

Aus der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie

(Direktor: Prof. Dr. Martin Gramatzki)

der II. Medizinischen Klinik der

Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Zweite allogene Stammzelltransplantation bei rezidierten malignen hämatologischen Erkrankungen: Eine retrospektive monozentrische Studie.

INAUGURAL-DISSERATION

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität

zu Kiel

vorgelegt von

Henning Schade

aus

Marburg/Lahn

Kiel 2012

Dekan: Prof. Dr. med. Stefan Schreiber

Doktorvater: PD Dr. med. Andreas Humpe

1. Berichterstatter: PD Dr.med. Andreas Humpe

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Schrappe

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11.2013

Zum Druck genehmigt,

Kiel, den 29.11.2013

gez. in der medizinischen Fakultät
Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi

Abkürzungsverzeichnis

µg:	Mikrogramm
Abb.:	Abbildung
aGvHD:	akute Transplantat-gegen-Wirt Reaktion
ALG:	Antilymphozytenglobulin
ALL:	akute lymphatische Leukämie
AML:	akute myeloische Leukämie
ATG:	Antithymozytenglobulin
cGvHD:	chronische Transplantat- gegen-Wirt-Reaktion
CLL:	chronische lymphatische Leukämie
CML:	chronische myeloische Leukämie
CMV:	Cytomegalovirus
CR:	Komplette Remission
CSA:	Ciclosporin
DFS:	krankheitsfreies Überleben
DLI:	Donor- oder Spenderlymphozyteninfusion
EBMT:	Europäische Gruppe für Knochenmarktransplantation
G-CSF:	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
Graft:	Progenitorzelltransplantat
GvHD:	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion
GvL:	Transplantat-gegen-Leukämie
Follow up:	Nachbeobachtung
HLA:	Humanes Leukozytenantigen
HPC:	hämatopoietische Progenitorzellen
HPCT:	hämatopoietische Progenitorzelltransplantation
i.v.:	intravenös
kg:	Kilogramm
KG:	Körpergewicht
KM :	Knochenmark
MAC:	Myeloablative Konditionierung
MDS:	Myelodysplastisches Syndrom
MH:	Morbus Hodgkin
MMF:	Mycophenolatmofetil
MMUD:	nicht-passender Fremdspender (Mismatch)
MRD:	passender verwandter Spender (Match)
MTX:	Methotrexat
MUD:	passender Fremdspender (Match)
NHL:	Non-Hodgkin-Lymphom
NMAC:	nicht-myeloablative Konditionierung
OMF:	Osteomyelofibrose
OMF:	Osteomyelofibrose
OS:	Gesamtüberleben
PB:	Peripheres Blut
PBHPC:	hämatopoietische Stamm- oder Progenitorzelle aus dem peripheren Blut
PD:	Fortschreitende Erkrankung
PR:	Partielle Remission
RIC:	reduzierte Konditionierung bezüglich der Intensität
SZ:	Stammzelle
TRM:	Transplantationsassoziierte Mortalität
vs.:	gegenüber

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung	6
1.1 Allgemeines.....	6
1.2 Definition der hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzelle.....	6
1.3 Klinische Bedeutung der hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzelle.....	6
1.3.1 Quellen hämatopoietischer Progenitorzellen.....	7
1.3.2 Autologe und allogene Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen.....	7
1.4 Prinzipien der Konditionierung.....	8
1.4.1 Myeloablative Konditionierung.....	8
1.4.2 Intermediäre Konditionierung.....	8
1.4.3 Nichtmyeloablative Konditionierung.....	9
1.4.4 Immunsuppressionsschemata.....	9
1.5 Therapeutisches Konzept der allogenen Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen.....	10
1.6 Indikationen.....	11
1.6.1 Akute lymphatische Leukämie.....	12
1.6.2 Akute myeloische Leukämie.....	12
1.6.3 Myelodysplastisches Syndrom.....	12
1.6.4 Chronische myeloische Leukämie.....	12
1.6.5 Chronische lymphatische Leukämie.....	12
1.6.6 Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome.....	13
1.6.7 Osteomyelofibrose.....	13
1.7 Morbidität und Mortalität im Rahmen der allogenen Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen.....	13
1.8 Therapeutische Optionen bei Rezidiv der Grunderkrankung nach erster allogener Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen.....	14
1.8.1 Konzept der Spenderlymphozyteninfusion.....	14
1.8.2 Palliation.....	14
1.8.3 Zweite allogene Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen....	15
1.9 Bedeutung einer zweiten allogenen Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen.....	15
1.10 Bedeutung eines Spenderwechsels.....	15
1.11 Fragestellung der Doktorarbeit.....	16
2 Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv.....	16
2.2 Patientencharakteristika.....	17
2.3 Statistische Analyse.....	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Erste Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen.....	18
3.1.1 Konditionierung.....	18
3.1.2 Gabe von Spenderlymphozyten nach erster Transplantation.....	18
3.1.3 Spender.....	18
3.1.4 HLA-Übereinstimmung.....	18
3.1.5 Hämatopoietisches Progenitorzellprodukt.....	18
3.1.6 Remission nach erster Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen.....	19

3.2 Zweite allogene Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen.....	19
3.2.1 Zeitraum zwischen erster und zweiter Transplantation.....	19
3.2.2 Status vor zweiter Transplantation.....	19
3.2.3 Konditionierungsschemata.....	19
3.2.4 Hämatopoietisches Progenitorzellprodukt.....	20
3.2.4.1 Ursprung der Progenitorzellen und Zellzahl.....	20
3.2.4.2 Blutgruppenkompatibilität des Transplantat.....	20
3.2.5 Spender.....	20
3.2.5.1 Einfluß des Spendergeschlechtes.....	20
3.2.5.2 HLA-Kompatibilität.....	21
3.2.5.3 Spenderwechsel.....	21
3.2.5.4 Familienspender vs. Fremdspender.....	21
3.2.6 Engraftment.....	21
3.2.7 Transplantationsassoziierte Mortalität.....	21
3.2.8 Graft-versus-Host-Disease.....	22
3.2.9 Patientenalter.....	22
3.2.10 Reaktivierung von Cytomegalieviren.....	22
3.2.11 Mukositis.....	23
3.2.12 Gabe von Spenderlymphozyten.....	23
3.2.13 Gesamtüberleben.....	23
3.2.14 Krankheitsfreies Überleben.....	24
4 Diskussion.....	24
5 Zusammenfassung.....	27
6 Literaturverzeichnis.....	29
7 Verzeichnis der Abbildungen.....	33
8 Verzeichnis der Tabellen.....	42
9 Danksagung.....	47
10 Lebenslauf.....	49

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die therapeutischen Optionen bei Patienten mit maligner Erkrankung sind heutzutage vielfältig. Neben der klassischen Chemotherapie, der Tumorchirurgie und der Bestrahlung haben sich die Antikörperbehandlung und die Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen (HPCT) als Behandlungskonzepte in der Hämatologie und Onkologie etabliert. Die allogene HPCT wird seit 40 Jahren erfolgreich bei malignen hämatologischen Erkrankungen angewandt. Sie wird heutzutage vor allem bei akuten Leukämien und rezidierten Lymphom-erkrankungen sowie bei einigen nichtmalignen Erkrankungen eingesetzt [2]. Die Heilungschancen sind durch dieses Verfahren wesentlich verbessert worden, jedoch ist eine HPCT eine aufwändige und risikobehaftete Therapieform. Auch nach einer HPCT besteht für Patienten das Risiko, ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden. In der vorgelegten Arbeit werden die Bedeutung und die Besonderheiten einer zweiten allogenen HPCT zur Behandlung eines Rezidives nach einer vorherigen allogenen HPCT anhand retrospektiv erhobener Daten detailliert untersucht.

1.2 Definition der hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzelle

Allgemein werden hämatopoietische Progenitorzellen (HPC) anhand der Expression des Oberflächenmarkers CD34 erkannt [3]. Als Stammzellen werden Körperzellen bezeichnet, die das Potential haben, sich in verschiedene Zelltypen ausdifferenzieren zu können. Stammzellen sind in der Lage, Tochterzellen zu generieren, die wiederum Stammzellpotential besitzen. Adulte Stammzellen, wie sie im Knochenmark (KM) vorkommen, haben das Potential, sich in bestimmte festgelegte Blutzelltypen zu entwickeln.

1.3. Klinische Bedeutung der hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzelle

Hämatopoietische Progenitorzellen aus dem peripheren Blut (PBHPC), gewonnen nach Gabe von Chemotherapie und/oder Gabe von Wachstumsfaktoren, haben die Fähigkeit, sich nach Transfusion in die Blutbahn im Knochenmark anzusiedeln, was als „Homing“ bezeichnet wird, und dort eine anhaltende hämatopoietische Funktion zu übernehmen. Dadurch wurde es möglich, bei hämatologischen Erkrankungen myeloablative Therapien zu applizieren, deren Nebenwirkung auf das KM durch die

Gabe von PBHPC kompensiert werden kann. Gleichzeitig ermöglicht die Übertragung von allogenen HPC die Etablierung eines neuen Immunsystems, das des Spenders im Empfänger, worauf im Weiteren noch eingegangen wird.

1.3.1 Quellen hämatopoietischer Progenitorzellen

Im Jugendlichen oder Erwachsenen sind HPC im KM mit einer Frequenz von bis zu 1% zu finden. Ausreichende Mengen für eine Transplantation sind im Rahmen einer Intubationsnarkose durch multiple Punktionen und folgender Aspiration zu gewinnen. Derartige Entnahmen finden unter aseptischen Bedingungen in einem Operationsaal statt und haben für den Spender das Risiko der Narkose, des Blutverlusts und möglicher Infektionen bis hin zur Osteomyelitis. Demgegenüber sind HPC im peripheren Blut (PB) nur in geringem Anteil, bis zu 0,1%, nachweisbar. Für die Gewinnung von ausreichenden Mengen von PBHPC für eine Transplantation müssen HPC vermehrt aus dem KM ins PB übertreten, was auch als Mobilisation von HPC bezeichnet wird. Der gesunde Spender erhält für die Mobilisation über 4 - 5 Tage subkutane Gaben von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) in einer Dosierung von 5-10µg (Mikrogramm)/kg (Kilogramm) KG (Körpergewicht). Ab dem 5. Tag folgen eine oder wenn notwendig auch mehrere maschinell durchgeführte Apherese zur Gewinnung des Transplantates. Typische Risiken dieser Prozedur sind die Nebenwirkungen des G-CSF sowie die prozessspezifischen Nebenwirkungen maschineller Aphereseverfahren.

1.3.2. Autologe und allogene Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen

Grundsätzlich wird die autologe HPCT, bei der der Patient für sich selbst HPC spendet, von der allogenen HPCT, bei der ein gesunder Spender HPC für einen Patienten spendet, unterschieden. Erstere Therapieform ist nicht Gegenstand der Untersuchungen dieser Arbeit und soll daher im Folgenden nicht weiter betrachtet werden. Bei der allogenen HPCT ist in Abhängigkeit vom Verhältnis zwischen Spender und Empfänger die Transplantation von HPC eines Familienspenders von der eines Fremdspenders zu unterscheiden. Bei der allogenen HPCT ist ferner das Ausmaß der humanen Leukozytenantigen (HLA) -Übereinstimmung von Spender zu Empfänger für den Therapieverlauf von Bedeutung. Die HLA-Übereinstimmung hat Einfluss auf die Auswahl des Spenders und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer im Anschluss an die Transplantation zu erwartenden Transplantat-gegen-Wirt

Reaktion (GvHD). Dabei werden komplett passende Spender-Empfänger-Konstellationen von solchen mit einem oder mehreren nicht passenden HLA-Merkmalen unterschieden, wobei Letzteres im Extremfall in einer nur Haploidentität zwischen Spender und Empfänger resultieren kann. Auf einen haploidenten Familienspender wird zumeist dann zurückgegriffen, wenn ein passender Fremdspender gar nicht oder aber nicht zeitgerecht zur Verfügung steht bzw. stehen kann [4].

1.4 Prinzipien der Konditionierung

Durch die Konditionierung wird das Knochenmarkstroma des Empfängers zur Annahme der Stammzellen präpariert. Prinzipiell bewirkt die Konditionierung eine Tumorzellschädigung einerseits und die Etablierung einer Immuntoleranz andererseits. Es werden dabei eine myeloablative (MAC), eine intermediäre (RIC) und eine nichtmyeloablative Konditionierung (NMAC) unterschieden [5] (Abbildung 1).

1.4.1 Myeloablative Konditionierung

Eine myeloablative Konditionierung ist dadurch charakterisiert, dass die Therapie beim Patienten zu einer Aplasie führt, von der sich der Patient von selbst nicht oder nur sehr unwahrscheinlich nach Monaten wieder erholt und kommt vor allem bei hochmalignen, rasch progredienten Erkrankungen (z.B. akute myeloische Leukämie (AML) und akute lymphatische Leukämie (ALL)) und Erkrankungen mit Resttumoraktivität zum Einsatz. Es wird hierbei die maximal tolerable Tumortoxizität bei gleichzeitiger Immunablation eingesetzt. Diese Therapieoption wird vor allem bei Jüngeren und bei Erwachsenen in gutem Allgemeinzustand und ohne schwerwiegende Nebendiagnosen, die nur eine begrenzte Anzahl an toxischen Vortherapien erhalten haben, eingesetzt. Dies trifft in der Regel für einen Grossteil der Patienten zu, die allogene transplantiert werden sollen und ist meist die Konditionierung der Wahl für eine erste HPCT.

1.4.2 Intermediäre Konditionierung

Eine Intermediäre Konditionierung basiert dagegen auf einer Reduktion der Tumortoxizität bei weitgehender Beibehaltung der Immunablation. RIC nehmen einen nicht genau definierten Raum zwischen den nichtmyeloablativen

Konditionierungen und den klassischen myeloablativen Konditionierungen ein und sind in der Regel nicht voll myeloablativ. Es gibt moderne Konditionierungsregime, die nicht die ausgeprägte Myelotoxizität der klassischen Konditionierungsprotokolle besitzen und bewusst dosisreduziert wurden. Das Knochenmarkstroma bleibt daher besser erhalten als bei einer myeloablativen Konditionierung (MAC). Ein Re-Engraftment der Empfängerhämatopoese kann jedoch im Falle eines Transplantatversagens auch bei dieser Konditionierungsform bereits ausbleiben. Der Schwerpunkt der Therapie liegt stärker auf dem sogenannten Graft-versus-Leukemia (GvL)-Effekt [6] der HPCT. Diese Konditionierungen werden vor allem bei niedriger malignen Erkrankungen oder auch bei Erkrankungen in kompletter Remission, bei denen das Hauptaugenmerk der Therapie nicht auf der unmittelbaren Tumortoxizität liegt, eingesetzt. Voraussetzung ist, dass eine bestmögliche Remission mit minimaler oder keiner Restaktivität der Erkrankung vor einer HPCT besteht. Desweiteren wird bei stark vorbehandelten und/oder vorerkrankten Patienten und bei älteren Patienten eine dosisreduzierte Konditionierung erwogen [7]. Dazu gehören in der Regel auch Patienten, die eine zweite HPCT erhalten sollen.

1.4.3. Nichtmyeloablative Konditionierung

Diese Form der Konditionierung ist dadurch charakterisiert, dass ein Engraftment der eigenen Hämatopoese in der Regel möglich ist. Die Tumortoxizität und die immunsuppressive Komponente sind dabei schwächer als bei einer RIC. Der Schwerpunkt der Therapie liegt hier hauptsächlich auf dem sogenannten GvL-Effekt der HPCT. Dies setzt eine geringe Tumormasse und eine hohe Immuntoleranz durch z.B. eine immunsuppressive Vortherapie voraus. Eine NMAC kann prinzipiell als Konditionierung bei vorbehandelten und älteren Patienten als auch bei niedrig malignen Erkrankungen in CR eingesetzt werden. Einige Protokolle, wie z.B. FLAG-Ida (Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin), werden primär zur Zytoreduktion im Rahmen von Induktionstherapien genutzt.

1.4.4 Immunsuppressionsschemata

Ein wesentlicher Bestandteil für einen optimalen Verlauf einer allogenen Stammzelltransplantation ist eine exakt dosierte Immunsuppression. Dies ist zum einen zur Verhinderung einer Abstossungsreaktion als auch für eine effiziente GvHD-Prophylaxe essentiell. Die medikamentöse Immunsuppression mit Ciclosporin

(CSA) 3 mg/m² und Mycophenolatmofetil (MMF) 2 x 1g absolut wird im Regelfall von Tag -1 bis Tag +100 (CSA) bzw. von Tag +1 bis Tag +28 (MMF) gegeben. Je nach Protokoll wird alternativ statt MMF Methotrexat 10 mg/m² (MTX) intravenös (i.v.) an Tag +1, +3, +6 und +11 gegeben (mit Leukovorinrescue). Eine fremdallogene Stammzelltransplantation beinhaltet in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie die Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) im Rahmen der Konditionierung zur Ablation von Lymphozyten.

1.5 Therapeutisches Konzept der allogenen Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen

Bei der Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen werden pluripotente hämato- und lymphopoetische Stammzellen eines gesunden Spenders (Donor) auf einen vorbehandelten (konditionierten) Patienten (Empfänger) übertragen. Die ersten HPCT, bei denen KM als Stammzellquelle diente, gehen auf das Jahr 1970 zurück und wurden in Seattle durchgeführt [8]. Vor circa 15 Jahren hat sich durch die Entwicklung von G-CSF die Methode der peripheren Blutstammzellgewinnung und in der Folge die Transplantation von hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzellen aus dem peripheren Blut weitgehend durchgesetzt [9]. Die Methode der allogenen HPCT hat sich über die Jahre hinweg als kurative Option bei vielen malignen hämatologischen Erkrankungen bewährt und die Behandlungsprotokolle wurden sowohl hinsichtlich der Konditionierungsschemata als auch der begleitenden Immunsuppression weiter optimiert. Die Anzahl der allogenen Stammzelltransplantationen steigt in Europa stetig an und wird jährlich von der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) veröffentlicht. 2009 wurden in Europa 12.400 allogene HPCT durchgeführt [2].

Der Wirkmechanismus der allogenen HPCT beruht zum einen auf der sogenannten Konditionierungstherapie, die im klassischen Sinne aus einer immun- und myeloablativen Chemotherapie mit hochdosierten alkylierenden Substanzen und bzw. oder einer Ganzkörperbestrahlung besteht [10], deren Ziel zum einen die Elimination residueller maligner Zellen und zum anderen die Etablierung einer Immuntoleranz gegenüber der Spenderhämato- und -lymphopoese ist. Die Etablierung der Spenderhämatopoese zusammen mit dem Immunsystem des Spenders im Empfänger ist Voraussetzung für das Auftreten eines GvL-Effekts [6], der sich durch die immunologische Aktivität von Spender-T-Lymphozyten erklärt.

Diese stammen aus dem Transplantat und reifen im Körper des Empfängers mit der Spenderhämatopoese aus. Dieser Aspekt scheint eine entscheidende Rolle für die langfristige Remission der Grunderkrankung zu spielen, da bei syngenen Transplantationen (d.h. HPCT vom eineiigen Zwilling) [11] oder bei HPCT mit T-Zell-depletierten Transplantaten [12] im Vergleich zu allogenen Transplantationen zwar eine geringere Rate an GvHD-Erkrankungen aber auch eine höherer Rezidivrate gesehen wurden. Der Unterschied einer an Intensität reduzierten Konditionierung zu einer myeloablativen Konditionierung, bei der das Knochenmark funktionell gesehen komplett zerstört wird, besteht in der Schonung des Empfängers durch die reduzierte Intensität der Therapie. Die therapeutische Wirkung der HPCT beruht vielmehr auf dem GvL-Effekt des Transplantates. Eine RIC ist daher auch nur sinnvoll bei gut kontrollierter Grunderkrankung, da der chemotherapeutische Effekt in den Hintergrund tritt. Im Wesentlichen werden die Möglichkeiten der passenden familiär allogenen (matched related donor- MRD) und der fremd allogenen (matched unrelated donor - MUD) Stammzelltransplantation unterschieden. Dabei passen die HLA-Merkmale des Spenders zum Empfänger bei 10 von 10 festgelegten HLA-Merkmalen, wobei diese Konstellation als optimal angesehen wird. Bei fremdallogenen Spendern werden, wenn kein HLA-kompatibler Spender gefunden werden kann, geringfügige HLA- Mismatches (9 von 10 HLA-Merkmalen passend) toleriert. Relevant sind die folgenden HLA-Allele: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQR und HLA-DQB1.

1.6 Indikationen

Generell entsprechen die Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation bei malignen hämatologischen Erkrankungen den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Ausserhalb dieser Indikationen sollten Transplantationen nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Bei der Indikationsstellung müssen Kinder und Erwachsene unterschieden werden. Die Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation in der Pädiatrie sind in den Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie oder im Rahmen eines entsprechenden HPCT-Amendments definiert. Bei Erwachsenen wird seit einigen Jahren auf eine bewusste obere Altersgrenze verzichtet, da Transplantationen auch erfolgreich bei Patienten über 60 Jahren durchgeführt werden können [13-15]. Die Indikationsstellung zur allogenen Transplantation ist in der Regel nicht mehr

abhängig von der Herkunft des Transplantates, da die Ergebnisse von Familien- und Fremdspender-Transplantationen nahezu identisch sind [16, 17], wenn Spender und Empfänger HLA-ident sind (Aktueller Standard sind 10 HLA-Merkmale).

1.6.1 Akute lymphatische Leukämie

Gemäss Studienlage werden hauptsächlich Patienten in erster Remission, die der sogenannten Hochrisikogruppe oder der Höchstisikogruppe zuzuordnen sind, und solche, bei denen der Nachweis minimaler Resterkrankung eines bestimmten Niveaus nach konventioneller Chemotherapie besteht, transplantiert [18]. Ferner kommen erwachsene Patienten in zweiter oder nachfolgender Remission für eine allogene HPCT in Frage.

1.6.2 Akute myeloische Leukämie

Patienten mit AML erreichen mit konventioneller Chemotherapie ein unbefriedigendes Langzeitüberleben (Kinder 45 % [19], Erwachsene 16-44% [20]). Es wird die Indikation zur HPCT nach aktueller Studienlage gestellt.

1.6.3 Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Bei Patienten mit hohem Risiko nach dem International Prognostic Score System (IPSS) sowie Patienten mit Progreß der Erkrankung nach initialer Therapie oder auch jungen Patienten mit mittelfristiger ungünstiger Perspektive mangels entsprechender Therapieoptionen ist die Indikation zur allogenen HPCT gegeben [21].

1.6.4 Chronische myeloische Leukämie (CML)

Seit der Etablierung von Tyrosinkinaseinhibitoren [22] und ihrem therapeutischen Erfolg bei der CML werden Patienten mit einer CML nur noch dann allogenen transplantiert, wenn sie entweder eine Resistenz gegenüber Tyrosinkinaseinhibitoren aufweisen oder aber selbige entweder nicht vertragen oder nicht gewillt sind, diese langfristig einzunehmen.

1.6.5 Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Patienten in erster Remission mit ungünstiger Genetik, Patienten mit Frührezidiv (< als 2 Jahre) oder fehlendem Ansprechen auf eine fludarabinhaltige Therapie sowie

Patienten mit Rezidiv nach autologer Transplantation werden der allogenen Transplantation zugeführt.

1.6.6 Morbus Hodgkin (MH) und Non Hodgkin-Lymphome (B- und T-Zell- NHL, Multiples Myelom, Immunozytom)

Bei einem Rezidiv nach autologer Transplantation oder nach konventioneller Chemotherapie, wenn eine Stammzellmobilisation zur Gewinnung autologer Stammzellen nicht gelingt und ein Rezidiv aufgetreten ist, besteht die Indikation zur allogenen HPCT.

1.6.7 Osteomyelofibrose (OMF)

Bei Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko nach dem Lille-Score [23] besteht die Indikation zur allogenen HPCT.

1.7 Morbidität und Mortalität im Rahmen der allogenen Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen

Das Risiko einer GvHD besteht bei jeder familiär oder fremdallogenen Stammzelltransplantation ausser bei syngenen Transplantationen, da nur hierbei ein vollkommen HLA-identies Stammzellpräparat gegeben wird (Tabelle 1,2).

Die akute GvHD ist eine häufig vorkommende transplantationsassoziierte Komplikation, die per definitionem vor Tag +100 nach erfolgter allogener HPCT in Erscheinung tritt. Eine niedriggradige (Grad 1-2) akute GvHD spricht in der Regel gut auf entsprechende Behandlungsmassnahmen an und geht zumeist mit einem durchaus gewollten moderaten GvL-Effekt einher. Eine höhergradige (Grad 3-4) akute GvHD ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer gesteigerten transplantationsassoziierten Mortalität (TRM) assoziiert und bisweilen schwierig zu behandeln ist. Die chronische GvHD, die per definitionem nach Tag +100 einer allogenen HPCT auftritt, wird in eine limitierte Form mit guter Prognose und eine extensive (generalisierter Hautbefall oder lokalisierter Hautbefall mit Leberfunktionsstörung und zusätzlichem Befall anderer Organe) Form mit schlechter Prognose eingeteilt (Tabelle 3). Eine zusätzliche Thrombozytopenie definiert Hochrisiko-Patienten mit einer besonders schlechten Prognose [24]. Durch die Gabe von hochdosierten Immunsuppressiva vor und nach der HPCT und therapiebedingter Leukozytopenie erhöht sich die Infektanfälligkeit und demzufolge,

im Gegensatz zur autologen HPCT (1-3% TRM), die TRM auf bis zu 40% [25]. Desweiteren hat die Anzahl an toxischen Vortherapien Einfluß auf die TRM, da Patienten häufiger durch Organschäden (z.B. Herzmuskelschäden durch Anthrazykline) oder lang anhaltende Neutropeniephasen mit folgenden akuten oder chronischen Infektionen (z.B. Aspergillosen) vorbelastet sind.

1.8. Therapeutische Optionen bei Rezidiv der Grunderkrankung nach erster allogener Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen

1.8.1 Konzept der Spenderlymphozyteninfusion (DLI)

Zur Stimulation der vom Stammzell-Donor ausgehenden Immunität können nach Stammzelltransplantation Lymphozyten des Donors übertragen werden. In manchen Therapieprotokollen werden Spenderlymphozyten ‚prophylaktisch‘ an fest bestimmten Tagen nach HPCT transfundiert, entweder wenn T-Zellen zuvor depletiert worden sind oder um zusätzliche Spenderimmunität zuzuführen. Dadurch soll es zu einer verstärkten GvL-Reaktion kommen. Die DLI wird auch zur Therapie eines Rückfalls der Grunderkrankung (zum Beispiel der Leukämie oder des Lymphoms) nach einer HPCT eingesetzt. Bei einigen Entitäten (zum Beispiel bei chronisch myeloischer Leukämie) sind die Ergebnisse sehr gut [26-28]. Bei anderen Erkrankungen mit sehr aggressivem und raschem Verlauf (zum Beispiel bei der akuten lymphatischen Leukämie) sind die Ergebnisse deutlich ungünstiger [26]. Ein Nachteil der Methode ist die durch die DLI häufig verursachte GvHD, die bei überschüssiger Aktivität der Donor-T-Zellen im Empfänger auftreten kann.

1.8.2 Palliation

Oftmals erlaubt der Gesamtzustand des Patienten keine weitere toxische Therapie und das Primärziel ist der Gewinn von Lebensqualität. Es stehen verschiedene Konzepte zur temporären Krankheitsbeherrschung zur Verfügung und Ziel ist dabei vor allen Dingen das Wohlbefinden des Patienten.

1.8.3 Zweite allogene Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen

Die einzige, möglicherweise kurative Therapieoption bei einem Rezidiv einer malignen hämatologischen Erkrankung bleibt, neben der DLI, eine zweite allogene HPCT. Circa 20% aller Patienten profitieren dauerhaft von einer zweiten HPCT im Sinne einer anhaltenden Remission [29-38]. Das Erreichen einer Krankheitskontrolle in Form einer vorübergehenden partiellen (PR) oder kompletten Remission (CR) vor zweiter allogener HPCT ist eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg [39].

1.9 Bedeutung einer zweiten allogenen Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen

Generell hat die zweite allogene HPCT einen geringen Stellenwert bei der Behandlung eines Rezidivs, da entweder die Krankheitskontrolle nicht gewährleistet ist oder der Patient in sehr schlechter körperlicher Verfassung ist. Eine MAC kommt für die meisten Patienten wegen der hohen Toxizität nicht in Frage. Die Voraussetzungen für eine erfolgreiche zweite allogene HPCT haben sich jedoch durch folgende Entwicklungen prinzipiell verbessert: Durch die Entwicklung dosisreduzierter Konditionierungstherapien (RIC, NMAC) wurden in den letzten Jahren zunehmend Patienten höheren Alters oder in kritischem Allgemeinzustand erfolgreich stammzelltransplantiert [7, 40, 41]. Zu diesem Patientenkollektiv gehören letztendlich auch Patienten mit Rezidiv nach erster allogener HPCT. Die Spenderverfügbarkeit ist durch gestiegene Spenderbereitschaft und exaktere HLA-Typisierungen wesentlich verbessert worden. Ein Spenderwechsel bei der zweiten HPCT kann daher in einigen Fällen optional in Erwägung gezogen werden. Infektionskomplikationen werden durch verbesserte antiinfektive Therapiemöglichkeiten und Prophylaxen seltener oder können nachhaltiger behandelt werden [42].

Die genaue Bedeutung einer RIC speziell für die zweite allogene HPCT bleibt bezüglich der verfahrensabhängigen Mortalität als auch der Rezidivrate und der GvHD-Rate zu klären.

1.10 Bedeutung eines Spenderwechsels

Bei geplanter zweiter allogener HPCT besteht je nach Verfügbarkeit die Möglichkeit eines Spenderwechsels [43]. Es gibt einige Hinweise, dass bei ausbleibender GvHD ein ausbleibender GvL-Effekt zum Rezidiv der Erkrankung entscheidend beiträgt [44,

45]. Im Umkehrschluß deuten viele Daten auf eine positive Korrelation zwischen Auftreten einer GvHD und Remissionserhaltung hin. Ein Spenderwechsel bei zweiter allogener HPCT kann mitunter einen stärkeren GvL-Effekt haben und dadurch die Erfolgsaussichten einer zweiten allogenen HPCT verbessern.

1.11 Fragestellung der Doktorarbeit

Eine zweite HPCT ist ein aufwändiges und möglicherweise komplikationsreiches Verfahren. Die Auswirkungen und Ergebnisse einer solchen Behandlung sollen daher hinterfragt werden. Dabei soll die Arbeit die Frage beantworten, ob sich Faktoren herausarbeiten lassen, die das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) in diesem Patientenkollektiv beeinflussen. Weiterhin interessiert die TRM als Ausdruck der Toxizität der Therapie sowie die GvHD-Inzidenz der Patienten. Es bleibt ausserdem zu beantworten, ob eine Remission nach einer zweiten HPCT länger andauern kann als nach der ersten HPCT und ob es längerfristig Überlebende (>2 Jahre) in stabiler Remission gibt. Darüberhinaus interessieren noch andere potentielle Einflussfaktoren, wie sich z.B der CMV-Status, Transplantateigenschaften oder ein Spenderwechsel auf das OS und das DFS auswirken.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Von allen allogenen Transplantationen (n=476), die im Zeitraum von April 1998 bis Februar 2010 in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie der 2. Medizinischen Universitätsklinik Kiel durchgeführt wurden, erfolgten 25 bei Patienten zur Behandlung eines Rezidivs der Grunderkrankung im Rahmen einer zweiten allogenen HPCT. Die Daten dieser 25 Patienten wurden anhand der Patientenakten der 2. Medizinischen Klinik und der sektionsinternen Datenbank erhoben und für die folgenden Analysen zusammengestellt.

2.2 Patientencharakteristika

25 Patienten (12 männlich, 13 weiblich) mit einem medianen Alter von 41 Jahren (Bereich: 6-68 Jahre) erhielten eine zweite HPCT zur Behandlung eines Rezidivs der Grunderkrankung nach erster HPCT.

Spender bei zweiter HPCT: 18 Transplantate waren von einem männlichen Spender, dagegen 7 von einem weiblichen Spender, ein Geschlechts-Mismatch bestand bei 10 Patienten. Die Option eines Spenderwechsels im Vergleich zur ersten HPCT wurde bei 14 Patienten genutzt (Tabelle 4.1, 4.2 und 4.3).

2.3 Statistische Analyse

Die nichtparametrischen Korrelationen wurden mit dem Pearson-Test bestimmt. Überlebenskurven (OS und DFS) wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Verteilung graphisch dargestellt. Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven wurden univariat mit dem Log-Rank-Test und dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Es wurde untersucht, ob folgende Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Zielparameter OS bzw. DFT haben: Spenderwechsel bei zweiter HPCT vs. selber Spender, Patientenalter dichotomisiert anhand des Median (< 41 Jahre vs. ≥ 41 Jahre), MAC und RIC vs. NMAC, Flamsa-RIC vs. andere, Auftreten einer akuten und/oder einer chronischen GvHD, Remissionsstatus vor 2. HPCT (Gruppenbildung: CR vs. PR/ PD/ SD), Transplantatursprung (verwandter Spender vs. Fremdspender), OS und DSF dichotomisiert anhand des Rezidivs der Erkrankung ≤ 1 Jahr vs. > 1 Jahr nach erster HPCT. HLA-identischer vs.-differenten Spender und CD34+ Stammzell dosis dichotomisiert anhand des Medians ($< 5,37$ vs. $\geq 5,37 \times 10E+06/kg$ KG). Ferner wurde untersucht, ob der Abstand zwischen erster und zweiter HPCT sowie die Remissionsdauer nach erster Transplantation zum OS oder DFS in Tagen korrelieren. Zur statistischen Analyse wurde das Softwareprogramm GraphPad Prism (Version 5.00 für Windows und MAC, Graph Pad Software, San Diego, CA) und SPSS (Version 18.1. für Windows) verwendet. Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Erste Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen

3.1.1 Konditionierung

16 Patienten erhielten eine MAC, 8 Patienten wurden mittels RIC konditioniert und eine Patientin wurde mit einer NMAC behandelt. 13 Patienten (52%) waren in einer nachgewiesenen CR vor HPCT, 12 Patienten hatten noch eine signifikante Resterkrankung mit einem Blastennachweis $> 5\%$ im KM oder PB vor Beginn der Konditionierung für die erste HPCT. Von diesen waren 4 Patienten im chemotherapiesensitiven Rezidiv.

3.1.2 Gabe von Spenderlymphozyten

6 Patienten erhielten Spenderlymphozyten (DLI) nach Sicherung des Rezidivs nach erster HPCT. Da dies aber nicht zur einem Ansprechen der Erkrankung führte, wurden die Patienten der zweiten HPCT zugeführt.

3.1.3 Spender

Die erste HPCT wurde bei 6 Patienten mit dem Transplantat eines HLA-identen Geschwisters durchgeführt. In einem Fall erfolgte eine haploidente HPCT von einem Geschwister mit einer Host-versus Graft-Konstellation. In 18 Fällen wurde mit einem Transplantat eines fremdallogenen Spenders transplantiert.

3.1.4 HLA-Übereinstimmung

Von diesen 18 Spendern waren 11 HLA-identisch, 7 wiesen ein HLA-Antigenmismatch auf.

3.1.5 Hämatopoietisches Progenitorzellprodukt

Bei 20 Transplantationen stammten die Progenitorzellen aus dem PB und bei 5 aus dem KM. Es wurden im Median 6,49 (Bereich: 1,56 – 9,0) $\times 10E+06$ CD34+Zellen/kg KG transplantiert.

3.1.6 Remission nach erster Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen

Das mediane krankheitsfreie Überleben nach erster HPCT war 252 Tagen (Bereich: 93 – 1.777 Tage). Es zeigte sich eine schwache, nicht signifikante Korrelation zwischen der Remissionsdauer nach erster Transplantation und dem OS in Tagen als auch dem DFS in Tagen nach der zweiten Transplantation (Abbildung 2, p-Wert>0,05).

Es zeigt sich ein signifikant besseres OS bei Patienten, die ein Rezidiv erst nach dem ersten Jahr nach erster HPCT erlitten hatten, im Vergleich zu Patienten, die ein Rezidiv während des ersten Jahres nach der ersten HPCT erlitten hatten (Abbildung 17, p-Wert=0,0176).

3.2 Zweite allogene Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen

3.2.1 Zeitraum zwischen erster und zweiter Transplantation

Der Abstand zwischen erster und zweiter HPCT betrug im Median 342 Tage (Bereich 105 – 1.865 Tage).

3.2.2 Status vor zweiter Transplantation

9 Patienten erreichten eine CR vor zweiter Transplantation durch entsprechende Reinduktionstherapie. 14 Patienten hatten noch eine signifikante Blastenpopulation im KM oder PB, wobei 9 dieser Patienten im Rezidiv der zweiten Transplantation unterzogen wurden. Bei 2 Patienten konnte aufgrund fehlender Daten kein Status erhoben werden. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Status vor zweiter HPCT auf das OS oder das DFS gesehen werden.

3.2.3 Konditionierungsschemata

19 Patienten (76%) wurden mit einer RIC behandelt. Von diesen wurden 8 Patienten (32% aller Patienten, Diagnosen: AML oder MDS) mit einem Regime angelehnt an das Flamsa-RIC-Protokoll von Schmid et al. behandelt. Ein Patient wurde klassisch myeloablativ mit MAC konditioniert. 5 Patienten wurden nichtmyeloablativ (NMAC) konditioniert. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt des Abschluss der Datensammlung eine CR erreicht haben, wurden mit einer RIC behandelt. Die Mehrheit der Patienten (4 von 7) die eine anhaltende Remission nach der zweiten HPCT erreichten, erhielten eine RIC angelehnt an das Flamsa-

RIC-Protokoll nach Schmidt et al. [7, 46]. Der Versuch einer Reinduktion und/oder Konditionierung mit dem Flag-Ida-Protokoll und anschließender Stammzelltransplantation [47] führte bei keinem der so behandelten 5 Patienten nach der Transplantation zu einer langanhaltenden Remission. Zwei Patienten zeigten klinisch eine CR kurz nach der 2. HPCT, jedoch rezidierten drei Patienten vor Tag +100 nach 2. HPCT und ein Patient nach 286 Tagen, eine Patientin verstarb an einer cGvHD.

Eine RIC oder MAC zur zweiten Transplantation zeigt in unserem Patientenkollektiv einen signifikanten Vorteil im OS (p-Wert=0,005) und im DFS (p-Wert=0,0008) im Vergleich zu einer Konditionierung mit NMAC (Abbildung 3,4). Eine Konditionierung mit Flamsa-RIC zeigt gegenüber anderen Konditionierungen einen statistisch signifikanten Vorteil im OS (p-Wert=0,026), jedoch nicht im DFS (Abbildung 5, 6).

3.2.4 Hämatopoietisches Progenitorzellprodukt

3.2.4.1 Ursprung der Progenitorzellen und Zellzahl

21 Patienten (84%) erhielten hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzelle aus dem peripheren Blut (PBHPC). Die Menge an CD34-positiven Zellen im Transplantat betrug im Median $5,37 \times 10E6/kg$ KG (Bereich $2-15,9 \times 10E+06/kg$ KG). 4 Patienten erhielten Knochenmark (KM) mit einem medianen Wert an kernhaltigen Zellen von $3,34 \times 10E+08/kg$ KG (Bereich $1,94 - 11,94 \times 10E+08/kg$ KG). Es konnte kein signifikanter Unterschied im OS und im DFS zwischen einer Transplantation mit weniger als $5,37$ gegenüber einer Transplantation mit $5,37$ oder mehr $\times 10E+06$ CD34+ Zellen/kg KG gesehen werden (Abbildung 7,8).

3.2.4.2 Blutgruppenkompatibilität des Transplantates

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im OS oder im DFS zwischen blutgruppen-kompatiblen und blutgruppen-inkompatiblen Transplantationen.

3.2.5 Einfluss des Spendergeschlechts

Es bestand kein signifikanter Unterschied im OS oder DFS bei einer Übereinstimmung von Spender- und Empfänger-geschlecht im Vergleich zu unterschiedlichem Spender- und Empfänger-geschlecht.

3.2.5.2 HLA-Übereinstimmung

Es konnte kein signifikanter Unterschied im OS oder DFS zwischen HLA-kompatibler (10/10 passend) und HLA-inkompatiblen (9/10 oder schlechter) Transplantation gezeigt werden.

3.2.5.3 Spenderwechsel

Ein Spenderwechsel zeigt einen signifikanten Vorteil im OS (p-Wert=0,01) im Vergleich zu einer zweiten Transplantation mit demselben Spender, ist jedoch nicht signifikant im DFS (Abbildung 9,10).

3.2.5.4 Familienspender vs. Fremdspender

Die Wahl des Spenders, Familienspender versus Fremdspender, hat keinen signifikanten Einfluss auf das OS oder auf das DFS.

3.2.6 Engraftment

Alle Patienten zeigten ein regelhaftes Engraftment mit Leukozyten $> 1.000/\mu\text{l}$ im Median am Tag +13 (Bereich: 6 – 46 Tage) nach zweiter HPCT. Die Patienten, die PBHPC erhalten haben, erreichten im Median am Tag + 13 Leukozyten $>1.000/\mu\text{l}$ (Bereich: 6 - 46 Tage). Die Patienten, die KM erhalten haben, erreichten im Median am Tag + 20 (Bereich 13 - 24 Tage) Leukozyten $> 1.000/\mu\text{l}$.

Die Zeit bis zum Leukozytenengraftment hatte keinen signifikanten Einfluss auf OS oder DFS.

3.2.7 Transplantationsassoziierte Mortalität

Die TRM bis Tag 100 post transplantationem war 16% (4 Patienten) mit einem Median der aufgetretenen Todesfälle von 27 Tagen (Bereich: 26 - 76 Tage). Ein Patient verstarb an den Folgen einer akuten (a) GvHD, ein Patient an einer Hirnblutung und zwei Patienten an Multiorganversagen. Die Gesamt-TRM über Tag +100 nach Transplantation hinaus betrug 20% (5 Patienten), da ein weiterer Patient an Tag +731 nach zweiter HPCT an einer chronischen (c) GvHD verstarb.

3.2.8 Graft-versus-Host-Disease

Eine aGvHD trat bei 13 der 25 (52%) Patienten auf. Davon hatten 5 Patienten eine Grad 1, 4 Patienten eine Grad 2, zwei Patienten eine Grad 3 und zwei Patienten eine Grad 4 aGvHD. Eine chronisch limitierte GvHD trat bei einem Patienten und eine chronisch extensive GvHD bei 4 Patienten (16 %) auf. Ein Patient verstarb an der cGvHD an Tag +731. Bei einem der 4 Patienten trat die cGvHD nach der mehrfachen Applikation von DLI auf, die Patientin verstarb jedoch an einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung, wie auch ein weiterer Patient mit cGvHD. Ein Patient befindet sich dagegen in einer anhaltenden kompletten Remission. Eine aGvHD scheint einen erkennbaren, jedoch nicht statistisch signifikanten Vorteil für das OS zu zeigen ($p=0,08$). Dabei ist nur ein Patient an einer aGvHD verstorben. Bei dem DFS zeigt sich ein signifikanter Vorteil der Patienten mit aGvHD ($p\text{-Wert}=0,03$) (Abbildung 11,12). Eine cGvHD hat dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das OS oder das DFS.

3.2.9 Patientenalter

Im Rahmen der statistischen Analyse zeigte sich, dass das Alter zum Zeitpunkt der zweiten Transplantation keinen Einfluss auf das OS oder das DFS hat (Abbildung 13,14).

3.2.10 Reaktivierung von Cytomegalieviren

Bei 4 Patienten (16%) wurde eine CMV-Reaktivierung bzw. eine erhöhte Viruslast nachgewiesen. Drei Patienten waren bereits vor der HPCT CMV-positiv und wurden mit Zellen eines CMV-negativen Spenders transplantiert. Diese Konstellation ist aufgrund der fehlenden Immunität des transplantierten Immunsystems gegenüber CMV ungünstig für den Empfänger. Bei einem Patienten war der Spender positiv und der Empfänger negativ, so dass eine Erstinfektion anzunehmen war. Die Reaktivierungen bzw. erhöhte CMV-Kopienzahl wurden erfolgreich durch antivirale Therapiemaßnahmen kontrolliert, so dass in der Folge keine klinisch apparente Infektion auftrat. Zusammenfassend waren in 11 Fällen Spender und Empfänger CMV- negativ, in drei Fällen waren Spender und Empfänger CMV-positiv. In 7 Fällen war der Empfänger CMV-positiv und der Spender CMV- negativ und in zwei Fällen der Empfänger CMV-negativ und der Spender CMV-positiv. Zwei Fälle wurden nicht

dokumentiert. Transplantationen mit CMV-identen und CMV-differenten Spendertransplantaten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des OS.

3.2.11 Mukositis

Eine geringgradige Mukositis der Mundschleimhaut (Grad 1-2) wurde bei 6 Patienten gesehen. Eine höhergradige Mukositis der Mundschleimhaut (Grad 3-4) trat bei 4 Patienten auf. Dies lässt auf eine insgesamt vertretbare Schleimhauttoxizität der Therapien in unserem Patientenkollektiv schliessen.

3.2.12 Gabe von Spenderlymphozyten

Bei drei Patienten im Rezidiv wurden Spenderlymphozyten zur Behandlung eingesetzt. Bei zwei der Patienten kam es zu keinem wesentlichen Ansprechen der Erkrankung und beide verstarben rasch nach Rezidivdiagnose an der Grunderkrankung. Eine Patientin überlebte insgesamt noch weitere 582 Tage nach Sicherung des Rezidivs mithilfe diverser palliativer Chemotherapien und der Gabe von DLI.

3.2.13 Gesamtüberleben

Das OS an Tag 100 war 75%. Es verstarben in diesem Zeitraum 4 Patienten an prozedurassoziierten Komplikationen und zwei Patienten an einem Rezidiv der Grunderkrankung. Eine Patientin war zum Zeitpunkt der Datenerhebung an Tag +49 nach zweiter Transplantation in CR. Das 1-Jahres-Überleben betrug 41%. Drei Patienten befanden sich bei Abschluss der Datensammlung jeweils in CR an Tag 49, 271 und 303 nach der zweiten Transplantation. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten nach der zweiten Transplantation betrug 286 Tage (Bereich: 26 – 1.149 Tage) (Abbildung 15). 7 der 25 (27%) Patienten befinden sich nach zweiter Transplantation in einer anhaltenden kompletten Remission bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 529 Tagen (Bereich: 49 – 1.149 Tage), die bei drei dieser 7 (43%) Patienten bereits länger andauerte als die Remissionsdauer nach der ersten HPCT. Zwei dieser Patienten befinden sich seit mehr als zwei Jahren in einer stabilen hämatologischen Remission.

3.2.14 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das mediane DFS nach zweiter Transplantation lag bei 271 Tagen (Bereich: 26 – 1.149 Tage) und ist somit länger als nach erster Transplantation, bei der es 252 Tage (Bereich: 93 – 1.777 Tage) betrug (Abbildung 16).

4 Diskussion

Die hier erfolgte Datenanalyse und Beschreibung weist die methodischen Einschränkungen sowohl eines kleinen Patientenkollektivs als auch einer Heterogenität der Behandlungsstrategien auf, wobei sich Letztere über die Zeit gesehen gewandelt haben. Außerdem muss auf den Umstand hingewiesen werden, dass die Auswahl der Patienten, die einer zweiten HPCT zugeführt wurden, subjektiv getroffen wurde. Gleichzeitig gilt für die Auswertung der Daten die Einschränkung, dass es sich um eine retrospektive Analyse handelt. Die Faktoren, die eine Langzeitremission positiv beeinflussen, bleiben in der vorliegenden Literatur umstritten. Einige wenige relevante Faktoren konnten jedoch beschrieben werden. Es wurde ein signifikant besseres OS bei Patienten beobachtet, die ein Rezidiv erst nach dem ersten Jahr nach erster HPCT erlitten hatten, im Vergleich zu Patienten, die ein Rezidiv während des ersten Jahres nach der ersten HPCT erlitten hatten. Die Remissionsdauer korreliert jedoch nur schwach mit der Überlebensdauer nach der zweiten HPCT und stellte sich als nicht signifikant heraus. Ein Spenderwechsel erweist sich in dem hier erfassten Patientenkollektiv ebenfalls als signifikanter Einflussfaktor auf das OS ($p=0,01$), was in der Literatur nicht klar erscheint. Der nur tendenzielle, statistisch nicht signifikante Vorteil im DFS nach Spenderwechsel kann durch die Heterogenität und geringe Grösse der beiden Gruppen (selber vs. anderer Spender) erklärt werden: So befinden sich verhältnismässig viele Patienten mit Rezidiv nach zweiter HPCT in der Gruppe, die von einem anderen Spender transplantiert wurden. Andererseits befinden sich verhältnismässig viele Patienten mit TRM in der Gruppe, die von demselben Spender transplantiert wurden. Möglicherweise ist auch ein veränderter GvL-Effekt der Grund für den Erfolg des Spenderwechsels, was jedoch hypothetisch ist, denn unter den Überlebenden gab es auch zwei Patienten, die keine aGvHD hatten. Zu berücksichtigen bleibt ein möglicher Einfluss der Zeit auf die Ergebnisse, da in früherer Zeit meist gar kein

alternativen Spender zur Verfügung stand und somit auch gar nicht die Möglichkeit eines Spenderwechsels zur zweiten HPCT gegeben war. Eine aGvHD scheint ein signifikanter Einflussfaktor zu sein, da Patienten mit aGvHD ein signifikant ($p=0,03$) längeres DFS aufwiesen gegenüber Patienten ohne aGvHD. Allerdings war das Auftreten einer aGvH lediglich trendmäßig ($p=0,08$) mit einem besserem OS verbunden. Dies mag darin begründet sein, dass es auch Patienten in der Auswertung gab, die an den Folgen der aGvHD verstorben sind und somit die TRM-Rate negativ beeinflussten. Dass eine aGvHD wie auch eine cGvHD einen Einfluss auf das Überleben haben, ist hinreichend publiziert worden [35, 48]. Die Resultate der Kieler Patientengruppe zeigen dagegen keinen Vorteil im OS oder DFS bei Patienten mit cGvHD. Somit erscheint ein längerfristiges krankheitsfreies Überleben auch ohne cGvHD möglich bzw. das Auftreten einer cGvHD ist nicht der alleinige entscheidende Faktor für das krankheitsfreie Überleben. Erstaunlicherweise gab es auch keinen nachweisbaren Einfluss des Status vor zweiter Transplantation (CR vs. PD, PR und SD) auf das Transplantationsergebnis gemessen an OS oder DFS. Dies zeigt, dass auch Patienten mit schlecht oder gar nicht kontrollierter Erkrankung von einer zweiten HPCT längerfristig profitieren können. Keinesfalls heißt dies im Umkehrschluss, dass der Krankheitsstatus vor einer zweiten HPCT nicht von Bedeutung ist, denn zahlreiche Studien belegen die Bedeutung einer ausreichenden Krankheitskontrolle für eine erfolgreiche HPCT.

Die Rate der TRM war im untersuchten Patientenkollektiv mit 16% (bis Tag +100 nach HPCT) und 20% insgesamt akzeptabel und liegt knapp unter der TRM von vergleichbaren, publizierten Patientenkollektiven wie z.B von Shaw et al., der eine TRM von 23% berichtete [48].

Komplette Remissionen nach zweiter Transplantation wurden auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv dauerhaft erreicht. Dabei dauerten Remissionen bei einigen Patienten nach zweiter Transplantation länger an als nach erster Transplantation, was zum Zeitpunkt der Analyse (April 2010) bei drei von 7 der Patienten beobachtet werden konnte. Im Median dauerte die Remission nach der zweiten Transplantation sogar länger an als nach der ersten Transplantation.

Es gibt einen geringen, aber signifikanten Prozentsatz an Patienten (27%) die sich nach erfolgreicher zweiter HPCT in Remission befinden, was auch in etwa den Daten in der Literatur entspricht [37]. Der Spenderwechsel scheint im untersuchten Kollektiv ein signifikanter ($p=0,01$) Einflussfaktor für das OS zu sein. Dies wurde so

von anderen Autoren bisher nicht gezeigt. Ein Grund dafür könnte darin liegen, dass der neue Spender bei der zweiten Transplantation einen ausgeprägteren GvL-Effekt bewirkt. Beweisen könnte das jedoch nur eine grösser angelegte, prospektive Studie mit standardisierten Behandlungen und eventuell einer Randomisation zwischen der Transplantation mit dem gleichen Spender oder aber mit einem von der ersten Transplantation differenten Spender. Interessanterweise wiesen aber auch zwei Patienten, die mit Zellen des gleichen Spenders ein zweites Mal transplantiert wurden, an Tag +271 bzw. +615 nach zweiter HPCT eine hämatologische Vollremission auf.

Eine myeloablative Konditionierung oder eine Konditionierung mit intermediärer Intensität erscheint im Vergleich zu nichtmyeloablative Protokollen nach unserer Datenlage effektiver und zeigt ein Gesamtüberleben von 40% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 313 Tagen. Insbesondere zeigen Patienten, die mit dem Flamsa-RIC-Protokoll behandelt wurden, ein gutes Ansprechen bei geringer TRM und Toxizität und es zeigt sich eine beachtliche Rate von Remissionen in diesem Patientenkollektiv. Eine NMAC erscheint auf den ersten Blick entgegen den Daten von Pawson et al [47] nicht so geeignet für eine Rekonditionierung zur zweiten Transplantation. Von 5 Patienten, die eine NMAC erhalten haben, rezidierten 4 rasch nach im Median 64 Tagen nach zweiter HPCT und ein Patient verstarb an einer schweren aGvHD. Die mediane Remissionsdauer war bei diesen Patienten nach erster HPCT auch nur 235 Tage und im Vergleich zu den Patienten die eine MAC oder RIC erhalten hatten, die im Median 281 Tage rezidivfrei waren, kürzer. Da eine kurze Remissionszeit von weniger als einem Jahr zwischen erster und zweiter HPCT ein signifikant schlechteres OS nach zweiter HPCT bewirkte, könnte dies auch ein Grund für das schlechte OS dieser Subgruppe sein. Eine NMAC ohne vorherige Reinduktion bei rasch rezidivierter Erkrankung ist nach den hier analysierten Daten nicht geeignet, um ein Rezidiv längerfristig zu kontrollieren. Eine NMAC für Patienten mit vorheriger Reinduktion zur besseren Kontrolle der Krankheitsaktivität im Rahmen einer zweiten HPCT mag dagegen eine Therapieoption sein, die es zu prüfen gilt.

Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs wurden die Daten nur univariat analysiert, wobei es für die Zukunft sicher wünschenswert wäre, größere Patientenkollektive hinsichtlich potentieller Einflussfaktoren auf das OS oder das DFS multivariater Analysen zu unterziehen. Bei einer solch komplexen Therapiemodalität ist davon

auszugehen, dass es eher unwahrscheinlich ist, dass ein einzelner Faktor allein das Behandlungsergebnis signifikant beeinflusst und von anderen möglichen Einflussfaktoren unabhängig ist.

5 Zusammenfassung

In der Literatur ist der therapeutische Stellenwert einer zweiten allogenen Transplantation hämatopoietischer Progenitorzellen (HPCT) nicht eindeutig geklärt. Insbesondere unterscheiden sich die Angaben zu möglichen Einflussfaktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) bzw. des krankheitsfreien Überlebens (DFS) nach einer zweiten allogenen HPCT. Aus diesem Grund wurden retrospektiv die Daten von 25 konsekutiv durchgeführten allogenen Zweit-HPCT in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer zweiten allogenen HPCT bei Patienten mit einem Rezidiv einer akuten Leukämie, eines myelodysplastischen Syndroms, eines myeloproliferativen Syndroms oder einer chronisch lymphatischen Leukämie mit dem Erreichen einer kompletten Remission und in der Folge bei einem substanziellen Anteil der Patienten auch mit einer längerandauernden Krankheitskontrolle verbunden sein kann. Die Ergebnisse zeigen mögliche Einflussfaktoren auf den Erfolg einer solchen Behandlung auf und können helfen, in Zukunft die Patienten, die von diesem Therapiekonzept profitieren könnten, besser zu definieren. Auch wenn das OS im gesamten Patientenkollektiv bei einer medianen Beobachtungsdauer von 286 Tagen mit 32% eher niedrig war, bedeutet es aber, dass mehr als jeder Vierte so behandelte Patient unmittelbar von dieser Therapie zu profitieren scheint. Dabei zeigt diese retrospektive Analyse, dass der Wechsel des Zellspenders zwischen erster und zweiter HPCT ein möglicher günstiger Einflussfaktor auf das OS zu sein scheint. Gleichzeitig gab es aber auch Patienten, die nach zweiter HPCT mit dem gleichen Spender längerfristig überlebten, so dass es gerechtfertigt erscheint, mit dem gleichen Spender erneut zu transplantieren, wenn ein alternativer Spender nicht verfügbar ist. Ferner veranschaulichen die Daten, dass das Auftreten einer akuten Graft-versus-Host-Disease (GvHD) zu einem verbesserten DFS führen kann, ohne dass es dafür einer chronischen GvHD bedarf. Die analysierten Daten zeigen

darüber hinaus, dass eine adäquat dosisreduzierte Konditionierung eine wesentliche Komponente für die zweite HPCT sein kann. Durch die moderate transplantationsassoziiert Mortalität (TRM) bei einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv und gleichzeitig guten Remissionsergebnissen wird belegt, dass dosisreduzierte Protokolle wie Flamsa-RIC in der Konditionierung vor zweiter HPCT ihre berechnigte Bedeutung haben. Demgegenüber war der Erfolg einer nichtmyeloablativen Konditionierung im untersuchten Patientenkollektiv gering, so dass einer myeloablativen oder einer intermediären Konditionierung der Vorzug gegeben werden sollte. Es bleibt zu hoffen, dass weitere Optimierungen der Behandlungsstrategien im Rahmen der Stammzelltransplantation und hier besonders auch im Rahmen der zweiten Stammzelltransplantation zu weiterer Verbesserung der Therapieergebnisse führen werden und dass dies dann gegebenenfalls auch in kontrollierten, prospektiv randomisierten Studien stattfindet.

6 Literatur

1. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(12): p. 1628-33.
2. Baldomero, H., et al., *The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years*. Bone marrow transplantation, 2011. **46**(4): p. 485-501.
3. Civin, C.I., et al., *Sustained, retransplantable, multilineage engraftment of highly purified adult human bone marrow stem cells in vivo*. Blood, 1996. **88**(11): p. 4102-9.
4. Bethge, W.A., et al., *Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update*. Blood Cells Mol Dis, 2008. **40**(1): p. 13-9.
5. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15**(12): p. 1628-33.
6. Thomas, E.D., et al., *One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation*. Blood, 1977. **49**(4): p. 511-33.
7. Schmid, C., et al., *High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission*. Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(8): p. 721-7.
8. Thomas, E.D. and R. Storb, *Technique for human marrow grafting*. Blood, 1970. **36**(4): p. 507-15.
9. Russell, J.A., et al., *Allogeneic blood cell transplants for haematological malignancy: preliminary comparison of outcomes with bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 1996. **17**(5): p. 703-8.
10. Gale, R.P. and R.E. Champlin, *How does bone-marrow transplantation cure leukaemia?* Lancet, 1984. **2**(8393): p. 28-30.
11. Fefer, A., et al., *Graft versus leukemia effect in man: the relapse rate of acute leukemia is lower after allogeneic than after syngeneic marrow transplantation*. Prog Clin Biol Res, 1987. **244**: p. 401-8.
12. Goldman, J.M., et al., *Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion*. Ann Intern Med, 1988. **108**(6): p. 806-14.
13. Giralt, S., et al., *Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy*. Blood, 1997. **89**(12): p. 4531-6.
14. Spitzer, T.R., *Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant strategies and the role of mixed chimerism*. Oncologist, 2000. **5**(3): p. 215-23.

15. Sandmaier, B.M., S. Mackinnon, and R.W. Childs, *Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation: current perspectives*. Biol Blood Marrow Transplant, 2007. **13**(1 Suppl 1): p. 87-97.
16. Anasetti, C., et al., *Are matched unrelated donor transplants justified for AML in CR1?* Best Pract Res Clin Haematol, 2006. **19**(2): p. 321-8.
17. Dahlke, J., et al., *Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2006. **37**(2): p. 155-63.
18. Hahn, T., et al., *The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(1): p. 1-30.
19. Alonzo, T.A., et al., *Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era*. Leukemia, 2005. **19**(6): p. 965-70.
20. Mayer, R.J., et al., *Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia*. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med, 1994. **331**(14): p. 896-903.
21. Martino, R., et al., *Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes*. Blood, 2006. **108**(3): p. 836-46.
22. Druker, B.J., et al., *Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia*. The New England journal of medicine, 2006. **355**(23): p. 2408-17.
23. Dupriez, B., et al., *Prognostic classification of myelofibrosis with myeloid metaplasia*. Br J Haematol, 1989. **73**(1): p. 136-7.
24. Gaziev, D., et al., *Chronic graft-versus-host disease: is there an alternative to the conventional treatment?* Bone marrow transplantation, 2000. **25**(7): p. 689-96.
25. Barrett, A.J., et al., *Second transplants for leukaemic relapse after bone marrow transplantation: high early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. A report by the EBMT Leukaemia Working Party*. British journal of haematology, 1991. **79**(4): p. 567-74.
26. Collins, R.H., Jr., et al., *Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation*. J Clin Oncol, 1997. **15**(2): p. 433-44.
27. Kolb, H.J., et al., *Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients*. Blood, 1990. **76**(12): p. 2462-5.
28. Slavin, S., et al., *Immunotherapy of minimal residual disease in conjunction with autologous and allogeneic bone marrow transplantation (BMT)*. Leukemia, 1992. **6 Suppl 4**: p. 164-6.

29. Atkinson, K., et al., *Second marrow transplants for recurrence of haematological malignancy*. Bone Marrow Transplant, 1986. **1**(2): p. 159-66.
30. Bosi, A., et al., *Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation*. J Clin Oncol, 2001. **19**(16): p. 3675-84.
31. Michallet, M., et al., *Second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation: a survey of the Societe Francaise de Greffe de moelle (SFGM)*. Br J Haematol, 2000. **108**(2): p. 400-7.
32. Barrett, A.J., et al., *Second transplants for leukaemic relapse after bone marrow transplantation: high early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. A report by the EBMT Leukaemia Working Party*. Br J Haematol, 1991. **79**(4): p. 567-74.
33. Baron, F., et al., *Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation*. J Clin Oncol, 2006. **24**(25): p. 4150-7.
34. Chiang, K.Y., et al., *Outcome of second bone marrow transplantation following a uniform conditioning regimen as therapy for malignant relapse*. Bone Marrow Transplant, 1996. **17**(1): p. 39-42.
35. Eapen, M., et al., *Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant*. Bone Marrow Transplant, 2004. **34**(8): p. 721-7.
36. Elmaagacli, A.H., D.W. Beelen, and U.W. Schaefer, *A retrospective single centre study of the outcome of five different therapy approaches in 48 patients with relapse of chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 1997. **20**(12): p. 1045-55.
37. Hartwig, M., et al., *Second allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies*. Acta Haematol, 2009. **122**(4): p. 185-92.
38. Kedmi, M., et al., *A retrospective review of the outcome after second or subsequent allogeneic transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(4): p. 483-9.
39. Hosing, C., et al., *Disease burden may identify patients more likely to benefit from second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to treat relapsed acute myelogenous leukemia*. Bone Marrow Transplant, 2005. **36**(2): p. 157-62.
40. Kassim, A.A., et al., *Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias: 'what is the best recipe?'*. Bone Marrow Transplant, 2005. **36**(7): p. 565-74.
41. Hegenbart, U., et al., *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**(3): p. 444-53.

42. Gahn, B., et al., *Triple antifungal therapy for severe systemic candidiasis allowed performance of allogeneic stem cell transplantation*. Eur J Med Res, 2007. **12**(8): p. 337-40.
43. Duus, J.E., et al., *Second allografts for relapsed hematologic malignancies: feasibility of using a different donor*. Bone Marrow Transplant, 2005. **35**(3): p. 261-4.
44. Kolb, H.J., et al., *Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras*. Blood, 2004. **103**(3): p. 767-76.
45. Weiden, P.L., et al., *Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation*. N Engl J Med, 1981. **304**(25): p. 1529-33.
46. Schmid, C., et al., *Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5675-87.
47. Pawson, R., et al., *Treatment of relapse after allogeneic bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning (FLAG +/- Ida) and second allogeneic stem cell transplant*. Br J Haematol, 2001. **115**(3): p. 622-9.
48. Shaw, B.E., et al., *Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant*. Bone Marrow Transplant, 2008. **42**(12): p. 783-9.
49. Ball, L.M. and R.M. Egeler, *Acute GvHD: pathogenesis and classification*. Bone marrow transplantation, 2008. **41 Suppl 2**: p. S58-64.

7 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Graphische Darstellung der Einteilung der Konditionierungsprinzipien bezüglich Myelosuppression und Immunsuppression, adaptiert von [1].

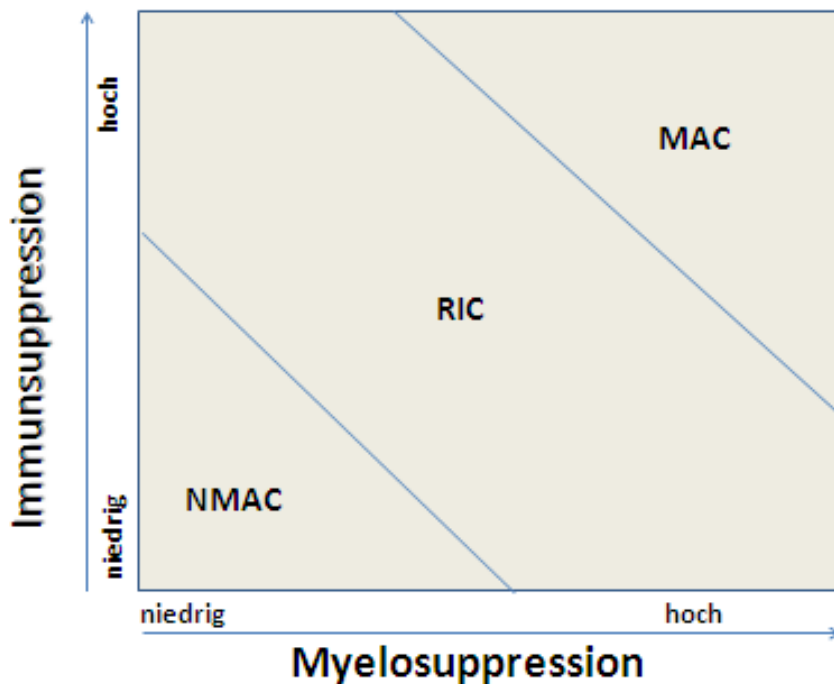


Abbildung 2: Korrelation zwischen Remissionsdauer nach erster Transplantation und OS in Tagen: Graphische Darstellung im Scatterdiagramm (n=25).

Lineare Regression, 95% KI (0,4017 - 1,196), p-Wert>0,05

Scatterdiagramm

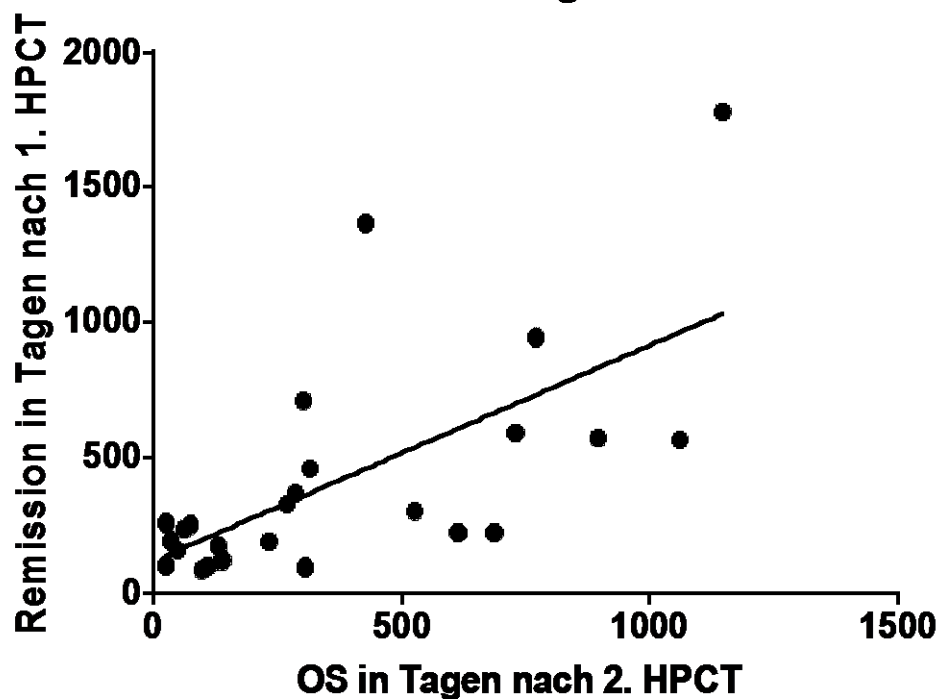


Abbildung 3,4: Kaplan-Meier-Kurven zum Effekt des Einflussfaktors Konditionierungsintensität (RIC und MAC (n=20) versus NMAC (n=5)) auf OS (Abb. 3, p-Wert=0,005) und auf DFS (Abb. 4, p-Wert=0,0008).

Abbildung 3

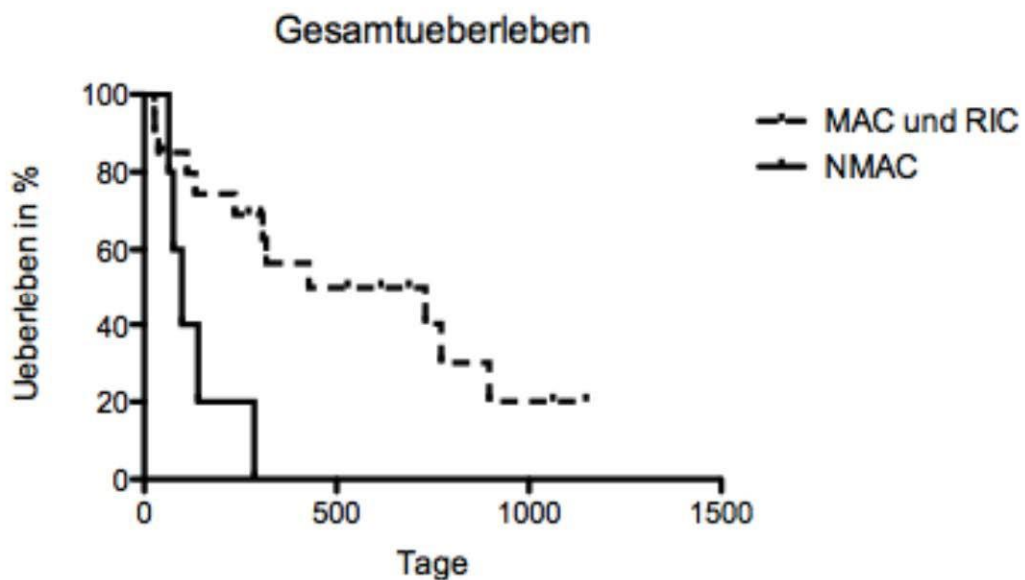


Abbildung 4

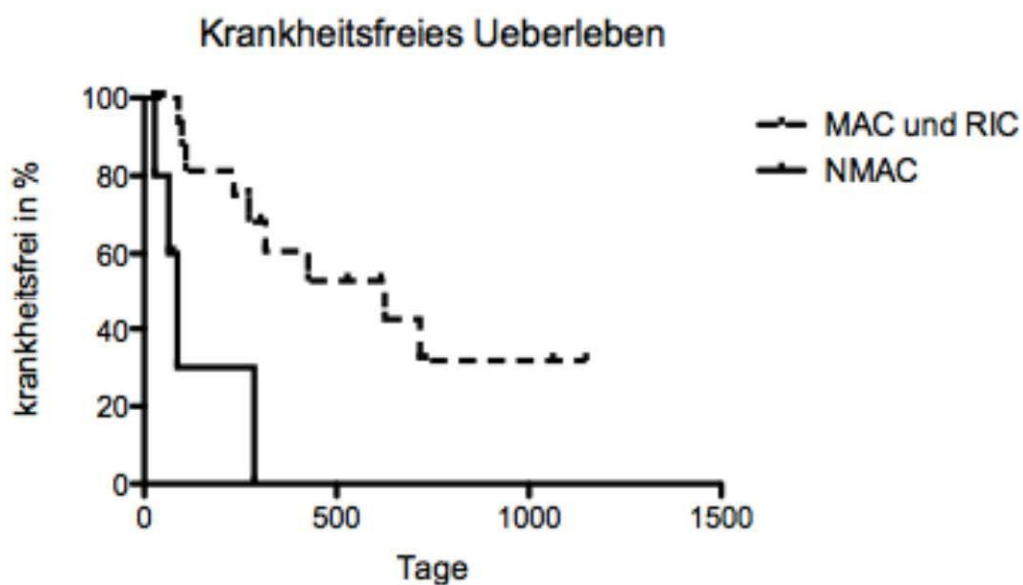


Abbildung 5,6: Kaplan-Meier-Kurve zum Effekt des Einflussfaktors Therapieprotokoll (Flamsa-RIC-Gruppe (n=8) versus andere (n=17)) auf das OS (Abb. 5, p-Wert=0,026) und auf das DFS (Abb. 6).

Abbildung 5

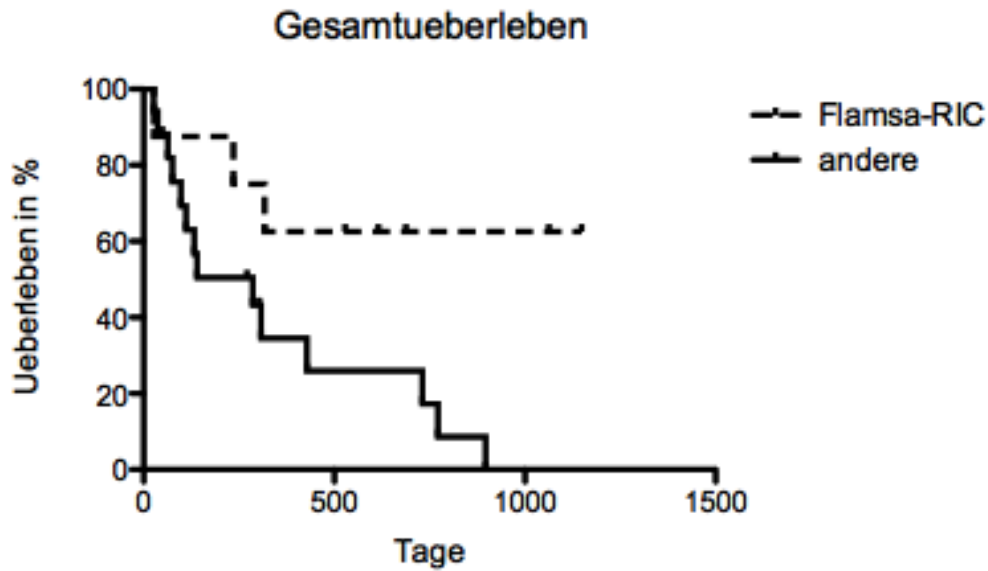


Abbildung 6

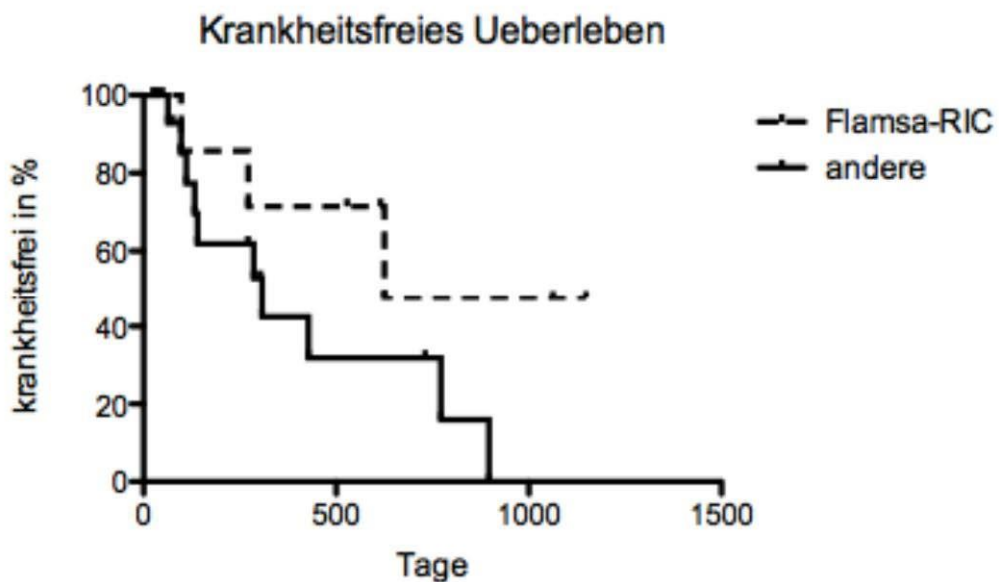


Abbildung 7, 8: Kaplan-Meier-Kurve zum möglichen Effekt der Transplantationsdosis ($<5,37$ ($n=10$) versus $\geq 5,37 \times 10^6$ CD34 + Zellen/kgKörpergewicht ($n=10$)) auf das OS (Abb. 7) und auf das DFS(Abb. 8).

Abbildung 7

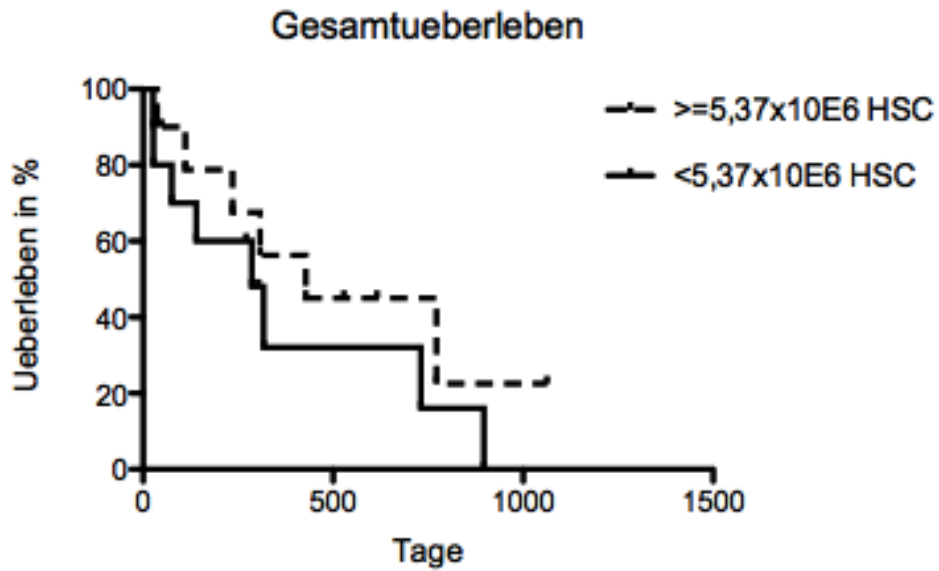


Abbildung 8

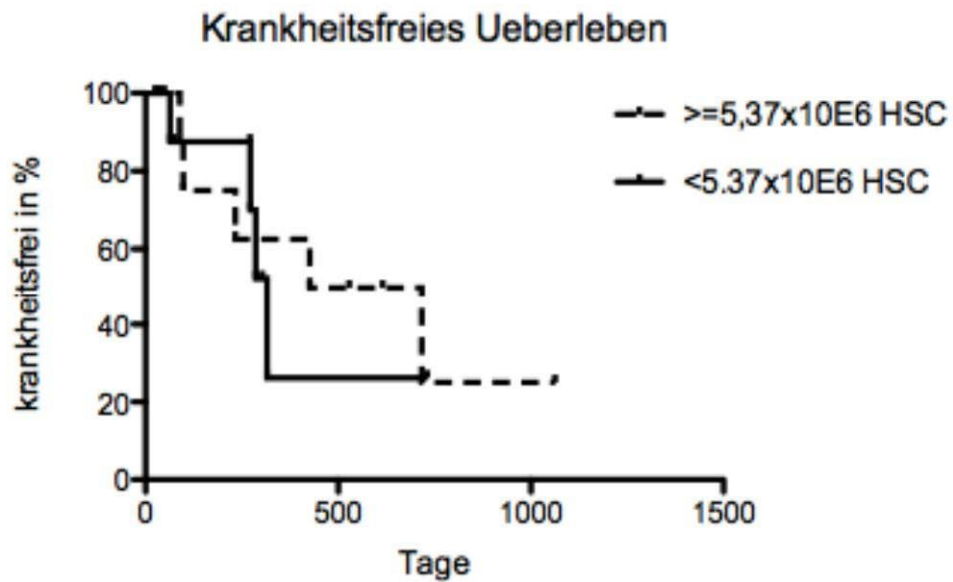


Abbildung 9,10: Kaplan-Meier-Kurven zum Effekt des Einflussfaktors Spender (Spenderwechsel (n=14) versus selber Spender (n=11) bei zweiter HPCT) auf das OS (Abb.9, p-Wert=0,01) und auf das DFS (Abb.10)

Abbildung 9

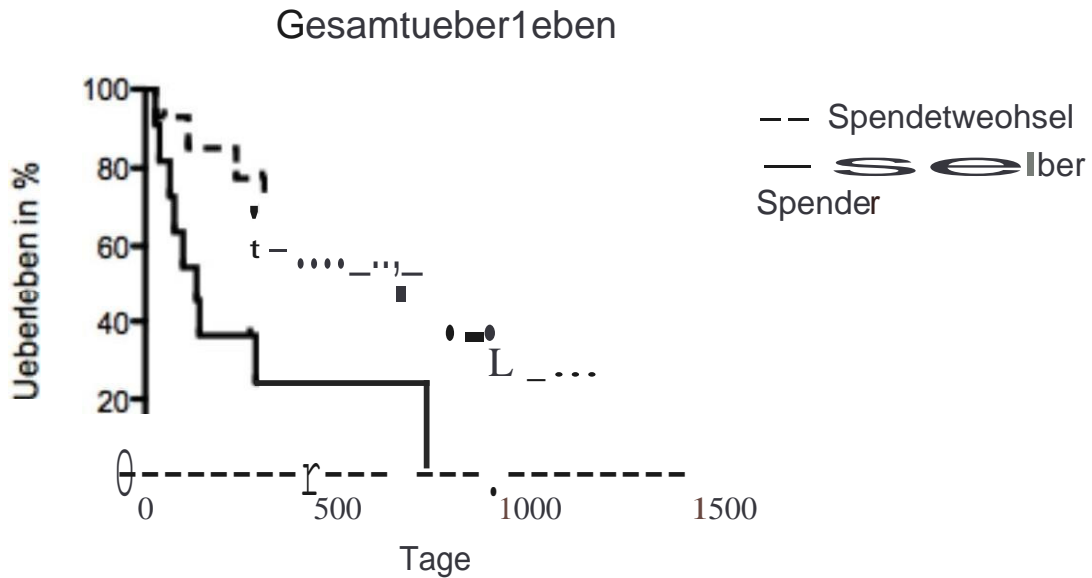


Abbildung 10

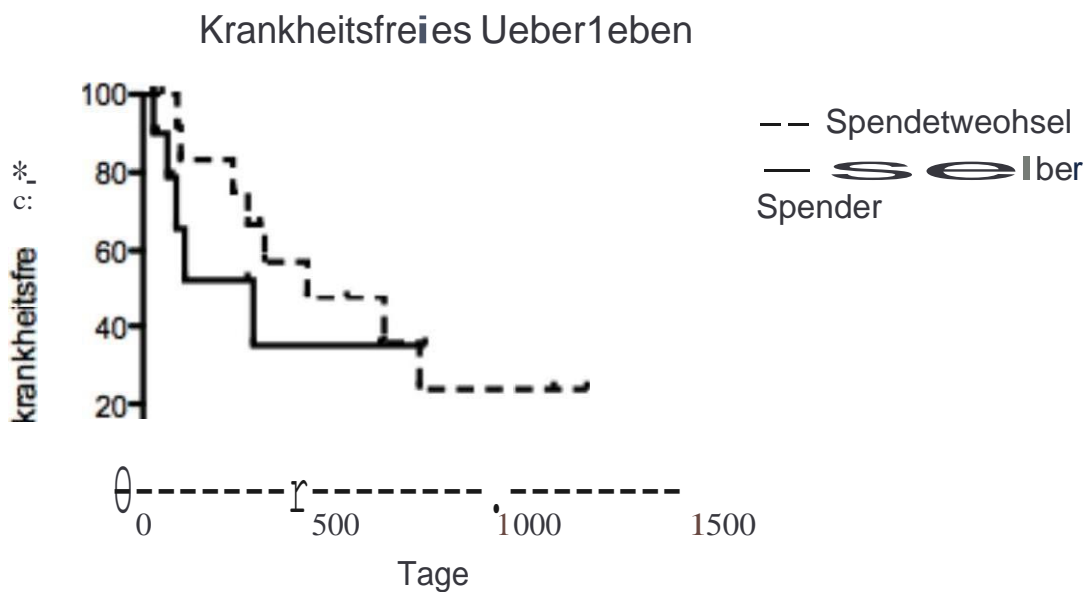


Abbildung 11,12: Kaplan-Meier-Kurven zum Effekt des Einflussfaktors akute GvHD (akute GvHD (n=13) versus keine akute GvHD (n=12): Graphische Darstellung des OS (Abb.11) und des DFS (Abb.12, P-Wert 0,03).

Abbildung 11

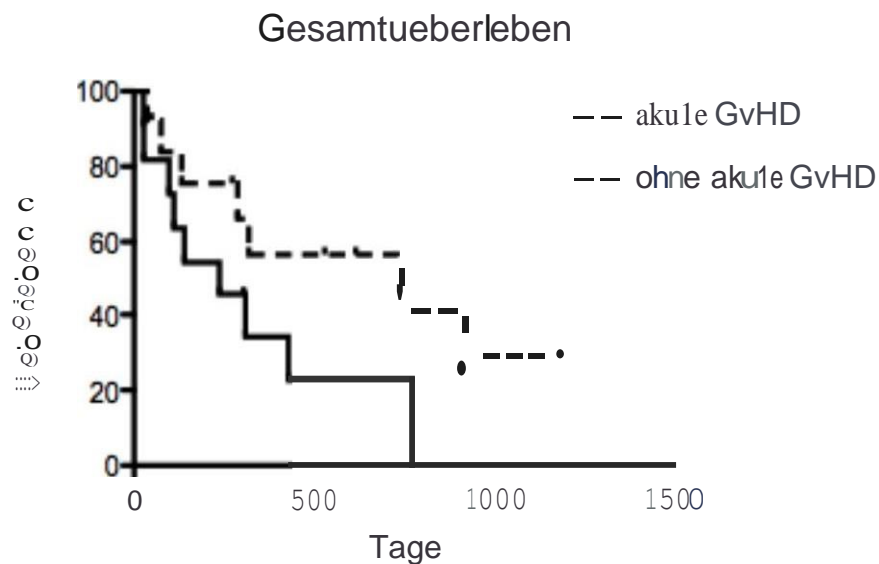


Abbildung 12

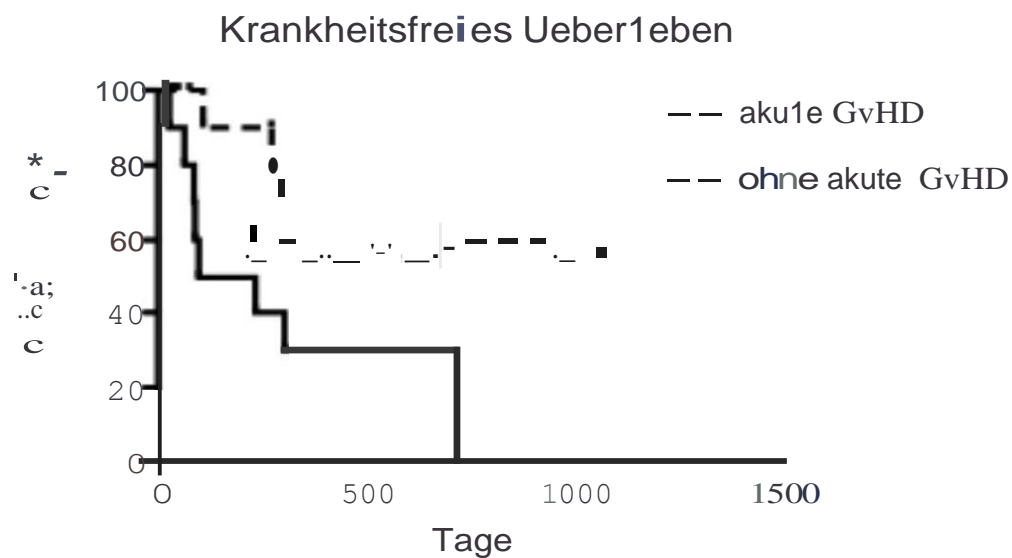


Abbildung 13,14: Kaplan-Meier-Kurven zum Effekt des Einflussfaktors Alter (<41 Jahre (n=11) versus ≥ 41 Jahre (n=14): Graphische Darstellung des OS (Abb.13) und des DFS (Abb.14).

Abbildung 13

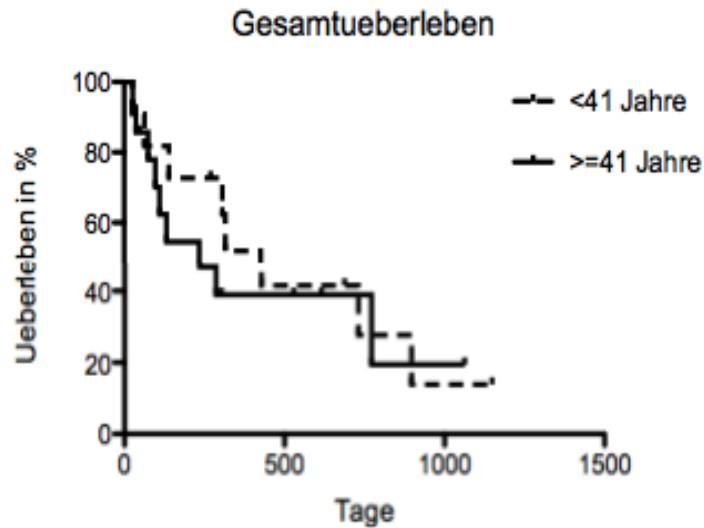


Abbildung 14

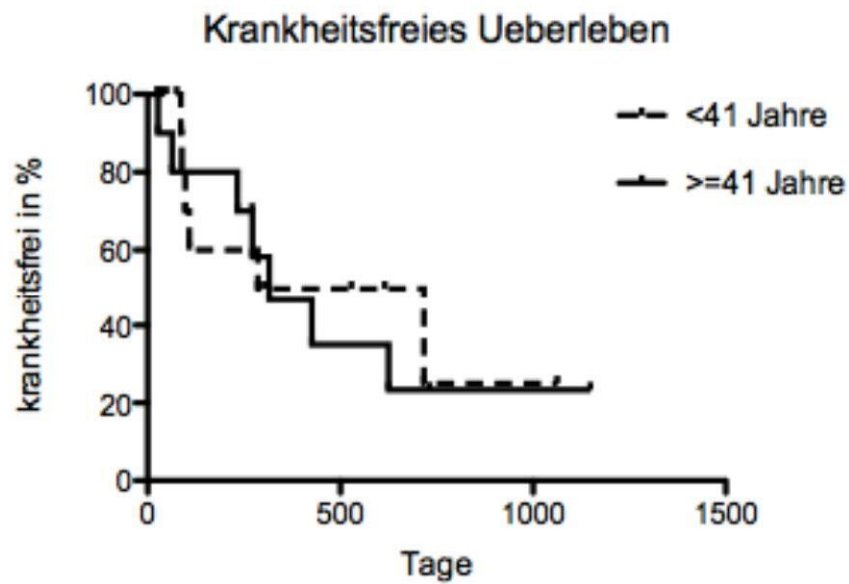


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve aller Patienten nach zweiter Transplantation: Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens (n=25).

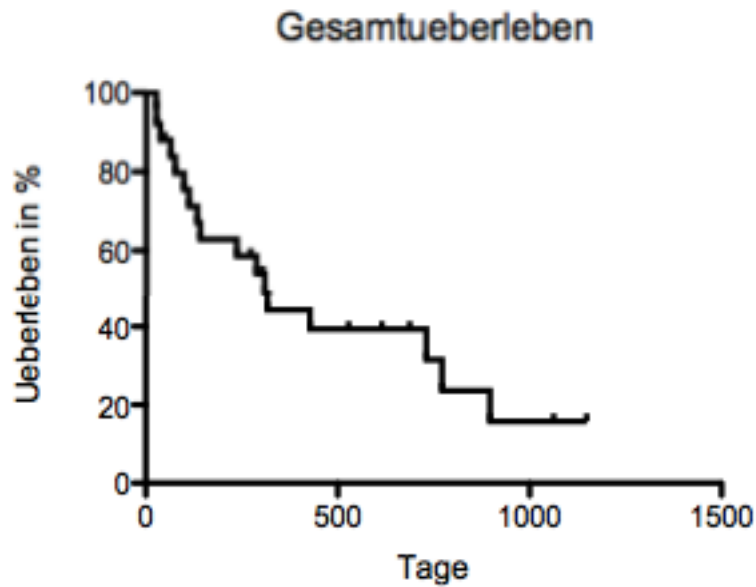


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve aller Patienten nach zweiter Transplantation: Graphische Darstellung des Krankheitsfreien Überlebens (n=25).

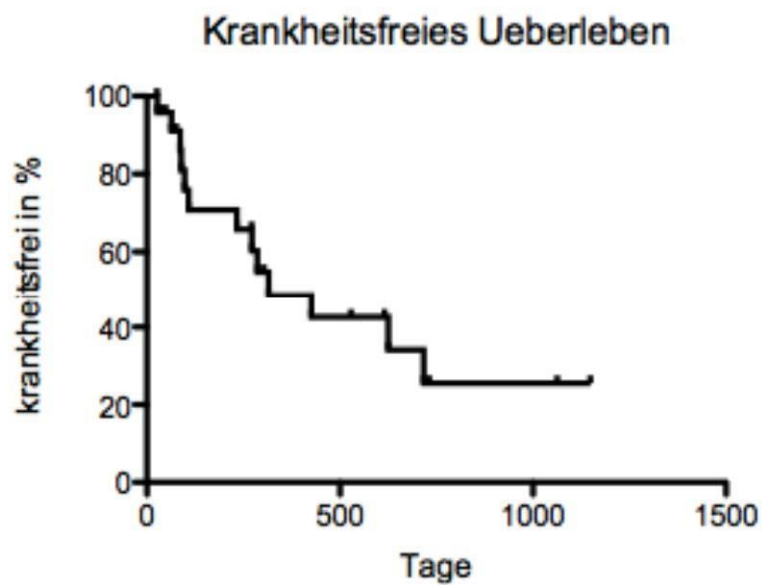
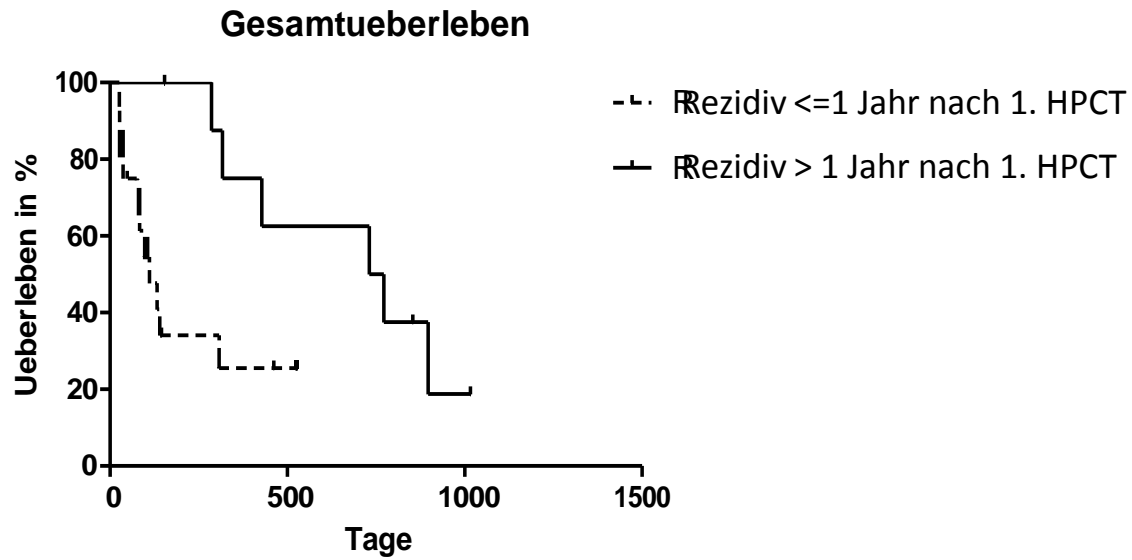


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve, OS nach zweiter HPCT, Vergleich von Patienten, die ein Rezidiv im ersten Jahr nach erster HPCT erlitten hatten vs. Patienten, die ein Rezidiv nach dem ersten Jahr nach erster HPCT erlitten hatten. Graphische Darstellung des OS (p-Wert=0,0176).



8 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Tabellarische Darstellungen der Einteilung der GvHD in Stadien, adaptiert von [49]. Eine akute GvHD wird definiert als GvHD < Tag 100 nach HPCT. Eine chronische GvHD wird definiert als GvHD ab Tag 100 nach HPCT.

Klassifizierung der akuten GvHD in Stadien	Haut	Leber	Magen-Darmtrakt
0	Ohne pathologischen Befund	Bilirubin < 2 mg/dl	Diarrhoe < 500 ml/d, bei Kindern <10ml/kg/d oder anhaltende Übelkeit
1	makulopapulöses Exanthem < 25% der Körperoberfläche	Bilirubin 2 - 3 mg/dl	Diarrhoe > 500 ml/d < 1.000 ml/d, bei Kindern 10 - 19,9 ml/kg/d oder anhaltende Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz
2	makulopapulöses Exanthem < 50% der Körperoberfläche	Bilirubin 3 - 6 mg/dl	Diarrhoe > 1000 ml/Tag < 1.500 ml/d, bei Kindern 20-30 ml/kg/d
3	Generalisierte Erythrodermie	Bilirubin 6 - 15 mg/dl	Diarrhoe > 1.500 ml/d, bei Kindern >30ml/kg/d
4	Generalisierte Erythrodermie + bullöse Desquamation	Bilirubin > 15 mg/dl	Diarrhoe > 1.500ml/+ starker Schmerz und/oder Ileus

Tabelle 2: Tabellarische Einteilung der akuten GvHD in Grad nach den Keystone Consensus Kriterien 1994.

Klassifizierung der akuten GvHD in Grad	Haut	Leber	Magen-Darmtrakt
1	Stadium 1-2	Keine Beteiligung	Keine Beteiligung
2	Stadium 3 oder	Stadium 1 oder	Stadium 1
3	-	Stadium 2-3	Stadium 2-4
4	Stadium 4 oder	Stadium 4	-

Tabelle 3: Tabelle klinischer Manifestationen der chronischen GvHD [24].

Organ	Klinische Manifestationen	Häufigkeit in %
Haut	Depigmentation, lichenoid Papeln, dermale und subkutane Fibrose, Alopezie	80
Leber	Hepatitis	75
Mundschleimhaut	Lichenoid Läsionen, Ulzerationen, Schleimhaut-atrophie, Xerostomie	70
Augen	Keratokonjunktivitis sicca	50
Darm	Diarrhoen	16
Lunge	Bronchiolitis Obliterans	11
Muskeln und Sehnen	Fasciitis, Tendinitis, Myositis	11
Ösophagus	Motilitätsstörungen, Fibrosen	6

Tabelle 4.1 Tabellarische Darstellung aller Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Diagnose, Vortherapie, Remissionstatus und Konditionierungsprotokoll.

Pat	Alter In Jahren	Geschlecht	Erkrankung	Anzahl der Vortherapien vor 1. HPCT	Remissionsdauer nach 1. HPCT [Tage]	Status vor 2. HPCT	Konditionierung	Protokoll
1	41	W	AML	1	155	PR	RIC	Flu/Car/Mel
2	31	M	AML	3	99	PD	RIC	TBI/AraC
3	57	W	AML	2	259	n.b.	RIC	Flamsa-RIC
4	59	W	MDS	1	173	PD	RIC	Flu/Mel
5	56	W	AML	1	85	PR	NMAC	Flag-Ida
6	25	W	ALL	2	571	CR	RIC	Flu/Bu
7	36	W	AML	2	1777	CR	RIC	Flamsa-RIC
8	6	M	ALL	1	327	CR	RIC	Thio/Flu/Treo
9	41	M	AML	2	945	PR	RIC	Flu/Treo/AraC
10	61	W	MDS	1	223	PD	RIC	Flamsa-RIC+R
11	68	W	AML	3	252	PD	NMAC	Flag-Ida
12	53	W	AML	2	566	PR	RIC	Flamsa-RIC
13	33	M	ALL	1	119	CR	NMAC	Flag-Ida
14	40	M	ALL	1	1366	CR	RIC	Flu/Bu
15	50	M	AML	1	192	CR	RIC	Mylotarg/Flu/TBI
16	63	M	AML	3	365	PD	NMAC	Flag-Ida
17	67	W	MPS	1	712	PD	RIC	Flu/Mel
18	11	M	MDS	1	590	n.b.	MAC	TBI/Flu/Thiotepa
19	18	W	AML	1	93	CR	RIC	Mel/Thiotepa
20	62	M	CLL	2	97	CR	RIC	BEAM
21	6	M	AML	2	235	PD	NMAC	Flag-Ida
22	62	M	AML	3	189	PD	RIC	Flamsa-RIC
23	40	W	AML	1	460	PR	RIC	Flamsa-RIC
24	14	W	MDS	1	222	PD	RIC	Flamsa-RIC
25	58	M	AML	1	303	CR	RIC	Flamsa-RIC

Pat=Patient, AML=Akute myeloische Leukämie, ALL=Akute lymphatische Leukämie
MDS=Myelodysplastisches Syndrom, CLL=Chronisch lymphatische Leukämie, W= weiblich,
M=männlich, PBHPC=Hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzelle aus dem peripheren Blut ,
KM=Knochenmark, CR= Komplette Remission, Limit=limitiert, Ext=extensive, MAC=Myeloablative
Konditionierung, RIC=Intermediär dosisreduzierte Konditionierung, NMAC= Nichtmyeloablative
Konditionierung, PD = Fortschreitende Erkrankung, PR=Partielle Remission, CR=Komplette
Remission, n.b.=nicht bekannt, HPCT=Transplantation, Flu=Fludarabin, Car=Carmustin,
Mel=Melphalan, TBI= Ganzkörperbestrahlung, Flamsa-RIC=AraC+Amsacrine+Cyclophosphamid+
Busilvex, Flag-Ida= Idarubicin+Fludarabin+AraC, Bu= Busilvex/Busulfan, BEAM Etoposide +
Carmustin + AraC + Melphalan, Treo=Treosulfan, R=Rituximab, AraC=Cytarabin

Tabelle 4.2 Tabellarische Darstellung aller Patienten hinsichtlich transplantationsassoziierter Parameter.

Pat	SZ-Ursprung	HLA-Match	Spender	Spenderwechsel zur 2. HPCT	Immun suppression	aGvHD	cGvHD
1	PBHPC	10	MUD	Ja	Alem/ MMF/CSA	1	∅
2	PBHPC	7	MMRD	Nein	ALG	∅	∅
3	PBHPC	9	MMUD	Ja	ATG/ MMF/CSA	∅	∅
4	KM	9	MMUD	Nein	Alem/ CSA	3	Ext
5	PBHPC	10	MUD	Nein	∅	∅	∅
6	PBHPC	10	MUD	Ja	ALG/ CSA	4	Ext
7	KM	10	MUD	Ja	ATG/ MMF/CSA	1	∅
8	PBHPC	10	MUD	Nein	ATG/ CSA/MTX	2	Ext
9	PBHPC	9	MMUD	Ja	ATG/ CSA/MTX	∅	∅
10	PBHPC	10	MRD	Nein	ATG/ CSA	1	∅
11	PBHPC	10	MRD	Nein	CSA	1	∅
12	PBHPC	9	MMUD	Ja	ATG/ MMF/CSA	2	∅
13	PBHPC	10	MRD	Nein	CSA	∅	∅
14	PBHPC	10	MUD	Ja	ATG/ MMF/CSA	∅	∅
15	PBHPC	9	MMUD	Nein	ATG/ Tacrolimus	4	∅
16	PBHPC	10	MRD	Nein	CSA	1	∅
17	PBHPC	10	MUD	Ja	ATG/ MMF/CSA	∅	∅
18	PBHPC	10	MRD	Nein	CSA	2	Ext
19	PBHPC	5	MMRD	Ja	ATG	∅	Limit
20	PBHPC	9	MMUD	Ja	Alem/ MMF/CSA	∅	∅
21	KM	10	MUD	Nein	CSA/MTX	∅	∅
22	PBHPC	9	MMUD	Ja	Alem/ MMF/CSA	∅	∅
23	KM	10	MUD	Ja	ATG/ MMF/CSA	3	∅
24	KM	9	MMUD	Ja	ATG/ MMF/CSA	∅	∅
25	PBHPC	9	MMUD	Ja	ATG/ MMF/CSA	2	∅

Pat= Patient, SZ= Stammzellen, PBHPC= Hämatopoietischen Stamm- oder Progenitorzellen aus dem peripheren Blut , KM= Knochenmark, HLA-match=wieviele Übereinstimmung von 10 HLA (Humane Leukozyten Antigen)- Merkmalen, Spender= SZ=Spender, Spenderwechsel= alternativer Spender zur zweiten HPCT, MRD=passender (10 auf 10 HLA-Merkmale) verwandter Spender, MMRD, nicht-passender verwandter Spender, MUD, passender nicht-verwandter Spender, MMUD=nicht-passender nicht-verwandter Spender, aGvHD=akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, cGvHD=chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion ∅=keine, HPCT=Transplantation, MMF=Mycophenolatmofetil, CSA=CyclosporinA, ATG und ALG=Antithymozyten-globulin, Alem=Alemtuzumab, MTX= Methotrexat

Tabelle 4.3: Tabellarische Darstellung aller Patienten hinsichtlich des Follow-up

Pat	OS [Tage]	DFS [Tage]	TRM	Aktuell in CR in Monaten Stand März 2010	Status
1	49	49	Nein	2	Lebt
2	26	26	Ja		Tot
3	27	27	Ja		Tot
4	133	108	Nein		Tot
5	98	86	Nein		Tot
6	897	315	Nein		Tot
7	1149	1149	Nein	38	Lebt
8	271	271	Nein	9	Lebt
9	772	717	Nein		Tot
10	615	615	Nein	20	Lebt
11	75	75	Ja		Tot
12	1063	1063	Nein	35	Lebt
13	140	64	Nein		Tot
14	428	426	Nein		Tot
15	37	37	Ja		Tot
16	286	286	Nein		Tot
17	303	303	Nein	10	Lebt
18	731	731	Ja		Tot
19	308	233	Nein		Tot
20	111	89	Nein		Tot
21	64	27	Nein		Tot
22	235	98	Nein		Tot
23	317	272	Nein		Tot
24	688	625	Nein		Lebt
25	529	529	Nein	17	Lebt

Pat= Patient, OS=Gesamtüberleben in Tagen, DFS= Krankheitsfreies Überleben in Tagen, TRM= Transplantationsassoziierte Mortalität, CR= Komplette Remission

9 Danksagung

Mein größter Dank geht selbstverständlich an meinen Doktorvater PD. Dr. Andreas Humpe, ohne den ich die Arbeit im Exil wohl nie beendet hätte. Lieber Andreas, ganz herzlichen Dank nochmals für deine Unterstützung, die mich bis hierhin gebracht hat und hoffentlich noch viel weiter. Weiterhin bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem ehemaligen Chef Prof. Dr. Martin Gramatzki, dem ich es in erster Linie zu verdanken habe, dass ich dieses interessante Thema ausarbeiten durfte. Er hat mich stets unterstützt und mir die Hämatookologie schmackhaft gemacht. Er ist mir immer ein großes Vorbild gewesen mit seinem Fleiß und Eifer. Vielen Dank auch an Dr. Andreas Günther, den ich als fachlich kompetenten und menschlich angenehmen Ansprechpartner und Mentor stets geschätzt habe und der immer Zeit für mich hatte. Des weiteren geht der Dank an das Ambulanzteam um Schwester Christa, das mich stets ermutigt hat, mal eine Pause zu machen und einen Kaffee zu trinken oder zwei. Meiner liebe Kollegin Dr. Hanna Czekalla danke ich sehr, da sie mir immer ein Vorbild an Disziplin war und mich motiviert hat, indem sie stets mit ihrer Doktorarbeit vor meinen Augen rumgewedelt hat. Prof. Dr. Thomas Valerius danke ich dafür, dass er mir mit seinen Tipps immer eine Hilfe war und die Wichtigkeit einer Dissertation herausgestrichen hat. Marianne Helweg gilt ebenso ein besonderer Dank, da sie diejenige war, die stets den vollen Durchblick bei der Datenbank hatte, die mir so manches Mal das Leben schwer machte. Frau Schiefelbein danke ich auch recht herzlich für ihre Hilfsbereitschaft als Chefsekretärin, Danke, Rosi, für deine Hilfe. Des weiteren nicht zu vergessen, danke ich dem Team der 2. Medizinischen Klinik, vor allem des Dr. Mildred-Scheel-Hauses, für all die Unterstützung. Ein ganz besonderer Dank geht natürlich an meine Eltern! Lieber Erhard, liebe Irmgard, vielen Dank und dickes Bussi an euch. Mein Vater hat mich stets ermutigt, nicht aufzustecken und hat mich seinerzeit vor einem vorzeitigen Studienabbruch im ersten Semester bewahrt, in dem er mich ständig in Göttingen angerufen und zu intensiven Diskussionen aufgefordert hat, als ich nicht so recht studieren wollte. Meine Mutter hat immer, wenn auch manchmal unberechtigterweise, zu mir gehalten und Kante gezeigt. Dafür danke ich dir besonders, liebe Mama! Ein ganz großer Dank geht an meine Frau Anne, die mir auch stets ein Vorbild war und trotz großem Vorsprung nur knapp ein Jahr vor

mir fertig geworden ist mit ihrer Dissertation. Ich liebe dich, mein Schatz. Meinem Sohn Leonard danke ich von ganzem Herzen, dass er immer loyal zu mir gehalten hat, auch wenn wir nicht immer einfache Zeiten zusammen erlebt haben. Meiner kleinen Tochter Leyla danke ich dafür, dass sie nachts immer so schön durchschläft und so lieb ist, und ich in der glücklichen Lage bin, diese Zeilen entspannt in die Tasten zu hauen. Meiner Schwester Christina und ihrem Ehemann Billie mit den Kindern Frederika und Alma sei gedankt, da sie mir das Gefühl gegeben haben, dass, egal was wir im Leben machen, die Familie immer das Wichtigste bleibt und wir eisern zusammenhalten müssen. Einen dicken Kuss hiermit nach Kassel. Meinen Schwiegereltern Jane und Harry gilt auch ein besonderer Dank, da sie stets mit dem Babysitting ausgeholfen haben und ich dadurch zeitlich die Freiheiten hatte, diese Arbeit zu beenden.

Nochmals Danke an alle,

Henning Schade

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Schade
Vorname	Henning
Geburtstag	29.10.1974
Geburtsort	Marburg/Lahn
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Erhard Schade (Oberstudienrat) Irmgard Schade (Lehrerin)
Geschwister	Christina Adera geb. Schade
Familienstand	verheiratet, 1 Sohn, 1 Tochter

Schulische Ausbildung

1981-1985	Grundschule Homberg/ Efze
1985-1986	Förderstufe Homberg/ Efze
1986-1994	Gymnasium Homberg/ Efze

Wehrersatzdienst

1994-1995	Caritas Kassel
-----------	----------------

Berufliche Ausbildung zum Krankenpfleger

1995-1996	Krankenpflegeschule Altperlach/ München
1995-1998	Krankenpflegeschule Klinikum Kassel, Staatsexamen

Hochschulstudium und Examina als Humanmediziner

SS 1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin
SS 1999 - WS 00/ 01	Vorklinisches Studium an der GAU- Göttingen, März 2001 Physikum
SS 01 - WS 05/06	Klinisches Studium an der CAU- Kiel September 2002 1. Staatsexamen September 2004 2. Staatsexamen Mai 2006 3. Staatsexamen und ärztlich Approbation erlangt
2008	Step 1 USMLE
2008	Step 2 USMLE
2010	Step 2 CK USMLE ECFMG-Zertifikation und Erwerb des MD
2012	Step 3 USMLE

Praktisches Jahr

1. Tertial Dezember 2004- März 2005	H.I.G.A. Mar del Plata/Argentinien, Abteilung für Allgemeinchirurgie
2. Tertial April 2005- August 2005	Innere Medizin: 1 Med. Klinik UK-S-H Kiel und 2. Med. Klinik MSH/KMT UK-S-H Kiel
3. Tertial August 2005- November 2005	Dermatologie UK-S-H Kiel

Tätigkeit als Arzt

Juli 2006- Mai 2010	Assistenzarzt in der 2. Medizinischen Klinik des UK-S-H Kiel.
Juli 2011-	Resident an der Medical University of South Carolina/USA.

Famulaturen

März 2002	Orthopädie/ Wien
August 2003	Neurologie/ UK-S-H Kiel
September 2003	Dermatologische Praxis Dr. Müller- Steinmann/ Kiel
Februar 2004	Chirurgie/ Klinik Waldwiese

Nebenerwerbliche Tätigkeiten

1993-1994	Milchkontrolle für Schwalm-Eder- Kreis
1997-1999	Tätigkeit in der ambulanten Haus- Krankenpflege Diakonie Kassel.
1998-2000	Tätigkeit als Krankenpfleger auf einer neurochirurgisch/urologisch geteilten Abteilung am Klinikum Kassel.
2001-2004	Tätigkeit in der ambulanten Haus- krankenpflege Johanniter Unfallhilfe Kiel

Dissertation

2004 - 2006	Beginn der Promotionsarbeit bei Prof. Dr. Maune/HNO- Kiel, 2006 beendet und nicht abgeschlossen.
2009 - 2012	Promotionsarbeit bei Prof. Dr. Gramatzki/ Zentrum für Stammzell- und Immuntherapie Kiel.

Publikationen

- 2007 R. Repp, H. Schade, A. Günther, A. Humpe, B. Gahn, A. Claviez, A. Schrauder, M. Gramatzki: Successful treatment of relapsed or refractory mature T/NK- cell NHL with BEAM-alemtuzumab conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation, DGHO Poster/Abstract
- 2008 Gramatzki, M., Schade, H., Schrauder, A., Humpe, A., Repp, R.: A Successful Treatment Strategy for Patients with T-NHL: Allogeneic Transplantation after Beam-Alemtuzumab Conditioning, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, Volume 14, Issue 2, Supplement , Page 66, February 2008
- Günther A, Schade H, Humpe A, Gahn B, Claviez A, Schrauder A et al.: BEAM-alemtuzumab followed by allogeneic SCT is a feasible and highly efficient treatment strategy in relapsed or refractory T-NHL. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (S1): S244.
- R. Repp, A. Günther, H. Schade, A. Humpe, B. Gahn, M. Nickelsen, A. Claviez, A. Schrauder, M. Gramatzki: BEAM-alemtuzumab followed by allogeneic SCT for the treatment of relapsed or refractory T-NHL. ASCO Poster/Abstract
- 2010 H. Schade, A. Humpe, A. Guenther, A. Schrauder, T. Valerius, M. Gramatzki: Second allogeneic stem cell transplantation for relapsed leukaemias: a single-centre outcome study, EBMT Poster/Abstract
- 2012 H Schade, A Humpe, M. Gramatzki: Second allogeneic stem cell transplantation in hematological malignancies; a single center retrospective analysis, *Journal of Investigative Medicine*, Jan 2012, Vol 60, Number 1, Abstract 357.

2012

Henning Schade and Luciano J. Costa:
Mobilization of Hematopoietic Stem Cells in
Patients with Multiple Myeloma Utilizing Growth
Factor Combined with Plerixafor,
Stem Cells and Cancer Stem Cells, by M.A.Hayat,
Springer 2012, Volume 6, Part 3, 299-306,

