	14	4,4
	Weiblich	≤ 35 Jahre	Kompatibel	28	8,9
			Nicht kompatibel	8	2,5
		> 35 Jahre	Kompatibel	30	9,5
			Nicht kompatibel	10	3,2
9/10	Männlich	≤ 35 Jahre	Kompatibel	12	3,8
			Nicht kompatibel	5	1,6
		> 35 Jahre	Kompatibel	10	3,2
			Nicht kompatibel	9	2,9
	Weiblich	≤ 35 Jahre	Kompatibel	8	2,5
			Nicht kompatibel	3	1,0
		> 35 Jahre	Kompatibel	4	1,3
			Nicht kompatibel	0	0
Unvollständige Informationen				15	4,7

Tabelle 8: **Anteil der Spender an allen aHSZT nach der Definition eines „idealen Spenders“**. Die vier Kriterien eines „idealen Spenders“ (HLA 10/10, männlich, ≤ 35 Jahre alt, CMV-kompatibel) wurden in den einzelnen Spalten aufgetragen und die absolute (n) sowie prozentuale Anzahl an allen aHSZT (%) erfasst. In 15 Fällen (4,7% aller aHSZT) fehlten einzelne Informationen zu den Kriterien und somit in der Tabelle. aHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. HLA = Humanes Leukozyten Antigen. CMV = Cytomegalie-Virus. n = Anzahl absolut. % = Anzahl prozentual.

3.5.3 Abgesagte Transplantationen

In 152 Fällen kam es nicht zur Durchführung einer ursprünglich geplanten aHSZT nach eingeleiteter HLA-Typisierung. Die beiden häufigsten dokumentierten Gründe waren das Versterben des Patienten bevor eine aHSZT durchgeführt werden konnte (16,5%) sowie aktuelle Komorbiditäten (16,5%), welche das Risiko einer aHSZT zu sehr erhöhten.

Andere Gründe waren die Reevaluierung der ursprünglichen Indikation zur aHSZT (11,2%), der Patientenwille zur Ablehnung einer aHSZT (7,2%), Nichtdurchführbarkeit der aHSZT aufgrund eines Progresses der Erkrankung (3,9%) und das Fehlen passender Spender (3,3%). In 63 Fällen (41,4%) war der Grund für die Absage einer aHSZT unbekannt (Abb. 7).

Bei 9 Patienten, welche aufgrund einer eingeleiteten Spendersuche in diese Studie aufgenommen wurde, konnte die Durchführung einer aHSZT nicht klar belegt oder widerlegt werden.

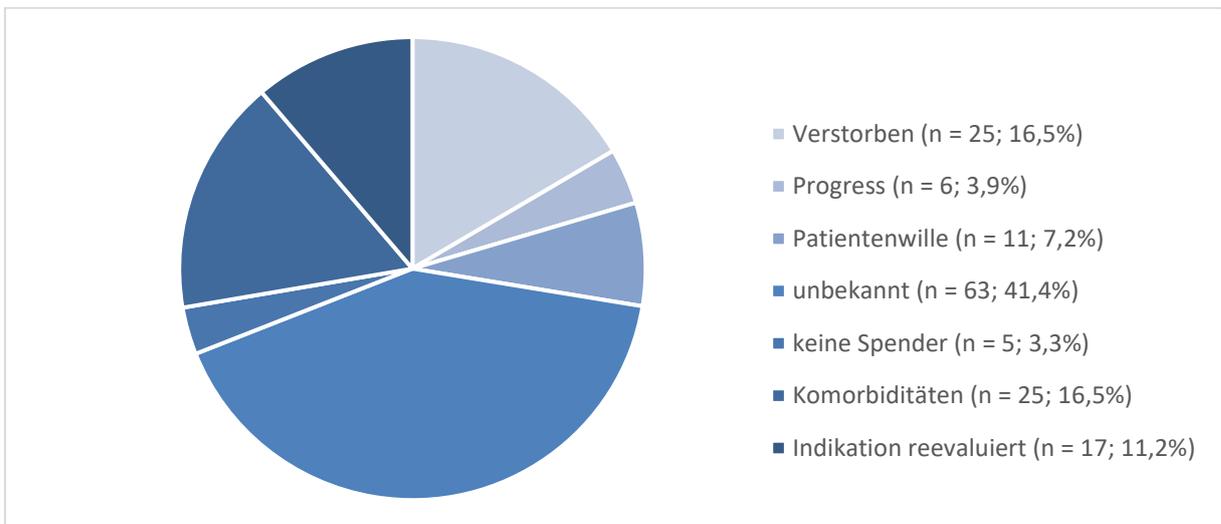


Abb. 7: Gründe für die Absage einer geplanten aHSZT (n = 152).

3.6 Zeiträume und Dauer einzelner Phasen

Die Zeiträume in Tagen zwischen den einzelnen Meilensteinen hinsichtlich einer aHSZT wurden in Tabelle 9 dargestellt. Diese Meilensteine erstrecken sich vom Datum der Erstdiagnose über die Einleitung zur Spendersuche bis zum Erhalt des HLA-Typisierungsbefundes, die Aktivierung des ausgewählten Spenders sowie zuletzt der aHSZT.

Um Unterschiede zwischen den Geschwister- und Fremdspendersuchen besser aufzeigen zu können wurden diese Daten sowohl für die gesamte Kohorte als auch für Geschwister- und Fremdspender getrennt erfasst. Außerdem wurden die Zeitabläufe nach den drei Diagnosen ALL, MDS und AML genauer betrachtet, allerdings nur bei Patienten mit Fremdspender-Transplantationen. Bei der AML wurde zudem zwischen den Erkrankungsstadien differenziert. Betrachtet man die Dauer zwischen den Meilensteinen fällt auf, dass von der Erstdiagnose (ED) bis zur Sucheinleitung vor allem bei Patienten

mit MDS sowie einem AML-Rezidiv deutlich mehr Zeit verging als bei den anderen Subgruppen. Von der Einleitung der Spendersuche bis zum HLA-Befund wiesen die zeitlichen Abläufe keine größeren Unterschiede auf, ebenso verhielt es sich mit der Dauer zwischen Spenderaktivierung und aHSZT. Bei Geschwisterspendern dauerte es vom Befund der Familientypisierung bis zur Spenderaktivierung mit 146,5 Tagen im Median länger als bei Fremdspendern. Insgesamt konnte bei der ALL die kürzeste Dauer von der ED bis zur aHSZT festgestellt werden, bei einer AML im Rezidiv fiel die gesamte Dauer am längsten aus. Die Dauer von der Einleitung zur Spendersuche bis zum Befund ist durch den Kliniker nicht beeinflussbar und daher in den einzelnen Untergruppen konstant. Insgesamt entspricht die Dauer von der ED bis zur aHSZT bei nicht-idealen Spendern (255 Tage) ungefähr der Dauer bei idealen Spendern (222 Tage) (Tabelle 9).

ED bis Einleitung Spendersuche	Einleitung Spendersuche bis HLA-Befund	HLA-Befund bis Aktivierung	Spenderaktivierung bis aHSZT	ED bis aHSZT
Alle aHSZT (n = 315)				
95 (0-5396)	37 (0-738)	20 (0-344)	41 (5-155)	251 (39-5481)
Familienspender (n = 66)				
64 (21-734)	40 (23-83)	146,5 (23-270)	41 (5-121)	215 (39-4111)
Fremdspender (n = 249)				
95 (2-5396)	37 (0-738)	19 (0-344)	41,5 (9-155)	256 (41-5481)
„Idealer Spender“ (n = 97)				
98,5 (4-5396)	35 (10-166)		38,5 (17-155)	222 (77-5481)
„Nicht-idealer Spender“ (n = 203)				
81 (2-5297)	34 (0-738)		42 (5-150)	255 (39-5471)
ALL (nur FS) (n = 16)				
46 (12-94)	42 (27-146)	33 (6-344)	37,5 (22-83)	163,5 (132-1106)
MDS (nur FS) (n = 70)				
121 (4-3702)	42 (11-738)	19 (0-293)	44 (22-117)	256 (41-3813)
AML (nur FS) (n = 104)				
58 (2-227)	34 (16-271)	13 (0-287)	35 (9-133)	156 (66-2598)

AML (primäre Indikation, nur FS) (n = 66)				
38 (2-2158)	33 (16-271)	13 (0-287)	35,5 (9-133)	129,5 (66-2593)
AML (Induktionsversagen, nur FS) (n = 11)				
108 (21-467)	33 (21-55)	8 (0-55)	36 (20-83)	222 (107-568)
AML (Rezidiv, nur FS) (n = 25)				
433,5 (86-2527)	37 (16-99)	24,5 (0-275)	30,5 (17-64)	570 (307-2598)

Tabelle 9: **Dauer in Tagen zwischen den einzelnen Meilensteinen.** In den Spalten finden sich die einzelnen Meilensteine (Erstdiagnose, Einleitung zur Spendersuche, HLA-Typisierungsbefund, Spenderaktivierung, aHSZT). Die Dauer in Tagen wurde für alle aHSZT (n = 315), beide Spendertypen (Familien- und Fremdspender), beide Spendergütern („idealer“ und „nicht-idealer Spender“) und die Diagnosen ALL, MDS und AML angegeben (nur mit Fremdspender-aHSZT). Die AML wurde in die drei Entitäten „Primäre Indikation“, „Induktionsversagen“ und „Rezidiv“ unterteilt. ED = Erstdiagnose. HLA = Humanes Leukozyten Antigen. aHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. FS = Fremdspender. ALL = Akute lymphatische Leukämie. MDS = Myelodysplastisches Syndrom. AML = Akute myeloische Leukämie. Absolute Zahlen stellen die mediane Dauer in Tagen dar, in Klammern ist die Range (min – max) angegeben.

3.7 Überlebensanalysen

3.7.1 Spendertyp

Im Rahmen des *Follow-Up* nach aHSZT wurden verschiedene Faktoren und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) untersucht und miteinander verglichen.

Das Gesamtüberleben von Patienten, bei welchen die aHSZT mit Stammzellen eines Fremdspenders durchgeführt wurde, unterschied sich nicht signifikant von den Patienten, welche die Stammzellen eines Geschwisters erhielten ($p = 0,99$) (Abb. 8).

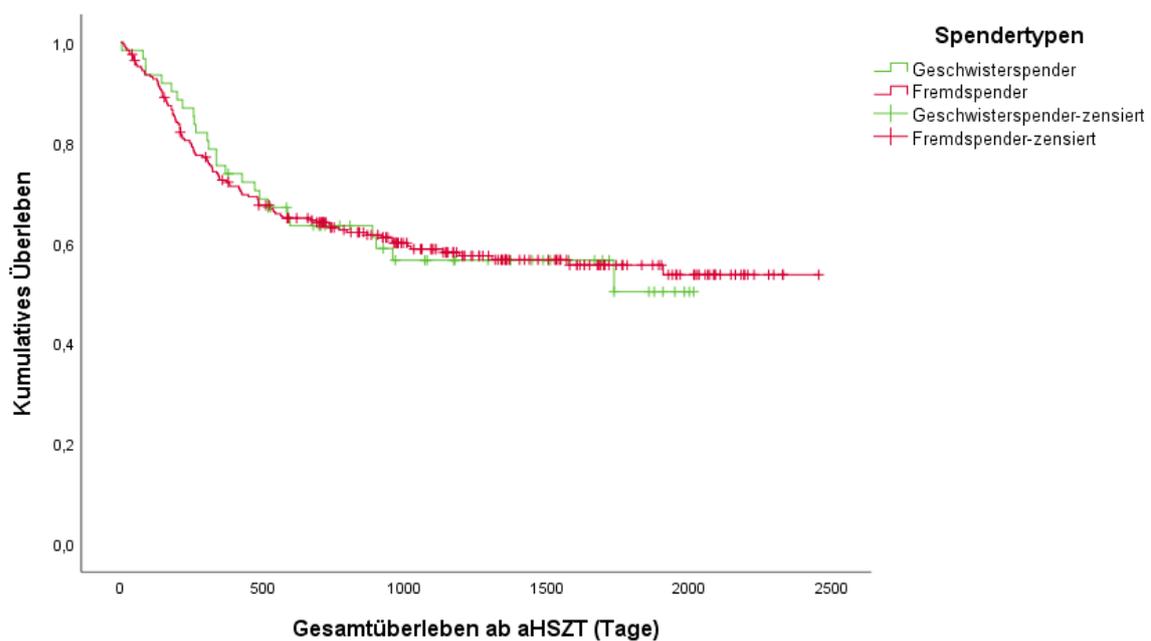


Abb. 8: **Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Spendertypen.** Dargestellt ist das Gesamtüberleben in Tagen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSZT) zwischen Patienten mit einem Geschwister- und Patienten mit einem Fremdspender ($p = 0,99$).

Vergleicht man das Gesamtüberleben der Patienten, welche die Stammzellen eines nach Studiendefinition „idealen Spenders“ (<35 Jahre, CMV-kompatibel, HLA 10/10, männlich) erhielten mit Patienten, bei welchen ein „nicht-idealer Spender“ verwendet wurde, konnte kein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt werden ($p = 0,248$). In einem zweiten Schritt wurde die Variable „idealer Spender“/„nicht-idealer Spender“ mit den unterschiedlichen DRI-Gruppen kombiniert untersucht, um einen möglichen Einfluss des DRI auf das Ergebnis auszuschließen. Hierbei ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die Patienten, welche Stammzellen eines „idealen

Spenders“ erhielten, gegenüber den Patienten, welche Stammzellen eines „nicht idealen Spenders“ erhielten, sich aber in derselben DRI-Gruppe befanden. Die Kurven der „idealen Spender“ suggerieren bei jeder DRI-Gruppierung einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben, was sich in den Berechnungen jedoch nicht widerspiegelt (Abb. 9).

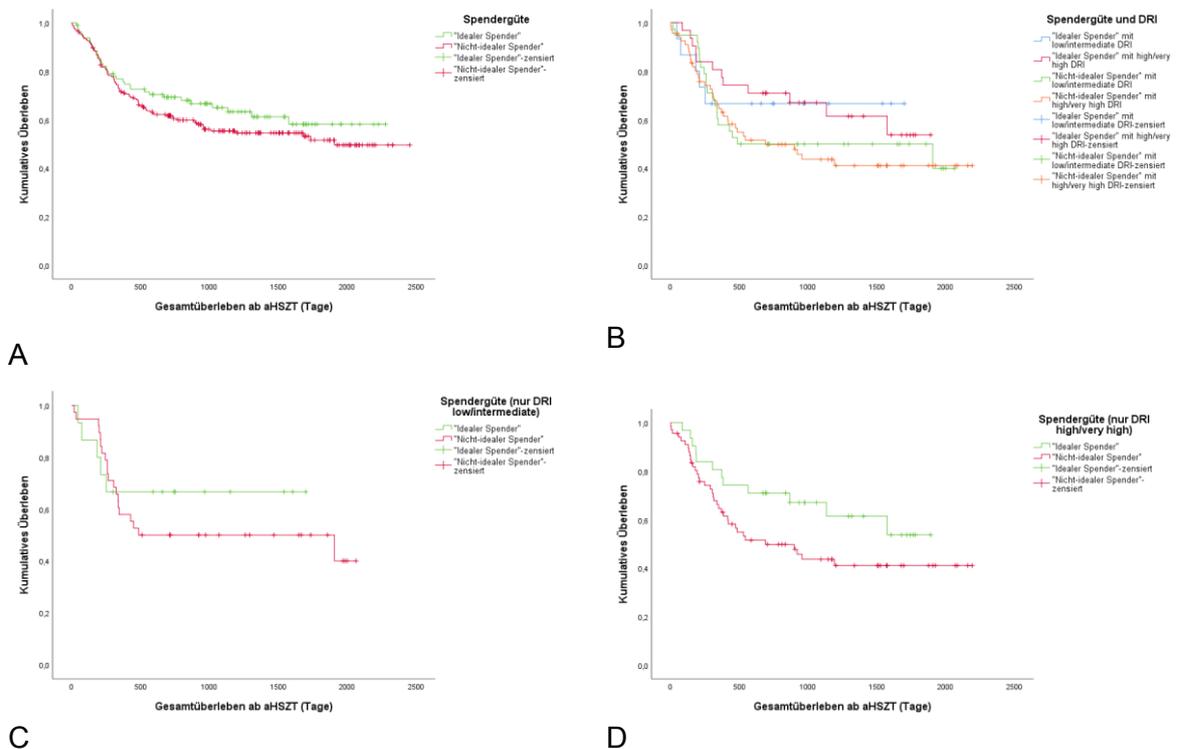


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Spendergütern.

(A) Vergleich „idealer“ und „nicht-idealer Spender“ ($p = 0,248$).

(B) Vergleich in den DRI-Gruppen „low/intermediate“ und „high/very high“ ($p = 0,379$).

(C) Vergleich in der DRI-Gruppe „low/intermediate“ ($p = 0,492$).

(D) Vergleich in der DRI-Gruppe „high/very high“ ($p = 0,096$).

aHSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. DRI = Disease-Risk-Index.

In einem dritten Schritt wurde untersucht, ob die Änderung der Definition des „idealen Spenders“ mit Herabsetzung des definierten Alters von 35 auf 30 Jahre mit Beibehaltung der restlichen Definitionen (männlich, CMV-kompatibel, HLA 10/10) einen Unterschied im Gesamtüberleben ergab. Wird der „ideale Spender“ also als ≤ 30 Jahre alt, männlich, CMV-kompatibel und 10/10 HLA-kompatibel definiert konnte ein Anteil von 25,2% aller aHSZT mit einem solchen Spender durchgeführt werden. Es zeigte sich auch bei dieser Konstellation kein Unterschied im Gesamtüberleben bei einer aHSZT mit einem „idealen Spender“ und „nicht-idealem Spender“ ($p = 0,209$) (Abb. 10).

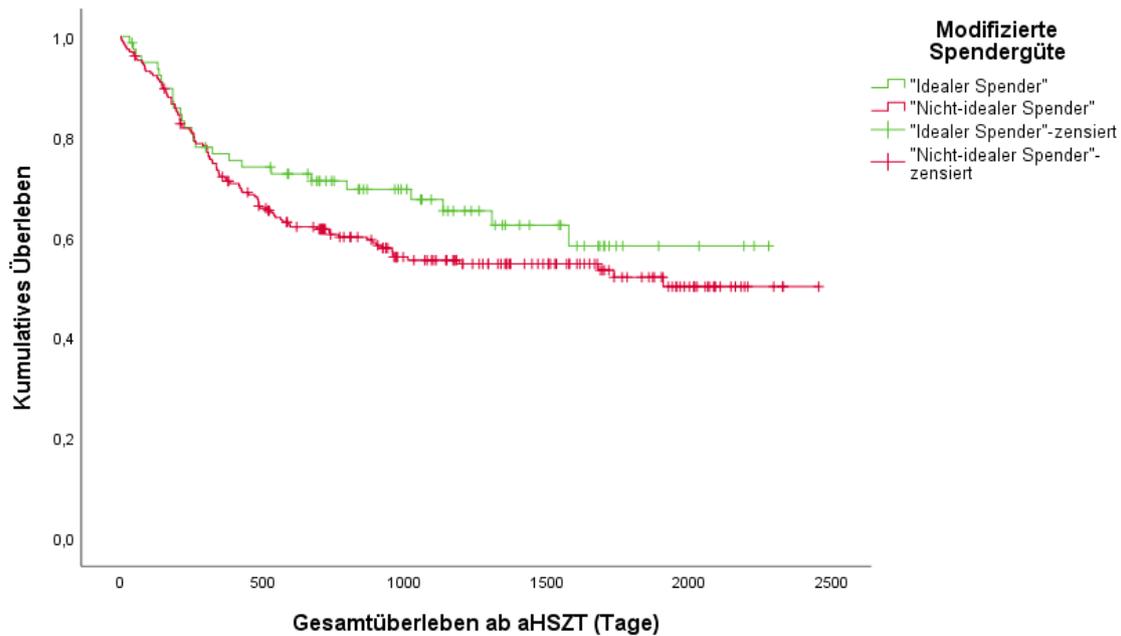


Abb. 10: **Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens bei modifizierter Spendergüte.** Modifizierte Definition eines „idealen Spenders“ auf männlich, ≤ 30 Jahre alt, 10/10 HLA-Kompatibilität und CMV-kompatibel. Dargestellt ist das Gesamtüberleben in Tagen ab allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSZT) zwischen Patienten mit „idealem Spender“ und Patienten mit „nicht-idealem Spender“ ($p = 0,209$).

3.7.2 Vortherapie, CMV-Serostatus und Krankheitsbiologie (DRI)

Der CMV-Serostatus wies einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ab dem Tag der aHSZT für die unterschiedlichen Konstellationen auf ($p = 0,019$). Ein Vorteil auf das Gesamtüberleben zeigte sich bei einer sowohl bei Spender als auch beim Empfänger vorliegenden CMV-Negativität (D-R-). Die höchste Mortalität zeigte sich bei der Risikokonstellation eines CMV-seropositiven Empfängers mit einem CMV-seronegativen Spender (D-R+) (Abb. 11).

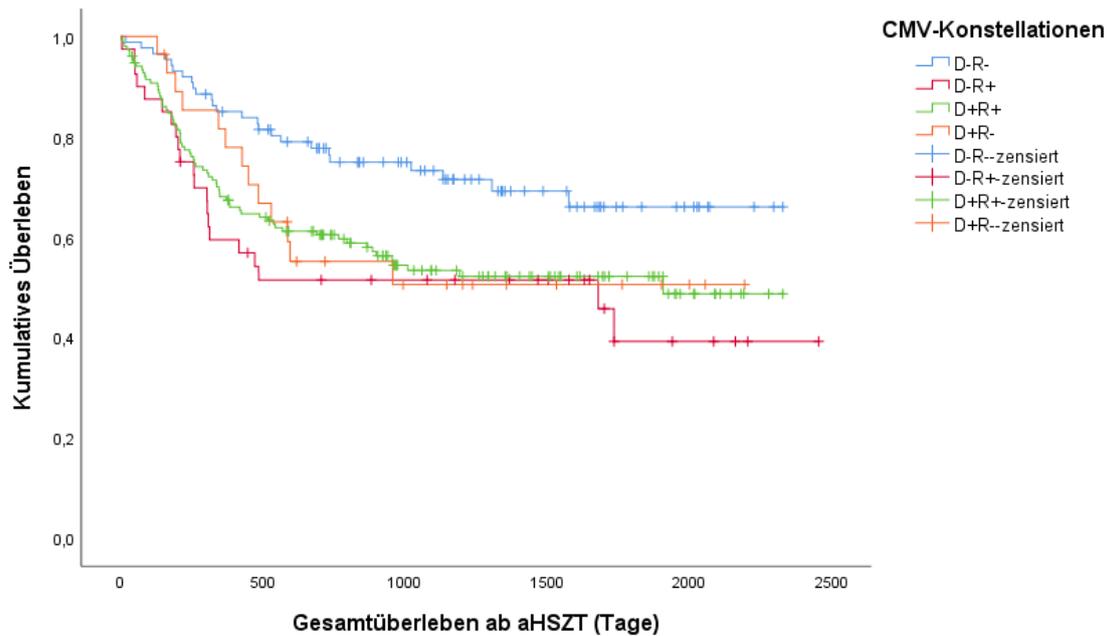


Abb. 11: **Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens der verschiedenen CMV-Konstellationen.** Dargestellt ist das Gesamtüberleben in Tagen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSZT) zwischen verschiedenen Spender- (D) und Empfänger- (R) CMV-Konstellationen ($p = 0,019$).

Bei dem Vergleich des Gesamtüberlebens ab dem Tag der aHSZT innerhalb der verschiedenen DRI-Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,019$). Insbesondere Patienten der Gruppe „*very high risk*“ wiesen ein geringeres Gesamtüberleben im Gegensatz zu den anderen Gruppen auf (Abb. 12).

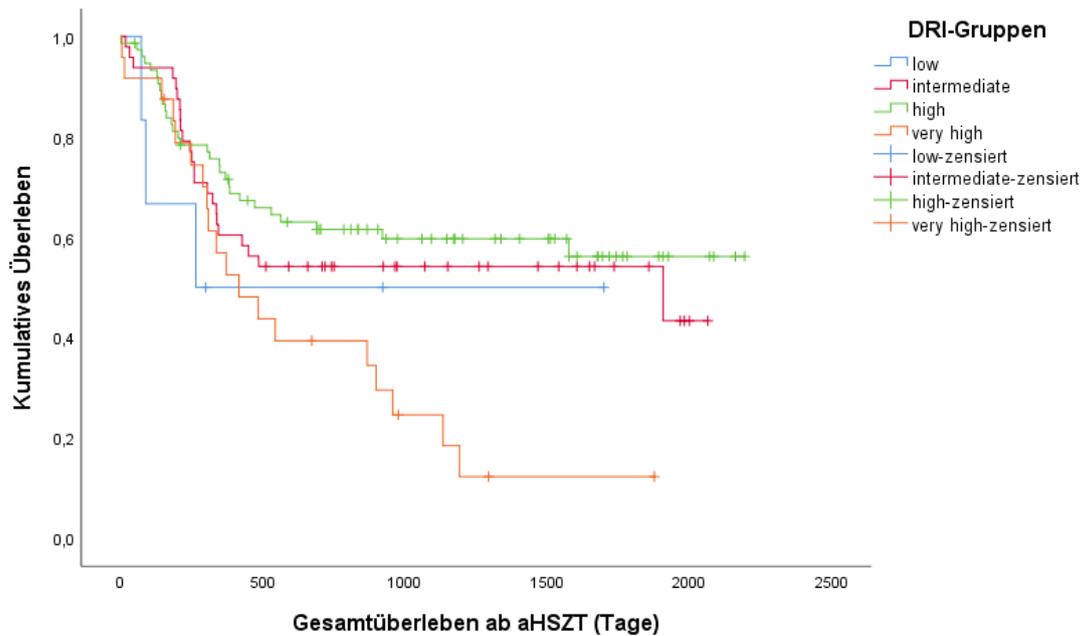


Abb. 12: **Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen verschiedenen DRI-Gruppen.** Dargestellt ist das Gesamtüberleben in Tagen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSZT) zwischen den verschiedenen Disease-Risk-Index (DRI) Gruppen „low“, „intermediate“, „high“ und „very high“ ($p = 0,019$).

Um den Effekt der Vortherapie bei aHSZT zu untersuchen wurden alle allogenen transplantierten Patienten, die den Remissionsstand „Active Disease“ ($n = 136$) vor aHSZT aufwiesen und zugleich Informationen bezüglich der Vortherapie vorhanden waren, in „behandelt“ ($n = 60$) und „unbehandelt“ ($n = 76$) unterteilt. Somit sollte verglichen werden, ob Patienten mit einer Vorbehandlung in Form von Chemotherapie oder vorheriger aHSZT („behandelt“) einen Unterschied im Gesamtüberleben aufwiesen im Vergleich zu Patienten ohne Vorbehandlung („unbehandelt“). Die Patienten ohne Vorbehandlung zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit Vorbehandlung ($p = 0,023$) (Abb. 13).

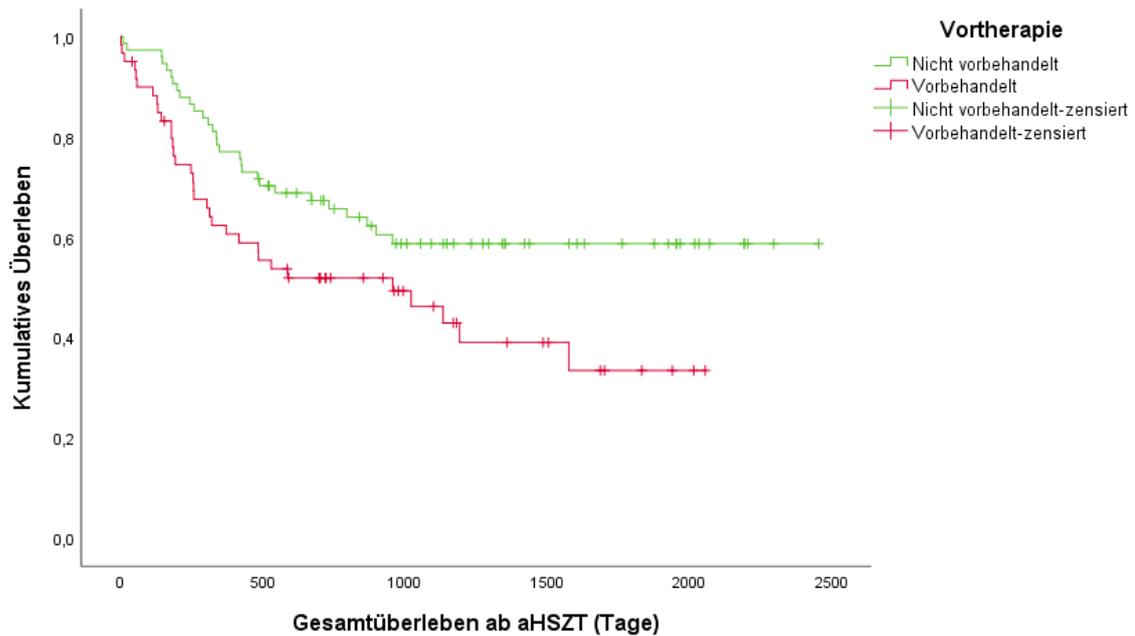


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens der Patienten im Remissionsstand „Active Disease“ in Abhängigkeit von der Vorbehandlung. Dargestellt ist das Gesamtüberleben in Tagen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSZT) bei Patienten im Remissionsstand „Active Disease“ zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten ($p = 0,023$).

Um einen möglichen Einfluss der DRI-Gruppen auf dieses Ergebnis auszuschließen wurde deren Verteilung auf die „behandelt“- und „unbehandelt“-Gruppe untersucht. Bei 52 Patienten mit dem Remissionsstand „Active disease“ und durchgeführter aHSZT war sowohl die DRI-Gruppe als auch die Vorbehandlung bekannt. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem sehr hohen DRI zu einem größeren Teil eine Vorbehandlung erhalten hatten als Patienten mit einem niedrigeren DRI. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,053$). Der DRI korreliert also nicht mit der Vorbehandlung und beeinflusst nicht das unterschiedliche Gesamtüberleben zwischen behandelten und unbehandelten Patienten vor aHSZT.

3.7.3 Zeiträume der Suche

Um die Auswirkung der Spendersuchdauer auf das Gesamtüberleben zu untersuchen wurden die drei Diagnosen MDS, ALL und AML (beinhaltet primäre Indikation und Rezidive) gesondert betrachtet (Abb. 14).

Zunächst wurde für jede der drei Diagnosen der Median-Wert von der Dauer zwischen der Erstdiagnose bis zur aHSZT berechnet. Dieser Median-Wert teilte im nächsten Schritt jede Diagnose in eine „schnelle“ und eine „langsame“ Gruppe, wobei die „schnelle“ Gruppe eine kürzere Dauer bis zur aHSZT aufwies.

Bei den Patienten mit ALL ($n = 16$) wurde ein Medianwert von 163,5 Tagen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur aHSZT berechnet. Darunter wurden 6 Patienten der „schnellen“ Gruppe zugewiesen, da sie eine kürzere Dauer von der Erstdiagnose bis zur aHSZT aufwiesen als die „langsame“ Gruppe, welcher 10 Patienten zugehörten. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,374$).

Bei den Patienten mit AML ($n = 75$) wurden die beiden Untergruppen „primäre Indikation“ und „Rezidiv“ zusammengefasst und eine mediane Dauer von der Erstdiagnose bis zur aHSZT von 136 Tagen berechnet. Hiervon wurden 40 Patienten der schnellen und 35 Patienten der langsamen Gruppe zugeteilt. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ($p = 0,575$).

Bei den Patienten mit MDS ($n = 68$) wurde ein Medianwert von 256 Tagen berechnet. Hier wurden 34 Patienten der schnellen Gruppe und 34 Patienten der langsamen Gruppe zugeordnet. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen ($p = 0,689$).

Zuletzt wurden die drei Diagnosen mit ihren jeweils zwei Untergruppen zusammengefasst untersucht und miteinander verglichen. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ($p = 0,516$).

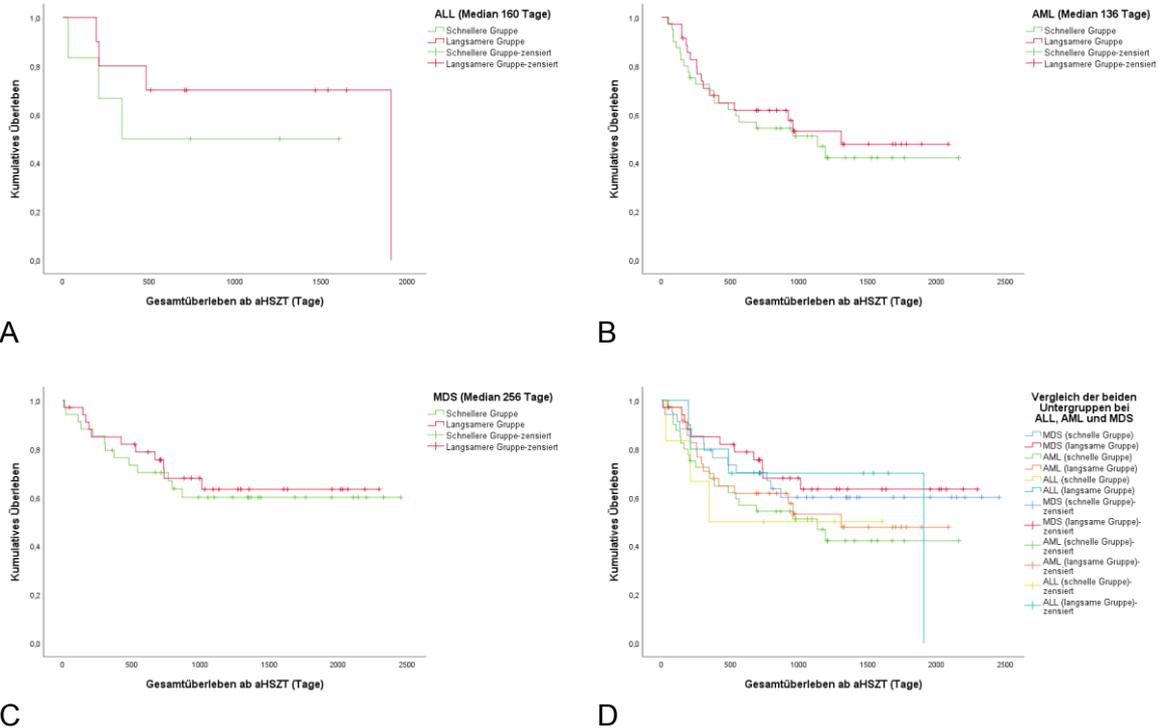


Abb. 14: **Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens innerhalb der Diagnosegruppen in Abhängigkeit von der Suchdauer.** Bei jeder Gruppe wurde der Median (in Tagen) von der Erstdiagnose bis zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (aHSZT) ermittelt. Eine Suchdauer kürzer als der Median definierte die „schnelle Gruppe“, eine Suchdauer länger als der Median definierte die „langsame Gruppe“.

(A) Akute lymphatische Leukämie (ALL): Vergleich „schnelle“ und „langsame Gruppe“ bei einem Median von 163,5 Tagen ($p = 0,374$).

(B) Akute myeloische Leukämie (AML): Vergleich „schnelle“ und „langsame Gruppe“ bei einem Median von 136 Tagen ($p = 0,575$).

(C) Myelodysplastisches Syndrom (MDS): Vergleich „schnelle“ und „langsame Gruppe“ bei einem Median von 256 Tagen ($p = 0,689$).

(D) Zusammengefasster Vergleich „schnelle“ und „langsame Gruppe“ aller drei Diagnosen ($p = 0,516$).

Eine ähnliche Analyse wurde für die unterschiedlichen DRI-Gruppen vorgenommen. Hierbei wurde die mediane Dauer von der Erstdiagnose bis zur aHSZT berechnet und im Anschluss das Gesamtüberleben ab der aHSZT zwischen der langsameren und der schnelleren Gruppe verglichen. Die mediane Dauer betrug bei der DRI-Gruppe „low“ am längsten (2156 Tage) und bei der DRI-Gruppe „very high“ am kürzesten (129,5 Tage). Die DRI-Gruppen „intermediate“ (377 Tage) und „high“ (145 Tage) lagen hierzwischen. Wie in den Überlebenskurven zu sehen ist zeigen alle „langsamen“ DRI-Gruppen tendenziell ein schlechteres Gesamtüberleben auf, jedoch ohne statistische Signifikanz (Abb. 15).

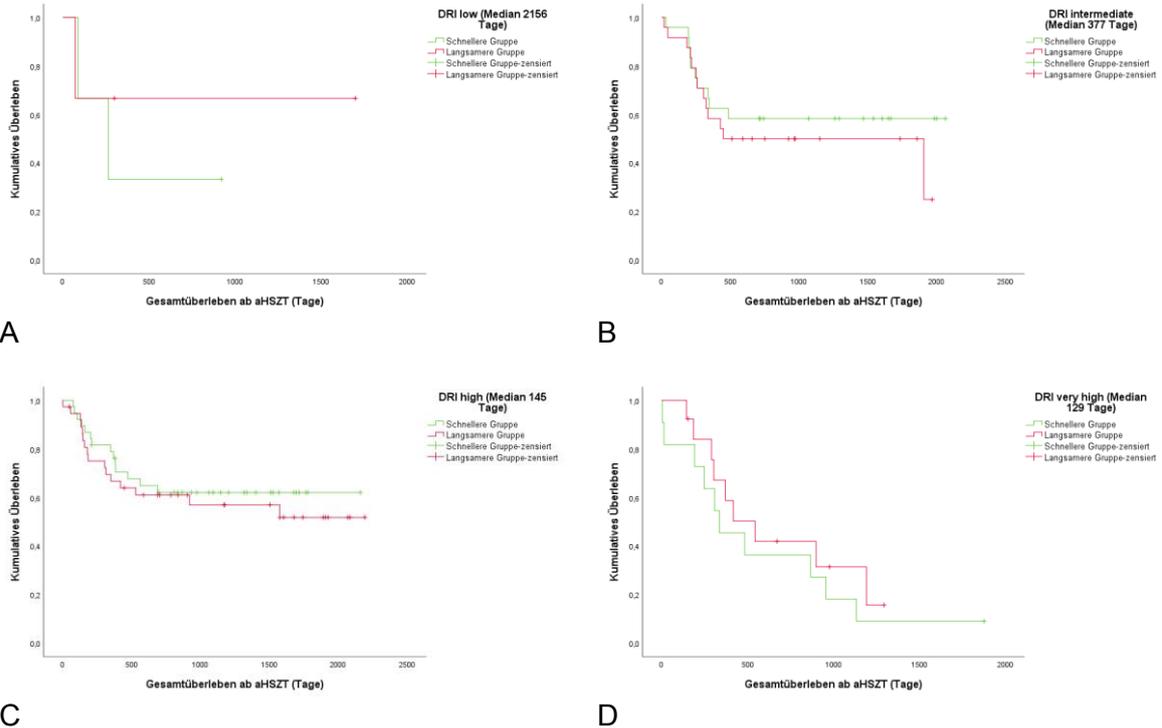


Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen verschiedenen DRI-Gruppen in Abhängigkeit von der Suchdauer. Bei jeder Disease-Risk-Index (DRI)-Gruppe wurde der Median (in Tagen) von der Erstdiagnose bis zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (aHSZT) ermittelt. Eine Suchdauer kürzer als der Median definierte die „schnelle Gruppe“, eine Suchdauer länger als der Median definierte die „langsame Gruppe“.

(A) DRI „low“: Vergleich „schnelle“ und „langsame Gruppe“ bei einem Median von 2156 Tagen ($p = 0,642$).

(B) DRI „intermediate“: Vergleich „schnelle“ und „langsame Gruppe“ bei einem Median von 377 Tagen ($p = 0,444$).

(C) DRI „high“: Vergleich „schnelle“ und „langsame Gruppe“ bei einem Median von 145 Tagen ($p = 0,538$).

(D) DRI „very high“: Vergleich „schnelle“ und „langsame Gruppe“ bei einem Median von 129 Tagen ($p = 0,439$).

3.7.4 Therapie- und erkrankungsassoziierte Mortalität

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten nach aHSZT betrug 1321 Tage. Bei Betrachtung der Mortalität wurde bei allen Verstorbenen zwischen therapieassoziierter Mortalität (*treatment-related mortality*, TRM) und erkrankungsbedingter Mortalität (*disease-related mortality*, DRM) in den verschiedenen Spendergruppen unterschieden. Es wurde eine niedrigere DRM und eine höhere TRM bei Patienten beobachtet, bei welchen die aHSZT mit Stammzellen von Geschwistern durchgeführt wurde. Die TRM fiel dagegen geringer aus bei Patienten, welche mit einem Fremdspender mit vorher

definierten „idealen“ Merkmalen transplantiert wurden. Insgesamt ist nur das Auftreten von TRM zwischen „idealem“ und „nicht-idealem“ Spender signifikant unterschiedlich, nicht aber das Auftreten von DRM (Abb. 16).

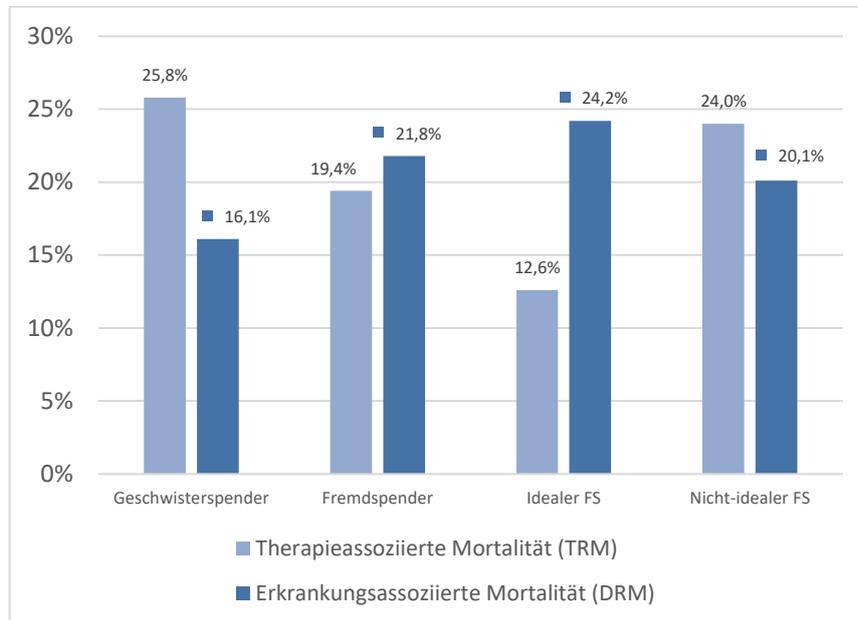


Abb. 16: **Vergleich der TRM und DRM zwischen verschiedenen Spendertypen.** Dargestellt ist der Anteil der therapieassoziierten (TRM) sowie erkrankungsassoziierten Mortalität (DRM) zwischen Patienten mit Stammzellen von Geschwister- und Fremdspendern sowie „idealem“ und „nicht-idealem“ Spender zwei Jahre nach aHSZT. Das Auftreten von TRM unterscheidet sich zwischen der Geschwister- und Fremdspender-Gruppe nicht signifikant ($p = 0,630$), ebenso verhält es sich für die DRM ($p = 0,186$). Das Auftreten von TRM unterscheidet sich in der Gruppe der „idealen“ und „nicht-idealen“ Spender signifikant ($0,022$), für DRM zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,565$).

Vergleicht man die TRM und DRM bei Patienten, welche die Stammzellen eines „idealen Spenders“ erhalten haben mit transplantierten Patienten von „nicht-idealen Spendern“ so fällt auf, dass es eine Korrelation zwischen den beiden Variablen der Mortalität und Spendertyps gibt ($p = 0,030$). Der Phi-Koeffizient zeigte einen niedrigen bis moderaten Effekt ($-0,191$). Bei Patienten mit aHSZT von Stammzellen eines idealen Spenders wurde im Verlauf eine höhere DRM, bei Patienten mit „nicht-idealem Spender“ eine höhere TRM beobachtet (Abb. 16).

Wenn man das Auftreten von TRM zwischen den beiden Gruppen „idealer Spender“ und „nicht-idealer Spender“ über die Zeit ab aHSZT vergleicht zeigt sich eine signifikant höhere Rate an TRM in der Gruppe der „nicht-idealer Spender“ ($p = 0,022$) (Abb. 17).

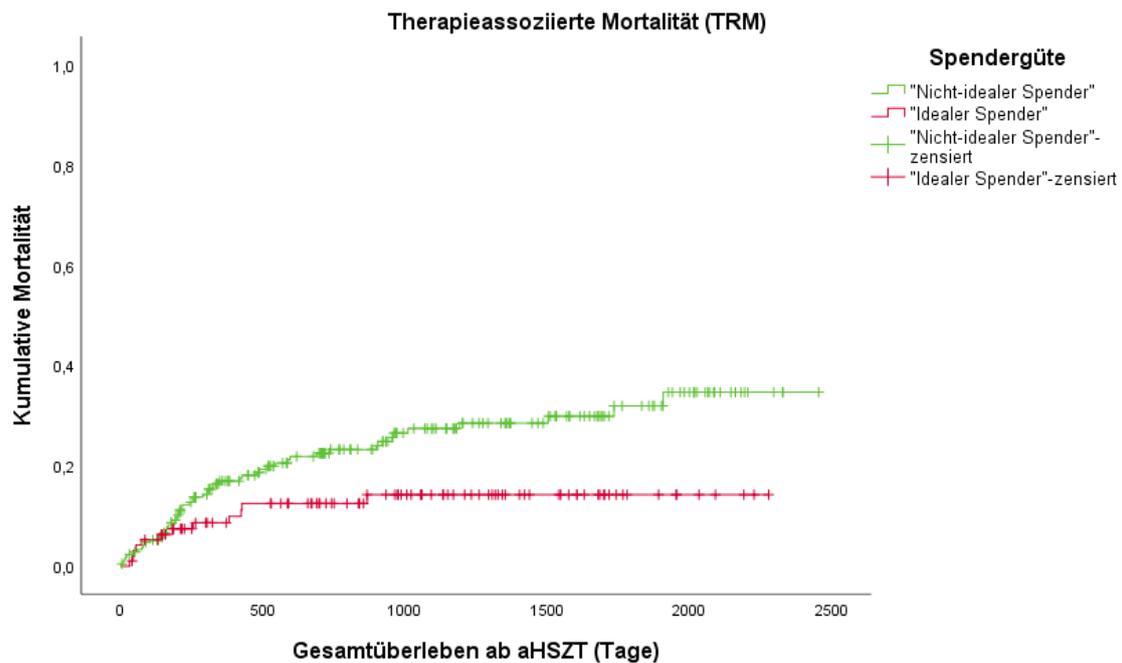


Abb. 17: **Vergleich des Anteils von TRM zwischen verschiedenen Spendergütern.** Dargestellt ist das Auftreten von therapieassoziiierter Mortalität (TRM) ab allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSZT) bei Patienten mit „idealem“ und „nicht-idealem Spender“ ($p = 0,022$).

Zeigt man das Auftreten von DRM zwischen den beiden Gruppen „idealer Spender“ und „nicht-idealer Spender“ über die Zeit nach aHSZT auf ist kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar ($p = 0,565$) (Abb. 18).

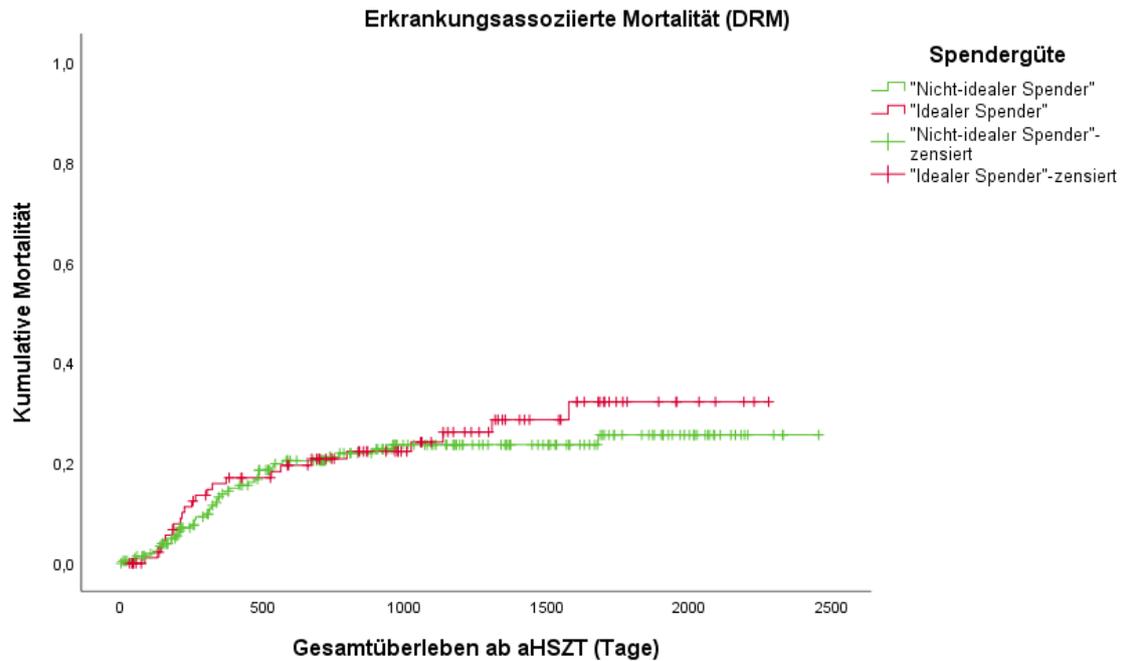
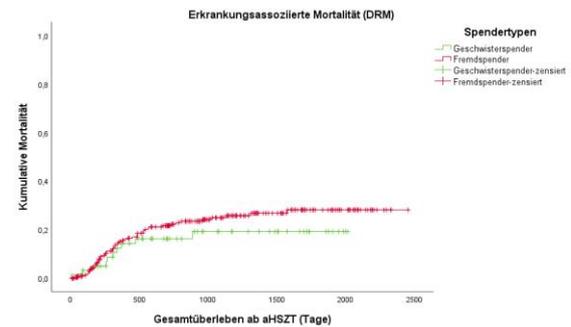
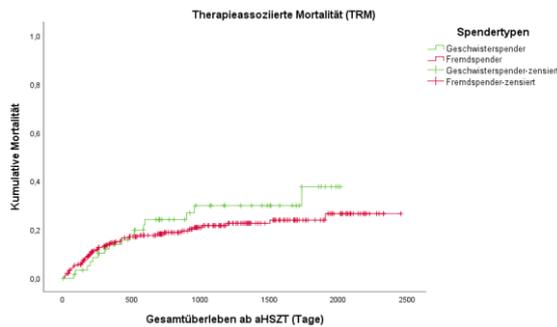


Abb. 18: **Vergleich des Anteils von DRM zwischen verschiedenen Spendergütern.** Dargestellt ist das Auftreten von erkrankungsassoziierter Mortalität (DRM) ab allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSZT) bei Patienten mit „idealem“ und „nicht-idealem Spender“ ($p = 0,565$).

Weder das Auftreten von TRM ($p = 0,369$) noch das Auftreten von DRM ($p = 0,344$) unterscheidet sich signifikant zwischen Geschwister- und Fremdspendern. Allerdings gehen die Überlebenskurven bei der TRM ab ungefähr 600 Tagen auseinander mit einer höheren Mortalität bei Geschwisterspendern. Die DRM nimmt dagegen bei Fremdspendern ab 500 Tagen zu (Abb. 19).



A

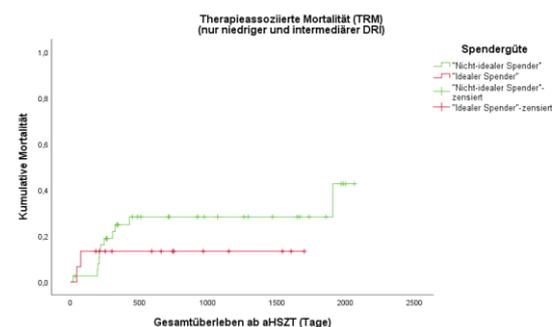
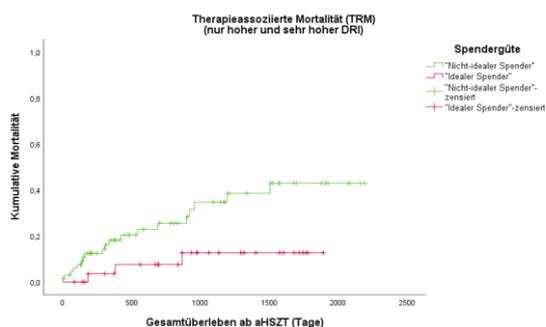
B

Abb. 19: **Vergleich des Anteils der jeweiligen Mortalität zwischen verschiedenen Spendertypen.** Bei den Spendertypen wurde zwischen Geschwister- und Fremdspendern unterschieden.

(A) Vergleich des Anteils von TRM zwischen Patienten mit Geschwister- und mit Fremdspendern ($p = 0,369$).

(B) Vergleich des Anteils von DRM zwischen Patienten mit Geschwister- und mit Fremdspendern ($p = 0,344$).

Die Analyse der TRM konnte zeigen, dass Patienten in der DRI-Gruppe „high“ und „very high“ eine signifikant höhere TRM zeigten, wenn sie mit einem „nicht-idealem Spender“ transplantiert wurden ($p = 0,025$). Dagegen bestand bei Patienten der DRI-Gruppe „low“ und „intermediate“ kein signifikant höheres TRM-Risiko bei aHSZT mit einem „nicht-idealem Spender“ ($p = 0,431$) (Abb. 20).



A

B

Abb. 20: **Vergleich des Anteils von TRM zwischen den Spendergütern in verschiedenen DRI-Gruppen.** Bei den Spendergütern wurde zwischen „idealem“ und „nicht-idealem Spender“ unterschieden. Die Disease-Risk-Index (DRI) Gruppen wurden in die beiden Gruppen „high“ und „very high“ sowie „low“ und „intermediate“ zusammengefasst.

(A) Vergleich der TRM von „idealem“ und „nicht-idealem Spender“ innerhalb der DRI-Gruppen „high“ und „very high“ ($p = 0,025$).

(B) Vergleich der TRM von „idealem“ und „nicht-idealem Spender“ innerhalb der DRI-Gruppen „low“ und „intermediate“ ($p = 0,431$).

Die DRM unterschied sich innerhalb der DRI-Gruppen „*high*“ und „*very high*“ zwischen „idealem“ und „nicht-idealem Spender“ nicht ($p = 0,736$). Ebenso verhielt es sich bei den DRI-Gruppen „*low*“ und „*intermediate*“ ($p = 0,852$).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten aller Patienten erfasst, bei welchen zwischen August 2012 und August 2017 eine HLA-Typisierung zur aHSZT veranlasst wurde, und relevante Faktoren vor sowie nach der aHSZT herausgearbeitet. In vorherigen Registerarbeiten wurden bereits einige die aHSZT beeinflussende Patienten- sowie Spenderfaktoren wie beispielsweise der CMV-Serostatus, Alter des Spenders und des Empfängers sowie Krankheitsrisiken herausgearbeitet. In dieser Studie wurden diese Faktoren mit weiteren Variablen in einer *single-center* Studie retrospektiv aufgearbeitet und diese theoretischen Modelle vor dem Hintergrund des realen klinischen Alltags (sog. „*Real-Life Analyse*“) eines Klinikums der Maximalversorgung reflektiert.

Bei Einleitung der Spendersuche waren die häufigsten Indikationen zur aHSZT die AML (43,5%) und das MDS (24,0%) gefolgt von dem NHL (9,5%) und der ALL (6,9%) (Tabelle 2). Auch im ZKRD-Jahresbericht 2019 gehören diese vier Diagnosen zu den häufigsten Erkrankungen (94). Laut DRST-Jahresbericht gehörten die AML (43,5%), das MDS (14,7%), das NHL (8,4%) und die ALL (10,9%) zu den Indikationen zur aHSZT im Jahr 2019 (3).

Die Erhebung der Patientencharakteristika beinhaltete unter anderem in Studien beschriebene mögliche Risikofaktoren vor aHSZT. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der aHSZT betrug 54 Jahre (18-74 Jahre) (Tabelle 2). Die aHSZT wurde in der Gesamtkohorte im Median 251 Tage nach der Erstdiagnose durchgeführt, nur bei der AML im Rezidiv betrug die Dauer weitaus länger mit 570 Tagen (Tabelle 9). Ein unverwandter Spender wurde in 79,0% der Fälle verwendet und die Kombination eines männlichen Empfängers und weiblichen Spenders in 16,2% aller aHSZT durchgeführt (Tabelle 6). Die hier aufgeführten Risikofaktoren orientieren sich am *EBMT-Risk-Score* aus der Studie von Gratwohl et. al., wobei das Stadium der Grunderkrankung, das Patientenalter zum Zeitpunkt der aHSZT, die Zeitdauer von der Diagnose bis zur aHSZT, der Spendertyp sowie die Geschlechterkombination zwischen Spender und Empfänger zu den fünf Risikofaktoren gehören (17). Laut der genannten Studie ist die ungünstigste Prognose bei einer Kombination aus einem > 40 Jahre alten Patienten im Spätstadium seiner Erkrankung, welcher > 12 Monate (365 Tage) nach Erstdiagnose mit einem unverwandten Spender transplantiert wurde und die Geschlechterkombination eines

männlichen Empfängers und weiblichen Spenders bestand zu erwarten. Das Stadium der Erkrankung wurde in unserer Studie in Form des Remissionsstandes vor aHSZT erfasst und ist somit aufgrund einer anderen Definition nicht als Krankheitsstadium im *EBMT-Risk-Score* zu bewerten. Insgesamt sind in unserer Studie das im Median höhere Patientenalter als 40 Jahre und die hohe Rate an unverwandten Spendern die Faktoren, welche laut *EBMT-Risk-Score* das Risiko der aHSZT in unserer Studie erhöht haben. Allerdings handelt es sich hier um unbeeinflussbare Faktoren, welche nicht einzeln bewertet werden dürfen. Neuere Studien zeigen, dass das biologische Patientenalter, die Komorbiditäten, der Krankheitsstatus sowie der KPS aussagekräftiger sind als das chronologische Patientenalter (95). Dies ist vor allem in Hinblick auf die steigende Inzidenz der malignen hämatologischen Erkrankungen mit zunehmendem Alter auch im Rahmen des demographischen Wandels zu beachten, in welcher auch die Notwendigkeit einer aHSZT zunimmt (96). Zudem kommt durch den Einsatz von dosisreduzierten Konditionierungsregimen ein zunehmend breiteres Patientenkollektiv für eine aHSZT infrage (95). Der HCT-CI kann zur Einschätzung des biologischen Patientenalters verwendet werden (19). In unserer Studie wiesen 63,2% der Patienten ein niedriges Risiko mit einem HCT-CI-Wert von 0 gefolgt von 18,7% mit einem Wert von 1 auf (Tabelle 2). Neben dem HCT-CI erlaubt auch der KPS eine Bewertung des funktionellen Status des Patienten vor aHSZT (97). In unserer Studie konnte der KPS nur bei Patienten mit eingeleiteter Fremdspendersuche erfasst werden und betrug in 76,9% der Fälle $\geq 90\%$ (Tabelle 2). Trotz des erhöhten medianen Patientenalters von 54 Jahren bestanden demnach ausgleichende günstige Kofaktoren gemessen am HCT-CI und KPS. Die Einordnung eines unverwandten Spenders in einen Risikofaktor bei aHSZT ist ebenso veraltet, da neuere Studien zeigen, dass aufgrund zunehmend modernerer HLA-Typisierungsverfahren ein deutlich jüngerer MUD mit einem vergleichbaren (91) oder sogar besseren Transplantationsergebnis assoziiert sein kann als ein vergleichsweise älterer MRD (39).

Auch in unserer Studie erfolgte die Spendersuche zunächst in der Kernfamilie. Bei 196 (41,2%) aller Patienten waren potentielle Geschwisterspender vorhanden, von diesen wurde bei 93,3% im nächsten Schritt eine HLA-Typisierung durchgeführt. Das Ergebnis der HLA-Typisierung der Geschwister ergab, dass 50,3% HLA-ident, 25,6% haploident und 24,1% nicht-HLA-ident waren (Abb. 1). Dieses Ergebnis entspricht nicht den Erwartungen der Vererbungslehre, laut welcher 25% der Geschwister HLA-ident, 25% nicht-HLA-ident und 50% haploident sein sollten (98). Diese Unstimmigkeit lässt sich dadurch erklären, dass nicht immer alle Geschwister des Patienten erfasst wurden, sondern nur jene, welche potentiell für eine Spende zur Verfügung stehen würden. Wenn bereits bei der Anamnese von einem Malignom oder anderen Erkrankungen berichtet

wurde führte der behandelnde Arzt bei diesem Geschwister keine HLA-Typisierung durch. Zudem wurden in dieser Studie maximal drei Geschwister pro Patienten erfasst und damit in wenigen Fällen übrige Geschwister ausgeschlossen. Dies hatte zur Folge, dass manche Geschwister in der Studie nicht miterfasst wurden, welche die Normalverteilung der HLA-Kompatibilität möglicherweise beeinflusst hätten. Ein weiterer Grund ist die kleine Kohorte der typisierten Geschwister (n = 183), in welcher Ausnahmen in der HLA-Kompatibilität mehr Gewicht einnehmen können.

Insgesamt konnte für 92 (19,3%) der 476 Patienten dieser Studie mindestens ein MRD identifiziert werden (Abb. 2). Dieser Wert liegt unter dem erwarteten Wert aus der Literatur von 30% (33-35), was durch eine geringe Studienpopulation und die zuvor genannten Faktoren bei Erfassung der potentiellen Geschwister erklärt werden könnte.

Die Ergebnisse der HLA-Typisierungsbefunde der Fremdspendersuchen haben gezeigt, dass für 90,7% der Patienten mit eingeleiteter Fremdspendersuche (n = 420) mindestens ein gut passender (min. 9/10) Fremdspender und in 72,1% der Fälle mindestens ein 10/10 Fremdspender (MUD) vorhanden war (Abb. 3). Auch bei Betrachtung aller erfassten HLA-Typisierungsbefunde in dieser Studie (n = 1304) wurden mit einer Mehrheit von 94,4% mehrheitlich gut passende (min. 9/10) Spender identifiziert (Tabelle 3). Eine Studie von Müller et. al. bestätigt, dass aufgrund wachsender Spenderdateien die Erfolgsrate bei der Suche nach einem geeigneten Fremdspender circa 90% beträgt (11). Laut dem ZKRD wird „für neun von 10 Patienten in Deutschland innerhalb weniger Wochen ein geeigneter Spender gefunden“ (37).

Unter allen 9/10-passenden verfügbaren Fremdspendern nach Sucheinleitung (n = 323) handelte es sich bei der HLA-Inkompatibilität am häufigsten (75,5%) um eine AG-Differenz und hierbei meistens im HLA-A-Lokus (52,1%) (Tabelle 3). Bei Betrachtung der HLA-Konstellationen aller durchgeführten aHSZT (n = 315) wurden 96,5% mit einem mindestens 9/10-passenden Spender durchgeführt, davon handelte es sich in 80,3% der Fälle um einen 10/10-Spender. Im Falle einer 9/10-Kompatibilität waren auch hier die AG-Differenz (16,1%) und der HLA-A-Lokus (12,1%) führend (Tabelle 6). Bezüglich des Einflusses einer AG- oder Allel-Differenz auf das Überleben nach aHSZT existieren kontroverse Meinungen. So wird einerseits eine AG-Differenz (nicht jedoch eine Allel-Differenz) mit einem erhöhten Risiko für Transplantatversagen in Verbindung gebracht (48), in anderen Quellen kann der Vorteil eines Allel- gegenüber eines AG-Differenz jedoch nicht bestätigt werden (18).

Die Erfassung der HLA-DPB1-Differenzen gehörte zu Beginn der Studie nicht zu den standardisiert erfassten Informationen in den HLA-Typisierungsbefunden, im Verlauf der Studie zwischen August 2012 bis August 2017 wurde sie jedoch kontinuierlich häufiger

durchgeführt. Daher wurden in 79,2% der HLA-Typisierungsbefunde der Fremdspendersuchen keine Daten hierzu erfasst. In den Fällen wo eine HLA-DPB1-Typisierung durchgeführt wurde bestanden mit 12,4% im Vergleich zu 8,4% der Fremdspenderbefunde häufiger permissive Differenzen (Tabelle 3). Insgesamt wurde bei aHSZT wo die HLA-DPB1-Differenz bekannt war mit 11,7% im Vergleich zu 7,3% häufiger eine permissive Differenz gewählt (Tabelle 6). Eine Begründung ist das signifikant häufigere Auftreten von akuter GvHD und damit höherer TRM bei nicht-permissiven HLA-DPB1-Differenzen (99, 100).

In dieser Studie wurde von den erfassten 476 Patienten mit Einleitung zur Spendersuche bei 315 Patienten (66,1%) eine aHSZT durchgeführt (Tabelle 4). Darunter wurden 79,0% mit unverwandten Spendern und 21,0% mit verwandten Spendern durchgeführt. Im Jahr 2019 wurden laut DRST Jahresbericht 73,6% der allogenen Ersttransplantationen mit unverwandten Spendern und 26,4% mit verwandten Spendern durchgeführt, was mit den Daten dieser Studie korreliert (3). Die hohe Zahl an unverwandten Spendern reflektiert die Wichtigkeit einer Ausweitung von Spenderdateien.

Abgesehen von der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Patienten wurden in dieser Studie weitere Einflussfaktoren auf eine aHSZT untersucht. Kollman et. al analysierten in zwei unabhängigen Datenerhebungen (1988-2006, n = 6349 und 2007-2011, n = 4690) den Einfluss verschiedener Spendermerkmale auf die Transplantationsergebnisse. Dabei wurde ein signifikant besseres Überleben nach aHSZT mit Transplantaten jüngerer Spender (18-32 Jahre) festgestellt ($p < 0,001$) und es zeigte sich eine Zunahme der Gesamtmortalität für jede Zunahme des Spenderalters um 10 Jahre (59). Weitere Spendermerkmale wie das Geschlecht, vorausgegangene Schwangerschaften und der CMV-Serostatus haben in dieser Studie keinen Einfluss auf das Überleben gezeigt (59).

Bei Betrachtung des Spenderalters in unserer Studie zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen Fremd- und Geschwisterspendern (Abb. 6). Mit 51 Jahren im Median waren Geschwisterspender signifikant älter als Fremdspender mit im Median 29 Jahren ($p < 0,0005$) (Tabelle 7). Der Altersunterschied zwischen den beiden Spendergruppen ist dadurch zu erklären, dass das mediane Alter der Patienten 54 Jahre betrug und Geschwister meist im ähnlichen Altersbereich der Generation liegen. Bei Fremdspendern lässt sich jedoch das bevorzugte Alter zwischen mehreren potentiellen Spendern auswählen. Ein deutlich jüngerer Fremdspender kann auch bei einem vorhandenem HLA-identen Geschwisterspender, welcher früher den „Goldstandard“ darstellte, mit einem besseren Transplantationsergebnis assoziiert sein (38, 39). Eine Aufnahme von potentiellen Fremdspendern in das zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschlands ist nur in einem Alter zwischen 18 und 60 Jahren möglich (60), in

dieser Studie war der älteste Fremdspender allerdings 62 Jahre alt. Vermutlich liegt dies an der rechtzeitigen Aufnahme in das Register, allerdings späteren Aktivierung nach Identifikation eines passenden Patienten und dem Fehlen von Kontraindikationen zur Spende.

Im Gegensatz zum Geschlecht des Spenders hat das Geschlecht des Empfängers laut einer Studie von Kim. et. al (61) einen entscheidenden Einfluss auf das Transplantationsergebnis, wobei männliche Empfänger ein schlechteres Gesamt- sowie progressionsfreies Überleben zeigten. In unserer Studie waren 196 (62,2%) von 315 Patienten männlich, was der Ausgangslage bei Sucheinleitung entspricht (61,8%). Das Spendergeschlecht korreliert signifikant mit dem Spendertyp ($p = 0,009$), wobei aHSZT mit Fremd Spendern häufiger mit männlichen (73,5%) als mit weiblichen Spendern (26,5%) durchgeführt wurden. Dies ist durch die aktive Selektion männlicher Spender bei mehreren vorhandenen potentiellen Fremd Spendern zu erklären, falls der Patient nur weibliche Geschwister hat ist eine Selektion dagegen nicht möglich. Die Konstellation eines männlichen Empfängers und weiblichen Spenders war in unserer Arbeit mit 16,2% am seltensten gegeben. Eine Studie aus dem Jahr 1986 von Atkinson et al. zeigte eine Assoziation zwischen dem Auftreten von akuter GvHD und der Anzahl der Schwangerschaften eines weiblichen Spenders aufgrund einer Sensibilisierung des Immunsystems während der Schwangerschaft (101). Zudem kann es bei der Verwendung weiblicher Spender für männliche Empfänger zur Fremderkennung einer Gruppe von Y-Chromosom-codierender Proteine des Empfängers durch weibliche T-Lymphozyten kommen und damit ein höheres GvHD- und TRM-Risiko erklären (102). Im pädiatrischen Bereich ist die Durchführung einer aHSZT mit <12 jährigen weiblichen Geschwisterspendern jedoch nicht mit einem erhöhten GvHD-Risiko assoziiert (103). Laut dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DKMS) sind nur 40% der registrierten Spender männlich, sie machen jedoch 71% der verwendeten Stammzellspender aus (104).

In dieser Studie konnte mit 76,5% ein Großteil aller aHSZT mit CMV-kompatiblen Spendern durchgeführt werden (Tabelle 6), dabei gab es keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich zwischen aHSZT mit Familien- oder Fremd Spendern (Tabelle 7). Allerdings mussten 41 (13,0%) aller aHSZT mit der ungünstigen Kombination eines seropositiven Patienten und seronegativen Spenders durchgeführt werden (Tabelle 6), was wiederum in ungefähr 30% der Fälle zur Entwicklung einer CMV-Reaktivierung führen kann und daher vermieden werden sollte (62). Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben zwischen den einzelnen CMV-Serokonstellationen konnte in unserer Studie nachgewiesen werden mit der günstigsten Konstellation D-R- und der

ungünstigsten Konstellation D-R+ ($p = 0,019$) (Abb. 11). In einigen retrospektiven Studien konnte eine Assoziation zwischen einer CMV-Reaktivierung und einem geringeren Rezidivrisiko bei AML-Patienten beobachtet werden, allerdings wird dieser Effekt durch eine erhöhte TRM aufgehoben (105-107). Eine CMV-inkompatible Spende war bei aHSZT mit verwandten Spendern mit 25,8% öfter vertreten als bei Fremdspendern mit 20,9%, allerdings ohne statistische Signifikanz (Tabelle 7). Dies liegt allerdings auch an der kleineren Kohorte der Verwandtenspender ($n = 66$) gegenüber der Kohorte der Fremdspender ($n = 249$) und daran, dass bei Geschwisterspendern weniger Selektionsmöglichkeiten gegeben sind als bei der Identifikation mehrerer Fremdspender.

Die Mehrheit (55,6%) der aHSZT wurde AB0-inkompatibel durchgeführt, insgesamt 30,5% der aHSZT waren AB0-Major-Inkompatibel (Tabelle 6). Wie auch bei der Transplantation solider Organe (108) wird auch bei der aHSZT eine AB0-Kompatibilität angestrebt um hämolytische Reaktionen und verzögertem Anwachsen des Transplantats (*Engraftment*) zu vermeiden (109). Aufgrund einer unabhängigen Vererbung des HLA- und AB0-Systems werden laut einer Studie aus dem Jahr 2016 40-50% der aHSZT AB0-Inkompatibel und 20-25% AB0-Major-Inkompatibel durchgeführt (109).

Bezüglich der KIR-Typisierung bei Fremdspendersuchen wurde in 42,2% eine aHSZT ohne vorherige KIR-Typisierung durchgeführt (Tabelle 6). Dieser hohe Anteil an unbekannter KIR-Typisierung lässt sich dadurch erklären, dass die KIR-Merkmale laut DKMS erst seit dem Jahr 2015 als Bestandteil des Spenderprofils aufgenommen wurden und sich unsere Studie in dem Jahreszeitraum von 2012 bis 2017 erstreckt (110). Diese Informationen sollten in zukünftigen Studien zusätzlich erfasst werden.

Bei der Konditionierung vor aHSZT unterscheidet man zwischen myeloablativer Konditionierung (MAC) und der zunehmend verwendeten Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) (74). Diese zeigten sich in unserer Studie ausgeglichen. Es bestand bei dem Vergleich zwischen aHSZT mit Familien- und Fremdspendern kein signifikanter Unterschied in der Verwendung einer bevorzugten Konditionierung (Tabelle 5). Im DRST-Jahresbericht 2019 ist ein Anstieg der Verwendung nicht-myeloablativer Konditionierungen von 945 (Jahr 2009) auf 1356 (Jahr 2019) zu verzeichnen (3). Bei dem Einsatz von RIC konnte eine geringere TRM im Vergleich zu MAC beobachtet werden (111) mit der Folge einer breiteren Therapiemöglichkeit auch älterer Patienten, welche vorher keinen Zugang zu einer aHSZT erhielten (9, 75).

Bei der Analyse der Zeiträume zwischen den einzelnen Meilensteinen wurden sowohl die verschiedenen Spendertypen als auch die einzelnen Erkrankungen beleuchtet (Tabelle 9). Die Dauer von der Erstdiagnose bis zur Einleitung einer Spendersuche zeigte sich beim MDS (Median 121 Tage) und bei der AML im Rezidiv (Median 433,5 Tage) am längsten.

Eine Erklärung hierfür könnte die recht lange Vorlaufzeit beim MDS sein, bei welcher oft noch keine Indikation zur aHSZT besteht. Die AML im Rezidiv kann beispielsweise auch aus einer gemäß der Klassifikation des *European Leukemia Net (ELN)* günstigen Risikogruppe (112) ohne primäre Transplantationsindikation entstehen, welche zunächst mit Zytostatika behandelt wird und erst bei einem Rezidiv oder Veränderung der genetischen Konstellation für eine aHSZT infrage kommt (113). Es ergaben sich keine großen Unterschiede in der Zeitdauer von dem Zeitpunkt der Einleitung zur Spendersuche bis der HLA-Typisierungsbefund vorlag, da hier die Kliniker wenig Einfluss haben, und ebenso wenig vom Zeitpunkt der Spenderaktivierung bis zur aHSZT. Allerdings verging vom HLA-Typisierungsbefund bis zur Aktivierung des Spenders bei aHSZT mit Familienspendern deutlich mehr Zeit (Median 146,5 Tage) als bei aHSZT mit Fremdspendern (Median 19 Tage). Laut Onkopedia-Leitlinie wird nach erfolgloser Suche nach einem Spender in der Kernfamilie und im Anschluss in internationalen Registern die Suche in der erweiterten Familie vorgenommen, was zu einer verlängerten Suchdauer beitragen kann (44). In der Leitlinie ist jedoch auch beschrieben, dass „bei hoher Dringlichkeit und bisher nicht geklärtem Gesundheitszustand oder ungeklärter Verfügbarkeit von potentiellen Familienspendern“ eine Fremdspendersuche auch primär erfolgen kann. Eine mögliche Erklärung ist, dass nach dem Erhalt des Befundes der Familientypisierung zusätzlich eine Fremdspendersuche eingeleitet wurde, dessen Befund ebenfalls abgewartet wurde vor der endgültigen Entscheidung über den zu verwendenden Spender, wobei letztendlich dennoch der Familienspender aktiviert wurde. Insgesamt betrug die Dauer von der Erstdiagnose bis zur aHSZT im Median bei der ALL mit 163,5 Tagen mit zu den kürzesten und bei der AML im Rezidiv mit 570 Tagen am längsten. Bei der ALL wird im klinischen Alltag je nach Risikokonstellation bereits frühzeitig eine Spendersuche eingeleitet, welcher zum geplanten Zeitpunkt der aHSZT dann durch den zeitlichen Vorlauf zur Verfügung steht (114). Ein „nicht-idealer Spender“ wurde in unserer Studie nicht schneller identifiziert als ein „idealer Spender“ (Median 255 vs. 222 Tage). Es hängt also nicht von der Wartezeit nach einem Spender, sondern von Glück bzw. Zufall ab ob man einen „idealen Spender“ findet und in dieser Studie erhöhte sich die Chancen nicht durch eine länger andauernde Suche.

Bezüglich der zeitlichen Dauer zwischen den genannten Meilensteinen existieren nur wenige Informationen in der Literatur. In einer US-Amerikanischen Studie aus dem Jahr 2016 mit einer Fallzahl von 300 Patienten betrug die mediane Dauer von Einleitung der Spendersuche bis zum HLA-Typisierungsbefund 16 Tage (3-540) und von der Einleitung der Spendersuche bis zur aHSZT 107 Tage (22-786) (115). In unserer Studie erstreckten sich die Zeiträume auf eine längere Zeit, was unter anderem durch die unterschiedlichen

Krankheitsentitäten erklärt werden kann. Insgesamt besteht in diesem Bereich jedoch weiterer Forschungsbedarf.

Bei Betrachtung der drei Diagnosen ALL, MDS und AML (primäre Indikation und Rezidiv) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, bei welchen schneller als der Median der Tage von Erstdiagnose bis zur aHSZT eine aHSZT durchgeführt wurde und Patienten, bei denen es länger als der Median dauerte ($p = 0,516$) (Abb. 14). Daraus lässt sich für diese Studie schließen, dass der Zeitfaktor keinen Einfluss auf das Transplantationsergebnis hatte und weder eine schnellere, noch eine langsamere aHSZT das Überleben beeinflusste.

Ebenso konnte für die einzelnen DRI-Gruppen kein signifikanter Einfluss auf das Überleben zwischen kurzen und langen Zeiträumen von ED bis zur aHSZT gezeigt werden, auch wenn die langsameren DRI-Gruppen tendenziell vom Kurvenverlauf ein geringeres Gesamtüberleben andeuten (Abb. 15). Die Kohorte war in den einzelnen Gruppen teilweise sehr klein, zudem gab es eine hohe Anzahl an unbekanntem Fällen (52,4%) (Tabelle 5). In zukünftigen Studien sollte ein Schwerpunkt auf die Erhebung des DRI erfasst werden.

In dieser Studie wurden 79,0% aller aHSZT mit unverwandten Spendern und 21,0% mit verwandten Spendern durchgeführt. Dies entspricht in etwa den Daten des DRST-Jahresberichts 2019, wo unverwandte Spender in 73,6% und verwandte Spender in 26,4% für eine aHSZT verwendet wurden (3). Als Unterart der verwandten Spender betrug die Rate an haploidenten aHSZT in unserer Studie jedoch nur 2,9% an allen aHSZT im Vergleich zu 8,3% im DRST-Jahresbericht 2019 (3). Die Durchführung einer aHSZT mit haploidenten verwandten Spendern ist eine valide Alternative bei fehlenden HLA-identen Geschwisterspendern (116). Salvatore et. al (117) konnten für AML-Patienten in erster CR mit intermediärem Krankheitsrisiko (*intermediate-risk cytogenetics*) ein schlechteres Transplantationsergebnis bei aHSZT mit haploidenten verwandten Spendern im Vergleich zu HLA-identen Geschwisterspendern nachweisen, allerdings wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben bei Patienten mit hohem Krankheitsrisiko (*high-risk cytogenetics*) zwischen beiden Spendertypen gesehen.

Das Gesamtüberleben der Patienten, welche das Transplantat eines Geschwisterspenders erhielten, unterschied sich nicht signifikant von den Patienten, welche das Transplantat eines Fremdspenders bekamen ($p = 0,99$) (Abb. 8). In zahlreichen Studien wurden keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Transplantationsergebnisse von Patienten, welche das Transplantat eines MUD erhielten mit Patienten, welche Spenderzellen eines MRD erhielten, festgestellt (91, 118, 119). Bei Betrachtung der Mortalität zeigte sich in unserer Studie im Vergleich zwischen

Geschwister- und Fremdspendern kein signifikanter Unterschied im Auftreten von TRM ($p = 0,369$) und DRM ($p = 0,344$) (Abb. 19). Allerdings zeigen sich hinweisende Trends in den Grafiken, welche sich möglicherweise aufgrund einer zu kleinen Kohorte nicht signifikant zeigten. Bei Geschwisterspendern ist zwei Jahre nach aHSZT ein niedrigeres Risiko für DRM (16,1%) als für TRM (25,8%) (Abb. 16) zu erkennen, dagegen nimmt die TRM wie zu erwarten nach 600 Tagen (entsprechend zwei Jahren) durch das Auftreten chronischer GvHD zu (Abb. 19 A). Die aHSZT mit älteren MRD wurde auch in der Literatur (59) mit einer höheren TRM in Verbindung gebracht, welche sich vor allem in Form einer chronischen GvHD zeigte. Ursächlich kann die fehlende Vorbehandlung des Patienten mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) vor der aHSZT sein, welche sowohl in unserer als auch in anderen Institutionen nur bei MUD, nicht aber bei MRD, regelhaft durchgeführt wurde (120). Durch den präventiven Einsatz von ATG kann durch die T-Zell-Depletion das Risiko für das Auftreten von GvHD verhindert werden (121, 122). In einer prospektiven, randomisiert-kontrollierten multizentrischen Studie aus China konnte durch den Einsatz von ATG das Auftreten akuter GvHD nach aHSZT mit MRD vermindert werden (123). Allerdings wird bei der Verwendung von ATG auch ein erhöhtes Infektions- und Rezidivrisiko nach aHSZT beobachtet (124). Der regelhafte Einsatz von ATG in unserer Institution bei aHSZT mit Fremdspendern könnte das geringere Auftreten von TRM (19,4%) zwei Jahre nach aHSZT in unserer Studie erklären (Abb. 16). Da die Alloreaktivität bei der chronischen GvHD im Rahmen der TRM jedoch auch die Rezidivrate der Grunderkrankung senken könnte (125), könnte dies eine erhöhte DRM (21,8%) erklären. Eine Studie aus dem Jahr 2011 mit einer ähnlichen Fallzahl ($n = 433$) zeigte dagegen eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit (DRM) bei Fremdspendern, was mit einem stärkeren GvL-Effekt bei HLA-Minor-Inkompatibilitäten erklärt wurde (126).

Ein „idealer Spender“, welcher in dieser Studie als 35 Jahre alt, männlich, 10/10 HLA-kompatibel und CMV-kompatibel definiert wurde, konnte in 30,8% aller aHSZT als Spender verwendet werden (Tabelle 8). Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens konnte jedoch kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bei aHSZT mit einem „idealen Spender“ im Vergleich zu einem „nicht-idealen Spender“ festgestellt werden ($p = 0,248$) (Abb. 9 A). Um die mögliche Kaschierung eines Effektes durch ungleich verteilte DRI-Gruppen der Patienten auszuschließen wurden diese gesondert betrachtet, wobei sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil eines „idealen Spenders“ zeigte ($p = 0,379$). Auch eine Herabsetzung des definierten Alters eines „idealen Spenders“ von 35 auf 30 Jahre ergab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p = 0,209$) (Abb. 10). Bei Betrachtung der Mortalität zeigte sich eine signifikant niedrigere TRM bei Patienten, die mit einem „idealen Spender“ transplantiert wurden ($p = 0,022$) als bei Patienten, welche mit einem „nicht-idealen Spender“ transplantiert wurden (Abb. 17).

Bezüglich des Auftretens von DRM gab es keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigt sich in der Grafik ein Trend für ein erhöhtes Risiko für Patienten mit „idealen Spendern“ (Abb. 18). Eine Erklärung könnte der schützende GvL-Effekt der Alloreaktivität bei TRM sein, welcher bei idealen Spendern in dieser Studie vermindert zu sein scheint und damit ein erhöhtes Rezidivrisiko im Rahmen der DRM verursacht (127). Das signifikant niedrigere Risiko für TRM ist bei „idealen Spendern“ dadurch zu erklären, dass dessen Definition eine 10/10 HLA-Kompatibilität sowie eine CMV-Kompatibilität vorgibt, welche das Risiko für CMV-assoziierten Komplikationen und GvHD als Teil der TRM verringern (46). Cooper et al. konnten eine insgesamt regrediente TRM in jüngeren Kohorten durch den zunehmenden Einsatz prophylaktischer Medikation (Sirolimus zusätzlich zu MMF und einem Calcineurininhibitor) zeigen, was in einer Reduktion systemischer Glucocorticoide bei Patienten mit akuter GvHD und dadurch einer Verringerung der Infektkomplikationen resultierte (128).

Unter den vier DRI-Gruppen befanden sich zum Zeitpunkt der aHSZT 22,9% in der Gruppe „*high*“ und 15,2% in der Gruppe „*intermediate*“, bei den meisten Patienten (52,4%) war der Status unbekannt (Tabelle 5). Der Vergleich der vier DRI-Gruppen zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in den verschiedenen Subgruppen ($p = 0,019$), wobei die „*very high risk*“-Gruppe das schlechteste Gesamtüberleben ab aHSZT aufwies (Abb. 12). Die Krankheitsbiologie hat somit einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, was den Ergebnissen von Armand et al. entspricht (28).

Bei der Analyse der TRM zeigten Patienten der DRI-Gruppen „*high*“ und „*very high*“ ein signifikant niedrigeres TRM-Risiko, wenn die aHSZT mit einem „idealen Spender“ durchgeführt wurde ($p = 0,025$) (Abb. 20 A). Dieser Effekt konnte bei DRI-Gruppen „*low*“ und „*intermediate*“ nicht gezeigt werden ($p = 0,431$) (Abb. 20 B). Daraus ist zu schließen, dass je höher das Krankheitsrisiko ist, es umso wichtiger ist einen „idealen Spender“ zu verwenden um das TRM-Risiko niedrig zu halten. Bei niedrigen DRI-Gruppen kann auch ein „nicht-idealer Spender“ verwendet werden ohne dass das Transplantationsrisiko steigt. Untersucht man dagegen die Rezidivwahrscheinlichkeit (DRM) ist kein signifikant unterschiedliches Risiko bei unterschiedlichen Spendern oder DRIs zu eruieren. Laut Weisdorf et al. gibt es die Annahme, dass auf Grundlage der HLA-Inkompatibilität, welche in dieser Studie bei „nicht-idealen Spendern“ gegeben ist, durch die Zunahme von GvHD der GvL-Effekt ebenso steigt und somit die Rezidivwahrscheinlichkeit sinkt (129). Zwar ist das Prinzip der Alloreaktivität bei der GvHD und des GvL-Effektes ähnlich, jedoch ist laut anderen Quellen das Auftreten von GvHD nicht mit einem vermehrten GvL-Effekt oder einer niedrigeren Rezidivrate assoziiert (129). Die höhere TRM bei „nicht-idealen Spendern“ insbesondere bei Patienten mit hohem oder sehr hohem DRI konnte in unserer

Studie wie bereits erwähnt nicht durch eine kürzere Suchdauer ausgeglichen werden. Würde man einen „nicht-idealen Spender“ im Gegenzug schneller finden könnte man die Zeitdauer gegen die erhöhte TRM abwägen. Die Suche nach einem „idealen Spender“ dauerte im Median jedoch ähnlich lange wie nach einem „nicht-idealen Spender“. In dieser Studie schien es also Zufall und unabhängig von der Suchdauer zu sein, was für ein Spender identifiziert wurde und die Chancen auf einen „idealen Spender“ ließen sich nicht durch eine längere Suchdauer steigern.

Vor einer aHSZT erhielten 50,8% der Patienten mehr als einen Kurs Chemotherapie und 31,4% waren unbehandelt bzw. wurden durch BSC behandelt. 44,1% befanden sich vor aHSZT im Remissionsstand „Active Disease“ gefolgt von 39,1% in „Complete Remission“ (Tabelle 5). Die Art und Anzahl der Vortherapien schien einen Einfluss auf das Gesamtüberleben ab aHSZT zu haben, wobei bei Patienten im Remissionsstand „*Active Disease*“ ohne Vorbehandlung ein signifikant besseres Gesamtüberleben zu verzeichnen war als bei Patienten mit Vorbehandlung ($p = 0,023$) (Abb. 13). Dieser Einfluss wurde nicht durch einen höheren DRI in der schlechter laufenden behandelten Gruppe erzeugt. Dies könnte durch den notwendigen Einsatz einer Vorbehandlung bei insgesamt aggressiveren Krankheitsentitäten erklärt werden. Zudem erhöhen Vorbehandlungen das Risiko für die Entstehung resistenter Tumorklone und damit das Rezidivrisiko im weiteren Verlauf (130) und können zu zusätzlichen Organschädigungen führen (131), welche den Verlauf einer aHSZT negativ beeinflussen können. In einer lateinamerikanischen Studie konnte bei MDS-Patienten kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten vor aHSZT festgestellt werden (132). Andererseits zeigte eine Studie aus dem Jahr 2015, dass die Anzahl an benötigten Chemotherapiezyklen zur Erreichung einer morphologischen CR einen unabhängigen Einflussfaktor auf das Transplantationsergebnis darstellt (133).

Bei der Beurteilung der Ergebnisse dieser Arbeit müssen vereinzelte Limitationen beachtet werden. Eine Einschränkung der Validität ist durch das Studiendesign gegeben. Als retrospektive *single-center* Studie hat die vorliegende Arbeit nicht die gleiche Aussagekraft wie eine randomisierte kontrollierte (Doppelblind-)Studie, welche den Goldstandard der wissenschaftlichen Forschung darstellt. Zudem hat die Untersuchung des Zeitraumes zwischen 2012 und 2017 sowohl Vor- als auch Nachteile erbracht. Die Fallzahl von 476 Patienten ist für eine *single-center* Studie vergleichsweise groß, dennoch kann die Aussagekraft der statistischen Methodik im Vergleich zu Studien mit größeren Fallzahlen eingeschränkt sein. Ein Nachteil in diesem Zeitraum zeigte sich zudem in der kontinuierlichen Wandlung der klinischen Praxis und zusätzlicher Erhebung einzelner Daten wie beispielsweise des HLA-DPB1 oder des DRI mit der Zeit. Dies hat bei

einzelnen erhobenen Variablen einen hohen Anteil unbekannter Befunde verursacht wie beispielsweise bei dem DRI (52,4% unbekannt). Eine weitere Einschränkung besteht in der Untersuchung eines sehr heterogenen Patientenkollektivs hinsichtlich der Diagnosen, des Alters, der Vorbehandlungen und der Familienkonstellationen. Zuletzt muss auf die verkürzte mediane Nachbeobachtung von 1321 Tagen hingewiesen werden, was ungefähr 3,6 Jahren entspricht, welche im idealen Fall in zukünftigen Studien auf 5 Jahre verlängert werden sollte.

Zusammenfassend wurde durch diese Arbeit gezeigt, dass die einzelnen Risikofaktoren vor einer aHSZT nur in Zusammenschau und unter individueller Abwägung betrachtet werden können. Die relevanten Faktoren verteilen sich sowohl auf die Seite des Spenders als auch auf die Seite des Empfängers. Die Fixierung auf einzelne Variablen wie die CMV-Kompatibilität, das Spendergeschlecht oder die Blutgruppenkompatibilität ist in der klinischen Praxis nicht sinnvoll und sollte nur eine Verfahrensrichtung angeben, welche jedoch in Bezug zueinander gesetzt werden sollten.

Bei der Analyse des Einflusses auf das Gesamtüberleben nach aHSZT wurden drei Faktoren besonders untersucht. Bei diesen Faktoren handelte es sich um die Krankheitsbiologie (DRI), den Spendertyp („idealer“ oder „nicht-idealer Spender“) und die Zeitdauer zwischen den einzelnen Meilensteinen von der Indikation bis zur aHSZT. Von diesen drei Merkmalen konnte nur für die Krankheitsbiologie ein entscheidender Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Je höher das Krankheitsrisiko (DRI) war, desto nachteiliger zeigte sich dies für das Gesamtüberleben. Im Gegensatz dazu konnte weder bei der aHSZT mit einem „idealen Spender“ und noch bei einer kurzen Suchdauer ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt werden.

Bei der Aufarbeitung der Dauer zwischen den einzelnen Meilensteinen der Spendersuche zeigte sich kein Vorteil einer längeren Suchdauer bezüglich der Spendergüte. Durch eine längere Dauer wurden die Chancen auf einen „idealen Spender“ nicht erhöht.

Bei der Mortalität wurde zwischen therapieassoziierter (TRM) und erkrankungsassoziierter Mortalität (DRM) unterschieden. Die einzelnen Spenderarten zeigten hier unterschiedliche Mortalitätsverteilungen. Bei der aHSZT mit Geschwisterspendern schien das Risiko für TRM zu steigen, bei aHSZT mit Fremdspendern zeigte sich tendenziell eine höhere DRM. Diese Ergebnisse zeigten sich jedoch nur als Trend und waren statistisch nicht signifikant. Bei der aHSZT mit einem „idealen Spender“ zeigte sich signifikant weniger TRM als bei einem „nicht-idealen Spender“. Bezüglich der DRM zeigte sich hier ebenfalls nur ein Trend eines höheren Risikos bei einem „idealem Spender“. Die Wichtigkeit eines „idealen Spenders“ wurde in dieser Studie umso deutlicher, je höher das Krankheitsrisiko (DRI)

des Patienten war. Bei hohem DRI zeigte sich bei einer aHSZT mit „idealem Spender“ eine signifikant geringere TRM, dieser Effekt entfiel bei einem „*low*“ und „*intermediate*“ DRI.

Als Fazit dieser Arbeit soll die Relevanz der zukünftigen Erfassung der Krankheitsbiologie bei Planung einer aHSZT sowie der Ausweitung der Spenderdateien zur erleichterten Detektion gut passender Spender hervorgehoben werden. Die vorgestellten Ergebnisse sollten mit den Daten anderer Transplantationszentren verglichen werden und könnten bei der zukünftigen Entscheidungsfindung und Planung vor aHSZT behilflich sein. Weiterer Forschungsbedarf besteht insbesondere in der Analyse der Zeiträume zwischen den einzelnen Meilensteinen der Spendersuchen, da bis dato nur wenige Informationen in der Literatur vorhanden sind. Durch den Vergleich dieser Daten zwischen einzelnen Zentren könnte man die Prozesse bis zur aHSZT optimieren und in Kombination mit dem internationalen Austausch ein besseres Transplantationsergebnis erzielen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1813-26.
2. Granot N, Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress. *Haematologica.* 2020;105(12):2716-29.
3. DRST. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen - Jahresbericht 2019 [11.01.2022]. Available from: <http://www.drst.de/drst/download/jb2019.pdf>.
4. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol.* 2019;26(3):187-91.
5. Riezzo I, Pascale N, La Russa R, Liso A, Salerno M, Turillazzi E. Donor Selection for Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation: Clinical and Ethical Considerations. *Stem Cells Int.* 2017;2017:5250790.
6. Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Rev.* 2019;33(1):43-50.
7. Storek J, Dawson MA, Storer B, Stevens-Ayers T, Maloney DG, Marr KA, et al. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood.* 2001;97(11):3380-9.
8. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med.* 2012;367(16):1487-96.
9. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone marrow transplantation.* 2015;50(8):1037-56.
10. Xue E, Milano F. Are we underutilizing bone marrow and cord blood? Review of their role and potential in the era of cellular therapies. *F1000Res.* 2020;9.
11. Muller LP, Muller-Tidow C. The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(15):262-70.
12. Moore T, Sacher R, Perumbeti A, Besa E. Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) 2021 [03.02.2022]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/208954-overview?reg=1#a3>.
13. Program NMD. Transplant referral timing guidelines 2019 [02.07.2020]. Available from: <https://bethematchclinical.org/transplant-indications-and-outcomes/referral-timing-guidelines/>.
14. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 1998;352(9134):1087-92.
15. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer.* 2009;115(20):4715-26.
16. Gratwohl A, Duarte R, Snowden JA, van Biezen A, Baldomero H, Apperley J, et al. Pre-transplantation Risks and Transplant-Techniques in Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukaemia. *EClinicalMedicine.* 2019;15:33-41.
17. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):749-56.
18. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* 2007;110(13):4576-83.
19. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863-9.

20. Mori Y, Teshima T, Kamezaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, et al. Validation of pretransplantation assessment of mortality risk score in the outcome of hematopoietic SCT in non-Caucasians. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(8):1075-81.
21. Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):407-14.
22. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, Strupp C, Gattermann N, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2009;94(5):729-32.
23. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
24. Torlen J, Remberger M, Le Blanc K, Ljungman P, Mattsson J. Impact of Pretransplantation Indices in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Knowledge of Center-Specific Outcome Data Is Pivotal before Making Index-Based Decisions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(4):677-83.
25. Sorror M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston A, et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008;112(9):1992-2001.
26. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3249-56.
27. Kongtim P, Parmar S, Milton DR, Perez JMR, Rondon G, Chen J, et al. Impact of a novel prognostic model, hematopoietic cell transplant-composite risk (HCT-CR), on allogeneic transplant outcomes in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(6):839-48.
28. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(4):905-13.
29. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123(23):3664-71.
30. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010;303(16):1617-24.
31. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(6):811-7.
32. Schmidt A. Stammzellspende: Suche nach dem „genetischen Zwilling“. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005.
33. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*. 2016;101(6):680-7.
34. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339-48.
35. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017;102(11):1810-22.
36. WMDA. Total number of donors and cord blood units. 2022 [18.04.2022]. Available from: <https://statistics.wmda.info/>.
37. ZKRD. Offizielle Webseite mit aktuellen Spenderzahlen. 2022 [18.04.2022]. Available from: <https://www.zkrd.de/>.

38. Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2003;102(3):1131-7.
39. Kröger N, Zabelina T, de Wreede L, Berger J, Alchalby H, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings. *Leukemia*. 2012;27:604.
40. Petersdorf EW. Genetics of graft-versus-host disease: the major histocompatibility complex. *Blood Rev*. 2013;27(1):1-12.
41. Jeanmougin M, Noirel J, Coulonges C, Zagury JF. HLA-check: evaluating HLA data from SNP information. *BMC Bioinformatics*. 2017;18(1):334.
42. Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, Flicek P, Parham P, Marsh SG. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(Database issue):D423-31.
43. Loiseau P, Busson M, Balere ML, Dormoy A, Bignon JD, Gagne K, et al. HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(8):965-74.
44. Onkopedia. Leitlinie zur Spenderauswahl. 2021 [31.08.2021]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/spenderauswahl/@@guideline/html/index.html>.
45. Tie R, Zhang T, Yang B, Fu H, Han B, Yu J, et al. Clinical implications of HLA locus mismatching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(16):27645-60.
46. Fürst D, Neuchel C, Tsamadou C, Schrezenmeier H, Mytilineos J. HLA Matching in Unrelated Stem Cell Transplantation up to Date. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2019;46(5):326-36.
47. Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation [21.12.2021]. Available from: <https://immungenetik.de/index.php/vorstand/docman2/oeffentlich/dgi-empfehlungen/615-dritter-deutscher-konsensus-zur-immungenetischen-spenderauswahl-fuer-die-allogene-stammzelltransplantation/file>.
48. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, Woolfrey A, Malkki M, Gooley T, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1794-800.
49. Atsuta Y, Kato S, Morishima Y, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, et al. Comparison of HLA Allele Mismatch and Antigen Mismatch in Unrelated Bone Marrow Transplantation in Patients with Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):436-42.
50. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(6):885-92.
51. Ottinger HD, Rebmann V, Pfeiffer KA, Beelen DW, Kremens B, Runde V, et al. Positive serum crossmatch as predictor for graft failure in HLA-mismatched allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation*. 2002;73(8):1280-5.
52. Siegal D, Xu W, Sutherland R, Kamel-Reid S, Kuruvilla J, Lipton JH, et al. Graft-versus-host disease following marrow transplantation for aplastic anemia: different impact of two GVHD prevention strategies. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(1):51-6.
53. Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, Anasetti C, Martin P, Woolfrey A, et al. The biological significance of HLA-DP gene variation in haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001;112(4):988-94.

54. Shaw BE, Robinson J, Fleischhauer K, Madrigal JA, Marsh SGE. Translating the HLA-DPB1 T-cell epitope-matching algorithm into clinical practice. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(12):1510-2.
55. Spierings E, Fleischhauer K. Histocompatibility. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 61-8.
56. Crivello P, Zito L, Sizzano F, Zino E, Maiers M, Mulder A, et al. The impact of amino acid variability on alloreactivity defines a functional distance predictive of permissive HLA-DPB1 mismatches in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(2):233-41.
57. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(2):132.
58. Ciceri F, Bacigalupo A, Lankester A, Bertaina A. Haploidentical HSCT. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 479-86.
59. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hasebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood.* 2016;127(2):260-7.
60. ZKRD. Deutsche Standards für die nicht verwandte Blutstammzellspende. 2017 [15.11.2019]. Available from: https://www.zkrd.de/de/pdf/ZKRD_Standards-V11_deutsch.pdf.
61. Kim HT, Zhang MJ, Woolfrey AE, St Martin A, Chen J, Saber W, et al. Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters. *Haematologica.* 2016;101(10):1260-6.
62. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):151-69.
63. Pedal I, Leo A. Diagnosis of acute transfusion reactions. *Rechtsmedizin (Berl).* 2006;16(6):414-25.
64. Damodar S, Shanley R, MacMillan M, Ustun C, Weisdorf D. Donor-to-Recipient ABO Mismatch Does Not Impact Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Graft Source. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(5):795-804.
65. Eapen M, Rocha V. Principles and analysis of hematopoietic stem cell transplantation outcomes: the physician's perspective. *Lifetime Data Anal.* 2008;14(4):379-88.
66. Worel N, Greinix HT, Schneider B, Kurz M, Rabitsch W, Knöbl P, et al. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion.* 2000;40(5):543-50.
67. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood.* 2001;98(7):2043-51.
68. van Halteren AG, Dierselhuis MP, Netelenbos T, Fechter M. Donor parity no longer a barrier for female-to-male hematopoietic stem cell transplantation. *Chimerism.* 2014;5(2):56-8.
69. DKMS. Offizielle Webseite der DKMS. 2022 [28.04.2022]. Available from: <https://www.dkms.de/en/content/who-can-be-donor>.
70. Mehta RS, Rezvani K. Can we make a better match or mismatch with KIR genotyping? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):106-18.
71. Krieger EO, Qayyum R, Toor AA. Inhibitory KIR-Ligand Interactions and Relapse Protection Following HLA Matched Allogeneic HCT for AML. 2020.
72. Faridi RM, Kemp TJ, Dharmani-Khan P, Lewis V, Tripathi G, Rajalingam R, et al. Donor-Recipient Matching for KIR Genotypes Reduces Chronic GVHD and Missing

Inhibitory KIR Ligands Protect against Relapse after Myeloablative, HLA Matched Hematopoietic Cell Transplantation. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158242.

73. Shimoni A, Labopin M, Savani B, Volin L, Ehninger G, Kuball J, et al. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):118.

74. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1628-33.

75. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1154-61.

76. Valcárcel D, Martino R, Sureda A, Canals C, Altés A, Briones J, et al. Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2005;74(2):144-51.

77. Fuerst D, Frank S, Mueller C, Beelen DW, Schetelig J, Niederwieser D, et al. Competing-risk outcomes after hematopoietic stem cell transplantation from the perspective of time-dependent effects. *Haematologica*. 2018;103(9):1527-34.

78. Chhabra S, Ahn KW, Hu ZH, Jain S, Assal A, Cerny J, et al. Myeloablative vs reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood advances*. 2018;2(21):2922-36.

79. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 99-107.

80. Onkopedia. Leitlinie zur Konditionierung. 2020 [28.04.2022]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/konditionierung/@@guideline/html/index.html>.

81. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091-101.

82. Hilgendorf I, Greinix H, Halter JP, Lawitschka A, Bertz H, Wolff D. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(4):51-8.

83. Mohty M, Malard F, Savani BN. High-Dose Total Body Irradiation and Myeloablative Conditioning before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Time to Rethink? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):620-4.

84. Onkopedia. Leitlinie Graft-versus-Host Erkrankung (akut). 2021 [28.04.2022]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>.

85. Onkopedia. Leitlinie Graft-versus-Host Erkrankung (chronisch). 2022 [28.04.2022]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>.

86. Wolff D, Hilgendorf I, Wagner-Drouet E, Jedlickova Z, Ayuk F, Zeiser R, et al. Changes in Immunosuppressive Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease: Comparison of 2 Surveys within Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):1450-5.

87. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9.

88. 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. *Ann Hematol*. 2019;98(5):1225-35.

89. Rautenberg C, Germing U, Haas R, Kobbe G, Schroeder T. Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Prevention, Detection, and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1).
90. Remberger M, Afram G, Sundin M, Uhlin M, LeBlanc K, Björklund A, et al. High incidence of severe chronic GvHD after HSCT with sibling donors. A single center analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(11):1518-21.
91. Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2012;119(17):3908-16.
92. Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1011-6.
93. Ayuk F, Beelen DW, Bornhauser M, Stelljes M, Zabelina T, Finke J, et al. Relative Impact of HLA Matching and Non-HLA Donor Characteristics on Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(12):2558-67.
94. ZKRD. Jahresbericht 2019 [03.05.2022]. Available from: <https://www.zkrd.de/portfolio-items/jahresbericht-2019-4/?portfolioCats=236>.
95. Al-Mansour Z, Ramanathan M, Cerny J. Hematopoietic Cell Transplant (HCT) in the Elderly: Myths, Controversies and Unknowns. *Drugs Aging.* 2018;35(12):1055-64.
96. Michaelis LC, Hamadani M, Hari PN. Hematopoietic stem cell transplantation in older persons: respecting the heterogeneity of age. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(3):321-4.
97. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13:72.
98. Jawdat DM, Al Saleh S, Sutton P, Al Anazi H, Shubaili A, Tamim H, et al. Chances of finding an HLA-matched sibling: The Saudi experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1342-4.
99. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang HL, Aljurf M, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2014;124(16):2596-606.
100. Mytilineos D, Tsamadou C, Neuchel C, Platzbecker U, Bunjes D, Schub N, et al. The Human Leukocyte Antigen-DPB1 Degree of Compatibility Is Determined by Its Expression Level and Mismatch Permissiveness: A German Multicenter Analysis. *Front Immunol.* 2021;11(3629).
101. Atkinson K, Farrell C, Chapman G, Downs K, Penny R, Biggs J. Female marrow donors increase the risk of acute graft-versus-host disease: effect of donor age and parity and analysis of cell subpopulations in the donor marrow inoculum. *Br J Haematol.* 1986;63(2):231-9.
102. Kongtim P, Di Stasi A, Rondon G, Chen J, Adekola K, Popat U, et al. Can a Female Donor for a Male Recipient Decrease the Relapse Rate for Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(4):713-9.
103. Friedrich P, Guerra-García P, Stetson A, Duncan C, Lehmann L. Young Female Donors Do Not Increase the Risk of Graft-versus-Host Disease or Impact Overall Outcomes in Pediatric HLA-Matched Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(1):96-102.
104. DKMS. "Junge Männer spenden besonders häufig" 2018 [23.08.2021]. Available from: <https://mediacenter.dkms.de/news/int-jungenspender>.
105. Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;122(7):1316-24.
106. Nakamura R, Gendzekhadze K, Palmer J, Tsai NC, Mokhtari S, Forman SJ, et al. Influence of donor KIR genotypes on reduced relapse risk in acute myelogenous leukemia

after hematopoietic stem cell transplantation in patients with CMV reactivation. *Leuk Res.* 2019;87:106230.

107. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al. Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):2008-16.

108. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med.* 2001;11(4):325-42.

109. Worel N. ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy.* 2016;43(1):3-12.

110. DKMS. "KIR-Profil für Stammzellspender" 2017 [23.08.2021]. Available from: <https://mediacenter.dkms.de/news/kir-profil/#:~:text=Mit%20Hilfe%20der%20KIR%2DRezeptoren,Spenderauswahl%20bei%20d er%20Stammzelltransplantationen%20erwiesen.>

111. Gahrton G. Progress in allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2010;85(4):279-89.

112. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-47.

113. Onkopedia. Leitlinie Akute Myeloische Leukämie (AML). 2022 [03.05.2022]. Available from: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html#ID0EVYAE.](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html#ID0EVYAE)

114. Onkopedia. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL). 2020 [03.05.2022]. Available from: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html.](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html)

115. Krupski MC, Perentesis EMR, Sper C, Bonavita A, Fohl D, Davies SM. 319 - How Long Does it Take to Find a Matched Unrelated Donor in 2016? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(3, Supplement):S238-S9.

116. Eapen M. Is a matched sibling the ideal donor for hematopoietic cell transplant? *Haematologica.* 2018;103(8):1251-2.

117. Salvatore D, Labopin M, Ruggeri A, Battipaglia G, Ghavamzadeh A, Ciceri F, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2018;103(8):1317-28.

118. Ayuk F, Balduzzi A. Donor Selection for Adults and Pediatrics. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 87-97.

119. Solomon SR, Sizemore CA, Zhang X, Brown S, Holland HK, Morris LE, et al. Impact of Donor Type on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1816-22.

120. Bryant A, Mallick R, Huebsch L, Allan D, Atkins H, Anstee G, et al. Low-Dose Antithymocyte Globulin for Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Matched Unrelated Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(12):2096-101.

121. Bonifazi F, Rubio M-T, Bacigalupo A, Boelens JJ, Finke J, Greinix H, et al. Rabbit ATG/ATLG in preventing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: consensus-based recommendations by an international expert panel. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(6):1093-102.

122. Bacigalupo A. Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects. *Bone marrow transplantation.* 2005;35(3):225-31.

123. Chang YJ, Wu DP, Lai YR, Liu QF, Sun YQ, Hu J, et al. Antithymocyte Globulin for Matched Sibling Donor Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3367-76.
124. Figgins B, Hammerstrom A, Ariza-Heredia E, Oran B, Milton DR, Yeh J. Characterization of Viral Infections after Antithymocyte Globulin-Based Conditioning in Adults Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1837-43.
125. Nordlander A, Mattsson J, Ringdén O, Leblanc K, Gustafsson B, Ljungman P, et al. Graft-versus-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10(3):195-203.
126. Ho VT, Kim HT, Aldridge J, Liney D, Kao G, Armand P, et al. Use of matched unrelated donors compared with matched related donors is associated with lower relapse and superior progression-free survival after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(8):1196-204.
127. Signori A, Crocchiolo R, Oneto R, Sacchi N, Sormani MP, Fagioli F, et al. Chronic GVHD is associated with lower relapse risk irrespective of stem cell source among patients receiving transplantation from unrelated donors. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(11):1474-8.
128. Cooper JP, Storer BE, Granot N, Gyurkocza B, Sorrow ML, Chauncey TR, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies: Improved outcomes over two decades. *Haematologica*. 2021;106(6):1599-607.
129. Weisdorf DJ. How closely related is graft-vs-leukemia to donor/recipient disparity? Best practice & research Clinical haematology. 2010;23(4):525-8.
130. Venkatesan S, Swanton C, Taylor BS, Costello JF. Treatment-Induced Mutagenesis and Selective Pressures Sculpt Cancer Evolution. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(8):a026617.
131. Blijham GH. Prevention and treatment of organ toxicity during high-dose chemotherapy: an overview. *Anticancer Drugs*. 1993;4(5):527-33.
132. Duarte FB, Moura ATG, Funke VAM, Colturato VAR, Hamerschlag N, Vilela NC, et al. Impact of Treatment Prior to Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cells in Patients with Myelodysplastic Syndrome: Results of the Latin American Bone Marrow Transplant Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(5):1021-4.
133. Walter RB, Sandmaier BM, Storer BE, Godwin CD, Buckley SA, Pagel JM, et al. Number of Courses of Induction Therapy Independently Predicts Outcome after Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Morphological Remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):373-8.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.1 Abbildungen

Abbildung 1: Pfade der Spendersuche.....	25
Abbildung 2: HLA-Typisierungsbefunde der Geschwister	26
Abbildung 3: HLA-Typisierungsbefunde der eingeleiteten Fremdspendersuchen.....	27
Abbildung 4: Gründe für einen Spenderwechsel	30
Abbildung 5: Diagnosen bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation	33
Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten und Spender zum Zeitpunkt der aHSZT	34

Abbildung 7: Gründe für die Absage einer geplanten aHSZT	39
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Spendertypen	42
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Spendergütern	43
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens bei modifizierter Spendergüte	44
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens der verschiedenen CMV-Konstellationen	45
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen verschiedenen DRI-Gruppen	46
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens der Patienten im Remissionsstand „Active Disease“ in Abhängigkeit von der Vorbehandlung	47
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens innerhalb der Diagnosegruppen in Abhängigkeit von der Suchdauer.....	49
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen verschiedenen DRI-Gruppen in Abhängigkeit von der Suchdauer.....	50
Abbildung 16: Vergleich der TRM und DRM zwischen verschiedenen Spendertypen	51
Abbildung 17: Vergleich des Anteils von TRM zwischen verschiedenen Spendergütern...52	
Abbildung 18: Vergleich des Anteils von DRM zwischen verschiedenen Spendergütern...53	
Abbildung 19: Vergleich des Anteils der jeweiligen Mortalität zwischen verschiedenen Spendertypen	54
Abbildung 20: Vergleich des Anteils von TRM zwischen den Spendergütern in verschiedenen DRI-Gruppen	54

6.2 Tabellen

Tabelle 1: Spenderklassifikationen.....	20
Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Einleitung zur Spendersuche	23
Tabelle 3: Charakteristika aller potentiellen Fremdspender.....	29
Tabelle 4: Anteile der Spendertypen an verschiedenen Meilensteinen.....	31
Tabelle 5: Patientendaten vor aHSZT aller transplantierten Patienten	32
Tabelle 6: Patienten- und Spenderdaten zum Zeitpunkt der aHSZT	36
Tabelle 7: Vergleich des Alters, des Geschlechtes sowie der CMV-Kompatibilität zwischen Fremd- und Geschwisterspendern	37
Tabelle 8: Anteil der Spender an allen aHSZT nach der Definition eines „idealen Spenders“.....	38

Tabelle 9: Dauer in Tagen zwischen den einzelnen Meilensteinen41

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Guido Kobbe für die Möglichkeit, seine Idee zu dieser Dissertation in die Tat umzusetzen und für die aktive Unterstützung zu diesem Projekt. Zudem danke ich herzlich Herrn Dr. rer. nat. Rüdiger Sorg für die Co-Betreuung zu dieser Arbeit. Auch der gesamten Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich danke ich herzlich für die Bereitstellung der Daten und Offenheit für jegliche Nachfragen zu benötigten Informationen. Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Jennifer Kaivers für Ihre konstante Hilfe als Betreuerin dieser Arbeit und dafür, dass sie zu jeder Zeit ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

Ein besonderer Dank gilt zudem meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Beate und Lucian Niculae sowie meiner Schwester Laura Niculae, welche mir mit aufheiternden Worten zu jeder Zeit beistanden und mich während des Studiums bis zu diesem Punkt zu jeder Zeit unterstützten. Außerdem danke ich meinen Freunden aus frühen sowie späteren Jahren, welche sich immer nach dem aktuellen Status der Arbeit erkundigten und mich stetig motivierten. Besonders hervorzuheben sind hierbei Thao Nguyen, welche den Kontakt zu der Klinik und diesem Projekt herstellte, sowie Mischa Nikolic, Ana Le und Hannah Vetter. Ich danke zudem Frau Dr. med. Caroline Aguilar, mit welcher ich die Schreibarbeiten in zahlreichen Cafés in Hong Kong gemeinsam begann und welche somit zu einem bedeutsamen Erlebnis wurden. Ich danke auch der gesamten Familie Van de Rijt für die aufmunternden und motivierenden Worte.

Außerdem danke ich der Medical Research School und hierbei insbesondere den Referenten der Schreibworkshops, ohne welche die Niederschrift dieser Arbeit deutlich mehr Zeit in Anspruch genommen hätte.