

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

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Haas

**Prognostische Faktoren für das Überleben von
Patienten mit akuten myeloischen Leukämien und
Myelodysplastischen Syndromen nach allogener
Transplantation hämatopoetischer Stammzellen**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Matthias Vaupel

2007

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

gez.: Univ. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg, Dekan

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Guido Kobbe

Korreferent: Univ. Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung	10
1.1 Myeloische Leukämien und Myelodysplastische Syndrome	10
1.1.1 Definition der Leukämie	10
1.1.2 Ätiologie	11
1.2 AML	12
1.2.1 Klinik	13
1.2.2 Diagnostik	13
1.2.3 Klassifikation	15
1.2.4 Prognosefaktoren	16
1.2.5 Therapie	19
1.3 Myelodysplastische Syndrome	21
1.3.1 Epidemiologie	21
1.3.2 Ätiologie und Klinik	21
1.3.3 Diagnostik	22
1.3.4 Klassifikation	23
1.3.5 Therapie	24
1.4 Allogene Stammzelltransplantation	26
1.5 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation	27
2 Fragestellung und Zielsetzung	28
3 Patienten und Methoden	29
3.1 Patienten	29
3.2 Diagnosen	31
3.3 Therapieprotokolle	32
3.4 Therapiecharakteristika	33
3.5 Supportive Therapie	34
3.6 Material	35
3.7 Statistik	36

4 Ergebnisse	38
4.1 Ergebnisse der Untergruppen einzeln deskriptiv, de-novo-AML	38
4.1.1 Gesamtüberleben der AML- Patienten	38
4.1.2 Rezidivrate der AML- Patienten	39
4.1.3 Therapieassoziierte Mortalität der AML- Patienten	40
4.2 Ergebnisse der univariaten Analysen, de-novo AML	41
4.2.1 Gesamtüberleben der AML- Patienten, mögliche Einflussfaktoren	41
4.2.1.1 Einfluss des Spenders auf das Gesamtüberleben	43
4.2.1.2 Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben	45
4.2.1.3 Einfluss der Ganzkörperbestrahlung auf das Gesamtüberleben	47
4.2.1.4 Einfluss der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben	48
4.2.1.5 Einfluss des Karyotyp auf das Gesamtüberleben	49
4.2.2 Rezidivrate der AML- Patienten, mögliche Einflussfaktoren	51
4.2.2.1 Einfluss des Spenders auf die Rezidivrate	52
4.2.2.2 Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate	52
4.2.2.3 Einfluss der chronischen GvHD auf die Rezidivrate	55
4.2.3 Therapieassoziierte Mortalität	56
4.2.3.1 Einfluss des Spenders auf die therapieassoziierte Mortalität	57
4.2.3.2 Einfluss des Remissionsstatus auf die therapieassoziierte Mortalität	57
4.3 Ergebnisse der Multivariatanalyse, de-novo AML	59
4.4 Ergebnisse der Untergruppe verwandte Spender deskriptiv, de-novo-AML	60
4.4.1 Gesamtüberleben der AML-Patienten mit verwandtem Spender, mögliche Einflussfaktoren	60
4.4.2 Rezidivrate der AML-Patienten mit verwandtem Spender, mögliche Einflussfaktoren	61
4.4.3 Therapieassoziierte Mortalität der AML-Patienten mit verwandtem Spender, mögliche Einflussfaktoren	62
4.5 Ergebnisse der Untergruppe fremde Spender deskriptiv, de-novo-AML	63
4.5.1 Gesamtüberleben der AML-Patienten mit fremdem Spender, mögliche Einflussfaktoren	63
4.5.2 Rezidivrate der AML-Patienten mit fremdem Spender, mögliche Einflussfaktoren	64
4.5.3 Therapieassoziierte Mortalität der AML-Patienten mit fremdem Spender, mögliche Einflussfaktoren	65
4.6 Ergebnisse der Untergruppen einzeln deskriptiv, MDS und sekundäre AML	66
4.6.1 Gesamtüberleben der Patienten mit MDS oder sekundären AML	66
4.6.2 Rezidivrate der Patienten mit MDS oder sekundären AML	67
4.6.3 Therapieassoziierte Mortalität der Patienten mit MDS oder sekundären AML	67

4.7 Ergebnisse der univariaten Analysen, MDS und sekundäre AML	68
4.7.1 Gesamtüberleben der Patienten mit MDS oder sekundären AML, mögliche Einflussfaktoren	68
4.7.1.1 Einfluss der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben	69
4.7.2 Rezidivrate der Patienten mit MDS oder sekundären AML, mögliche Einflussfaktoren	70
4.7.2.1 Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate	70
4.7.2.2 Einfluss der Konditionierungstherapie auf die Rezidivrate	71
4.7.3 Therapieassoziierte Mortalität der Patienten mit MDS oder sekundären AML, mögliche Einflussfaktoren	72
4.8 Ergebnisse der Multivariatanalyse, MDS und sekundäre AML	73
5 Identifikation einer Patientengruppe mit günstiger Prognose	75
6 Diskussion	78
6.1 Diskussion der Untersuchungsergebnisse für das AML- Kollektiv	78
6.2 Diskussion der Untersuchungsergebnisse für das MDS- Kollektiv	85
7 Zusammenfassung	87
Literatur	88
Abkürzungsverzeichnis	93
Danksagung	94
Lebenslauf	95

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 : Gesamtüberleben aller AML- Patienten n = 88</i>	39
<i>Abbildung 2 : Rezidivrate aller AML- Patienten n = 88</i>	39
<i>Abbildung 3 : TRM aller AML- Patienten n = 88</i>	40
<i>Abbildung 4 : Einfluss des Spenders auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten / Fremdspender vs. Familienspender</i>	44
<i>Abbildung 5 : Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten/ Überlebensraten bei AML- Patienten in CR1 vs. >CR1</i>	45
<i>Abbildung 6 : Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten/ Remissionsstatus vor Transplantation; CR vs. nicht CR</i>	46
<i>Abbildung 7 : Einfluss der Bestrahlung auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten / TBI vs. keine TBI (n= 88)</i>	47
<i>Abbildung 8 : Einfluss der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben der AML- Patienten / cGvHD nein vs. cGvHD ja</i>	48
<i>Abbildung 9 : Einfluss des Karyotyp auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten / Hochrisiko vs. normales und niedriges Risiko</i>	489
<i>Abbildung 10 : Einfluss des Spenders auf die Rezidivrate der AML-Patienten / Fremdspender vs. Familienspender</i>	52
<i>Abbildung 11 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate der AML-Patienten / Remissionsstatus vor Transplantation; CR1 vs. CR>1 und nicht CR</i>	53
<i>Abbildung 12 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate der AML-Patienten / Rezidivrate bei AML- Patienten in CR1 vs. >CR1</i>	53
<i>Abbildung 13 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate der AML-Patienten / Remissionsstatus vor Transplantation; CR vs. nicht CR</i>	54
<i>Abbildung 14 : Einfluss der chronischen GvHD auf die Rezidivrate der AML-Patienten / cGvHD nein vs. cGvHD ja</i>	55

<i>Abbildung 15 : Einfluss des Spenders auf die therapieassoziierte Mortalität der AML-Patienten / Fremdspender vs. Familienspender</i>	57
<i>Abbildung 16 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Therapieassoziierte Mortalität der AML-Patienten / CR1 vs. >CR1</i>	58
<i>Abbildung 17 : Gesamtüberleben aller MDS- Patienten n=32</i>	66
<i>Abbildung 18 : Rezidivrate aller MDS-Patienten n=32</i>	67
<i>Abbildung 19 : Therapieassoziierte Mortalität aller MDS-Patienten n=32</i>	67
<i>Abbildung 20 : Einfluss der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben der Patienten mit MDS oder sekundären AML / cGvHD nein vs. cGvHD ja</i>	69
<i>Abbildung 21 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate der Patienten mit MDS oder sekundären AML / CR vs. nicht CR</i>	71
<i>Abbildung 22 : Einfluss der Konditionierung auf die Rezidivrate der Patienten mit MDS oder sekundären AML / ablativ vs. dosisreduziert</i>	71
<i>Abbildung 23 : Gesamtüberleben der Patientengruppe mit günstiger Prognose</i>	75
<i>Abbildung 24 : Rezidivrate der Patientengruppe mit günstiger Prognose</i>	76
<i>Abbildung 25 : TRM der Patientengruppe mit günstiger Prognose</i>	77

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 : FAB-Klassifikation der AML</i>	15
<i>Tabelle 2 : WHO-Klassifikation der AML</i>	17
<i>Tabelle 3 : FAB-Klassifikation der MDS</i>	23
<i>Tabelle 4 : WHO-Klassifikation der MDS [10]</i>	24
<i>Tabelle 5 : Patientencharakteristika</i>	30
<i>Tabelle 6 : Einteilung der Karyotypen</i>	30
<i>Tabelle 7 : Diagnosen / Krankheitscharakteristika</i>	31
<i>Tabelle 8 : Therapiecharakteristika 1</i>	33
<i>Tabelle 9 : Therapiecharakteristika 2</i>	33
<i>Tabelle 10 : Todesursache TRM (n=26)</i>	41
<i>Tabelle 11 : Gesamtüberleben AML Verwandt- + Fremdspender n =88 / mögliche Einflussfaktoren</i>	42
<i>Tabelle 12 : Fremdspender vs. Familienspender bei AML-Patienten (n = 88) / Patientencharakteristika</i>	43
<i>Tabelle 13 : Fremdspender vs. Familienspender bei AML-Patienten (n = 88) / Patientencharakteristika</i>	50
<i>Tabelle 14 : Rezidivrate AML Verwandt- + Fremdspender n =88 / mögliche Einflussfaktoren</i>	51
<i>Tabelle 15 : Therapieassoziierte Mortalität AML Verwandt- + Fremdspender n =88 / mögliche Einflussfaktoren</i>	56
<i>Tabelle 16 : Multivariatanalyse / Gesamtüberleben AML Verwandt- + Fremdspender n=88 / mögliche Einflussfaktoren</i>	59
<i>Tabelle 17 : Multivariatanalyse / Rezidivrate AML Verwandt- + Fremdspender n=88 / mögliche Einflussfaktoren</i>	59

<i>Tabelle 18 : Gesamtüberleben AML Verwandtspender n =62 / mögliche Einflussfaktoren</i>	60
<i>Tabelle 19 : Rezidivrate AML Verwandtspender n =62 / mögliche Einflussfaktoren</i>	61
<i>Tabelle 20 : TRM AML Verwandtspender n =62 / mögliche Einflussfaktoren</i>	62
<i>Tabelle 21 : Gesamtüberleben AML Fremdspender n =26 / mögliche Einflussfaktoren</i>	63
<i>Tabelle 22 : Rezidivrate AML Fremdspender n =26 / mögliche Einflussfaktoren</i>	64
<i>Tabelle 23 : TRM AML Fremdspender n =26 / mögliche Einflussfaktoren</i>	65
<i>Tabelle 24 : Gesamtüberleben MDS n = 32</i>	68
<i>Tabelle 25 : Rezidivrate MDS n = 32</i>	70
<i>Tabelle 26 : TRM MDS n = 32</i>	72
<i>Tabelle 27: Multivariatanalyse / Gesamtüberleben MDS + sek. AML n =32 / mögliche Einflussfaktoren</i>	73
<i>Tabelle 28: Multivariatanalyse / Rezidivrate MDS + sek. AML n =32 / mögliche Einflussfaktoren</i>	74
<i>Tabelle 29: Multivariatanalyse / Therapieassoziierte Mortalität MDS + sek. AML n =32 / mögliche Einflussfaktoren</i>	74

1 Einleitung

1.1 Myeloische Leukämien und Myelodysplastische Syndrome

1.1.1 Definition der Leukämie

Ursprünglich wurde der Begriff Leukämie von Virchow 1844 geprägt, als dieser bei einem Patienten mit fortgeschrittener chronisch myeloischer Leukämie eine starke Vermehrung der weißen Zellen feststellte (Leukämie = weißes Blut).

Unter Leukämie versteht man heute eine klonale Proliferation einer hämatopoetischen oder lymphatischen Stammzelle aufgrund einer maligneren Neutransformation. Diese Proliferation findet im Knochenmark statt und hat häufig eine Ausschwemmung von Leukämiezellen ins periphere Blut zur Folge. Daraus resultierende Probleme für den Patienten bestehen in einer Granulozytopenie und Lymphozytopenie, einer Anämie sowie in einer Verminderung der Thrombozyten. Dementsprechend klagen die Patienten über verstärkte Blutungsneigung, Müdigkeit, verminderte Belastungsfähigkeit sowie eine verstärkte Infektanfälligkeit.

Es gibt mehrere Möglichkeiten eine Leukämie einzuteilen.:

- nach der beteiligten Zellreihe: lymphatisch versus myeloisch
- nach dem Grad der Ausreifung: unreif/blastär versus reif
- und dem damit einhergehenden klinischen Verlauf: akut versus chronisch.

Bei der Charakterisierung des Leukämietyps ist des Weiteren auch die Beschreibung einer Ausschwemmung der Zellen ins Blut (leukämisch versus aleukämisch) von Bedeutung sowie die Frage, ob eine primäre oder sekundäre Leukämie vorliegt.

Als sekundäre Leukämien werden solche bezeichnet, die aus einem myelodysplastischen Syndrom, einer aplastischen Anämie, einem myeloproliferativen Syndrom oder einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie hervorgehen.

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt, jedoch zeigten sich im Rahmen von Studien einige Faktoren, die prädisponierend für Leukämien sind [1-4]:

- Chemikalien wie Benzol oder seine Homologe (Rauchen, durch die im Rauch enthaltenen Benzolderivate)
- Zytostatika in Form von alkylierenden Substanzen (Melphalan)
Topoisomerase II Inhibitoren (Anthrazykline z.B.: Doxorubicin)
oder Epipodophyllotoxine (Etoposid)
- Ionisierende Strahlen (Hiroshima, Strahlentherapie, berufliche Exposition)
- Genetische Faktoren, z.B.: Down Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Fanconi-Anämie, Osteogenesis imperfecta, Ataxia teleangiectasia
- Vorausgegangene hämatologische Erkrankungen, wie z.B.: myeloproliferative Syndrome, die aplastische Anämie sowie die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- Virusinfektionen, wie z.B.: HTLV1 und HTLV2 verursachen eine Unterform der T-ALL, die in Südjapan und der Karibik endemisch auftritt.

1.2 AML

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine klonale Erkrankung einer myeloischen Blutstammzelle. Dies führt in der Regel zu einer gesteigerten Proliferation und einer gestörten Ausreifung. Deshalb finden sich im Knochenmark und Blut vermehrt unreife myeloische Blasten. Liegt der prozentuale Anteil der unreifen myeloischen Zellen (Blasten) im Knochenmark oder peripheren Blut über 20%, wird nach WHO-Kriterien von einer AML gesprochen.

Die Erkrankung tritt häufiger bei älteren Erwachsenen auf, was sich in einer Inzidenz von 17,6 / 100 000 / Jahr für über 65-jährige im Gegensatz zu einer Inzidenz von 1,8 / 100 000 / Jahr bei unter 65-jährigen ausdrückt. Sie stellt mit 80% die häufigste im Erwachsenenalter vorkommende Leukämieform dar. Sowohl genetisch als auch phänotypisch ist die AML eine Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen, die neuesten Studien zufolge, ihren Ursprung in einer Leukämienstammzelle hat. Diese Stammzelle zeichnet sich vor allem durch Selbsterneuerung und Proliferation aus.

Als Ursache der Entstehung einer Leukämienstammzelle wird von mehreren Punktmutationen, Genumlagerungen oder Translokationen im Genom einer ursprünglich gesunden Stammzelle ausgegangen. Diese Veränderungen betreffen Gene des Wachstums (z.B.: FLT3), der Zelldifferenzierung und Zellentwicklung (z.B.: RUNX1, CBF β) oder des automatischen Zelluntergangs.

1.2.1 Klinik

Der klinisch imponierende Symptomenkomplex ist in der Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark bzw. in der fehlenden Differenzierung der malignen Zellen begründet. So weisen Patienten eine durch Granulozytopenie hervorgerufene, hohe Infektrate mit z.T. opportunistischen Krankheitserregern auf. Auf dem Boden der Anämie klagen die Patienten häufig über Leistungsabfall, Dyspnoe, Müdigkeit, Kältegefühle und Blässe. Eine weitere typische Folgeerscheinung sind Blutungen infolge einer Thrombozytopenie. Manchmal werden auch extramedulläre Organe befallen.

Bevorzugt äußert sich dies in einer Lymphknotenschwellung, Splenomegalie, Hepatomegalie, Chloromen (Hautinfiltrationen und Gingivahyperplasie, vor allem bei den monozytären oder myelomonozytären Formen der AML), Kopfschmerzen, Hirnnervenausfällen sowie Sehstörungen als Folge einer Meningitis leukämika. Bei der Promyelozytenleukämie kommt es oft zu Blutungen infolge einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

1.2.2 Diagnostik

Für die Diagnose einer Leukämie ist neben den Untersuchungen des Differentialblutbildes, der Parameter LDH, BSG, Harnsäure und der klinischen Symptomatik die mikroskopische Untersuchung des Blutes und des Knochenmarkes ausschlaggebend.

Mit zusätzlichen Untersuchungsverfahren wie der Immunzytologie und der Zytogenetik können darüber hinaus wichtige Zusatzinformationen über den Ursprung der leukämischen Zellen und deren chromosomale Veränderungen gewonnen werden. Gen –Chip Analysen und PCR Methoden erlauben heute eine noch genauere Subklassifikation der Leukämien.

Diese molekularchemischen Methoden kommen beispielsweise in Form der Immunphänotypisierung zum Nachweis einer AML M0, bei der eine Positivität myeloischer Antigene bei gleichzeitiger Negativität lymphatischer Antigene vorliegt, zum Einsatz.

Das Verfahren wird ebenso zur Identifikation einer AML M7, mit einer Positivität von CD41 und CD61, angewandt.

Weiterhin sind bei Diagnosestellung Untersuchungen notwendig, die eine optimale supportive Therapie erlauben (laborchemische Untersuchungen, Infektionsserologie, Blutgruppe, Überwachungskulturen, Röntgen Thorax und Nasennebenhöhlen, Sonographie Abdomen, EKG, Echokardiographie, Lungenfunktion).

Im Hinblick auf eine eventuell erforderliche Transplantation sollte eine HLA-Typisierung von Patient und seiner Familie erfolgen. Darüber hinaus sind weitere Analysen im Hinblick auf das Vorliegen von Organschädigungen vor einer Therapie wichtig.

1.2.3 Klassifikation

1982 wurde von der FAB-Group (French - American - British) die AML nach morphologischen Gesichtspunkten in 11 Gruppen unterteilt[5-9].

Tabelle 1 : FAB-Klassifikation der AML

FAB	Morphologie	Zytochemie	Zytogenetik	Häufigkeit
M0	Blasten mit minimaler myeloischer Differenzierung (positive immunologische Marker) ⁺	POX – (<3%) EST - PAS -		2-3%
M1	wenig differenzierte Blasten ⁺ NEZ im KM: >90% Typ-I/II-Blasten, <3% Pro-myelozyten, <10% ausreifende Granulopoese	POX + (>3%) EST - PAS -		15-20%
M2	Blasten mit Ausreifung ⁺ , Auerstäbchen, Varianten mit Eosinophilie oder Basophilie NEZ im KM: 30-89% Typ-I/II-Blasten*, >10% ausreifende Granulopoese*, <20% (Pro)-monozyten	POX ++ EST - PAS -	~50% t(8;21)	mit 25-30%
M3	überwiegend hypergranulierte Promyelozyten, Auerstäbchen	POX +++ EST +/- PAS +/-	t(15;17)	5-10%
M3v	überwiegend mikrogranulierte Promyelozyten, Auerstäbchen	POX +++ EST +/- PAS +/-	t(15;17)	
M4	myelomonozytärer Mischtyp ⁺ NEZ im KM: >30% Blasten, 30-80% Granulopoese incl. Myeloblasten, 20-80% (Pro)-monozyten und im PB Monozyten >5x10 ⁹ /L (oder: >20% EST-positive Vorläuferzellen im KM, erhöhtes Lysozym ⁺⁺)	POX ++ EST ++ PAS +/-		20-30%
M4eo	zusätzlich zur M4 abnorme Eosinophile NEZ im KM: >5% Eosinophile, PAS + und Chloracetat-Esterase +	POX ++ EST ++ PAS +/-	inv(16)	
M5a	monoblastärer Typ NEZ im KM: >80% monozytoide Zellen, >80% der monozytoiden Zellen sind Monoblasten	POX +/- EST +++ PAS +/-		2-9%
M5b	monoblastärer Typ NEZ im KM: >80% monozytoide Zellen, <80% der monozytoiden Zellen sind Monoblasten	POX +/- EST +++ PAS +/-		
M6	>50% Erythroblasten (aller kernhaltigen Zellen im KM), Auerstäbchen NEZ im KM: >30% Typ-I/II-Blasten	POX ++ EST +/- PAS +++		3-5%
M7	undifferenzierte Blasten, atypische Megakaryozyten [§]	POX – EST +/- PAS +/-		3-12%

POX, Peroxidase; EST, unspezifische Esterase; PAS, Perjodschiffsäure; KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut. NEZ, nicht-erythropoetische Zellen

Die ersten drei Einteilungen in M0 – M2 beschreiben den Differenzierungsgrad der Blasten von minimal (M0) bis ausreifend (M2). Mit M3 wird eine Ausdifferenzierung bis zum Promyelozyten mit dann eintretendem Differenzierungstyp beschrieben. Dieser Differenzierungsblock wird durch die charakteristische Translokation t(15,17) hervorgerufen, welche zur Bildung des PMLRAR alpha Fusionstranskriptes führt.

Mit Hilfe von All-Transretinsäure kann der Differenzierungsstop überwunden werden.

Aufgrund dieser Tatsache ist die Prognose der AML M3 mit einer Kombinationsbehandlung mit Chemotherapie und ATRA sehr günstig. Unter der Klassifikation M4 wird die Gruppe der myelomonozytären Mischformen zusammengefasst, die mit 20-30% einen großen Anteil der AML ausmacht.

Als weitere morphologische Untergruppen kann man den monoblastären Typ (M5), den erythroblastären Typ (M6) und den megakaryoblastären Typ (M7) unterscheiden.

Mit der Identifizierung weiterer charakteristischer molekularer Veränderungen und anderer Prognosefaktoren erwies sich diese Unterteilung als zu ungenau und wurde deshalb 1999 von der WHO neu klassifiziert (s. Tabelle 2)[10].

Tabelle 2 : WHO-Klassifikation der AML

I. AML mit spezifischen zytogenetischen Translokationen	<ol style="list-style-type: none"> 1. AML mit Translokation t(8;21)(q22;q22), <i>CBFA2T1/RUNX</i> 2. Akute Promyelozytenleukämie (AML mit t(15;17)(q22;q11-12) , <i>PML/RAR-α</i> und Varianten) 3. AML mit abnormen Eosinophilen im Knochenmark (inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22), CBF-β/MYH 11X) 4. AML mit 11q23(MLL)-Abnormitäten
II. AML mit multilineärer Dysplasie	<ol style="list-style-type: none"> 1. mit vorangegangenem myelodysplastischen Syndrom 2. ohne vorangegangenes myelodysplastisches Syndrom
III. AML und myelodysplastische Syndrome, therapie-assoziiert	<ol style="list-style-type: none"> 1. assoziiert mit alkylierenden Substanzen 2. assoziiert mit Epipodophyllotoxin 3. andere
IV. AML , nicht anderweitig klassifiziert	<ol style="list-style-type: none"> 1. M0 AML mit minimaler Differenzierung: lichtmikroskopisch peroxidase-negativ, aber 2. elektronenmikroskopisch und immunologisch mit myeloischen Markern 3. M1 AML ohne Ausreifung 4. M2 AML mit Ausreifung 5. M4 Akute myelomonozytäre Leukämie 6. M5 Akute monozytäre Leukämie 7. M6 Akute Erythroleukämie 8. M7 Akute megakaryozytäre Leukämie 9. Akute Basophilenleukämie 10. Akute Panmyelose mit Myelofibrose 11. Myeloisches Sarkom 12. Akute biphänotypische Leukämien

Bei der Neueinteilung der AML durch die WHO wurden klassifizierende zytogenetische Befunde berücksichtigt und zu einer Gruppe zusammengefasst.

Eine weitere Differenzierung erfolgte aufgrund ätiologischer Faktoren, da sich in der Vergangenheit gezeigt hatte, dass diese Erkrankungen sich von den reinen de-novo akuten myeloischen Leukämien unterscheiden. So werden die akuten myeloischen Leukämien,

welche aus einem MDS hervorgegangen sind oder sich auf die Applikation von Chemotherapeutika zurückführen lassen, in separaten Gruppen zusammengefasst. In einer weiteren Gruppe wurden nicht anderweitig klassifizierte AML-Formen anhand der FAB-Klassifikation zusammengefasst. Die ursprüngliche FAB- Klassifikation wird nun nur noch auf nicht durch die oben beschriebenen Faktoren determinierte akute myeloische Leukämien angewandt.

1.2.4 Prognosefaktoren

Zum Zeitpunkt der Diagnose gelten als ungünstige Prognosefaktoren [4,11,12]:

- die Zytogenetik (abn(3q), 5/5q, 7/7q, abn(9q), abn(11q23), abn(12p), abn(17p), abn(20q), abn(21q), t(6;9), t(9;22), komplex veränderte Karyotypen)
- eine sekundäre AML
- eine hohe Leukozytenzahl (>100 000/ μ l)
- das Alter (>60 Jahre).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung können weitere ungünstige Prognosefaktoren identifiziert werden. So haben Patienten, welche nach einer Induktionstherapie keine komplette Remission erreichen oder ein frühes Krankheitsrezidiv erleiden, eine sehr ungünstige Prognose. Darüber hinaus zählt eine primär oder sekundär refraktäre Erkrankung (mindestens eine HD-AraC) sowie die Notwendigkeit von mehr als einer Therapie bis zum Erreichen der Remission (>1) zu den negativen Einflussfaktoren.

1.2.5 Therapie

Akute Leukämien sind eine Erkrankungsgruppe, die zur kurativen Behandlung einer intensiven Chemotherapie bedürfen.

Die Chemotherapie wird mit dem Ziel eine komplette Remission zu erreichen durchgeführt. Unter einer kompletten Remission versteht man die Normalisierung des Blutbildes und des Knochenmarks. Das bedeutet, dass im Knochenmark eine Ausreifung aller drei Zellreihen vorhanden sein muss und maximal 5% Blasten vorliegen dürfen..

Die Chemotherapie besteht aus einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie, mit der die Masse der Leukämiezellen noch weiter vermindert werden soll. Ziel des therapeutischen Vorgehens ist es, die Masse der Leukämiezellen um mehrere Logstufen unter eine für die Heilung kritische Schwelle zu reduzieren.

So kann bei einem Teil der betroffenen Patienten allein durch eine Chemotherapie eine anhaltende Remission bzw. eine Heilung der Erkrankung erzielt werden. Trotzdem treten bei vielen Patienten Rezidive der Erkrankung auf, deren Behandlung sich dann sehr viel schwieriger gestaltet. Um die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls zu reduzieren kann eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen unterscheidet sich in eine autologe (Spender und Empfänger sind ein und dieselbe Person) und eine allogene Transplantation (die Zellen werden nicht aus dem Körper des Patienten gewonnen).

Bei der allogenen Transplantation wird weiterhin noch unterschieden, ob der Spender ein Fremd- oder ein verwandter Spender ist.

Bei der Blutstammzelltransplantation werden als Stammzellquelle Knochenmark, periphere Blutstammzellen (PBSC) aber auch Nabelschnurblut eingesetzt.

Da bei ungünstigen Prognosefaktoren wie zum Beispiel komplexen Veränderungen des Karyotyps das Rückfallrisiko sehr hoch ist, stellt die allogene Blutstammzelltransplantation bei einigen Formen der Leukämie die einzige kurative Möglichkeit dar. Sie ist aber an einige Voraussetzungen gebunden.

Zum einen muss ein HLA-kompatibler Spender vorhanden sein, der entweder aus der Familie des Erkrankten stammt oder über internationale Register freiwilliger Spender ermittelt werden kann. Des Weiteren muss der Patient für die Transplantation geeignet sein. Dabei sind der Gesundheitszustand, die physische und psychische Konstitution und das Alter zu berücksichtigen.

Abgesehen von den erwähnten Maßnahmen können bei bestimmten Subtypen , z.B. der AML M3 spezifische Therapien eingesetzt werden, die auf die spezielle Zytogenetik abgestimmt sind z.B.: die Therapie der Promyelozytenleukämie mit All-trans-Retinsäure.

Behandlungen wie die Therapie mit monoklonalen Antikörpern (anti-CD33-Antikörpern gekoppelt mit einem Zytostatikum), sowie Therapieansätze mit Farnesyl-Transferase-Inhibitoren, welche die RAS-transformierten, proliferierenden Zell-Linien im Wachstum hemmen oder FLT3-Inhibitoren, die eine bestimmte, für das maligne Zellwachstum mitverantwortliche, transmembrane Tyrosinkinase hemmen, befinden sich noch in der Erprobung.

Sowohl während der konventionellen Chemotherapie als auch bei einer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen ist eine supportive Therapie sehr wichtig. Diese beinhaltet die Aufrechterhaltung bestimmter Hygienestandards, eine Infektionsprophylaxe und die Gabe von Erythrozyten- sowie Thrombozytenkonzentraten.

1.3 Myelodysplastische Syndrome

Früher als Präleukämie bezeichnet, stellen die myelodysplastischen Syndrome eine heterogene Gruppe von Stammzellerkrankungen dar.

Die Veränderungen in einer myeloischen Stammzelle führen zu einer klonalen Expansion und Proliferation von Vorläuferzellen im Knochenmark. Aufgrund von Defekten in der Vorläuferzelle kommt es zu einer Akkumulation von Zellen im Knochenmark und einer Zytopenie im peripheren Blut, die nur eine, zwei oder alle drei Zellreihen betreffen kann.

1.3.1 Epidemiologie

Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt nach Erhebungen von Aul et. al in den Jahren 1976-1990 bei ca. 4 / 100 000 / Jahr, wobei diese Zahl auf die Gesamtbevölkerung gerechnet ist. Der Altersmedian dieser Krankheit beträgt etwa 70 Jahre und für diese Altersgruppe liegt die Inzidenz bei 20 / 100 000 / Jahr. In der Altersgruppe der 60- 70jährigen beträgt die Inzidenz 8 / 100 000 / Jahr und in der Gruppe der 80- 90jährigen 31 / 100 000 / Jahr, wobei in der Altersklasse über 70 Jahre eine signifikant höhere Erkrankungsrate bei Männern festzustellen ist. Neuen Erkenntnissen zufolge ist es in den Jahren von 1976 bis 2001 zu keinem altersbezogenen Anstieg der Inzidenz gekommen [13].

1.3.2 Ätiologie und Klinik

Das myelodysplastische Syndrom (MDS) lässt sich ätiologisch in zwei Gruppen einteilen:

- Mit über 90% die Gruppe der primären MDS, bei denen die Krankheitsursache nicht bekannt ist.

- Mit unter 10% die kleinere Gruppe der sekundären MDS, deren Ursachen in chromosomalen Aberrationen (>90%) liegt, die durch exogene Noxen wie Zytostatika, hier vor allem alkylierende Substanzen, Epipodophyllotoxine, Cisplatin, Topoisomerase II- Inhibitoren, Fludarabin, Bestrahlung, Lösungsmittel (Benzol), Pestizide, Rauchen etc. hervorgerufen werden.

Das Krankheitsbild des MDS wird durch mutagene Schädigungen und Transformationen myeloisch geprägter hämatopoetischer Stammzellen hervorgerufen. Diese Schädigungen laufen stufenweise ab. Im Rahmen dieser Einflüsse auf das Genom fallen gehäufte strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen bei Patienten mit MDS auf. Diese Veränderungen finden sich teilweise auch bei Patienten mit AML, z.B. del (5q), del (17p) und der Monosomie 7. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass alle myelodysplastischen Syndrome in eine AML übergehen.

Die klinischen Symptome begründen sich in einer Anämie mit auftretender Müdigkeit, Belastungsdyspnoe sowie körperlicher Schwäche, einer Granulozytopenie mit einer hohen Infektanfälligkeit und einer Thrombozytopenie mit einer verstärkten Blutungsneigung.

1.3.3 Diagnostik

Diagnostisch stehen die Untersuchung der peripheren Blutparameter und die Knochenmarkpunktion mit Zytologie und Biopsie im Vordergrund. Weiterhin ist eine zytogenetische Untersuchung von Knochenmarkzellen erforderlich. Darüber hinaus werden für eine optimale supportive Therapie notwendige Untersuchungen wie laborchemische Untersuchungen, Infektionsserologie, Blutgruppe, Überwachungskulturen, Röntgen Thorax und Nasennebenhöhlen, Sonographie Abdomen, EKG, Echokardiographie und eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt.

Die für eine spätere Transplantation erforderlichen diagnostischen Verfahren wie eine HLA-Typisierung von Patient und Familie werden ebenfalls herangezogen.

1.3.4 Klassifikation

Eine seit 1982 von der FAB-Gruppe bestehende Einteilung der MDS in fünf verschiedene Gruppen anhand ihrer morphologischen Merkmale wurde 1995 von der WHO überarbeitet und unter Einbeziehung einer genaueren morphologischen Differenzierung und zytogenetischer Befunde neu klassifiziert. Berücksichtigt werden neben Blastenanteil, Dysplasiegrad, Linienzugehörigkeit, Differenzierung und der Karyotyp.

Einzelheiten siehe Tabelle 3 und 4.

Tabelle 3 : FAB-Klassifikation der MDS

Subtyp	Knochenmark		Peripheres Blut	
	% Blasten	% Ring sideroblasten	% Blasten	Monozyten
Refraktäre Anämie (RA)	< 5	<=15	} <=1	} <1/nl
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 5	>15		
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB)	5–20	} ±	<5	
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-T)	21-29		±	<5
Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)	<=20			<5
				> 1/nl

Table 4 : WHO-Klassifikation der MDS [10]

- *MDS mit Blastenanteil im KM < 5%*
 - Refraktäre Anämie (pure sideroblastic anemia)
 - ohne Ringsideroblasten (RA)
 - mit Ringsideroblasten (RARS)
 - Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
 - ohne Ringsideroblasten (RCMD)
 - mit Ringsideroblasten (RCMD-RS)
 - 5q- Syndrom

 - *RAEB (MDS mit Blastenanteil im KM > 5%, < 20%) unterteilt in*
 - Refraktäre Anämie mit Blastenexzess 1 (RAEB-1)
 - Blastenanteil > 5%, < 10%
 - Refraktäre Anämie mit Blastenexzess 2 (RAEB-2)
 - Blastenanteil > 10%, < 20%

 - *MDS, unklassifiziert*

 - *Myelodysplastische/myeloproliferative Syndrome:*
 - CMML, atypische CML, juvenile chronische myelo(mono)zytäre Leukämie
-

1.3.5 Therapie

Die supportive Therapie stellt in den Behandlungsschemata immer noch eine der tragenden Säulen dar, obwohl sie nicht in der Lage ist, den Verlauf der myelodysplastischen Syndrome zu verändern. Im Rahmen dieser werden Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate und frühe Gaben von Antibiotika eingesetzt.

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit ist neben der supportiven die symptomatische Therapie. Einer Anämie kann bei einem Teil der Patienten mit der Applikation von EPO entgegengewirkt werden, was sich bei einem EPO-Spiegel < 200 U/l nachweislich günstig auf

die Hämatopoese auswirkt [14]. Durch eine Kombinationsbehandlung mit Wachstumsfaktoren wie G-CSF kann eine zusätzliche Verbesserung erfolgen. Ebenso konnte in Studien gezeigt werden, dass durch eine Behandlung mit Ciclosporin (CSA) [15] oder Anti-Thrombozyten-Globulin (ATG) [15-18] bei manchen Formen des MDS bei einem Teil der Patienten eine Transfusionsunabhängigkeit erreicht werden kann.

Als immunmodulatorische Substanz wird seit kurzem Thalidomid [19] eingesetzt, dessen Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig erforscht ist, zum Teil aber in der Suppression des apoptosefördernden Zytokins TNF- α sowie in einer antiangiogenetischen Wirkung besteht [20].

Bei älteren Patienten, bei denen eine aggressive Chemotherapie kontraindiziert ist, bietet sich niedrigdosiertes Melphalan, mit remissionsinduzierender Wirkung ohne klinisch relevanter Verstärkung der Knochenmarkssuppression [21] an.

Als mögliche Therapiealternativen oder –zusätze wäre die Gabe der Pyrimidinanaloga Decitabin und 5-Aza-Cytidin, die zu einer Zytoreduktion und einer DNA-Hypomethylierung führen [22], zu nennen.

Nach heutigem Wissensstand ist jedoch die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit eines MDS eine allogene Stammzelltransplantation, die bei Hochrisiko- und älteren Patienten bis zum sechzigsten Lebensjahr durchgeführt werden kann [23].

Bei Hochrisiko- MDS- Patienten, die jünger als 40 Jahre sind und keinen HLA identischen Familienspender besitzen, sollte eine Transplantation mit einem passenden unverwandten Spender durchgeführt werden. Bei diesen Patienten kann auch, ähnlich der AML- Therapie, eine intensive Chemotherapie zum Einsatz kommen.

Mit einer Frühodesrate von etwa 20% sind die erreichten kompletten Remissionen jedoch meist von kurzer Dauer und die therapiebedingte Toxizität ist meist sehr hoch [24].

1.4 Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation handelt es sich um ein junges Therapiekonzept, welches vor etwa 30 Jahren eingeführt wurde. Ziel ist die Zerstörung der malignen Zellen und eine Wiederherstellung der Hämatopoese durch gesunde Stammzellen. Ursprünglich wurden die Stammzellen direkt durch Aspiration aus dem Knochenmark gewonnen. Neue Verfahren basieren auf der Gewinnung von peripheren Blutstammzellen. Diese werden durch Zytokingabe aus dem Knochenmark mobilisiert und ins periphere Blut ausgeschwemmt, wo sie mit Hilfe einer Leukaphärese gesammelt werden. Beiden Verfahren ist gemeinsam, dass durch Transfusion hämatopoetischer Stammzellen und ausgereifter Lymphozyten auch das Immunsystem des Spenders übertragen wird. Dies hat sowohl Vor- als auch Nachteile:

- Graft versus Leukämia Effekt (GVL-Effekt): Das transplantierte Spender-Immunsystem kann aufgrund von Antigendifferenzierungen hämatopoetische Zellen des Patienten, und damit auch Leukämiezellen identifizieren und zerstören.
- Graft versus Host disease (GvHD): Übertragene Spender T- Lymphozyten reagieren mit besonders immunogenen Strukturen wie z.B. Haut, Leber, Darm und können diese im Extremfall zerstören.

Ein weiteres therapeutisches Merkmal dieser Behandlung ist die Konditionierung. Im Rahmen dieser Therapie wird mit Chemotherapie mit oder ohne zusätzliche Ganzkörperbestrahlung das hämatopoetische System des Empfängers zerstört. Durch diesen Vorgang versucht man

- die Leukämiezellzahl zu minimieren und
- eine Immunsuppression zu erreichen, die ein Anwachsen des Spendertransplantats ermöglicht.

Nebenwirkungen der Konditionierungstherapie sind

- die Toxizität der Chemotherapie mit Übelkeit, Haarausfall, Veno-occlusive disease (VOD) der Leber, Diarrhoe, etc. sowie
- die Infektionsgefahr durch die Immunsuppression vor allem in der aplastischen Phase.

Nachdem deutlich wurde (Weiden et al, Kolb et al), dass neben der intensiven Chemotherapie die immunologischen Aspekte der allogenen Stammzelltransplantation für eine Heilung sehr wichtig sind, wurden nichtmyeloablative Konditionierungsregime entwickelt. Diese beruhen auf einer intensiven Immunsuppression, welche ein Anwachsen des Transplantates ohne eine Hochdosischemotherapie ermöglichen. Deshalb kann dieses Therapieverfahren auch bei älteren Patienten oder Patienten mit Begleiterkrankungen eingesetzt werden. Diese Therapieform beruht im Wesentlichen auf einer Nutzung des GvL- Effektes.

1.5 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation

Die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation zeigte bei den hier betrachteten Krankheiten AML und MDS im Laufe der Jahre mit zunehmender Differenzierung unterschiedlicher prognostisch wirksamer Risikogruppen eine Entwicklung. Die Risikogruppen werden primär von zytogenetischen bzw. molekulargenetischen Faktoren bestimmt.

Eine Indikation zu einer SCT bestand bei allen AML- und MDS- Patienten, die aufgrund klinischer Untersuchungen für eine Transplantation geeignet erschienen und einen HLA identischen Familienspender besaßen. Patienten mit einer AML M3 wurden nicht nach diesem Schema behandelt. Patienten mit den Diagnosen AML oder MDS, die eine ungünstige Prognose aufwiesen, aber aufgrund klinischer Untersuchungen für eine Transplantation geeignet waren, wurden mit Stammzellen von Fremdspendern transplantiert, wenn kein Familienspender vorhanden war.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der Arbeit war die Identifikation von prognostischen Faktoren für die Therapieergebnisse bei Patienten mit AML und MDS, die während eines Zeitraums von 15 Jahren (1989 – 2003) in der Klinik für Hämatologische Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich Heine Universität allogene transplantiert wurden.

Der Therapieerfolg wird anhand der Messgrößen Gesamtüberleben, Rezidivrate und therapieassoziierte Mortalität definiert. Untersuchte Einflussfaktoren sind dabei neben Patientencharakteristika auch spenderspezifische Daten und therapeutische Faktoren.

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

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Grundlage dieser Analyse sind die Daten aller Patienten, die in dem Zeitraum vom 31.10.1989 bis zum 02.12.2003 an der hämatologischen Universitätsklinik Düsseldorf mit dem Krankheitsbild einer AML oder eines MDS allogenen transplantiert wurden. Daten von Zweit- und Dritttransplantationen sind nicht mit in diese Arbeit eingebunden. Das Patientenkollektiv besteht aus 120 Patienten, von denen zum Zeitpunkt der Transplantation der Jüngste 17 und der Älteste 68 Jahre alt war.

Alle Patienten erhielten vor der Transplantation eine Konditionierungstherapie in Form einer Hochdosischemotherapie, einer dosisreduzierten Konditionierung oder einer Kombination aus myeloablativer Ganzkörperbestrahlung (TBI) und Hochdosischemotherapie.

Nach der Transplantation erfolgte eine GVHD - Prophylaxe durch eine immunsuppressive Behandlung mit entweder Cyclosporin A (CSA)/Mycophenolat-Mofetil (MMF) (32,5%), CSA/Methotrexat (MTX) (40%), CD34 Selektion + CSA + Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) (12,5%), Tacrolimus (FK 506) + MMF (9,2%) oder CSA Monotherapie (4,2%).

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

Detaillierte Patientendaten sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Table 5 : Patientencharakteristika

	gesamt AML + MDS 120 = n	MDS 32 = n	AML 88 = n
Alter	41 (17-68)	41 (19-62)	41 (17-68)
Geschlecht			
männlich	59	15	44
weiblich	61	17	44
Spendertyp			
allogen verwandt	80	18	62
allogen fremd	40	14	26
in CR	71	13	58
in CR1	51	8	43
in CR >1	20	5	15
nicht in CR	49	19	30
Karyotyp hohes Risiko*	31	14	17
normal	68	11	57
niedriges Risiko	3	0	3
nicht erfasst	18	7	11
vor 1997	37	13	24
nach 1997(inkl.1997)	83	19	64

Table 6 : Einteilung der Karyotypen

hohes Risiko	-5/5q-, -7/7q-, 17p-, 11q23-Anomalien, komplex aberranter Karyotyp
normal	normaler Karyotyp, andere Chromosomenaberrationen
niedriges Risiko	t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q12), inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)

3.2 Diagnosen

Tabelle 7 : Diagnosen / Krankheitscharakteristika

(n = 120)		
Diagnose:	n	(%)
AML	88	(73%)
M0	7	(6%)
M1	14	(12%)
M2	22	(18%)
M4	23	(19%)
M5 / 5a / 5b	6 / 2 / 6	(12%)
M6	5	(4%)
M7	1	(1%)
unbekannt	2	(2%)
MDS	24	(20%)
RA	3	(2%)
RAEB	9	(7%)
RAEB-1	1	(1%)
RAEB-2	1	(1%)
RAEB-T	10	(8%)
sAML (MDS)	8	(7%)
Remissionsstatus vor SCT:		
Komplette Remission (CR)	71	(59%)
CR1	51	(42%)
>CR1	20	(17%)
Teilremission (PR)	5	(4%)
Rezidiv	21	(18%)
1. Rezidiv	17	(14%)
> 1. Rezidiv	4	(3%)
Refraktär	12	(10%)
unbehandelt	11	(9%)

Die Einteilung des Patientenkollektives umfasst die drei großen Krankheitsbilder der primären AML (n = 88), der MDS (n =24) und der sekundären AML (n = 8). In der Gruppe der primären AML waren die Patienten mit einer AML Typ M4 mit 23 Patienten (19 % des Hauptkollektives) und die Patienten mit einer AML Typ M2 mit 22 Patienten (18% des

Hauptkollektives) am häufigsten vertreten. Bei der Unterteilung der Patienten mit einem MDS dominierten die Subgruppen mit den Diagnosen RAEB bei 9 Patienten (7% des Hauptkollektives) sowie RAEB-T bei 10 Patienten (8% des Hauptkollektives).

Bei der Betrachtung des Remissionsstatus vor der Stammzelltransplantation wurde eine Einteilung in eine komplette Remission (71 Patienten; 59%) mit den Unterteilungen in eine erste komplette Remission (51 Patienten; 42%) sowie weitere komplette Remissionen (2. CR, 3. CR (20 Patienten; 17%) vollzogen.

Des Weiteren befanden sich 5 Patienten (4%) in einer Teilremission, 21 Patienten (18%) im Rezidiv, bei 12 Patienten (10%) wurden der Krankheitszustand als refraktär eingestuft und 11 Patienten (9%) wurden unbehandelt transplantiert.

3.3 Therapieprotokolle

Von 120 Patienten unterzogen sich 81 Patienten (68%) einer ablativen und 39 Patienten (32%) einer dosisreduzierten (mini) Konditionierungstherapie.

Eine Ganzkörperbestrahlung erhielten 55 Patienten (46%), von denen 35 Patienten mit einer Bestrahlungsdosis von 12Gy und 20 Patienten mit einer Dosis von 2Gy bestrahlt wurden.

Zweiunddreißig Patienten wurden Zellen aus dem Knochenmark und 88 Patienten periphere Blutstammzellen transplantiert.

Nach der Transplantation erfolgte eine GVHD - Prophylaxe mit CSA/MMF (32,5%), CSA/MTX (40%), CD34 Selektion, CSA, ATG (12,5%), FK 506 + MMF (9,2%) oder CSA Monotherapie (4,2%).

3.4 Therapiecharakteristika

Tabelle 8 : Therapiecharakteristika 1

	gesamt	ablativ mit TBI a,b,e	ablativ ohne TBI ^{d,f}	dosisreduziert ^c
AML	88	25	48	15
MDS	32	11	10	11
Alter *	41 (17-68)	34 (17-59)	40 (22-63)	53 (36-68)
Geschlecht	59m / 61w	18m/18w	22m/36w	19m/7w
CD 34 ⁺ Zellen /kg	6,21 (0,85 – 20,3)	4,44 (1,4 – 9,1)	6,04 (2 – 20,3)	7,23 (0,85 – 12)
BM	32	28	3	1
PBSC	88	8	55	25

* Median (Spanne)

Tabelle 9 : Therapiecharakteristika 2

	gesamt	MDS	AML
ablativ ^{a,b,d,e,f}	94	21	73
dosisreduziert ^c	26	11	15
BM	32	12	20
PBSC	88	20	68
TBI	55	18	37
Anzahl der CD34 ⁺ Zellen /kg	6,21 (0,85 – 20,3)	5,64 (0,85 – 12)	6,37 (1,4 – 20,3)
Median (Spanne)			
GvHD-Prophylaxe	CSA/MMF (32,5%) CSA/MTX (40%) CD34 Selektion, CSA, ATG (12,5%) FK 506 + MMF (9,2%) CSA mono (4,2%)	CSA/MMF (28,1%) CSA/MTX (43,7%) CD34 Selektion, CSA, ATG (12,5%) FK 506 + MMF (12,5%) CSA mono (3,1%)	CSA/MMF (34,1%) CSA/MTX (38,6%) CD34 Selektion, CSA, ATG (12,5%) FK 506 + MMF (8%) CSA mono (4,5%)

Legende zu Tabelle 9 :

a

TBI-CY:

Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit jeweils 2x2 Gy am Tag -3, -2, -1, Gesamtdosis 12 Gy

Cyclophosphamid 60 mg/kg KG i.v. jeweils am Tag -5 und -4, Gesamtdosis 120 mg/kg KG

b

TBI-CY-VP16:

Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit jeweils 2x2 Gy am Tag -7, -6, -5, Gesamtdosis 12 Gy

Cyclophosphamid 100 mg/kg KG i.v. an Tag -3, Gesamtdosis 100 mg/kg KG

VP16 50mg/kg KG i.v. am Tag -2., Gesamtdosis 50 mg/kg KG

c

FLU-TBI:

Fludarabin 30mg/m².i.v. in 3 Einzeldosen jeweils am Tag -4, -3, -2, Gesamtdosis 90 mg/m²

Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gy am Tag 0

d

BU-CY:

Busulfan 4mg/kg KG p.o. in 4 Einzeldosen jeweils am Tag -7, -6, -5, -4, Gesamtdosis 16 mg/kg KG

Cyclophosphamid 60 mg/kg KG i.v. jeweils am Tag -3 und -2, Gesamtdosis 120 mg/kg KG

e

TBI-VP16:

Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit jeweils 2x2 Gy am Tag -6, -5, -4, Gesamtdosis 12 Gy

VP16 60mg/kg KG am Tag -3., Gesamtdosis 60 mg/kg KG

f

MTC:

Melphalan 140 mg/m² i.v. amTag -6, Gesamtdosis 140 mg/m²

Thiotepa 5mg/kg KG i.v. in 2 Einzeldosen jeweils am Tag -5, -4, Gesamtdosis 10 mg/kg KG

Cyclophosphamid 60 mg/kg KG i.v. jeweils am Tag -3 und -2, Gesamtdosis 120 mg/kg KG

3.5 Supportive Therapie

Die Patienten erhielten bestrahlte und der CMV-Serologie entsprechende Blutprodukte.

Die antibakterielle Prophylaxe bestand aus einer Kombination von Ciprofloxacin und Metronidazol per Os. Intravenöse Antibiotika wurden bei Fieber oder anderen Hinweisen auf

eine Infektion, zuerst als Breitbandantibiotikum, gegebenenfalls modifiziert nach Antibiogramm, appliziert.

Die antimykotische Prophylaxe bestand entweder aus der Gabe von Amphomonal, Fluconazol oder Itraconazol. CMV-positive Patienten oder Patienten mit einem CMV-IgG positiven Spender erhielten bis zu ihrer Entlassung täglich 3x500 mg/m² Aciclovir i.v..

Nach Entlassung wurde die antivirale Prophylaxe auf die oral applizierbaren Medikamente Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir oder Valganciclovir umgestellt. Wöchentlich wurde eine Untersuchung auf eine CMV- Reaktivierung durchgeführt. Dazu wurde in den ersten Jahren ein Immunfluoreszenztest auf das pp65 (early) Antigen und später eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt.

Bei positivem Ergebnis erhielten die Patienten Ganciclovir, Valganciclovir oder Foscarnet. Eine Pneumocystis carinii Prophylaxe wurde bei Entlassung eingeleitet. Diese beinhaltete die Gabe von Cotrimoxazol oral dreimal die Woche bis zum Erreichen einer T- Helfer Zellzahl von >200/μl.

3.6 Material

Als Datenquellen standen primär von den behandelnden Ärzten ausgefüllte Dokumentationsbögen mit Daten des Patienten, Daten des Spenders, Art der Transplantation, Beginn und Verlauf der Krankheit, durchgeführten Therapien, Laborparameter sowie, falls eingetreten, Todesdatum und Ursache zur Verfügung.

Bei Unvollständigkeit der Bögen konnten Einblicke in die Patientenakte erfolgen, die im Zentralarchiv der Medizinisch-Neurologisch-Radiologischen Klinik aufbewahrt werden.

Um Laborwerte oder aktuelle Arztbriefe abzufragen, konnte das hauseigene Intranet benutzt werden.

3.7 Statistik

Mit Hilfe der Computer unterstützten statistischen Analyse (SPSS) war es möglich, das Gesamtüberleben (Zeitraum von der Transplantation bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung / Todes), die Transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) (Zeitpunkt von der Transplantation bis zum Zeitpunkt des therapiebedingten Todes, ohne dass ein Rezidiv aufgetreten ist) und das krankheitsfreie Intervall (Zeitpunkt von der Transplantation bis zum Zeitpunkt des ersten Rezidives) nach Kaplan-Meier zu berechnen.

Der univariate Vergleich wurde mit Hilfe des Logrank Tests durchgeführt.

Dabei wurden folgende Parameter untersucht:

- männlich vs. weiblich
- ≤ 41 Jahre
- ≤ 60 Jahre
- Spender: fremd vs. verwandt
- transplantiert in CR1 vs. $>CR1$
- transplantiert in CR1 vs. nicht in CR
- transplantiert in $>CR1$ vs. nicht in CR
- CMV: positiver Patient mit negativem Spender vs. Rest
- Konditionierung: ablativ vs. dosisreduziert
- Geschlecht des Spenders: m vs. w
- Stammzellquelle: Knochenmark vs. PBSC
- Karyotyp: hochrisiko vs. normal und niedrigrisiko
- TBI vs. keine TBI
- Anzahl der transplantierten $CD34^+$ - Zellen: weniger als $6 \cdot 10^6$ vs. mehr als $6 \cdot 10^6$

- Transplantationszeitraum: vor 1997 vs. nach 1997
- Entwicklung einer chronischen GvHD ja vs. nein
- Entwicklung einer akuten GvHD ja vs. nein

Multivariate Analysen wurden mit Hilfe des Cox proportional hazard Modells durchgeführt, wobei als folgende Covariate solche berücksichtigt wurden, die in der univariaten Untersuchung signifikante oder grenzwertige Ergebnisse erzielt hatten:

- Konditionierungsregime: ablativ vs. dosisreduziert
- TBI vs. keine TBI
- Karyotyp: hochrisiko vs. normal und niedrigrisiko
- Remissionsstatus: in CR vs. nicht in CR transplantiert
- Transplantationszeitraum: vor 1997 vs. nach 1997

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Untergruppen einzeln deskriptiv, de-novo-AML

Bei der AML handelt es sich um eine aggressive Erkrankung, welche rasch zum Tode des Patienten führt, wenn nicht eine effektive Therapie durchgeführt wird. Deshalb ist der entscheidende Parameter zur Beurteilung eines Therapieverfahrens das Gesamtüberleben der behandelten Patientengruppe.

Diese wird zum einen von der Rate an Krankheitsrezidiven und zum anderen von der Rate an therapiebedingten Todesfällen bestimmt. Die Analyse bezog sich deshalb auf diese drei wesentlichen Parameter.

Im Ergebnisteil der Arbeit wird zunächst das Gesamtüberleben und die dafür relevanten Parameter dargestellt. Anschließend werden mögliche Einflussfaktoren der Rezidivrate untersucht und danach wird auf Faktoren eingegangen, die die therapieassoziierte Mortalität verändern.

4.1.1 Gesamtüberleben der AML- Patienten

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten (9 Tage – 12,9 Jahre) ergab sich ein Gesamtüberleben von 29% nach 6,25 Jahren für die Gruppe der mit einem verwandten oder fremden Spender transplantierten AML- Patienten (n=88). In einem Beobachtungszeitraum von 9 bis 4691 Tagen wurde eine mediane Überlebenszeit von 50% am 294. Tag nach HSCT erreicht.

Die geschätzte Einjahresüberlebensrate für alle AML Patienten betrug 48%.

Die voraussichtliche 2 – Jahresüberlebensrate betrug 40% respektive 35% nach drei Jahren und 30% nach fünf Jahren.

y= Anteil der Patienten (1,0=100%)

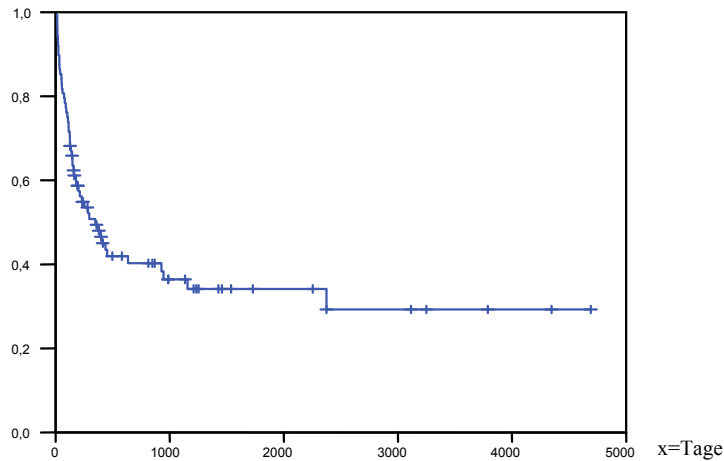


Abbildung 1 : Gesamtüberleben aller AML- Patienten n = 88

4.1.2 Rezidivrate der AML- Patienten

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten (9 Tage – 12,9 Jahre) für die Gesamtgruppe der mit einem verwandten oder fremden Spender transplantierten AML- Patienten ergibt sich eine Rezidivrate von 33% nach zwei Jahren. Nach Tag 410 wurde kein Rezidiv mehr verzeichnet.

y= Anteil der Patienten (1,0=100%)

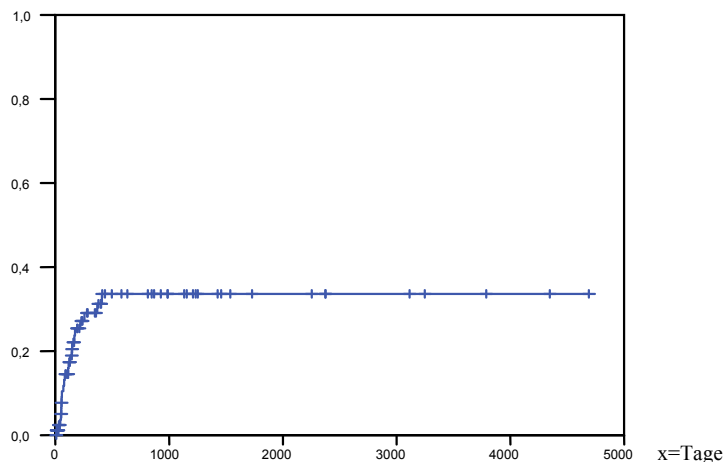


Abbildung 2 : Rezidivrate aller AML- Patienten n = 88

4.1.3 Therapieassoziierte Mortalität der AML- Patienten

Die geschätzte therapieassoziierte Mortalität der AML- Patienten, die mit den Stammzellen eines fremd oder verwandten Spenders transplantiert worden waren (n=88) betrug nach 5 Jahren 38%. Der letzte therapieassoziierte Tod wurde am 2374. Tag dokumentiert. Bis zum Beobachtungszeitpunkt waren 26 Patienten verstorben (30%).

Als Todesursache waren bei 13 (50%) der therapieassoziierten Todesfälle Infektionen bzw. eine Sepsis eruierbar. Von diesen 13 verstarben 7 Patienten an einer Pneumonie.

Bei 14 der an Therapiekomplicationen verstorbenen Patienten (54%) wurde im Beobachtungszeitraum eine akute GvHD festgestellt. Bei 7 Patienten wurde als direkte Todesursache eine GvHD ermittelt. Des Weiteren erlitten 4 Patienten eine zum Tode führende VOD.

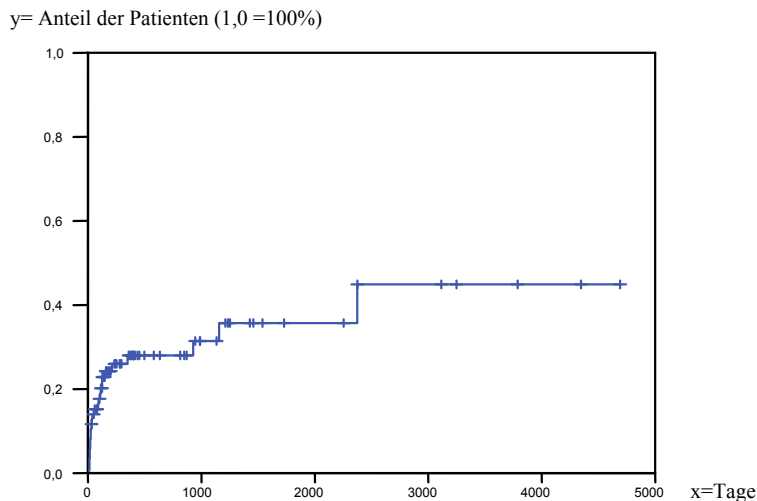


Abbildung 3 : TRM aller AML- Patienten n = 88

Tabelle 10 : Todesursache TRM (n=26)

Todesursache	Anzahl	Prozent
Infektionen		
Pneumonie	7	22% (27%)
Sepsis	9 (7) ^a	28% (27%)
Andere	1	3% (4%)
GvHD	7 (3) ^b	22% (12%)
VOD	4	12,5% (15%)
Andere	4	12,5% (15%)
Gesamt	32 (26)	

- a) Zwei der 9 Patienten entwickelten primär eine Pneumonie, die in eine Sepsis überging.
- b) Bei 3 der 7 Patienten, bei denen die GvHD direkte Todesursache war, führte die GvHD zu einem Multiorganversagen. Bei einem Patienten konnte nicht genau geklärt werden, ob primär eine GvHD oder eine Pneumonie die Todesursache war.

4.2 Ergebnisse der univariaten Analysen, de-novo AML

4.2.1 Gesamtüberleben der AML- Patienten, mögliche Einflussfaktoren

Bei der univariaten Analyse der möglichen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei AML- Patienten mit fremden und verwandten Spendern stellten sich der Remissionsstatus vor Transplantation, sowohl beim Vergleich CR1 vs. CR>1 und nicht CR, als auch beim Vergleich CR vs. nicht CR ($p < 0,0001$) und die chronische GvHD ($p = 0,0009$) als

signifikante, die Ganzkörperbestrahlung ($p= 0,0551$) als grenzwertig signifikante Einflussgrößen heraus.

Interessanterweise konnte sich in dieser Studie eine signifikante Bedeutung des Karyotypes nicht feststellen lassen.

Einzelheiten sind in Tabelle 11 und den Abbildungen 4-7 dargestellt:

Tabelle 11 : Gesamtüberleben AML Verwandt- + Fremdspender n =88 /

mögliche Einflussfaktoren

Gesamtüberleben AML Verwandt- + Fremdspender n =88		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,2050
Spender	fremd vs. verwand	0,5817
Alter	≤ 41	0,5760
Alter	≤ 60	0,1541
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,1925
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,0000
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,0000
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,3435
Geschlecht Spender	m vs. w	0,4439
Konditionierung	ablative vs. dosisreduziert	0,1022
Bestrahlung bei ablative Behandelten	TBI vs. keine TBI	0,0551
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,1507
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ -Zellen	weniger als 6×10^6 vs. mehr als 6×10^6	0,7437
Transplantationszeitraum	vor 1997 vs. nach 1997	0,1789
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,0009
akute GvHD	aGvHD nein vs. aGvHD ja	0,2560

Zwischen 1989 und 2003 wurden 26 Patienten mit AML mit Zellen eines Fremdspenders und 62 Patienten mit Zellen eines verwandten Spenders transplantiert.

4.2.1.1 Einfluss des Spenders auf das Gesamtüberleben

Im direkten Vergleich zwischen Patienten, die mit einem Familienspender oder mit einem Fremdspender transplantiert worden waren, zeigte sich als einzig signifikanter Unterschied der höhere Anteil von CR1 Patienten in der Familienspendergruppe. Da jedoch mehr Patienten in einer späteren Remission mit einem Fremdspender transplantiert worden waren, war der Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Transplantation keine Remission vorlag, vergleichbar. Alle anderen Merkmale waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Table 12 : Fremdspender vs. Familienspender bei AML-Patienten (n = 88) /

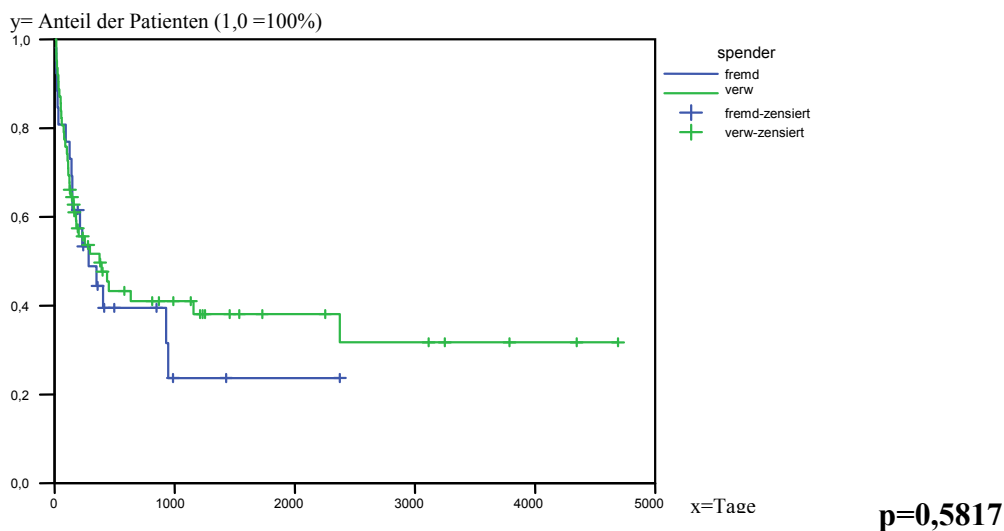
Patientencharakteristika

	Fremdspender (n = 26)	Familienspender (n = 62)	Signifikanz (p)
Alter	40 (22-62)	41 (17-68)	p>0,05
Geschlecht			
männlich	11 (42%)	33 (53%)	p=0,734
weiblich	15 (58%)	29 (47%)	p=0,488
Remissionsstand vor Tansplantation			
CR1	10 (38%)	33 (53%)	p=0,979
>CR1	7 (27%)	8 (13%)	p=0,529
nicht in CR	9 (35%)	21 (34%)	p=0,738
Karyotyp			
hochrisiko	5 (19%)	12 (19%)	p=0,839
normal	18 (69%)	39 (63%)	p=0,504
niedrigrisiko	1 (4%)	2 (3%)	p>0,05
nicht erfasst	2 (8%)	9 (15%)	p>0,05
Stammzellquelle			
Knochenmark	6 (23%)	14 (23%)	p=0,147
PBSC	20 (77%)	48 (77%)	p=0,959

Um herauszufinden ob es einen vom Spender abhängigen Transplantationsvorteil gibt, wurde das Patientenkollektiv im weiteren Verlauf in zwei Gruppen unterteilt. Der Vergleich des Gesamtüberlebens beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die geschätzte Überlebensrate betrug nach 5 Jahren bei Familientransplantationen 39% und bei Fremdspendertransplantationen 24% ($p=0,5817$).

Nach 3,3 Jahren traten in beiden Gruppen nur noch sehr wenige Todesfälle auf. So verstarben nach beiden Transplantationsarten 2 Patienten an einer chronischen GvHD, ein Patient an einer Pneumonie und ein Patient an einem Rezidiv.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in den folgenden Analysen Patienten nach Fremd- und Familienspendertransplantation zusammengefasst.



**Abbildung 4 : Einfluss des Spenders auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten /
Fremdspender vs. Familienspender**

In die Berechnung der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Spender wurden die Daten von 26 Patienten mit einem Fremdspender und die Daten von 62 Patienten mit einem Familienspender einbezogen (Abbildung 4).

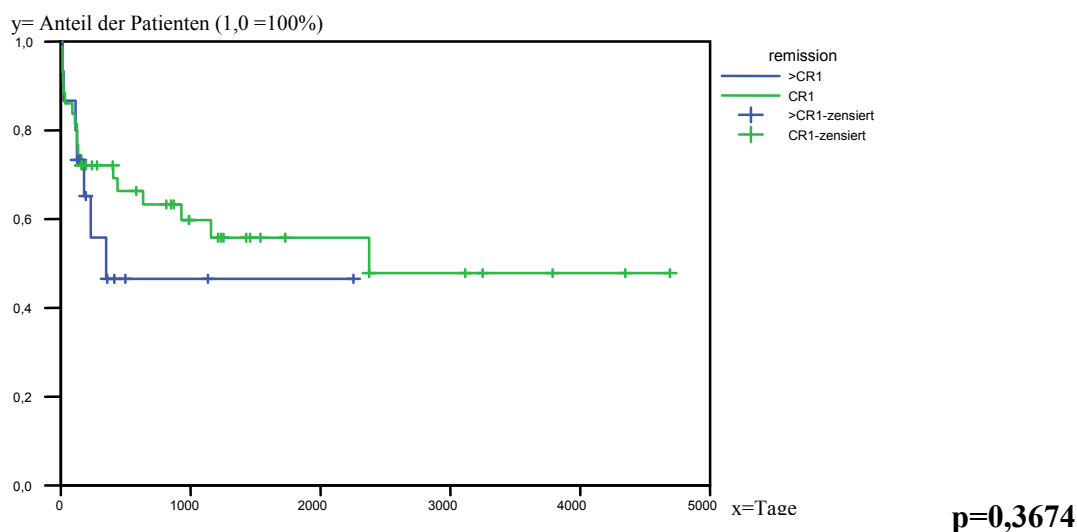
Im Vergleich dieser Gruppen konnte kein signifikantes Ergebnis ermittelt werden ($p=0,5817$).

4.2.1.2 Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben

Bezüglich der Bedeutung des Remissionsstatus stellen sich folgende Fragen:

1. Besteht ein Überlebensunterschied zwischen Patienten, die in erster Remission transplantiert werden und solchen, die in einer höheren Remission transplantiert werden?

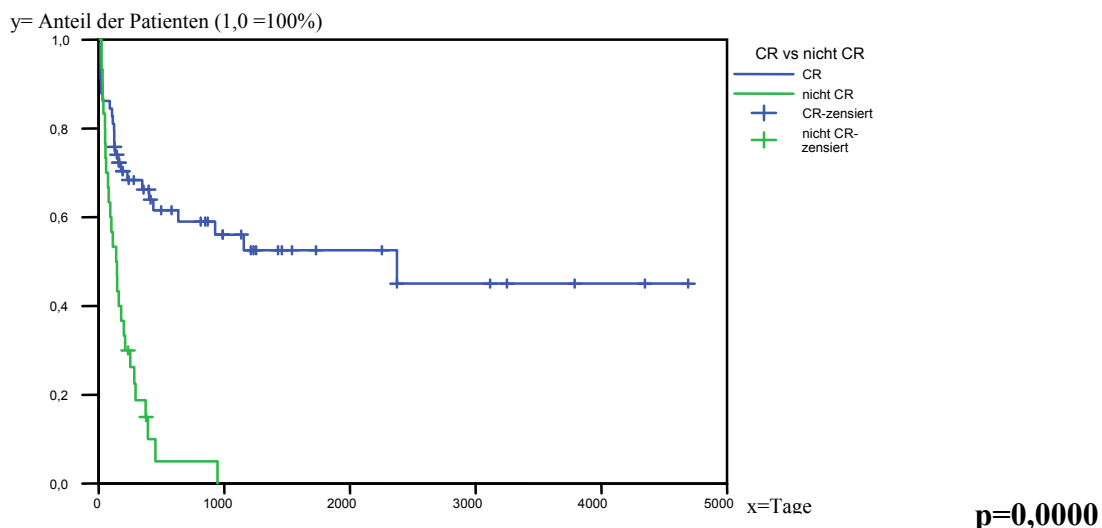
Um dieser Frage nachzugehen wurde das Kollektiv der Patienten, die in einer kompletten Remission transplantiert wurden (n=58), in zwei Gruppen unterteilt. Von diesen, in einer kompletten Remission transplantierten Patienten, befanden sich 43 in einer ersten kompletten Remission (CR1) und 15 in einer späteren kompletten Remission (>CR1). In der Gruppe der Patienten, die in einer ersten kompletten Remission transplantiert wurden (n= 43), konnten im Beobachtungszeitraum 18 Todesfälle dokumentiert (42%) werden. Die Gruppengröße der Patienten, die im Zustand >CR1 transplantiert wurden, betrug 15, darunter wurden 7 Todesfälle verzeichnet (47%). Insgesamt wurde in Bezug auf die Gesamtüberlebensrate kein signifikantes Ergebnis festgestellt ($p=0,3674$).



**Abbildung 5 : Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten/
Überlebensraten bei AML- Patienten in CR1 vs. >CR1**

- Besteht ein Unterschied zwischen Patienten, die in Remission transplantiert wurden und solchen, die zum Zeitpunkt der Transplantation durch die vorausgegangene Chemotherapie keine Remission erreicht haben?

Die Abbildung 6 zeigt die Überlebenskurven aller AML-Patienten mit einem verwandten oder fremden Spender (n= 88) ab Transplantation. Die obere Kurve bezieht sich auf Patienten, die in kompletter Remission transplantiert wurden, die untere auf Patienten, die nicht in kompletter Remission behandelt wurden. Von 88 transplantierten AML-Patienten wurden 30 Patienten nicht in einer kompletten Remission transplantiert. Zum Zeitpunkt der Beobachtung waren aus diesem Kollektiv alle Patienten bis auf zwei, die sich zu diesem Zeitpunkt an Tag 390 und 564 nach HSCT befanden, verstorben. Als längste Überlebenszeit eines Patienten aus dieser Gruppe konnten 964 Tage dokumentiert werden. Diese Analyse verdeutlicht das Ergebnis der univariaten Analyse, die den Remissionsstatus als das hauptsächlichste Differenzierungskriterium zwischen Patienten mit guter und schlechter Prognose aufzeigt.



**Abbildung 6 : Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten/
Remissionsstatus vor Transplantation; CR vs. nicht CR**

4.2.1.3 Einfluss der Ganzkörperbestrahlung auf das Gesamtüberleben

Als weiterer möglicher Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben wurde die TBI ermittelt. Aus dem AML- Patientenkollektiv wurden 25 Patienten ablativ mit TBI 12 Gy behandelt (28%) und 48 Patienten wurden ablativ ohne TBI behandelt (54%).

Bei der Analyse der Gruppe der ablativ behandelten Patienten zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben ein Trend, der auf einen möglichen Einfluss der Ganzkörperbestrahlung auf das Gesamtüberleben zu Gunsten der Patienten ohne TBI hinweist ($p=0,0551$).

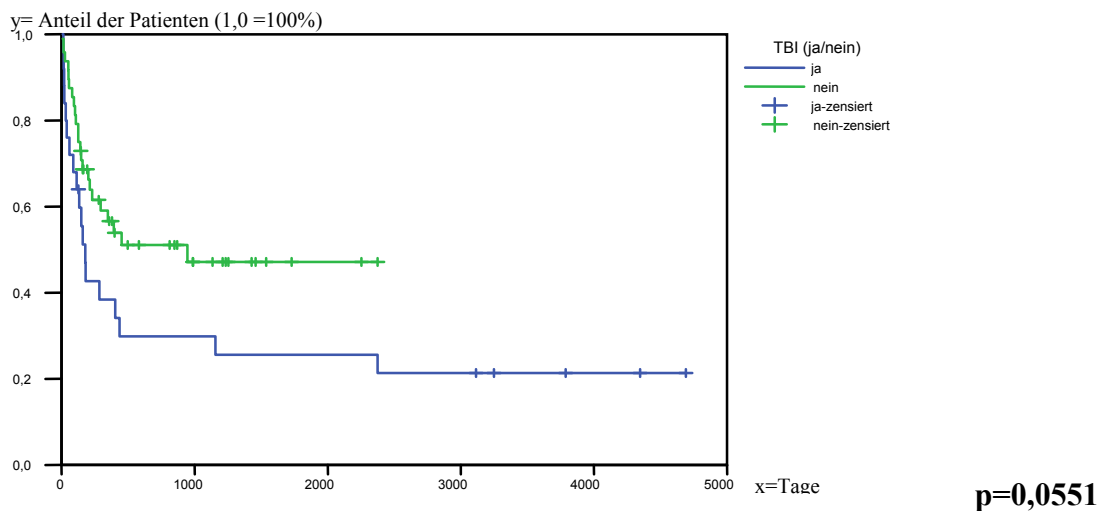


Abbildung 7: Einfluss der Bestrahlung auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten /

TBI vs. keine TBI (n= 88)

4.2.1.4 Einfluss der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben

Um den Einfluss der chronischen GvHD als Ausdruck einer Immunreaktion zwischen Spenderzellen und Empfängergerewebe zu ermitteln, wurde die Überlebenskurve der Patienten aufgezeichnet, die ab dem Transplantationszeitpunkt den Tag +100 überlebt haben (n=67).

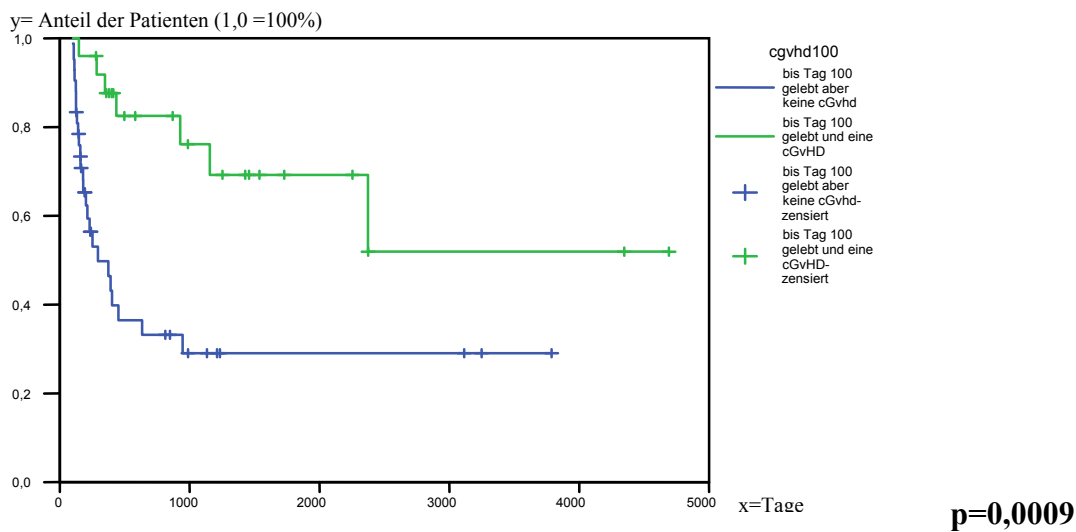


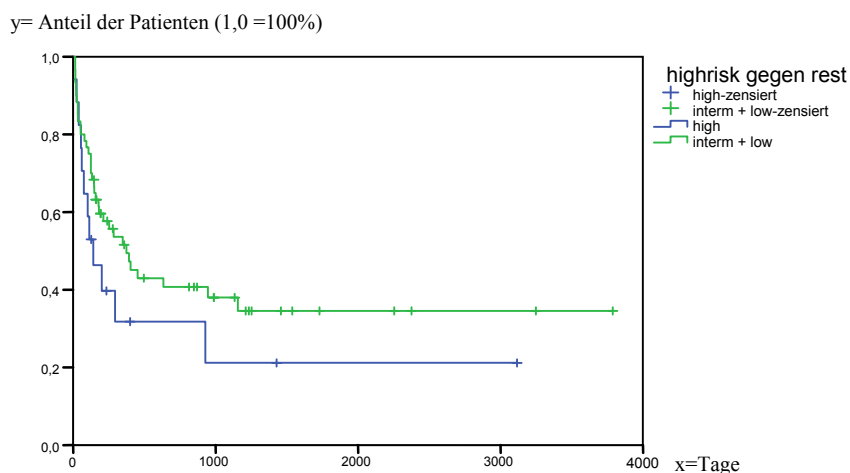
Abbildung 8 : Einfluss der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten / cGvHD nein vs. cGvHD ja

Die obere Kurve zeigt Patienten, die eine chronische GvHD entwickelten, die untere Kurve bezieht sich auf Patienten ohne diese Reaktion. Von 67 Patienten entwickelten 25 Patienten (37%) eine chronische GvHD.

Von diesen 25 Patienten verstarben 7 (28%). Von 42 Patienten, die keine cGvHD entwickelten, verstarben 25 (60%)

4.2.1.5 Einfluss des Karyotyp auf das Gesamtüberleben

In vielen Studien konnte der Karyotyp als ein sehr wichtiger Prognosefaktor für das Überleben der Patienten ermittelt werden. In unserer Untersuchung konnten wir dieses Ergebnis nicht darstellen.



$p=0,1925$

*Abbildung 9 : Einfluss des Karyotyp auf das Gesamtüberleben der AML-Patienten /
Hochrisiko vs. normales und niedriges Risiko*

Eine genauere Darstellung der Charakteristika der AML-Patienten mit einem Hochrisiko-Karyotyp gegenüber derer mit einem normalen oder Niedrigrisiko- Karyotyp ist in Tabelle 13 erfolgt:

Table 13 : Karyotyp AML Verwandt- + Fremdspender n=88/

Patientencharakteristika

	Hochrisiko		normales und niedriges Risiko	
n	17		60	
Alter median	42,7		41,7	
CR	6	(35%)	43	(71,7%)
nicht CR	11	(65%)	17	(28,3%)
Abl	12	(70,6%)	51	(85%)
nicht Abl	5	(29,4%)	9	(15%)

Von 88 AML-Patienten mit einem fremden oder verwandten Spender war bei 11 Patienten kein Karyotyp zu ermitteln.

Die Kaplan Meyer Kurve in Abbildung 9 zeigt ein schlechteres Überleben der Patienten mit ungünstigem Karyotyp. Der Unterschied zur Gruppe mit normalem oder Niedrigrisiko-Karyotyp ist jedoch am ehesten wegen der zu geringen Patientenzahl statistisch nicht signifikant. Ein weiterer Grund für den gering ausgeprägten Überlebensvorteil in der zytogenetischen „normal und niedrigrisiko“ Gruppe mag das Vorhandensein von prognostisch ungünstigen Mutationen wie z.B. der FLT3 ITD sein. Diese Veränderungen wurden in dieser Untersuchung zum damaligen Zeitpunkt nicht erfasst.

4.2.2 Rezidivrate der AML- Patienten, mögliche Einflussfaktoren

Vergleichbar zur Analyse der Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben wurde auch der Remissionsstatus vor Transplantation (sowohl CR1 vs. CR>1 und nicht CR als auch CR vs. nicht CR) und die Entwicklung einer chronischen GvHD in Bezug auf die Rezidivrate als wesentliche Einflussgrößen ermittelt. Bei diesen drei Faktoren wurden jeweils signifikante Werte ermittelt ($p < 0,0001$). Die anderen untersuchten Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate.

Einzelheiten sind in der Tabelle 10 sowie den Abbildungen 8-10 dargestellt:

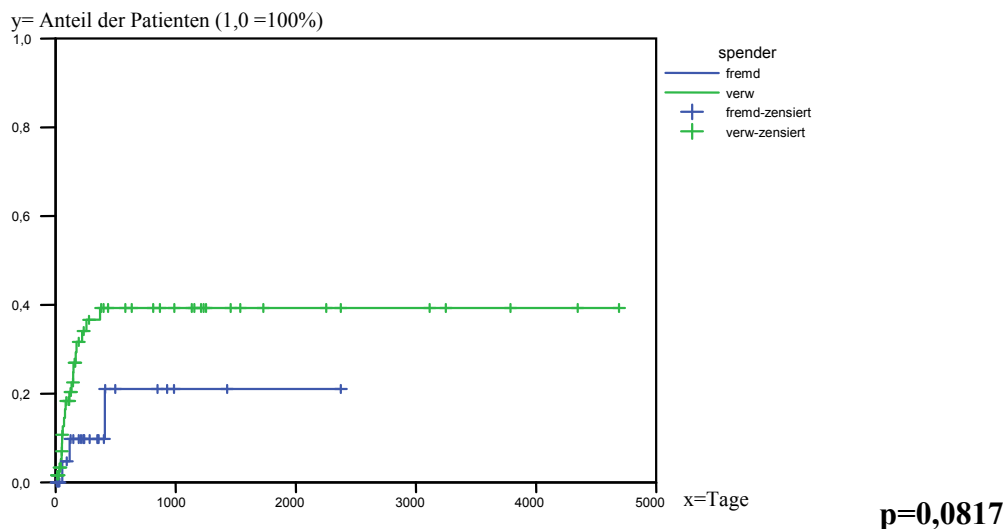
Tabelle 14 : Rezidivrate AML Verwandt- + Fremdspender n =88 /

mögliche Einflussfaktoren

Rezidivrate AML Verwandt- + Fremdspender n =88		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,0787
Spender	fremd vs. verwand	0,0817
Alter	< 41	0,8770
Alter	< 60	0,1908
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,1526
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,0000
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,0000
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,4423
Geschlecht Spender	m vs. w	0,7671
Konditionierung	ablative vs. dosisreduziert	0,1918
Bestrahlung bei ablative Behandelten	TBI vs. keine TBI	0,5710
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,3522
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als 6×10^6 vs. mehr als 6×10^6	0,6133
Transplantationszeitraum	vor 1997 vs. nach 1997	0,4780
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,0001
akute GvHD	aGvHD nein vs. aGvHD ja	0,1530

4.2.2.1 Einfluss des Spenders auf die Rezidivrate

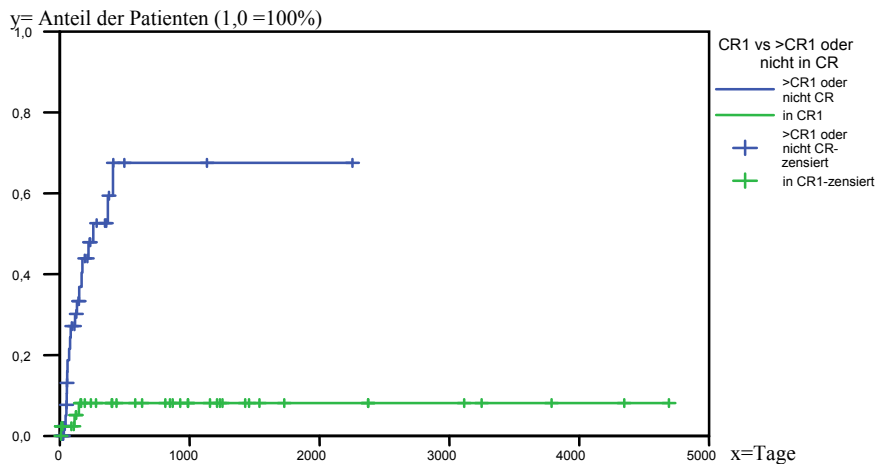
Um einen Einfluss der Spenderherkunft auf die Rezidivrate zu ermitteln, wurden Patienten mit einem Fremdspender (n=26) mit dem Patientenkollektiv mit verwandten Spendern (n=62) verglichen. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes traten in der Gruppe mit einem verwandten Spender 19 Rezidive auf (31%). In dem Patientenkollektiv mit einem Fremdspender wurden 3 Rezidive (12%) verzeichnet. Dieser Unterschied war auffällig, aber wohl aufgrund einer geringen Patientenzahl nicht signifikant ($p=0,0817$).



**Abbildung 10 : Einfluss des Spenders auf die Rezidivrate der AML-Patienten /
Fremdspender vs. Familienspender**

4.2.2.2 Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate

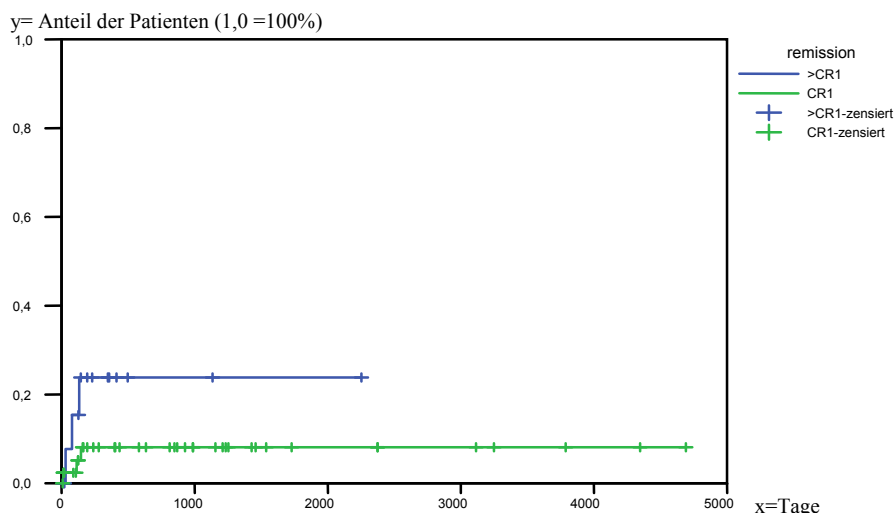
Die Abbildung 11 verdeutlicht den Einfluss des Remissionsstatus vor der Transplantation in Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit. Von 43 Patienten, die in erster kompletter Remission transplantiert wurden, entwickelten 3 ein Rezidiv (7%). Im Gegensatz dazu wurde bei 19 Patienten, die sich in einer weiteren kompletten Remission ($>CR1$) oder nicht in einer kompletten Remission befanden (n=45), ein Rezidiv dokumentiert (42%).



$p=0,0000$

**Abbildung 11 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate der AML-Patienten /
Remissionsstatus vor Transplantation; CR1 vs. CR>1 und nicht CR**

Sowohl in der Gruppe, die in CR1 behandelt wurde, als auch in der Gruppe >CR1 wurden drei Rezidive dokumentiert. Trotz der Unterschiede in Bezug auf die Größe der Gruppen und den daraus resultierenden unterschiedlichen Graphen, konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p=0,1373$) werden.



$p=0,1373$

**Abbildung 12 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate der AML-Patienten /
Rezidivrate bei AML- Patienten in CR1 vs. >CR1**

Da sich zwischen der Rezidivrate der CR1 Patienten und der Patienten, die in einer höheren CR transplantiert worden waren, kein Unterschied ergab, wurden diese beiden Gruppen zusammengefasst und der Gruppe gegenübergestellt, die zum Zeitpunkt der Transplantation nicht in einer CR waren. Hier zeigte sich ein großer Unterschied.

Von 58 Patienten, die in kompletter Remission transplantiert wurden, entwickelten 6 (10%) ein Rezidiv. Das letzte Rezidiv dieser Gruppe wurde an Tag +146 nach HSCT dokumentiert.

Von den 30 Patienten, die nicht in kompletter Remission transplantiert wurden, entwickelten 16 (53%) ein Rezidiv.

Das letzte Rezidiv wurde in dieser Gruppe an Tag 410 nach erfolgter HSCT diagnostiziert.

Die übrigen 14 Patienten hatten zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung diese Dauer nicht überschritten.

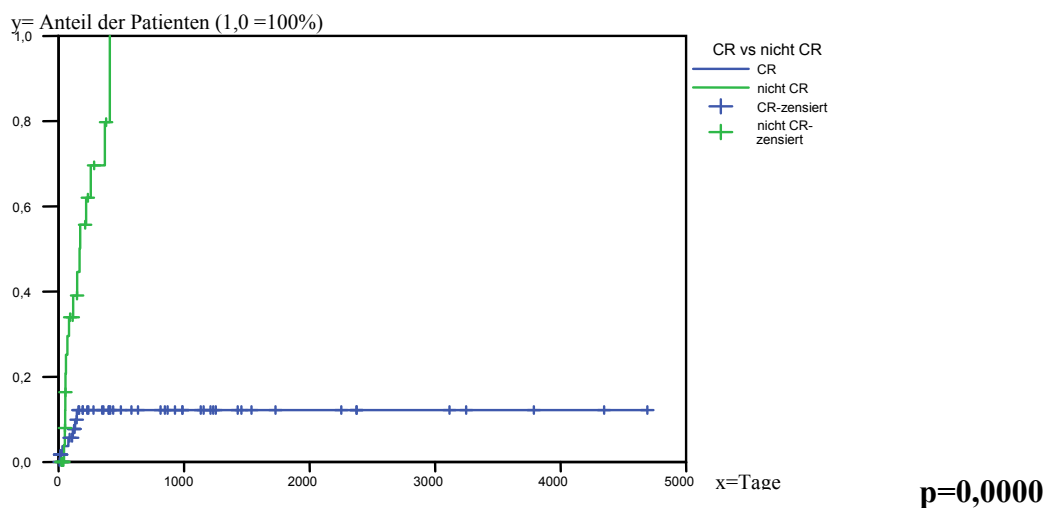


Abbildung 13 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate der AML-Patienten /

Remissionsstatus vor Transplantation; CR vs. nicht CR

4.2.2.3 Einfluss der chronischen GvHD auf die Rezidivrate

In den Vergleich der Patientenkollektive bezüglich der Entwicklung einer chronischen GvHD wurden nur die Patienten mit einbezogen, die eine längere Nachbeobachtung als 100 Tage nach HSCT aufwiesen (n=67), da per Definition eine chronische GvHD erst nach dem Tag 100 nach erfolgter Transplantation auftritt.

Der obere Graph beschreibt die Gruppe von Patienten, die keine chronische GvHD entwickelten (n= 42). Von diesen 42 Patienten entwickelten 17 ein Rezidiv. Der untere Graph zeigt die Gruppe der Patienten mit einer chronischen GvHD (n= 25), von denen keiner einen Rückfall erlitt.

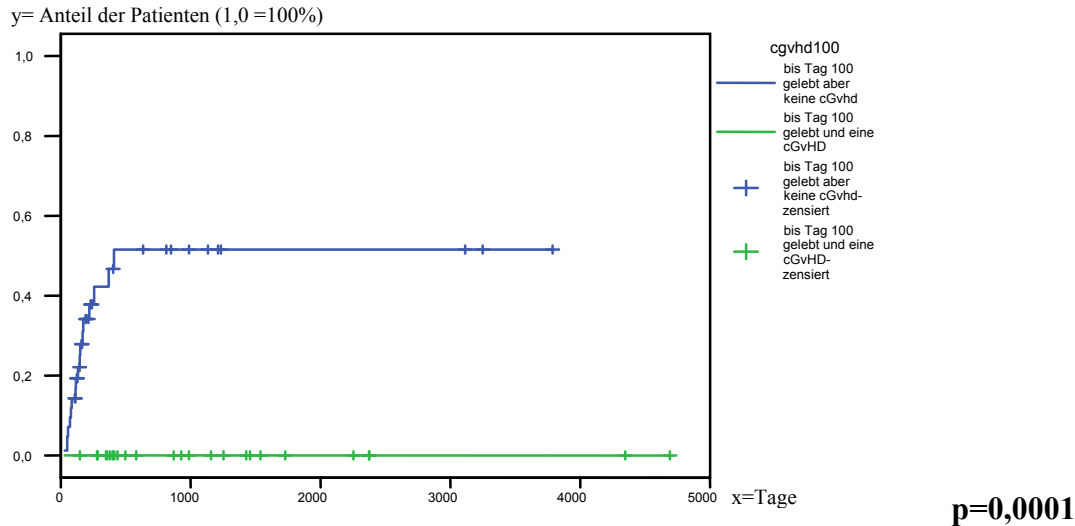


Abbildung 14: Einfluss der chronischen GvHD auf die Rezidivrate der AML-Patienten /

cGvHD nein vs. cGvHD ja

4.2.3 Therapieassoziierte Mortalität

In dieser Analyse ließ sich unter den untersuchten Parametern kein signifikanter Einflussfaktor im Hinblick auf eine therapieassoziierte Mortalität nachweisen.

Table 15 : Therapieassoziierte Mortalität AML Verwandt- + Fremdspender n =88 / mögliche Einflussfaktoren

Therapieassoziierte Mortalität AML Verwandt- + Fremdspender n =88		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,6733
Spender	fremd vs. verwand	0,0844
Alter	< 41	0,3335
Alter	< 60	0,8236
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,7474
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,3026
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,1394
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,5764
Geschlecht Spender	m vs. w	0,3403
Konditionierung	ablative vs. dosisreduziert	0,4207
Bestrahlung bei ablative Behandelten	TBI vs. keine TBI	0,0821
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,5319
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als 6+10 ⁶ vs. mehr als 6+10 ⁶	0,6277
Transplantationszeitraum	vor 1997 vs. nach1997	0,1479
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,8348
akute GvHD	aGvHD nein vs. aGvHD ja	0,4860

4.2.3.1 Einfluss des Spenders auf die therapieassoziierte Mortalität

In die Analyse eines möglichen Einflusses der Spenderherkunft auf die therapieassoziierte Mortalität konnten 86 Patienten einbezogen werden. Von zwei Patienten war die Todesursache nicht dokumentiert.

Von 61 Patienten mit einem verwandten Spender verstarben 15 therapiebedingt (25%). In der Patientengruppe mit einem fremden Spender (n=25) wurden 11 therapieassoziierte Todesfälle (44%) verzeichnet. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,0844$).

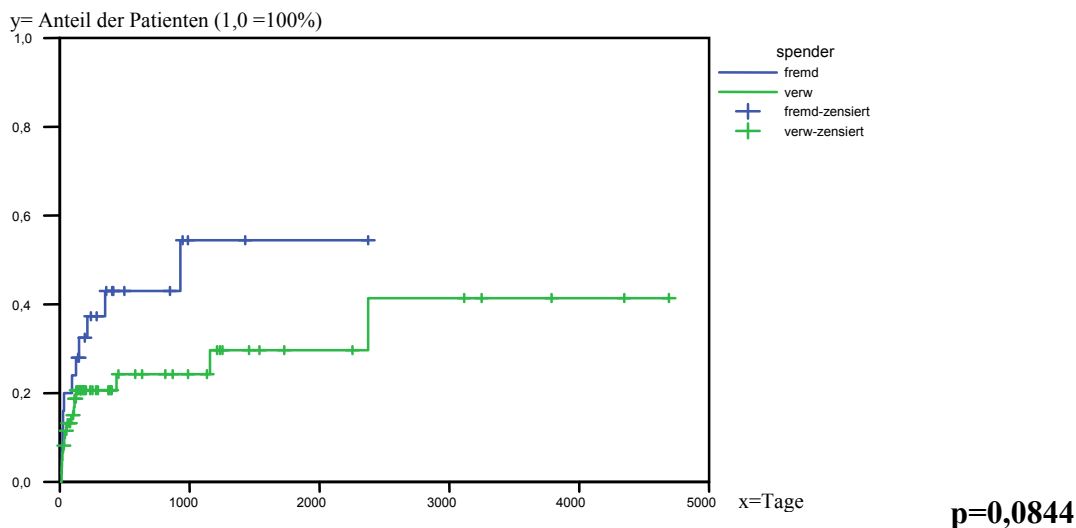


Abbildung 15 : Einfluss des Spenders auf die therapieassoziierte Mortalität der AML-Patienten / Fremdspender vs. Familienspender

4.2.3.2 Einfluss des Remissionsstatus auf die therapieassoziierte Mortalität

In einem Beobachtungszeitraum von der Transplantation bis zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt wurden in der Patientengruppe, die in erster kompletter Remission transplantiert wurde (n=43), 13 therapieassoziierte Todesfälle ermittelt. In der

Alternativgruppe (n=14) wurden 3 therapieassoziierte Todesfälle verzeichnet. Bei einem Patienten konnten keine Daten hinsichtlich der Todesursache ermittelt werden.

Das im Log Rank Test ermittelte p beträgt 0,9203 und weist so keine statistische Signifikanz auf.

Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass einzig die höhere Rezidivrate für das signifikant schlechtere Überleben der Patienten verantwortlich ist, die zum Zeitpunkt der Transplantation nicht in einer CR waren.

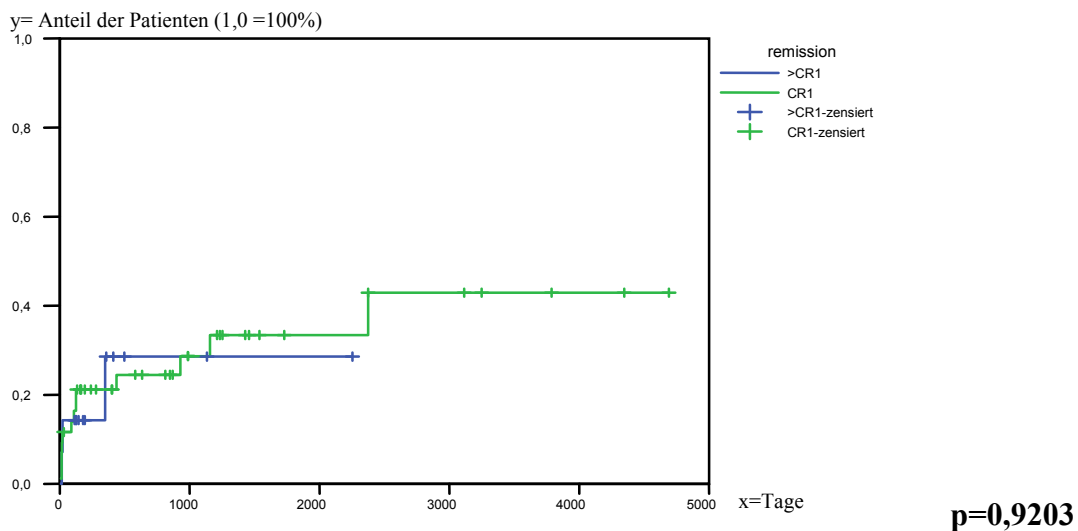


Abbildung 16 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Therapieassoziierte Mortalität der AML-Patienten / CR1 vs. >CR1

4.3 Ergebnisse der Multivariatanalyse, de-novo AML

Da einige der zuvor verglichenen Faktoren voneinander abhängig waren, wie z.B. Zeitraum der Transplantation und die TBI, wurde eine Multivariatanalyse durchgeführt. In diese wurden die Faktoren einbezogen, die sich bei einer univariaten Berechnung als signifikant oder grenzwertig signifikant herausgestellt hatten. Im Rahmen der multivariaten Analyse stellte sich der Remissionsstatus vor Transplantation als wichtigster beeinflussender Faktor für das Gesamtüberleben und die Rezidivrate heraus. Andere Faktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant dargestellt hatten, konnten nicht bestätigt werden. Da sich bei der univariaten Analyse kein Einflussfaktor für die therapieassoziierte Mortalität herausgestellt hat, erschien es als nicht sinnvoll für diese eine Multivariatanalyse durchzuführen.

Tabelle 16 : Multivariatanalyse / Gesamtüberleben AML Verwandt- + Fremdspender

n=88 / mögliche Einflussfaktoren

Gesamtüberleben AML Verwandt- + Fremdspender n =88		
Variable		p
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,000
Bestrahlung	TBI vs. keine TBI	0,136
Transplantationszeitpunkt	vor 1997 vs. nach 1997	0,539
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,670
Konditionierung	ablativ vs. dosisreduziert	0,876

Tabelle 17 : Multivariatanalyse / Rezidivrate AML Verwandt- + Fremdspender n=88 /

mögliche Einflussfaktoren

Rezidivrate AML Verwandt- + Fremdspender n =88		
Variable		p
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,000
Bestrahlung	TBI vs. keine TBI	0,420
Transplantationszeitpunkt	vor 1997 vs. nach 1997	0,449
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,525
Konditionierung	ablativ vs. dosisreduziert	0,696

4.4 Ergebnisse der Untergruppe verwandte Spender deskriptiv, de-novo-AML

4.4.1 Gesamtüberleben der AML-Patienten mit verwandtem Spender,

mögliche Einflussfaktoren

Bei einer Aufteilung der vorher zusammen analysierten Patienten mit fremden und verwandten Spendern, wurden auch in den Einzelgruppen die univariaten Parameter untersucht. Das Gesamtüberleben wird, vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv der AML- Patienten, durch den Remissionsstatus vor der Transplantation beeinflusst ($p < 0,0001$). Sowohl die Konditionierungstherapie als auch die Entwicklung einer chronischen GvHD scheinen das Gesamtüberleben der Patienten mit einem verwandten Spender zu beeinflussen. Aus der Gruppe der 51 Patienten, die eine ablative Therapie erhielten, verstarben 27 Patienten (53%), wohingegen von den 11 Patienten mit einer dosisreduzierten Therapie 9 Patienten (82%) verstarben. In Bezug auf den Einfluss der cGvHD wurde festgestellt, dass von den 15 Patienten, die eine cGvHD entwickelten, 3 verstarben (20%), wohingegen aus der Gruppe, die keine cGvHD entwickelten ($n = 32$), 18 verstarben (56%).

Tabelle 18 : Gesamtüberleben AML Verwandtspender $n = 62$ / mögliche Einflussfaktoren

Gesamtüberleben AML Verwandtspender $n = 62$		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,1920
Alter	< 41	0,7878
Alter	< 60	0,3392
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,3131
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,0013
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,0000
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,1766
Geschlecht Spender	m vs. w	0,6399
Konditionierung	ablative vs. dosisreduziert	0,0226
Bestrahlung bei ablative Behandelten	TBI vs. keine TBI	0,1335
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,5477
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als $6 \cdot 10^6$ vs. mehr als $6 \cdot 10^6$	0,3367
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,0040
akute GvHD	aGvHD nein vs. aGvHD ja	0,2240

4.4.2 Rezidivrate der AML-Patienten mit verwandtem Spender,

mögliche Einflussfaktoren

Ebenso wie bei der Untersuchung der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben wurde als signifikante Größe für die Rezidivrate der Remissionsstatus vor Transplantation und die Entwicklung einer chronischen GvHD nachgewiesen. Von 41 in kompletter Remission transplantierten Patienten entwickelten bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt 6 Patienten (15%) ein Rezidiv, wohingegen von 21 Patienten, die nicht in einer kompletten Remission transplantiert worden waren, bis zum Beobachtungszeitpunkt 13 Patienten (62%) einen Rückfall erlitten. Für den Zusammenhang zwischen einer chronischen GvHD und der Rezidivrate wurden die Daten von den Patienten herangezogen, deren Nachbeobachtungszeit sich über den Tag 100 nach erfolgter Transplantation erstreckte (n=47). Kein Patient, der eine chronische GvHD entwickelte (n=15), erlitt ein Rezidiv, wohingegen aus der Gruppe ohne chronische GvHD (n=32) 14 Patienten ein Rezidiv entwickelten (44%).

Tabelle 19 : Rezidivrate AML Verwandtspender n =62 / mögliche Einflussfaktoren

Rezidivrate AML Verwandtspender n =62		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,1352
Alter	< 41	0,4849
Alter	< 60	0,3852
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,2994
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,0000
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,0000
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,8931
Geschlecht Spender	m vs. w	0,6240
Konditionierung	ablative vs. dosisreduziert	0,0570
Bestrahlung bei ablative Behandelten	TBI vs. keine TBI	0,4602
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,2919
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als 6+10 ⁶ vs. mehr als 6+10 ⁶	0,2665
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,0010
akute GvHD	aGvHD nein vs. aGvHD ja	0,1670

4.4.3 Therapieassoziierte Mortalität der AML-Patienten mit verwandtem

Spender, mögliche Einflussfaktoren

Vergleichbar zum Gesamtkollektiv konnte in der Untergruppe der Patienten mit einem verwandten Spender kein signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich der therapieassoziierten Mortalität ermittelt werden.

Table 20 : TRM AML Verwandtspender n =62 / mögliche Einflussfaktoren

Therapieassoziierte Mortalität AML Verwandtspender n=62		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,9115
Alter	< 41	0,9808
Alter	< 60	0,8050
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,7463
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,7713
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,3935
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,1448
Geschlecht Spender	m vs. w	0,4930
Konditionierung	ablativ vs. dosisreduziert	0,3918
Bestrahlung bei ablativ Behandelten	TBI vs. keine TBI	0,0831
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,6340
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als 6+10 ⁶ vs. mehr als 6+10 ⁶	0,9353
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,8030
akute GvHD	aGvHD nein vs. aGvHD ja	0,5220

4.5 Ergebnisse der Untergruppe fremde Spender deskriptiv, de-novo-AML

4.5.1 Gesamtüberleben der AML-Patienten mit fremdem Spender,

mögliche Einflussfaktoren

Neben dem Remissionsstatus vor Transplantation konnte in dieser Patientengruppe die Stammzellquelle als Einflussvariable auf das Gesamtüberleben der transplantierten Patienten mit Fremdspendern identifiziert werden. Von 6 Patienten, die Knochenmark erhielten, verstarben 5 (83%) im Gegensatz zu 12 von 20 Patienten (60%), bei denen periphere Blutstammzellen transplantiert worden waren.

Tabelle 21 : Gesamtüberleben AML Fremdspender n =26 / mögliche Einflussfaktoren

Gesamtüberleben AML Fremdspender n =26		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,7746
Alter	≤ 41	0,1526
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,5639
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,0287
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,0104
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,9186
Geschlecht Spender	m vs. w	0,3069
Konditionierung	ablativ vs. dosisreduziert	0,6103
Bestrahlung	TBI vs. keine TBI	0,5181
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,0445
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als 6+10 ⁶ vs. mehr als 6+10 ⁶	0,2306
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,0455
akute GvHD	aGvHD nein vs. aGvHD ja	0,6310

4.5.2 Rezidivrate der AML-Patienten mit fremdem Spender, mögliche Einflussfaktoren

Ebenso wie bei der Untersuchung der Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben wurden als signifikante Größen für die Rezidivrate der Remissionsstatus vor Transplantation und die Entwicklung einer chronischen GvHD nachgewiesen. Von 17 in kompletter Remission transplantierten Patienten entwickelte bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt kein Patient ein Rezidiv, wohingegen von 9 Patienten, die nicht in einer kompletten Remission transplantiert worden waren, zum Beobachtungszeitpunkt 3 Patienten (33%) einen Rückfall erlitten.

Tabelle 22 : Rezidivrate AML Fremdspender n =26 / mögliche Einflussfaktoren

Rezidivrate AML Fremdspender n =26		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,4884
Alter	< 41	0,0732
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,5087
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,0736
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,0017
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,3396
Geschlecht Spender	m vs. w	0,9994
Konditionierung	ablative vs. dosisreduziert	0,4079
Bestrahlung	TBI vs. keine TBI	0,3684
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,5518
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als 6+10 ⁶ vs. mehr als 6+10 ⁶	0,6985
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,0321
akute GvHD	aGvHD nein vs. aGvHD ja	0,9310

4.5.3 Therapieassoziierte Mortalität der AML-Patienten mit fremdem

Spender, mögliche Einflussfaktoren

Vergleichbar zum Gesamtkollektiv konnte in der Untergruppe der Patienten mit einem fremden Spender kein signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich der therapieassoziierten Mortalität ermittelt werden.

Tabelle 23 : TRM AML Fremdspender n =26 / mögliche Einflussfaktoren

Therapieassoziierte Mortalität AML Fremdspender n =26		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,7201
Alter	≤ 41	0,1427
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,4923
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,1589
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,2647
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,7481
Geschlecht Spender	m vs. w	0,3633
Konditionierung	ablative vs. dosisreduziert	0,9472
Bestrahlung	TBI vs. keine TBI	0,8462
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,0563
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als 6×10^6 vs. mehr als 6×10^6	0,1902
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,7562
akute GvHD	aGvHD nein vs. aGvHD ja	0,4190

4.6 Ergebnisse der Untergruppen einzeln deskriptiv, MDS und sekundäre AML

4.6.1 Gesamtüberleben der Patienten mit MDS oder sekundären AML

Für die Gruppe der mit einem verwandten oder fremden Spender transplantierten MDS-Patienten ergibt sich ein Gesamtüberleben von 38% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten (4 Tage – 13,4 Jahre).

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 1067 Tage (4 – 4908 Tage). Das mediane Überleben betrug 724 Tage.

Die geschätzte Einjahresüberlebensrate für diese Gruppe betrug 58%.

Die 2 – Jahresüberlebensrate für diese Gruppe betrug 48%, respektive 44% nach drei Jahren und 38% nach fünf Jahren.

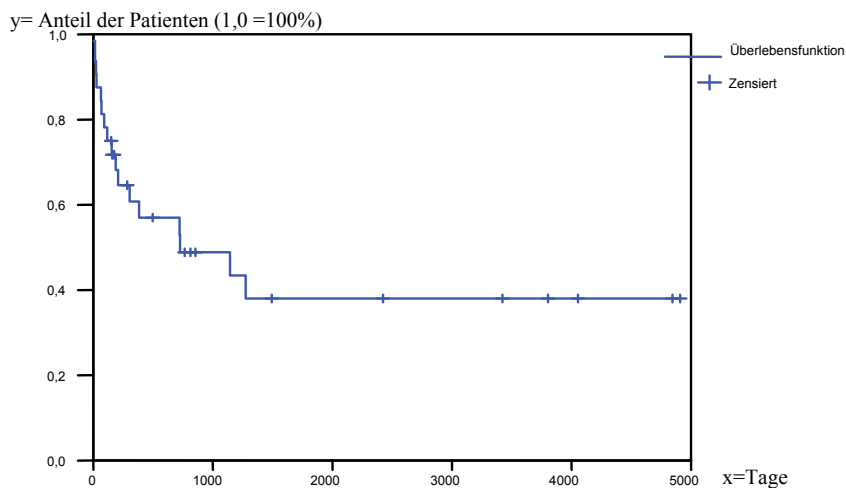


Abbildung 17 : Gesamtüberleben aller MDS- Patienten n=32

4.6.2 Rezidivrate der Patienten mit MDS oder sekundären AML

Für die Gruppe der mit einem verwandten oder fremden Spender transplantierten MDS-Patienten ergibt sich eine Rezidivrate von 30% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten (4 Tage – 13,4 Jahre). Nach 722 Tagen wurde kein Rezidiv mehr verzeichnet.

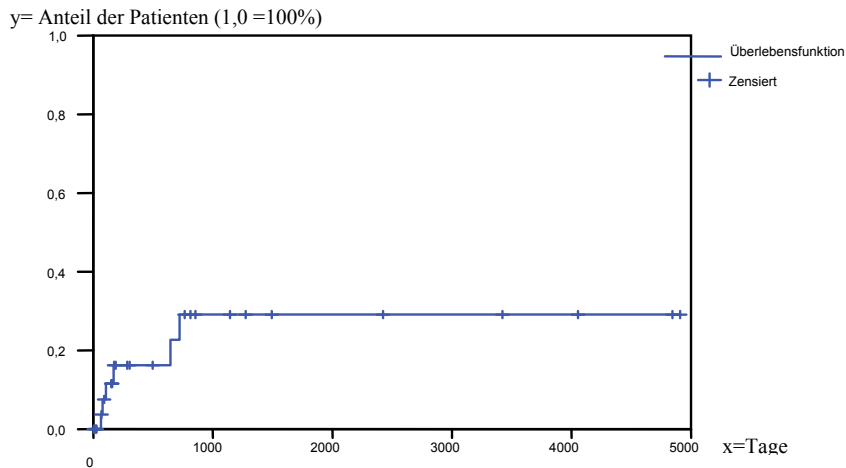


Abbildung 18 : Rezidivrate aller MDS-Patienten n=32

4.6.3 Therapieassoziierte Mortalität der Patienten mit MDS oder sekundären AML

Die bei MDS- Patienten geschätzte therapieassoziierte Mortalität nach 3,5 Jahren beträgt 40%. Der letzte therapieassoziierte Tod wurde am 1143. Tag dokumentiert.

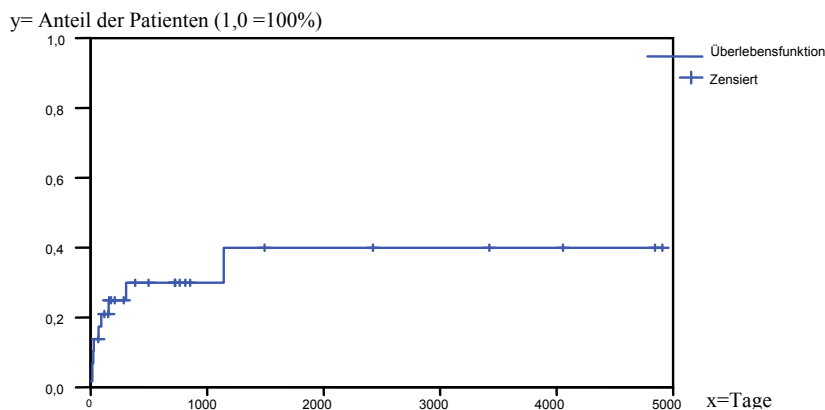


Abbildung 19 : Therapieassoziierte Mortalität aller MDS-Patienten n=32

4.7 Ergebnisse der univariaten Analysen, MDS und sekundäre AML

4.7.1 Gesamtüberleben der Patienten mit MDS oder sekundären AML, mögliche Einflussfaktoren

Bei der univariaten Analyse der möglichen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei MDS - Patienten mit fremden und verwandten Spendern stellte sich nur die chronische GvHD ($p= 0,0442$) als signifikante Einflussgröße heraus.

Einzelheiten sind der Tabelle 24 und der Abbildung 14 zu entnehmen:

Tabelle 24 : Gesamtüberleben MDS n = 32

Gesamtüberleben MDS n = 32		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,9073
Spender	verwandt vs. fremd	0,0670
Alter	< 41	0,5266
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,8867
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,0641
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,1816
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,7334
Geschlecht Spender	m vs. w	0,6207
Konditionierung	ablativ vs. dosisreduziert	0,8051
Bestrahlung	TBI vs. keine TBI	0,5709
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,9844
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als $6+10^6$ vs. mehr als $6+10^6$	0,9041
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,0442

4.7.1.1 Einfluss der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben

Bei der Berechnung einer möglichen Auswirkung der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben wurden nur die Daten der Patienten berücksichtigt, die Tag 100 überlebten (n=21).

Die Abbildung 17 zeigt die Überlebenskurven von 21 MDS– Patienten. Fünf Patienten konnten aufgrund fehlender Daten in diese Analyse nicht mit einbezogen werden und 6 weitere verstarben vor dem Tag 100 nach erfolgter Transplantation.

Die obere Kurve zeigt die Patienten (n= 8), die eine chronische GvHD entwickelten. Aus diesem Kollektiv verstarben 3 Patienten (38%). Von den 13 Patienten, die keine cGvHD entwickelten, verstarben 7 (54%).

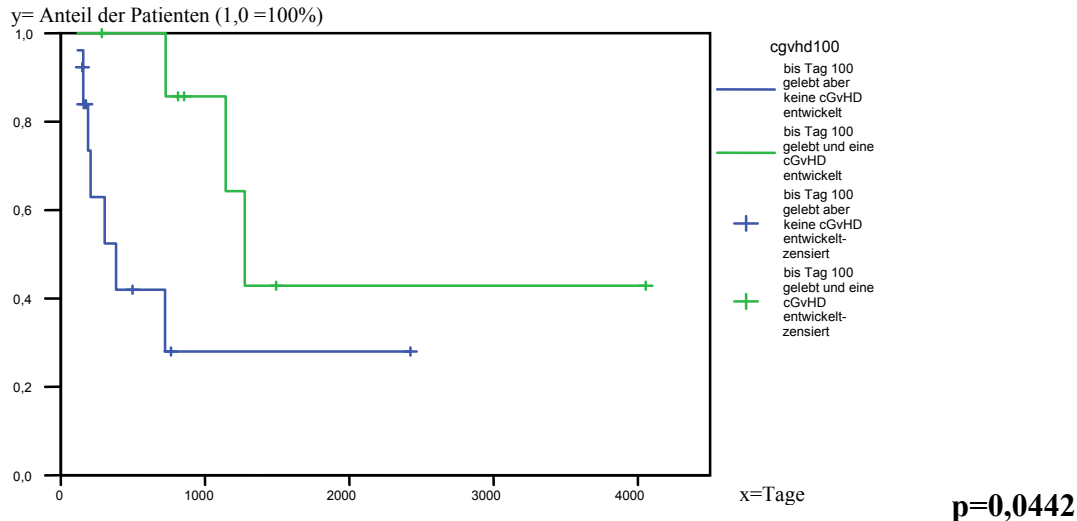


Abbildung 20 : Einfluss der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben der Patienten mit MDS oder sekundären AML / cGvHD nein vs. cGvHD ja

4.7.2 Rezidivrate der Patienten mit MDS oder sekundären AML, mögliche Einflussfaktoren

Tabelle 25 : Rezidivrate MDS n = 32

Rezidivrate MDS n = 32		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,9182
Spender	verwandt vs. fremd	0,4113
Alter	< 41	0,5627
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,8088
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,0961
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,0323
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,5730
Geschlecht Spender	m vs. w	0,0560
Konditionierung	ablative vs. dosisreduziert	0,0178
Bestrahlung	TBI vs. keine TBI	0,2294
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,3101
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als 6+10 ⁶ vs. mehr als 6+10 ⁶	0,6949
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,0900

4.7.2.1 Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate

Die Abbildung 24 verdeutlicht den Einfluss des Remissionsstatus vor der Transplantation auf die Entwicklung eines Rezidives.

Die obere Kurve stellt die Patienten dar, die nicht in einer kompletten Remission transplantiert wurden. Von 17 Patienten entwickelten 6 ein Rezidiv (35%), wohingegen von 12 Patienten, die in einer kompletten Remission transplantiert wurden, keiner einen Rückfall erlitt. Das letzte Rezidiv trat am Tag + 722 nach erfolgter HSCT auf.

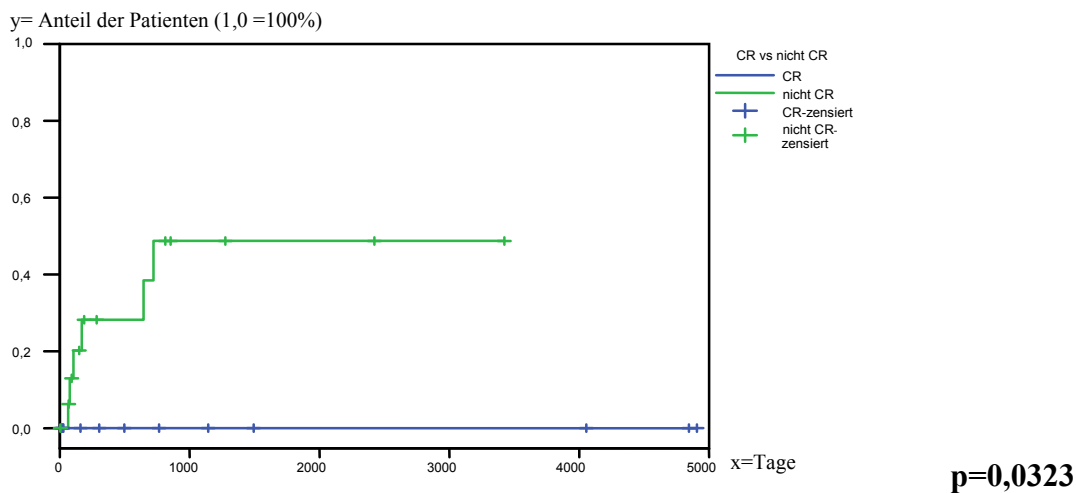


Abbildung 21 : Einfluss des Remissionsstatus auf die Rezidivrate der Patienten mit MDS oder sekundären AML / CR vs. nicht CR

4.7.2.2 Einfluss der Konditionierungstherapie auf die Rezidivrate

Der obere Graph der Abbildung 25 beschreibt die Patienten, die eine dosisreduzierte Konditionierung erhielten. Von 11 Patienten mit dieser Therapie erlitten 5 (45%) einen Rückfall. In der Gruppe der ablativ behandelten Patienten (n= 20) wurde nur ein Rezidiv verzeichnet (5%).

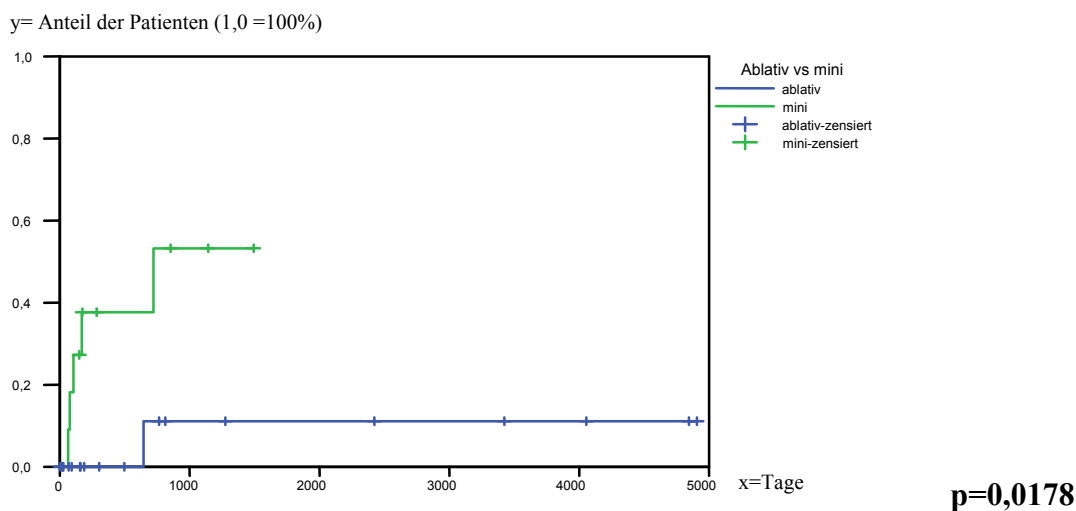


Abbildung 22 : Einfluss der Konditionierung auf die Rezidivrate der Patienten mit MDS oder sekundären AML / ablativ vs. dosisreduziert

4.7.3 Therapieassoziierte Mortalität der Patienten mit MDS oder sekundären AML, mögliche Einflussfaktoren

Tabelle 26 : TRM MDS n = 32

therapieassoziierte Mortalität MDS n = 32		
Variable		p
Geschlecht	m vs. w	0,7698
Spender	verwandt vs. fremd	0,2609
Alter	< 41	0,6390
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,5919
Remissionsstatus vor Transplantation	CR1 vs. CR>1 und nicht CR	0,6583
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,4063
CMV	Patient pos. Spender neg. vs. Rest	0,3602
Geschlecht Spender	m vs. w	0,3962
Konditionierung	ablative vs. dosisreduziert	0,0890
Bestrahlung	TBI vs. keine TBI	0,6504
Stammzellquelle	BM vs. PBSC	0,1523
Anzahl der Transplantierten CD34 ⁺ - Zellen	weniger als 6+10 ⁶ vs. mehr als 6+10 ⁶	0,8467
chronische GvHD	cGvHD nein vs. cGvHD ja	0,0948

In der Auswertung der theapieassoziierten Mortalität in der Gruppe der MDS Patienten (n = 32) konnte kein signifikanter Einflussfaktor nachgewiesen werden.

4.8 Ergebnisse der Multivariatanalyse, MDS und sekundäre AML

Erstaunlicherweise konnte weder in der Multivariatanalyse, die das Gesamtüberleben betrachten sollte, noch bei der Multivariatanalyse, für die Rezidivrate signifikante Parameter ermittelt werden.

In den univariaten Berechnungen hatte sich beim Gesamtüberleben die Entwicklung einer chronischen GvHD und bei der Berechnung der Rezidivrate der Remissionsstatus sowie das Konditionierungsprotokoll als signifikant herausgestellt.

Der genaue Grund für diese fehlende Übereinstimmung konnte nicht ermittelt werden. Wir gehen aber davon aus, dass sich die einzelnen in die Multivariatanalyse einbezogenen Faktoren gegenseitig negativ für ein mögliches signifikantes Ergebnis beeinflussen.

Table 27: Multivariatanalyse / Gesamtüberleben MDS + sek. AML n =32 /

mögliche Einflussfaktoren

Gesamtüberleben MDS + sek. AML n =32		
Variable		p
Remissionsstatus vor Transplantation	CR vs. nicht CR	0,785
Bestrahlung	TBI vs. keine TBI	0,249
Transplantationszeitpunkt	vor 1997 vs. nach 1997	0,755
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,589
Konditionierung	ablativ vs. dosisreduziert	0,600

Table 28: Multivariate analysis / Relapse rate MDS + sec. AML n =32 /

possible influencing factors

Relapse rate MDS + sec. AML n =32		
Variable		p
Remission status before transplantation	CR vs. non-CR	0,946
Radiotherapy	TBI vs. no TBI	0,973
Transplantation time point	before 1997 vs. after 1997	0,953
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,209
Konditionierung	ablative vs. dose-reduced	0,944

Table 29: Multivariate analysis / Therapy-associated mortality MDS + sec. AML

n =32 / possible influencing factors

Therapy-associated mortality MDS + sec. AML n =32		
Variable		p
Remission status before transplantation	CR vs. non-CR	0,391
Radiotherapy	TBI vs. no TBI	0,954
Transplantation time point	before 1997 vs. after 1997	0,963
Karyotyp	high risk vs. intermediate + low risk	0,699
Konditionierung	ablative vs. dose-reduced	0,952

5 Identifikation einer Patientengruppe mit günstiger

Prognose

Um eine solche Patientengruppe zu identifizieren benötigt man die Parameter mit der größten prognostischen Aussagekraft. Da sich der Remissionsstatus in unserer Untersuchung als ein wesentlicher prognostischer Faktor erwies, wurde dieser in den Mittelpunkt der Berechnungsgrundlage für eine solche Gruppe gestellt. In die Berechnung wurden die Daten der Patienten mit einer AML und einem MDS, die sich vor der Transplantation in einer CR1 befanden, mit einbezogen (n=51). Die Patienten wurden des Weiteren nach ihren Konditionierungsschemata und der Herkunft ihrer Spender in eine Gruppe myeloablativ behandelter Patienten mit einem verwandten Spender (n=35), in eine Gruppe myeloablativ behandelter Patienten mit einem fremden Spender (n=9) und in eine Gruppe nicht myeloablativ behandelter Patienten eingeteilt (n=7).

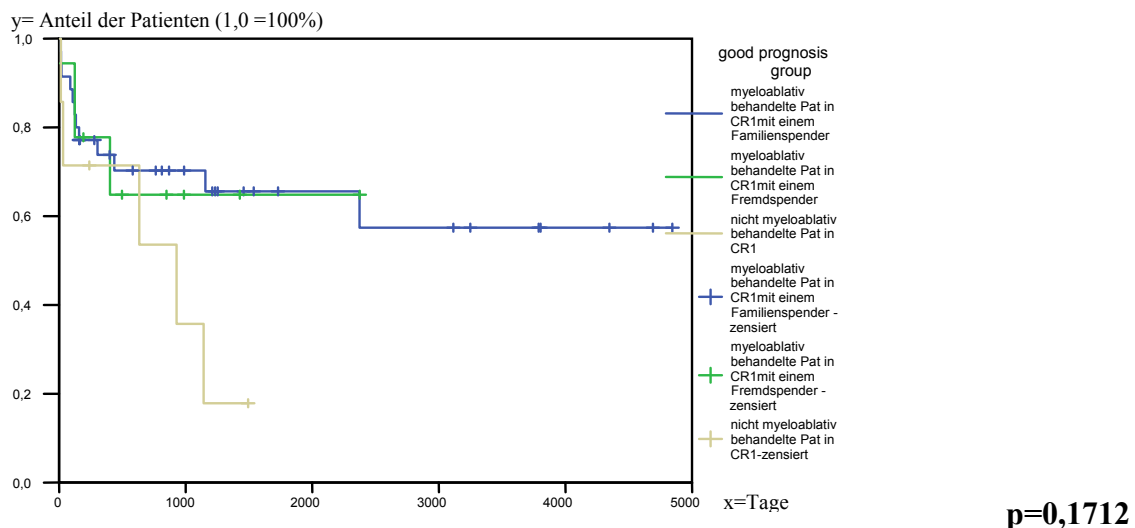


Abbildung 23: Gesamtüberleben der Patientengruppe mit günstiger Prognose

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens der drei verschiedenen Gruppen wurden in dem myeloablativ behandelten Kollektiv mit einem verwandten Spender (n=35) 12 Todesfälle im Beobachtungszeitraum (34%) verzeichnet. In der myeloablativ behandelten Patientengruppe mit einem Fremdspender (n=9) wurden 3 Sterbefälle (33%) dokumentiert. In der Gruppe, die nicht myeloablativ konditioniert worden ist (n=7), verstarben 5 Patienten (71%).

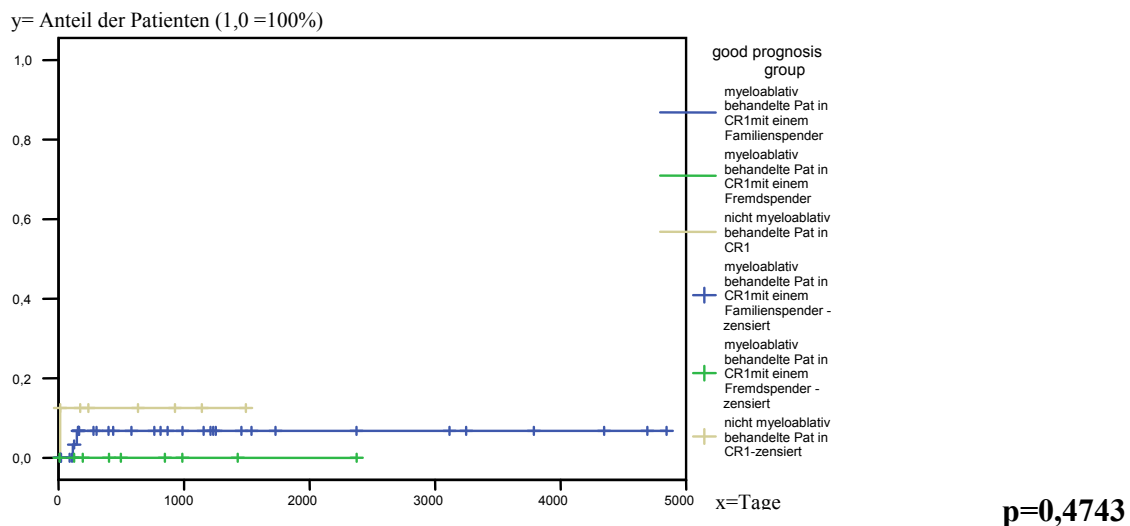


Abbildung 24 : Rezidivrate der Patientengruppe mit günstiger Prognose

Besonders deutlich konnte eine Beeinflussung der Rezidivrate durch den Remissionsstatus gezeigt werden. Bei 51 Patienten, die sich in einer CR1 befanden, wurden nur 3 Rezidive verzeichnet.

Ein Rezidiv trat in der Gruppe der nicht myeloablativ behandelten Patienten auf (n=7). Zwei weitere Rückfälle ereigneten sich in dem myeloablativ behandelten Kollektiv mit einem verwandten Spender (n=35). In der Gruppe der myeloablativ behandelten Patienten mit einem Fremdspender (n=9) trat kein Rezidiv auf.

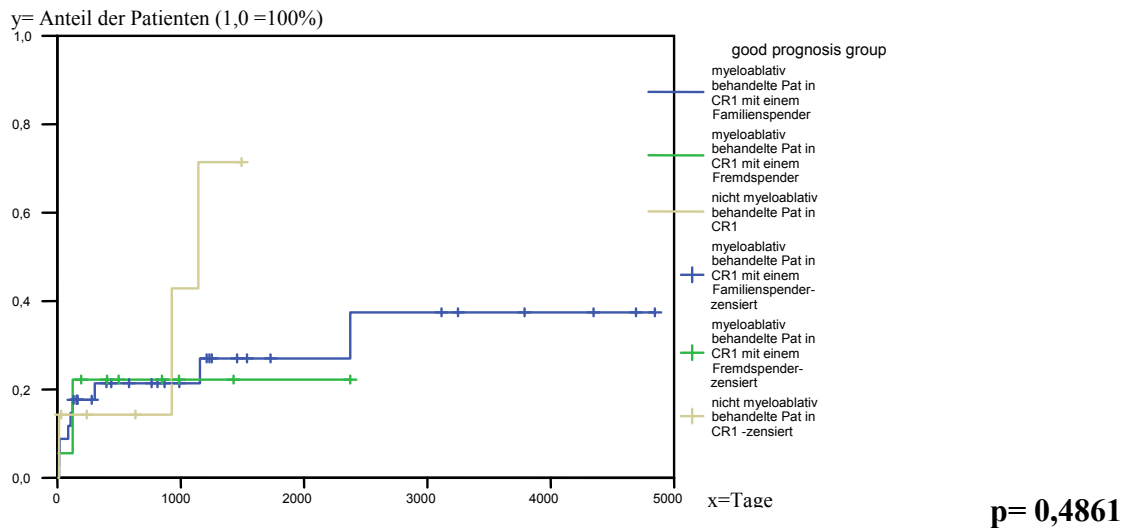


Abbildung 25: TRM der Patientengruppe mit günstiger Prognose

Eine Beeinflussung der Therapieassoziierten Mortalität durch den Remissionsstatus vor Transplantation konnte in keiner der durchgeführten Analysen nachgewiesen werden.

Von 34 Patienten aus der Gruppe der myeloablativ Behandelten mit einem verwandten Spender verstarben 9 (26%) therapiebedingt. Von einem Patienten dieses Kollektives erfolgte keine Dokumentation der Todesursache.

Als Haupttodesursache wurde bei 4 Patienten dieser Gruppe eine Pneumonie bzw. ein respiratorischer Infekt angegeben. Aus der Patientengruppe mit myeloablativer Behandlung und einem Fremdspender (n=9) verstarben 2 Patienten an einer Sepsis. Aus dem Patientenkollektiv der nicht myeloablativ konditionierten Patienten wurde bei 3 Todesfällen eine Therapieabhängigkeit festgestellt.

Insgesamt verstarben aus dem Gesamtkollektiv aller Patienten, die in einer CR1 transplantiert wurden (n=51), 14 Patienten therapieassoziiert (27%).

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Untersuchungsergebnisse für das AML- Kollektiv

Die allogene Transplantation ist eine kurative Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit fortgeschrittener AML oder MDS. In der Vergangenheit beinhaltete die klassische allogene Blutstammzelltransplantation immer eine intensive myeloablative Konditionierungstherapie um einerseits eine maximale zytotoxische Wirkung gegenüber den Leukämiezellen zu erreichen und andererseits ein Anwachsen des Transplantates zu gewährleisten. Diese intensive Konditionierung bedingte eine hohe Rate an Komplikationen, weshalb die allogene Blutstammzelltransplantation nur bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand durchgeführt wurde. Neue Entwicklungen in der Transplantationsmedizin, die neben einer Reduktion der Konditionierungsintensität auch eine verbesserte Spenderauswahl und eine effektivere Prävention und Behandlung von opportunistischen Infektionen beinhalten, haben dazu geführt, dass heute allogene Blutstammzelltransplantationen auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebensalter oder internistischen Begleiterkrankungen durchgeführt werden können [25-30], [26,31,32].

In der vorliegenden Arbeit wurde unizentrisch an einer Gruppe von 120 Patienten mit AML und MDS nach Faktoren gesucht, die das Gesamtüberleben, die Rezidivrate und die Rate an tödlichen Therapiekomplicationen beeinflussen. Hierzu wurden die Krankheitsverläufe aller Patienten analysiert, die in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf zwischen 1989 und 2003 wegen einer Akuten Myeloischen Leukämie oder einem Myelodysplastischen Syndrom allogene transplantiert worden waren.

Die bedeutendste Aussage dieser Untersuchung ist, dass der Remissionsstatus vor der Transplantation den wichtigsten Prognosefaktor im Hinblick auf das Gesamtüberleben ($p < 0,0001$) und die Rezidivrate ($p < 0,0001$) darstellt. Bei dieser Berechnung war es unerheblich, ob die Patienten in erster kompletter Remission transplantiert worden waren, oder die Transplantation erst in zweiter, oder auch dritter Remission durchgeführt worden war. Diese beiden Gruppen unterschieden sich weder im Gesamtüberleben noch in der Rezidivrate voneinander ($p > 0,05$). In Folge dessen wurde im weiteren Verlauf der Analysen nicht mehr zwischen Patienten in erster Remission (CR1) und Patienten mit weiteren kompletten Remissionen ($>CR1$) differenziert. Die Rezidivrate der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Transplantation nicht in Remission befanden, war um das Dreifache gegenüber derer erhöht, die sich in einer Remission befanden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit publizierten Daten anderer Studien [33-39].

In der vorliegenden Analyse ließ sich keine Einflussnahme des Remissionsstatus hinsichtlich der therapieassoziierten Mortalität bei AML- Patienten nachweisen ($p = 0,1394$ bei dem Vergleich CR vs. nicht CR).

Im Rahmen der Multivariatanalyse wurden die Faktoren berücksichtigt, die in der univariaten Analyse signifikante bzw. grenzwertig signifikante Ergebnisse lieferten. Auch in dieser Berechnung stellte sich der Remissionsstatus vor der Transplantation als wichtigster Einflussfaktor für das Gesamtüberleben und die Rezidivrate heraus (beide $p < 0,001$).

Bei einer Auftrennung des AML- Kollektivs in Patienten mit fremden oder verwandten Spendern konnte erneut die Wichtigkeit dieses Parameters dargestellt werden.

In beiden Kollektiven wurden signifikante Werte in Bezug auf das Gesamtüberleben (p bei Verwandtspendern $< 0,0001$; p bei Fremdspendern $= 0,0104$) und die Rezidivrate (p bei Verwandtspendern $< 0,0001$; p bei Fremdspendern $= 0,0017$) erreicht.

Als weitere wichtige Erkenntnis konnte in Übereinstimmung mit anderen veröffentlichten Daten [35,40,41] nachgewiesen werden, dass das Auftreten einer chronischen GvHD zur Verhinderung eines leukämischen Rezidives nach HSCT beiträgt.

Die Entwicklung einer chronischen GvHD geht dabei ebenso mit einem längeren krankheitsfreien Intervall als auch mit einem längeren Gesamtüberleben einher. Da die Entstehung einer chronischen GvHD laut Definition an ein Überleben über den Tag 100 hinaus geknüpft ist [4], flossen in diese Analyse nur die Daten der Patienten ein, die diesen Zeitpunkt auch erreichten (n=67). Sowohl im Gesamtüberleben (p=0,0009) als auch in der Rezidivrate (p=0,0001) des Kollektives aller AML- Patienten (n=67) konnte ein signifikanter Einfluss festgestellt werden.

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben entwickelten 25 von 67 Patienten (37%) eine chronische GvHD, wovon 7 verstarben (28%). Von den 42 Patienten, die keine chronische GvHD entwickelten, verstarben 25 (60%).

Bei der Betrachtung der Rezidivrate fiel auf, dass keiner der Patienten, die eine chronische GvHD entwickelten, ein Rezidiv aufwies. Demgegenüber wurde in der Vergleichsgruppe ohne chronische GvHD (n=42) bei 17 Patienten (40%) das Auftreten eines Rezidives dokumentiert.

Interessanterweise zeigte die akute GvHD jedoch keine signifikante Assoziation hinsichtlich eines verbesserten Gesamtüberlebens und einer niedrigeren Rezidivrate. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der GvL- Effekt bei der akuten GvHD durch eine verstärkte immunsuppressive Behandlung oder durch eine frühe GvHD bezogene Mortalität vermindert wurde [42].

Bei vielen malignen Erkrankungen konnte das kurative Potential einer allogenen Transplantation auf den Graft versus Leukaemia- Effekt zurückgeführt werden [43]. Die wegweisenden Erkenntnisse von Weiden und Kolb führten zur Entwicklung von weniger

toxischen, nicht myeloablativen und dosisreduzierten Konditionierungsregimen, die die Nutzung des allogenen GvL- Effektes auch ohne den Einsatz einer intensiven Konditionierungstherapie ermöglichen [44]. Dies ist insbesondere für ältere Patienten, oder Patienten mit Komorbiditäten bedeutsam, da diese ansonsten aufgrund der starken Toxizität der konventionellen Konditionierung nicht transplantiert werden könnten.

Diese Daten zeigen, dass dem klinischen Nutzen der weniger aggressiven nicht myeloablativen Therapie eine höhere Rezidivrate entgegensteht, obwohl die frühe Toxizität des nicht myeloablativen Verfahrens gering ist. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein, die zeigen konnten, dass die Dosisintensität für die effektive Therapie bei therapierefraktären bzw. rezidierten myeloischen Leukämien im Rahmen der HSCT wichtig ist [45,46], wobei die AML weniger sensitiv gegenüber einem GvL- Effekt zu sein scheint als die CML [43].

Aufgrund dieser geringeren Sensitivität der AML scheint eine Zyto-reduktion für eine dauerhafte Remission wichtig zu sein, da die Anwendung einer minimal intensiven Konditionierungstherapie bei AML- Patienten, die sich zum Transplantationszeitpunkt nicht in Remission befanden, keinen Erfolg zeigte.

Um den Einfluss der Konditionierungstherapie beurteilen zu können, wurden ablativ behandelte Patienten mit denen verglichen, die einer dosisreduzierten Therapie zugeführt wurden. Patienten, die aufgrund ihrer körperlichen Verfassung und ihres Alters nicht als Kandidaten für eine konventionelle allogene Transplantation in Frage kamen, erhielten PBSC nach einer nicht myeloablativen Konditionierungstherapie mit 2 Gy Ganzkörperbestrahlung und 90 mg/m² Fludarabin [47]. In der Gruppe der AML- Patienten mit verwandten Spendern verzeichneten wir eine signifikant bessere Gesamtüberlebensrate unter einer ablativen Behandlung (p=0,0226). Von 51 ablativ behandelten Patienten verstarben 27 (53%), wohingegen aus dem Patientenkollektiv mit dosisreduzierter Therapie (n=11) 9 Patienten verstarben (82%). Bei der Betrachtung der Rezidivrate dieser Patientengruppe wurde ein

grenzwertig signifikantes Ergebnis bezüglich der Einflussnahme der Konditionierungstherapie zugunsten der ablativen Behandlung ($p=0,0570$) ermittelt. Die gewonnenen Ergebnisse verdeutlichen, dass die allogene Transplantation nach dosisreduzierter Konditionierungstherapie jedoch eine effektive Erhaltungstherapie für Patienten in Remission darstellt, die aufgrund ihrer körperlichen Konstitution oder ihres Alters nicht in der Lage sind, eine intensive Chemotherapie zu tolerieren. Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, war eine aussagekräftige Beurteilung der Lebensqualität nicht möglich.

Bei der Betrachtung der Konditionierungstherapie wurde auch die Auswirkung einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) im Rahmen einer myeloablativen Behandlung untersucht. Von 48 myeloablativ konditionierten AML- Patienten erhielten 25 (52%) eine fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 12 Gy in Kombination mit Cyclophosphamid und VP16. Diese Zytostatika wurden entweder als Kombination oder einzeln zur TBI hinzugefügt.

Es konnte kein signifikantes Ergebnis bezüglich Gesamtüberleben, Rezidivrate oder therapieassoziiierter Mortalität ermittelt werden, jedoch zeigte sich ein Trend, der einen negativen Einfluss der TBI auf das Gesamtüberleben aufweist ($p=0,0551$).

Um weitere Informationen hinsichtlich der Prognose und des Risikoprofils treffen zu können, wurden die Patienten auch im Hinblick auf ihren Karyotyp untersucht. Diesem Faktor konnte schon in verschiedenen Studien eine starke Auswirkung auf das klinische Ergebnis nachgewiesen werden [48,49]. In diesen Forschungsgruppen stellte sich heraus, dass ein krankheitsfreies Intervall signifikant häufiger bei Patienten mit einem günstigeren Karyotyp auftritt als in einem Kollektiv mit normalem und ungünstigem Karyotyp. Interessanterweise war es nicht möglich, diesen Einfluss der Zytogenetik im vorliegenden Patientenkollektiv zu bestätigen. In dem Patientenkollektiv, das alle Patienten mit AML und MDS umfasste

(n=120), waren 31 Patienten mit einem Hochrisiko-Karyotyp vertreten (26%). Patienten mit einem ungünstigen Karyotyp und einer kompletten Remission hatten ähnliche Überlebensraten wie Patienten mit einem normalen zytogenetischen Risikoprofil. Des Weiteren wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass die Rate der kompletten Remissionen nach konventionellen Induktionstherapien bei Patienten mit ungünstigem Karyotyp schlecht ausfällt [48,50,51]. Auch in diesem Kollektiv bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Karyotyp und der Rate der kompletten Remissionen (25,8% vs. 67,6%). Auf der anderen Seite war die Überlebensrate bei Patienten geringer, die nicht in einer Remission transplantiert wurden, unabhängig von ihrem Karyotyp.

Die Diskrepanz dieser Ergebnisse im Vergleich zu derer anderer Forschungsgruppen, die den Karyotyp als Hauptprognosefaktor identifizierten, kann sowohl in einer begrenzten Patientenzahl als auch in der Beeinflussung durch andere Faktoren begründet sein, die nicht in die Analysen mit einbezogen wurden. Aufgrund einer begrenzten klinischen Datenlage hinsichtlich der prognostische Aussagekraft der Zytogenetik bei allogenen Transplantationen, die nach einer ersten kompletten Remission durchgeführt wurden, muss der prognostische Wert des Karyotyps in dieser bestimmten Situation noch untersucht werden.

Als Therapieoption wurde auf der Grundlage diverser Studien untersucht, inwiefern PBSC oder KM das klinische Ergebnis beeinflussen [40,52-56]. Im Rahmen der PBSC-Transplantation kam es neben einer schnelleren hämatologischen Regeneration auch zu einem signifikant häufigeren Auftreten von chronischen GvHD [40,55].

Die Gabe von PBSC unterschied sich im Vergleich zur KM-Transplantation jedoch nur gering im Hinblick auf eine positive Einflussnahme des Gesamtüberlebens[56]. Bei der von uns durchgeführten Therapie erhielten 88 von 120 Patienten (73%) periphere Blutstammzellen und 32 Patienten Knochenmark (27%). Von den Patienten mit Knochenmark als Stammzellquelle wurden 29 Patienten in einem Zeitraum von 1989 bis 1995 transplantiert.

Nur 3 Patienten wurden in den Jahren von 1999 bis 2003 mit Stammzellen aus Knochenmark transplantiert.

Als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ($p=0,0445$) und als grenzwertig signifikanten Parameter für die therapieassoziierte Mortalität ($p=0,0563$) konnte die Stammzellquelle nur in der Gruppe der AML- Patienten mit einem Fremdspender identifiziert werden.

In diesem Kollektiv, bestehend aus 26 Patienten, erhielten 6 Patienten (23%) Knochenmark. Von diesen verstarben im Beobachtungsintervall 5 Patienten, wobei 4 Patienten transplantationsbedingt verstarben. Bei einem Patienten bestand die Todesursache in einem Pleurakarzinom. In dem Patientenkollektiv mit PBSC ($n=26$) ereigneten sich 12 Todesfälle (46%), worunter 7 Patienten an therapieassoziierten Komplikationen verstarben.

Auf die Frage, ob ein fremder Spender einen positiveren Einfluss auf das klinische Transplantationsergebnis nimmt als ein verwandter Spender, wurde in den statistischen Überlegungen auch eingegangen.

Obwohl in der Literatur eine Abhängigkeit des Remissionsstatus vom Spender beschrieben wird [57], konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem klinischen Ergebnis bei Patienten mit fremden oder verwandten Spendern festgestellt werden.

Dies gilt sowohl hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate ($p=0,5817$) und der Rezidivrate ($p=0,0817$) als auch für die therapieassoziierte Mortalität ($p=0,0620$).

6.2 Diskussion der Untersuchungsergebnisse für das MDS- Kollektiv

Bei der Betrachtung des Remissionsstatus vor der Transplantation und seiner Einflussnahme auf das klinische Ergebnis wurde nur ein signifikanter Einfluss auf die Rezidivrate festgestellt ($p=0,0323$). Die Gesamtüberlebensrate und die therapieassoziierte Mortalität blieben davon unbeeinflusst. Patienten, die in einer kompletten Remission transplantiert wurden, entwickelten signifikant seltener ein Rezidiv, unabhängig davon, ob sie in einer ersten kompletten Remission (CR1) oder weiteren kompletten Remission ($>CR1$) transplantiert wurden.

Ebenso konnte im MDS- Kollektiv eine Auswirkung der Konditionierungstherapie auf die Rezidivrate beobachtet werden ($p=0,0178$). Von 11 Patienten, die sich einer dosisreduzierten Behandlung unterzogen, entwickelten 5 (45%) ein Rezidiv, wohingegen aus der Gruppe der myeloablativ behandelten Patienten ($n=20$) nur ein Patient einen Rückfall erlitt (5%). Diese Aussage wurde auch in anderen Studien beschrieben, wobei auch eine Beeinflussung des Gesamtüberlebens ermittelt wurde[58], die in diesem Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden konnte.

Auf die Frage, ob die chronische GvHD wie im AML- Kollektiv signifikante Auswirkungen auf den klinischen Verlauf hat, wurde auch im MDS- Kollektiv eingegangen. Bei der Berechnung einer möglichen Auswirkung der chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben wurden nur die Daten der Patienten berücksichtigt, die Tag 100 überlebten ($n=21$). Fünf Patienten konnten aufgrund fehlender Daten in diese Analyse nicht mit einbezogen werden und 6 weitere verstarben vor dem Tag 100 nach erfolgter Transplantation. Aus der Gruppe der Patienten, die eine chronische GvHD entwickelten ($n= 8$), verstarben 3 Patienten (38%). Von den 13 Patienten, die keine cGvHD entwickelten, verstarben 7 (54%) ($p=0,0442$). Bei der Rezidivrate ($p=0,0900$) und der therapieassoziierten Mortalität ($p=0,0948$) wurden keine signifikanten Auswirkungen festgestellt.

Auch in dem der Analyse zugrunde liegenden MDS- Kollektiv konnten die in Studien beschriebenen Einflüsse und prognostischen Auswirkungen eines veränderten Karyotyps nicht verifiziert werden [59-61]. Es wurde die MDS- Patientengruppe mit einem Hochrisiko-Karyotyp (n=14) mit einer zusammengefassten Gruppe aus Patienten mit einem normalen und niedrigen Risiko (n=11) verglichen. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (p=0,8867), in der Rezidivrate (p=0,8088) oder in der therapieassoziierten Mortalität (p=0,5919) dargestellt werden.

Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte kein Unterschied zwischen den Patientengruppen in Abhängigkeit von der Stammzellquelle festgestellt werden. Aus dem Patientenkollektiv (n=32) erhielten 12 Patienten Knochenmark (38%) und 20 Patienten PBSC (62%). Weder im Gesamtüberleben (p=0,9844) noch in der Rezidivrate (p=0,3101) und der TRM (p=0,1523) wurden signifikante Ergebnisse ermittelt.

Vergleichbar mit dem AML- Kollektiv war auch bei den Patienten mit einem MDS (n=32) kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (p=0,0670), der Rezidivrate (p=0,4113) und der therapieassoziierten Mortalität (p=0,2609) im Hinblick auf die Herkunft des Spenders nachweisbar.

7 Zusammenfassung

Die allogene Transplantation ist eine kurative Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit fortgeschrittener AML oder MDS. Trotzdem besteht auch hier eine relevante therapieassoziierte Komplikationsrate in Form der therapiebedingten Toxizität, der Immunsuppression und dem Auftreten von akuten sowie chronischen Abstoßungsreaktionen im Sinne einer GVHD. Mithilfe deskriptiver Methoden wurden in dieser Arbeit, den Therapieerfolg definierende Parameter wie das Gesamtüberleben, die Rezidivrate, die Inzidenz therapiebedingter Komplikationen wie die chronische GVHD und die therapiebedingte Sterberate analysiert und mit der Literatur verglichen. Ferner analysierten wir den Einfluss einer Reihe von patientenspezifischen, krankheitsspezifischen, spenderspezifischen und therapiespezifischen Faktoren auf die oben genannten Parameter. Bei den von uns untersuchten Patienten war der Remissionsstatus der Grunderkrankung vor der Transplantation der wichtigste Einflussfaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate nach allogener Stammzelltransplantation. Dies galt, unabhängig davon, ob der Patient in erster kompletter Remission (CR1) oder in einer späteren Remission transplantiert worden war. Neben dem Remissionsstatus war die Entwicklung einer chronischen GvHD ein weiterer wichtiger Parameter, der sich sowohl auf die Rezidivrate als auch auf das Gesamtüberleben günstig auswirkte. Die Verwendung von peripheren Blutstammzellen führte im Vergleich zu Knochenmark zu einer schnelleren Leukozytenerholung. Dagegen wirkte sich die Verwendung von Knochenmark günstiger auf die Inzidenz der chronischen GVHD aus. Lediglich die Patienten mit AML, die mit Zellen eines Fremdspenders transplantiert worden waren, profitierten signifikant vom Einsatz peripherer Blutstammzellen. Die Dosisintensität der Konditionierungstherapie war ein weiterer Parameter zur Beeinflussung des Gesamtüberlebens und möglicherweise auch der Rezidivrate. Im Rahmen unserer Untersuchung verzeichneten wir ein signifikant besseres Gesamtüberleben in der myeloablativ behandelten AML- Patientengruppe und ein grenzwertig signifikantes Ergebnis in der Rezidivrate im Vergleich zum Patientenkollektiv mit einer dosisreduzierten Therapie.

Zusammenfassend kann anhand der erhobenen Untersuchungen empfohlen werden, dass Patienten mit einer AML möglichst früh in erster Remission transplantiert werden sollten. Dabei sollte die Konditionierung in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten möglichst intensiv gewählt werden.

Literatur

1. Sandler DP, Ross JA: Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997;24:3-16.
2. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Andersson M, Daugaard G, Ersboll J, Hansen SW, Hou-Jensen K, Nielsen D, Sigsgaard TC, et al.: Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* 1993;7:1975-1986.
3. Staib P, Serve H, Diehl V, et al.: Akute myeloische Leukämie In: Classen, Diehl, Kochsiek, eds. *Innere Medizin*. ed 5, München, Urban & Fischer, 2004.
4. Herold G, et al.: Akute Leukämie In: *Innere Medizin*. Köln, Gerd Herold, 2004.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol* 1991;78:325-329.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:460-462.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:620-625.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: A variant form of hypergranular promyelocytic leukemia (M3). *Ann Intern Med* 1980;92:261.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-458.
10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
11. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, Sauerland MC, Berdel W, Buchner T, Hiddemann W: Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood* 2003;101:64-70.
12. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR: Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96:4075-4083.
13. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N: No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004;89:905-910.
14. Hellstrom-Lindberg E: Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995;89:67-71.
15. Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, Vozobulova V, Mocikova K, Siskova M, Hochova I: Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998;100:304-309.

16. Tichelli A, Gratwohl A, Wuersch A, Nissen C, Speck B: Antilymphocyte globulin for myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1988;68:139-140.
17. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ: Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997;99:699-705.
18. Biesma DH, van den Tweel JG, Verdonck LF: Immunosuppressive therapy for hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer* 1997;79:1548-1551.
19. Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N: Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002;16:1-6.
20. Neben K, Mytilineos J, Moehler TM, Preiss A, Kraemer A, Ho AD, Opelz G, Goldschmidt H: Polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha gene promoter predict for outcome after thalidomide therapy in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2002;100:2263-2265.
21. Denzlinger C, Bowen D, Benz D, Gelly K, Brugger W, Kanz L: Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000;108:93-95.
22. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF: Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-2440.
23. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley T, Anasetti C, Bensinger WI, Bryant E, Buckner CD, Chauncey T, Clift RA, et al.: Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome with advanced disease morphology: a phase II study of busulfan, cyclophosphamide, and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996;14:220-226.
24. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M: Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood* 1997;90:2969-2977.
25. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, Hurley C, Kollman C, Anasetti C, Noreen H, Begovich A, Hildebrand W, Petersdorf E, Schmeckpeper B, Setterholm M, Trachtenberg E, Williams T, Yunis E, Weisdorf D: Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004;104:1923-1930.
26. van Besien K, Artz A, Smith S, Cao D, Rich S, Godley L, Jones D, Del Cerro P, Bennett D, Casey B, Odenike O, Thirman M, Daugherty C, Wickrema A, Zimmerman T, Larson RA, Stock W: Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23:5728-5738.
27. Wingard JR, Leather H: A new era of antifungal therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:73-90.
28. Giralt S, Thall PF, Khouri I, Wang X, Braunschweig I, Ippolitti C, Claxton D, Donato M, Bruton J, Cohen A, Davis M, Andersson BS, Anderlini P, Gajewski J, Kornblau S, Andreeff M, Przepiorka D, Ueno NT, Molldrem J, Champlin R: Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001;97:631-637.
29. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A,

- Or R: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91:756-763.
30. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B: Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-2919.
 31. Shimoni A, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Hardan I, Yeshurun M, Shem-Tov N, Avigdor A, Ben-Bassat I, Zander AR, Nagler A: Hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age >55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning. *Leukemia* 2005;19:7-12.
 32. Wong R, Giralt SA, Martin T, Couriel DR, Anagnostopoulos A, Hosing C, Andersson BS, Cano P, Shahjahan M, Ippoliti C, Estey EH, McMannis J, Gajewski JL, Champlin RE, de Lima M: Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. *Blood* 2003;102:3052-3059.
 33. Keating MJ, Kantarjian H, Smith TL, Estey E, Walters R, Andersson B, Beran M, McCredie KB, Freireich EJ: Response to salvage therapy and survival after relapse in acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1989;7:1071-1080.
 34. Estey E, Kornblau S, Pierce S, Kantarjian H, Beran M, Keating M: A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia. *Blood* 1996;88:756.
 35. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA, Ringden O, Rozman C, Speck B, et al.: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-562.
 36. Tomas F, Gomez-Garcia de Soria V, Lopez-Lorenzo JL, Arranz R, Figuera A, Camara R, Alegre A, Fernandez-Ranada JM: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in second complete remission. Importance of duration of first complete remission in final outcome. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:979-984.
 37. Appelbaum FR, Pearce SF: Hematopoietic cell transplantation in first complete remission versus early relapse. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:333-339.
 38. Kim DH, Sohn SK, Kim JG, Lee NY, Sung WJ, Baek JH, Suh JS, Lee KS, Lee KB: Parameters for predicting allogeneic PBSCT outcome of acute myeloid leukemia: cytogenetics at presentation versus disease status at transplantation. *Ann Hematol* 2005;84:25-32.
 39. Greinix HT, Nachbaur D, Krieger O, Eibl M, Knobl P, Kalhs P, Lutz D, Linkesch W, Niederwieser D, Hinterberger W, Lechner K, Rosenmayr A, Gritsch B: Factors affecting long-term outcome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukaemia: a retrospective study of 172 adult patients reported to the Austrian Stem Cell Transplantation Registry. *Br J Haematol* 2002;117:914-923.
 40. Ringden O, Labopin M, Bacigalupo A, Arcese W, Schaefer UW, Willems R, Koc H, Bunjes D, Gluckman E, Rocha V, Schattenberg A, Frassoni F: Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:4655-4664.
 41. Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, Fefer A, Fisher L, Weiden PL, Witherspoon RP, Appelbaum FR, Banaji M, Hansen J, et al.: Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Engl J Med* 1989;320:828-834.
 42. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Sorror M, Diaconescu R, Woolfrey AE, Chauncey TR, Flowers ME, Mielcarek M, Maloney DG, Storb R: Graft-versus-

- tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2005;23:1993-2003.
43. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, Ljungman P, Ferrant A, Verdonck L, Niederwieser D, van Rhee F, Mittermueller J, de Witte T, Holler E, Ansari H: Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041-2050.
 44. Gale RP, Champlin RE: How does bone-marrow transplantation cure leukaemia? *Lancet* 1984;2:28-30.
 45. Andersson BS, Thall PF, Madden T, Couriel D, Wang X, Tran HT, Anderlini P, de Lima M, Gajewski J, Champlin RE: Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:477-485.
 46. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, Andersson BS, Gajewski J, Couriel D, Cortes J, Donato M, Neumann J, Champlin R, Giralt S: Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104:865-872.
 47. Feinstein LC, Sandmaier BM, Hegenbart U, McSweeney PA, Maloney DG, Gooley TA, Maris MB, Chauncey TR, Bruno B, Appelbaum FR, Niederwieser DW, Storb RF: Non-myeloablative allografting from human leucocyte antigen-identical sibling donors for treatment of acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol* 2003;120:281-288.
 48. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-2333.
 49. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, Head DR, Appelbaum FR, Willman CL: Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997;89:3323-3329.
 50. Kern W, Schoch C, Haferlach T, Braess J, Unterhalt M, Wormann B, Buchner T, Hiddemann W: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities. *Leukemia* 2000;14:226-231.
 51. Visani G, Bernasconi P, Boni M, Castoldi GL, Ciolli S, Clavio M, Cox MC, Cuneo A, Del Poeta G, Dini D, Falzetti D, Fanin R, Gobbi M, Isidori A, Leoni F, Liso V, Malagola M, Martinelli G, Mecucci C, Piccaluga PP, Petti MC, Rondelli R, Russo D, Sessarego M, Specchia G, Testoni N, Torelli G, Mandelli F, Tura S: The prognostic value of cytogenetics is reinforced by the kind of induction/consolidation therapy in influencing the outcome of acute myeloid leukemia--analysis of 848 patients. *Leukemia* 2001;15:903-909.
 52. Meisel R, Enczmann J, Balzer S, Bernbeck B, Kramm C, Schonberger S, Sinha K, Troger A, Wernet P, Gobel U, Laws HJ, Dilloo D: Similar survival following HLA-identical sibling transplantation for standard indication in children with haematologic malignancies: a single center comparison of mobilized peripheral blood stem cell with bone marrow transplantation. *Klin Padiatr* 2005;217:135-141.

53. Faucher C, Mohty M, Vey N, Gaugler B, Bilger K, Moziconnacci MJ, Stoppa AM, Coso D, Ladaique P, Chabannon C, Reviron D, Maraninchi D, Gastaut JA, Olive D, Blaise D: Bone marrow as stem cell source for allogeneic HLA-identical sibling transplantation following reduced-intensity preparative regimen. *Exp Hematol* 2003;31:873-880.
54. Garderet L, Labopin M, Gorin NC, Polge E, Fouillard L, Ehninger GE, Ringden O, Finke J, Tura S, Frassoni F: Patients with acute lymphoblastic leukaemia allografted with a matched unrelated donor may have a lower survival with a peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:23-29.
55. Remberger M, Beelen DW, Fauser A, Basara N, Basu O, Ringden O: Increased risk of extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using unrelated donors. *Blood* 2005;105:548-551.
56. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, Shore TB, Walker IR, Browett P, Messner HA, Panzarella T, Lipton JH: A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* 2002;100:1525-1531.
57. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Greinix H, Cordonnier C, Rio B, Gratwohl A, Lange T, Al-Ali H, Storer B, Maloney D, McSweeney P, Chauncey T, Agura E, Bruno B, Maziarz RT, Petersen F, Storb R: Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006;24:444-453.
58. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor A, Ben-Bassat I, Nagler A: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia* 2006;20:322-328.
59. Haus O, Kotlarek-Haus S, Potoczek S, Czarnecka M, Duszenko E, Makowska I, Mirowska N, Kuliczowski K: Myelodysplastic syndromes according to FAB and WHO classification. Single center experience. *Neoplasma* 2006;53:136-143.
60. Cherian S, Bagg A: The genetics of the myelodysplastic syndromes: Classical cytogenetics and recent molecular insights. *Hematology* 2006;11:1-13.
61. Aul C, Giagounidis A, Heinsch M, Germing U, Ganser A: Prognostic indicators and scoring systems for predicting outcome in patients with myelodysplastic syndromes. *Rev Clin Exp Hematol* 2004;8:E1.

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
BM	Bone marrow = Knochenmark
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Cluster of differentiation
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	komplette Remission
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
FAB	French-American-British
FLT3	FMS-like tyrosin kinase 3
G-CSF	Ganulocyte-Colony Stimulating Factor
GvHD	Graft versus Host Disease = Reaktion des Transplantates gegen den Empfänger
GvL	Graft versus Leukaemia = Reaktion des Transplantates gegen die Leukämie
Gy	Gray
HD-AraC	Hochdosiertes Cytosin-Arabinosid
HLA	Humane Leukozytenantigene
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantaion
HTLV	Humanes T-Zell-lymphotropes Virus
KM	Knochenmark
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
PBSC	Periphere Blutstammzellen
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RAS	Rat sarcoma = Proto-Onkogen
T-ALL	T-Akute lymphatische Leukämie
TBI	Total body irradiation = Ganzkörperbestrahlung
TNF	Tumornekrosefaktor
VOD	Veno-occlusive disease = Venenverschlußkrankheit der Leber
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Danksagung

Abschließend möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Privatdozent Dr. med. Guido Kobbe für die Überlassung des Themas, die Zusammenarbeit und Betreuung sowie die Durchsicht dieser Arbeit.

Frau Privatdozentin Dr. med. Hildegard Pape für die Begutachtung meiner Dissertation und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Privatdozent Dr. med. Ulrich Germing für die Möglichkeit, dass ich mich bei statistischen Fragen jederzeit an ihn wenden konnte.

Frau Rost und Frau Spiegelberg, die mir bei der Suche nach verschollenen Patientenakten stets hilfreich zur Seite standen.

Meinen Freunden Alex Rosen, Sven Schäfer, Falk Urselmann, Michael Behringer, Katherina Schönesseiffen und Rena Schuster für viele, notwendige aufmunternde Worte.

Meiner Schwester, Frau Dr. rer. nat. Kristina Vaupel, für ihr verständnisvolles Zuhören.

Ganz besonders meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und die mir während der ganzen Zeit in jeder Hinsicht zur Seite gestanden haben,

sowie meiner Freundin Adina Börgens für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre stets aufbauenden Gespräche.

Lebenslauf

Name: Matthias Vaupel
Geburtstag /-ort: 18. März 1980 / Wuppertal
Konfession: katholisch
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung:

Aug. `86 – Juli `90 städtische Grundschule, Wuppertal

Aug `90 - Juni `99 St. Anna Gymnasium, Wuppertal
Abschluss: Abitur

Aug. `99 - Juni `00 Zivildienst in der chirurgischen / internistischen Ambulanz
Bethesda Krankenhaus, Wuppertal
bei Prof. Dr. D.K. Wilker

Okt. `00 – Mai `07 Medizinstudium an der
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Seit Juli 2007 Assistenzarzt der Unfallchirurgie des Evangelischen Krankenhauses
Düsseldorf

Zusammenfassung

Die allogene Transplantation ist eine kurative Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit fortgeschrittener AML oder MDS. Trotzdem besteht auch hier eine relevante therapieassoziierte Komplikationsrate in Form der therapiebedingten Toxizität, der Immunsuppression und dem Auftreten von akuten sowie chronischen Abstoßungsreaktionen im Sinne einer GVHD. Mithilfe deskriptiver Methoden wurden in dieser Arbeit, den Therapieerfolg definierende Parameter wie das Gesamtüberleben, die Rezidivrate, die Inzidenz therapiebedingter Komplikationen wie die chronische GVHD und die therapiebedingte Sterberate analysiert und mit der Literatur verglichen. Ferner analysierten wir den Einfluss einer Reihe von patientenspezifischen, krankheitsspezifischen, spenderspezifischen und therapiespezifischen Faktoren auf die oben genannten Parameter. Bei den von uns untersuchten Patienten war der Remissionsstatus der Grunderkrankung vor der Transplantation der wichtigste Einflussfaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate nach allogener Stammzelltransplantation. Dies galt, unabhängig davon, ob der Patient in erster kompletter Remission (CR1) oder in einer späteren Remission transplantiert worden war. Neben dem Remissionsstatus war die Entwicklung einer chronischen GvHD ein weiterer wichtiger Parameter, der sich sowohl auf die Rezidivrate als auch auf das Gesamtüberleben günstig auswirkte. Die Verwendung von peripheren Blutstammzellen führte im Vergleich zu Knochenmark zu einer schnelleren Leukozytenerholung. Dagegen wirkte sich die Verwendung von Knochenmark günstiger auf die Inzidenz der chronischen GVHD aus. Lediglich die Patienten mit AML, die mit Zellen eines Fremdspenders transplantiert worden waren, profitierten signifikant vom Einsatz peripherer Blutstammzellen. Die Dosisintensität der Konditionierungstherapie war ein weiterer Parameter zur Beeinflussung des Gesamtüberlebens und möglicherweise auch der Rezidivrate. Im Rahmen unserer Untersuchung verzeichneten wir ein signifikant besseres Gesamtüberleben in der myeloablativ behandelten AML- Patientengruppe und ein grenzwertig signifikantes Ergebnis in der Rezidivrate im Vergleich zum Patientenkollektiv mit einer dosisreduzierten Therapie.

Zusammenfassend kann anhand der erhobenen Untersuchungen empfohlen werden, dass Patienten mit einer AML möglichst früh in erster Remission transplantiert werden sollten. Dabei sollte die Konditionierung in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten möglichst intensiv gewählt werden.