

Unizentrischer Vergleich allogener Stammzelltransplantationen von
haploidentischen und HLA-identischen Familienspendern bei akuter Leukämie
oder myelodysplastischem Syndrom

Alisa Martina Lörsch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen

Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Katharina S. Götze
2. Prof. Dr. Marc Schmidt-Supprian

Die Dissertation wurde am 01.09.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Einleitung: Die hämatopoetische Stammzelltransplantation	10
1.1 Grundlagen und Indikationen	10
1.2 HLA-System und HLA-Typisierung.....	11
1.2.1 HLA-identische Familien- und Fremdspender.....	14
1.2.2 Alternative Spender	14
1.3 Ablauf	16
1.3.1 Konditionierung.....	16
1.3.2 Transplantation	18
1.3.3 Engraftment	18
1.4 Komplikationen	19
1.4.1 Transplantatversagen.....	19
1.4.2 Transplantationsassoziierte Infektionen.....	20
1.4.3 Graft-versus-Host Disease.....	21
1.4.4 Rezidiv	24
2 Zielsetzung der Arbeit.....	26
3 Patienten und Methodik.....	27
3.1 Studiendesign	27
3.2 Methodik und statistische Auswertung	27
3.3 Patientenkollektiv.....	29
3.3.1 Patienten- und Spenderalter.....	30
3.3.2 Geschlechterverteilung	30
3.3.3 Grunderkrankung und Risikoscore bei Erstdiagnose	31
3.3.4 Vortherapie	31
3.3.5 Transplantationsgrund	31
3.3.6 Remissionsstatus vor HSCT	32
3.3.7 Stammzellquelle	32
3.3.8 Konditionierung.....	32
3.3.9 Immunsuppression als GvHD-Prophylaxe.....	33

4	Ergebnisse.....	34
4.1	Gesamtüberleben (OS)	34
4.2	Rezidivfreies Überleben (RFS) und Rezidivinzidenz (RI)	36
4.2.1	Therapie im Rezidiv	38
4.3	Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM)	39
4.4	Engraftment.....	41
4.5	Infekt komplikationen	44
4.6	Inzidenz der Graft versus Host Disease (GvHD)	46
4.6.1	Akute GvHD	46
4.6.2	Chronische GvHD.....	49
5	Diskussion.....	52
5.1	Diskussion der Ergebnisse	52
5.1.1	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben.....	52
5.1.2	Nicht-Rezidiv-Mortalität.....	53
5.1.3	Graft-versus-Host Disease	54
5.1.4	Engraftment	55
5.1.5	Infektionen	57
5.2	Diskussion der Methodik.....	58
5.3	Klinische Relevanz und Ausblick.....	60
6	Zusammenfassung.....	62
7	Zusammenfassung (Englisch)	64
8	Literaturverzeichnis.....	66
9	Veröffentlichung	82
10	Danksagung.....	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Antigenpräsentation einer APC gegenüber einer T-Zelle über den T-Zell-Rezeptor und den MHC modifiziert nach von Baehr, Schütt & Scott	13
Abbildung 2	Algorithmus zur Spenderauswahl modifiziert nach den Leitlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) (Bornhäuser et al., 2016).....	16
Abbildung 3	Die drei Phasen der opportunistischen Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation modifiziert nach Mackall et al. (2009).....	21
Abbildung 4	Gesamtüberleben in Tagen nach Transplantation	34
Abbildung 5	Gesamtüberleben stratifiziert nach Stammzelldonor in Tagen nach Transplantation.....	34
Abbildung 6	Rezidivfreies Überleben in Tagen nach Transplantation (Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis)	36
Abbildung 7	Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach Stammzelldonor in Tagen nach Transplantation (Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis).....	36
Abbildung 8	Rezidivinzidenz in Tagen nach Transplantation (Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis).....	37
Abbildung 9	Rezidivinzidenz stratifiziert nach Stammzelldonor in Tagen nach Transplantation (Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis).....	37
Abbildung 10	Nicht-Rezidiv-Mortalität in Tagen nach Transplantation (Rezidiv als konkurrierendes Ereignis).....	39
Abbildung 11	Nicht-Rezidiv-Mortalität stratifiziert nach Stammzelldonor in Tagen nach Transplantation (Rezidiv als konkurrierendes Ereignis)	39
Abbildung 12	Leukozytenengraftment in Tagen nach Transplantation (Tod vor Engraftment und Graft failure als konkurrierende Ereignisse)	41
Abbildung 13	Leukozytenengraftment stratifiziert nach Stammzelldonor in Tagen nach Transplantation (Tod vor Engraftment und Graft failure als konkurrierende Ereignisse).....	41

Abbildung 14	Thrombozytenengraftment in Tagen nach Transplantation (Tod vor Engraftment und Graft failure als konkurrierende Ereignisse)	42
Abbildung 15	Thrombozytenengraftment stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (Tod vor Engraftment und Graft failure als konkurrierende Ereignisse).....	42
Abbildung 16	Anzahl an diagnostizierten Pneumonien während des stationären Aufenthalts der Transplantation	44
Abbildung 17	Anzahl an diagnostizierten Bakteriämien während des stationären Aufenthalts der Transplantation	44
Abbildung 18	Kumulative Inzidenz der akuten GvHD in Tagen nach Transplantation (Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)	46
Abbildung 19	Kumulative Inzidenz der akuten GvHD stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse).....	46
Abbildung 20	Kumulative Inzidenz der akuten Grad III-/IV-GvHD in Tagen nach Transplantation (akute Grad I-/II-GVHD, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse).....	47
Abbildung 21	Kumulative Inzidenz der akuten Grad III-/IV-GvHD stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (akute Grad I-/II-GvHD, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)	47
Abbildung 22	Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD in Tagen nach Transplantation (Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)	49
Abbildung 23	Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)	49
Abbildung 24	Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD im ausgedehnten Stadium in Tagen nach Transplantation (chronische GvHD im begrenzten Stadium, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)	50

Abbildung 25 Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD im ausgedehnten Stadium stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (GvHD im begrenzten Stadium, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)..... 50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Schweregradbeurteilung der akuten GvHD nach Organen modifiziert nach Harris et al. (2016)	22
Tabelle 2	Gesamtschweregrad der aGvHD modifiziert nach Harris et al. (2016)	23
Tabelle 3	Schweregrad der chronischen GvHD analog der NIH-Konsensus-Kriterien modifiziert nach Jagasia et al. (2015)	24
Tabelle 4	Vergleich klinischer und transplantationsassoziierter Charakteristika aller Patienten.....	30

Abkürzungsverzeichnis

aGvHD	Akute Graft-versus-Host Disease, akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktion
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APC	Antigenpräsentierende Zellen
ATG	Antithymozytenglobulin
CD	Cluster of Differentiation, Unterscheidungsgruppen
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host Disease, chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	Komplette Remission
CyA	Ciclosporin A
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DLI	Donorlymphozyteninfusion
ECP	Extrakorporale Photopherese
G-CSF	..	Granulocyte-Colony Stimulating Factor, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GEM333	Anti-CD3- und Anti-CD33-bispezifischer Antikörper
GIT	Gastrointestinaltrakt
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD		Graft-versus-host disease, Graft-versus-Host Erkrankung, Spender-gegen-Empfänger-Reaktion
GvL	Graft-versus-Leukemia
Haplo-HSCT	Haploidentische Stammzelltransplantation
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HSV	Herpes simplex-Virus
KI	Konfidenzintervall
KMT	Knochenmarktransplantation
MAC	Myeloablative conditioning, myeloablative Konditionierung
MHC	Major histocompatibility complex , Haupthistokompatibilitätskomplex

MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRD	Matched related donor, HLA-identischer Familienspender
MRD-HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation vom HLA-identischen Familienspender
MTX	Methotrexat
MUD	Matched unrelated donor, Fremdspender
MUD-HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation vom HLA-identischen Fremdspender
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMA	Nicht-myeloablativ
NRM	Nicht-Rezidiv-Mortalität
OS	Overall survival, Gesamtüberleben
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PCJ	Pneumocystis jirovecii
PR	Partielle Remission
PT-Cy	Posttransplantations-Cyclophosphamid
RFS	Relapse-free survival, Rezidivfreies Überleben
RI	Rezidivinzidenz
RIC	Reduced intensity conditioning, dosisreduzierte Konditionierung
TBI	Total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung
TRM	Transplantationsassoziierte Mortalität
VZV	Varizella zoster Virus

1 Einleitung: Die hämatopoetische Stammzelltransplantation

1.1 Grundlagen und Indikationen

Unter einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) versteht man die Übertragung von pluripotenten hämatopoetischen Vorläuferzellen von einem Spender auf einen Empfänger.

Die ersten Forschungsansätze reichen bis in die 50er Jahre des letzten Jahrhunderts zurück. Im Mausmodell konnte 1951 gezeigt werden, dass eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) in letaler Dosis durch eine nachfolgende Infusion von genetisch identischem Knochenmark überwunden werden konnte (Lorenz et al., 1951).

Wenige Jahre später erfolgte die erste Übertragung von Knochenmark in vivo zwischen einem Zwillingpaar, von dem das eine Geschwisterkind (Empfänger) an einer akuten Leukämie litt. Nach einer TBI erfolgte die allogene Knochenmarktransplantation (KMT). Nach Transplantation war die akute Leukämie für drei Monate in Remission. (Thomas et al., 1959)

In den folgenden Jahren kam es allerdings nach Knochenmarktransplantationen zwischen genetisch nicht identischen Patienten zu schwerwiegenden Komplikationen mit Todesfolge. Das Prinzip der allogenen HSCT galt daher zunächst als gescheitert. (Bortin, 1970)

Mit zunehmendem Verständnis für das humane Leukozyten-Antigen-System (HLA) (siehe Kapitel 1.2) und der Verwendung von Immunsuppressiva konnten allerdings im Laufe der Jahre anhaltende Remissionen und geringere Komplikationsraten bei allogenen HSCTs erzielt werden; sodass die allogene HSCT heutzutage ein Standardverfahren an großen hämatologischen Zentren darstellt (Copelan, 2006).

Unterschieden werden zwei Formen der HSCT: die autologe und die allogene HSCT.

Bei der autologen HSCT sind Spender und Empfänger identisch. Die Stammzellen werden dem Patienten in einem ersten Schritt entnommen und kryokonserviert, sowie in einem zweiten Schritt nach intensiver Chemo- und/oder Radiotherapie reinfundiert (Bell et al., 1986). Ziel der autologen HSCT ist die Wiederherstellung einer funktionierenden Hämatopoese selbst nach hochdosierter Chemo- bzw. Radiochemotherapie (Kessinger et al., 1988). Die Hauptindikationen der autologen Stammzelltransplantation sind das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) im chemosensitiven Rezidiv (Philip et al., 1995), das rezidierte bzw. refraktäre

Hodgkin-Lymphom (Lazarus et al., 2001) sowie das therapiebedürftige multiple Myelom (Ferland et al., 1998).

Bei der allogenen HSCT unterscheiden sich hingegen Spender und Empfänger. Einem geeigneten Spender werden Stammzellen aus dem peripheren Blut oder aus dem Knochenmark entnommen, ggf. kryokonserviert und dem Empfänger reinfundiert. Ziel der allogenen HSCT ist neben der Rekonstitution einer funktionierenden Hämatopoese nach myeloablativer Chemo- oder Radiochemotherapie (bei malignen und nicht-malignen Erkrankungen), ein durch die im allogenen Transplantat enthaltenen alloreaktiven Immunzellen erzeugter Immuneffekt gegen im Körper des Empfängers verbliebene Tumorzellen zur Tumorkontrolle und -eradikation (nur bei malignen Erkrankungen) (Horowitz et al., 1990). Dieser sogenannte Graft-versus-Leukemia-(GvL-) Effekt wurde erstmalig 1956 im Mausmodell vermutet (Barnes et al., 1956), der Begriff „adoptive Immuntherapie“ wurde zehn Jahre später in einem Fallbericht geprägt (Mathé et al., 1965). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der GvL-Effekt äußerst bedeutend ist, um das Risiko eines Rezidivs bei malignen Erkrankungen zu senken (Horowitz et al., 1990; Weiden et al., 1979). Die Entnahme der Stammzellen kann aus Knochenmark, aus peripherem Blut nach vorheriger Mobilisierung mit G-CSF (periphere Blutstammzelltransplantation, PBSZT) oder seltener aus Nabelschnurblut erfolgen (Ljungman et al., 2006).

Die allogene HSCT stellt für einige maligne und nicht-maligne hämatologische Erkrankungen die einzige kurative Therapieoption dar. Bei Patienten mit akuter lymphatischer oder akuter myeloischer Leukämie (ALL oder AML) im rezidierten Zustand oder bei erhöhtem Risiko bei Erstdiagnose (z.B. Nachweis eines komplexen Karyotyps oder einer molekulargenetischen Risikokonstellation) stellt die allogene HSCT einen Teil der Standardtherapie dar. Auch bei Erkrankungen, die mit einer Knochenmarksinsuffizienz einhergehen (z.B. bei dem myelodysplastischen Syndrom oder im Bereich von Autoimmunerkrankungen) oder seltener bei Lymphomen in refraktärer oder rezidivierter Situation, spielt die allogene HSCT eine wichtige Rolle. (Bergwelt-Baildon et al., 2014)

1.2 HLA-System und HLA-Typisierung

Das humane Leukozyten-Antigen-System bildet bei der Spendersuche für eine allogene HSCT die immunologische Grundlage. Es wurde im Jahr 1958 erstmalig durch den französischen Hämatologen Jean Dausset beschrieben. Dausset untersuchte damals Serien von mehrfach

transfundierte Patienten und fand darin Antikörper, welche nach Kontakt mit Leukozyten von einigen, aber nicht mit den Leukozyten aller getesteter Patienten, agglutinierten. Er entdeckte somit Oberflächenmoleküle auf den Leukozyten und nannte diese Antigene „MAC“ - heute bekannt als HLA-A2. (Dausset, 1958)

1980 erhielt Dausset für seine Entdeckungen den Nobel-Preis. Über die Jahre hinweg konnten weitere dieser HLA-Antigene durch andere Forschungsgruppen (Brewerton et al., 1973; Zervas et al., 1970) und durch die Gründung von „International Histocompatibility Workshops“ identifiziert werden (Thorsby, 2009).

Die HLA-Moleküle werden durch Gene des sogenannten Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. major histocompatibility complex, MHC) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 kodiert. Sie spielen eine zentrale Rolle in der Initiierung einer Immunantwort. An der Oberfläche von Zellen binden die HLA-Moleküle exogene oder endogene Peptidfragmente und präsentieren diese den T-Lymphozyten durch Bindung an den T-Zell-Rezeptor. Es kommt zur Aktivierung der T-Lymphozyten und zur Einleitung einer spezifischen Immunantwort. (Klein & Sato, 2000)

Die HLA-Moleküle sind in der Gewebeverträglichkeit nach Transplantationen von großer Wichtigkeit. Transplantiert man Gewebe von einem Individuum auf ein genetisch differentes Individuum, wird das Transplantat als fremd erkannt und es kommt zu einer immunologischen Abwehrreaktion. Je größer die Unterschiede der HLA-Moleküle zwischen Spender und Empfänger, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion im Sinne eines Transplantatversagens oder einer Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD). (Rink et al., 2015)

Der MHC-Komplex umfasst eine Länge von ungefähr 3,6 Megabasen und besteht aus drei Genregionen. Die Regionen I und II codieren zwei Gruppen von antigenpräsentierenden Molekülen, die HLA-Klasse I- und II-Moleküle. (Chinen & Buckley, 2010)

HLA-Klasse I-Moleküle (HLA-A, HLA-B und HLA-C) werden auf praktisch allen kernhaltigen Zellen des Körpers sowie auf Thrombozyten exprimiert und dienen der Präsentation von endogenen Peptiden an zytotoxische T-Lymphozyten (CD8+-T-Zellen). HLA-Klasse II-Moleküle (HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP) sind auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen (APC) wie beispielsweise Makrophagen, B-Lymphozyten oder dendritischen Zellen zu finden. Sie präsentieren exogene Peptide an T-Helferzellen (CD4+-T-Zellen), siehe Abbildung 1. (Carreras et al., 2019; Rink et al., 2015)

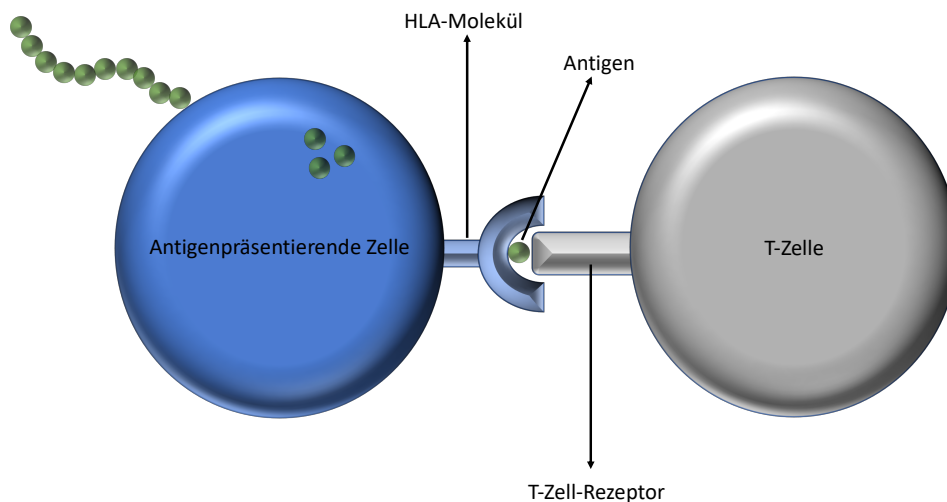


Abbildung 1 Antigenpräsentation einer APC gegenüber einer T-Zelle über den T-Zell-Rezeptor und den MHC
 modifiziert nach von Baehr, Schütt & Scott

Die MHC-Gene werden nach den Mendelschen Gesetzen in ihrer vorliegenden Allelkombination als Haplotyp vererbt und kodominant exprimiert. Es existieren daher nur vier mögliche Kombinationen für die HLA-Haplotypen der Nachkommen. (Chinen & Buckley, 2010)
 Die Übereinstimmung der Haplotypen zwischen Eltern und Kind liegt daher immer bei 50%.
 Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen zweier komplett identischer Haplotypen zwischen Geschwisterkindern liegt bei 25% (=HLA-identisch), für das Vorliegen zweier differenten Haplotypen ebenfalls bei 25% (=HLA-different) und für das gemeinsame Vorliegen von nur einem identischen Haplotypen bei 50% (=haploidentisch). (Tischer & Fraccaroli, 2017)

Die Gewebeverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger wird vor jeder allogenen Stammzelltransplantation mittels HLA-Typisierung festgestellt. Dies kann serologisch („niedrigauflösende“ Typisierung) oder molekulargenetisch („hochauflösende Typisierung“, Goldstandard) erfolgen. Vor einer allogenen Transplantation werden analog der Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik fünf HLA-Loci untersucht: HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1. (Müller et al., 2013)

1.2.1 HLA-identische Familien- und Fremdspender

Wie bereits im Kapitel 1.2 erwähnt, ist die Stammzelltransplantation vom HLA-identischen Donor der Goldstandard. Um einen HLA-identischen Spender zu finden, werden zunächst die Geschwister des Patienten auf HLA-Kompatibilität untersucht. Eine HLA-Identität zwischen Geschwistern gilt als erfüllt, wenn die elterlichen Haplotypen in den Genloci HLA-A, -B und -DRB1 zwischen den Geschwisterkindern übereinstimmen. (Bornhäuser et al., 2016)

In Deutschland erfolgt eine allogene Stammzelltransplantation in etwa in einem Drittel der Fälle vom HLA-identischen Familienspender (MRD, matched related donor) (Mein & Mytilineos, 2021). Falls kein passender Familienspender gefunden werden kann, wird eine Suche nach einem HLA-identischen nicht verwandten Spender, einem Fremdspender (MUD, matched unrelated donor), in nationalen oder internationalen Registern eingeleitet. Heutzutage liegt die Wahrscheinlichkeit einen HLA-identischen Fremdspender zu finden bei etwa 80-90% (Gesche Tallen, 2020a). Eine HLA-Identität zwischen nicht-verwandten Individuen besteht, wenn die Genloci HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen (Bornhäuser et al., 2016).

1.2.2 Alternative Spender

Falls kein HLA-identischer Spender gefunden werden kann, kann je nach Verfügbarkeit auf alternative Spender zurückgegriffen werden.

An erster Stelle sind Mismatch-Transplantationen zu nennen: ein HLA-Mismatch liegt vor, wenn nicht alle Allele der oben genannten Genloci übereinstimmen. So liegt eine teilkompatible Situation vor, wenn nur acht oder neun von zehn Allelen zwischen Empfänger und Spender übereinstimmen. (Tischer & Fraccaroli, 2017)

Zahlreiche Studien zeigten allerdings eine erhöhte Mortalität und Morbidität bei Transplantation vom nicht verwandten Spender mit HLA-Mismatch verglichen mit einer Transplantation vom HLA-identischen Spender (Flomenberg et al., 2004; Lee et al., 2007; Petersdorf et al., 2004). In jüngster Zeit konnte das Outcome der Mismatch-Transplantation durch Einführung der, wie unten aufgeführt, im Bereich der haploidentischen HSCT inzwischen etablierten GvHD-Prophylaxe mit Posttransplantations-Cyclophosphamid (PT-Cy) im Vergleich zur bisherigen immunsuppressiven Prophylaxe entscheidend verbessert werden (Nykolyszyn et al., 2020).

An zweiter Stelle ist daher die Möglichkeit einer Transplantation von einem haploidentischen Familienspender (Haplo-HSCT) zu nennen. Aufgrund der Wichtigkeit dieser Thematik im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden nun die Grundzüge der Haplo-HSCT im folgenden Abschnitt näher beleuchtet.

Die haploidentische Transplantation stellt heutzutage eine immer häufiger genutzte Alternative bei fehlender Verfügbarkeit eines HLA-identischen Spenders dar. Wie bereits unter 1.2 beschrieben sind mögliche haploidentische Spender Eltern, Geschwister, Kinder und gegebenenfalls Halbgeschwister der Patienten, welche in fast allen Fällen (>95%) schnell verfügbar sind (Bayraktar et al., 2012; Slade et al., 2016). Die ersten haploidentischen Transplantationen in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts waren zunächst aufgrund einer hohen Inzidenz an GvHD und häufigem Transplantatversagen mit daraus resultierender erhöhter Mortalität und Morbidität wenig erfolgsversprechend (Kanakry et al., 2015). Zur Überwindung dieser Problematik wurden weltweit Studien initiiert, die eine in-vitro T-Zelldepletion zur Vermeidung der von den T-Zellen ausgehenden Alloreaktivität untersuchten. Diese Protokolle führten zwar zu einer reduzierten GvHD-Rate, allerdings auch zu einer verzögerten Immunrekonstitution mit daraus resultierender erhöhter Mortalität aufgrund von Infekt komplikationen (Aversa et al., 2005). Bahnbrechend für den Erfolg der haploidentischen Transplantation waren die Forschungserkenntnisse der Gruppe aus Baltimore, die nach nicht-myeloablativer Konditionierung an Tag +3 und +4 nach haploidentischer Transplantation Cyclophosphamid als GvHD-Prophylaxe zur in-vivo T-Zelldepletion einsetzten. Tatsächlich konnten mit dieser Methode niedrige Inzidenzen akuter und chronischer GvHD, sowie im Vergleich zu historischen Daten geringeren Raten an Transplantatversagen erzielt werden. (Luznik et al., 2008)

Heutzutage stellt PT-Cy den Goldstandard der GvHD-Prophylaxe im Rahmen der Haplo-HSCT dar. Aufgrund der positiven Daten in Bezug auf die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) und das Gesamtüberleben auch im Vergleich zur Transplantation vom HLA-identischen Fremdspender (MUD-HSCT) hat die Zahl an haploidentischen Transplantationen über die letzten Jahre konstant zugenommen (Bashey et al., 2016).

Die letzte zu erwähnende Spenderoption stellt die Nabelschnurtransplantation von verwandten oder nicht verwandten Individuen dar. Heutzutage sind die Nabelschnurtransplantationen in Deutschland allerdings, aufgrund der deutlich erhöhten

Komplikationsraten im Vergleich zur haploidentischen Transplantation und auch zur Mismatch-Transplantation, eher in den Hintergrund getreten (Ballen et al., 2013).

In Abbildung 2 ist der Algorithmus zur Spenderauswahl analog der Leitlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) aufgeführt (Bornhäuser et al., 2016).

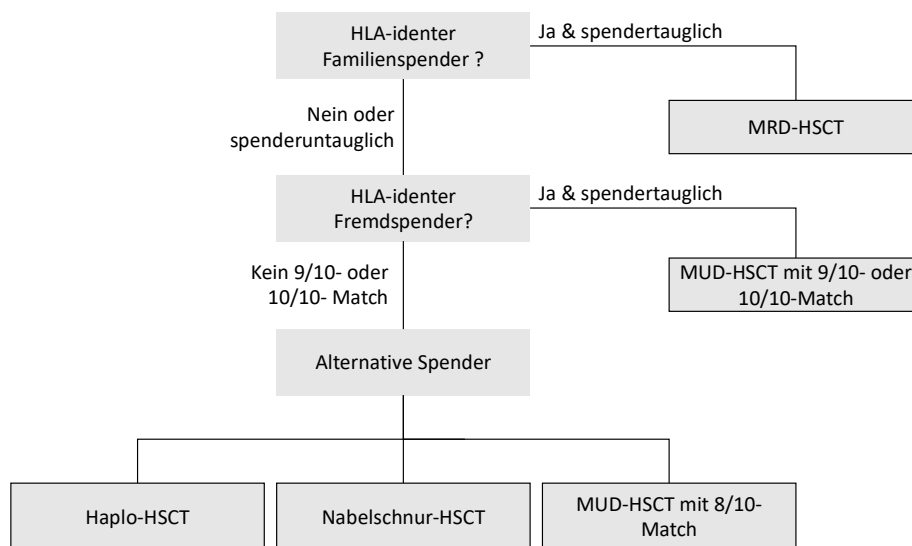


Abbildung 2 Algorithmus zur Spenderauswahl modifiziert nach den Leitlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) (Bornhäuser et al., 2016)

1.3 Ablauf

Die allogene Stammzelltransplantation besteht aus drei Phasen: der Konditionierung, der Transplantation und der nachfolgenden Aplasiephase bis zum Zeitpunkt des Engraftment (engl. Regeneration) (Gesche Tallen, 2020b). Diese drei Phasen werden im Folgenden eingehend beschrieben.

1.3.1 Konditionierung

Unter dem Begriff der Konditionierung versteht man die der Transplantation vorangehende hochdosierte Chemotherapie und/oder Ganzkörperbestrahlung. Die Konditionierung verfolgt dabei drei Ziele. Zuerst ist die Schaffung einer entsprechenden Nische für die Stammzellen für ein erfolgreiches Engraftment unabdingbar. Dies wird durch eine komplette oder inkomplette sogenannte Myeloablation erzeugt, die aus einer Radio- und/oder Chemotherapie

hervorgeht. Bei einer malignen Grunderkrankung soll durch Letztere zudem eine Reduktion der Tumorlast erzielt werden. Als dritten Punkt ist eine prophylaktische Immunsuppression beim Empfänger zwingend erforderlich, um eine primäre Abstoßung des Transplantates zu verhindern. (Kröger et al., 2016)

Es werden drei verschiedene Intensitätsregime unterschieden. Als klassische Konditionierung bezeichnet man die sogenannte myeloablative Konditionierung (MAC), bei der das Knochenmark des Patienten meist durch alkylierende Substanzen mit oder ohne TBI irreversibel geschädigt wird. Allerdings liegt die durch die MAC verursachte Mortalität bei etwa 20% und ist daher nicht für ältere Patienten geeignet. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden daher dosisreduzierte und nicht-myeloablative Konditionierungen entwickelt. (Vriesendorp, 2003)

Durch die nicht-myeloablative Konditionierung (NMA) wird eine deutlich geringere Knochenmarksdepression erwirkt, eine Stammzellrückgabe ist nicht unbedingt notwendig. Nichtsdestotrotz wird der benötigte Platz für die Stammzellen und die nötige immunsuppressive Wirkung erzeugt. Nicht-myeloablative Regime bestehen beispielsweise aus einer dosisreduzierten TBI (≤ 2 Gy) \pm Purinanaloga oder aus Fludarabin + Cyclophosphamid \pm ATG (Antithymozytenglobulin). (Kröger et al., 2016)

Dosisreduzierte Konditionierungen (RIC) finden ihren Nutzen vor allem bei älteren oder stark vorerkrankten Patienten, bei denen eine MAC zu einer nicht vertretbaren transplantationsassoziierten Mortalität führen würde. Aufgrund der um mindestens 30% dosisreduzierten Chemotherapie und/oder TBI wird bei der RIC vermehrt auf den GvL-Effekt und weniger auf den zytotoxischen Effekt zur Bekämpfung einer bösartigen Grunderkrankung gesetzt. (Horwitz, 2011)

Der Vergleich zwischen MAC und RIC zeigte in mehreren prospektiven und retrospektiven Studien eine niedrigere transplantationsassoziierte Mortalität bei gleichzeitig höherer Rezidivinzidenz nach dosisreduzierter Konditionierung. Es konnte bislang kein signifikanter Überlebensvorteil für MAC oder RIC beobachtet werden, weshalb es keine einheitliche Empfehlung für ein bestimmtes Konditionierungsregime gibt. Vielmehr muss vor jeder Transplantation auf Boden der Grunderkrankung, des Alters und der Vorerkrankungen des Patienten eine individuelle Konditionierung durch das Transplantationsteam beschlossen werden. (Fasslrunner, 2017; Scott et al., 2017)

1.3.2 Transplantation

Die Transplantation der Stammzellen erfolgt in der Regel ein bis zwei Wochen nach Konditionierung. Die gewonnenen Stammzellen werden als Infusion über einen zentralen Venenkatheter in die Blutbahn des Patienten gebracht. Aufgrund möglicher allergischer Reaktionen erfolgt eine gründliche Überwachung. Die Stammzellen wandern meist innerhalb weniger Tage ins Knochenmark des Patienten, wachsen dort an und beginnen neue Blutzellen zu produzieren. (Possinger, 2015)

1.3.3 Engraftment

Unter Engraftment versteht man den Prozess des erfolgreichen Anwachsens (engl. take) der hämatopoetischen Stammzellen in der durch die Konditionierung geschaffenen Nische des Knochenmarks des Empfängers mit anschließender Bildung einer funktionellen Hämatopoese (Servais et al., 2013). In der Literatur gibt es unterschiedliche Grenzwerte zur Definition des erfolgreichen Engraftments. Von einem Take der Granulozyten spricht man meist ab einem Wert $> 0,5$ G/l, von einem Thrombozyten-Take bei Thrombozyten > 20 G/l (Possinger, 2015). In der vorliegenden Arbeit wurden aufgrund der am Klinikum rechts der Isar vorherrschenden Standards die Grenzen für ein Engraftment bei Leukozyten > 1 G/l und bei Thrombozyten > 20 G/l übernommen.

Mehrere Faktoren sind für die Dauer der Aplasiaphase verantwortlich, am bedeutendsten sind allerdings die Stammzellquelle und das Konditionierungsregime (Kenyon & Babić, 2018). So konnte in mehreren Studien bezüglich eines Vergleichs zwischen KMT und PBSZT, ein signifikant schnelleres Engraftment nach Transplantation mit peripheren Blutstammzellen belegt werden (Bensinger et al., 2001; Ruggeri et al., 2018). Nach einer PBSZT ist der Leukozyten- und Thrombozyten-Take nach etwa 12-14 Tagen zu erwarten, nach einer KMT erst nach etwa 14-18 Tagen (Possinger, 2015). Das längste Engraftment ist nach Nabelschnurtransplantationen zu erwarten (Rocha et al., 2004). Ferner bestätigte der prospektive Vergleich zwischen MAC und NMA das schnellere Engraftment nach nicht-myeloablativer Konditionierung (Slavin et al., 1998). Zusätzlich wird die Dauer bis zur Regeneration des Blutbilds durch die Grunderkrankung (Bitan et al., 2008), die Vortherapien und den Remissionsstatus vor Transplantation beeinflusst (Bitan et al., 2008; Possinger, 2015).

1.4 Komplikationen

Im Rahmen einer Stammzelltransplantation können ernsthafte Komplikationen auftreten. Man unterscheidet dabei Akutkomplikationen, die in der Regel innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation auftreten, von Langzeitkomplikationen (Beelen et al., 2016).

Die akuten Komplikationen sind vor allem durch die Konditionierungstherapie, die Aplasiephase und das supprimierte Immunsystem durch die Einnahme von Immunsuppressiva zu erklären. Akutkomplikationen umfassen dabei beispielweise die durch die Chemotherapie und/oder TBI verursachte Mukositis, Nausea und Emesis sowie Organtoxizitäten, transplantationsassoziierte Infektionen und die GvHD. (Carreras et al., 2019)

Seltener Akutkomplikationen sind beispielsweise das Transplantatversagen (Olsson et al., 2013), die transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TAM) oder die idiopathische interstitielle Pneumonie (Klein & Cooke, 2014; Kojouri & George, 2007).

Die Langzeitkomplikationen sind mit den häufigsten Todesursachen nach Transplantation verbunden. Wichtig in diesem Zusammenhang sind das Rezidiv der Grunderkrankung, die protrahierte akute oder chronische GvHD, Infektionen sowie Zweitmalignome (Kenyon & Babić, 2018).

Aufgrund der Wichtigkeit dieser Komplikationen in Bezug auf das Outcome nach allogener Transplantation werden im Folgenden einige Komplikationen näher betrachtet.

1.4.1 Transplantatversagen

Das Transplantatversagen (engl. Graft failure) bezeichnet den Zustand einer fehlenden funktionalen Hämatopoese nach Stammzelltransplantation. Man unterscheidet hierbei zwei Arten: das primäre und das sekundäre Transplantatversagen. Bei einem primären Graft failure kommt es nach erfolgter Transplantation nicht zur Regeneration der Hämatopoese, bei einem sekundären Graft failure kommt es nach initialem Engraftment zum späteren Verlust der ehemals funktionalen Hämatopoese. (Quinones, 1993)

Die Hauptursache eines Transplantatversagens stellt eine Abstoßungsreaktion gegen hämatopoetische Spenderzellen durch trotz der Konditionierung im Körper des Empfängers verbliebenen T-Zellen dar. Weitere wichtige Gründe sind Infektionen (bspw. durch das Cytomegalievirus (CMV-Virus) oder das Parvovirus-B19), eine unzureichende Menge an

transplantierten Stammzellen, ein Rezidiv der Grunderkrankung sowie eine durch Medikamente verursachte schwere Hämatotoxizität. (Servais et al., 2013)

Insgesamt ist das Transplantatversagen eine seltene Komplikation und tritt bei einer MRD-HSCT in unter 3-5% der Fälle auf. Höher wird die Inzidenz hingegen (bis zu 10%), bei Nabelschnurtransplantationen oder haploidentischen Transplantationen beschrieben. (Carreras et al., 2019)

1.4.2 Transplantationsassoziierte Infektionen

Infektionen und damit assoziiertes Fieber in Neutropenie stellen eine bei nahezu allen allogenen Transplantationen auftretende Komplikation dar (Carreras et al., 2019). Trotz der in den letzten Jahrzehnten deutlich verbesserten Hygienestandards und der Entwicklung neuer antiinfektiver Medikamente sind Infektionen in Neutropenie nicht vermeidbar und mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Kenyon & Babić, 2018).

Das Infektionsrisiko hängt maßgeblich von dem Auftreten einer GvHD und der damit verbundenen Notwendigkeit einer stärkeren Immunsuppression ab. Weitere wichtige Risikofaktoren sind eine HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger, die Grunderkrankung und der Remissionsstatus vor HSCT, die Stammzellquelle, die Dauer des Engraftments und das Konditionierungsregime. (Gratwohl et al., 2005)

Mackall et al. (2009) unterschieden in ihrer Arbeit drei Phasen nach Transplantation, in welchen der transplantierte Patient für unterschiedliche Erreger unterschiedlich stark anfällig ist (siehe Abbildung 3). Die drei Phasen werden im Folgenden näher erläutert. Die erste Phase (Pre-Engraftment Phase) umfasst die ersten 45 Tage nach Transplantation, in welcher der Patient aufgrund von protrahierter Neutropenie und mukositischen Beschwerden dem Risiko von Bakteriämien, Herpes simplex-Virus-(HSV-) Reaktivierungen und Pilzinfektionen (vor allem Candida-Infektionen und bei anhaltender Neutropenie auch Aspergillen) ausgesetzt ist. Die zweite Phase, die sogenannte Post-Engraftment Phase, dauert von Tag +30 bis Tag +100 nach HSCT. Während dieser Phase sind Patienten, die eine verstärkte Immunsuppression bei GvHD benötigen, besonders gefährdet für HSV- oder CMV-Reaktivierungen, Aspergillosen oder *Pneumocystis jirovecii* (PCJ)-Infektionen. Die dritte Phase (ab Tag +100 nach HSCT) betrifft vor allem Patienten mit einer chronischen GvHD oder Patienten nach Haplo-, Mismatch- oder Nabelschnurtransplantation. Die Patienten sind besonders gefährdet für

CMV- oder Herpes zoster- (VZV-) Reaktivierungen sowie für Infektionen mit bekapselten Bakterien.

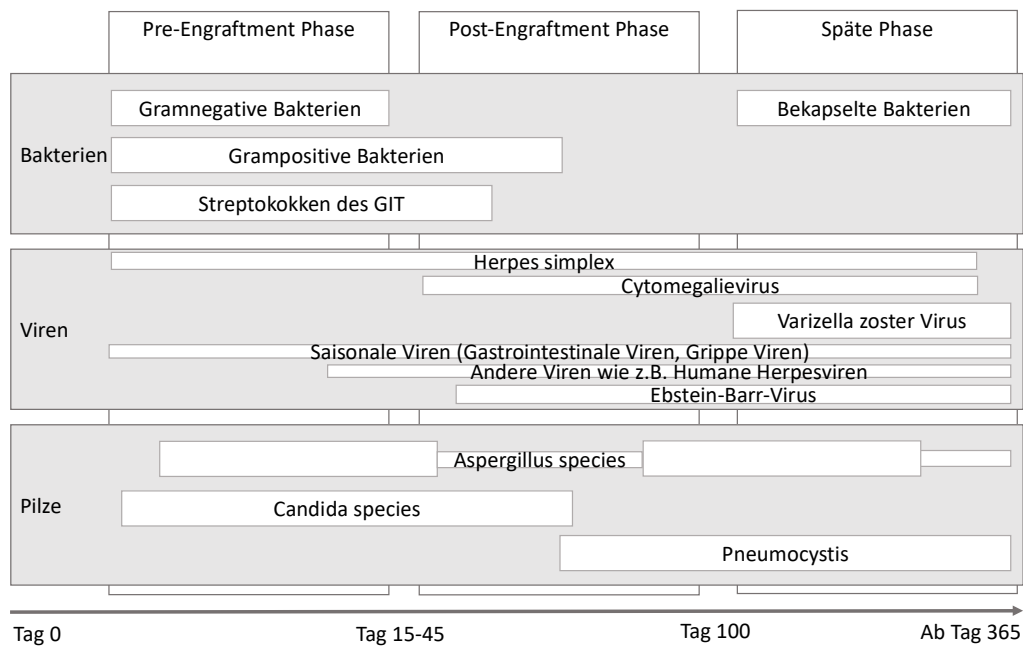


Abbildung 3 Die drei Phasen der opportunistischen Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation modifiziert nach Mackall et al. (2009). Die Breite der Kästen gibt die Häufigkeiten der einzelnen opportunistischen Infektionen an.

1.4.3 Graft-versus-Host Disease

Unter dem Begriff GvHD versteht man eine systemische entzündliche Erkrankung nach allogener Stammzelltransplantation, welche entsteht, wenn Donor-T-Zellen das Empfängergewebe als fremd erkennen und zu dessen Schädigung führen (Zeiser et al., 2016). Man unterscheidet zwei Formen der GvHD: die akute (aGvHD) und die chronische Form (cGvHD). Die klassische aGvHD tritt per definitionem innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation auf; eine persistierende, rezidivierende oder spät einsetzende (late-onset) aGvHD kann auch später auftreten oder bestehen bleiben (Filipovich et al., 2005).

Die Prävalenz der aGvHD beläuft sich auf etwa 35-80% nach allogener Transplantation. Sie ist abhängig von der HLA-Kompatibilität. Patienten mit Mismatch-Donor haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine GvHD im Vergleich zu Patienten mit HLA-identischem Familienspender. (Ferrara et al., 2009)

Weitere Risikofaktoren für eine aGvHD sind Geschlechterunterschiede zwischen Spender und Empfänger, zunehmendes Alter, eine TBI als Konditionierung und die Stammzellquelle (Blutstammzellen > Knochenmark > Nabelschnurblut) (Zeiser et al., 2016).

Die aGvHD betrifft vor allem drei Organe in absteigender Häufigkeit: die Haut, den Gastrointestinaltrakt (GIT) sowie die Leber (Zeiser & Blazar, 2017).

Die Haut ist das Organ, was am häufigsten und am frühesten nach Transplantation betroffen ist. Typisch ist ein juckendes makulopapulöses Exanthem, was auf den ganzen Körper ausgebreitet auftreten kann. Die Haut-GvHD ist meist eine klinische Diagnose und bedarf nur bei diagnostischer Unsicherheit einer histologischen Sicherung. Bei einer GvHD des GIT treten klassischerweise Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen und Bauchschmerzen auf. Vor Therapieeinleitung sollte eine histologische Sicherung mittels Rektoskopie erfolgen. Das klinische Bild der Leber-GvHD besteht meist aus einem Ikterus und erhöhten Leberparametern. Die Diagnose einer Leber-GvHD ist aufgrund der zahlreichen Differentialdiagnosen (z.B. Virusinfekte, Hepatotoxizität nach Konditionierungstherapie oder im Rahmen einer Sepsis) schwierig. Allerdings wird meist auf eine biopsische Sicherung aufgrund der erhöhten Komplikationsraten bei Thrombopenie verzichtet. (Ferrara et al., 2009)

Die Schwere der aGvHD kann organspezifisch in vier Schweregrade (siehe Tabelle 1) eingeteilt werden. Auf Boden der vier Schweregrade kann der Gesamtschweregrad, das Stadium der aGvHD, definiert werden (siehe Tabelle 2). (Harris et al., 2016)

Schweregrad	Haut (klinisches Bild)	Leber (Bilirubin)	Oberer GIT	Unterer GIT (Diarrhoen, Stuhlvolumen)
1	Exanthem: <25% der Körperoberfläche	2-3 mg/dl	Persistierende Übelkeit, Erbrechen oder Anorexie	500 – 1000 ml/Tag
2	Exanthem: 25 - 50% der Körperoberfläche	3.1-6 mg/dl		1000 – 1500 ml/Tag
3	Exanthem: >50% Körperoberfläche	6.1-15 mg/dl		1500 – 2000 ml/Tag
4	generalisierte Erythrodermie, ggf. mit Desquamation und Bullae	>15 mg/dl		> 2000 ml/Tag oder schwere abdominelle Schmerzen und/oder Ileus

Tabelle 1 Schweregradbeurteilung der akuten GvHD nach Organen modifiziert nach Harris et al. (2016)

Gesamtschweregrad	Haut (Grad)	Leber (Grad)	Unterer GIT (Grad)
I (leicht)	1 – 2 0	0 0-1	0 0-1
II (moderat)	0 1-3 3	0 -1 1 0	1 0-1 0
III (schwer)	2 – 3	2 – 3	2 - 3
IV (lebensbedrohlich)	2 – 4	2 - 4	2 - 4

Tabelle 2 Gesamtschweregrad der aGvHD modifiziert nach Harris et al. (2016)

Um das Risiko einer GvHD zu minimieren, wird im Rahmen der Transplantation eine GvHD-Prophylaxe, also eine medikamentöse Immunsuppression, begonnen. In Deutschland besteht diese bei einer MRD-HSCT zumeist aus einem Calcineurin-Inhibitor (z.B. Ciclosporin A oder Tacrolimus) in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF). Bei einer MUD-HSCT erfolgt meist der zusätzliche Einsatz von ATG. Wie bereits unter 1.2.2 erwähnt, erfolgt bei einer Haplo-HSCT in der Regel eine Immunsuppression mit Posttransplantations-Cyclophosphamid, Tacrolimus und MMF. (Zeiser et al., 2016)

Die Therapie der aGvHD erfolgt stadienabhängig. Bei einem leichten Gesamtschweregrad erfolgt in der Regel eine topische Steroidtherapie. Eine systemische Steroidtherapie wird ab einer aGvHD im Stadium II mit einer Prednisolon-Dosis von 1mg/kg KG und ab einer aGvHD im Stadium III und IV mit einer Prednisolon-Dosis von 2mg/kg KG empfohlen. Falls nach fünf Tagen keine Besserung oder innerhalb von 72h sogar eine Verschlechterung eintritt, sollte eine Zweitlinientherapie mit z.B. einem Anti-TNF-Antikörper, einer extrakorporalen Photopherese (ECP) oder mit MMF evaluiert werden. (Dignan et al., 2012)

Die cGvHD ist im Vergleich zu der aGvHD eine protrahiert einsetzende systemische Erkrankung und kann praktisch jedes Organ betreffen, am häufigsten betroffen sind allerdings Haut, Augen, Mundschleimhaut, Darm, Leber und Lunge (Zeiser et al., 2016). Die kumulative Inzidenz der cGvHD beträgt bis zu 60% bei MRD-HSCT und stellt damit die Hauptursache der Nicht-Rezidiv-Mortalität nach mehr als zwei Jahren nach Transplantation dar (Lee et al., 2003). Die Risikofaktoren ähneln dabei denen der aGvHD, so ist beispielweise ein steigendes Risiko bei einer MUD-HSCT, bei älteren Patienten und nach einer PBSZT zu erwarten (Arai et al., 2015).

Die Schwere der cGvHD kann analog der NIH-Konsensus-Kriterien in drei Grade (mild, moderat und schwer) eingeteilt werden (siehe Tabelle 3) (Jagasia et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Einteilung aufgrund des vorherrschenden klinischen Standards in eine begrenzte (limited) und eine ausgedehnte (extensive) Form nach Shulman et al. (1980).

Gesamtschweregrad	Mild	Moderat	Schwer
Zahl der betroffenen Organe	1-2	>2	>2
Schweregrad der Organmanifestation	Mild (außer Lunge)	Mild-moderat (Lunge: nur mild)	Schwer (Lunge: moderat-schwer)

Tabelle 3 Schweregrad der chronischen GvHD analog der NIH-Konsensus-Kriterien modifiziert nach Jagasia et al. (2015)

Die Therapie der cGvHD erfolgt ebenfalls stadiengerecht. Eine milde cGvHD sollte mit topischen Steroiden behandelt werden. Bei einer moderaten und schweren cGvHD wird die systemische Steroidtherapie ggf. in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor empfohlen. In der Zweitlinientherapie und bei fehlendem Ansprechen auf Steroide werden Medikamente wie Rituximab, MMF oder Azathioprin empfohlen. (Ruutu et al., 2013)

1.4.4 Rezidiv

Die häufigste Ursache für das Versagen einer allogenen Stammzelltransplantation ist ein Rückfall der Grunderkrankung (Horowitz et al., 2018).

Ein Rezidiv nach allogener Transplantation ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet und stellt die häufigste Todesursache nach Transplantation dar. Das Rezidivrisiko steigt bei einer vor der Transplantation nicht in Remission befindlichen Grunderkrankung, bei vorliegender Hochrisikokonstellation der Grunderkrankung oder bei fehlender Chemosensibilität vor Transplantation. Das Auftreten einer akuten oder einer chronischen GvHD ist hingegen mit einer niedrigeren Rezidivinzidenz assoziiert. (Petrovic & Hale, 2011)

Die Mehrheit der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation sind multipel vorbehandelt, weshalb im Rezidiv nach HSCT nur noch wenige Therapieoptionen verfügbar sind. Im Allgemeinen kann eine Therapie nach Transplantation drei Ziele verfolgen, welche im Folgenden näher erläutert werden.

Eine prophylaktische Therapie kann bei Patienten ohne Krankheitsnachweis, aber mit hohem Rezidivrisiko evaluiert werden (Zeiser et al., 2020). Olavarria et al. (2007) beschrieben

beispielsweise eine erfolgreiche Rezidivprophylaxe nach Transplantation mit Imatinib als Erhaltungstherapie bei einer chronischen myeloischen Leukämie (CML).

Eine präemptive Therapie kann hingegen eingeleitet werden, wenn eine residuelle messbare Erkrankung oder eine wieder nachweisbare messbare Erkrankung nach Transplantation vorliegt. Eine typische präemptive Therapie stellt die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) dar. DLIs stammen vom allogenen Stammzellspender und vermitteln einen GvL-Effekt. Das präemptive Ziel ist folglich ein hämatologisches Rezidiv zu verhindern. DLIs können sowohl prophylaktisch, präemptiv als auch therapeutisch appliziert werden. Im klinischen oder molekularen Rezidiv können eine erneute Chemotherapie, zielgerichtete Therapien oder eine zweite allogene HSCT erwogen werden. (Zeiser et al., 2020)

2 Zielsetzung der Arbeit

Die allogene HSCT vom HLA-identischen Familienspender oder zweitrangig vom HLA-identischen Fremdspender ist nach vorherrschender medizinischer Kenntnis der Goldstandard. Aufgrund der schnellen Spenderverfügbarkeit und der relativ überschaubaren Toxizität ist die haploidentische HSCT heutzutage allerdings eine immer häufiger genutzte Alternative für Patienten ohne verfügbaren HLA-identischen Spender (Al Malki et al., 2016). Zudem zeigen aktuelle Studien ähnliche Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben nach Haplo-HSCT verglichen mit MUD-HSCT (Ciurea et al., 2015; Di Stasi et al., 2014; Rashidi et al., 2016).

Der Vergleich zwischen haploidentischer HSCT und MRD-HSCT ist hingegen bislang seltener untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es anhand einer retrospektiven, unizentrischen Analyse zu zeigen, dass die Haplo-HSCT der MRD-HSCT in Bezug auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die GvHD-Rate und weiteren im Folgenden genannten sekundärer Endpunkte statistisch nicht unterlegen ist.

3 Patienten und Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, unizentrische Analyse der Abteilung Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III: Hämatologie und Internistische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Für den Vergleich zwischen MRD-HSCT und Haplo-HSCT wurden zwei Kohorten (Kohorte 1: Patienten nach MRD-HSCT, im Folgenden MRD-Gruppe genannt; Kohorte 2: Patienten nach Haplo-HSCT, im Folgenden Haplo-Gruppe genannt) gebildet. Berücksichtigt wurden allerdings nur erwachsene Patienten mit Indikation zur allogenen HSCT aufgrund einer der folgenden Grunderkrankungen: AML, ALL oder MDS; und bei Vorliegen einer durch den Patienten unterschriebenen Einwilligungserklärung für Studienzwecke. Der Zeitraum der Datenerhebung war Januar 2010 bis April 2019.

Die Arbeit wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München als positiv bewertet (Antrag 423/17 S).

Die primären Endpunkte waren

- das Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS)
- das rezidivfreie Überleben (engl. relapse-free-survival, RFS)
- die kumulative Inzidenz der Rezidive (Rezidivinzidenz, RI).

Sekundäre Endpunkte waren

- die Nicht-Rezidiv-Mortalität (eng. non-relapse-mortality, NRM)
- die Zeit des Engraftments
- die kumulative Inzidenz der akuten und chronischen GvHD
- die Inzidenz von schweren Infektionskomplikationen während der allogenen HSCT.

3.2 Methodik und statistische Auswertung

Die Analyse erfolgte retrospektiv anhand von Arztbriefen, Labordaten, Pflegedokumentationen oder Medikationsplänen der papiergebundenen oder elektronischen Patientenakte. Die Daten wurden in Form einer Tabelle in SPSS Statistics (IBM, Version 26) erhoben und im Folgenden mittels SPSS Statistics und XLSTAT (Addinsoft, statistisches Add-In für Microsoft, Excel Version 22.4.1.1023) analysiert.

Mit SPSS Statistics wurde zunächst eine deskriptive Datenanalyse im Sinne einer Berechnung von adäquaten Lage- und Streuungsmaßen (Mittelwert und Standardabweichung, Median und Spannweite) durchgeführt, Unterschiede zwischen den zwei Gruppen wurden mittels adäquaten statistischen Tests (Chi-Quadrat- (χ^2) Test nach Pearson, exakter Test nach Fisher) berechnet. Die Vergleiche der Patientencharakteristika wurden ebenfalls mittels Chi-Quadrat- (χ^2) Test nach Pearson oder mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Überlebensanalysen (OS, RFS) wurden mittels Schätzverfahren nach Kaplan-Meier berechnet und graphisch in XLSTAT dargestellt, der Gruppenvergleich erfolgte mittels Log-Rank-Test (Kaplan & Meier, 1958). Kumulative Inzidenzen mit konkurrierenden Ereignissen (NRM, RI, kumulative Inzidenz der akuten und chronischen GvHD) wurden nach der Methode von Fine und Gray in XLSTAT berechnet und graphisch dargestellt (Gray, 1988).

Folgende Definitionen klinischer Endpunkte wurden getroffen:

- Gesamtüberleben (OS): Zeitraum des Überlebens in Tagen ab dem Transplantationsdatum
- Rezidivfreies Überleben (RFS): Zeitraum des Überlebens in Tagen bis zum Auftreten eines Rezidivs ab dem Transplantationsdatum; Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis
- Rezidivinzidenz (RI): Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs nach Transplantation; Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis
- Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM): Zeitraum des Überlebens bis zum Tod aufgrund von Behandlungskomplikationen oder anderen Ursachen (außer Tod durch Rezidiv) in Tagen; Rezidiv als konkurrierendes Ereignis
- Engraftment: Zeitraum bis Leukozyten-Take (definiert als Leukozyten >1 G/l) oder Thrombozyten-Take (definiert als Thrombozyten >20 G/l) in Tagen, Graft failure oder Tod vor Engraftment als konkurrierende Ereignisse
- Kumulative Inzidenz der akuten/chronischen GvHD: Zeitpunkt des Auftretens einer akuten oder chronischen GvHD; Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse.

Patienten, die nicht mehr weiterverfolgt werden konnten, wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert (Lost to follow-up). Der mediane Beobachtungszeitraum (Datum der Transplantation bis zum Tod oder bis zum Tag des letzten Kontakts) war in beiden Gruppen ähnlich. In der MRD-Gruppe betrug der mediane Beobachtungszeitraum 472,5 Tage

(Spannweite: 1-2167 Tage) in der Haplo-Gruppe 488 Tage (31-1850 Tage). Ein p-Wert von kleiner 0,05 ($p < 0,05$) wurde als statistisch signifikant gewertet.

3.3 Patientenkollektiv

Es konnten insgesamt 77 Patienten nach den oben genannten Einschlusskriterien retrospektiv rekrutiert werden und aufgrund der Spenderverfügbarkeit in die beiden Gruppen MRD-HSCT (n=40) und Haplo-HSCT (n=37) aufgeteilt werden. In Tabelle 4 ist die Beschreibung des Patientenkollektivs zusammengefasst und in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

Eigenschaften	Gesamt (n=77)	MRD-Gruppe (n=40)	Haplo-Gruppe (n=37)	p-Wert
Alter Empfänger in Jahren - Median (Range)	50 (18-72)	53,5 (21-72)	49 (18-72)	0,351
Geschlecht Empfänger				0,417
Männlich - n (%)	40 (51,9)	19 (47,5)	21 (56,8)	
Weiblich - n (%)	37 (48,1)	21 (52,5)	16 (43,2)	
Erkrankung				0,387
AML - n (%)	55 (71,4)	30 (75)	25 (67,6)	
ALL - n (%)	10 (13)	3 (7,5)	7 (18,9)	
MDS - n (%)	11 (14,3)	6 (15)	5 (13,5)	
Biphänotypische Leukämie - n (%)	1 (1,3)	1 (2,5)	0 (0)	
Risiko-Score bei Erstdiagnose				0,411
Standardrisiko - n (%)	12 (15,6)	4 (10)	8 (21,6)	
Intermediäres Risiko - n (%)	19 (24,7)	9 (22,5)	10 (27)	
Hochrisiko- n (%)	46 (59,7)	27 (67,5)	19 (51,4)	
Transplantationsgrund				0,002
Hochrisiko bei Erstdiagnose - n (%)	46 (59,7)	29 (72,5)	17 (45,9)	
Refraktäre Erkrankung - n (%)	7 (9,1)	1 (2,5)	6 (16,2)	
Rezidiv - n (%)	15 (19,5)	4 (10)	11 (29,7)	
Andere - n (%)	9 (11,7)	6 (15)	3 (8,2)	
Remissionsstatus vor HSCT				0,393
CR - n (%)	39 (50,6)	22 (55)	17 (46)	
PR - n (%)	7 (9,1)	3 (7,5)	4 (10,8)	
Refraktär- n (%)	17 (22,1)	7 (17,5)	10 (27)	
Rezidiv - n (%)	3 (3,9)	2 (5)	1 (2,7)	
Keine Vortherapie - n (%)	8 (10,4)	4 (10)	4 (10,8)	
Unbekannt - n (%)	3 (3,9)	2 (5)	1 (2,7)	

Stammzellherkunft				0,195
Knochenmark (KM) - n (%)	6 (7,8)	1 (2,5)	5 (13,5)	
Peripheres Blut (PB) - n (%)	69 (89,6)	38 (95)	31 (83,8)	
KM und PB - n (%)	2 (2,6)	1 (2,5)	1 (2,7)	
Konditionierung				0,020
MAC - n (%)	22 (28,6)	12 (30)	10 (27)	
NMA - n (%)	42 (54,5)	17 (42,5)	25 (67,6)	
RIC - n (%)	13 (16,9)	11 (27,5)	2 (5,4)	
Vortransplantation (MRD-HSCT oder MUD-HSCT)				0,004
Ja - n (%)	10 (13)	1 (2,5)	9 (24,3)	
Nein - n (%)	67 (87)	39 (97,5)	28 (75,7)	
Alter Spender - Median (Range)	46 (18-68)	50,5 (18-68)	36 (18-66)	0,001
Geschlecht Spender				0,588
Männlich - n (%)	42 (54,5)	23 (57,5)	19 (51,4)	
Weiblich - n (%)	35 (45,5)	17 (42,5)	18 (48,6)	

Tabelle 4 Vergleich klinischer und transplantationsassoziierter Charakteristika aller Patienten

3.3.1 Patienten- und Spenderalter

Das mediane Alter in beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 50 Jahre (Spannweite: 18-72 Jahre), es fand sich mittels Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen (MRD-Gruppe vs. Haplo-Gruppe: 53,5 Jahre vs. 49 Jahre, $p=0,351$).

Die zugehörigen Stammzellspender waren im Median 46 Jahre alt (Spannweite: 18-68 Jahre). Das mediane Alter der Stammzellspender unterschied sich zwischen den zwei Gruppen signifikant, die Stammzellspender der MRD-Gruppe waren älter als in der Haplo-Gruppe (50,5 Jahre vs. 36 Jahre, $p=0,001$).

3.3.2 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ähnlich ($p=0,417$), insgesamt waren 51,9% ($n=40$) der Patienten männlich und 48,1% ($n=37$) weiblich. Die Geschlechterverteilung der Spender war ebenfalls nahezu ausgeglichen zwischen den beiden Gruppen ($p=0,588$): 42 Patienten hatten einen männlichen Spender (54,5%), 35 Patienten hatten einen weiblichen Spender (45,5%).

3.3.3 Grunderkrankung und Risikoscore bei Erstdiagnose

Die große Mehrheit der Patienten wurde aufgrund einer AML (n=55, 71,4%) allogent transplantiert. Zehn Patienten (13%) wurden aufgrund einer ALL, elf Patienten (14,3%) aufgrund eines MDS und ein Patient (1,3%) aufgrund einer biphenotypischen akuten Leukämie transplantiert. Diese Verteilungsproportionen fanden sich auch in beiden Gruppen wieder, es ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Grunderkrankungen ($p=0,387$).

Der Risikoscore wurde krankheitsspezifisch entsprechend der aktuellen Leitlinien erfasst. Die Risikoklassifizierung bei Patienten mit AML erfolgte anhand der ELN-Kriterien in ein günstiges, intermediäres und ungünstiges Risiko (Döhner et al., 2017). Patienten mit ALL wurden analog der Kriterien der GMALL-Empfehlungen in ein Standard- oder Hochrisiko eingeteilt (Gökbuget & Hoelzer, 2006). Die Risikoabschätzung der Patienten mit MDS erfolgte nach den Kriterien des IPSS in ein niedriges, intermediäres und hohes Risiko (Greenberg et al., 1997). Nach diesen Kriterien lag bei 12 Patienten (15,6%) bei Erstdiagnose ein Standardrisiko, bei 19 Patienten (24,7%) ein intermediäres Risiko und bei 46 Patienten (59,7%) ein Hochrisiko vor. Der Anteil an Hochrisikopatienten war zwischen MRD-Gruppe und Haplo-Gruppe annähernd ähnlich verteilt, es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (67,5% vs. 51,4%, $p=0,411$).

3.3.4 Vortherapie

Die große Mehrzahl der Patienten (n= 56, 72,7%) erhielt vor der Konditionierung eine intensive Chemotherapie; 18,2% der Patienten (n=14) erhielten eine nichtintensive Vortherapie (bspw. mit Azacitidin) und 9,1% (n=7) der Patienten erhielten keine systemische Vortherapie.

Insgesamt zehn Patienten (13%) waren bereits zuvor allogent transplantiert worden – dies unterschied sich signifikant zwischen den zwei Gruppen. Neun dieser zehn Patienten wurden in der aktuellen Arbeit vom haploidentischen Stammzellspender transplantiert ($p=0,004$).

3.3.5 Transplantationsgrund

Die Indikation zur Transplantation wurde bei 9,1% der Patienten (n=7) angesichts einer auf die Vortherapie refraktären Grunderkrankung und bei 13% der Patienten (n=10) aufgrund einer rezidierten Grunderkrankung gestellt. Bei 58,4% (n=45) lag bereits bei Erstdiagnose eine Hochrisikokonstellation vor, weshalb eine allogene HSCT geplant wurde. Die

Transplantationsindikation unterschied sich zwischen den beiden Gruppen signifikant voneinander. So war der Anteil der Patienten mit Hochrisikokonstellation bei Erstdiagnose (als Grund für die Transplantation) in der MRD-Gruppe höher und der Anteil der Patienten mit refraktärer Erkrankung in der Haplo-Gruppe höher ($p=0,002$).

3.3.6 Remissionsstatus vor HSCT

Der Remissionsstatus vor Transplantation war in beiden Kohorten ähnlich verteilt, es fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,393$). Bei etwa der Hälfte der Patienten ($n=22$, 55%) in der MRD-Gruppe lag vor Beginn der Konditionierung eine komplette Remission (CR), bei 7,5% ($n=3$) eine partielle Remission und bei 22,5% ($n=9$) eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung vor. Bei 5% ($n=2$) der Patienten der MRD-Gruppe war der Remissionsstatus unbekannt, 10% ($n=4$) hatten vor Konditionierung keine Therapie erhalten, weshalb kein erneuter Remissionsstatus erhoben wurde.

Die Hochrisikokonstellation aufgrund einer refraktären oder rezidierten Erkrankung vor allogener HSCT fand sich auch in der Haplo-Gruppe wieder ($n=11$, 29,7%). 45,9% ($n=17$) waren in der Haplo-Gruppe vor Konditionierung in einer CR, bei 10,8% ($n=4$) lag eine PR vor. Bei einem Patienten war der Remissionsstatus in der Haplo-Gruppe unbekannt, 4 Patienten (10,8%) hatten keine systemische Vortherapie erhalten.

3.3.7 Stammzellquelle

Die große Mehrheit der Patienten erhielt eine allogene HSCT mit peripheren Blutstammzellen (95% in der MRD-Gruppe vs. 83,8% in der Haplo-Gruppe), eine Knochenmarktransplantation erhielten 2,5% der MRD-Gruppe ($n=1$) und 13,5% der Haplo-Gruppe ($n=5$). Mittels Chi-Quadrat- (χ^2) Test nach Pearson fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,195$).

3.3.8 Konditionierung

Vor der Transplantation erhielten etwa ein Drittel der Patienten ($n=22$, 28,6%) eine myeloablative Konditionierung und etwas mehr als die Hälfte der Patienten eine nicht-myeloablative Konditionierung ($n=42$, 54,5%). Insgesamt 13 Patienten (16,9%) erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung. Mittels Chi-Quadrat-Test fand sich ein signifikanter

Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,020$): in der Haplo-Gruppe wurden mehr Patienten nach nicht-myeloablativer Konditionierung transplantiert, in der MRD-Gruppe wurden mehr Patienten nach dosisreduzierter Konditionierung transplantiert.

3.3.9 Immunsuppression als GvHD-Prophylaxe

Die initiale Immunsuppression in der MRD-Gruppe bestand zumeist aus Ciclosporin A (CyA) und Mycophenolat-Mofetil (MMF) ($n=13$, 32,5%), aus CyA, MMF und Antithymozytenglobulin (ATG) ($n=12$, 30%) sowie aus CyA und Methotrexat (MTX) ($n=8$, 20%).

In der Haplo-Gruppe bestand die initiale Immunsuppression bis auf zwei Ausnahmen immer aus Posttransplantations-Cyclophosphamid, Tacrolimus und MMF ($n=35$, 94,6%).

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtüberleben (OS)

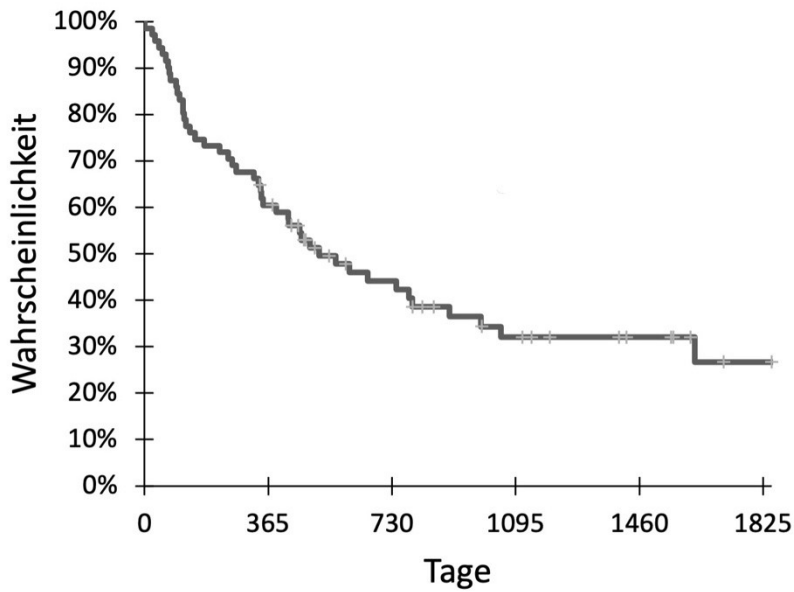


Abbildung 4 Gesamtüberleben in Tagen nach Transplantation

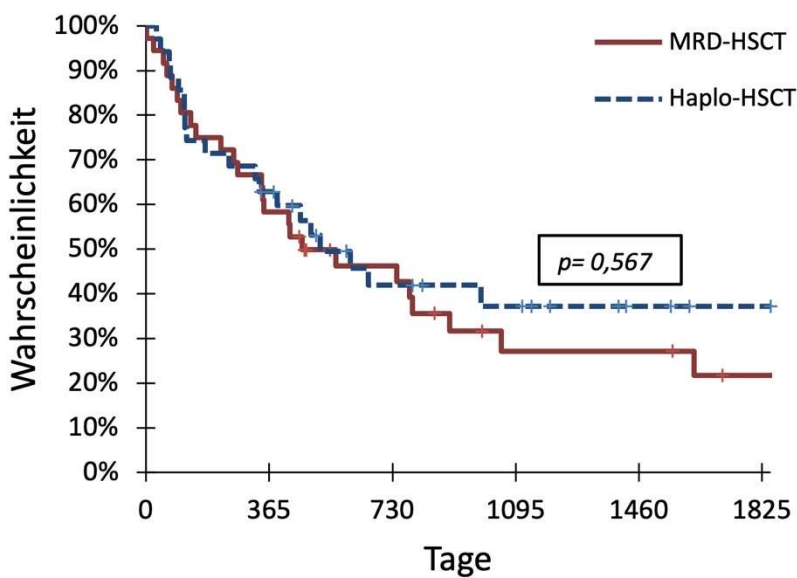


Abbildung 5 Gesamtüberleben stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation

Das Gesamtüberleben lag nach einem Jahr bei 60,5% (Konfidenzintervall (KI): 49,1%-71,9%), nach zwei Jahren bei 44,1% (KI: 32%-56,2%) und nach drei Jahren bei 32% (KI: 19,9%-44,1%).

Das mediane OS betrug 515 Tage (KI: 349-900Tage). In der MRD-Gruppe betrug das OS nach einem Jahr 58,3% (KI: 42,2%-74,4%), nach zwei Jahren 46,3% (KI: 29,7%-62,9%) und nach drei Jahren 27,1% (KI: 10,8%-43,5%). Bei den haploidentisch transplantierten Patienten lag das OS nach einem Jahr ähnlich hoch bei 62,9%, (KI: 46,8%-78,9%), nach zwei Jahren bei 41,9%, (KI: 24,5%-59,4%) und nach drei Jahren bei 37,3% (KI: 19,5%-55%). Das mediane OS lag in der MRD-Gruppe bei 462 Tagen (KI: 343-900 Tage) gegenüber 515 Tagen in der Haplo-Gruppe (KI: nicht berechenbar). Mittels Logrank-Tests zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,567$).

4.2 Rezidivfreies Überleben (RFS) und Rezidivinzidenz (RI)

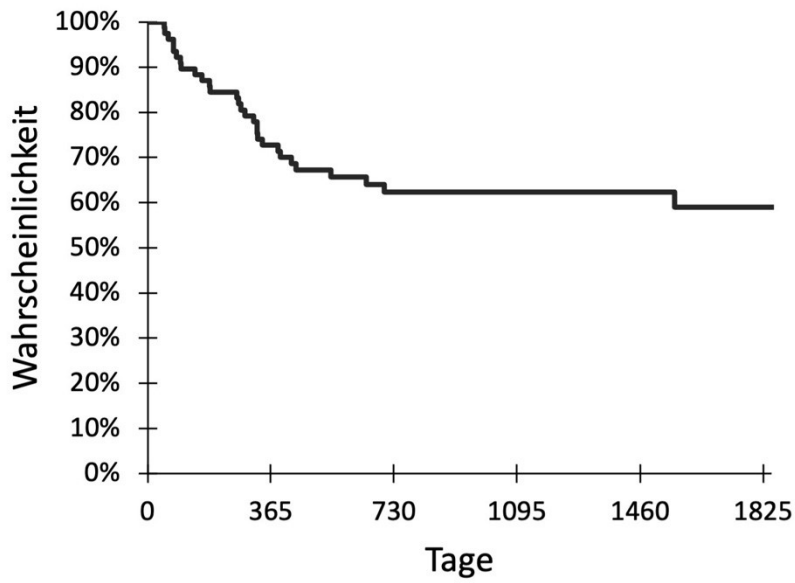


Abbildung 6 Rezidivfreies Überleben in Tagen nach Transplantation (Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis)

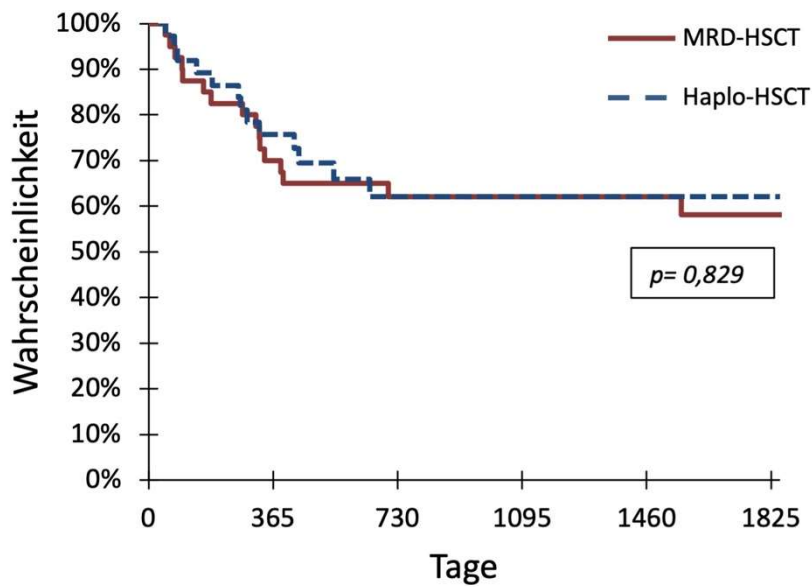


Abbildung 7 Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis)

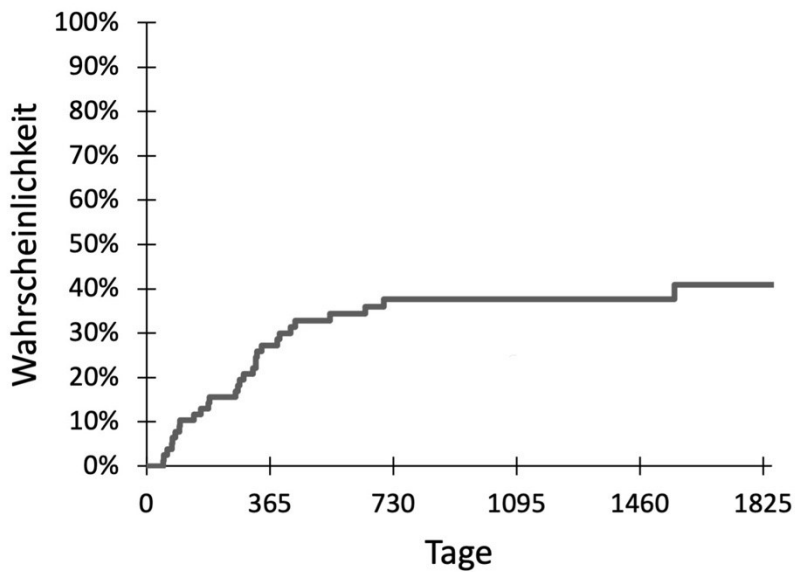


Abbildung 8 Rezidivinzidenz in Tagen nach Transplantation (Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis)

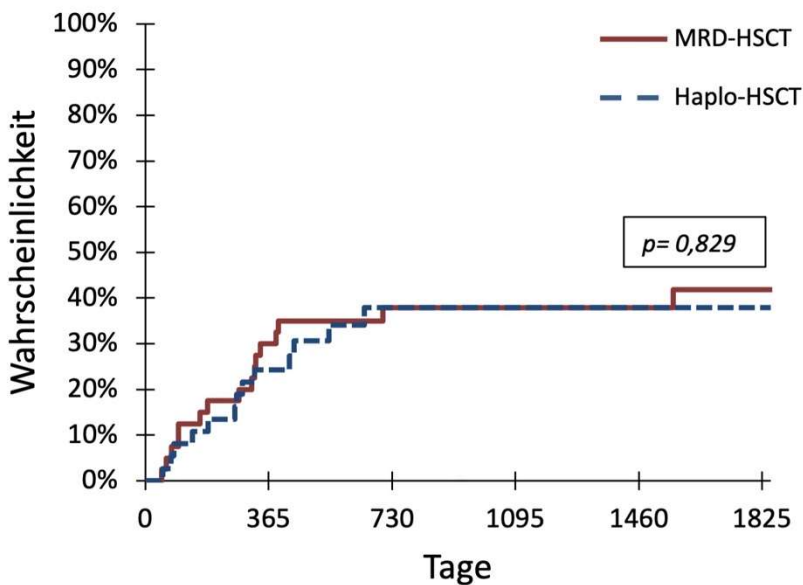


Abbildung 9 Rezidivinzidenz stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis)

Innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation entwickelte etwas weniger als ein Drittel der Patienten ein Rezidiv der Grunderkrankung (Rezidivinzidenz nach einem Jahr 27,3%, KI: 19%-39,1%), Tod ohne Rezidiv wurde als konkurrierendes Ereignis betrachtet. Nach zwei Jahren erlitten bereits 37,7% (KI: 28,2%-50,4%) der Patienten ein Rezidiv. Vergleicht man die Verläufe der beiden Gruppen untereinander, so konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit

des Auftretens eines Rezidivs beobachtet werden (Gray-Test: $p=0,829$). Das rezidivfreie Überleben in der Haplo-Gruppe war etwas länger als in der MRD-Gruppe (1-Jahres RFS 70%, KI: 52,1%-81,2%, in der MRD-Gruppe vs. 1-Jahres RFS 75,7%, KI: 57,3%-86,1%, in der Haplo-Gruppe).

4.2.1 Therapie im Rezidiv

Nach der in der vorliegenden Arbeit untersuchten allogenen Transplantation erlitten insgesamt 39% der Patienten ($n=30$) ein Rezidiv. Die beiden untersuchten Kohorten zeigten, wie oben beschrieben, ähnliche Rezidivinzidenzen. In der MRD-Gruppe kam es bei 42,5% ($n=17$) und in der Haplo-Gruppe bei 35,1% ($n=13$) der Patienten zu einem Rezidiv.

Im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation erhielten insgesamt 16,9% ($n=13$) der Patienten Donorlymphozyteninfusionen. Zudem erhielten 16,9% der Patienten ($n=13$) in der ersten Therapie nach Transplantation erneut eine intensive Salvagetherapie, beispielsweise mit einer Reinduktionstherapie mit 7+3 ($n=2$) oder im Rahmen von Studien mit beispielsweise einem bispezifischen Antikörper (GEM333) ($n=2$) oder einer Radiopeptidtherapie ($n=1$). 18,2% ($n=14$) der Patienten wurden mit einer nicht intensiven Therapie wie Azacitidin oder Etoposid behandelt. Im Verlauf wurden sieben Patienten erneut allogene transplantiert.

4.3 Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM)

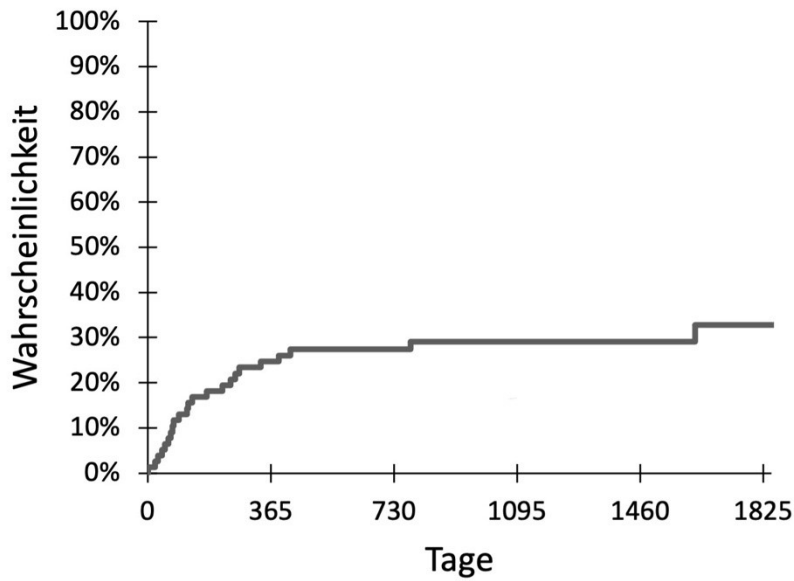


Abbildung 10 Nicht-Rezidiv-Mortalität in Tagen nach Transplantation (Rezidiv als konkurrierendes Ereignis)

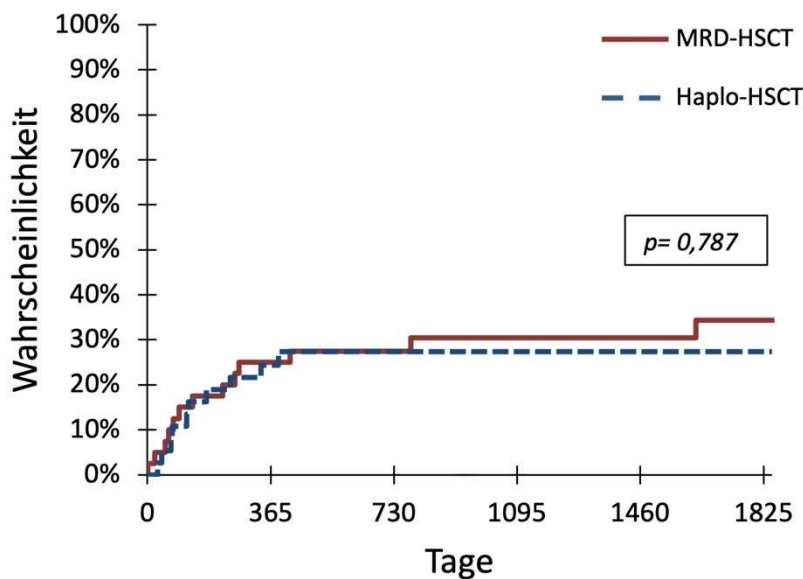


Abbildung 11 Nicht-Rezidiv-Mortalität stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (Rezidiv als konkurrierendes Ereignis)

Die NRM belief sich auf 24,7% (KI: 16,7%-36,5%) nach einem Jahr und 27,4% (KI: 19%-39,5%) nach zwei Jahren, ein Rezidiv wurde als konkurrierendes Ereignis gewertet. Betrachtet man die zwei Kohorten getrennt, so war die NRM innerhalb der Gruppen nahezu gleich. In der

MRD-Gruppe betrug die 1-Jahres-NRM 25% (KI: 14,6%-42,8%) und die 2-Jahres-NRM 27,5% (KI: 16,6%-45,5%); in der Haplo-Gruppe lag die 1-Jahres-NRM bei 24,3% (KI: 13,8%-42,9%) und die 2-Jahres-NRM bei 27,3% (KI: 16,1%-46,4%). Mittels Gray-Test konnte folglich kein signifikanter Unterschied detektiert werden ($p=0,787$).

4.4 Engraftment

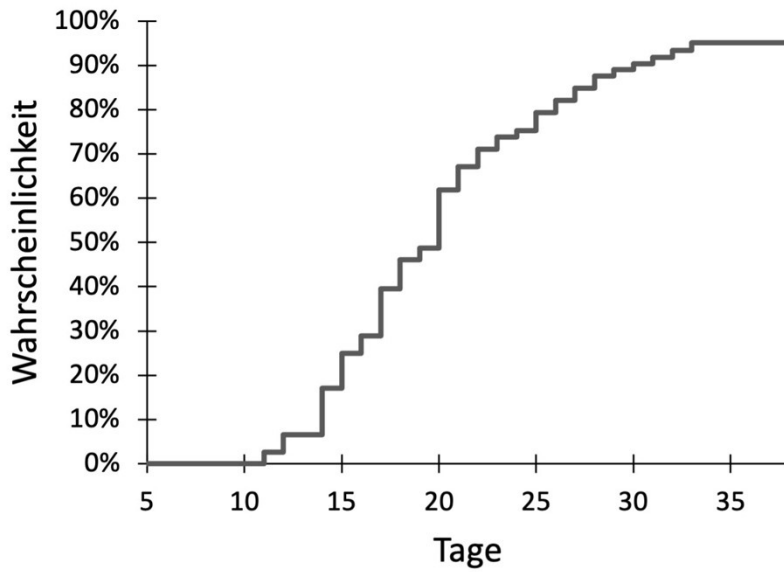


Abbildung 12 Leukozytenengraftment in Tagen nach Transplantation (Tod vor Engraftment und Graft failure als konkurrierende Ereignisse)

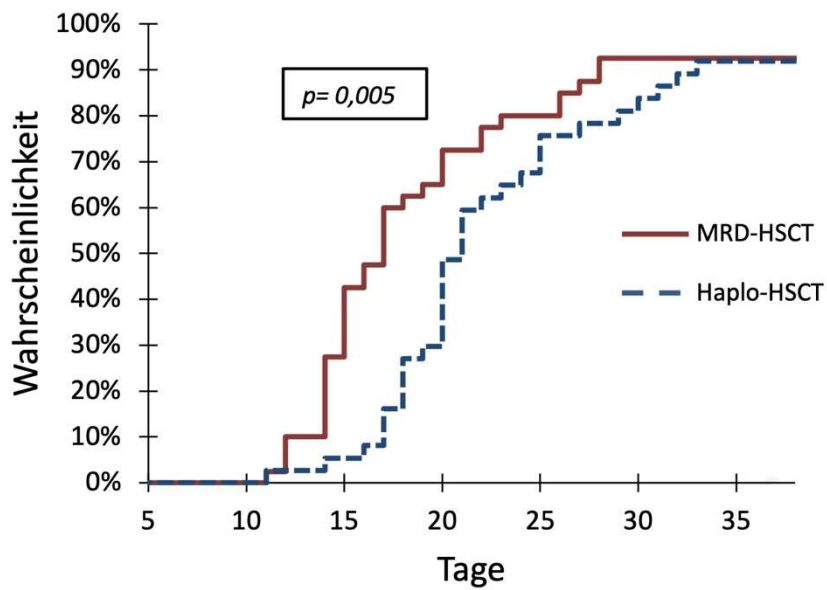


Abbildung 13 Leukozytenengraftment stratifiziert nach Stammzellendonator in Tagen nach Transplantation (Tod vor Engraftment und Graft failure als konkurrierende Ereignisse)

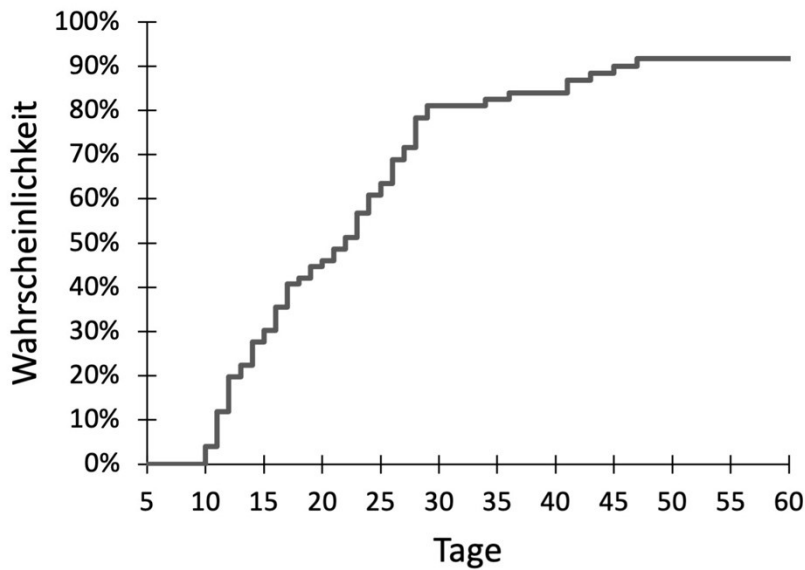


Abbildung 14 Thrombozytenengraftment in Tagen nach Transplantation (Tod vor Engraftment und Graft failure als konkurrierende Ereignisse)

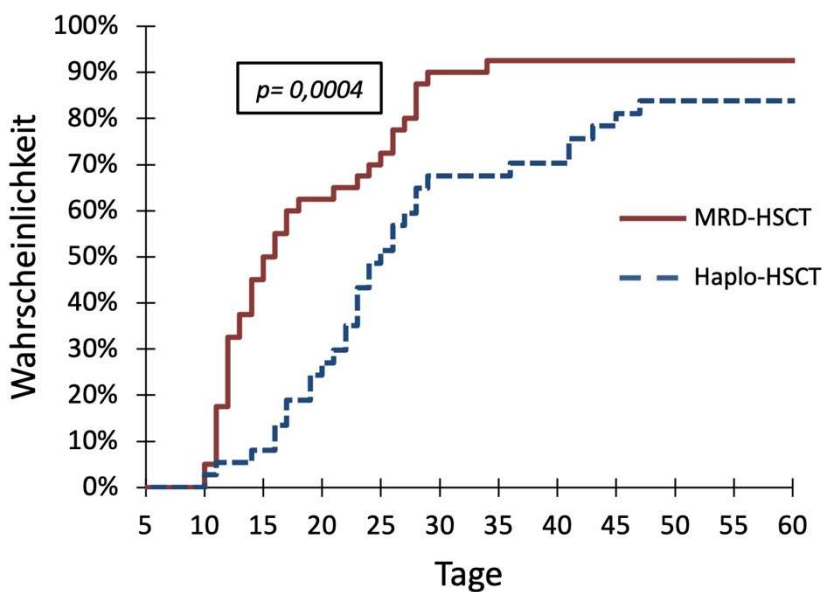


Abbildung 15 Thrombozytenengraftment stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (Tod vor Engraftment und Graft failure als konkurrierende Ereignisse)

Der Leukozyten-Take (definiert als Leukozyten selbst erhaltend >1 G/l) fand im Median an Tag +20 (KI: 17-20) nach Transplantation statt, der Thrombozyten-Take (definiert als Thrombozyten selbst erhaltend >20 G/l) erfolgte im Median an Tag +22 (KI: 17-25) nach Transplantation. Graft failure oder Tod eines Patienten vor erfolgtem Engraftment wurden als

konkurrierende Ereignisse gewertet. Mit dem Log-Rank-Test konnte ein signifikanter Unterschied sowohl bei dem Leukozyten- ($p=0,005$) als auch bei dem Thrombozyten-Take ($p=0,0004$) zwischen den beiden Kohorten festgestellt werden. So kam es in der Haplo-Gruppe nach Transplantation signifikant später zum Engraftment. In der MRD-Gruppe erfolgte der mediane Leukozyten-Take an Tag +17 (KI: 15-19), in der Haplo-Gruppe an Tag +21 (KI: 20-24). Der mediane Thrombozyten-Take erfolgte in der MRD-Gruppe an Tag +15 (KI: 13-21), in der Haplo-Gruppe erst an Tag +25 (KI: 22-29).

Ein primäres Transplantatversagen trat bei 2,6% der Patienten ($n=2$) auf, beide Fälle traten in der Haplo-Gruppe auf. Des Weiteren kam es in einem Fall nach Haplo-HSCT zu einem ausbleibendem Thrombozytenengraftment bei stattgehabtem Leukozytenengraftment.

4.5 Infektionskomplikationen

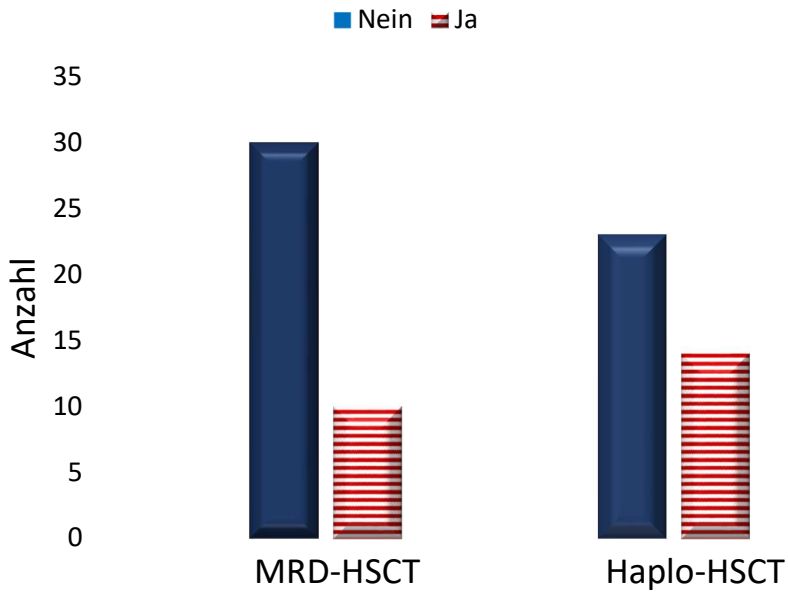


Abbildung 16 Anzahl an diagnostizierten Pneumonien während des stationären Aufenthalts der Transplantation

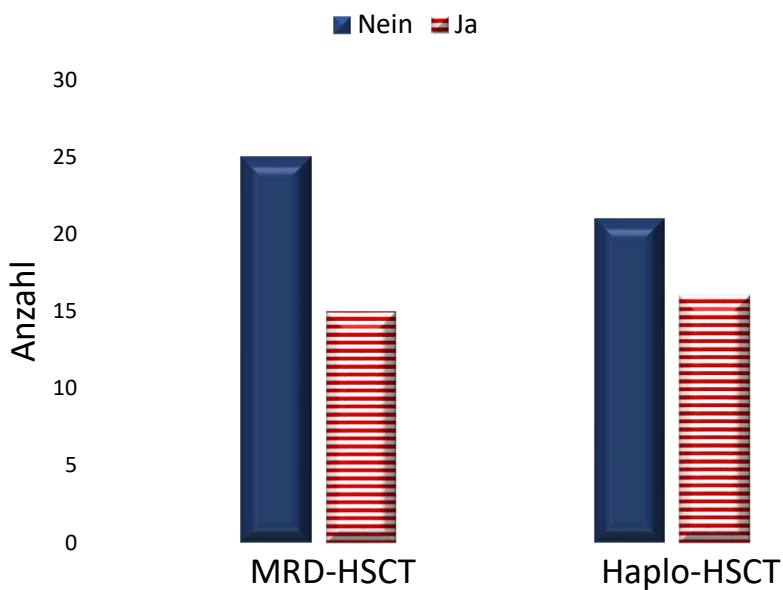


Abbildung 17 Anzahl an diagnostizierten Bakteriämien während des stationären Aufenthalts der Transplantation

In der Phase der Neutropenie nach Konditionierung traten einige Infektionskomplikationen auf. Insgesamt konnte bei 31,2% (n=24) der Patienten mittels Computertomographie des Thorax oder Röntgen des Thorax bildgebend eine Pneumonie diagnostiziert werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten konnte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson

nicht nachgewiesen werden ($\chi^2(1)=1,477$, $p=0,224$, $\phi=0,138$). In der Haplo-Gruppe erlitten die Patienten tendenziell etwas häufiger eine Pneumonie mit insgesamt 14 Fällen (37,8%) versus 10 Fällen (25%) in der MRD-Gruppe.

Zudem konnte bei 40,3% (n=31) der Patienten eine Bakteriämie festgestellt werden. In der Haplo-Gruppe konnten bei 43,2% (n=16) der Patienten Bakterien im Blut nachgewiesen werden, in der MRD-Gruppe hingegen etwas weniger häufig mit 37,5% (n=15). Auch in Bezug auf Bakteriämien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten gefunden werden ($\chi^2(1) = 0,264$, $p = 0,608$, $\phi = 0,059$).

4.6 Inzidenz der Graft versus Host Disease (GvHD)

4.6.1 Akute GvHD

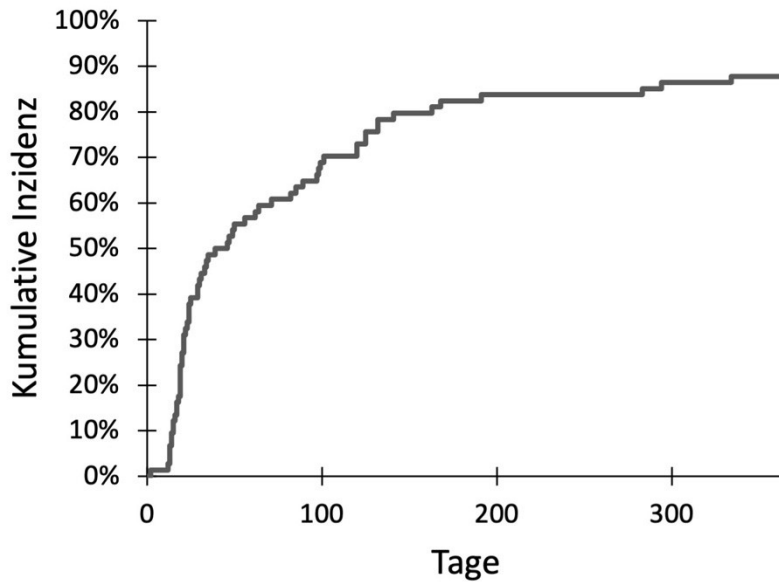


Abbildung 18 Kumulative Inzidenz der akuten GvHD in Tagen nach Transplantation (Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)

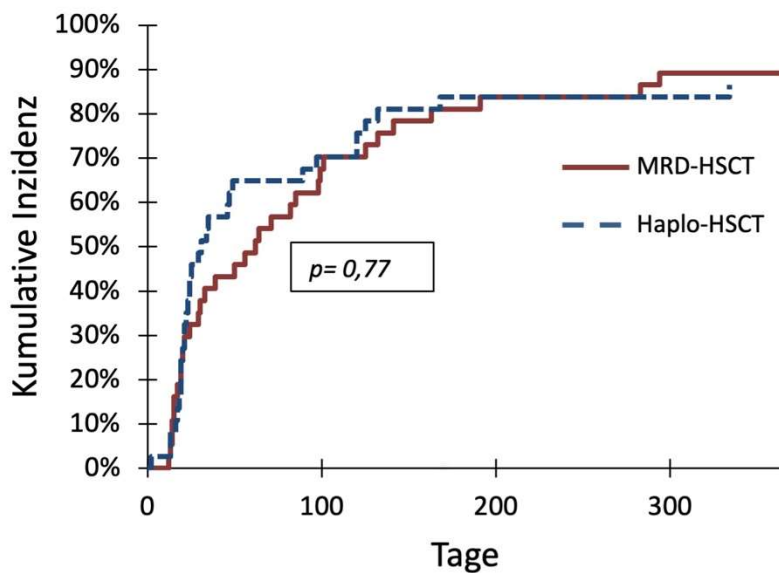


Abbildung 19 Kumulative Inzidenz der akuten GvHD stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)

Die kumulative Inzidenz der akuten GvHD der Haut, des Darms oder der Leber jeden Grades betrug nach 100 Tagen nach Transplantation 68,9% (KI: 59,3%-80,1%) und nach einem Jahr 87,8% (KI: 81%-95,2%). Als konkurrierende Ereignisse wurden der Tod ohne vorheriges Auftreten einer GvHD oder ein Rezidiv gewertet. Mittels Gray-Test fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,77$) zwischen der MRD-Gruppe (100-Tage-Kumulative Inzidenz: 67,6%, KI: 54,4%-83,9%) und der Haplo-Gruppe (100-Tage-Kumulative Inzidenz: 70,3%, KI: 57%-86,7%).

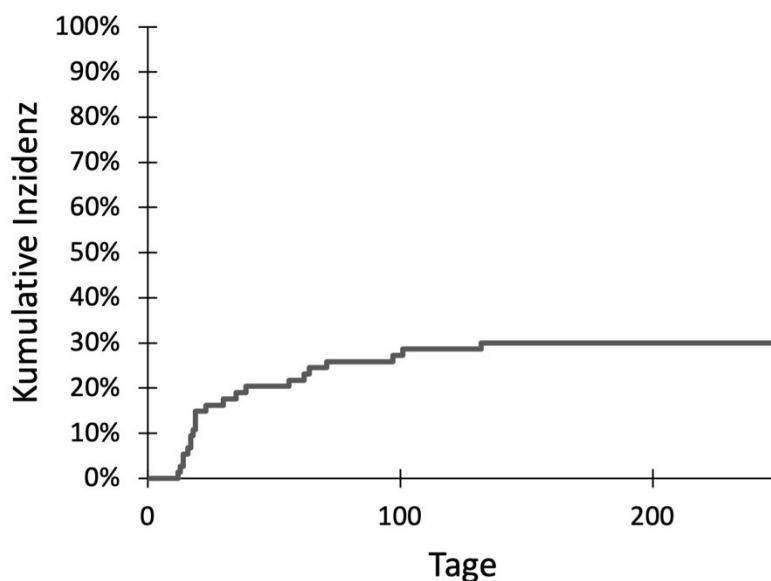


Abbildung 20 Kumulative Inzidenz der akuten Grad III-/IV-GvHD in Tagen nach Transplantation (akute Grad I-/II-GvHD, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)

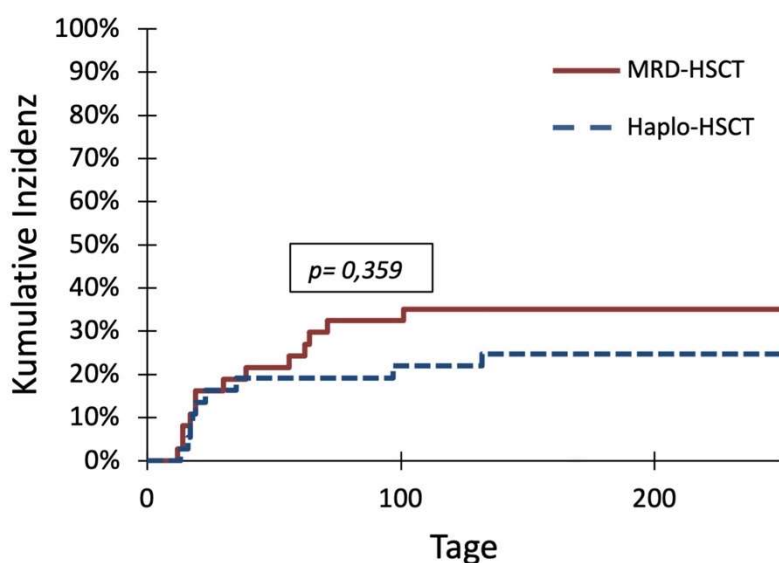


Abbildung 21 Kumulative Inzidenz der akuten Grad III-/IV-GvHD stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (akute Grad I-/II-GvHD, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)

Die kumulativen Inzidenzen der akuten GvHD der Gesamtschweregrade III und IV beliefen sich in der gesamten Kohorte auf 27,3% (KI: 18,8%-39,6%) nach 100 Tagen und auf 30% (KI: 21,2%-42,5%) nach 365 Tagen nach Transplantation. Als konkurrierende Ereignisse wurden die akute Grad I-/II-GvHD, Tod ohne GvHD sowie ein Rezidiv gewertet. Die akute Grad III-/IV-GvHD trat in der MRD-Gruppe mit einer kumulativen Inzidenz von 32,4% (KI: 20,4%-51,5%) nach 100 Tagen etwas häufiger auf im Vergleich zu 22% (KI: 11,9%-40,4%) in der Haplo-Gruppe. Mittels Gray-Test konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen gefunden werden ($p=0,359$).

4.6.2 Chronische GvHD

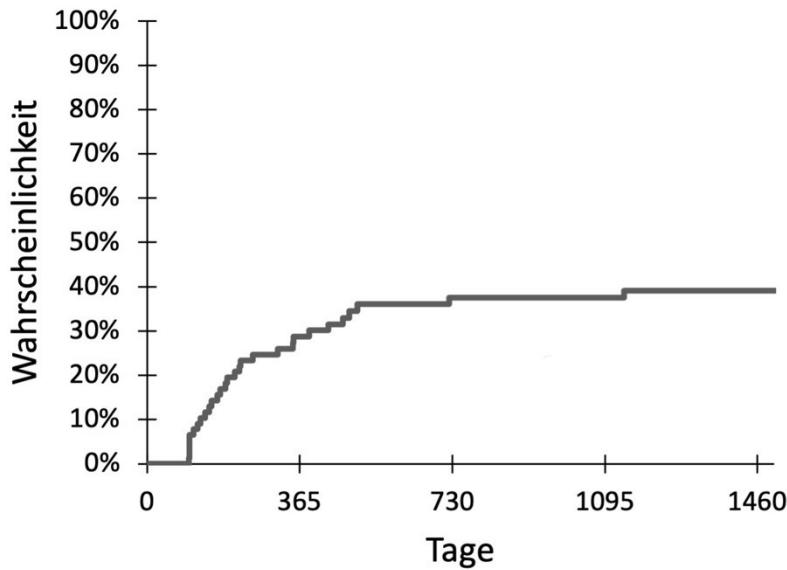


Abbildung 22 Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD in Tagen nach Transplantation (Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)

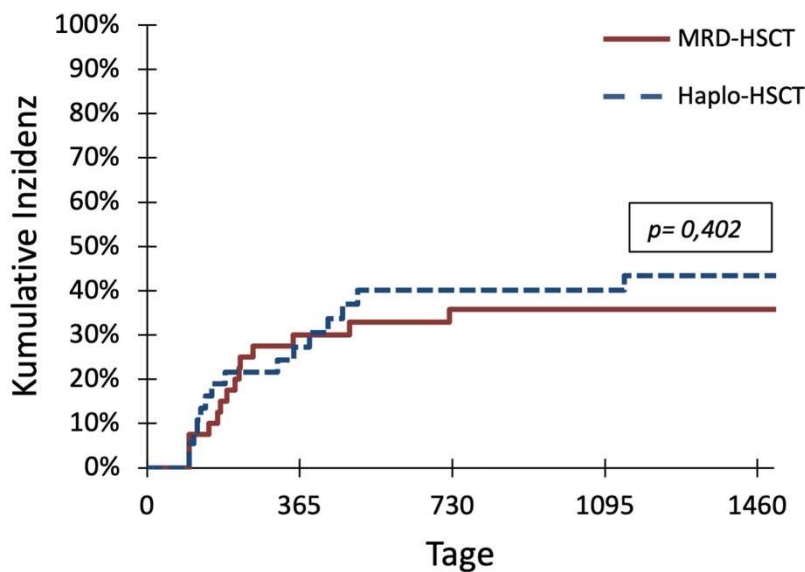


Abbildung 23 Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD stratifiziert nach Stammzellondonor in Tagen nach Transplantation (Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)

Die kumulative Inzidenz der chronischen GvHD betrug nach einem Jahr nach Transplantation 28,7% (KI: 20,5%-40,1%) und nach zwei Jahren 36% (KI: 27,2%-47,7%). Stratifiziert nach dem Stammzellondonor war die Rate an chronischer GvHD in der Haplo-Gruppe nach einem Jahr

ähnlich zur MRD-Gruppe (MRD-Gruppe: 30%, KI: 19,3%-46,7%; Haplo-Gruppe: 27,3%, KI: 16,4%- 45,2%), nach zwei Jahren allerdings etwas höher im Vergleich zur MRD-Gruppe (MRD-Gruppe: 35,7%, KI: 24,3%-52,6%; Haplo-Gruppe: 40,1%, KI: 27,6%-58,4%). Ein signifikanter Unterschied konnte mittels Gray-Test nicht detektiert werden ($p=0,402$).

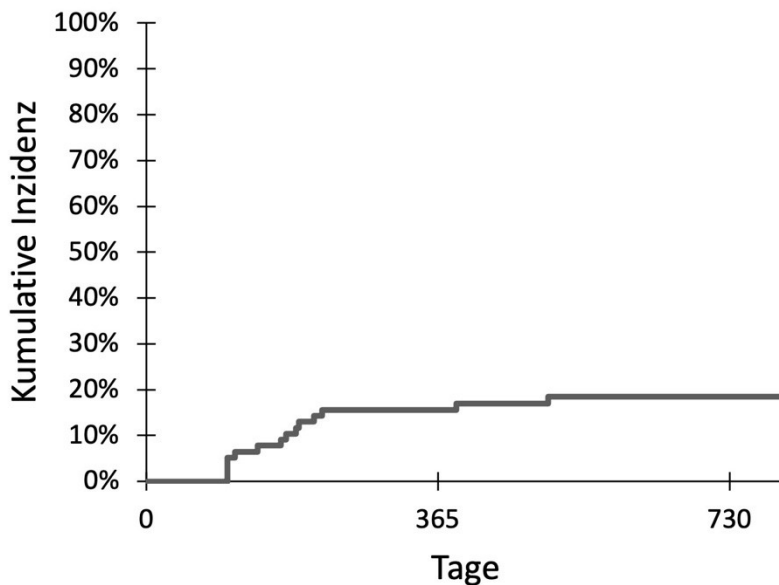


Abbildung 24 Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD im ausgedehnten Stadium in Tagen nach Transplantation (chronische GvHD im begrenzten Stadium, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)

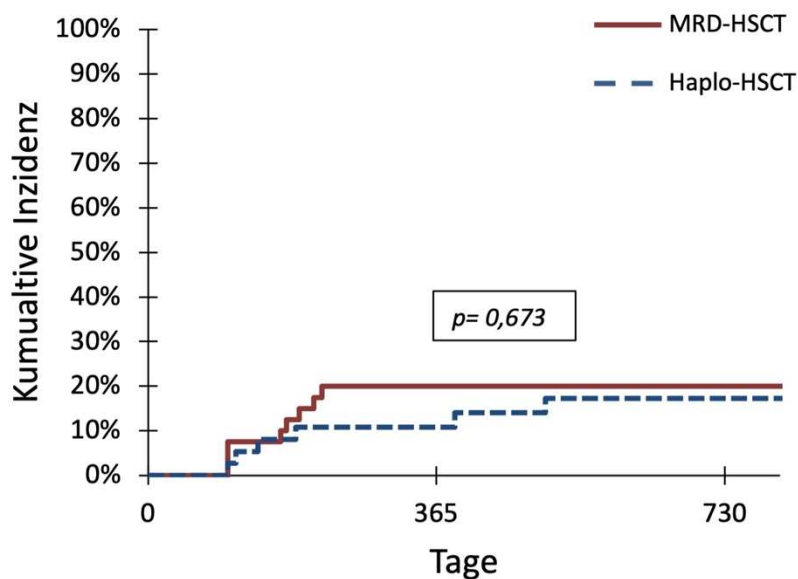


Abbildung 25 Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD im ausgedehnten Stadium stratifiziert nach Stammzellendonator in Tagen nach Transplantation (GvHD im begrenzten Stadium, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse)

Die kumulative Inzidenz der chronischen GvHD im ausgedehnten (engl. extensive disease) Stadium betrug nach einem Jahr 15,6% (KI: 9,4%-25,9%) und nach zwei Jahren 18,5% (KI: 11,7%-29,3%), nach zwei Jahren wurde ein Plateau erreicht. Zwischen der MRD-Gruppe und der Haplo-Gruppe fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten der chronischen GvHD im ausgedehnten Stadium (Gray-Test: $p=0,673$). So lag die 1-Jahres Inzidenz in der MRD-Gruppe bei 20% (KI: 11%-36,3%) und in der Haplo-Gruppe etwas niedriger bei 10,8% (KI: 4,4%-26,9%). Als konkurrierende Ereignisse wurden eine GvHD im begrenzten Stadium, Tod ohne GvHD und ein Rezidiv gewertet.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Nicht-Unterlegenheit der haploidentischen Stammzelltransplantation gegenüber der Stammzelltransplantation vom HLA-identischen Familienspender in Bezug auf verschiedene Gesichtspunkte, wie dem OS, dem PFS oder dem Auftreten einer GvHD, zu belegen. Die in Kapitel 4 vorgestellten Ergebnisse sollen in diesem Kapitel in kritischem Zusammenhang mit bereits publizierten pro- und retrospektiven Studien ähnlicher Thematik gestellt werden.

5.1.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Das Gesamtüberleben unterschied sich in beiden Kohorten nur geringfügig mit einem etwas längerem medianem Gesamtüberleben in der Haplo-Gruppe ($p=0,567$). So lag das 1-Jahres OS bzw. 2-Jahres OS in der MRD-Gruppe bei 58,3% bzw. 46,3% sowie in der Haplo-Gruppe bei 62,9% bzw. 41,9%. Hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigte sich ebenfalls keine Unterlegenheit der haploidentischen HSCT gegenüber der MRD-HSCT. Es zeigte sich sogar ein etwas längeres rezidivfreies Überleben in der Haplo-Gruppe (1-Jahres RFS 70% und 2-Jahres RFS 62,1% in der MRD-Gruppe vs. 1-Jahres RFS 76% und 2-Jahres RFS 72,5% in der Haplo-Gruppe). Anasetti et al. (1990) sowie Kasamon et al. (2010) beobachteten ebenfalls eine niedrigere Rezidivinzidenz nach haploidentischen Stammzelltransplantationen. Als ursächlich wird ein durch die Unterschiede in den HLA-Merkmalen bedingter stärkerer Immuneffekt (GvL) und eine damit einhergehende stärkere Kontrolle der Grunderkrankung beschrieben.

Bashey et al. (2016) verglichen in einer retrospektiven Analyse mit 475 Patienten allogene Stammzelltransplantationen vom HLA-identischen Familienspender, Fremdspender und haploidentischen Fremdspender. In der am Northside Hospital in Atlanta (Georgia, USA) durchgeführten Studie lag das Gesamtüberleben nach zwei Jahren etwas höher als in der vorliegenden Arbeit: 72% in der MRD-Gruppe und 57% in der Haplo-Gruppe. Es wurden in der amerikanischen Studie allerdings im Gegenteil zu der Studie an unserem Zentrum nur Patienten eingeschlossen, welche erstmalig allogene transplantiert wurden und sich bezüglich ihrer Grunderkrankung in Remission befanden. Das Outcome von Patienten nach zweiter allogener Transplantation ist leider trotz meist junger Patienten ohne Komorbiditäten

schlecht, so überleben nur etwa 20% der Patienten die ersten sechs Monate nach Transplantation (Barrett & Battiwalla, 2010). Die kumulativen Rezidivinzidenzen nach zwei Jahren sind dennoch mit unseren Daten gut vergleichbar, in der amerikanischen Studie erlitten in der MRD-Gruppe 30% und in der Haplo-Gruppe 29% der Patienten nach 2 Jahren ein Rezidiv. In der amerikanischen Studie fand sich im Gegensatz zu unserer Studie ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen der MRD- und der Haplo-Gruppe, das rezidivfreie Überleben unterschied sich allerdings nicht signifikant zwischen der MRD- und der Haplo-Gruppe. Folglich kam die Gruppe um Bashey, Zhang und Jackson zu dem Resultat, dass eine Haplo-HSCT eine gute Alternative bei fehlendem HLA-identischen Familienspender darstellt.

Raiola et al. (2014) verglichen in ihrer Studie mit 459 Patienten das Outcome nach einer allogenen Stammzelltransplantation vom HLA-identischen Familienspender, vom HLA-identischen Fremdspender, vom HLA-mismatch Fremdspender, vom haploidentischen Familienspender sowie nach Transplantation mit Nabelschnurblut. Das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben unterschieden sich in der italienischen Studie nicht signifikant zwischen der MRD-Gruppe und der Haplo-Gruppe. Die italienische Studie unterstützt zudem die oben beschriebene These einer verstärkten Immunantwort nach haploidentischer Stammzelltransplantation, so war das rezidivfreie Überleben in der Haplo-Gruppe länger als in der MRD-Gruppe.

Eine große, chinesische Metaanalyse von Gu et al. (2017) unterstützt ebenfalls unsere Daten in Bezug auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben. In dieser Übersichtsarbeit wurden neun Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 2258 Patienten analysiert. Alle Studien befassten sich mit dem Vergleich verschiedener Merkmale zwischen MRD-HSCT, MUD-HSCT und Haplo-HSCT. Zusammenfassend konnte auch in dieser Metaanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben und dem rezidivfreiem Überleben zwischen den drei Gruppen gefunden werden.

5.1.2 Nicht-Rezidiv-Mortalität

Die Nicht-Rezidiv-Mortalität unterschied sich nur sehr gering zwischen den zwei Kohorten. So lag die 1-Jahres-NRM in der Haplo-Gruppe bei 24,3% (KI: 13,8%-42,9%) und in der MRD-Gruppe bei 25% (KI: 14,6%-42,8%), sowie die 2-Jahres NRM bei 27,3% (KI: 16,1%-46,4%) und

27,5% (KI: 16,6%-45,5%). Die NRM liegt damit insgesamt etwas höher als in vergleichbaren Studien.

In einer amerikanischen Studie aus Texas, welche MRD-HSCTs, MUD-HSCTs und Haplo-HSCTs bei Patienten mit AML oder MDS verglich, belief sich die NRM nach einem Jahr auf jeweils 8%, 8%, und 18%; ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden (Di Stasi et al., 2014).

Eine chinesische Studie, welche das Outcome von AML-Patienten nach haploidentischer Transplantation oder MRD-HSCT verglich, zeigte eine ähnlich niedrige NRM wie die eben erwähnte amerikanische Studie. So belief sich in dieser Studie die 3-Jahres NRM auf 13% in der Haplo-Gruppe und auf 8% in der MRD-Gruppe. (Wang et al., 2015)

Zu erklären ist die in unserer Studie aufgetretene, etwas höhere NRM am ehesten durch die etwas ältere Patientenpopulation sowie den Einschluss von Zweittransplantationen. Zudem befand sich in unserer Patientenkohorte ein höherer Anteil an Patienten mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung, die sich somit in keiner günstigen Ausgangssituation vor Transplantation befanden.

5.1.3 Graft-versus-Host Disease

Ein weiterer, wichtiger Gesichtspunkt zum Vergleich beider Kohorten ist das Auftreten einer Graft-versus-Host Disease. Wie bereits in der Einleitung erläutert, ist durch den Einsatz des Posttransplantations-Cyclophosphamids die Inzidenz einer akuten und chronischen GvHD nach haploidentischer Transplantation deutlich gesunken (Luznik et al., 2008). Dies spiegelt sich auch in unseren Daten wider.

In der vorliegenden Arbeit konnte in Bezug auf das Auftreten einer akuten oder einer chronischen GvHD keine Überlegenheit für eine der beiden Kohorten gezeigt werden: die jeweiligen Inzidenzen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die kumulative Inzidenz der akuten GvHD betrug nach 100 Tagen nach Transplantation 68,9% (KI: 59,3%-80,1%) und nach einem Jahr 87,8% (KI: 81%-95,2%). Die kumulative Inzidenz der chronischen GvHD betrug nach einem Jahr nach Transplantation 28,7% (KI: 20,5%-40,1%) und nach zwei Jahren 36% (KI: 27,2%-47,7%). Nach allogener Transplantation sind vor allem das Auftreten einer akuten, schweren (Grad III oder IV) GvHD oder einer chronischen GvHD im ausgedehnten Stadium gefürchtet, da diese fortwährend eine der am häufigsten, letal endenden Komplikationen darstellen (Zeiser & Blazar, 2017). Aufgrund der Wichtigkeit wurden daher in

der vorliegenden Arbeit zum einen die Inzidenzen der aGvHD und cGvHD in der Gesamtheit analysiert, aber eben auch das Auftreten einer aGvHD Grad III und IV sowie das Auftreten einer cGvHD im ausgedehnten Stadium allein. Tatsächlich trat die akute Grad III-/IV-GvHD nach 100 Tagen in der MRD-Gruppe etwas häufiger auf mit einer kumulativen Inzidenz von 32,4% (KI: 20,4%-51,5%) im Vergleich zu einer kumulativen Inzidenz von 22% (KI: 11,9%-40,4%) in der Haplo-Gruppe. Die cGvHD im ausgedehnten Stadium trat in der Haplo-Gruppe mit einer 1-Jahres Inzidenz von 10,8% (KI: 4,4%-26,9%) im Vergleich zur MRD-Gruppe mit einer Inzidenz von 20% (KI: 11%-36,3%) ebenfalls seltener, wenn auch nicht signifikant seltener, auf. Diese Daten, also die moderate GvHD-Inzidenz nach Haplo-HSCT, werden vor allem von vergleichenden Studien zwischen haploidentischer HSCT und einer Transplantation vom HLA-identischen Fremdspender gestützt. So zeigten beispielweise Solh et al. (2019) eine signifikant niedrigere Inzidenz einer moderaten bis schweren chronischen GvHD nach Haplo-HSCT als nach MUD-HSCT. In einer ähnlichen Studie war das Auftreten einer cGvHD im ausgedehnten Stadium nach haploidentischer Transplantation sogar signifikant seltener als nach HLA-identischer Transplantation vom Familien-oder Fremdspender, die Inzidenzen einer akuten Grad III-/IV- GvHD unterschieden sich zwischen den drei Gruppen allerdings nicht signifikant (Bashey et al., 2013). Aufgrund der vielversprechenden Daten wurde in aktuelleren Studien der Einsatz von Posttransplantations-Cyclophosphamid auch bei HLA-identischen Stammzelltransplantationen untersucht (Williams et al., 2020). In einer Kohorte mit AML-Patienten und allogener Transplantation in erster kompletter Remission konnte allerdings keine Überlegenheit des Posttransplantations-Cyclophosphamids gegenüber der Standardimmunsuppression festgestellt werden (Brissot et al., 2020).

5.1.4 Engraftment

Die einzige Unterlegenheit der haploidentischen Stammzelltransplantation gegenüber der HLA-identischen Transplantation fand sich in der vorliegenden Arbeit in der Dauer bis zum Engraftment. So erfolgte der Leukozyten- und Thrombozyten-Take signifikant später in der Haplo-Gruppe als in der MRD-Gruppe. In der MRD-Gruppe erfolgte das Engraftment der Leukozyten im Median an Tag +17 (KI: 15-19) und der Thrombozyten im Median an Tag +15 (KI: 13-21), in der Haplo-Gruppe kam es zum Leukozyten-Engraftment im Median an Tag +21 (KI: 20-24 und zum Thrombozyten-Engraftment an Tag +25 (KI: 22-29).

Das signifikant spätere Engraftment nach Haplo-HSCT ist bereits in mehreren Studien beschrieben. Raiola et al. (2014) zeigten bei dem Vergleich zwischen MRD-HSCT und Haplo-HSCT ebenfalls ein signifikant späteres Engraftment, in einer Analyse von Bashey et al. (2016) zeigte sich das Engraftment nach Haplo-HSCT sogar signifikant später als nach MRD- und MUD-HSCT.

Bei zwei Patienten der Haplo-Gruppe kam es zudem zu einem primären Transplantatversagen, bei einem Patienten der Haplo-Gruppe zu einem ausbleibendem Thrombozyten-Engraftment. Zusammenfassend liegt die Häufigkeit eines Transplantatversagens in unserer Gesamtkohorte bei unter 4% und ist folglich gut vergleichbar mit anderen publizierten Studien. Olsson et al. (2015) zeigte in einer retrospektiven Studie mit 23.272 Patienten, welche aufgrund einer hämatologischen Neoplasie zum ersten Mal allogene transplantiert wurden, ein primäres Transplantatversagen bei 1.278 Patienten (5.5%). Risikofaktoren für ein primäres Graft failure waren in dieser Kohorte HLA-mismatch-Transplantationen, Knochenmarkstransplantationen (im Vergleich zu PBSCT) sowie ein Patientenalter über 30 Jahren. Ein weiterer Risikofaktor für eine über die letzten Jahre eher steigenden Inzidenz primären Transplantatversagens wird in der vermehrten Anwendung einer dosisreduzierten Konditionierung (RIC) oder einer nicht-myeloablativen Konditionierung gesehen, was durch den Verbleib eines potentiell höheren Restanteils des verbliebenen Immunsystems des Empfängers begründet wird (Servais et al., 2013). Die Rate an primärem Transplantatversagen nach Haplo-HSCT ist in der Literatur mit etwa 7% etwas höher beschrieben als nach HLA-identischer Stammzelltransplantation (Aversa et al., 2005; Baker et al., 2016). In unserer Kohorte traten alle Fälle primären Transplantatversagens in der Haplo-Gruppe auf, die Inzidenz beläuft sich daher bezogen auf diese Kohorte auf etwa 8%, was sich daher gut mit diesen publizierten Daten nach haploidentischer Transplantation vergleichen lässt. Zusätzlich waren die Patienten mit primärem Graft-Failure zuvor mit einer reduzierten (n=1) oder nicht-myeloablativen Konditionierung (n=2) behandelt worden, was wie bereits beschrieben ein Risikofaktor für ein primäres Transplantatversagen darstellt. Zu diskutieren in diesem Zusammenhang ist weiterhin der höhere Einsatz von Knochenmark als Stammzellquelle in der Haplo-Gruppe, welcher ebenfalls mit einer verzögerten Regeneration nach Transplantation einhergehen kann (Bensinger et al., 2001; Couban et al., 2002).

5.1.5 Infektionen

Die haploidentische Transplantation war früher mit einer höheren GvHD-Rate und einem erhöhten Transplantatversagen vergesellschaftet, was vor allem auf die Methodik der T-Zelldepletionen oder der äußerst toxischen Konditionierungsschemata zurückzuführen war. Durch den Einsatz von Posttransplantations-Cyclophosphamid oder dem Einsatz einer dosisreduzierten Konditionierung (RIC) konnte dies deutlich vermindert werden. Infektionen gehören allerdings immer noch zu den gefürchteten, schweren Komplikationen im Rahmen einer allogenen Transplantation. (Aversa et al., 2016)

Im vorhergehenden Kapitel wurde betont, dass es nach haploidentischer Transplantation regelhaft, auch in unserer Kohorte, zu einer verzögerten Regeneration des Blutbilds kommt (Raiola et al., 2014). Es kann daher die Annahme entstehen, dass es aufgrund der prolongierten Aplasiephase zu einer Häufung schwerer Infektionen komme. Trotz des verzögerten Engraftments nach haploidentischer Transplantation, fand sich in unserer Kohorte erfreulicherweise keine signifikant höhere Infektionsrate, gemessen an dem Auftreten einer Bakteriämie oder einer Pneumonie. Bei 16 Patienten in der Haplo-Gruppe und bei 15 Patienten in der MRD-Gruppe konnte eine Bakteriämie festgestellt werden, zusammenfassend kam es bei etwa 40% der Patienten zu einer Blutstrominfektion.

In einer großen, retrospektiven Studie von Mikulska et al. (2018) zu Blutstrominfektionen vor erfolgreichem Engraftment nach allogener Stammzelltransplantation, konnten ähnliche Inzidenzen von Bakteriämien detektiert werden. So betrug die Häufigkeit an Blutstrominfektionen in deren Kohorte 30%. Allerdings wurde in dieser Studie eine signifikante Häufung von Bakteriämien nach haploidentischer Stammzelltransplantation oder nach Nabelschnurbluttransplantationen gezeigt. Die etwas niedrigere Inzidenz von 30% zu 40% in unserer Kohorte könnte durch die prophylaktische Einnahme von Levofloxacin in der italienischen Studie begründet sein. Zusätzlich wurden in der italienischen Studie nur Blutstrominfektionen vor dem Engraftment betrachtet, wohingegen wir alle Bakteriämien während des stationären Aufenthalts der Transplantation erfassten. Raiola et al. (2014) beschrieben in ihrem Vergleich zwischen MRD-HSCT und Transplantationen mit alternativen Spendern ebenfalls eine signifikante Häufung bakterieller Infektionen bei Transplantation mit alternativem Spender.

Während des stationären Aufenthalts der Transplantation wurde in unserer Studie bei knapp einem Drittel der Patienten (31,2%) eine Pneumonie diagnostiziert. Etwas häufiger, wenn auch nicht signifikant, trat eine Pneumonie in der Haplo-Gruppe auf (14 versus 10 Patienten). Die Häufigkeit an Pneumonien lassen sich gut mit anderen Daten vergleichen. In einer retrospektiven Studie von Shannon et al. (2010) wurde bei 31% der Patienten nach erfolgter allogener Transplantation eine Pneumonie innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation festgestellt.

5.2 Diskussion der Methodik

Im folgenden Kapitel werden die Limitationen der vorliegenden Arbeit diskutiert.

Durch den retrospektiven Charakter der vorliegenden Dissertation ergaben sich aufgrund mangelnder Dokumentation in den Krankenakten der jeweiligen Patienten fehlende Daten. Beispielsweise war der exakte Beginn und Schweregrad einer Graft-versus Host Disease zum Teil nur unzureichend in Arztbriefen dokumentiert, sodass diesbezüglich häufig nur Schätzungen der Daten möglich waren. Zudem ist durch die retrospektive Analyse eine gewisse Heterogenität innerhalb der beiden Kohorten nicht vermeidbar. Es wurden alle durchgeführten HLA-identischen Stammzelltransplantationen mit passendem Familienspender sowie alle haploidentischen Stammzelltransplantationen in dem gewählten Zeitraum analysiert. So könnte ein statistischer Fehler durch ungleich verteilte Komorbiditäten oder durch andere Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome nach Transplantation aufgetreten sein. Zum Beispiel wurde bei den Patienten in der MRD-Gruppe etwas häufiger eine dosisreduzierte Konditionierung angewandt (MRD-Gruppe vs. Haplo-Gruppe: 27,5% vs. 5,4%). Es lässt sich somit diskutieren, ob diese Patienten ein erhöhtes Rezidivrisiko bei verminderter transplantationsassoziiertes Mortalität gehabt haben könnten (Schmid et al., 2012).

Die Fallzahl (n=77) dieser unizentrischen Studie ist als moderat zu werten. Eine größere Stichprobe im Sinne einer multizentrischen Studie hätte eine höhere Repräsentativität erzeugt.

Hinsichtlich der Grunderkrankungen wurde der Einschluss auf Patienten mit einer akuten Leukämie oder einem MDS beschränkt. Die große Mehrzahl der Patienten in der Gesamtkohorte (71,4%) wurde aufgrund einer AML allogene transplantiert. Diese unterschiedliche Verteilung stellt wegen der Anzahl der vorhergehenden Therapielinien eine

Limitation in der Arbeit dar. Patienten mit AML hatten im Vergleich zu den anderen beiden Entitäten die meisten Vortherapien und erlitten folglich häufiger ein Rezidiv der Grunderkrankung. Es lässt sich damit die Frage einer schlechteren Prognose im Vergleich zu den deutlich weniger vortherapierten MDS-Patienten diskutieren (Barrett & Battiwalla, 2010; Stoiser et al., 2000). Die Beschränkung auf eine Grunderkrankung hätte diesen entstandenen Bias vermieden, hätte allerdings zu einer deutlich verminderten Fallzahl mit ebenfalls geringerer Aussagekraft geführt.

Im Hinblick auf die Einschlusskriterien lässt sich zudem diskutieren, dass in unserer Studie nicht nur ersttransplantierte Patienten eingeschlossen wurden, wie es in den meisten ähnlichen Vergleichen erfolgt war (Bashey et al., 2016; Rashidi et al., 2016; Wang et al., 2015). Die Nicht-Rezidivmortalität ist für Zweittransplantationen mit etwa 30% deutlich höher beschrieben (Petrovic & Hale, 2011). In der vorliegenden Arbeit waren etwa 25% der Patienten in der Haplo-Gruppe und nur 2,5% der Patienten in der MRD-Gruppe zuvor HLA-identisch transplantiert worden. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass die haploidentische Transplantation auch heutzutage nur eine Alternative und häufig eine Salvagetherapie bei Rezidiv nach HLA-identischer Transplantation darstellt. In der Haplo-Gruppe lag hierdurch mutmaßlich eine deutlich erhöhte Nicht-Rezidivmortalität vor, was letztlich einen statistischen Fehler in den Analysen zum Gesamtüberleben verursacht haben könnte.

Darüber hinaus waren in unserer Kohorte ein Viertel der Patienten vor Transplantation nicht in Remission; 22% der Patienten waren refraktär auf die Vortherapie und knapp 4% der Patienten befanden sich im Rezidiv der Grunderkrankung. Unser Patientenkollektiv hatte daher im Vergleich zu den oben genannten Studien insgesamt mehr Vortherapien und damit einhergehend eine vermutlich höhere NRM und ein vermutlich erhöhtes Rezidivrisiko.

Die mediane Beobachtungszeit betrug 480 Tage. Allerdings wurde keine minimale Beobachtungszeit nach Transplantation gewählt, um möglichst viele Patienten einschließen zu können. In ähnlichen Studien wurde eine minimale Beobachtungszeit von 12-18 Monaten gewählt, um die Patienten nach Transplantation möglichst lang nachverfolgen zu können und um primäre und sekundäre Endpunkte wie Tod oder das Auftreten eines Rezidivs oder einer GvHD dokumentieren zu können (Bashey et al., 2016; Raiola et al., 2014).

Ferner wurden in der vorliegenden Studie die Infekt komplikationen anhand des Auftretens einer Pneumonie oder einer Bakteriämie gemessen. Interessant wäre beispielweise auch eine Analyse von CMV- oder EBV-Infektionen bzw. Reaktivierungen gewesen.

Zuletzt wäre der Vergleich zwischen den drei vorherrschenden Transplantationsarten MRD-HSCT, MUD-HSCT und Haplo-HSCT untereinander sicherlich sehr interessant gewesen.

5.3 Klinische Relevanz und Ausblick

Vorbehaltlich der oben genannten Limitationen konnten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die bereits publizierten Daten zur Nicht-Unterlegenheit der haploidentischen Stammzelltransplantation gegenüber der HLA-identischen Stammzelltransplantation stützen. Betont werden soll, dass die haploidentische Transplantation nicht nur eine gute Alternative gegenüber der Transplantation vom HLA-identischen Fremdspender, sondern auch vom HLA-identischen Familienspender darstellt.

Die klinische Relevanz liegt in der nahezu universellen Verfügbarkeit eines haploidentischen Spender für nahezu alle Patienten. Dies birgt zum einen den Vorteil einer deutlich schnelleren Spenderverfügbarkeit und zum anderen auch finanzielle Vorteile. (Koh & Chao, 2008)

Allerdings ist trotz der oben genannten Vorteile einer haploidentischen Transplantation heutzutage weiterhin die Transplantation vom HLA-identischen Familienspender der Goldstandard. Auch an unserem Zentrum wird nach aktuellem Standard zunächst nach einem HLA-identischen Familien- oder Fremdspender gesucht, bevor eine haploidentische Transplantation in Erwägung gezogen wird. Der Vorteil der deutlich schnelleren Spenderverfügbarkeit kann daher nicht ausreichend genutzt werden. Unterstrichen wird dieses Problem auch in der Analyse von Bashey et al. (2016). In deren Vergleich zwischen HLA-identischen und haploidentischen Transplantationen zeigte sich die verstrichene Zeit bis zur Transplantation (begonnen ab dem Zeitpunkt der ersten Konsultation im Transplantationszentrum) bei haploidentischer Transplantation am längsten, da zunächst die Fremdspendersuche abgewartet wurde.

Um von diesem Standard abweichen zu können und die haploidentische Transplantation gleichwertig zu einer Transplantation vom HLA-identischen Fremdspender oder sogar vom Familienspender setzen zu können, werden jedoch größere, vor allem prospektive Studien benötigt. Zudem werden auch repräsentative Untergruppen mit Analyse der verschiedenen Grunderkrankungen (z.B. AML in erster CR) oder der verschiedenen Konditionierungen (MAC, NMA oder RIC) benötigt.

Eine interessante, aktuelle Entwicklung liegt in der Untersuchung der GvHD-Prophylaxe mit hochdosiertem Cyclophosphamid im HLA-identischen Setting, da sich die GvHD-Prophylaxe

mittels PT-Cy im Rahmen der haploidentischen Transplantation als so vielversprechend gezeigt hatte (Mielcarek et al., 2016; Williams et al., 2020).

6 Zusammenfassung

Die allogene Stammzelltransplantation stellt ein etabliertes Verfahren an größeren hämatologischen Zentren dar und ist häufig die einzig potentiell kurative Therapieoption für schwere benigne hämatopoetische Erkrankungen (wie z.B. aplastische Anämie) und maligne hämatologische Neoplasien (Potdar et al., 2017). Die Anzahl der allogenen Stammzelltransplantationen nimmt über die letzten Jahre stetig zu, so waren es in Deutschland im Jahre 2009 2568 durchgeführte allogene Stammzelltransplantationen und 2019 bereits 3395 Transplantationen (Beelen & Mytilineos, 2019).

Aufgrund der schnellen und meist universellen Spenderverfügbarkeit ist die Stammzelltransplantation vom haploidentischen Spender mit PT-Cy als GvHD-Prophylaxe eine bei fehlendem HLA-identischen Spender immer häufiger gewählte Alternative (Al Malki et al., 2016). Aktuelle Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben oder das Auftreten einer GvHD nach Transplantation vom HLA-identischen Fremdspender oder vom haploidentischen Familienspender (Ciurea et al., 2015; Di Stasi et al., 2014).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Nicht-Unterlegenheit der Transplantation vom haploidentischen Spender gegenüber der Transplantation vom HLA-identischen Familienspender zu belegen. Wir beschränkten die Analyse zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse auf Stammzelltransplantationen aufgrund einer akuten Leukämie (n=55 mit AML, n=10 mit ALL, n=1 mit biphänotypische Leukämie) oder eines myelodysplastischen Syndroms (n=11). Das Studiendesign war eine unizentrische, retrospektive Analyse. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen dem Zeitraum Januar 2010 bis Juli 2019 allogene vom HLA-identischen oder haploidentischen Familienspender transplantiert wurden.

Primäre und sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben, die Nicht-Rezidiv-Mortalität, die kumulativen Inzidenzen der akuten und chronischen GvHD sowie das Engraftment.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Outcome nach Transplantation vom HLA-identischen Familienspender und nach Transplantation vom haploidentischen Spender gefunden. In der Haplo-Gruppe kam es allerdings im Vergleich zur MRD-Gruppe zu einem signifikant späteren Leukozyten- und Thrombozytenengraftment.

Im Detail konnten folgende Ergebnisse im Vergleich MRD-HSCT vs. Haplo-HSCT analysiert werden:

das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug 58,3% vs. 62,9% ($p=0,567$), die kumulative Rezidivinzidenz nach einem Jahr (Tod ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis) betrug 30% vs. 24,3% ($p=0,829$), die Nicht-Rezidiv-Mortalität (Rezidiv als konkurrierendes Ereignis) betrug 25% vs. 24,3% ($p=0,787$) nach einem Jahr. Die kumulative Inzidenz der Grad III- und IV-aGvHD nach einem Jahr (Grad I- und II aGvHD, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse) belief sich auf 35,1% vs. 24,8% (MRD-HSCT vs. Haplo-HSCT, $p=0,359$), die kumulative Inzidenz der chronischen GvHD im ausgedehnten Stadium (cGvHD im limitierten Stadium, Tod ohne GvHD und Rezidiv als konkurrierende Ereignisse) betrug 20% vs. 17,3% ein Jahr nach Transplantation ($p=0,673$). Ferner unterschied sich das Auftreten von Pneumonien (25% vs. 37,8%; MRD-HSCT vs. Haplo-HSCT) oder Blutstrominfektionen (37,5% vs. 43,2% MRD-HSCT vs. Haplo-HSCT) nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Wie bereits oben erwähnt, konnte allerdings ein signifikant langsames Leukozytenengraftment ($L > 1 \text{ G/l}$ 17 vs. 21 Tage, MRD-HSCT vs. Haplo-HSCT) und Thrombozytenengraftment ($T > 20 \text{ G/l}$, 15 vs. 25 Tage, MRD-HSCT vs. Haplo-HSCT) verzeichnet werden ($p < 0,05$).

Die These, dass die haploidentische Transplantation eine gute Alternative bei fehlendem, passenden HLA-identischen Familienspender darstellt, kann zusammenfassend mit der vorliegenden Arbeit bestätigt werden und wir nehmen an, dass die haploidentische Stammzelltransplantation in der Zukunft weiter an Bedeutung zunehmen wird.

7 Zusammenfassung (Englisch)

Background:

Due to fast donor availability and a relatively favourable toxicity profile, haploidentical stem cell transplantation (haplo-HSCT) using post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) has become an increasingly utilized alternative in hematological patients lacking an HLA-identical donor (Al Malki et al., 2016). Recent studies demonstrated equal outcomes of haplo-HSCT with PT-Cy in terms of OS, PFS and the incidence of severe GvHD compared to matched unrelated donor transplantation (MUD-HSCT) (Ciurea et al., 2015; Di Stasi et al., 2014). In this single center analysis, we compared matched related donor transplantation (MRD-HSCT) with haplo-HSCT with PT-Cy in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes (MDS).

Methods:

Between January 2010 and July 2019, we retrospectively evaluated 77 adult patients (median age 50 years) with acute leukemia (n=55 with AML, n=10 with ALL and n=1 with biphenotypic leukemia) or MDS (n=11) undergoing haplo-HSCT (n=37) or MRD-HSCT (n=40) at the Technical University of Munich (TUM). The number of high-risk patients defined by refractory disease at the time of transplantation was approximately equal in both groups (22,5% vs 29,7%; MRD-HSCT vs haplo-HSCT). The objective of this single-center study was to prove non-inferiority of haplo-HSCT compared to MRD-HSCT in terms of OS, PFS and GvHD-rate.

Results:

One-year OS was 58,3% vs 62,9% in MRD-HSCT vs haplo-HSCT respectively (p=0,567) and cumulative incidences of relapse (death without relapse as a competing risk) was 30% vs 24,3% after 1 year (p=0,829). Non-relapse mortality (relapse as a competing risk) was 25% vs 24,3% after 1 year (p=0,787). There also was no significant difference between MRD- and haplo-HSCT with regards to cumulative incidences of grade III-IV aGvHD (grade I-II aGvHD, death without GvHD and relapse as competing risks) after 1 year (35,1% vs 24,8%; p=0,359) and cumulative incidences of extensive cGvHD (limited GvHD, death without GvHD and relapse as competing risks) after 2 years (20% vs 17,3%; p=0,673). Moreover, rates of pneumonia (diagnosed with x-ray or CT) (25% vs 37,8 %; MRD-HSCT vs haplo-HSCT) and bloodstream infections (37,5% vs 43,2% MRD-HSCT vs haplo-HSCT) did not significantly differ

between the groups ($p=0,608$ and $p=0,224$). However, there was a significant difference ($p<0,05$) between the two groups regarding platelet- and leukocyte-recovery (leukocytes >1 G/l: 17 vs 21 days; platelets >20 G/l: 15 vs 25 days; MRD-HSCT vs haplo-HSCT).

Conclusions:

In total, we saw no significant differences in OS, PFS, occurrence of GvHD and toxicity in terms of infections comparing MRD-HSCT vs haplo-HSCT besides the slower leucocyte- and platelet-recovery after haplo-HSCT. However, this was not associated with an increased risk for severe infections. Thus, haplo-HSCT appears to be a safe and reasonable alternative not only to MUD-HSCT but also to MRD-HSCT.

8 Literaturverzeichnis

- Al Malki, M. M., Horowitz, M., & Handgretinger, R. (2016). Proceedings from the Second Haploidentical Stem Cell Transplantation Symposium-Haplo2014, San Francisco, California, December 4, 2014. *Biology of blood and marrow transplantation*, 22(4), 594-604. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.01.001>
- Anasetti, C., Beatty, P. G., & Storb, R. (1990). Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Human immunology*, 29(2), 79-91
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0198-8859\(90\)90071-v](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0198-8859(90)90071-v)
- Arai, S., Arora, M., & Wang, T. (2015). Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of blood and marrow transplantation*, 21(2), 266-274. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.10.021>
- Aversa, F., Prezioso, L., Manfra, I., Galaverna, F., Spolzino, A., & Monti, A. (2016). Immunity to Infections after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 8(1), e2016057. <https://doi.org/https://doi.org/10.4084/MJHID.2016.057>
- Aversa, F., Terenzi, A., & Tabilio, A. (2005). Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(15), 3447-3454. <https://doi.org/https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.117>
- Baker, M., Wang, H., Rowley, S. D., Cai, L., Pecora, A. L., Skarbnik, A., . . . Donato, M. L. (2016). Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation*, 22(11), 2047-2055. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.08.003>

- Ballen, K. K., Gluckman, E., & Broxmeyer, H. E. (2013). Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*, 122(4), 491-498.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-453175>
- Barnes, D. W. H., Corp, M. J., & Loutit, J. F. (1956). Treatment of Murine Leukaemia with X Rays and Homologous Bone Marrow. *British Medical Journal*, 2(4993), 626.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1957.tb05793.x>
- Barrett, A. J., & Battiwalla, M. (2010). Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert review of hematology*, 3(4), 429-441.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1586/ehm.10.32>
- Bashey, A., Zhang, X., & Jackson, K. (2016). Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biology of blood and marrow transplantation*, 22(1), 125-133
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.002>
- Bashey, A., Zhang, X., & Sizemore, C. A. (2013). T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *Journal of clinical Oncology*, 31(10), 1310-1316.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.3523>
- Bayraktar, U. D., Champlin, R. E., & Ciurea, S. O. (2012). Progress in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, 18(3), 372-380.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.08.001>
- Beelen, D., Bethge, W., Brecht, A., Buhk, H., Burlakova, I., Kröger, N., . . . Wolf, D. (2016). Akute Komplikationen und supportive Maßnahmen (mit Ausnahme von Infektionen und GvHD). *DAG- KBT: Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der*

Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), Version 1. https://dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-08_Akute_Komplikationen_und_supp._Massnahmen.pdf

Beelen, D. W., & Mytilineos, J. (2019, 22.07.2021). *Deutsches Register für Stammzelltransplantation: DRST Jahresbericht 2019*. Retrieved 29.08.2021 from <http://www.drst.de/drst/download.html>

Bell, A. J., Figs, A., & Oscier, D. G. (1986). Peripheral blood stem cell autografting. *Lancet*, 1(8488), 1027. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hon.2900050106>

Bensinger, W. I., Martin, P. J., & Storer, B. (2001). Transplantation of Bone Marrow as Compared with Peripheral-Blood Cells from HLA-Identical Relatives in Patients with Hematologic Cancers. *The New England Journal of Medicine*, 344(3), 175-181 <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJM200101183440303>

Bergwelt-Baildon, M., Holtick, U., & Hallek, M. J. (2014). Hematopoietic stem cell transplantation. *Der Internist*, 55(11), 1306-1312. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00108-014-3509-7>

Bitan, M., Or, R., Shapira, M. Y., Resnick, I. B., Gesundheit, B., Ackerstein, A., . . . Slavin, S. (2008). Time to engraftment following allogeneic stem cell transplantation is significantly longer in patients with myelodysplastic syndrome than with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*, 41(1), 69-78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705878>

Bornhäuser, M., Bethge, W., Einsele, H., Kobbe, G., Kröger, N., Mielke, S., . . . Schönemann, C. (2016). Spenderauswahl zur allogenen Stammzelltransplantation. *DAG- KBT: Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), Version 1*. https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-05_Spenderauswahl_zur_allogenen_SZT.pdf

- Bortin, M., Mortimer. (1970). A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation*, 9(6), 571-587. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/00007890-197006000-00006>
- Brewerton, D. A., Hart, F. D., & Nicholls, A. (1973). Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*, 1(7809), 904-907. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91360-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91360-3)
- Brissot, E., Labopin, M., Moiseev, I., Cornelissen, J. J., Meijer, E., Van Gorkom, G., . . . Mohty, M. (2020). Post-transplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic stem cell transplantation from 10/10 HLA-matched unrelated donors. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 87. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13045-020-00923-0>
- Carreras, E., Dufour, C., & Mohty, M. (2019). *The EBMT Handbook*. Springer International Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
- Chinen, J., & Buckley, R. (2010). Transplantation immunology: Solid organ and bone marrow. *Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2), 324-335. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.014>
- Ciurea, S., Zhang, M., & Bacigalupo, A. (2015). Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*, 126(8), 1033-1040. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-639831>
- Coplan, E. A. (2006). Hematopoietic stem-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 354(17), 1813-1826. <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJMra052638>
- Couban, S., Simpson, D. R., & Barnett, M. J. (2002). A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic

- transplants for myeloid malignancies. *Blood*, 100(5), 1525-1531
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0048>
- Dausset, J. (1958). Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematologica*, 20(1-4), 156-166.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1159/000205478>
- Di Stasi, A., Milton, D. R., & Poon, L. M. (2014). Similar Transplantation Outcomes for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Haploidentical versus 10/10 Human Leukocyte Antigen–Matched Unrelated and Related Donors. *Biology of blood and marrow transplantation*, 20(12), 1975-1981.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.08.013>
- Dignan, F. L., Clark, A., & Amrolia, P. (2012). Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*, 158(1), 30-45.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x>
- Döhner, H., Estey, E., & Grimwade, D. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129(4), 424-447. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
- Fasslrunner, F., Schetelig, J , Burchert, A , Kramer, M , Trenchel, R , Hegenbart, U , Stadler, M , Schafer-Eckart, K , Batzel, M , Eich, H , Engenhardt-Cabillic, R , Krause, M , Dreger, P , Neubauer, A , Ehninger, G , Beelen, Dw , Berdel, We , Siepmann, T , Stelljes, M , Bornhauser, M (2017). Long-Term Efficacy of Reduced-Intensity Conditioning Compared to Standard Myeloablative Conditioning before Allogeneic Hemopoietic Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: 10-Year Follow-up of a Prospective, Open-Label Randomized Phase III Trial. *Blood*, 130(1), 161-169. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30022-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30022-X)
- Fernand, J. P., Ravaud, P., & Chevret, S. (1998). High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*, 92(9), 3131-3136
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V92.9.3131>

- Ferrara, J. L., Levine, J. E., & Reddy, P. (2009). Graft-versus-host disease. *The Lancet*, 373(9674), 1550-1561. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60237-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60237-3)
- Filipovich, A. H., Weisdorf, D., & Pavletic, S. (2005). National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation*, 11(12), 945-956. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004>.
- Flomenberg, N., Baxter-Lowe, L. A., & Confer, D. (2004). 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*, 104(7) <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-0803>
- Gesche Tallen, M. Y. (2020a). *Spendersuche (HLA-Typisierung)*. Retrieved 14.04.2021 from https://www.kinderkrebsinfo.de/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/poh/kinderkrebsinfostammzelltransplantation/vorbereitung_der_szt/spendersuche/index_ger.html
- Gesche Tallen, M. Y. (2020b). *Wie läuft die Stammzelltransplantation ab?* Retrieved 14.04.2021 from https://www.kinderkrebsinfo.de/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/poh/kinderkrebsinfostammzelltransplantation/ablauf_der_szt/index_ger.html
- Gökbuget, N., & Hoelzer, D. (2006). Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*, 1, 133-141. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.133>
- Gratwohl, A., Brand, R., & Frassoni, F. (2005). Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow*

Transplantation, 36(9), 757-769.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705140>

Gray, R. J. (1988). A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics*, 16(3), 1141-1154
<https://doi.org/https://doi.org/10.1214/aos/1176350951>

Greenberg, P., Cox, C., & Lebeau, M. M. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 89(6), 2079-2088.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V89.6.2079>

Gu, Z., Wang, L., Yuan, L., Huang, W., Li, M., Guan, L., . . . Gao, C. (2017). Similar outcomes after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus HLA-matched transplantation: a meta-analysis of case-control studies. *Oncotarget*, 8(38), 63574-63586. <https://doi.org/https://doi.org/10.18632/oncotarget.18862>

Harris, A. C., Young, R., & Devine, S. (2016). International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of blood and marrow transplantation*, 22(1), 4-10.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.001>

Horowitz, M., Schreiber, H., & Elder, A. (2018). Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 53(11), 1379-1389.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41409-018-0171-z>

Horowitz, M. M., Gale, R. P., & Sondel, P. M. (1990). Graft-Versus-Leukemia Reactions After Bone Marrow Transplantation. *Blood*, 75(3), 555-562.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V75.3.555.555>

Horwitz, E., Mitchell. (2011). Reduced intensity versus myeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of acute myeloid leukemia, myelodysplastic

- syndrome and acute lymphoid leukemia. *Current Opinion in Oncology*, 23(2), 197-202.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328342b82a>
- Jagasia, M. H., Greinix, H. T., & Arora, M. (2015). National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation*, 21(3), 389-401.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>
- Kanakry, C. G., Fuchs, E. J., & Luznik, L. (2015). Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13, 10-24.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.128>
- Kaplan, E. L., & Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457-481
<https://doi.org/https://doi.org/10.2307/2281868>
- Kasamon, Y. L., Luznik, L., & Leffell, M. S. (2010). Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation with High-Dose Posttransplantation Cyclophosphamide: Effect of HLA Disparity on Outcome. *Biology of blood and marrow transplantation*, 16(4), 482-489. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.011>
- Kenyon, M., & Babić, A. (2018). *The European blood and marrow transplantation textbook for nurses*. Springer Open.
- Kessinger, A., Armitage, J. O., & Landmark, J. D. (1988). Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood*, 71(3), 723-727.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V71.3.723.723>
- Klein, J., & Sato, A. (2000). The HLA system. First of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 343(10), 702-709.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJM200009073431006>

- Klein, O. R., & Cooke, K. R. (2014). Idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Pediatric Intensive Care*, 3(3), 147-157. <https://doi.org/https://doi.org/10.3233/pic-14098>
- Koh, L.-P., & Chao, N. (2008). Haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 42(1), 60-63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/bmt.2008.117>
- Kojouri, K., & George, J. N. (2007). Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Current Opinion in Oncology*, 19(2), 148-154. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3280148a2f>
- Kröger, N., Burchert, A., Niederwieser, D., Schmid, C., & Wulf, G. (2016). Konditionierung. *DAG- KBT: Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), Version 1.* https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-07_Konditionierung.pdf
- Lazarus, H., Jr, F. L., & Zhang, M.-J. (2001). Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplantation*, 27(4), 387-396 <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702796>
- Lee, S. J., Klein, J., & Haagensohn, M. (2007). High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*, 110(13) 4576-4583. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-097386>
- Lee, S. J., Vogelsang, G., & Flowers, M. E. (2003). Chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation*, 9(4), 215-233. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/bbmt.2003.50026>
- Ljungman, P., Urbano-Ispizua, A., & Cavazzana-Calvo, M. (2006). Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders:

- definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation*, 37(5), 439-449. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705265>
- Lorenz, E., Uphoff, D., & Reid, T. R. (1951). Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *Journal of the National Cancer Institute*, 12(1), 197-201. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jnci/12.1.197>
- Luznik, L., O'Donnell, P. V., & Symons, H. J. (2008). HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation*, 14(6), 641-650
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.03.005>
- Mackall, C., Fry, T., & Gress, R. (2009). Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplantation*, 44(8), 457-462. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/bmt.2009.255>
- Mathé, G., Amiel, J. L., & Schwarzenberg, L. (1965). Successful Allogenic Bone Marrow Transplantation in Man: Chimerism, Induced Specific Tolerance and Possible Anti-Leukemic Effects. *Blood*, 25(2), 179-196.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V25.2.179.179>
- Mein, P., & Mytilineos, J. (2021). *Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland - Grundlagen der Spendersuche*. Retrieved 14.04.2021 from <https://www.zkrd.de/grundlagen-der-spendersuche/>
- Mielcarek, M., Furlong, T., & O'Donnell, P. V. (2016). Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*, 127(11), 1502-1508
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-672071>
- Mikulska, M., Raiola, A. M., & Galaverna, F. (2018). Pre-Engraftment Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Impact of T Cell-Replete

Transplantation from a Haploidentical Donor. *Biology of blood and marrow transplantation*, 24(1), 109-118.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.08.024>

Müller, C. R., Mytilineos, J., H., O., Arnold, R., Bader, P., Beelen, D., . . . Finke, J. (2013). *Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation*. Deutsche Gesellschaft für Immungenetik. Retrieved 14.02.2021 from
<https://www.immungenetik.de/index.php/vorstand/docman2/oeffentlich/dgi-empfehlungen/615-dritter-deutscher-konsensus-zur-immungenetischen-spenderauswahl-fuer-die-allogene-stammzelltransplantation/file>

Nykolyszyn, C., Granata, A., Pagliardini, T., Castagna, L., Harbi, S., Bouabdallah, R., . . . Devillier, R. (2020). Posttransplantation cyclophosphamide vs. antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 55(2), 349-355. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41409-019-0682-2>

Olavarria, E., Siddique, S., & Griffiths, M. J. (2007). Posttransplantation imatinib as a strategy to postpone the requirement for immunotherapy in patients undergoing reduced-intensity allografts for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 110(13), 4614-4617
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2007-04-082990>

Olsson, R., Remberger, M., Schaffer, M., Berggren, D. M., Svahn, B. M., Mattsson, J., & Ringden, O. (2013). Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 48(4), 537-543.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/bmt.2012.239>

Olsson, R. F., Logan, B. R., Chaudhury, S., Zhu, X., Akpek, G., Bolwell, B. J., . . . Cooke, K. R. (2015). Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*, 29(8), 1754-1762.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/leu.2015.75>

- Petersdorf, E. W., Anasetti, C., & Martin, P. J. (2004). Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood*, *104*(9), 2976-2980. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1674>
- Petrovic, A., & Hale, G. (2011). Clinical options after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Expert review of clinical immunology*, *7*(4), 515-527. <https://doi.org/https://doi.org/10.1586/eci.11.24>
- Philip, T., Guglielmi, C., & Hagenbeek, A. (1995). Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England journal of medicine*, *333*(23), 1540-1545. <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332305>
- Possinger, K. (2015). *Facharztwissen Hämatologie Onkologie* (Vol. 3. Auflage). Elsevier, Urban & Fischer.
- Potdar, R., Varadi, G., & Fein, J. (2017). Prognostic Scoring Systems in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Where Do We Stand? *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, *23*(11), 1839-1846. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.028>
- Quinones, R. (1993). Hematopoietic engraftment and graft failure after bone marrow transplantation. *American Journal Of Pediatric Hematology Oncology*, *15*(1), 3-17. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/00043426-199302000-00002>
- Raiola, A. M., Dominietto, A., & Di Grazia, C. (2014). Unmanipulated Haploidentical Transplants Compared with Other Alternative Donors and Matched Sibling Grafts. *Biology of blood and marrow transplantation*, *20*(10), 1573-1579. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.029>
- Rashidi, A., Dipersio, J. F., & Westervelt, P. (2016). Comparison of Outcomes after Peripheral Blood Haploidentical versus Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell

- Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Single-Center Review. *Biology of blood and marrow transplantation*, 22(9), 1696-1701.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.05.010>
- Rink, L., Kruse, A., & Haase, H. (2015). *Immunologie für Einsteiger*. Springer Spektrum.
- Rocha, V., Labopin, M., & Sanz, G. (2004). Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *New England journal of medicine*, 351(22), 2276-2285.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJMoa041469>
- Ruggeri, A., Labopin, M., & Bacigalupo, A. (2018). Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer*, 124(7), 1428-1437.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cncr.31228>
- Ruutu, T., Gratwohl, A., & Witte, T. D. (2013). Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation*, 49(2), 168-173.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/bmt.2013.107>
- Schmid, C., Labopin, M., & Nagler, A. (2012). Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 119(6), 1599-1606.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-375840>
- Scott, B. L., Pasquini, M. C., & Logan, B. R. (2017). Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(11), 1154-1161.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7091>

- Servais, S., Beguin, Y., & Baron, F. (2013). Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 18(2), 173-192. <https://doi.org/https://doi.org/10.1517/14728214.2013.798642>
- Shannon, V. R., Andersson, B. S., Lei, X., Champlin, R. E., & Kontoyiannis, D. P. (2010). Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 45(4), 647-655. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/bmt.2009.203>
- Shulman, H. M., Sullivan, K. M., & Weiden, P. L. (1980). Chronic graft-versus-host syndrome in man: A long-term clinicopathologic study of 20 seattle patients. *The American journal of medicine*, 69(2), 204-217. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90380-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90380-0)
- Slade, M., Fakhri, B., & Savani, B. N. (2016). Halfway there: the past, present and future of haploidentical transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 52(1), 1-6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/bmt.2016.190>
- Slavin, S., Nagler, A., Naparstek, E., Kapelushnik, Y., Aker, M., Cividalli, G., . . . Or, R. (1998). 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*, 91(3), 756-763. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V91.3.756>
- Solh, M., Zhang, X., Bashey, A., Morris, L. E., Holland, H. K., & Solomon, S. R. (2019). Graft Versus Host Disease (GVHD) after HLA-Mismatched Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide Compared to Matched Unrelated Donor: Incidence, Distribution and Response to Therapy. *Blood*, 134(Supplement1), 4541-4541. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2019-131661>
- Stoiser, B., Knöbl, P., Fonatsch, C., Haas, O. A., Mitterbauer, G., Weltermann, A., . . . Jaeger, U. (2000). Prognosis of patients with a second relapse of acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 14(12), 2059-2063. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401968>

- Thomas, E. D., Lochte Jr., H. L., & Cannon, J. H. (1959). Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *The Journal of clinical investigation*, 38(10), 1709-1716. <https://doi.org/https://doi.org/10.1172/JCI103949>
- Thorsby, E. (2009). A short history of HLA. *Tissue Antigens*, 74(2), 101-116. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2009.01291.x>
- Tischer, J., & Fraccaroli, A. (2017). HLA-haploidentische Stammzelltransplantation: Posttransplantations-Cyclophosphamid. *Transfusionsmedizin*, 7(04), 239-250.
- von Baehr, V., Schütt, S., & Scott, N. *Genetik und immunologische Funktionen des HLA-Systems* <https://www.imd-berlin.de/spezielle-kompetenzen/hla-assozierte-erkrankungen/genetik-funktion-und-nomenklatur-des-hla-systems.html>. Abgerufen am: 29.08.2021
- Vriesendorp, H. M. (2003). Aims of the conditioning regimen. *Experimental Hematology*, 31(10), 844-854. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(03\)00229-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0301-472x(03)00229-7)
- Wang, Y., Liu, Q.-F., & Xu, L.-P. (2015). Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood*, 125(25), 3956-3962 <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627786>
- Weiden, P. L., Flournoy, N., Thomas, E. D., Prentice, R., Fefer, A., Buckner, C. D., & Storb, R. (1979). Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *The New England Journal of Medicine*, 300(19), 1068-1073. <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/nejm197905103001902>
- Williams, L., Cirrone, F., Cole, K., Abdul-Hay, M., Luznik, L., & Al-Homsji, A. S. (2020). Post-transplantation Cyclophosphamide: From HLA-Haploidentical to Matched-Related and Matched-Unrelated Donor Blood and Marrow Transplantation. *Frontiers in Immunology*, 11, 636. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00636>

- Zeiser, R., Bader, P., Beelen, D., Bethge, W., Bornhäuser, M., Burchert, A., . . . Müller, L. (2020). Prävention und Behandlung von Rezidiven nach allogener Stammzelltransplantation. *DAG- KBT Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), Version 2.* https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-12_Pra%CC%88vention_und_Behandlung_von_Rezidiven_nach_allogener_Stammzelltransplantation.pdf
- Zeiser, R., & Blazar, B. (2017). Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *New England journal of medicine*, 377(22), 2167-2179. <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJMra1609337>
- Zeiser, R., Dreger, P., Finke, J., Greinix, H., Holler, E., Luft, T., . . . Wolff, D. (2016). GvHD-Prophylaxe und Therapie. *DAG- KBT Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), Version 2.* https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-09_GvHD-Prophylaxe_und_Therapie.pdf
- Zervas, J. D., Delamore, I. W., & Israëls, M. C. (1970). Leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease. *Lancet*, 2(7674), 634-365. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)91400-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)91400-5)

9 Veröffentlichung

Titel: Haploidentical vs HLA-matched related donor HSCT for acute leukemia and myelodysplastic syndrome: a single-center comparison

Autoren: Alisa Lorsch, Peter Herhaus, Krischan Braitsch, Katharina Götze, Florian Bassermann und Mareike Verbeek.

Kongress: 47th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Art der Veröffentlichung: Postervortrag

Tag der Veröffentlichung: 14.03.2021

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Mentorin, Dr. med. M. Verbeek, der Leiterin der Stammzelltransplantationen der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Klinikums rechts der Isar, und meiner Betreuerin, Prof. Dr. med. K. Götze, der stellvertretenden Klinikdirektorin der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Klinikums rechts der Isar, für die Überlassung des Themas, die exzellente Betreuung und die umfangreiche Unterstützung bei der Durchführung meiner Promotion.

Bedanken möchte ich mich zudem bei Dr. P. Herhaus und Dr. K. Braitsch für die Unterstützung bei der Anfertigung einer Liste der zu erhebenden Daten sowie bei Frau Wäscher und den Archivmitarbeitern für die Hilfe bei der Beschaffung der Patientendaten.

Ich danke zudem meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden für die andauernde Motivation und die mentale Unterstützung.