

Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
Prof. Dr. Ernst Holler  
Hämatologie und Internistische Onkologie

OUTCOME NACH ALLOGENER TRANSPLANTATION VON HLA-HAPLOIDENTEN  
SPENDERN UND NACH IMMUNSUPPRESSIVER PROPHYLAXE MIT  
POSTTRANSPLANTATIONS-CYCLOPHOSPHAMID

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Beatrice Potra

2022



Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
Prof. Dr. Ernst Holler  
Hämatologie und Internistische Onkologie

OUTCOME NACH ALLOGENER TRANSPLANTATION VON HLA-HAPLOIDENTEN  
SPENDERN UND NACH IMMUNSUPPRESSIVER PROPHYLAXE MIT  
POSTTRANSPLANTATIONS-CYCLOPHOSPHAMID

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Beatrice Potra

2022

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ernst Holler

2. Berichterstatter: Prof. Edward Geissler, PhD

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2022

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	6
1.1 Die allogene Stammzelltransplantation .....	6
1.1.1 Indikation .....	6
1.1.2 Die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen .....	7
1.1.3 Ablauf .....	8
1.1.4 Komplikationen .....	9
1.1.5 Das HLA-System .....	10
1.2 Die Graft-versus-Host-Disease .....	12
1.2.1 Klinische Einteilung .....	12
1.2.2 Die akute GvHD .....	13
1.2.3 Die chronische GvHD .....	14
1.2.4 Therapie .....	15
1.2.5 Prophylaxe .....	16
1.2.6 Der Graft-versus-Leukämie-Effekt .....	17
1.3 HLA-Haploidente Spender .....	18
1.3.1 Spendersuche .....	19
1.3.2 Vorteile haploidenter Spender .....	19
1.3.3 Methoden für die HLA-haploidente Stammzelltransplantation .....	20
1.4 Cyclophosphamid .....	21
1.4.1 Pharmakologie .....	21
1.4.2 Anwendung als Zytostatikum .....	22
1.4.3 Immunsuppressive Wirkung .....	23
1.5 Fragestellung .....	25
2. Material und Methoden .....	27
2.1 Festlegung der Gruppen und Auswahl des Patientenkollektivs .....	27
2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs .....	28
2.2.1 Geschlecht .....	28
2.2.2 Alter bei Stammzelltransplantation .....	28
2.2.3 Grunderkrankung .....	29
2.2.4 Karnofsky-Index bei Stammzelltransplantation .....	31
2.2.5 Komorbiditäten .....	32
2.2.6 Stammzellquelle .....	32

2.2.7	Spender .....	33
2.3	Auswertungskriterien .....	35
2.3.1	Median Follow Up .....	36
2.3.2	Engraftment .....	36
2.3.3	30-Tage-Mortalität .....	36
2.3.4	GvHD .....	36
2.3.5	Rezidiv .....	38
2.3.6	TRM und Gesamtüberleben .....	38
2.3.7	Dokumentation .....	39
2.4	Statistische Methodik .....	39
3.	Ergebnisse .....	41
3.1	Vergleich der drei Gruppen .....	41
3.1.1	Median Follow Up .....	41
3.1.2	Engraftment .....	41
3.1.3	30-Tage-Mortalität .....	42
3.1.4	GvHD .....	43
3.1.5	Rezidiv .....	45
3.1.6	Gesamtüberleben .....	45
3.1.7	TRM .....	47
3.2	Einfluss des Spenders bei haploidenten Transplantationen .....	50
3.2.1	Beziehung des Spenders zum Empfänger .....	50
3.2.2	Alter des Spenders .....	51
3.3	Einfluss der Stammzellquelle .....	53
4.	Diskussion .....	57
4.1	Unterschiede in den Gruppen bzgl. Der Patiententcharakteristika .....	57
4.2	Outcome nach HLA-haploidenter Stammzelltransplantation .....	59
4.2.1	Graft Failure .....	59
4.2.2	GvHD .....	60
4.2.3	GvL-Effekt und Rezidivrate .....	61
4.2.4	Gesamtüberleben und TRM .....	62
4.3	Optimierung der HLA-haploidenten Stammzelltransplantation .....	63
4.3.1	Wahl der Stammzellquelle .....	63
4.3.2	Wahl des besten haploidenten Spenders .....	64

4.4 Erfahrung mit Posttransplantationscyclophosphamid .....	66
4.4.1 GvHD .....	66
4.4.2 Rezidivrate, TRM und Gesamtüberleben .....	67
4.4.3 Akuttoxizitäten .....	67
4.4.4 Engraftment abhängig von der Stammzellquelle .....	68
4.5 Kritische Wertung der Arbeit .....	69
4.6 Zukünftige Aussichten und Perspektiven .....	71
5. Zusammenfassung .....	72
6. Anhang .....	75
6.1 Tabellenverzeichnis .....	75
6.2 Abbildungsverzeichnis .....	76
6.3 Abkürzungsverzeichnis .....	77
7. Literaturverzeichnis .....	80

## **1. Einleitung**

### **1.1 Die allogene Stammzelltransplantation**

Obwohl sich Indikationen, Techniken und Behandlungsstrategien im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation im Laufe der Zeit beachtlich geändert haben, bleibt das Prinzip dahinter unverändert: Nach der Beseitigung des erkrankten Knochenmarks beziehungsweise Immunsystems werden diese durch gesunde Stammzellen eines Spenders ersetzt (Bazinet und Popradi 2019).

Nach anfänglichen Tierversuchen auf dem Gebiet der Knochenmarktransplantation nach letaler Bestrahlung (Lorenz et al. 1951; Ferrebee et al. 1958; Ford et al. 1965) führten Thomas et al. 1959 die erste syngene SZT bei einem Leukämiepatienten durch, die zu einer dreimonatigen Remission führte (Thomas et al. 1959). In den 1960er Jahren wurden die HLA-Gene identifiziert und typisiert (Copelan 2006), was zu ersten Erfolgen allogener SZT von HLA-identen Familienspendern führte (Donnall et al. 1972; Bortin et al. 1994). Die erste SZT von einem Fremdspender (Hansen et al. 1980) und die Einrichtung von nationalen Spenderregistern und internationaler Zusammenarbeit dieser (Juric et al. 2016) führte dazu, dass seit den beschriebenen Anfängen eine Vielzahl an Patienten mit malignen und nichtmalignen Erkrankungen mit allogener SZT therapiert werden konnte (Velardi et al. 2008).

Abzugrenzen von der allogenen SZT ist die autologe SZT, bei der dem Patienten zunächst Stammzellen entnommen werden, diese kryokonserviert werden und nach entsprechender Konditionierung erneut zugeführt werden (Bazinet und Popradi 2019). Da es bei autologer SZT zu keiner GvHD kommt, kann sie auch bei älteren Patienten sicher angewendet werden (Copelan 2006). Besonders aktuell ist die autologe SZT im Rahmen der Therapie von Autoimmunerkrankheiten (Sureda et al. 2015).

#### **1.1.1 Indikation**

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine mögliche Therapieform für verschiedene maligne sowie benigne hämatologische Erkrankungen. Generell werden die Indikationen in vier Kategorien eingeteilt: Standardindikation, klinische Option, unter Evaluation und nicht empfohlen. Während die Standardindikation Fälle beschreibt, in denen die allogene Stammzelltransplantation nachgewiesen bessere Gesamtergebnisse liefert als andere Therapieoptionen, gibt es bei der Indikation „klinische Option“ nicht ausreichend hohe Zahlen bezüglich der Behandlungsergebnisse (Sureda et al. 2015).



Am häufigsten wurde die allogene Stammzelltransplantation in den vergangenen Jahren zur Therapie von akuten Leukämien eingesetzt. Auf diese Weise wurden häufig auch Myelodysplastische Syndrome, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische Leukämien, Multiple Myelome, Hodgkin-Lymphome, Aplastische Anämien und angeborene Immundefekte behandelt (Passweg et al. 2017, ZKRD 2020).

### **1.1.2 Die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen**

Grundsätzlich können hämatopoetische Stammzellen für die allogene SZT aus dem Knochenmark, aus peripheren Blutstammzellen (PBSZ) und aus Nabelschnurblut gewonnen werden (Sureda et al. 2015). Ursprünglich war Knochenmark die einzige verfügbare Stammzellquelle (Miller et al. 2008). Dieses wird vom Spender unter Vollnarkose durch Aspiration aus dem Beckenkamm gewonnen (Copelan 2006, Kolb 2015). Heute werden PBSZ, die durch GCS-F mobilisiert worden sind und nach 5-6 Tagen durch Aphaese gewonnen werden, jedoch häufiger verwendet (Miller et al. 2008).

Dieser Shift von Knochenmark zu PBSZ lässt sich durch zahlreiche Vorteile sowohl für den Spender als auch für den Empfänger erklären (Dreger et al. 1996). Der Spender kann auf diese Weise die Vollnarkose und einen Krankenhausaufenthalt vermeiden (Kolb 2015). Während man sich anfangs bezüglich möglicher Gefahren durch das GCS-F unsicher war (Dreger et al. 1996), hat man nach genaueren Untersuchungen festgestellt, dass die Spender dadurch keine größere Gefahr für Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder Thrombose haben. Auch sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei der Stammzellgewinnung bei PBSZ seltener als bei Knochenmark (Pulsipher et al. 2014). Dennoch kann es bei PBSZ-Spende zu Komplikationen kommen, die sich generell nach wenigen Tagen ohne weitere Therapiemaßnahmen abklingen. Zu diesen zählen Reaktionen auf das GCS-F, darunter lokale Reaktionen und grippeähnliche Symptome, und Komplikationen bei der Leukopherese (Nachblutungen und Hypocalcämie) (Deotare et al. 2015). Die Vorteile für den Empfänger sind unter anderem schnellere Immunrekonstruktion und eine geringere Rezidivrate, allerdings kommt es zu mehr chronischer GvHD (Stem Cell Trialists' Collaborative Group 2006; Bensinger 2012).

Nabelschnurblut hat den Vorteil, dass es von allen Stammzellquellen am schnellsten verfügbar ist. Es kommt zu weniger GvHD und weniger Rezidiven. Allerdings sind in einem Unit nur wenige hämatopoetische SZ enthalten, wodurch das Engraftment für Patienten mit höherem

Körpergewicht erschwert ist (Gragert et al. 2014; Juric et al. 2016). Während bei Kindern ein CBU ausreichend ist, wird bei Erwachsenen Double Cord Blood verwendet (Ballen et al. 2013). Aufgrund einer geringeren Zahl an reifen T-Zellen in Nabelschnurblut ist ein geringerer Grad an HLA-Identität notwendig (Juric et al. 2016).

Weiterhin hervorzugeben ist der Vorteil von frischen hämatopoetischen Stammzellen gegenüber kryokonservierten: Beim Prozess der Kryokonservierung wird ein Teil der Zellen zerstört und das Produkt hat dadurch einen geringeren Anteil an lebenden Zellen (Balassa et al. 2019).

### **1.1.3 Ablauf**

Grundsätzlich lässt sich der Ablauf der allogenen SZT in vier Schritte unterteilen: Die Gewinnung der hämatopoetischen Stammzellen, die Konditionierung, die Transplantation der Stammzellen an sich und die darauf folgende Rekonstruktion des Immunsystems (Balassa et al. 2019).

Durch die Konditionierung werden die Stammzellen des Empfängers eliminiert oder ihr Wachstum gehemmt, um Platz für das Graft zu schaffen. Darüber hinaus wird eine Immunsuppression für ein späteres Engraftment erreicht sowie die zugrundeliegende Erkrankung therapiert (Juric et al. 2016). Die Konditionierung besteht entweder aus einer alleinigen Chemotherapie oder einer kombinierten Radio- und Chemotherapie (Bazinet und Popradi 2019). Die Konditionierungsregimes werden anhand der darauffolgenden Panzytopeniedauer unterschieden in myeloablativ (MA), nicht-myeloablativ (NMA) und reduzierte (RIC) Konditionierung (Bacigulapo et al. 2009).

MA Konditionierung führt zu irreversibler Panzytopenie, sodass Stammzellsupport zur Rekonstruktion der Knochenmarksfunktion benötigt wird. Dieses Konditionierungsregime ist mit erhöhten Inzidenzen an TRM und mit dem Konditionierungsregime assoziierter Toxizität verbunden. Die meist verwendeten MA-Regimes sind Cyclophosphamid / TBI (Ganzkörperbestrahlung) und Busulfan / Cyclophosphamid (Jain et al. 2019).

NMA dagegen führt zu minimaler Panzytopenie, wodurch kein Stammzellsupport benötigt wird, und ist dadurch deutlich weniger toxisch als MA-Konditionierung. Beispiele hierfür sind Cyclophosphamid/ Fludarabin, niedrig dosierte TBI mit oder ohne Fludarabin und ATG mit TBI (Bacigulapo et al. 2009; Pollack et al. 2009).

Bei RIC Regimes handelt es sich um alle Konditionierungsregimes, die weder MA noch NMA zugeordnet werden können und deren Intensität 30% weniger als ein MA-Regimes beträgt (Bacigalupo et al. 2009). Häufig verwendete RIC-Regimes sind Fluradabin / Melphalan (Giralt et al. 2001) und Fluradabin, Busulfan und ATG (Slavin et al. 1998). Sie sind aber in der Regel auch myeloablativ.

Sowohl NMA als auch RIC Regimes können auch bei älteren Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten risikoärmer angewendet werden. Sowohl Mukositis, Lebervenenverschlusskrankheit als auch verlängerte Panzytopenie treten seltener auf und führen damit auch zu geringerer TRM (Pollack et al. 2009). Da die zugrundeliegende Grunderkrankung nicht durch die Konditionierung eliminiert wird, steht der GvL-Effekt, der durch das Graft ausgeübt wird, im Vordergrund (Blazar et al. 2012; Juric et al. 2016).

#### **1.1.4 Komplikationen**

Abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens können Komplikationen nach der allogenen SZT in drei Gruppen unterteilt werden: Komplikationen im Zeitabschnitt vor dem Engraftment, welcher von der Konditionierung bis zum Neutrophilen-Engraftment andauert; Komplikationen der frühe Post-Engraftment-Periode (vom Neutrophilen-Engraftment bis zum Tag 100 nach der SZT) und Komplikationen in der späten Post-Engraftment-Periode (ab Tag 100). In der Periode vor dem Engraftment sind die Komplikationen meist auf die Toxizität der Konditionierung zurückzuführen und treten in Form von Panzytopenie, gastrointestinalen Toxizitäten, Infektionen und Organdysfunktionen auf. In der frühen Post-Engraftment-Periode besteht weiterhin die Gefahr von Infektionen, besonders im Rahmen von opportunistischen Infektionen und respiratorischen Infektionen. Außerdem tritt häufig akute GvHD auf und die Immunsuppression, die diese therapieren soll, erhöht das Risiko von Pilzinfektionen und Virus-Reaktivierungen. Die chronische GvHD ist die relevanteste Komplikationen in der späten Post-Engraftment-Periode (Tomblyn et al. 2009; Bazinet und Popradi 2019).

Eine weitere mögliche Komplikation ist das Scheitern des Engraftments, der Graft Failure. Engraftment ist erreicht, sobald der die Zahl der peripheren Neutrophilen Granulozyten größer ist als  $500 \times 10^6/l$ . Wird diese Neutrophilenzahl nicht erreicht, spricht man von primärem Graft failure (Wolff 2002). Als Folge dessen benötigt der Patient meist umgehend eine zweite allogene SZT (Ciurea et al. 2018). Wenn dagegen die Neutrophilenzahl erreicht wird und

wieder abfällt, wird dies als sekundäres Graft failure oder auch Graft rejection beschrieben (Wolff 2002).

Ferner ist auch auf diverse Langzeitkomplikationen nach allogener SZT hinzuweisen. Es können organspezifische Komplikationen (u.a. des kardiovaskulären Systems, der Lunge, des Urogenitaltrakts, der Leber, der Haut, des Skelettsystems, des Nervensystems und des endokrinen Systems), Infektionen, psychosoziale Probleme und auch Sekundärmalignome auftreten. Im besonderen Zusammenhang mit diesen Langzeitkomplikationen steht die chronische GvHD (Hilgendorf et al. 2015).

### **1.1.5 Das HLA-System**

Allogene Grafts führen auf Basis von Histokompatibilität zu Immunreaktionen. Diese Reaktion ist umso stärker, je größer die Inkompatibilität ist (Copelan 2006). Beim Humanen Leukozyten Antigen System (HLA-System) handelt es sich um den MHC (Major Histocompatibility Complex) beim Menschen (Klein und Sato 2000). Die Bezeichnung ist darauf zurückzuführen, dass die entsprechenden Moleküle nur auf Leukozyten zu finden sind, nicht aber auf kernlosen Erythrozyten (Turner 2004). Es spielt in vielen Bereichen der Medizin eine entscheidende Rolle, so auch bei der Transplantation von fremdem Gewebe und speziell der allogenen SZT (Klein und Sato 2000).

Genauer handelt es sich beim HLA-System um eine Gruppe von Genen, die auf dem Chromosom 6 lokalisiert sind (Turner 2004). Jedoch haben viele Gene in diesem Komplex keine engere Beziehung zur Immunologie (Klein und Sato 2000). Es gibt zwei Gruppen von HLA-Molekülen, die als Klasse I und Klasse II bezeichnet werden. Sie unterscheiden sich sowohl in ihrer Struktur als auch in ihrer Funktion (Turner 2004).

Die Klasse I Gene kodieren die  $\alpha$ -Polypeptidkette der Klasse I Moleküle. Die  $\beta$ -Kette der Klasse I Moleküle wird dagegen von einem Gen auf Chromosom 15 kodiert ist, das als  $\beta 2$ -Microglobulin-Gen bezeichnet wird. Die wichtigsten Vertreter der Klasse I Gene sind HLA-A, HLA-B und HLA-C. Diese werden als Klasse Ia-Antigene zusammengefasst und spielen eine wichtige Rolle in der immunologischen Antwort. Die Klasse II Gene codieren die  $\alpha$  und  $\beta$  Polypeptidketten der Klasse II Moleküle (Klein und Sato 2000).

Die Aufgabe von HLA-Molekülen ist, im Rahmen der adaptiven Immunantwort den T-Zellen Antigene zu präsentieren. HLA-Klasse I Moleküle werden von allen kernhaltigen Zellen exprimiert, um intrazelluläre Antigene zu präsentieren. Dagegen werden Klasse II Moleküle

primär von professionellen antigenpräsentierenden Zellen exprimiert, um T-Helfer-Zellen zu aktivieren (Turner 2004). Im Falle von Entzündungen oder Verletzungen können Klasse II Moleküle aber auch von vielen anderen Zelltypen exprimiert werden (Ferrara et al. 2009). Erkennen T-Zellen des Empfängers die Antigene des Spenders als fremd an, kommt es zur Abstoßung des Grafts. Wenn die T-Zellen des Spenders die Antigene des Empfängers als fremd erkennen, führt dies dagegen zu GvHD und GvL (siehe 1.2) (Copelan 2006). Auf diesem engen Zusammenhang mit dem Immunsystem begründet sich die wichtige Rolle des HLA-Systems und des HLA-Matchings in der allogenen SZT (Kanakry et al. 2016).

Doch auch bei HLA-identer SZT kommt es zu GvHD. Grund hierfür sind weitere HLA assoziierte Faktoren. Zu diesen zählen auch die mHAg (minor H Antigene) (Spierings und Fleischhauer 2019). Bei ihnen handelt es sich um immunogene Peptide, die von polymorphen intrazellulären Proteinen abgeleitet werden. Sie entstehen durch SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) im Genom (Hudecek et al. 2008) Sie werden ebenfalls von T-Zellen als fremd erkannt und führen so zu GvHD und auch GvL (Madden und Chabot-Richards 2019), jedoch ist die ausgelöste immunologische Reaktion schwächer als die von HLA-Molekülen ausgelöste (Copelan 2006). Auf ihnen basiert aber auch ein Ansatz, GvHD von dem erwünschten GvL-Effekt zu trennen: mHags, die von allen Körperzellen exprimiert werden (z.B. HA-3 und HY) führen sowohl zu GvHD als auch zu GvL. Andere mHags, z.B. HA-1 und HA-2, werden vor allem durch hämatopoetische Stammzellen (und so auch leukämische Zellen) exprimiert. Bei diesen steht der GvL-Effekt im Vordergrund (Bleakley und Riddell 2004). MHaG ebenfalls zu matchen ist derzeit wegen ihrer großen Anzahl und Heterogenität derzeit nicht möglich und wegen eines möglichen GvL-Effekts auch nicht wünschenswert (Spierings und Fleischhauer 2019). Jedoch ist zu beachten, dass es sich bei den wichtigsten mHaG um Y-Chromosom-assoziierte Peptide handelt, welche bei männlichen Patienten mit weiblichen Spenderinnen zu einem erhöhten aGvHD-Risiko führen können (Wang et al. 2018).

Die HLA-Allele werden nach Regeln der Mendelscher Genetik vererbt. Die Eltern vererben je einen Haplotyp, d.h. die Allele mehrerer gekoppelter Gene in diesem Chromosom. Deshalb steigt die Wahrscheinlichkeit bei mehreren Geschwistern, dass sie HLA-identisch sind oder zumindest einen Haplotyp gemeinsam haben (Madden und Chabot-Richards 2019). Letzteres definiert einen haploidenten Spender, also einen Spender, der die Hälfte der HLA-Moleküle mit dem Empfänger identisch sind (Bleakley und Riddell 2005, Balassa et al. 2019).

Geschwister sind zu 25% HLA-identisch und zu 50% HLA-haploid. Eltern sind in allen Fällen mögliche haploidente Spender (Spierings und Fleischhauer 2019).

Zur Typisierung der HLA-Gene werden heute vor allem PCR-basierte Methoden verwendet (Ferrara et al. 2009).

## **1.2 Die Graft-versus-Host-Disease**

Graft versus Host Disease ist eine zentrale Komplikation nach allogener SZT und eine bedeutende Ursache für Mortalität und Morbidität nach der Transplantation (Copelan 2006; Hill et al. 2018). Sie kann aber auch bei immunsupprimierten Patienten nach inkompatibler Transfusion lebender Lymphozyten oder auch bei Organtransplantation als Begleitreaktion auftreten. Es tritt dabei eine immunologische Reaktion auf, bei der immunkompetente Zellen des Spender aus dem Graft den Empfänger (seine Organe und Gewebe) angreifen (Blazar et al. 2012). Die Folge können schwere Organschäden sein. Grundlage für diese immunologische Reaktion sind Antigene des Empfängers (Cutler et al. 2017). Am wichtigsten sind die HLA-Antigene (Hudecek et al. 2008), aber auch die mHaG spielen eine Rolle, wie man bei HLA-identer SZT sehen kann: Auch hier tritt GvHD auf (Spierings und Fleischhauer 2019).

Eng verbunden mit der GvHD ist der positive GvL-Effekt, der sich gegen maligne Zellen im Empfänger richtet (Hudecek et al. 2008). Dieser soll nach Grundlagen zur GvHD ebenfalls beschrieben werden.

### **1.2.1 Klinische Einteilung**

Früher wurde GvHD klinisch lediglich in akute GvHD, die vor Tag 100 auftritt, und chronische GvHD (nach Tag 100) unterteilt. Dies ist allerdings nicht richtig, da akute und chronische GvHD sich in der Pathophysiologie und der Klinik deutlich unterscheiden, sodass allein der Zeitpunkt des Auftretens sie nicht definieren kann. Ferner können die beiden Krankheitsbilder auch zusammen auftreten. Daher spricht man heute von (klassischer) akuter GvHD (vor Tag 100), delayed acute GvHD (nach Tag 100), (klassischer) chronischer GvHD und dem overlap Syndrom. Bei delayed acute GvHD treten klinische Zeichen einer akuten GvHD auf (ohne Zeichen einer chronischen). Sie tritt oft nach dem Absetzen der Immunsuppressiva auf. Beim overlap Syndrom treten Zeichen von akuter und chronischer GvHD kombiniert auf (Filipovich et al. 2005; Jagasia et al. 2015).

*Tabelle 1: Einteilung der GvHD (Filipovich et al. 2005)*

	<b>Zeitpunkt des Auftretens der Symptome</b>	<b>aGvHD Symptome</b>	<b>cGvHD Symptome</b>
<b>Klassische aGvHD</b>	<100 d	Ja	Nein
<b>Delayed acute GvHD</b>	>100d	Ja	Nein
<b>Klassische cGvHD</b>	Kein Zeitlimit	Nein	Ja
<b>Overlap Syndrome</b>	Kein Zeitlimit	Ja	Ja

### 1.2.2 Die akute GvHD

Akute GvHD wird durch alloreaktive T-Zellen hervorgerufen (Ferrara et al. 2009). Pathophysiologisch lässt sich die akute GvHD in drei Stufen unterteilen: Zuerst kommt es durch die Konditionierung zu Beschädigung von Gewebe, wodurch APZ (Antigen-präsentierende Zellen) aktiviert werden. Diese aktivieren dann im zweiten Schritt, der sog. Afferenten Phase, die T-Zellen des Spenders. Folglich proliferieren, differenzieren und migrieren diese. Im dritten Schritt, der efferenten Phase, kommt es dann in einem Zusammenspiel von zellulären und inflammatorischen Faktoren zu Organschäden (Ghimire et al. 2017).

Insgesamt entwickeln 30-50% aller Patienten nach allogener SZT eine aGvHD und 14% eine schwere (Grad III-IV, zu Schweregraden siehe 2. Material und Methoden) (Pasquini und Zhu 2015). Zu den bekannten Risikofaktoren der aGvHD zählen neben der HLA-Disparität auch unverwandte Spender, weibliche Spender für männliche Empfänger, Verwendung von PBSZ und MAC (Loiseau et al. 2007; Flowers et al. 2011; Jagasia et al. 2012). Ein System zur Klassifizierung der Schweregrade der aGvHD wurde zuerst von Glucksberg im Jahr 1974 (Glucksberg et al. 1974) vorgelegt und wurde danach von verschiedenen Gruppen modifiziert (Przepiorka et al. 1995; Rowlings et al. 1997).

Von akuter GvHD werden Haut, Gastrointestinaltrakt und Leber betroffen. Die Haut ist am häufigsten betroffen (Vogelsang et al. 2003) und die GvHD zeigt sich hier als makulopapulöser Ausschlag und in fortgeschrittenem Stadium auch als Erythrodermie, bullöse Formation und Ulzerationen bis zum Lyell-Syndrom (Harris et al. 2016). Histologische Abklärung ist im Rahmen der Abklärung von Differentialdiagnosen (virale Infektionen oder

Arzneimittelreaktionen) relevant. Charakteristisch ist im histologischen Bild die Apoptose am Boden der dermalen Krypten (Vogelsang et al. 2003).

GvHD des Gastrointestinaltraktes beinhaltet den oberen sowie den unteren GI und zeigt sich in Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Schmerzen, Diarrhö und gastrointestinalen Blutungen. Im CT zeigen sich luminale Erweiterungen, Verdickung der Wand des Dünndarms und Luft- bzw. Flüssigkeitslevel, die einen Ileus vermuten lassen. Zur Diagnosesicherung ist eine Biopsie nötig (Vogelsang et al. 2003; Ferrara et al. 2009).

Die Leber ist von aGvHD am seltensten betroffen (Harris et al 2016). Die Diagnosestellung kann schwer sein, da auch andere Leber-Komplikationen mit der allogenen SZT assoziiert sind (Venenschlusskrankheit der Leber, virale Infektionen, Sepsis, Arzneimitteltoxizität und Eisenüberladung) (Vogelsang et al. 2003; Ferrara et al. 2009). Auch wird die Diagnosesicherung durch Biopsie nur selten durchgeführt, da diese wegen Thrombozytopenie mit einem höheren Risiko vergesellschaftet ist (Ferrara et al. 2009).

### **1.2.3 Die chronische GvHD**

10-70% der Patienten nach allogener SZT erkranken an chronischer GvHD (Lee 2017). Geht akute GvHD in cGvHD über, spricht man von progressiver cGvHD. Sie kann auch nach überstandener aGvHD (quiescent) oder neu auftreten (de novo) (Ferrara et al. 2009). De novo tritt cGvHD in ca. 30% der Fälle auf. In 90-95% der Fälle tritt cGvHD im ersten Jahr nach der SZT auf (Lee 2017). Es können ein oder mehr Organe betroffen sein. Während aGvHD auf Haut, Leber und Darm beschränkt ist, können von cGvHD weit mehr Organe befallen sein. Anfangs sind meist Haut, Mund und Augen befallen, wobei die Therapie mit Immunsuppression durch Steroide meist recht einfach ist. Später sind es auch der Gastrointestinaltrakt, die Lungen, die Genitalien, die Leber, und die Gelenke und Faszien (Jagasia et al. 2015).

Die Pathophysiologie der chronischen GvHD ist derzeit noch wenig verstanden (Ferrara et al. 2009) und sehr komplex. T- und B-Effektorzellen spielen hier wohl die zentrale Rolle. Es bestehen Ähnlichkeiten zu Autoimmunerkrankungen (Cutler et al. 2017) und Fibrosen (Blazar et al. 2012). Risikofaktoren für cGvHD ähneln denen der aGvHD, zusätzlich erhöht vorhergegangene aGvHD das cGvHD-Risiko (Flowers et al. 2011, Kuzmina et al. 2012).

Eingeteilt wird die cGvHD in mild, moderat und schwer. Dabei sind sowohl die Schweregrade der Organe, die Relevanz der Organe (bei Befall der Lunge spricht man mindestens von



moderater cGvHD) und die Anzahl der betroffenen Organe für die Einteilung relevant (Filipovich et al. 2005).

#### **1.2.4 Therapie**

Der Erstlinientherapie der aGvHD erfolgt mit Steroiden, da diese sowohl antiinflammatorisch als auch antilymphozytisch wirken (Ferrara et al. 2009; Martin et al. 2012). Milde aGvHD der Haut (Grad I) soll ausschließlich topisch behandelt werden. Die systemische Therapie beinhaltet 2mg/kg Methylprednisolon pro Tag oder alternativ 2,0-2,5mg/kg Prednison pro Tag. Bei Grad II aGvHD, von der nur die Haut oder der obere GI betroffen ist, kann die Dosis auf 1mg/kg Prednison oder Prednisolon reduziert werden (Penack et al. 2020). Der Entschluss, eine Zweitlinientherapie bei steroidrefraktärer aGvHD zu beginnen, soll von der Schwere sowie Progression der aGvHD abhängig sein und dementsprechend bei schwerer und progressierender aGvHD schneller erfolgen (Martin et al. 2012). Im deutschsprachigen Raum am häufigsten verwendete Zweitlinientherapien sind MMF, Extrakorporale Photophorese (ECP) und Etanercept (Wolff et al. 2013). Während beim MMF die Wirkung auf zytotoxischen Agentien, die T-Effektor-Zellen abtöten, beruht, handelt es sich bei Etanercept um einen Inhibitor des TNF- $\alpha$ , bei dem es sich um ein zentrales Zytokin bei der Entwicklung der aGvHD handelt. Etanercept soll nur bei Darm und Haut aGvHD verwendet werden (Park et al. 2014). Das Prinzip der ECP basiert auf Leukapherese, Photoaktivierung mit UVA-Strahlung, durch die Lymphozyten in die Apoptose geleitet werden und mehr regulatorische T-Zellen produziert werden, und anschließende Reinfusion (Drexler et al. 2020).

Auch bei chronischer GvHD erfolgt die Erstlinientherapie mit Steroiden und richtet sich die Behandlung (topisch bzw. systemisch) nach Organ und Schweregrad (Ferrara et al. 2009; Jagasia et al. 2015). Das Kortikosteroid erster Wahl ist dabei Prednison 1mg/kg. Bei schwerer cGvHD kann auch anfangs ein zweites Immunsuppressivum zur Therapie hinzugefügt werden (Penack et al. 2020). Eine Umstellung auf Zweitlinientherapie soll bei Progression der cGvHD oder bei persistierenden Symptomen über 4-8 Wochen erfolgen. Häufig verwendete Therapiemöglichkeiten sind unter Weiterführung der Steroidgabe, unter anderem Calcineurininhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus), MMF, ECP und mTOR Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) (Wolff et al. 2011).

Die immunsuppressive Therapie der GvHD hat jedoch auch negative Folgen und kann zu Infektionen, Organschäden, eingeschränktem GvL-Effekt und eingeschränkte Lebensqualität

führen (Hill et al. 2018; Sidlik-Muskatel und Reisner 2019). Bei chronischer GvHD ist im Median 2,5 Jahre (bei KM) und 3,5 Jahre (bei PBSZ) lang eine Immunsuppression notwendig (Mielcarek et al. 2016).

### **1.2.5 Prophylaxe**

Bereits seit den 1980er Jahren bekannt und verwendet ist der Einsatz von Methotrexat (MTX) in Kombination mit Cyclosporin A als GvHD-Prophylaxe (Storb et al. 1986). MTX kann dabei als Antimetabolit und Folatantagonist T-Zell-Aktivierung abschwächen (Hamilton 2018). Typische Komplikationen bei MTX-Gabe sind Mukositis, verzögertes Engraftment und Hepatotoxizität (Bolwell et al. 2004). Tacrolimus als alternativer Calcineurininhibitor kann in Kombination mit MTX ebenfalls verwendet werden (Storb et al. 1993). Penack et al. empfehlen in der Empfehlung der EBMT, MTX in Kombination mit einem CNI nach MAC zu verwenden (Penack et al. 2020).

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wurde erst später als GvHD-Prophylaxe eingeführt (Bornhäuser et al. 1999; Vogelsang und Arai 2001), stellt aber in Kombination mit einem CNI eine Alternative zu MTX dar (Ferrara et al. 2009). MMF wird im Körper in Mycophenolsäure umgewandelt, welches als selektiver Inhibitor der Ionisinmonophosphatdehydrogenase die Synthese von Guanin und somit die DNA-Synthese und Proliferation von Lymphozyten hemmt (Hamilton 2018). Typische Nebenwirkungen des MTX können vermieden werden, jedoch können bei Verwendung von MMF mehr opportunistische Infektionen auftreten (Bolwell et al. 2004). Darüber konnte in einigen Studien eine geringere prophylaktische Wirkung des MMF gezeigt werden (Perkins et al. 2010; Eapen et al. 2018; Hamilton et al. 2018). Die Verwendung von MMF wird nach RIC und NMA Konditionierung empfohlen. Alternativ zu MTX kann sich auch nach MAC eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen für MTX bestehen oder schnelles Engraftment benötigt wird (Penack et al. 2020).

Tacrolimus und CyA haben trotz unterschiedlicher Struktur ähnliche Wirkweisen: Die Proteinphosphatase Calcineurin wird gehemmt, wodurch die Dephosphorylierung von NF-AT (nuclear factor of activated T-cells) blockiert wird und folglich die Aktivierung von T-Zellen gehemmt wird (Ferrara et al. 2009, Hamilton 2018). Obwohl die Verwendung von CyA und Tacrolimus in der GvHD-Prophylaxe gleichwertig ist, wird CyA an europäischen Kliniken häufiger eingesetzt (Penack et al. 2020).

Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen immunsuppressiven Agenten kann ATG zur weiteren Senkung des GvHD-Risikos eingesetzt werden (Finke et al. 2009). Bei Anti-Thymozyten-Globulin handelt es sich um polyklonale IgG-Antikörper. Diese werden von Pferden oder Hasen gewonnen, die zuvor mit menschlichen Thymozyten oder Lymphozyten immunisiert wurden. ATG bewirkt eine in-vivo-T-Zell-Depletion (Siddiqui et al. 2019). ATG soll bei erhöhtem GvHD-Risiko eingesetzt werden (Penack et al. 2020).

Weitere Substanzen, die zur GvHD-Prophylaxe eingesetzt werden, sind neben Posttransplantationscyclophosphamid (siehe 1.4) die mTor-Inhibitoren Sirolimus (Cutler et al. 2014) und sein Derivat Everolimus (Schuler et al. 1997) in Kombination mit CNI. Die Inhibition des mammalian Target of Rapamycin (mTor) hat neben T-Zell-Inhibition auch Effekte auf APZ, den Thymus und den Erhalt von Tregs nach der Transplantation (Cutler und Antin 2004). In Studien konnten geringere aGvHD Raten (Pidala et al. 2012) und schnelleres Engraftment (Cutler et al. 2014) bei Verwendung von Sirolimus und Tacrolimus im Vergleich zu MTX / Tacrolimus gezeigt werden. Zu beachten ist das erhöhte Risiko für TMA (thrombotische Mikroangiopathie), das mit Sirolimus in Kombination mit Tacrolimus assoziiert ist (Cutler et al. 2005; Shayani et al. 2013).

### **1.2.6 Der Graft-Versus-Leukämie-Effekt**

Die Aktivierung der alloreaktiven T-Zellen beim Empfänger, die zur GvHD führt, hat aber auch einen positiven Effekt: Den GvL (Graft versus Leukämie)-Effekt, der auch als Graft-versus-Cancer, -Tumor, -Malignancy oder -Disease-Effekt bezeichnet wird. Dabei erkennt das Immunsystem die malignen Zellen als fremd an und bekämpft sie. Dies macht den großen Vorteil der allogenen gegenüber der autologen SZT aus (Hudecek et al. 2008; Falkenburg und Jedema 2015). Deshalb handelt es sich bei allogener SZT auch um eine der am längsten klinisch etablierten Immuntherapien (Ringdén et al. 2009).

Chronische GvHD soll in engerem Zusammenhang zum GvL-Effekt stehen als akute (Ringdén et al. 2009). Das Konzept des GvL-Effekts stützt sich auf einige Nachweise: So ist das Rezidivrisiko nach syngener SZT erhöht; T-Zell-Depletion erniedrigt zwar GvHD Raten, während gleichzeitig Rezidivraten steigen; und mit DLI (Spenderlymphozyteninfusionen) können Rezidive therapiert werden (Negrin 2015). Diese DLI wurden zuerst von Kolb et al. 1990 zur Therapie bei rezidivierter CML eingesetzt. Der Erfolg ließ auf einen möglichen GvL-Effekt schließen (Kolb et al. 1990). Während DLIs mit einer Ansprechrate von 70-80% bei

CML effektiv sind (Chalandon et al. 2010), ist das Ansprechen bei anderen Erkrankungen schlechter (Kolb et al. 1995; El-Jurdi et al. 2013). Darüber hinaus steht DLI im Zusammenhang mit einem erhöhten GvHD-Risiko. Da DLI aber Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie von Rezidiven durch den GvL-Effekt bieten, werden neue Strategien im Rahmen der DLIs erforscht (Greiner et al. 2019). Dazu gehören deplete DLI (Pasquini et al. 2012; Locatelli et al. 2017).

GvHD und GvL zu trennen, erstere zu verhindern und letzteres zu fördern, ist ein zentrales Ziel in der SZT und bis heute nicht ausreichend erfolgreich (Negrin 2015; Smith et al. 2018). Einer der neueren Ansätze, um dieses Ziel zu erreichen, sind die CAR-T-Zellen (Smith et al. 2018). Nach Gewinnung von T-Zellen aus dem Blut des Patienten werden diese gentechnisch verändert, sodass diese CARs (Chimeric Antigen Receptor) exprimieren. Bei diesen handelt es sich um synthetische Rezeptoren auf der Oberfläche der T-Zellen. Als Folge verändert sich die Spezifität und Funktion dieser Lymphozyten. Erfolge zeigte diese Methode von CD19-CAR-T-Zellen (Sadelain et al. 2017). Da CD19 nur von gesunden und malignen B-Zellen exprimiert wird (Uckun et al. 1988), konnten mit CD19-CAR-T-zellen B-Zell-Lymphome (Kochenderfer et al. 2010), ALL (Brentjens et al. 2013) und CLL (Kalos et al. 2011) therapiert werden.

Ein weiterer Ansatz beruht auf den NK-Zellen (Shaffer und Hsu 2016). Das NK-Zell-Repertoire regeneriert rasch nach allogener SZT (Shilling et al. 2003). Die Zellen können maligne und virusinfizierte Zellen gezielt abtöten (Yokoyama et al. 2010), ohne GvHD zu verursachen (Velardi et al. 2008). KIR (Killer-cell immunoglobulin-like receptors) sind Oberflächenrezeptoren der NK-Zellen, die an HLA-Klasse 1 Moleküle binden und die Funktion der NK-Zellen steuern können (Juric et al. 2016; Shaffner und Hsu 2016). Bei Vorhandensein von Liganden für spenderinhibitorische KIRs können sich die NK-Zellen folglich schneller erholen, was zu geringeren Rezidivraten durch den GvL-Effekt führte (Zhao et al. 2015). Daher kann KIR-Genotypisierung zur Verstärkung des GvL-Effekts relevant sein (Shaffner und Hsu 2016). Besonders bei AML soll NK-Alloreaktivität vermittelt werden (Ruggeri et al. 1999).

### **1.3 HLA-Haploidente Spender**

Haploidente Spender teilen vererbungsbedingt mit dem Empfänger auf einem Chromosom 6 das gleiche Set an HLA-Allelen. Auf dem zweiten Chromosom 6 befindet sich in der Regel ein differentes Set an meist vier bis fünf HLA-Genen, das von einem zwischen Pat und Spender

differenten Verwandten vererbt wurde. Dies führt zu starken bidirektionellen Reaktionen von T-Zellen und historisch hohen Raten an GF und GvHD (Luznik und Fuchs 2010).

### **1.3.1 Spendersuche**

In den meisten europäischen Kliniken, so auch am UKR, ist es zunächst das Ziel, einen Spender zu finden, der HLA-A, -B-, C-, DRB1 und DQB1 gematcht ist, d.h. ein 10/10 Match (Tiercy 2016). Zumindest aber soll ein 8/8 Match (HLA-A, -B, -C, -DRB1) vorliegen (Spierings und Fleischhauer 2019).

Bevorzugt wählt man einen HLA-identischen Familienspender, da dieser schnell verfügbar ist und die Wahrscheinlichkeit, dass auch die Antigene des Minor-Histokompatibilität-Komplexes identisch sind, hier größer ist (Juric et al. 2016). Jedoch haben nur 25% (Bramanti et al. 2019) bis 30% (Gragert et al. 2014) der Patienten einen solchen Spender. HLA-identische Fremdspender, die im Rahmen des Suchalgorithmus als nächstes gesucht werden, sind ebenfalls nicht für alle Patienten verfügbar. Hierbei ist hervorzuheben, dass Patienten ethnischer Minderheiten eine geringere Chance haben können, einen passenden Spender zu finden (Gragert et al. 2014). Insgesamt stehen nur für 60% bis 80% der Patienten HLA-identische Spender zur Verfügung, wenn die klinische Indikation zur SZT steht (Bramanti et al. 2019). In Deutschland beträgt die Erfolgsrate bei der Spendersuche durch die große Bereitschaft, Stammzellen zu spenden, sogar 80% (ZKRD 2020). Durch die Suche nach einem passenden HLA-identischen Spender kann bei aggressiven hämatologischen Erkrankungen kostbare Zeit bis zur Transplantation vergehen (Kanakry et al. 2016). Findet sich also kein HLA-identischer Spender, gibt es nun die Möglichkeit, einen 7/8 (bzw. 9/10) gematchten Fremdspender oder einen haploidenten Familienspender zu wählen. In ersterem Fall sollen sogenannte Hochrisiko und nicht permissive HLA-Mismatches vermieden werden. Diese führen zu ausgeprägter T-Zell-Alloreaktivität und damit mehr GvHD, während für den erwünschten GvL Effekt weniger T-Zell-Alloreaktivität ausreicht (Spierings und Fleischhauer 2019).

### **1.3.2 Vorteile haploidenter Spender**

HLA-haploidentische Spender haben den Vorteil, fast allen Patienten zur Verfügung zu stehen. Sie stehen meist auch schneller zur Verfügung, wodurch die klinisch indizierte SZT weniger verzögert werden kann (Solomon et al. 2015). Es kann sich dabei um ein Geschwister, ein Elternteil, ein Kind oder auch einen entfernteren Verwandten handeln, der mit dem Patienten ein Haplotyp teilt (Kanakry et al. 2016). Jeder Empfänger hat durchschnittlich 2,7 mögliche

haploidente Spender unter seinen Verwandten ersten Grades (Gragert et al. 2014). Ein weiterer Vorteil eines haploidenten Familienspenders kann sein, dass weitere Spenderzellen für zelluläre Immuntherapie während oder nach der Stammzelltransplantation mit weniger Aufwand gewonnen werden können (McCurdy und Luznik 2019). Auch der finanzielle Vorteil durch Vermeidung mehrerer Spendertypisierungen und der Suche nach einem unverwandten Spender ist zu erwähnen (Juric et al. 2016). In Entwicklungsländern steht gar kein oder nur ein sehr kleines Fremdspenderregister zur Verfügung, auch dort kann die HLA-haploidente SZT vielen Patienten die Möglichkeit zur Therapie durch allogene SZT bieten.

### **1.3.3 Methoden für HLA-haploidente Stammzelltransplantation**

Die Idee, statt eines möglichst gut gematchten Spenders einen HLA-haploidenten Spender zu nehmen, kam wegen der oben beschriebenen Vorteile schon in den 70 und 80er Jahren auf. Allerdings resultierten die Versuche zur allogenen SZT mit HLA-haploidenten Spendern damals in hohen Raten an GvHD, GF, Rezidiven und allgemein stark erhöhter TRM (Hansen et al. 1981; Powles et al. 1983; Beatty et al. 1985). Aus diesem Grund wurden klinische Versuche in diesem Bereich zunächst nicht weiter ausgeführt und HLA-haploidente SZT kam erst mit der Entwicklung neuer Techniken wieder auf. Drei dieser Techniken, die im klinischen Alltag derzeit häufig verwendet werden, sind TZD mit Megadose CD34+ Grafts; GCS-F Priming, intensive Immunsuppression nach dem Grafting und ATG mit kombinierten KM und PBSZs Grafts und Posttransplantationscyclophosphamid (Kanakry et al. 2016; McCurdy und Luznik 2019). Letzteres ist die Methode, die am UKR und weltweit in zunehmendem Maß bei haploidenten Transplantation angewandt wird.

Grund für die zentralen Komplikationen der frühen haploidenten SZT sind die T-Zellen. Sie sind der zentrale Auslöser für GvHD, bei Fehlen verstärken sie umgekehrt die Graft Rejection (Kanakry et al. 2016). Bei der TZD (T-Zell-Depletion) werden diese Zellen aus dem Graft separiert (Or-Geva und Reisner 2016). Dadurch werden geringere Inzidenzen und Schweregrade an GvHD erreicht (Booth et al. 2013). Während zunächst Sojabohnen Agglutinin, gefolgt von Rosetting mit Schaf-Erythrozyten für diese Separierung verwendet wurden (Reisner 1981), gibt es heute viele verschiedene physikalische oder immunologische Methoden zur TZD. Unterschieden werden sie in in-vitro-Techniken, wobei das Graft vor der Verabreichung an den Spender manipuliert wird, und in-vivo, wo die Depletion durch spezifische Antikörper nach der Transplantation im Empfänger erfolgt. Hierbei greift der Effekt auch auf T-Zellen des Empfängers, wodurch das Engraftment gefördert wird (Or-Geva und

Reisner 2016). Ferner werden sogenannte Megadose Transplantate verwendet, das heißt Transplantate mit höheren Dosen an CD34+ Zellen, da diese das Problem der Graft rejection vermindern sollen (Rachamim et al. 1998; Or-Geva und Reisner 2016). Die höhere Dosis an CD34+ Zellen vermindert die immunologische Reaktion der Empfänger T-Zellen gegen das Graft, weswegen sie als Veto-Zellen bezeichnet werden. Das Engraftment wird auf diese Weise gefördert (Rachamim et al. 1998). Trotz vieler Versuche, diese Methode zu modifizieren (Kanakry et al. 2016), stellen GF, höhere Rezidivraten und verspätete Immunrekonstruktion weiterhin Probleme dar, die zu erhöhter TRM führen (Booth et al. 2013).

Nicht T-Zell- depletierte HLA-haploidente SZT mit Posttransplantationscyclophosphamid (PtCy) wurde erst später entwickelt (Sugita 2019), obwohl Cyclophosphamid selbst schon lange – nun schon seit mehr als 60 Jahren – in der Onkologie verwendet wird (Emadi et al. 2009). Als Immunsuppressivum kann es GvHD verhindern und dabei die Immunrekonstruktion nicht behindern (Mielcarek et al. 2016), da es nicht stammzelltoxisch ist (Jones et al. 1995).

## **1.4 Cyclophosphamid**

### **1.4.1 Pharmakologie**

Auf der Suche nach Krebsmedikamenten mit geringer Toxizität und maximaler Wirkung wurde Cyclophosphamid bereits 1958 das erste Mal synthetisiert. Es wurde mit bestimmten chemischen Gruppen versehen, wodurch es in eine inaktive Transportform gebracht wurde, sodass es im Körper dann wiederaktiviert werden konnte (Arnold et al. 1958). Gestützt waren die Überlegungen zu Cyclophosphamid auf das chemische Prinzip der Substitution eines Oxozaphon-Rings durch N-Lost, das 1954 entwickelt wurde. Durch die vermehrte Expression von Phosphamidase durch Krebszellen könne die P-N-Bindung gespalten und Stickstofflost freigesetzt werden (Friedman und Seligman 1954). Diese Hypothese stellte sich aber im Laufe der Zeit als falsch heraus (Emadi et al. 2009).

Cyclophosphamid kann sowohl oral als auch i.v. verabreicht werden, wobei die Absorptionsrate nach oraler Gabe höher ist (Ahlmann und Hempel 2016). Da es sich bei Cyclophosphamid um ein Prodrug handelt, muss es zunächst metabolisch transformiert und aktiviert werden. Dabei wird zunächst in der Leber der Oxazaphorinring durch Cytochrom P-450 hydroxiliert, sodass 4-Hydroxycyclophosphamid entsteht. Dieses steht im chemischen Gleichgewicht mit seinem Tautomer Aldophosphamid. Je nach Zelltyp kann Aldophosphamid spontan durch  $\beta$ -Elimination in Phosphoramid-Lost und Acrolein zerfallen (Sladek 1988) oder durch die

Aldehyd Dehydrogenase (ALDH) zu inaktivem Carboxyphosphamid oxidiert werden (Dockham et al. 1992). Letztere Reaktion ist im Bezug zur SZT besonders relevant, da hämatopoetische Stammzellen hohe ALDH-Level haben und diese Inaktivierung in ihnen dadurch begünstigt wird (Jones et al. 1995; Emadi et al. 2009).

Die alkylierende Wirkung des Cyclophosphamids geht vom Phosphoramid-Lost aus. Nachdem das ungeladene Stickstoffmolekül ein Chlorid-Ion abgegeben hat, entsteht ein Aziridinium-Ion. Dieses reagiert leicht mit Nucleophilen wie dem Guanin in der N-7 Position in der DNA. Das Guanin wird alkyliert. Durch Abgabe eines weiteren Chlorid-Ions entsteht noch ein Aziridium-Ion, das mit einem weiteren Guanin reagiert. Dadurch kommt es zu Strangbrüchen in der DNA, womit sich die zytotoxische Wirkung begründen lässt. Diese soll auch Zell-Zyklus-abhängig sein und in der G1 sowie S Phase am stärksten sein (Emadi et al. 2009).

#### **1.4.2 Anwendung als Zytostatikum**

Als alkylierende Substanz hat Cyclophosphamid ein breites Indikationsspektrum. Gewöhnlich wird es in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln verabreicht (Emadi et al. 2009). Krankheitsbilder, bei denen Therapie durch Cyclophosphamid erfolgen kann, sind unter anderem ALL, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, CLL, Mammakarzinome, Ovarialkarzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome und Osteosarkome (Baxter Oncology 2015). Darüber hinaus findet es Anwendung in der Therapie von Autoimmunkrankheiten wie der Lupus-Nephritis, Multiple Sklerose und der Wegener Granulomatose (Ahlmann und Hempel 2016).

Cyclophosphamid wird ferner auch zur Konditionierung vor allogener SZT verwendet. Allein angewendet ist Cyclophosphamid nicht myeloablativ, aber immunsuppressiv (Brodsky 2010). Hochdosiert kann es bei schwerer aplastischer Anämie als Monotherapie oder in Kombination mit ATG eingesetzt werden, bei AML, ALL und CML in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan, was eine Myeloablation bewirkt. In niedrigeren Dosen in Kombination mit Fluradabin ist es ein bedeutendes NMA-Konditionierungsregime (Emadi et al. 2009; Baxter Oncology 2015).

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören Leuko- und Thrombozytopenie, Anämie, und Blasen- und Kardiotoxizität (Ahlmann und Hempel 2016). Acrolein, das Nebenprodukt bei der Entstehung von Phosphoramid-Lost, kann hämorrhagische Cystitis auslösen (Emadi et al.



2009) und wird durch MESNA (Natrium 2-Sulfanyletanesulfonat), das vor Cyclophosphamid-Gabe verabreicht wird, neutralisiert (Ahlmann und Hempel 2016).

### **1.4.3 Immunsuppressive Wirkung**

Dass Cyclophosphamid auch eine immunsuppressive Wirkung besitzt, wurde bereits 1963 von Berenbaum postuliert. Er untersuchte dabei das Überleben von Hauttransplantaten bei Mäusen, welches bei einer einmaligen Gabe von Cyclophosphamid ein bis drei Tage nach der Transplantation entscheidend verbessert wurde (Berenbaum und Brown 1963).

PtCy induziert Immuntoleranz. Auf welche Weise es dies allerdings tut, ist bis heute nicht vollständig geklärt (Williams et al. 2020). Neue Erkenntnisse aus Tierversuchen von Wachsmuth et al. stehen dem bisherigen Verständnis der Wirkweise von PtCy in einigen Punkten entgegen (Radojic und Luznik 2019; Wachsmuth et al. 2019).

Strauss et al. beschrieben 2002 bereits, dass Cyclophosphamid neben MTX als einziges Immunsuppressivum in der Lage ist, durch erhöhte Fas-Expression die Apoptose von alloreaktiven Zellen einzuleiten. Im Gegensatz dazu wird bei anderen Immunsuppressiva die Proliferation naiver T-Zellen inhibiert. Da MTX toxisch ist, kann es nicht so hochdosiert angewendet werden, dass die gezielte Wirkung sichtbar wird. Im Gegensatz dazu kann Cyclophosphamid hochdosiert verwendet werden (Strauss et al. 2002).

Es wurde über Jahre entwickelt und manifestiert, dass PtCy über drei Schritte Immuntoleranz induziert: Zunächst werden periphere alloreaktive T-Zellen des Spenders und auch des Empfängers in der frühen Phase nach der Transplantation eliminiert (Cieri et al. 2013; Mussetti et al. 2017). Dies wird als Induktionsphase bezeichnet (Luznik et al. 2012). Allerdings zeigen verschiedene T-Zellen unterschiedliche Sensitivität gegenüber dem PtCy: Naive T-Zellen werden größtenteils eliminiert, während T-Effektor und Gedächtnis T-Zellen eine relative Resistenz zeigen, wodurch periphere T-Zell-Pools wiederhergestellt werden und langzeitige Immunkompetenz gesichert werden kann (Luznik und Fuchs 2010; Chang und Huang 2014). Während der Transition bildet sich ein Gleichgewicht zwischen alloreaktiven und regulatorischen Kräften aus und zentrale Toleranz wird wirksam. Klinisch auftretende Komplikationen in dieser Phase, wie verspätete Graft Rejection oder GvHD, werden durch anderen immunsuppressive Medikamente kontrolliert, die nach dem PtCy gegeben werden (Luznik et al. 2012). Darauf folgt die zentrale, klonale Deletion von Vorgängern von alloreaktiven T-Zellen im Thymus. Solche Zellen könnten sonst die Balance zwischen Tregs

und Tregs stören und das klinische Outcome beeinflussen (Luznik und Fuchs 2010). Tregs werden von der anfänglichen T-Zell-Depletion verschont, da sie aufgrund erhöhter ALDH1-Level gegenüber PtCy resistent sind (Emadi et al. 2009). Den Tregs kommt eine besondere Rolle in der GvHD-Prophylaxe zu, indem sie immunsuppressive Fähigkeiten und DNA-Methylierung bewirken können. Darüber hinaus sollen diese Tregs nicht nur persistieren, sondern auch in lymphatische Organe expandieren (Ganguly et al. 2014).

Wachsmuth et al. bestätigten 2019 im Tierversuch die wichtige Rolle der Tregs in der Entwicklung langzeitiger Immuntoleranz, widersprachen aber dem Konzept der klonalen T-Zell-Depletion durch das PtCy und der Rolle des Thymus. Dazu wurden Mäuse mit verschiedenen Dosen an PtCy an Tag +3 und +4 behandelt. 25mg/kg PtCy zeigte sich als ideale Dosis, wobei die Mäuse signifikant weniger GvHD entwickelten, obwohl die alloreaktiven T-Zellen nicht depletiert wurden. Höhere (>100mg/kg) und niedrigere Dosen (<5mg/kg) konnten keine fatale GvHD verhindern. Ferner spielte der Thymus keine Rolle für die Funktion des PtCy, wie an thymektomierten Mäusen gezeigt wurde. Anstatt eliminiert zu werden, wurde die Funktion der alloreaktiven T-Zellen gestört, das heißt, sie konnten keine klinische GvHD erzeugen, nicht proliferieren, keine inflammatorische Zytokine ausschütten und auf Alloantigenstimulierung nicht antworten. Dies ist zum Teil reversibel, wie man bei Depletion von Foxp3<sup>+</sup> Tregs erkennen konnte, was zu schwerer GvHD führte. Damit wurde die wichtige Rolle der Tregs unterstrichen, die sich schnell und präferiert erholen. Sie haben eine wichtige Rolle in den suppressiven Mechanismen, die bereits einen Tag nach PtCy wirkten und GvHD verhinderten. Inwieweit diese Konzepte auch auf humane SZT zutreffen, muss noch weiter geklärt werden (Wachsmuth et al. 2019).

Trotz neuer Erkenntnisse bleiben viele Fragen zur Wirkung des PtCy offen, wie seine Wirkung auf verschiedene T-Zell-Subpopulationen sowie die Dauer des Treg Benefits durch das PtCy (Radojicic und Luznik 2019).

PtCy wurde zur GvHD-Prophylaxe zuerst im haploidenten Setting verwendet (O'Donnell et al. 2002; Luznik et al. 2008). Heute ist PtCy nicht nur die meistverwendete GvHD-Prophylaxe bei haploidenter SZT, sondern wurde auch auf andere SZT-Plattformen und Spendertypen erweitert und wird heute auch bei MRD oder MUD Transplantationen benutzt (Kanakry et al. 2016, Williams et al. 2020). Dies liegt an berichteten niedrigeren GvHD-Raten (El Fakih et al. 2020) und auch seinen Vorteilen, günstig und einfach anzuwenden zu sein (Luznik und Fuchs 2010).

Standardmäßig wird PtCy am 3. und 4. Tag nach der SZT in der Dosis 50mg/kg/Tag verabreicht und in Kombination mit Tacrolimus und MMF verwendet (Luznik et al. 2008; McCurdy et al. 2015; Solomon et al. 2015; Sugita 2019). Letztere können erst nach Ende der PtCy-Gabe, also ab Tag 5, verabreicht werden, da CNI nachweislich die durch PtCy induzierte Toleranz verhindern (Nomoto et al. 1992; Luznik und Fuchs 2010). Luznik et al. zeigten höhere Wirksamkeit von zwei anstatt einer Dosis PtCy (Luznik et al. 2008). Bacigalupo et al. erreichten mit ähnlichen Studien vergleichbare Ergebnisse, obwohl sie PtCy an Tag 3 und 5 verabreichten und vor PtCy-Gabe mit MMF und CyA-Gabe begannen (Bagicalupo et al. 2015). Beim Vergleich von CyA und Tacrolimus in Kombination mit MMF und PtCy waren keine bedeutenden Unterschiede sichtbar (Castagna et al. 2016). Die alleinige Verwendung von PtCy zeigte nach MA Konditionierung im HLA-Matched Setting ebenfalls Effizienz in der GvHD-Prophylaxe (Luznik et al. 2010; Kanakry et al. 2014). Darüber hinaus gibt es einzelne Studien zur Verwendung von PtCy mit Tacrolimus alleine (Esquirol et al. 2017), in Kombination mit Tacrolimus und MTX sowie in Kombination mit MMF und Sirolimus (Cieri et al. 2015), die alle akzeptable GvHD-Raten zeigten. Prem Sudha et al. analysierten das Outcome bei Verwendung von PtCy in Kombination mit ATG zwar niedrige GvHD Raten und akzeptable TRM-Raten, aber eine hohe Zahl von Virusreaktivierungen (Prem Sudha et al. 2018).

Darüber hinaus wurde der mögliche synergistische Effekt von TZD und PtCy im NMA haploidenten Setting untersucht. Im Tierversuch zeigten Aversa et al. Erfolg mit dieser Theorie und erreichten darin Engraftment und dauerhaften Chimärismus ohne GvHD. Als Vorteile der Kombination von TZD wurden Antipathogen Immunität in der frühen Posttransplantationsperiode und die Ausnutzung des vollen GvL-Effektes aufgezeigt, da keine Immunsuppression nach dem PtCy benötigt wird und die Funktion des Thymus durch GvHD nicht beeinträchtigt wird. Dieses Prinzip zeigte bei zwei von drei Patienten Erfolg, während einer Graft Failure erfuhr (Deotare et al. 2015; Aversa et al. 2017; Sidlik-Muskatel und Reisner 2019).

## **1.5 Fragestellung**

Am Universitätsklinikum Regensburg wurden in den letzten sechs Jahren zunehmend haploidente Transplantationen durchgeführt, wobei der Anteil derzeit bei ca. 8-10% liegt. Ebenso wurde bei einigen HLA-identen Transplantationen die immunsuppressive Prophylaxe mit Cyclophosphamid (in Kombination mit Tacrolimus und MMF) eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit werden diese Patienten durch retrospektive Analyse bezüglich der

kurzfristigen Toxizitäten und des mittel- und langfristigen Outcomes ausgewertet und mit einer bezüglich der Risikofaktoren gematchten Kontrolle klassischer Transplantationspatienten verglichen. Dabei werden das Engraftment, die 30-Tage-Mortalität, die Inzidenzen an akuter und chronischer GvHD, die TRM sowie das Eintreten eines Rezidivs betrachtet. Des Weiteren soll analysiert werden, ob der Spender bei der haploidenten Transplantation einen Einfluss auf das Outcome hat und welche Rolle die Stammzellquelle spielt.

Die dabei gefundenen Ergebnisse sollen abschließend mit der Literatur verglichen und gewichtet werden, sodass ein Ausblick auf mögliche neue Forschungsansätze diskutiert werden kann.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Festlegung der Gruppen und Auswahl des Patientenkollektivs**

Grundlegend für die vorliegende Arbeit sind die Daten der Patienten, die in der Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg eine allogene SZT erhalten haben und die in der Allo-KMT Datenbank eingetragen sind. Von diesen 1227 Patienten wurden insgesamt 216 Patienten ausgewertet.

Im ersten Schritt wurden drei Gruppen für die nachfolgenden Auswertungen definiert. Bei Gruppe 1 handelt sich um Patienten, die eine haploidente SZT mit PtCy erhalten haben. Patienten der Gruppe 2 wurden HLA-ident oder mismatched transplantiert, allerdings haben sie anstatt der klassischen immunsuppressiven Prophylaxe aufgrund von diversen Risikofaktoren PtCy erhalten. Gruppe 3 ist die Kontrollgruppe. Patienten, die dieser angehören, wurden HLA-ident oder mismatched transplantiert und haben als Prophylaxe einen Calcineurininhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus), ATG und MMF bzw. MTX erhalten.

Für Gruppe 1 und 2 wurden alle Patienten ausgewählt, die die entsprechende SZT bzw. immunsuppressive Prophylaxe erhalten haben und die bei denen es sich bei der entsprechenden Transplantation um die erste allogene SZT handelt. Patienten, die bereits eine autologe SZT erhalten haben, wurden berücksichtigt. Als Stichtag für die Auswertung dieser Patienten wurde der 31.12.2019 gewählt.

Um die Risikofaktoren den anderen beiden Gruppen anzupassen, wurden für die Kontrollgruppe (Gruppe 3) nur Patienten ausgewählt, deren Karnofsky-Index bei der Transplantation größer als 50% und kleiner als 100% war (zu Karnofsky Index siehe 2.2.4). Auch hier wurden nur Patienten ausgewählt, die davor noch keine allogene SZT erhalten haben. Zuvor erhaltene autologe SZT sind dagegen kein Ausschlusskriterium. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen die Stammzellen aus peripherem Blut oder Knochenmark stammten, nicht dagegen Nabelschnurblut. Die Patienten der Gruppe 3 wurden im Zeitraum vom 1.1.2010 bis zum 30.6.2019 transplantiert.

Zu Gruppe 1 gehören 36 Patienten und zu Gruppe 2 33 Patienten. Die Kontrollgruppe (Gruppe 3) umfasst 147 Patienten. Somit wurden insgesamt 216 Patienten ausgewertet.

## **2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs**

Zur statistischen Methodik und dem Signifikanzniveau für die Auswertung der Patientencharakteristika siehe: 2.5 Statistische Methoden.

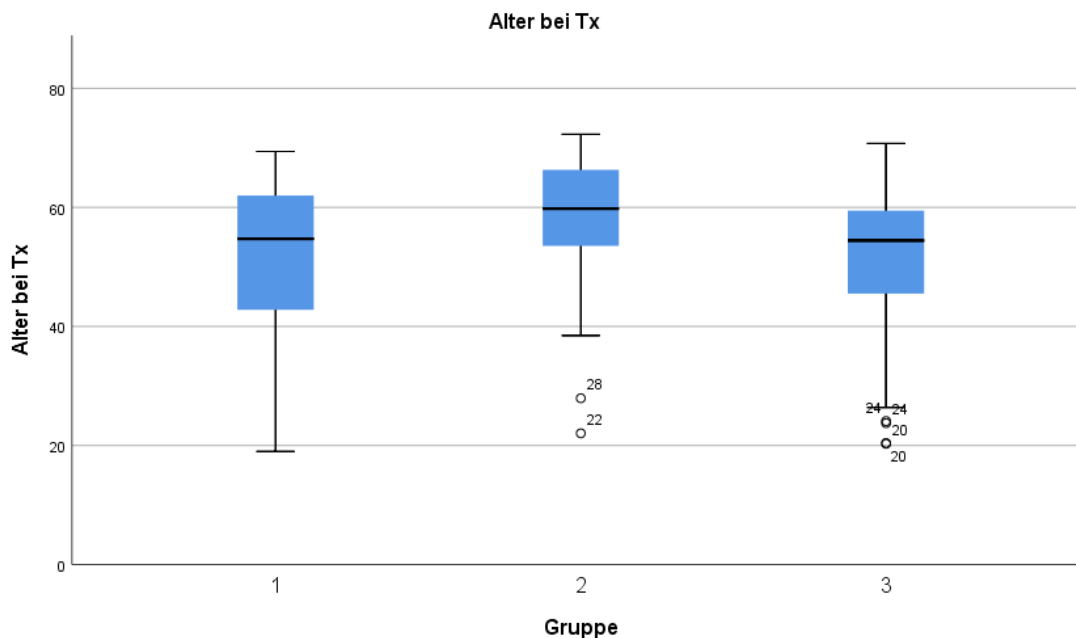
### **2.2.1 Geschlecht**

Von 216 insgesamt ausgewerteten Patienten sind 62,5% (135 Patienten) männlich und 37,5% (81 Patienten) weiblich. Zwischen den Gruppen zeigt sich bezüglich der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied: In Gruppe 1 sind 41,7% weiblich (15 Patienten) und 58,3% (21 Patienten) männlich, in Gruppe 2 39,4% (13 Patienten) weiblich und 60,6% männlich (20 Patienten) und in Gruppe 3 sind 36,1% (53 Patienten) weiblich und 62,5% (135 Patienten) männlich.

### **2.2.2 Alter bei Stammzelltransplantation**

Insgesamt betrug das Durchschnittsalter bei der Transplantation in den drei Gruppen 52,4 Jahre. Der Median beträgt 55,1 Jahre. Dabei war der älteste Patient bei der Transplantation 72,3 Jahre alt und der jüngste 19,0 Jahre alt. Das Medianalter in Gruppe 1 betrug 54,7 Jahre, der älteste Patient war 69,4 Jahre alt und der Jüngste 19,0 Jahre alt. Patienten der Gruppe 2 waren sowohl im Vergleich zu Gruppe 1 ( $p < 0,046$ ) als auch im Vergleich zu Gruppe 3 ( $p < 0,002$ ) signifikant älter. Sie waren im Median 59,8 Jahre alt. Hier war der älteste Patient 72,3 Jahre alt und der Jüngste 22,0. In Gruppe 3 betrug der Altersmedian bei der Transplantation 54,5 Jahre, der älteste Patient war 70,7 Jahre alt und der Jüngste 20,3. Zwischen Gruppe 1 und 3 zeigte sich bezüglich des Alters kein signifikanter Unterschied.

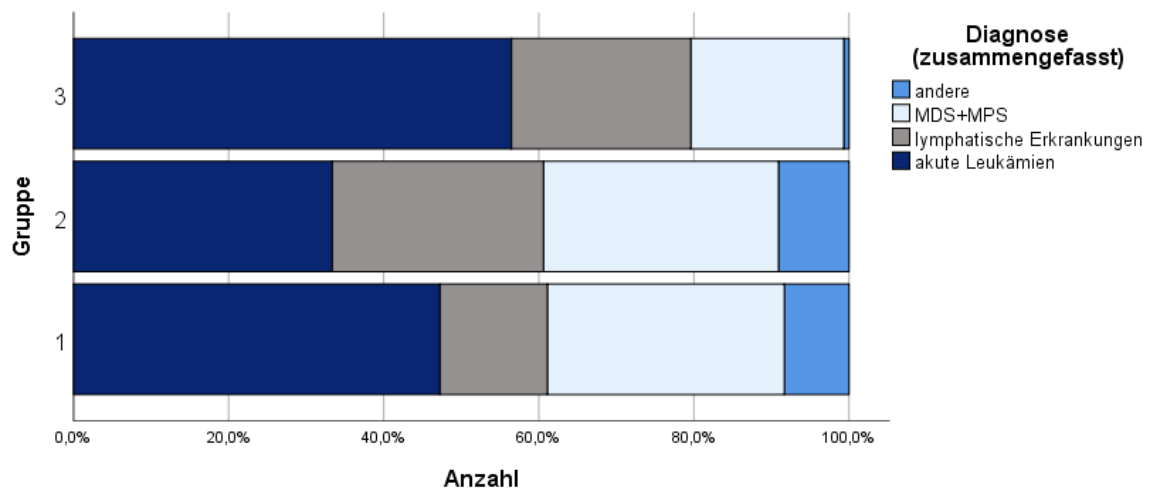
Abbildung 1: Patientenalter zum Zeitpunkt der Transplantation



### 2.2.3 Grunderkrankung

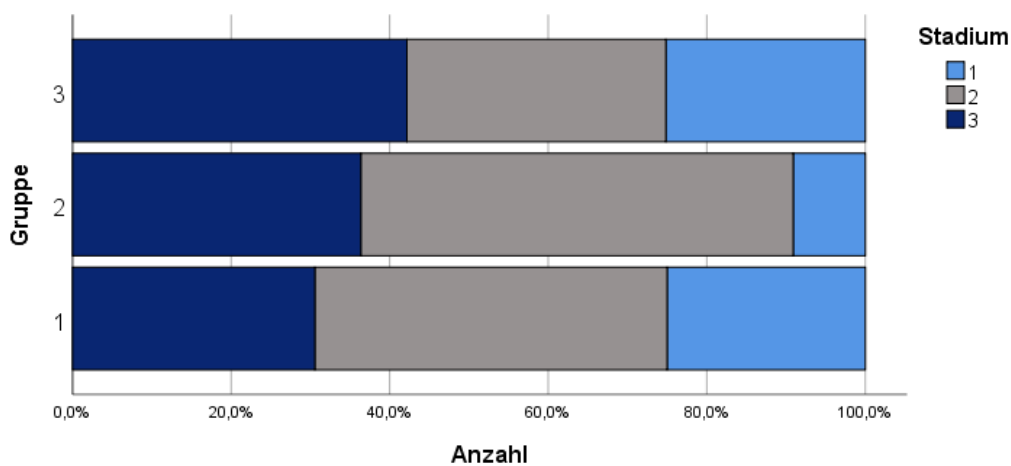
Die häufigste Grunderkrankung in allen drei Gruppen war die Akute myeloische Leukämie (AML) (45,4%, 98 Patienten). Eine akute lymphatische Leukämie (ALL) lag bei 6% (13 Patienten) vor, eine chronische lymphatische Leukämie (CLL) bei 3,7% (8 Patienten). 10,6% (23 Patienten) wurden primär mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) diagnostiziert; 6,5% (14 Patienten) mit einem Multiplen Myelom (MM) und 1,4% (3 Patienten) mit einem Hodgkin-Lymphom bzw. Morbus Hodgkin (HL). Es litten 8,3% (18 Patienten) unter einer Myeloproliferativen Neoplasie (MPN) und 9,7% (21 Patienten) unter einem Myelodysplastischen Dysplasie (MDS). Eine MDS-MPN overlap Syndrom (MDS-MPN) lag bei 5,1% (11 Patienten) vor. 2,3% (5 Patienten) wurden mit einer Aplastischen Anämie diagnostiziert. 0,9% (2 Patienten) haben Grunderkrankungen, die keiner der oben genannten zugeordnet werden können: ein Patient hatte einen CTLA4-Defekt und einer eine pulmonale lymphoidomatoide Granulomatose. Bezüglich der Grunderkrankungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p < 0,012$ ). Einzelheiten dazu können der Tabelle 4 entnommen werden. Die Grunderkrankungen wurden ferner in vier Untergruppen zusammengefasst: akute Leukämien (AML und ALL), lymphatische Erkrankungen (NHL, HL, MM, CLL), MDS und MPS sowie andere (AA und andere). Diese Unterteilung wurde für Analysen im Zusammenhang mit dem Stadium der Grunderkrankung verwendet.

Abbildung 2: Grunderkrankungen



Insgesamt befanden sich 22,7% (49 Patienten) im frühen Stadium (Stadium 1) ihrer Grunderkrankung. 38,0% (82 Patienten) wurden im intermediären Stadium (Stadium 2) und 39,4% (85 Patienten) im fortgeschrittenen Stadium transplantiert. In Gruppe 1 waren 25% (9 Patienten) im Stadium 1, 44,4% (16 Patienten) im Stadium 2 und 30,6% (11 Patienten) im Stadium 3. In Gruppe 2 befanden sich nur 9,1% (3 Patienten) zum Zeitpunkt der Transplantation im Stadium 1, 54,5% waren im Stadium 2 und 36,4% (12 Patienten) im Stadium 3. In Gruppe 3 befanden sich 25,2% (37 Patienten) im Stadium 1, 32,7% (48 Patienten) im Stadium 2 und 42,2% (62 Patienten) befanden sich im Stadium 3. Die Unterschiede zwischen den Gruppen nähern sich dem Signifikanzniveau an ( $p < 0,087$ ).

Abbildung 3: Stadium der Grunderkrankung





## 2.2.4 Karnofsky-Index bei Stammzelltransplantation

Der Karnofsky-Performance-Status bzw. Karnofsky-Index wurde bereits 1948 zur Beurteilung des physischen Zustands von Krebspatienten entwickelt (Karnofsky et al. 1948) und wird heute auch für andere Krankheiten verwendet, die das Allgemeinbefinden einschränken (Friendlander und Ettinger 2009). Anhand des Karnofsky-Indexes wird beurteilt, inwiefern ein Patient seine alltäglichen Aktivitäten ausführen kann und in welchem Maß er dabei auf Hilfe angewiesen ist (Karnofsky et al. 1948).

Tabelle 2: Karnofsky-Index (Karnofsky et al. 1948)

Prozent	Bedeutung
100%	Normal, keine Beschwerden, keine Zeichen von Krankheit
90%	Kann normale Aktivitäten ausführen, geringe Krankheitszeichen bzw. Symptome
80%	Normale Aktivitäten sind mit Anstrengungen möglich, einige Zeichen oder Symptome der Krankheit
70%	Pat. kann für sich selbst sorgen, kann aber keine normalen Aktivitäten ausführen
60%	Gelegentlich Hilfe notwendig, meiste Aktivitäten können aber selbst durchgeführt werden
50%	Pat. benötigt oft Hilfe und medizinische Unterstützung
40%	Behinderung liegt vor, besondere Betreuung und Hilfe notwendig
30%	Schwerbehindert, stationäre Behandlung ist indiziert, obwohl Tod nicht imminent ist
20%	Sehr krank, stationäre Behandlung und supportive Maßnahmen erforderlich
10%	Sterbend, tödliche Erkrankung schreitet schnell voran
0	tot

In dem Patientenkollektiv reicht der Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Transplantation von 60% bis 100%. Insgesamt hatten 39,1% (79 Patienten) einen KI <90%, d.h. sie hatten ersichtliche Symptome bzw. Einschränkungen. 60,9% (123 Patienten) hatten einen KI von  $\geq 90\%$ . Zwischen den Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,013$ ): Während in Gruppe 3 der größere Teil (67,4%, 91 Patienten) einen KI von 90 oder 100% hatte, waren es in Gruppe 1 nur 41,7% (15 Patienten) und in Gruppe 2 54,8% (17 Patienten).

## 2.2.5 Komorbiditäten

Zur Klassifizierung der Anzahl und Schwere der Komorbiditäten wurde der HTC-CI nach Sorrow verwendet, welcher speziell für SZT entwickelt wurde. Die gewichteten Scores für die einzelnen Komorbiditäten, die in Tabelle 3 aufgeführt sind, werden dafür addiert. Die Komorbiditäten können somit in gering (0 Komorbiditäten), mittel (1-2 Komorbiditäten) und hoch ( $\geq 3$  Komorbiditäten) eingeteilt werden (Sorrow et al. 2005; Sorrow et al. 2007).

Table 3: HTC-CI nach Sorrow (Sorrow et al. 2007)

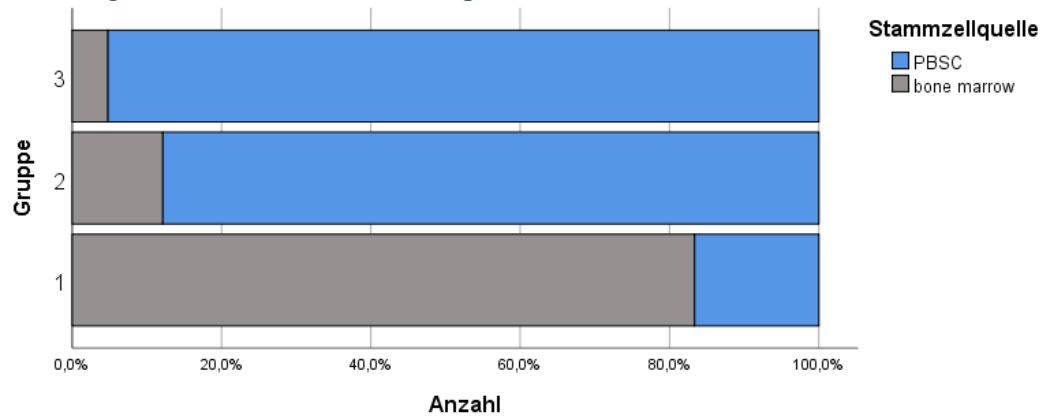
Komorbiditäten	Punkte
Arrhythmien, Herzerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes, zerebrovaskuläre Erkrankungen, psychische Erkrankungen, leichtere Lebererkrankungen, Übergewicht, Infektionen	1
Rheumatische Erkrankungen, Magengeschwüre, stärkere Nierenerkrankungen, leichtere Lungenerkrankungen	2
Solider Tumor, Herzklappenfehler, schwere Lungenerkrankung, schwere Lebererkrankung	3

Bezüglich der Komorbiditäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In Gruppe 2 hatten mehr Patienten (60,6%, 20 Patienten) einen CI von  $\geq 3$  als in Gruppe 1 (51,5%, 17 Patienten) und in Gruppe 3 (51,7%, 104 Patienten). Genauer kann der Tabelle 4 entnommen werden.

## 2.2.6 Stammzellquelle

Da Nabelschnurblut als Stammzellquelle für die vorliegende Arbeit ausgeschlossen wurde, entstammten die für die Transplantation verwendeten Stammzellen entweder Knochenmark oder dem peripherem Blut (PBSZ). Insgesamt wurden bei 19% (41 Patienten) Stammzellen aus dem KM verwendet und bei 81% (175 Patienten) PBSZ. Zwischen den Gruppen zeigten sich hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ). Während in den Gruppen 2 und 3 häufiger PBSZ verwendet wurden, liegt bei Gruppe 1 als Stammzellquelle bei 83,3% (30 Patienten) KM und bei 16,7% (6 Patienten) PBSZ vor.

Abbildung 4: verwendete Stammzellquelle



### 2.2.7 Spender

Als Spender liegen HLA-idente unverwandte Fremdspender, HLA-idente Familienspender und HLA-haploidente Spender (Geschwister, Eltern und Kinder bzw. Neffen) vor. In Gruppe 1 (haploidente Transplantationen) waren 30,6% (11 Spender) HLA-haploidente Geschwister, 11,1% (4 Spender) Eltern und 58,3% (21 Spender) Kinder (bzw. in einem Fall der Neffe). Zwischen Gruppe 2 und 3 liegen keine signifikanten Unterschiede vor.

Die Spender waren im Median 35 Jahre alt. Zwischen den Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Ferner wurde für Auswertungen bezüglich des Einflusses des Alters des Spenders in Gruppe 1 das Spenderalter in  $\leq 30$  Jahre und  $>30$  Jahre zusammengefasst.

Tabelle 4: Überblick über die Eigenschaften des Patientenkollektivs

Eigenschaften	Anzahl in Prozent				p
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	gesamt	
<b><u>Geschlecht:</u></b>					0,799
<b>Weiblich</b>	41,7% (15)	39,4%	36,1% (53)	37,5% (81)	
<b>männlich</b>	58,3% (21)	(13) 60,6% (20)	63,9% (94)	62,5% (135)	
<b><u>Alter:</u></b>					Gr 1/2:
<b>Mittelwert</b>	50,2 J	57,5 J	51,8 J	52,4 J	0,046
<b>Median</b>	54,7 J	59,8 J	54,5 J	55,1 J	Gr 1/3:
<b>Ältester</b>	69,4 J	72,3 J	70,7 J	72,3 J	0,898
<b>Jüngster</b>	19,0 J	22,0 J	20,3 J	19,0 J	Gr 2/3: 0,002

<b><u>Diagnose:</u></b>					0,012
<b>AML</b>	38,9% (14)	33,3%	49,7% (73)	45,4% (98)	
<b>ALL</b>	8,3% (3)	(11)	6,8% (10)	6% (13)	
<b>CLL</b>	0	0	5,4% (8)	3,7% (8)	
<b>MM</b>	5,6% (2)	0	5,4% (8)	6,5% (14)	
<b>MPN</b>	5,6% (2)	12,1% (4)	8,2% (12)	8,3% (18)	
<b>MDS</b>	16,7% (6)	12,1% (4)	8,8% (3)	9,7% (21)	
<b>MDS/MPN</b>	8,3% (3)	6,1% (2)	2,7% (4)	5,1% (11)	
<b>NHL</b>	2,8% (1)	12,1% (4)	11,6% (17)	10,6% (23)	
<b>HL</b>	5,6% (2)	15,2% (5)	0,7% (1)	1,4% (3)	
<b>AA</b>	5,6% (2)	0	0,7% (1)	2,3% (5)	
<b>andere</b>	2,8% (1)	6,1% (2) 3% (1)	0	0,9% (2)	
<b><u>Diagnose (zusammengefasst)</u></b>					0,013
<b>Akute Leukämien</b>	47,2% (17)	33,3%	56,5% (83)	51,4%	
<b>Lymph.</b>	13,9% (5)	(11)	23,1% (34)	(111)	
<b>Erkrankung</b>	30,6% (11)	27,3% (9)	19,7% (29)	22,2% (48)	
<b>MDS und MPS</b>	8,3% (3)	23,1%	0,7% (1)	23,1% (50)	
<b>andere</b>		(34) 9,1% (3)		3,2% (7)	
<b><u>Stadium:</u></b>					0,087
<b>1</b>	25% (9)	9,1% (3)	25,2% (37)	22,7% (49)	
<b>2</b>	44,4% (16)	54,5%	32,7% (48)	38,0% (82)	
<b>3</b>	30,6% (11)	(18) 36,4% (12)	42,2% (62)	39,4% (85)	
<b><u>Diagnose x Stadium</u></b>					0,349
<b><u>Akute Leukämien</u></b>	47,1% (8)	18,2% (2)	30,1% (25)	31,5% (35)	
<b>1</b>	29,4% (5)	54,5% (6)	32,5% (27)	34,2% (38)	
<b>2</b>	23,5% (4)	27,3% (3)	37,3% (31)	34,2% (38)	
<b>3</b>					0,368
<b><u>Lymph.</u></b>	0	0	2,9% (1)	2,1% (1)	
<b><u>Erkrankung</u></b>	60% (3)	55,6% (5)	26,5% (9)	35,4% (17)	
<b>1</b>	40% (2)	44,4% (4)	70,6% (24)	62,5% (30)	
<b>2</b>					0,059
<b>3</b>	0	0	34,5% (10)	20% (10)	
<b><u>MDS und MPS</u></b>	63,6% (7)	60% (6)	41,4% (12)	50% (25)	
<b>1</b>	36,4% (4)	40% (4)	24,1% (7)	30% (15)	
<b>2</b>					0,817
<b>3</b>	33,3% (1)	33,3% (1)	100% (1)	42,9% (3)	
<b><u>Andere</u></b>	33,3% (1)	33,3% (1)		28,6% (2)	
<b>1</b>	33,3% (1)	33,3% (1)		28,6% (2)	
<b>2</b>					
<b>3</b>					
<b><u>Karnofsky bei Tx:</u></b>					0,138
<b>60%</b>	2,8% (1)	0% (0)	1,5% (2)	1,5% (3)	
<b>70%</b>	19,4% (7)	12,9% (4)	11,9% (16)	13,4% (27)	

<b>80% ≥90%</b>	36,1% (13) 41,7% (15)	32,3% (10) 54,8% (17)	19,3% (26) 67,4% (91)	24,3% (49) 60,9% (123)	
<b><u>Karnofsky bei Tx:</u> &lt;90% ≥90%</b>	58,3% (21) 41,7% (15)	45,2% (14) 54,8% (17)	32,6% (44) 67,4% (91)	39,1% (79) 60,9% (123)	0,014
<b><u>Komorbiditäten:</u> 0 1 2 ≥3</b>	9,1% (3) 18,2% (6) 21,2% (7) 51,5% (17)	12,1% (4) 12,1% (4) 15,2% (5) 60,6% (20)	13,3% (18) 12,6% (27) 24,4% (33) 49,6% (67)	12,4% (25) 13,4% (27) 22,4% (45) 51,7% (104)	0,843
<b><u>Stammzellquelle:</u> Knochenmark PBSZ</b>	83,3% (30) 16,7% (6)	12,1% (4) 87,9% (29)	4,8% (7) 95,2% (140)	19% (41) 81% (175)	<0,001
<b><u>Spender:</u> Urd Geschwister (ident) Geschwister (haplo) Eltern (haplo) Kinder (haplo)</b>	30,6% (11) 11,1% (4) 58,3% (21)	87,9% (29) 12,1% (4)	83,7% (123) 16,3% (24)	70,4% (152) 13,0% (28) 5,1% (11) 1,9% (4) 9,7% (21)	<0,001 Gr2/3: 0,547
<b><u>Spender Alter:</u> Mittelwert Median Ältester Jüngster</b>	36,97 37 16 69	36,06 34 20 57	36,13 33 18 67	36,26 35 16 69	Gr 1/2: 0,881 Gr 1/3: 0,791 Gr 2/3: 0,975
<b><u>Spender Alter:</u> ≤30 J &gt;30J</b>	30,6% (11) 69,4% (25)	36,4% (12) 63,6% (21)	36,7% (54) 63,3% (93)	35,6% (77) 64,4% (139)	0,783

### 2.3 Auswertungskriterien

Die 216 Patienten wurden anhand von ausgewählten Parametern ausgewertet. Im Zentrum dieser Auswertungen standen das Engraftment bzw. das Scheitern dessen im Rahmen des Graft failures, die 30-Tage Mortalität sowie die Inzidenz und Schwere akuter GvHD als Frühkomplikationen. Im Rahmen von Spätkomplikationen wurden die Inzidenz an chronischer GvHD und die Rezidivrate betrachtet.

### **2.3.1 Median Follow Up**

Der Median Follow Up sollte für die 3 Gruppen ausgewertet werden, um Unterschiede bezüglich des Nachbeobachtungszeitraums aufzuzeigen. Dieser erstreckt sich vom Tag der SZT bis zum LFU, der im Fall des Nicht-Überlebens dem Todestag entspricht, wird in Monaten angegeben und entspricht der Überlebenszeit.

### **2.3.2 Engraftment**

Das Engraftment, d.h. das „Anwachsen“ des Transplantats, ist erreicht, wenn die Anzahl der peripheren Neutrophilen Granulozyten mehr als  $500 \times 10^6 /l$  beträgt und ein Spenderchimärismus vorliegt (Wolff 2002). Für die Auswertungen wurde der Tag, an dem der Leukozyten-Take stattfand, dokumentiert, um zu erkennen, ob das Engraftment in einer der Gruppen oder abhängig von der Stammzellquelle verzögert oder beschleunigt stattfand. Ferner sollten die Inzidenzen an primärem Graft Failure gezeigt werden. Sekundäres Graft Failure sollte für die Auswertungen nicht weiter betrachtet werden.

### **2.3.3 30-Tage-Mortalität**

Im Rahmen der Akuttoxizität sollte die 30-Tage-Mortalität untersucht werden. Für die Auswertungen wurde lediglich aufgezeigt, wie viele Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der SZT gestorben sind.

### **2.3.4 GvHD**

Zur Simplifizierung der Auswertung wurde nur zwischen akuter und chronischer GvHD unterschieden. Delayed akute GvHD wurde zur aGvHD dazugezählt, da die Pathophysiologie aGvHD entspricht, und das overlap Syndrom der cGvHD.

Das Staging der einzelnen Organe war bereits durch die behandelnden Ärzte erfolgt. Die Kriterien, denen dieses Staging folgte, können der Tabelle 5 entnommen werden. Die Einteilung und Kategorisierung der Organstadien und Gesamtschweregrade erfolgte nach den MAGIC-Kriterien aus dem Jahr 2015 (Harris et al. 2016), die auch von der EBMT-NIH-CIBMTR Task Force empfohlen wurden (Schoemans et al. 2018).

*Tabelle 5: MAGIC-Kriterien der Organstadien der aGvHD (Diarrhö-Werte für Erwachsene) (Harris et al. 2016)*

<b>Schweregrad</b>	<b>Haut</b>	<b>Leber (Bilirubin mg/dl)</b>	<b>Oberer GI</b>	<b>Unterer GI Diarrhö</b>
<b>0</b>	Kein Erythem oder Exanthem	<2	Keine oder kurzzeitige Übelkeit, Erbrechen oder Anorexie	<500 ml/d oder <3 Stühle/d
<b>1</b>	Makulopapulöses Exanthem <25% d. Körperoberfläche	2-3	Persistierende Übelkeit, Erbrechen oder Anorexie	500-1000ml/d oder 3-4 Stühle/d
<b>2</b>	Makulopapulöses Exanthem 25-50% der Körperoberfläche	3,1-6		1000-1500ml/d oder 5-7 Stühle/d
<b>3</b>	Makulopapulöses Exanthem >50% der Körperoberfläche	6,1-15		>1500ml/d oder >7 Stühle/d
<b>4</b>	Generalisiertes Exanthem, bullöse Formationen, Desquamationen > 5% der Körperoberfläche	>15		Akuter Bauch mit oder ohne paralytischen Ileus, blutige Diarrhö

*Tabelle 6: MAGIC-Kriterien der Gesamtschweregrade der aGVHD (Harris et al. 2015)*

<b>Grad</b>	<b>Organbefall (Stadium)</b>
<b>0</b>	Kein Stadium 1-4 keines Organs
<b>I</b>	Stadium 1-2 der Haut, keine Beteiligung der Leber, des oberen GI oder unteren GI
<b>II</b>	Stadium 3 der Haut und / oder Stadium 1 der Leber und / oder Stadium 1 des oberen oder unteren GI
<b>III</b>	Stadium 2-3 der Leber und/ oder Stadium 2-3 des oberen GI, mit Stadium 0-3 der Haut und / oder Stadium 1-2 des oberen GI
<b>IV</b>	Stadium 4 der Haut, Leber oder unteren GI, mit Stadium 0-1 des oberen GI

Für die akute GvHD wurden die Inzidenz an behandlungsbedürftiger aGvHD (>1) und der Zeitpunkt des ersten Auftretens ausgewertet. Der Gesamtschweregrad wurde zusammengefasst in: 0-1 (milde aGvHD), 2 (moderate aGvHD) und 3-4 (schwere aGvHD).

Ferner sollte speziell die Darm-GvHD betrachtet werden. Der maximale Schweregrad wurde ausgewertet und zusammengefasst in: 0 (keine Darm GvHD), 1 (milde Darm GvHD) und 2-4 (schwere Darm GvHD).

Für die chronische GvHD wurden nur die Inzidenzen ausgewertet und auf Schweregrad und Beginn nicht genauer eingegangen.

### **2.3.5 Rezidiv**

Bei dem Rezidiv, also dem Wiederauftreten der Grunderkrankung nach zunächst erfolgreicher SZT, handelt es sich um eine zentrale Ursache des Scheiterns der Therapie und damit auch um eine wichtige Todesursache (Horowitz et al. 2018). Es kann grundsätzlich zwischen einem hämatologischen und einem molekularen Rezidiv unterschieden werden. Bei dem hämatologischen Rezidiv handelt es sich um das Wiederauftreten erhöhter Zahlen erkrankter Zellen im Blut. Da es sich bei dem molekularen Rezidiv um das Wiederauftreten einer zytogenetischen oder molekularen Abnormität handelt, ist dieses sensitiver als das hämatologische (Cheson et al. 2003; Hokland und Ommen 2011). Deshalb zählen für die Auswertung hämatologische Rezidive. Es sollte erfasst und ausgewertet werden, wie viele Patienten in den jeweiligen Gruppen ein Rezidiv hatten. Auf den Zeitpunkt dieses Rezidivs wurde nicht genauer eingegangen. Sobald ein Rezidiv eingetreten ist, handelte es sich beim Tod des Patienten daher nicht mehr um TRM bzw. NRM (s.u.).

### **2.3.6 TRM und Gesamtüberleben**

Unter TRM (Treatment related mortality) bzw. NRM (Non-relapse mortality) versteht man die Mortalität in Abwesenheit von Progression der Krankheit oder eines Rezidivs (Horowitz et al. 2018). Diese Mortalität ist den typischen Früh- und Spät komplikationen nach allogener SZT zuzuschreiben, also vor allem Infektionen, Toxizitäten und GvHD (Styczyński et al. 2020). Für die Arbeit wurde die Inzidenz an TRM sowie das aktuelle Überleben unabhängig von der möglichen Todesursache ausgewertet. Zusätzlich wurde untersucht, welcher Gesamtschweregrad der aGvHD bei den Patienten, die in Folge der Transplantation verstarben, vorlag. Darüber hinaus wurden bei diesen Patienten die Todesursachen ausgewertet, um festzustellen, welche Ursachen neben GvHD zu TRM führten.



### **2.3.7 Dokumentation**

Der Großteil der benötigten Daten konnte einer Stammdatei des Instituts (AlloKMT-Datenbank, Stand 09.06.20) entnommen werden, welche freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Unvollständige Datensätze in dieser Datei wurden durch stationäre Auswertung der Patientenakten ergänzt. Aus der Datei wurden folgende Parameter für die Untersuchung als wichtig erachtet und daher in die Arbeit aufgenommen:

- Geschlecht der Patienten
- Alter der Patienten
- Diagnose
- Krankheitsstadium
- Karnofsky bei der Transplantation
- Komorbiditätsindex
- Spendertyp
- HLA-Übereinstimmung
- GvHD Prophylaxe
- Stammzellquelle
- Alter des Spenders
- ANC 500
- aGvHD Gesamtschweregrad
- aGvHD Darm maximaler Schweregrad
- Tag Beginn aGvHD
- Therapierte cGvHD
- Rezidiv
- Aktuelles Überleben
- TRM
- Überlebenszeit in Monaten
- Todesursache

### **2.4 Statistische Methodik**

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS Version X der Firma IBM benutzt. Die zuvor erstellte Excel-Tabelle wurde in dieses Programm importiert.

Im ersten Schritt wurde das Patientenkollektiv in den drei Gruppen mithilfe von Kreuztabellen und Mittelwerten beschrieben. Um Unterschiede zwischen den Gruppen hervorzuheben, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson für ordinale und nominale Variablen und der Man-Whitney-Test für metrische Variablen verwendet. Bei Letzterem können immer nur zwei Gruppen miteinander verglichen werden.

Die Posttransplantationsvariablen wurden auf gleiche Weise für die drei Gruppen und für das gesamte Patientenkollektiv dargestellt. Es wurden die oben genannten statistischen Tests verwendet, um den Einfluss des HLA-Matchings und der immunsuppressiven Prophylaxe mit PtCy zu untersuchen. Als Nächstes folgte eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse. Die Signifikanz der Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse sollte mit dem log-rank-Test überprüft werden.

Des Weiteren wurde der Einfluss des Spenders (die Beziehung des Spenders sowie sein Alter) bei haploidenten Transplantationen und der Einfluss der Stammzellquelle auf das Outcome untersucht. Hierfür wurden dieselben statistischen Methoden wie in den vorherigen Schritten verwendet.

Das Signifikanzniveau, das für alle statistischen Auswertungen verwendet wurde, war  $\alpha < 0,05$ .

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich der drei Gruppen

Im folgenden Abschnitt sollen die Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich des Outcomes anhand der zuvor beschriebenen Auswertungskriterien beschrieben werden.

##### 3.1.1 Median Follow Up

Der Median Follow Up war in Gruppe 3 mit 28,1 Monaten am längsten. In Gruppe 1 betrug dieser 14,6 Monate, in Gruppe 2 waren es nur 12,5 Monate. Die Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 3 sowie 2 und 3 sind hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

*Tabelle 7: Median Follow Up*

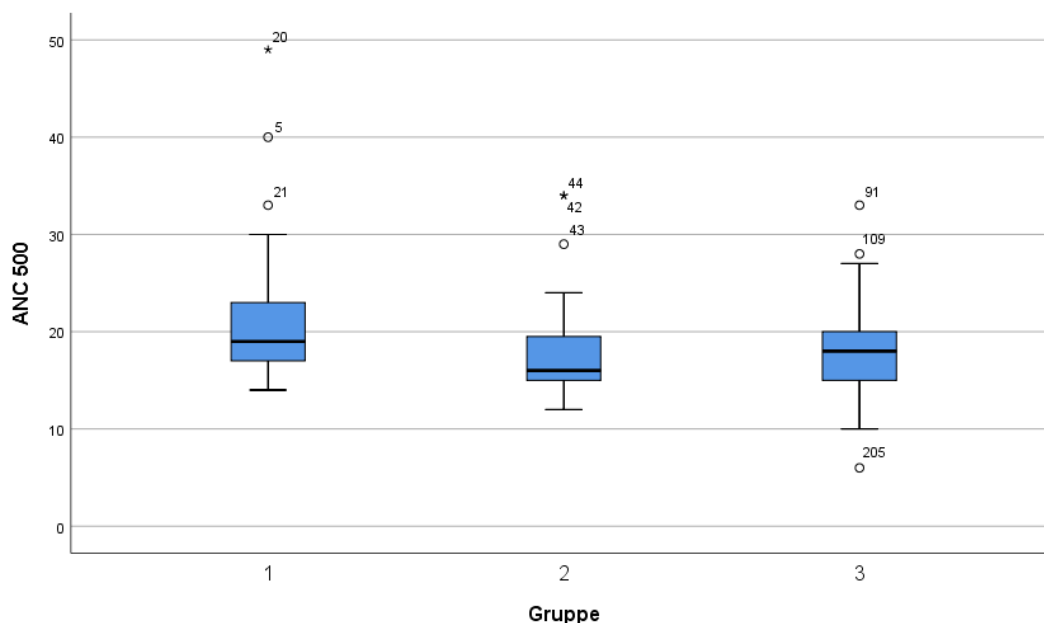
	<i>Gruppe 1</i>	<i>Gruppe 2</i>	<i>Gruppe 3</i>	<i>Gesamt</i>	<i>P</i>
<u>Follow Up in</u>					Gr 1/2:
<u>Monaten:</u>					0,648
Mittelwert	19,8	15,0	41,0	33,5	Gr 1/3:
Median	14,6	12,5	28,1	21,2	0,001
					Gr 2/3:
					<0,001

##### 3.1.2 Engraftment

Das Engraftment, also der Leukozyten-Take, erfolgte bei den haploid transplantierten Patienten mit PtCy (Gruppe 1) im Median nach 19 Tagen. Patienten der Gruppe 2 engrafteten im Median schon nach 16 Tagen und Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe 3) nach 18 Tagen. Am frühesten (nach 6 Tagen) erfolgte das Engraftment bei einem Patienten aus Gruppe 3 und am spätesten bei einem Patienten der Gruppe 1 (nach 49 Tagen). Weitere Einzelheiten sind in der Tabelle 8 beschrieben.

Bezüglich des Zeitpunkts des Engraftments zeigten sich im Man-Whitney-Test sowohl zwischen Gruppe 1 und 2 ( $p < 0,002$ ) als auch zwischen Gruppe 1 und 3 ( $p < 0,008$ ) hochsignifikante Unterschiede.

Abbildung 5: Zeitpunkt des Engraftments (ANC 500)



Des Weiteren wurden die Inzidenzen an primärem Graft Failure untersucht. Mit  $p < 0,006$  zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied: Weder in Gruppe 2 noch Gruppe 3 kam es zu einem PGF, während dieses in Gruppe 1 bei 5,6% (2 Patienten) beobachtet werden konnte.

Tabelle 8: Engraftment und PGF

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	P
<u>ANC500:</u>					Gr 1/2:
Mittelwert	21,52	18,06	17,90	18,52	0,002
Median	19	16	18	18	Gr 1/3:
Minimum	14	12	6	6	0,008
Maximum	49	34	33	49	Gr 2/3: 0,47
<u>Graft failure:</u>					0,006
Ja	5,6% (2)	0	0	0,9% (2)	
Nein	94,4% (34)	100% (33)	100% (147)	99,1% (214)	

### 3.1.3 30-Tage-Mortalität

Die Untersuchung der Inzidenz der 30-Tage-Mortalität ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. In Gruppe 1 verstarb keiner der Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach der SZT, in Gruppe 2 waren es 2% (1 Patient) und in Gruppe 3 1,4% (2 Patienten).

Tabelle 9: 30-Tage-Mortalität

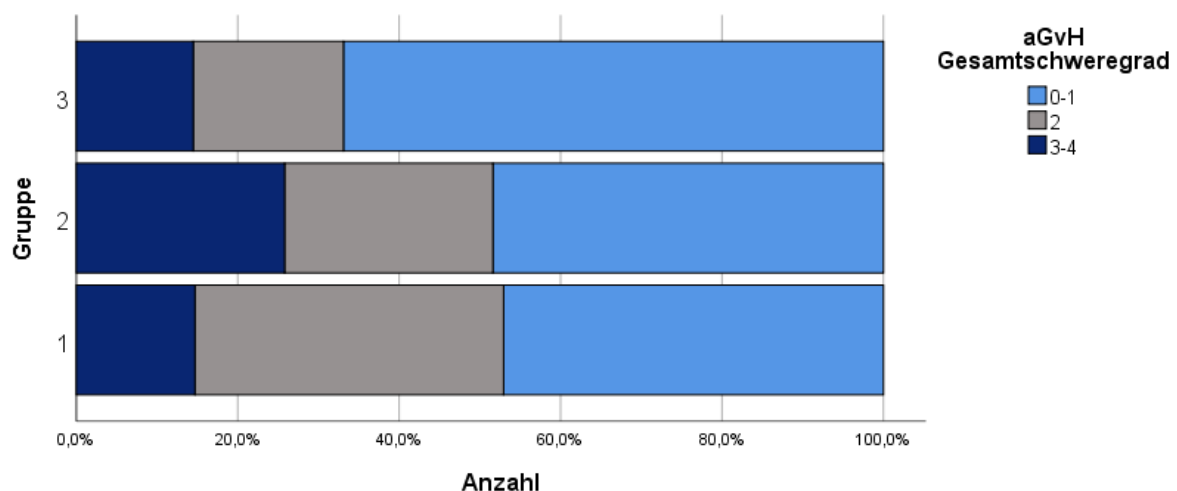
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	P
<u>30d Mortalität:</u>					0,561
Ja		3% (1)	1,4% (2)	1,4% (3)	
nein	100% (36)	97% (32)	98,6% (145)	98,6% (213)	

### 3.1.4 GvHD

Im beobachteten Kollektiv trat bei insgesamt 39% (82 Patienten) eine behandlungsbedürftige aGvHD (Gesamtschweregrad >1) auf. Mit einer Signifikanz von  $p < 0,031$  zeigte sich der Unterschied zwischen den Gruppen: In Gruppe 1 (52,9%, 18 Patienten) und Gruppe 2 (51,6%, 16 Patienten) waren die Inzidenzen an behandlungsbedürftiger aGvHD höher als in Gruppe 3 (39%, 82 Patienten).

Ähnlich zeigte es sich auch bei der Betrachtung der Gesamtschweregrade: Die Untersuchung ergab ein signifikantes Ergebnis mit  $p < 0,048$ . Dabei fällt auf, dass in Gruppe 2 mehr Patienten (25,8%, 8 Patienten) eine schwere aGvHD entwickelten als in Gruppe 1 (14,7%, 5 Patienten) oder in Gruppe 3 (14,5%, 21 Patienten). Genaueres kann der unten stehenden Tabelle 10 entnommen werden.

Abbildung 6: akute GvHD



Bezüglich der Darm aGvHD kann man ebenfalls, in diesem Fall hochsignifikante ( $p < 0,007$ ) Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Auch hier zeigten sich in Gruppe 2 höhere

Raten an schwerer Darm aGvHD (25,8%, Patienten) als in Gruppe 1 (14,7%, 5 Patienten) und Gruppe 3 (13,8%, 20 Patienten).

Betrachtet man den Tag, an dem die aGvHD begann, erkennt man einen ähnlichen Median (im gesamten Kollektiv 21) sowie eine große Varianz. Ein Patient in Gruppe 2 erlebte eine hyperakute aGvHD ab Tag 2, während in Gruppe 3 ein Fall von delayed acute GvHD mit Beginn an Tag 300 vorlag. In Gruppe 1 begann die aGvHD spätestens an Tag 62, in Gruppe 2 spätestens an Tag 51. Genaueres kann der unten stehenden Tabelle 10 entnommen werden. Im Man-Whitney-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Untersuchung der Inzidenz an chronischer GvHD ergibt, dass diese in Gruppe 2 am höchsten war (64%, 16 Patienten), gefolgt von Gruppe 3 (45,7%, 84 Patienten) und Gruppe 1 (38,5%, 10 Patienten). Es zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz.

*Tabelle 10: akute und chronische GvHD*

	<i>Gruppe 1</i>	<i>Gruppe 2</i>	<i>Gruppe 3</i>	<i>Gesamt</i>	<i>P</i>
<u>aGvHD&gt;1:</u>					0,031
Ja	52,9% (18)	51,6% (16)	33,1% (48)	39% (82)	
Nein	47,1% (16)	48,4% (17)	66,9% (97)	61% (128)	
<u>aGvHD</u>					0,048
<u>Gesamtschweregrad:</u>					
0-1	47,1% (16)	48,4% (17)	66,9% (97)	39% (82)	
2	38,2% (13)	25,8% (8)	18,6% (27)	22,9% (48)	
3-4	14,7% (5)	25,8% (8)	14,5% (21)	16,2% (34)	
<u>aGvHD Darm max.:</u>					0,007
0	44,1% (15)	58,1% (18)	71% (103)	64,8%	
1	41,4% (14)	19,4% (6)	15,2% (22)	(136)	
2-4	14,7% (5)	22,6% (7)	13,8% (20)	20% (42)	
				15,2% (32)	
<u>Tag Beginn aGvHD:</u>					Gr 1/2: 0,47
Mittelwert	27,83	23,32	37,91	33,69	
Median	22	21	21,5	21	Gr 1/3: 0,494
Minimum	3	2	6	2	
Maximum	62	51	300	300	Gr 2/3: 0,873
<u>cGvHD:</u>					0,154
ja	38,5% (10)	64% (16)	45,7% (58)	47,2% (84)	
nein	61,5% (16)	36% (9)	54,3% (69)	52,8% (94)	

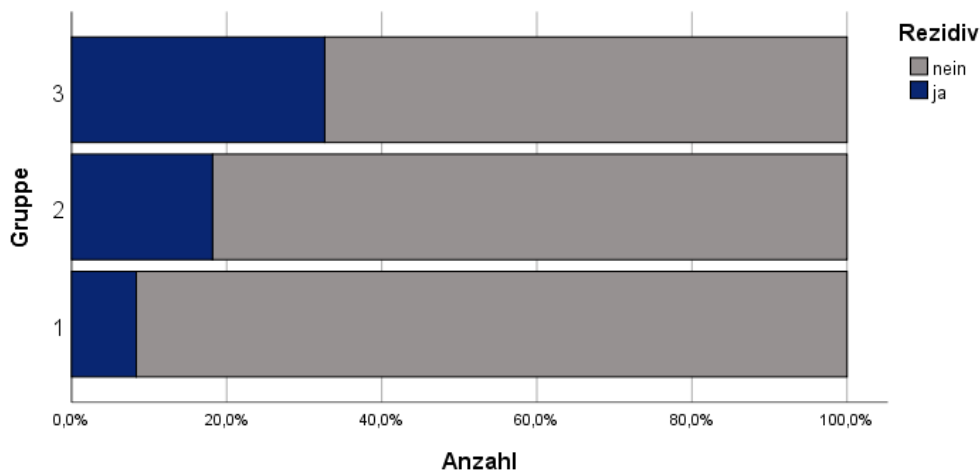
### 3.1.5 Rezidive

Die Untersuchung auf die Inzidenz von Rezidiven der Grunderkrankung ergab auch Unterschiede zwischen den Gruppen, die sich im statistischen Test als hochsignifikant ( $p < 0,006$ ) zeigten. Insgesamt hatten 26,4% (57 Patienten) ein Rezidiv. Die meisten davon gehörten Gruppe 3 an: In dieser hatten 32,7% (48 Patienten) ein Rezidiv. In Gruppe 2 waren es 18,2% (6 Patienten) und in Gruppe 1 nur 8,3% (3 Patienten).

Tabelle 11: Rezidive

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	P
<u>Rezidiv:</u>					0,006
Ja	8,3% (3)	18,2% (6)	32,7% (48)	26,4% (57)	
nein	91,7% (33)	81,8% (27)	67,3% (99)	73,6% (159)	

Abbildung 7: Rezidive



### 3.1.6 Gesamtüberleben

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigten sich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, in denen zum Zeitpunkt des LFU noch jeweils 66,7% (24 und 22 Patienten) am Leben waren, keine Unterschiede. Dagegen waren es in Gruppe 3 nur noch 55,8% (82 Patienten). Die Mortalität beträgt damit in Gruppe 1 und 2 33,3% und in Gruppe 3 44,2% und die Gesamtmortalität im beobachteten Kollektiv 40,7%. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich mit  $p < 0,316$  keine statistische Relevanz.

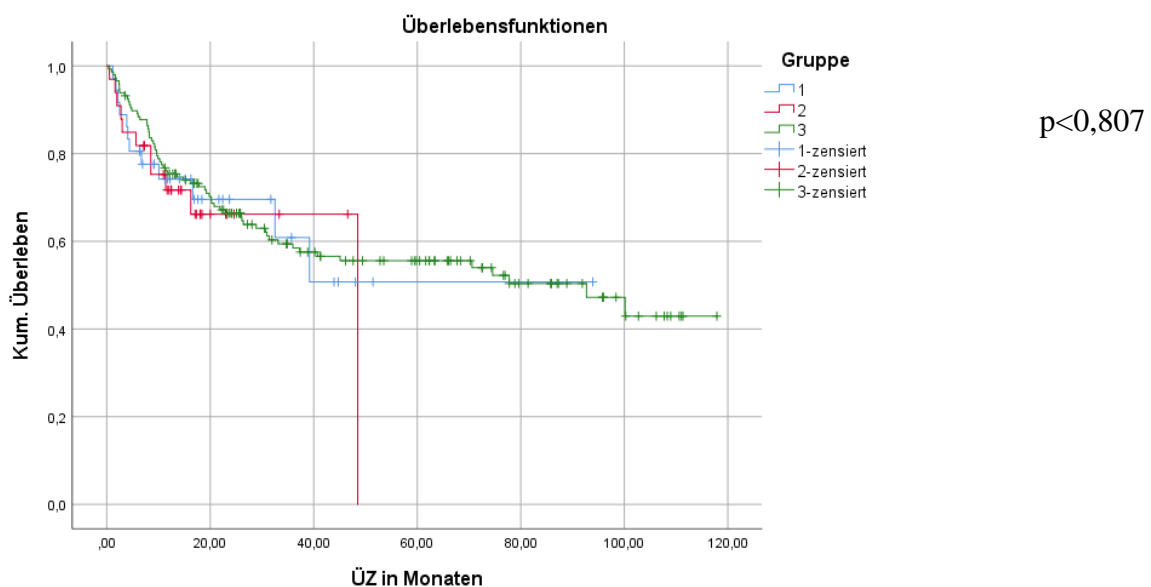
Zur genaueren Untersuchung und Veranschaulichung der Überlebensrate wurde die Kaplan-Meier-Methode herangezogen. Dabei zeigte sich in Gruppe 1 ein 1-Jahr-Überleben von 74,2%. Im Vergleich dazu betrug das 1-Jahr Überleben in Gruppe 2 71,7% und in Gruppe 3 75,4%. Das 5-Jahres-Überleben konnte nur für Gruppe 1 (50,7%) und Gruppe 3 (55,6%) berechnet werden, da die Beobachtungszeit für Gruppe 2 nach 48,5 Monaten mit einem zensierten Ereignis (Tod des Patienten) endet. Genaueres kann der Kaplan-Meier-Kurve in der nachfolgenden Abbildung 8 entnommen werden. Anhand des log-rank-Tests ließen sich bezüglich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede aufzeigen ( $p < 0,807$ ).

Der Median der Gesamtüberlebenszeit konnte nur für Gruppe 2 (48,5 Monate) und Gruppe 3 (92,7 Monate) berechnet werden, da diese Berechnung mit der Kaplan-Meier-Methode nur möglich ist, wenn die Kurve unter 50% fällt. Dies ist in Gruppe 1 nicht der Fall.

*Tabelle 12: Gesamtüberleben*

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p
<u>Gesamtüberleben</u>					0,316
Ja	66,7% (24)	66,7% (22)	55,8% (82)	59,3% (128)	
Nein	33,3% (12)	33,3% (11)	44,2% (65)	40,7% (88)	
<u>1-Jahr-ÜL</u>	74,2%	71,7%	75,4%		
<u>2-Jahr-ÜL</u>	69,6%	66,2%	66,4%		
<u>5-Jahre</u>	50,7%	n.e.	55,6%		
<u>Gesamtüberleben</u>	n.e.	48,5	92,7	77,8	
<u>Median</u>					

*Abbildung 8: Überlebensfunktion*





### 3.1.7 TRM

Im letzten Schritt wurden Unterschiede bezüglich der TRM untersucht. Diese ist in Gruppe 1 mit 30,6% (11 Patienten) am höchsten, gefolgt von Gruppe 2 (24,2%, 8 Patienten). In Gruppe 3 war die TRM mit 21,1% (31 Patienten) vergleichbar niedrig. Im Chi-Quadrat-Test betrug der p-Wert 0,476, was keine statistische Signifikanz zeigte.

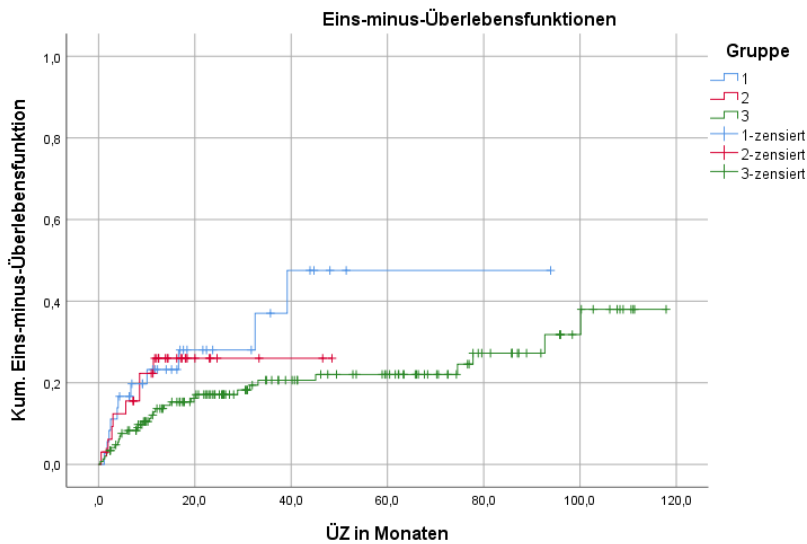
Aufgrund der Varianz der Beobachtungszeiträume wurde auch hier zur genaueren Untersuchung die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse angewendet, wobei die TRM als Status definierende Variable gewählt wurde. Es wurde die Eins-minus-Überlebensfunktion aufgezeichnet (siehe Abbildung 9) sowie die TRM im ersten Jahr nach der SZT berechnet: Es verstarben in Gruppe 1 innerhalb von 12 Monaten 23,2% der Patienten an therapieassoziierten Komplikationen, in Gruppe 2 waren es 26% und in Gruppe 3 mit 13,7% deutlich weniger. Nach 2 Jahren waren es in Gruppe 1 28%, in Gruppe 2 26% und in Gruppe 3 17,1%, nach 5 Jahren 47,5%, 26% und 22%

Der log-rank-Test ergab mit  $p < 0,081$  eine Annäherung an das Signifikanzniveau. Um die Unterschiede zwischen den Gruppen genauer aufzuzeigen, wurde derselbe Test erneut angewendet, wobei nur je zwei Gruppen miteinander verglichen wurden: So zeigte sich mit  $p < 0,037$  ein signifikanter Unterschied zwischen der zeitabhängigen TRM der Gruppen 1 und Gruppe 3. Zusätzlich wurde die 1-Jahr-TRM aufgezeichnet, um Unterschiede im ersten Jahr nach der Transplantation besser erkennen zu können und Unterschiede bezüglich des Nachbeobachtungszeitraums zu vermeiden. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

*Tabelle 13: TRM*

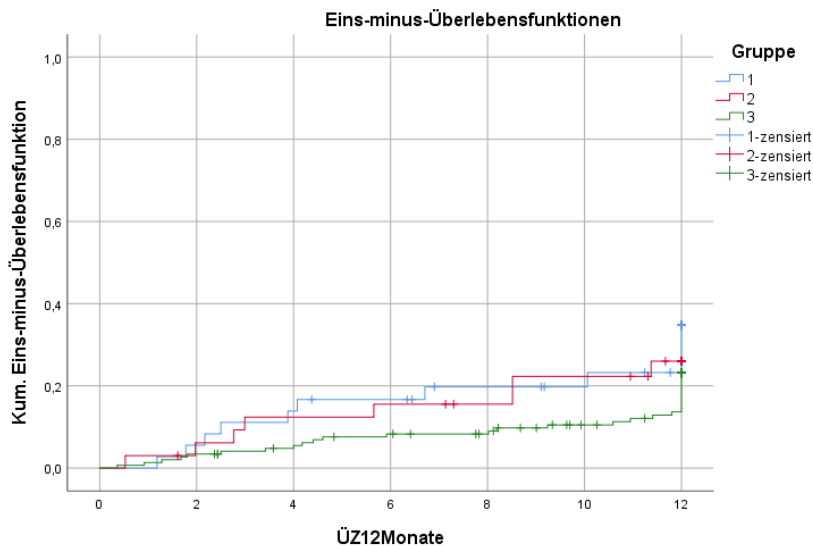
	<i>Gruppe 1</i>	<i>Gruppe 2</i>	<i>Gruppe 3</i>	<i>Gesamt</i>	<i>p</i>
<u>TRM:</u>					0,476
Ja	30,6% (11)	24,2%(8)	21,1% (31)	23,1% (50)	
Nein	69,4% (25)	75,8% (25)	78,9% (116)	76,9% (166)	
<u>1-Jahr-TRM</u>	23,2%	26%	13,7%		
<u>2-Jahre-TRM</u>	28%	26%	17,1%		
<u>5-Jahre-TRM</u>	47,5%	26%	22%		

Abbildung 9: Eins-Minus-Überlebensfunktion für TRM



alle Gruppen:  
 $p < 0,081$   
 Gruppe 1 / 3:  
 $p < 0,037$   
 Gruppe 2 / 3:  
 $p < 0,172$   
 Gruppe 1 / 2:  
 $p < 0,750$

Abbildung 10: 1-Jahr-TRM



alle Gruppen:  
 $p < 0,288$   
 Gruppe 1 / 3:  
 $p < 0,115$   
 Gruppe 2 / 3:  
 $p < 0,486$   
 Gruppe 1 / 2:  
 $p < 0,582$

Bei Betrachtung des Gesamtschweregrads der aGvHD bei Patienten, die in Folge der Transplantation verstarben, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei untersuchten Gruppen. In Gruppe 1 lagen 2 Fälle von Patienten mit schwerer aGvHD mit gleichzeitiger TRM (22,2% der Patienten in Gruppe 1 mit TRM) vor, in Gruppe 2 waren es mit 5 (71,45%) deutlich mehr und in Gruppe 3 waren es 44,8%.

*Tabelle 14: TRM und aGvHD Gesamtschweregrad*

	<i>Gruppe 1</i>	<i>Gruppe 2</i>	<i>Gruppe 3</i>	<i>Gesamt</i>	<i>p</i>
<u>TRM x</u> <u>aGvHD</u>	33,3% (3)	14,3% (1)	34,5% (10)	31,1% (14)	0,304
0-1	44,4% (4)	14,3% (1)	20,7% (6)	24,4% (11)	
2	22,2% (2)	71,4% (5)	44,8% (13)	44,4% (20)	
3-4					

Um genauer zu erkennen, was für die TRM in den einzelnen Gruppen ursächlich war, wurden die Todesursachen bei den in Folge der Transplantation verstorbenen Patienten untersucht. Dies zeigte, dass GvHD alleine in Gruppe 3 seltener zur TRM führte (12,9%) als in den anderen beiden Gruppen, Infektionen bei Patienten, die zuvor mit behandlungsbedürftiger aGvHD diagnostiziert wurden (aGvHD 2-4), in dieser Gruppe jedoch häufiger auftraten (41,9%). Auch letale Infektionen ohne vorhergegangene aGvHD trat in Gruppe 3 mit 19,4% häufiger auf als in den beiden anderen Gruppen. In Gruppe 2 dagegen waren Organtoxizitäten mit (25%) und ohne (25%) vorhergegangener aGvHD häufigere Todesursachen. Zusätzlich stellte GF in Gruppe 1 (18,2%) und 2 (12,5%) noch Todesursachen dar. Unter „aGvHD und andere“ wurden dabei Patienten mit behandlungsbedürftiger aGvHD, die letztendlich an einem Sekundärmalignom, PAVK oder Leukenzephalopathie verstarben, zusammengefasst.

*Tabelle 15: TRM Todesursachen*

	<i>Gruppe 1</i>	<i>Gruppe 2</i>	<i>Gruppe 3</i>	<i>Gesamt</i>	<i>p</i>
<u>Todesursachen</u>					0,161
GvHD	27,3% (3)	25% (2)	12,9% (4)	18% (9)	
GvHD +	9,1% (1)	12,5% (1)	41,9% (13)	30% (15)	
Infektion	9,1% (1)	25% (2)	3,2% (2)	8% (4)	
GvHD +	9,1% (1)	0	6,5% (2)	6% (3)	
Organtox.	0	0	6,5% (2)	4% (2)	
GvHD + andere	18,2% (2)	25% (2)	9,7% (3)	14% (7)	
Sekundärmal.	9,1% (1)	0	19,4% (6)	14% (7)	
Organtox.	18,2% (2)	12,5% (1)	0	6% (3)	
Infektion					
GF					

### 3.2 Einfluss des Spenders bei haploidenten Transplantationen

#### 3.2.1 Beziehung des Spenders zum Empfänger

Im folgenden Abschnitt sollte der Einfluss der Beziehung des Spenders zum Empfänger auf das Outcome nach haploidenter SZT (Gruppe 1) untersucht werden. Die drei möglichen Familienbeziehungen, in denen die Empfänger zu den Spendern stehen, sind Eltern, Kinder oder Geschwister. Ein Patient erhielt Stammzellen von seinem Neffen. Dieser wurde wegen des Altersverhältnisses zu den Kindern gezählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test sowie der Man-Whitney-Test ergaben keine statistischen Zusammenhänge.

Tabelle 16: Einfluss des Spenders bei haploidenten Transplantationen

	<i>Spender: Geschwister</i>	<i>Spender: Eltern</i>	<i>Spender: Kinder</i>	<i>Gesamt</i>	<i>p</i>
<u>TRM:</u> Ja Nein	27,3% (3) 72,7% (8)	75% (3) 25% (1)	23,8% (5) 76,2% (16)	30,6% (11) 69,4% (25)	0,121
<u>Gesamtüberleben</u> Ja Nein	72,7% (8) 27,3% (3)	25 % (1) 75% (3)	71,4% (15) 28,6% (6)	66,7% (24) 33,3% (12)	0,172
<u>Rezidiv:</u> Ja nein	100% (11)	25% (1) 75% (3)	9,5% (2) 90,5% (19)	8,3% (3) 91,7% (33)	0,287
<u>ANC500:</u> Mittelwert Median Minimum Maximum	22,10 17,50 15 49	27,00 27,00 14 40	20,71 20,0 17 30	21,52 19 14 49	Geschwister+Eltern/ Kinder 0,257
<u>Graft failure:</u> Ja Nein	9,1% (1) 90,9% (10)	25% (1) 75% (3)	0 100% (21)	5,6% (2) 94,4% (34)	0,112
<u>aGvHD&gt;1:</u> Ja Nein	40% (4) 60% (6)	33,3% (1) 66,7% (2)	61,9% (13) 38,1% (8)	52,9% (18) 47,1% (16)	0,404

<u>aGvHD</u> <u>Gesamtschweregrad:</u>					0,711
0-1	60% (6)	66,7%	38,1%	47,1%	
2	30% (3)	(2)	(8)	(16)	
3-4	10% (1)	33,3%	42,9%	38,2%	
		(1)	(9)	(13)	
			19% (4)	14,7%	
				(5)	
<u>aGvHD Darm max.:</u>					0,576
0	60% (6)	66,7%	33,3%	44,1%	
1	30% (3)	(2)	(7)	(15)	
2-4	10% (1)	33,3%	47,6%	41,4%	
		(1)	(10)	(14)	
			19% (4)	14,7%	
				(5)	
<u>Tag Beginn aGvHD:</u>					Geschwister+Eltern/ Kinder
Mittelwert	39,43	21,00	23,19	27,83	
Median	46	21	20,5	22	0,257
Minimum	14	21	3	3	
Maximum	62	21	48	62	
<u>cGvHD:</u>					0,633
ja	25% (2)	50% (1)	43,8%	38,5%	
nein	75% (6)	50% (1)	(7)	(10)	
			56,3%	61,5%	
			(9)	(16)	

### 3.2.2 Alter des Spenders

Zusätzlich sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Alter des Spenders und dem Outcome betrachtet werden. Als Variable wurde das Spenderalter über oder unter 30 Jahren verwendet, sodass auch für diese Untersuchung Kreuztabellen erstellt werden konnten. Für die in Tabelle 15 dargestellten Untersuchungen konnte keine statistische Signifikanz gezeigt werden, jedoch zeigte sich generell ein besseres Outcome für die jüngeren Spender: Das Gesamtüberleben war höher, die TRM niedriger, es trat kein PGF und weniger behandlungsbedürftige aGvHD auf.

Tabelle 17: Einfluss des Spenderalters bei haploidenten Transplantationen

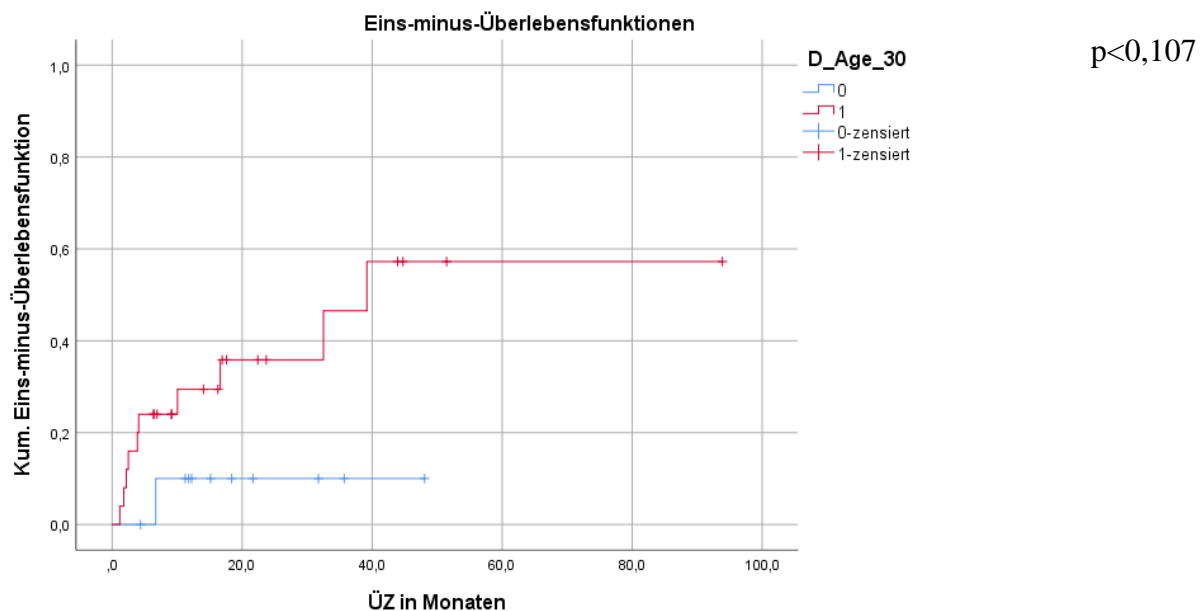
	≤30J	>30J	Gesamt (Gruppe 1)	P
<u>Gesamtüberleben</u>				0,201
Ja	81,8% (9)	60% (15)	66,7% (24)	
Nein	18,2% (2)	40% (10)	33,3% (12)	
<u>Rezidiv:</u>				0,156
Ja	18,2% (2)	4% (1)	8,3% (3)	
nein	81,8% (9)	96% (24)	91,7% (33)	
<u>Graft Failure</u>				0,334
Ja	0	8% (2)	5,6% (2)	
Nein	100% (11)	92% (23)	94,4% (34)	
<u>ANC500:</u>				0,969
Mittelwert	20,73	21,91	21,52	
Median	20	18,5	19	
Minimum	17	14	14	
Maximum	30	49	49	
<u>aGvHD&gt;1:</u>				0,180
Ja	36,4% (4)	60,9% (14)	52,9% (18)	
Nein	63,6% (7)	39,1% (9)	47,1% (16)	
<u>aGvHD Gesamtschweregrad:</u>				0,405
0-1	63,6% (7)	39,1% (9)	47,1% (16)	
2	27,3% (3)	43,5% (10)	38,2% (13)	
3-4	9,1% (1)	17,4% (4)	14,7% (5)	
<u>aGvHD Darm max.:</u>				0,284
0	63,6% (7)	34,8% (8)	44,1% (15)	
1	27,3% (3)	48,8% (11)	41,2% (14)	
2-4	9,1% (1)	17,4% (4)	14,7% (5)	
<u>Tag Beginn aGvHD:</u>				0,722
Mittelwert	28,4	27,68	27,83	
Median	23	21	22	
Minimum	17	3	3	
Maximum	48	62	62	
<u>cGvHD:</u>				0,899
ja	40% (4)	37,5% (6)	38,5% (10)	
nein	60% (6)	62,5% (10)	61,5% (16)	

Genauer betrachtet werden sollte die TRM, da sich der P-Wert (0,064) im Chi-Quadrat-Test für die Untersuchung dieser dem Signifikanzniveau annäherte. Dazu wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Die TRM binnen der ersten 12 Monate betrug bei den Patienten, deren Spender jünger waren als 30 Jahre, 10%, während sie bei Patienten mit älterem Spender mit 29,4% deutlich höher war. Veranschaulicht wird dies in der folgenden Abbildung 11.

Tabelle 18: Einfluss des Spenderalters auf die TRM bei haploidenten Transplantationen

	$\leq 30J$	$>30 J$	Gesamt (Gruppe 1)	
<u>TRM:</u>				0,064
Ja	9,1% (1)	40% (10)	30,6% (11)	
Nein	90,9% (10)	60% (15)	69,4% (25)	
<u>1-Jahr-TRM</u>	10%	29,4%		

Abbildung 11: Eins-Minus-Überlebensfunktion für die TRM bei haploidenten Transplantationen



### 3.3 Einfluss der Stammzellquelle

Zuletzt sollte der Einfluss der Stammzellquelle auf das Outcome der Transplantation in den einzelnen Gruppen untersucht werden.

In Gruppe 2 konnte mit einer statistischen Signifikanz ( $p < 0,041$ ) ein Zusammenhang zwischen der Stammzellquelle und dem Zeitpunkt des Engraftments gezeigt werden: Patienten, die PBSZ erhielten, engrafteten deutlich früher (im Median nach 16 Tagen) als die Patienten, die Stammzellen aus Knochenmark erhalten haben. Bei letzteren erfolgte der Leukozyten-Take im Median erst nach 26,5 Tagen.

In derselben Gruppe zeigte die Untersuchung der Inzidenz an cGvHD eine Annäherung an das Signifikanzniveau ( $p < 0,076$ ): Patienten, die PBSZ erhielten, erkrankten deutlich häufiger (71,4%) an cGvHD als Patienten, die KM erhielten (25%).

Für die Gruppen 1 und 3 konnten dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Outcomes je nach Stammzellquelle gezeigt werden.

*Tabelle 19: Einfluss der Stammzellquelle in Gruppe 1*

	Knochenmark	PBSZ	Gesamt (Gruppe 1)	P
<u>TRM:</u>				0,871
Ja	30% (9)	33,3% (2)	30,6% (11)	
Nein	70% (21)	66,7% (4)	69,4% (25)	
<u>Gesamtüberleben</u>				1,000
Ja	66,7% (20)	66,7% (4)	66,7% (24)	
Nein	33,3% (10)	33,3% (2)	33,3% (12)	
<u>Rezidiv:</u>				0,418
Ja	10% (3)		8,3% (3)	
nein	90% (27)	100% (6)	91,7% (33)	
<u>ANC500:</u>				0,851
Mittelwert	21,63	21	21,52	
Median	19	19,5	19	
Minimum	14	17	14	
Maximum	49	30	49	
<u>Graft Failure</u>				0,515
Ja	6,7% (2)	0	5,6% (2)	
Nein	93,3% (28)	100% (6)	94,4% (34)	
<u>aGvHD&gt;1:</u>				0,458
Ja	50% (14)	66,7% (4)	52,9% (18)	
Nein	50% (14)	33,3% (2)	47,1% (16)	
<u>aGvHD Gesamtschweregrad:</u>				0,234
0-1	50% (14)	33,3% (2)	47,1% (16)	
2	32,1% (9)	66,7% (4)	38,2% (13)	
3-4	17,9% (5)		14,7% (5)	
<u>aGvHD Darm max.:</u>				0,299
0	46,4% (13)	33,3% (2)	44,1% (15)	
1	35,7% (10)	66,7% (4)	41,2% (14)	
2-4	17,9% (5)	0	14,7% (5)	
<u>Tag Beginn aGvHD:</u>				0,972
Mittelwert	27,37	29,6	27,83	
Median	23	21	22	
Minimum	14	3	3	
Maximum	62	59	62	



<u>cGvHD:</u>				0,102
ja	31,8% (7)	75% (3)	38,5% (10)	
nein	68,2% (15)	25% (1)	61,5% (16)	

Tabelle 20: Einfluss der Stammzellquelle in Gruppe 2

	Knochenmark	PBSZ	Gesamt (Gruppe 2)	P
<u>TRM:</u>				0,227
Ja	0	27,6% (8)	24,2% (8)	
Nein	100% (4)	72,4% (21)	75,8% (25)	
<u>Gesamtüberleben</u>				0,706
Ja	75% (3)	65,5% (19)	66,7% (22)	
Nein	25% (1)	34,5% (10)	33,3% (11)	
<u>Rezidiv:</u>				0,706
Ja	25% (1)	17,2% (5)	18,2% (6)	
nein	75% (3)	82,8% (24)	81,8% (27)	
<u>ANC500:</u>				0,041
Mittelwert	25,75	16,96	18,06	
Median	26,5	16	16	
Minimum	15	12	12	
Maximum	34	29	34	
<u>aGvHD&gt;1:</u>				0,945
Ja	50% (2)	51,9% (14)	51,6% (16)	
Nein	50% (2)	48,1% (13)	48,4% (15)	
<u>aGvHD Gesamtschweregrad:</u>				0,998
0-1	50% (2)	48,1% (13)	48,4% (15)	
2	25% (1)	25,9% (7)	25,8% (8)	
3-4	25% (1)	25,9% (7)	25,8% (8)	
<u>aGvHD Darm max.:</u>				0,569
0	75% (3)	55,6% (15)	58,1% (18)	
1	0	22,2% (6)	19,4% (6)	
2-4	25% (1)	22,2% (6)	22,6% (7)	
<u>Tag Beginn aGvHD:</u>				0,313
Mittelwert	26	23,17	23,32	
Median	26	21	21	
Minimum	26	2	2	
Maximum	26	51	51	
<u>cGvHD:</u>				0,076
ja	25% (1)	71,4% (15)	64% (16)	
nein	75% (3)	28,6% (6)	36% (9)	

Tabelle 21: Einfluss der Stammzellquelle in Gruppe 3

	Knochenmark	PBSZ	Gesamt (Gruppe 3)	P
<u>TRM:</u>				0,619
Ja	28,6% (2)	20,7% (29)	21,1% (31)	
Nein	71,4% (5)	79,3% (111)	78,9% (116)	
<u>Gesamtüberleben</u>				0,941
Ja	57,1% (4)	55,7% (78)	55,8% (82)	
Nein	42,9% (3)	44,3% (62)	44,2% (65)	
<u>Rezidiv:</u>				0,813
Ja	28,6% (2)	32,9% (46)	32,7% (48)	
nein	71,4% (5)	67,1% (94)	67,3% (99)	
<u>ANC500:</u>				0,203
Mittelwert	20,17	17,79	17,9	
Median	20	17,5	18	
Minimum	14	6	6	
Maximum	27	33	33	
<u>aGvHD&gt;1:</u>				0,794
Ja	28,6% (2)	33,3% (46)	33,1% (48)	
Nein	71,4% (5)	66,7% (92)	66,9% (97)	
<u>aGvHD Gesamtschweregrad:</u>				0,301
0-1	71,4% (5)	66,7% (92)	66,9% (97)	
2	0	19,6% (27)	18,6% (27)	
3-4	28,6% (2)	13,8% (19)	14,5% (21)	
<u>aGvHD Darm max.:</u>				0,512
0	85,7% (6)	70,3% (97)	71% (103)	
1	0	15,9% (22)	15,2% (22)	
2-4	14,3% (1)	13,7% (19)	13,8 % (20)	
<u>Tag Beginn aGvHD:</u>				0,909
Mittelwert	22,67	38,51	37,91	
Median	23	21	21,5	
Minimum	15	6	6	
Maximum	30	300	300	
<u>cGvHD:</u>				0,795
ja	40% (2)	45,9% (56)	45,7% (58)	
nein	60% (3)	54,1% (66)	54,3% (69)	

## 4. Diskussion

### 4.1 Unterschiede in den Gruppen bzgl. der Patientencharakteristika

Die Betrachtung der Patientencharakteristika zeigt bereits Unterschiede in den drei Gruppen auf. Patienten der Gruppe 2 waren zum Zeitpunkt der Transplantation signifikant älter (Median 59,8 Jahre), befanden sich meist in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung (90,9% in Stadium 2 oder 3) und 60,6% der Patienten hatten mehr als 2 Komorbiditäten. Deshalb beschrieben wir Gruppe 2 als eine Hochrisikogruppe, bei denen eventuell ein schlechteres Outcome erwartet werden kann. So wurden Alter des Patienten sowie das Stadium der Grunderkrankung im EBMT Risk score als zwei der fünf Risikofaktoren bei der SZT beschrieben (Gratwohl 2012). Die Begründung für den Einsatz von PtCy als GvHD-Prophylaxe anstelle der bewährten Kombination aus einem Calcineurininhibitor, MMF oder MTX und ATG in diesem Kollektiv liegt einerseits in der Vermeidung der Nebenwirkungen des ATG. Zu diesen gehören bei hohen Dosierungen schwerwiegende, potenziell tödliche Infektionen (Kawamura 2019), refraktäre Thrombozytopenie (Ferrara et al. 2009), ein erhöhtes Risiko für CMV- und EBV-Reaktivierungen (Arai et al. 2017), eine eingeschränkte Nierenfunktion im Zeitraum der ATG-Gabe und die Gefahr des Eintretens des Zytokin-Release-Syndroms (Pihusch et al. 2002). Bei letzterem handelt es sich um eine Form des SIRS (systematisches inflammatorisches Response-Syndrom) (Rafat et al. 2017). Dabei kommt es in Folge von erhöhten TNF $\alpha$  und IL-6 Spiegeln, wie es beim CRS auftritt (Shimabukuro-Vornhagen et al. 2018), zu einer sekundären Aktivierung der im Blut zirkulierenden Leukozyten und der Körpermakrophagen und im Extremfall zu einer dadurch bedingten Ischämie in den Endorganen. Dies kann zusammen mit durch ATG bedingte Hypotonie zu Nierenschäden führen (Pihusch et al. 2002). Ferner soll durch den Einsatz von PtCy das erhöhte Risiko für Nierenschäden beim sonst üblichen frühen Beginn von Calcineurininhibitoren (Woo et al. 1998; Krishnappa et al. 2016) in renal vorgeschädigten Patienten vermieden werden.

Zwischen Gruppe 1 und 3 zeigte sich bezüglich des Alters, des Stadiums der Grunderkrankung und den Komorbiditäten kein Unterschied. Allerdings hatten die Patienten, die haploident transplantiert wurden, einen signifikant schlechteren Karnofsky-Performance-Index: Nur 41,7% hatten einen Karnofsky von  $\geq 90\%$ , während es in Gruppe 3 67,4% waren. Dies war durch die Auswahl erwartet und kann dadurch begründet werden, dass die Dringlichkeit der Indikation zur Transplantation bei Patienten, die letztendlich haploident transplantiert wurden, höher war, und die Zeit, einen möglichen HLA-identen Fremdspender zu finden, nicht gegeben

war (Kanakry 2009). Die Dringlichkeit zur allogenen SZT ist besonders bei akuten Leukämien hoch (McCurdy und Luznik 2019), welche bei 47,2% der Patienten in Gruppe 1 diagnostiziert wurden.

Ferner fallen signifikante Unterschiede bezüglich der Grunderkrankung auf. Akute Leukämien stellen aber in allen drei Gruppen die häufigste Grunderkrankung dar, was mit Angaben in der Literatur übereinstimmt (Passweg et al. 2017). Für Patienten mit AML konnten Brissot et al. keine Unterschiede für das Outcome nach haploidenter oder Fremdspender Transplantation zeigen und zeigten damit eine haploidente SZT als Therapieoption für AML an (Brissot et al. 2019).

Das Hodgkin-Lymphom bedarf selten einer Therapie durch allogene SZT (Gauthier et al. 2018) und wurde im beobachteten Kollektiv nur bei drei Patienten diagnostiziert. Von diesen wurden zwei Patienten HLA-haploident transplantiert. In anderen Arbeiten wurden sowohl ähnliche (Martínez et al. 2017; Ahmed et al. 2019) als auch bessere Outcomes (Burroughs et al. 2008; Gauthier et al. 2018) für HL-Patienten bei haploidenten Transplantationen beschrieben, wodurch sich eine Indikation zur haploidenten SZT bei therapierefraktärem HL erörtern lassen kann.

Durch die Auswahl erwartet war auch der hochsignifikante Unterschied ( $p < 0,001$ ) bezüglich der Stammzellquelle zwischen den drei Gruppen. Während in Gruppe 3 (95,2%) und Gruppe 2 (87,9%) zum Großteil PBSZ verwendet wurden, war es in Gruppe 1 häufiger KM (83,3%). Während in HLA-identer SZT inzwischen PBSZ die präferierte Stammzellquelle ist (Bashey et al. 2017), ist es bei haploidenten Transplantationen umgekehrt: KM ist weiterhin die bevorzugte Stammzellquelle (Bashey et al. 2013; Bacigalupo et al. 2015; Bashey et al. 2017), nachdem O'Donnell et al. und Luznik et al. ihre Pionier-Studien zu PtCy-haploidenten SZT mit KM durchgeführt haben (O'Donnell und Luznik 2002; Luznik et al. 2008). Grund für die Verwendung von KM liegt in der um 90% reduzierten Dosis an T-Zellen im Vergleich zu PBSZ (Storek et al. 1997).

Keine Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen dagegen bezüglich des Spenderalters. In Gruppe 1 war mehr als die Hälfte (58,3%) der Spender das Kind, 30,6% Geschwister und nur 11,1% Eltern. In Gruppe 2 hatten 12,1% und in Gruppe 3 16,3% einen passenden HLA-identen Familienspender. Dies ist etwas weniger, als in der Literatur beschrieben wurde: Es

wurden Werte zwischen 30% (Gragert et al. 2014) und 25% (Bramanti et al. 2019) für die Wahrscheinlichkeit, einen HLA-identen Familienspender zu finden, angegeben.

## **4.2 Outcome nach HLA-haploidenter Stammzelltransplantation**

Aufgrund der fehlenden HLA-Identität könnte bei haploidenten SZT aufgrund mehrerer Komplikationen ein schlechteres Outcome erwartet werden.

### **4.2.1 Graft Failure**

Eine dieser erwarteten Komplikationen sind erhöhte Raten an primärem Graft Failure, die auf bidirektionale Alloreaktivität – das heißt auch in die Host versus Graft Richtung – aufgrund der fehlenden HLA-Identität zurückzuführen ist (Bramanti et al. 2019). Diese konnten in der haploident transplantierten Gruppe im Regensburger Kollektiv auch gezeigt werden. Während in den anderen beiden Gruppen kein einziger Patient einen PGF erfuhr, waren es in dieser Gruppe 5,6% (2 Patienten), welche dann auch als Folge der SZT nach Retransplantation verstarben. Grund für die TRM nach PGF sind meist infektiöse Komplikationen (Mattsson et al. 2008) oder auch frühe Rezidive aufgrund des Fehlens eines funktionierenden Grafts (Rondón et al. 2008). Luznik et al. beschrieben in ihrer frühen Studie zu PtCy-haploidenter SZT mit 13% eine höhere Rate an PGF als diese Arbeit, wobei es in den meisten Fällen nach NMA-Konditionierung zur autologen Rekonstitution kam (Luznik et al. 2008). Sonst sind in verschiedenen Studien angegebenen Raten zum PGF sehr heterogen und reichen von 0 bis 30% (Al-Homsi et al. 2015; Bacigalupo et al. 2015; Crocchiolo et al. 2015; Bramanti et al. 2019), was schlussfolgern lässt, dass auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines PGF haben. Bekannte Risikofaktoren sind unter anderem das Stadium der Grunderkrankung, das Konditionierungsregime, T-Zell-Depletion, HLA-Ungleichheit sowie eine niedrige Zahl an kernhaltigen Zellen im Graft (Prata et al. 2019). So zeigt sich im beobachteten Kollektiv auch, dass Patienten mit Graft Failure alle Stammzellen aus Knochenmark erhalten haben. Allerdings ist die Gruppe der PBSZ-haploidenten SZT mit 6 Patienten so klein, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden konnten. Trotzdem kann KM als Stammzellquelle als Risikofaktor für PGF angezeigt sein, da sich in diesem 1 log weniger T-Lymphozyten befinden als in PBSZ-Grafts (Storek et al. 1997; Prata et al. 2019). Ein weiterer aktuell viel diskutierter Risikofaktor für PGF ist das Vorliegen von DSAs (Donor-Specific HLA-Antibodies) (Bramanti et al. 2019). Liegen DSA gegen den ungeteilten Haplotypen beim Empfänger vor, soll das Risiko für GF zehnmal erhöht sein (Ciurea et al.

2009). Deshalb sollen Untersuchungen auf DSAs vor jeder haploidenten SZT erfolgen. DSAs sollen auch, wenngleich dies seltener auftritt, das Engraftment nach HLA-mismatchter SZT behindern können (Ciurea et al. 2018; Bramanti et al. 2019). Am UKR wird die Untersuchung auf DSAs durch zytotoxischen Crossmatch durchgeführt, sodass es zu keinen DSA-assoziierten Komplikationen kommen sollte.

#### **4.2.2 GvHD**

Die Problematik der hohen Inzidenzen an GvHD, die damit auch zu einer erhöhten TRM führt, scheint mit der Einführung neuer Techniken – vor allem des PtCy – überwunden zu sein (Kanakry et al. 2016). In der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse erkrankten 52,9% der haploident transplantierten Patienten an einer aGvHD mit einem Gesamtschweregrad von II-IV. Dies waren signifikant mehr Patienten als in Gruppe 3, in der nur 33,1% eine II-IV aGvHD hatten. Bei Betrachtung der Gesamtschweregrade fällt aber auf, dass in Gruppe 1 zwar mehr Patienten (38,2%) eine moderate (Gesamtschweregrad II) aGvHD entwickelten, im Vergleich zur Kontrollgruppe (14,5%) aber nicht mehr Patienten (14,7%) an einer schweren GvHD (Gesamtschweregrad III-IV) erkrankten, die lebensbedrohlich sein kann (Kanakry et al. 2016). Dies zeigt sich auch bei der schweren Darm aGvHD, deren Inzidenz in den beiden Gruppen ähnlich war (14,7% in Gruppe 1, 13,8% in Gruppe 3). Die II-IV aGvHD Inzidenzen in der vorliegenden Arbeit sind höher als die in einigen vergleichbaren Untersuchungen (Luznik et al. 2008; Bacigalupo et al. 2015; Crocchiolo et al. 2015, McCurdy et al. 2019; Solomon et al. 2015; Brissot et al. 2019; Chang et al. 2019). Raj et al. dagegen beobachteten mit 53% ähnliche Inzidenzen, wenngleich in dieser Studie nur PBSZ verwendet wurde, was generell mit höheren GvHD Inzidenzen vergesellschaftet ist (Raj et al. 2014). Im Regensburger Kollektiv wurde aber primär KM verwendet und es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der aGvHD Inzidenz oder Schwere für die beiden Stammzellquellen aufgezeigt werden. Bashey et al. konnten dagegen in einer deutlich größeren Studie zeigen, dass die Inzidenz für Grad II-IV aGvHD für PBSZ deutlich höher ist als für KM (Bashey et al. 2017). Inzidenzen der schweren aGvHD in anderen Arbeiten wurden zwischen 4 und 23 % angegeben (Bashey et al. 2013; Chocchiolo et al. 2015; McCurdy et al. 2015; Bashey et al. 2017).

In unserer Analyse ist in Gruppe 1 besonders die Grad II-aGvHD erhöht. Diese soll nach den Ergebnissen von Inamoto et al. das Überleben nicht beeinflussen, aber vor einem Rezidiv schützen (Inamoto et al. 2011). Sie zeigten so auch, dass GvL nicht nur mit cGvHD, sondern auch mit aGvHD im Zusammenhang steht.

Wenngleich die aGvHD-Raten im Regensburger Kollektiv im Vergleich hoch zu sein scheinen, ist auch die folgende Betrachtung der TRM und der Rezidivraten, aus denen die Wirkung des GvL-Effekts abgeleitet werden kann, bedeutsam.

Die Inzidenz an chronischer GvHD ist in der haploident transplantierten Gruppe mit 38,5% niedriger als in Gruppe 3 (45,7%). Der Unterschied war zwar nicht signifikant, kann aber dadurch erklärt werden, dass bei den haploidenten Transplantationen öfter KM verwendet wurde, während es in der Kontrollgruppe häufiger PBSZ war. PBSZ ist mit hohen cGvHD-Raten aufgrund der höheren Zahl von T-Zellen vergesellschaftet (Storek et al. 1997; Stem Cell Trialists' Collaborative Group 2006). Burroughs et al. zeigten ähnliche Ergebnisse bei ihrer Untersuchung zum Vergleich von HLA-identen Familienspendern, HLA-identen Fremdspendern und HLA-haploidenten Spendern bei Hodgkin-Lymphomen. Die HLA-identen Empfänger erhielten dabei alle PBSZ und die haploidenten Empfänger KM (Burroughs et al. 2008). Bashey et al. konnten ähnliche Ergebnisse für verschiedene Grunderkrankungen und cGvHD-Inzidenzen, die mit unseren Untersuchungen im Einklang stehen, zeigen (Bashey et al. 2013). Ferner zeigten Solomon et al. eine erhöhte Inzidenz an cGvHD (56%) bei Verwendung von PBSZ bei haploidenter SZT, während mehrere Untersuchungen mit KM als präferierte Stammzellquelle niedrigere Inzidenzen zeigten (Bacigalupo et al. 2015; McCurdy et al. 2015; Brissot et al. 2019). Dieser Trend lässt sich auch im Regensburger Kollektiv beobachten: Bei Verwendung von KM beträgt die cGvHD-Inzidenz in Gruppe 1 nur 31,8%, während drei der vier Patienten mit PBSZ eine cGvHD entwickelten. Eine statistisch signifikante Aussage ist aufgrund der kleinen Patientenzahl in der haploidenten Gruppe nicht möglich. Allerdings konnten Bashey et al. in einer deutlich größeren Studie, die KM und PBSZ bei haploidenten SZT verglich, ebendiesen Zusammenhang aufzeigen (Bashey et al. 2017). Für die Analysen in der vorliegenden Arbeit wurde der Schweregrad der cGvHD nicht genauer untersucht, wodurch keine Aussage bezüglich der Inzidenz schwerer, moderater und milder cGvHD möglich ist, wobei letztere in enger Verbindung mit dem wünschenswerten GvL-Effekt steht, ohne dabei die TRM zu beeinflussen.

#### **4.2.3 GvL-Effekt und Rezidivrate**

GvHD steht aber auch in engem Zusammenhang mit dem GvL-Effekt, der vor einem Rezidiv schützen soll (Wang et al. 2011). In der durchgeführten Analyse betrug die Rezidivrate in der haploidenten Gruppe nur 8,3% und war damit deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (32,7%). Diese großen Unterschiede können einerseits zurückzuführen sein auf die Differenz

in der Nachbeobachtungszeit: Diese betrug in Gruppe 1 im Median 14,6 Monate, in Gruppe 3 dagegen 28,1 Monate. Das liegt daran, dass haploidente Transplantationen am UKR erst seit 2014 regelmäßig durchgeführt wurden und 12 der 36 haploident transplantierten Patienten im Jahr 2019 transplantiert wurden. Gruppe 3 umfasst, um ein ausreichend großes Patientenkollektiv zur Kontrolle darzustellen, Patienten, die von 2010 an transplantiert wurden. Spätrezidive können in Gruppe 1 also schwer erfasst werden. Andererseits kann die Begründung auch in einem verstärkten GvL-Effekt liegen, der bei haploidenten Transplantationen wegen der fehlenden HLA-Identität größer sein soll (Burroughs et al. 2008). Diese Hypothese wird gestützt durch die zuvor diskutierten höheren GvHD-Raten in dieser Gruppe. Ob dieser GvL nun eher im Zusammenhang mit milder aGvHD oder cGvHD steht, kann aus den Ergebnissen nicht schlussgefolgert werden, da sowohl aGvHD als auch cGvHD Raten im Vergleich zu anderen Untersuchungen erhöht sind.

Betrachtet man Angaben aus der Literatur, fällt auf, dass die erhobene Rezidivrate im Regensburger Kollektiv deutlich niedriger ist. In einigen Untersuchungen zur haploidenten SZT betrug sie zwischen 24% und 46% (Bashey et al. 2013; Solomon et al. 2015; Sugita et al. 2015), generell wird sie nach allogener SZT zwischen 10-50% angegeben (Pasquini und Zhu 2015). Niedrige Rezidivraten nach haploidenter SZT im Vergleich zu HLA-identer SZT durch verstärkten GvL-Effekt wurden auch in anderen Arbeiten aufgezeigt (Chang et al. 2017; Salvatore et al. 2018; Yu et al. 2020). Ferner berichteten Bashey et al. über mehr Rezidive, wenn KM anstatt von PBSZ verwendet wurde (Bashey et al. 2017). Im Regensburger Kollektiv zeigte sich dieser Trend auch: keiner der sechs Patienten in Gruppe 1, die PBSZ erhalten haben, hatten ein Rezidiv. Diese Ergebnisse können wiederum durch die bei Verwendung von PBSZ erhöhten GvHD-Raten erklärt werden, wodurch auch die Hypothese eines stärkeren GvL-Effekts gestützt wird.

Sowohl GvHD als auch GvL können das Gesamtüberleben sowie die TRM beeinflussen. Inwiefern sie das bei haploidenten SZT tun, soll im Folgenden diskutiert werden.

#### **4.2.5 Gesamtüberleben und TRM**

Das 1-Jahr und 2-Jahr-Überleben war in den beiden Gruppen sehr ähnlich und betrug 74,2% und 69,6% in Gruppe 1 und 75% und 66,4% in Gruppe 3. Das 5-Jahres-Überleben war in Gruppe 3 um ca. 5% höher, allerdings konnte nur ein Patient der haploident transplantierten Gruppe über einen so langen Zeitraum nachbeobachtet werden. In Gruppe 1 sind auch zwei



Patienten spät – nach 32,51 und 39,19 Monaten – gestorben. Bei einem dieser Patienten war cGvHD die Todesursache. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind sehr ähnlich, sodass man in der Analyse von einem ähnlichen Gesamtüberleben nach haploidenter und „klassischer“ SZT sprechen kann. Längere Nachbeobachtungszeiträume für exaktere Aussagen in Gruppe 1 sind zwar wünschenswert, aber noch nicht möglich. Vergleicht man das Überleben nach haploidenter SZT im Regensburger Kollektiv mit Angaben aus der Literatur, so fällt auf, dass dieses besser ist als in einigen vergleichbaren Arbeiten (Crocchiolo et al. 2015; Bashey et al. 2016; McCurdy et al. 2017).

Die TRM war in Gruppe 1 mit 30,6% höher als in der Kontrollgruppe (21,1%). Betrachtet man die 1-Jahr-TRM, 2-Jahr-TRM sowie die Eins-Minus-Überlebensfunktion, zeigt sich, dass die TRM in Gruppe 1 signifikant höher ist als in Gruppe 3 ( $p < 0,037$ ). Dass das Gesamtüberleben letztendlich ähnlich ist, kann durch die erhöhte Rezidivrate in Gruppe 3 begründet werden, die neben der TRM für die Sterblichkeit verantwortlich ist. Gründe für die erhöhte TRM können die erhöhten Raten an GvHD und mehr Infektionen sein (Yan et al. 2016; Chang et al. 2019). Die TRM bei den Regensburger haploident transplantierten Patienten steht im Einklang mit den Ergebnissen einiger anderer Arbeiten (Crocchiolo et al. 2015, Brissot et al. 2019). Die Arbeiten von Bashey et al., Burroughs et al. und Solomon et al. stechen mit besonders niedrigen TRM von 7%, 9% und 3% nach 2 Jahren hervor. Die Rezidivraten sind mit 34%, 40% und 24% aber in allen Fällen höher als im Regensburger Kollektiv und das 2-Jahr-Überleben ist nur in der Arbeit von Solomon et al. mit 78% besser als in unseren Untersuchungen (Burroughs et al. 2008; Bashey et al. 2013; Solomon et al. 2015).

### **4.3 Optimierung der haploidenten SZT**

#### **4.3.1 Wahl der Stammzellquelle**

In unseren Analysen zeigte sich, dass die verwendete Stammzellquelle bei haploidenten SZT keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die TRM hat. Das heißt, die jeweiligen Vor- und Nachteile von KM und PBSZ, also mehr Graft failure durch KM und mehr cGvHD durch PBSZ, scheinen sich die Waage zu halten. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Bashey et al., die auch keinen Unterschied für TRM oder das Gesamtüberleben für die beiden Stammzellquellen aufzeigten (Bashey et al. 2017).

### 4.3.2 Wahl des besten haploidenten Spenders

Da jeder Patient durchschnittlich 2,7 mögliche haploidente Spender hat (Gragert et al. 2014), steht man vor der Herausforderung, den bestmöglichen Spender zu wählen (McCurdy und Luznik 2019). Während das Grad des HLA-Matchings dabei keine Rolle spielt (Sugita 2019), können das Alter des Spenders, das Geschlecht, das Vorhandensein von DSAs, ABO Kompatibilität und der Verwandtschaftsgrad relevante Faktoren darstellen (Ciurea et al. 2020). In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Verwandtschaftsgrads sowie das Alter des Spenders auf das Outcome untersucht.

Bei Betrachtung des Verwandtschaftsgrads (Geschwister, Eltern, Kinder) stellen sich keine signifikanten Unterschiede dar. Allerdings ist die Zahl der Patienten, deren Spender haploidente Eltern waren, mit vier Patienten sehr klein, wobei sich aber ein Trend zu einem schlechteres Outcome (höhere TRM und niedrigeres Gesamtüberleben) darstellt.

Bei Untersuchung des Einflusses des Spender-Alters auf das Outcome fällt auf, dass dieses bei jüngeren Spendern besser zu sein scheint. Man erkennt einen Trend – wenngleich aufgrund der geringen Anzahl der Patienten ohne statistische Signifikanz – dass das Gesamtüberleben bei den jüngeren Spendern mit 81,8% deutlich höher ist als bei den älteren (60%) und dass bei den älteren Spendern mehr II-IV aGvHD auftritt (60,9%) als bei den jüngeren Spendern (39,1%). Die aGvHD ist dementsprechend bei den älteren Spendern auch häufiger schwer (17,4%, im Gegensatz dazu 9,1% bei den Jüngeren). Ein PGF ist im gesamten Patientenkollektiv nur zwei Mal aufgetreten, nämlich bei den haploidenten SZT: Bei diesen war der Spender in beiden Fällen älter als 30 Jahre. Der Unterschied bei der TRM (insgesamt 9,1% bei jüngeren Spendern und 40% bei älteren) näherte sich dem Signifikanzniveau an und zeigte sich auch in der Kaplan-Meier-Analyse. Das bessere Outcome bei jüngeren Spendern kann dadurch erklärt werden, dass in ihrem Knochenmark mehr Zellen vorhanden sind und die Zellen des Immunsystems teilungsfreudiger sind als bei älteren Spendern (Ciurea und Champlin 2013). Jüngere Spender (jünger als 30 Jahre) älteren vorzuziehen, empfahlen auch Wang et al. (Wang et al. 2014). Die Outcomes bei männlichen Spendern sind besser, was allerdings auch mit dem Verwandtschaftsverhältnis zusammenhängen kann, da Mütter schlechtere Spender zu sein scheinen (Wang et al. 2014; Ciurea et al. 2020). ABO Kompatibilität wird angestrebt (Ciurea et al. 2020). Zentral bei der Spenderauswahl soll die Untersuchung auf das Vorhandensein von DSAs sein (McCurdy und Luznik 2019). Die Prävalenz dieser DSAs kann bei erwachsenen Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen bis zu 40% betragen, wenngleich

beachtet werden muss, dass nicht alle von diesen gegen Spender-HLA-Antigene gerichtet sein müssen. DSAs treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern, besonders im Rahmen von Alloantisoziation bei Geburten. Wenn möglich, sollen Spender, gegen die es keine DSAs gibt, gewählt werden, sonst stehen auch Methoden zur Desensibilisation zur Verfügung (Ciurea et al. 2018; Bramanti et al. 2019).

Bezüglich des Verwandtschaftsgrades empfehlen Ciurea et al. basierend auf Ergebnisse von Zhang et al. (Beijing Group), Verwandte ersten Grades zu bevorzugen (Zhang et al. 2014; Ciurea et al. 2018). Es wird empfohlen, entferntere Verwandte nur zu in Erwägung zu ziehen, wenn keine nahen Verwandten als Spender zur Verfügung stehen (Zhang et al. 2014). Elmariah et al. sehen keinen Unterschied in der Verwendung von nahen oder entfernten Verwandten als Spender und empfehlen daher, auch entferntere Verwandte wie Tanten, Onkeln, Cousins, Nichten, Neffen und Großeltern als mögliche Spender zu berücksichtigen, sodass fast jeder Patient einen oder mehrere mögliche haploidente Spender hat (Elmariah et al. 2018). Die aktuelle Empfehlung von Ciurea et al. für haploidente SZT ist in Tabelle 22 dargestellt. T-Zell-deplete haploidente SZT wird am UKR bei Erwachsenen zwar nicht durchgeführt, stellt aber eine Therapieoption bei Kindern und jungen Erwachsenen mit malignen und nicht malignen Erkrankungen dar (Locatelli et al. 2017; Torres et al. 2021).

*Tabelle 22: Empfehlungen für Spender bei haploidenter SZT (Ciurea et al. 2020)*

<b>T-Zell-deplete haploidente SZT</b>	<b>T-Zell-replete haploidente SZT</b>
keine DSAs (MFI<1000)	Keine DSAs (MFI<1000)
NK-Zell alloreaktiver Spender	Jüngere Spender sind älteren vorzuziehen
Jüngere Spender sind älteren vorzuziehen	Männliche Spender für männliche Empfänger
Verwandte ersten Grades sind halb-gematchten Verwandten 2. Grades vorzuziehen	Bei Eltern als Spender ist der Vater der Mutter vorzuziehen
Bei Eltern als Spender ist Vater der Mutter vorzuziehen	AB0-matchter Spender
AB0-gematchter Spender	Spender mit KIR Ligand Match
CMV-seropositiver Spender für CMV-seropositive Empfänger	Verwandte ersten Grades sind halb-gematchten Verwandten 2. Grades vorzuziehen

#### **4.4 Erfahrung mit Posttransplantationscyclophosphamid bei HLA-identer SZT**

Mit PtCy sollen ähnliche oder bessere Outcomes nach HLA-identer SZT erreicht werden können als mit der „klassischen“ GvHD-Prophylaxe. Besonders die Raten an akuter sowie chronischer GvHD sollen erniedrigt sein (Al-Homsi et al. 2015; El Fakih et al. 2020). Zur Diskussion der Ergebnisse der Erfahrung mit PtCy im HLA-identen Setting sollen die Outcomes der Gruppen 2 und 3 verglichen werden, und bei Betrachtung erwarteter Komplikationen von PtCy auch Gruppe 1 in die Betrachtung miteingeschlossen werden. Ferner ist anzumerken, dass die Verwendung von PtCy im HLA-identen Setting erst nach Erfolg im haploidenten Setting eingeführt wurde und die Datenlage dazu dementsprechend schlechter ist (El Fakih et al. 2020).

##### **4.4.1 GvHD**

Die Rate an Grad II-IV aGvHD ist in Gruppe 2 mit 51,6% signifikant höher als in Gruppe 3 (33,1%). Auch trat in Gruppe 2 mit 25,8% mehr schwere (Grad III-IV) aGvHD auf als in Gruppe 3 (14,5%). Dies widerspricht Angaben aus der Literatur, die niedrigere aGvHD-Inzidenzen angeben (Gaballa et al. 2016; Carnevale-Schianca et al. 2017; Battipaglia et al. 2019). Allerdings ist dabei zu erwägen, dass es sich bei Patienten der Gruppe 2 um ältere Patienten mit mehr Komorbiditäten handelt, also Patienten der „Hochrisikogruppe“. Ältere Patienten haben ein höheres GvHD-Risiko. Shah et al. zeigten in ihrer Studie zu PtCy bei älteren Patienten mit einem Alters-Median von 64 Jahren eine GvHD II-IV Inzidenz von 59% (Shah et al. 2019). Der Altersmedian in dieser Studie ist zwar höher als den Analysen in der vorliegenden Arbeit, kann die im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrte aGvHD aber potenziell erklären.

Ferner ist die Rate an cGvHD mit 64% im Vergleich zu Gruppe 3 (45,7%) erhöht. Andere Arbeiten berichten von deutlich niedrigeren cGvHD-Raten (Battipaglia et al. 2019, Shah et al. 2019). Betrachtet man die cGvHD für die beiden Stammzellquellen in Gruppe 2, fällt auf, dass bei Verwendung von KM nur 25% der Patienten eine cGvHD entwickelten, bei PBSZ, welche deutlich häufiger verwendet wurden, dagegen 71,4%. Das Outcome war allerdings für die beiden Stammzellquellen ähnlich.

Es sei noch einmal ein besonderes Augenmerk auf den Vergleich der cGvHD zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 in unseren Untersuchungen gelegt. Eine weitere potenzielle Erklärung für die große Differenz der Raten kann auch in der Wirkung des ATG zur Verhinderung der cGvHD

liegen, welches alle Patienten in der Kontrollgruppe im Rahmen der GvHD-Prophylaxe erhalten haben. Sowohl Kanate et al. als auch Kröger et al. konnten deutlich erhöhte cGvHD Inzidenzen bei Nichtverwenden von ATG in der immunsuppressiven Prophylaxe im Vergleich zu einer Gruppe mit ATG feststellen (Kanate et al. 2016; Kröger et al. 2016). Eine Erklärung bieten die Wirkmechanismen des ATG: Dieses löst eine starke in vivo TZD aus, fördert die Expansion der Tregs und ist auch in der Lage, B-Zellen gezielt anzugreifen. Da sowohl die B- als auch die T-Zellen eine wichtige Rolle in der Entwicklung der cGvHD spielen, kann die langzeitige hemmende Wirkung der cGvHD durch ATG erklärt werden (Fang et al. 2005; Shimony et al. 2012).

#### **4.3.2 Rezidiv, TRM und Gesamtüberleben**

Bei Betrachtung der Rezidivrate fällt auf, dass diese in Gruppe 2 signifikant niedriger ist (18,2% gegen 32,7% in Gruppe 3). Mögliche Erklärungen sind, wie unter 4.2.3 diskutiert, kürzere Nachbeobachtungszeiträume und ein verstärkter GvL Effekt in Verbindung mit erhöhten GvHD Raten. Darüber hinaus wurde berichtet, dass die Verwendung von ATG in Gruppe 3 ein höheres Rezidivrisiko mit sich tragen soll (Kumar et al. 2019).

Die TRM scheint in Gruppe 2 (24,2%) im Vergleich zu Gruppe 3 (21,1%) zwar leicht erhöht zu sein, die Unterschiede zeigten in der Kaplan-Meier-Analyse aber keine statistische Signifikanz. Zwar ist das 1-Jahr-ÜL in Gruppe 2 mit 71,7% etwas niedriger – dies kann an den erhöhten GvHD Raten liegen – das 2-Jahr-ÜL und das Gesamtüberleben ist aber dem von Gruppe 1 und Gruppe 3 sehr ähnlich ( $p > 0,807$ ). Auch in Gruppe 2 scheint also der GvL-Effekt, wengleich nicht so stark wie bei den haploidenten SZT, wirksam zu sein.

Angaben in der Literatur zu PtCy HLA-identer oder 9/10 matched SZT sind heterogen: Während Carnevale-Schianca et al. nach 2 Jahren eine NRM von 2% und ein Gesamtüberleben von 77% angeben (Carnevale-Schianca et al. 2017), zeigten Gaballa et al. mit einer NRM von 31% und einem Gesamtüberleben von 60% nach einem Jahr deutlich schlechtere Outcomes (Gaballa et al. 2016). In der Analyse von Moiseev et al. wurde ein ähnliches Gesamtüberleben gezeigt wie in unseren Untersuchungen, obwohl die Patienten mit einem Median-Alter von 34 Jahren deutlich jünger waren (Moiseev et al. 2016).

#### **4.4.3 Akuttoxizitäten**

Das Zytokin-Release-Syndrom ist eine zentrale Komplikation nach haploidenter SZT (Sugita 2019). Dabei werden Zellen des Immunsystems aktiviert, die inflammatorische Zytokine,

darunter IL-6, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ , freisetzen. Die Symptome ähneln Infektionen; hohes Fieber stellt dabei das Hauptsymptom dar. Mögliche Komplikationen, die lebensbedrohlich sein können, sind Herzfunktionsstörungen, ARDS, Nieren- oder Leberversagen und disseminierte intravasale Koagulation (Lee et al. 2014; Shimabukuro-Vornhagen et al. 2018). Abboud et al. zeigten, dass das ZRS nach PtCy-haploidenter SZT in seltenen, schweren Fällen innerhalb von wenigen Wochen zum Tod führen kann (Abboud et al. 2016). Als weiterer Grund für eine mögliche erhöhte 30-Tage-Mortalität in Gruppe 1 können Infektionen genannt werden, die aufgrund von starker Immunsuppression wegen HLA-Disparität nicht vom Immunsystem bekämpft werden können (Crocchiolo et al. 2015). Ferner wurde das Auftreten von Kardiomyopathie in Verbindung mit hochdosiertem Cyclophosphamid beschrieben (Braverman et al. 1991; Dhesei et al. 2013). Jedoch trat diese in der Analyse von Lin et al. bei Patienten, die PtCy erhielten, nicht vermehrt auf (Lin et al. 2017).

In unserer Analyse konnte keine erhöhte 30-Tage-Mortalität für Gruppe 1 oder 2 gezeigt werden. Diese lag in Gruppe 1 bei 0% und in Gruppe 2 bei 3%, in der Kontrollgruppe dagegen bei 1,4%, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte.

#### **4.4.4 Engraftment abhängig von der Stammzellquelle**

Durch PBSZ soll wegen der höheren Zellzahl generell ein schnelleres Engraftment erreicht werden können (Mielcarek et al. 2016). Dies konnte auch in unseren Untersuchungen gezeigt werden. Es zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied für den Zeitpunkt des Neutrophilen-Takes zwischen der haploidenten Gruppe, bei denen zu 83,3% KM verwendet wurde, und den anderen beiden Gruppen, bei denen häufiger PBSZ verwendet wurde. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit Angaben in der Literatur (Chang et al. 2019).

Bashey et al. stellten im Rahmen ihrer Studie, die PBSZ und KM bei PtCy-haplo-SZT verglich, die Hypothese auf, PtCy könne für die ähnlichen Engraftmentzeiten für die beiden Stammzellquellen verantwortlich sein (Bashey et al. 2017). Bei den haploidenten SZT am UKR zeigte sich kein Unterschied ( $p < 0,851$ ) für den Zeitpunkt des Neutrophilen-Takes. Dieser erfolgte bei KM im Median nach 19 Tagen, bei PBSZ nach 19,5 Tagen. In Gruppe 2 zeigte sich bei PBSZ allerdings ein signifikant schnelleres Engraftment (nach 16 Tagen) als bei KM (26,5 Tage). Unabhängig vom PtCy, also in Gruppe 3, erkennt man auch den Trend zum schnelleren Engraftment mit PBSZ.

Als eine Nebenwirkung des ATG wurde in der Literatur ein verzögertes Neutrophilenengraftment diskutiert (Arai et al. 2017; Baron et al. 2017). Im Vergleich der Gruppen 2 und 3 lässt sich im Regensburger Kollektiv kein statistischer Unterschied erkennen, womit diese Hypothese in unseren Untersuchungen nicht bewiesen werden kann.

Weiterhin erwähnt sei im Zusammenhang mit Stammzellquellen und Engraftment das G-BM. Dabei wird der KM-Spender vor der Spende mit G-CSF behandelt. Dadurch können mehr CD34+ Progenitorzellen ohne eine höhere Zahl von T-Zellen, wie es in PBSZ der Fall ist, gewonnen werden (Couban et al. 2000; Isola et al. 2000). Durch die Verwendung davon soll ein ähnlich schnelles Engraftment wie mit PBSZ erreicht werden können, während die GvHD-Raten geringer sind und denen bei Verwendung von KM entsprechen (Deotare et al. 2015). In den frühen 2000ern wurden einige Studien zu G-BM mit vielversprechenden Ergebnissen durchgeführt (Morton et al. 2001; Ji et al. 2002). In der haploidenten SZT kam die Idee erneut auf (Di Bartolomeo et al. 2013). Es gibt keine Erfahrungen von G-BM im Zusammenhang mit PtCy-haplo-SZT. Doetare et al. empfehlen die Verwendung von G-BM in zwei Szenarien: Bei Patienten mit schwerer AA und anderen benignen hämatologischen Erkrankungen und bei Kindern als Familienspendern (Deotare et al. 2015).

#### **4.5 Kritische Wertung der Arbeit**

Grundsätzlich ist die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit eingeschränkt, da die Auswertung der Daten retrospektiv erfolgte und die Kollektive der Gruppe 1 und 2 noch relativ klein sind. Mögliche weitere relevante Faktoren wie die Art des Konditionierungsregimes, die Art der Therapie einer möglichen aufgetretenen GvHD sowie der Zeitpunkt des Beginns der Therapie, die Schweregrade der cGvHD und die Anzahl der Erythrozytentransfusionen wurden nicht betrachtet. Die Art des Konditionierungsregimes in Kombination mit der Stammzellquelle kann das aGvHD Risiko ebenfalls neben den bekannten Risikofaktoren wie HLA-Disparität, unverwandte Spender und Verwendung von PBSZ beeinflussen (Loiseau et al. 2007; Flowers et al. 2011; Jagasia et al. 2012). Verschiedene Studien zeigten, dass die Art der Konditionierung einen Einfluss auf das Outcome nach HLA-haploidenter SZT haben kann. Je nach verwendeter Stammzellquelle und je nach Grunderkrankung sollen zur Senkung des Risikos für Komplikationen, primär GvHD, entsprechende Konditionierungsregimes ausgewählt werden (Shabbir-Moosajee et al. 2015; Patil et al. 2020). Die Betrachtung der Gesamtschweregrade der cGvHD kann von Bedeutung sein, da milde cGvHD mit einem besseren Outcome

vergesellschaftet sein soll. Patienten mit moderater cGvHD zeigten dagegen ein ähnliches Outcome wie Patienten ohne cGvHD (Kuzmina et al. 2012).

Die Nachbeobachtungszeit für die Gruppen 1 und 2, die signifikant kürzer (14,6 und 12,5 Monate) ist als für Gruppe 3 (28,1 Monate), führt darüber hinaus dazu, dass Spätrezidive in diesen Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erfasst werden können. Spätrezidive werden ab einem Zeitpunkt zwischen 6 und 12 Monate nach SZT beschrieben und können dementsprechend auch Jahre nach der SZT auftreten. Sie haben jedoch eine bessere Prognose als Frührezidive (Mrsić et al. 1992; Shaw et al. 2008; Barrett und Battiwalla 2010). Um genauere Angaben machen zu können, wie häufig im Regensburger Kollektiv Spätrezidive auftraten, müsste man den Zeitpunkt des Auftretens der Rezidive auswerten. cGvHD stellt neben Rezidiven die zweite zentrale späte Todesursache nach SZT dar (Socié et al. 1999). Auch später auftretende Fälle von cGvHD können in Gruppe 1 und 2 aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeiten gegebenenfalls nicht erfasst werden.

Ferner ist anzumerken, dass die verglichenen Gruppen, vor allem bei Betrachtung des Einflusses der Stammzellquelle und des Spenders bei haploidenten Transplantationen, für statistisch signifikante Aussagen zum Teil zu klein sind.

Darüber hinaus ist die Auswahl der Kontrollgruppe eingeschränkt, da nur Patienten, die neben einem CNI und MTX bzw. MMF auch ATG erhalten haben, ausgewählt wurden. Das verabreichte ATG selbst kann auch einen Einfluss auf das Outcome haben: Unter anderem wurden in verschiedenen Untersuchungen höhere Rezidivraten (Kumar et al. 2019), ein verzögertes Neutrophilenengraftment (Arai et al. 2017; Baron et al. 2017) und niedrigere cGvHD-Raten (Kanate et al. 2016; Kröger et al. 2016) gezeigt.

Des Weiteren wurde bei der Auswertung auf ein Matching der Kontrollgruppe verzichtet, womit man die Aussagekraft der Ergebnisse eventuell hätte erhöhen können. Bei einer Matched Pair Analyse wird jedem Patienten der untersuchten Gruppen ein bezüglich der Patientencharakteristika und prognostischer Faktoren gematchter statistischer Zwilling in der Kontrollgruppe zugeordnet. Somit können Confounder zwar besser kontrolliert werden, das Verfahren ist aber sehr aufwändig (Durkalski et al. 2003). Besonders Variablen wie das Alter, die Diagnose und das Stadium der Grunderkrankung, die in den Gruppen 1 und 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe Unterschiede aufzeigen, hätten bei der Auswahl der Patienten der Kontrollgruppe beachtet werden können. Jedoch hätte dies zur Folge gehabt, dass die



entsprechenden Gruppen zu klein geworden wären. Stattdessen wurden für die Untersuchungen in der Kontrollgruppe nur Patienten mit einem reduzierten Karnofsky-Index ausgewählt, was mit einem höheren Alter und fortgeschrittenem Krankheitsstadium assoziiert ist.

#### **4.6 Zukünftige Aussichten und Perspektiven**

PtCy bietet in beiden in der Arbeit untersuchten Plattformen neue Möglichkeiten in der SZT. Vorteile haploidenter Spender können ausgenutzt werden, fast jedem Patienten kann schnell ein Spender angeboten werden, Hochrisikopatienten können risikoärmer transplantiert werden, während die Outcomes denen klassischer Transplantationspatienten ähneln. Der Anteil an haploidenten Transplantationen stieg in den letzten Jahren kontinuierlich an. 2019 betrug der Anteil in Europa 17,9% aller allogenen SZT. Obwohl KM weiter die bevorzugte Stammzellquelle ist, stieg der Anteil an PBSZ bei haploidenten SZT zuletzt an (Passweg et al. 2021). Man steht somit in der haploidenten SZT und der HLA-identen SZT mit PtCy vor ähnlichen Herausforderungen wie in der klassischen SZT: Der Senkung der Rezidivinzidenz, der Senkung der TRM und einer möglichen Trennung der GvHD vom GvL-Effekt, um ein besseres Outcome zu ermöglichen.

Bezüglich PtCy kann ein genaueres Verständnis der Mechanismen der Toleranzinduktion erwartet werden, da diese bisher nicht vollständig geklärt sind (Williams et al. 2020). Die neuen Erkenntnisse aus den Tierversuchen von Wachsmuth et al. widersprechen bisherigen Konzepten des Verständnisses, so der klonalen T-Zell-Depletion und der Rolle des Thymus (Wachsmuth et al. 2019). Weiterhin unbekannt und Gegenstand der Forschung sind die Wirkung des PtCy auf verschiedene T-Zell-Subpopulationen und die Dauer des Treg Benefits (Radojcic und Luznik 2019).

## 5. Zusammenfassung

Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine Therapieform für mehrere maligne und benigne hämatopoetischen Erkrankungen dar. Erste Erfolge wurden in den 1970er Jahren mit HLA-identen Familienspendern erreicht, seit den 1980ern stehen auch HLA-identen Fremdspender zur Verfügung. Die SZT von HLA-haploidenten Spendern unter der immunsuppressiven Prophylaxe mit Posttransplantationscyclophosphamid konnte die Behandlungsmöglichkeiten weiter erweitern: Das aufgrund des fehlenden HLA-Matchings anfänglich hohe GvHD-Risiko konnte mit dieser Technik gesenkt werden und es können beinahe allen Patienten mit weniger Verzögerung potenzielle Stammzellspender angeboten werden. Darüber hinaus wurde die Verwendung von PtCy auf andere SZT-Plattformen und Spendertypen erweitert und wird heute auch bei MRD oder MUD Transplantationen benutzt.

Dennoch stellen akute und chronische GvHD weiterhin zentrale Komplikationen nach allogener SZT dar. Dem gegenüber steht GvL-Effekt, bei dem das Immunsystem des Spenders die malignen Zellen des Empfängers als fremd erkennt, diese bekämpft und vor einem Rezidiv schützen soll. GvHD und GvL zu trennen stellt ein zentrales Ziel der SZT dar und ist bis heute nicht ausreichend erfolgreich.

Die Toxizitäten und Outcomes nach immunsuppressiver Therapie mit PtCy sollten in der vorliegenden Arbeit sowohl im HLA-haploidenten als auch im HLA-identen Setting ausgewertet werden und mit klassischen Transplantationspatienten verglichen werden. Darüber hinaus sollte der Einfluss des Spenderalters sowie des Verwandtschaftsgrads bei haploidenten Transplantationen und der Einfluss der verwendeten Stammzellquelle auf das Outcome untersucht werden.

Es wurden zum Vergleich drei Gruppen festgelegt, die in der Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg eine allogene SZT erhielten: Gruppe 1 (haploidente SZT mit PtCy, 36 Patienten), Gruppe 2 (HLA-idente SZT mit PtCy, 33 Patienten) und Gruppe 3 (HLA-idente SZT mit klassischer GvHD-Prophylaxe als Kontrollgruppe, 147 Patienten). Somit konnten insgesamt 216 Patienten ausgewertet werden. Die Patienten in Gruppe 1 hatten einen schlechteren Karnofsky-Performance-Index (58,3% mit KI <90%) und es wurde zum Großteil (83,3%) Knochenmark als Stammzellquelle verwendet. In Gruppe 2 waren die Patienten im Vergleich älter (Median 59,8 Jahre), befanden sich in einem höheren Stadium der Grunderkrankung (90,9% in Stadium 2 oder 3) und 60,6% hatten mehr als 2 Komorbiditäten, weshalb die Gruppe als Hochrisikogruppe beschrieben werden kann.

Die haploident transplantierten Patienten erfuhren signifikant häufiger einen primären Graft Failure (5,6%) und entwickelten zu 52,9% eine behandlungsbedürftige aGvHD (Grad II-IV), die bei 14,7% schwer war (Grad III-IV). Als Folge dessen war auch die TRM mit 30,6% höher als in Gruppe 3. Trotz dieser Komplikationen konnte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode mit 74,2 % und 69,9% ein ähnliches 1- und 2-Jahr-Überleben in Gruppe 1 festgestellt werden wie in der Kontrollgruppe. Dies kann durch die Rezidivrate erklärt werden, die in Gruppe 1 mit 8,3% deutlich niedriger war als in Gruppe 3 (32,7%). Trotz einer kürzeren Nachbeobachtungszeit in Gruppe 1 kann ein möglich verstärkter GvL-Effekt bei haploidenten SZT aufgrund der fehlenden HLA-Identität abgeleitet werden.

Trotz in der Literatur beschriebener ähnlicher oder besserer Outcomes mit PtCy im HLA-Matched Setting zeigten sich höhere aGvHD- (behandlungsbedürftige 51,6%, schwere 25,8%) und cGvHD-Raten (64%) in Gruppe 2 als in Gruppe 3. Die Rezidivraten waren jedoch auch in Gruppe 2 (18,2%) niedriger, die TRM jedoch nicht signifikant erhöht (24,2%) und das Gesamtüberleben ähnlich.

Zusammenfassend kann gesagt, dass in beiden Settings mit PtCy höhere GvHD Raten einen möglichen GvL-Effekt verstärken können, der wiederum niedrigere Rezidivraten unter PtCy und ein ähnliches Gesamtüberleben bedingen, wenngleich signifikante Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit vorliegen.

Bereits bekannte Vor- und Nachteile von KM und PBSZ als Stammzellquelle konnten in der haploidenten Gruppe gezeigt werden, während sich TRM und Gesamtüberleben für die beiden Stammzellquellen nicht unterschied: Patienten, die KM erhielten, erfuhren mehr Graft Failure und cGvHD war nach PBSZ häufiger. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikant schnelleres Engraftment in den Gruppe 2 und 3, in denen häufiger PBSZ als KM verwendet wurden, während die Engraftment-Zeiten in Gruppe 1 bei KM und PBSZ ähnlich waren.

Da Patienten mehrere (durchschnittlich 2,7) mögliche haploidente Spender zur Verfügung stehen, ist auch die Auswahl des besten möglichen Spenders von Bedeutung. Das Gesamtüberleben bei jüngeren (<30 Jahre) Spendern war mit 81,8% besser als bei älteren (>30 Jahre, 60%), die TRM bei jüngeren Spendern niedriger (9,1% gegen 40%) und es trat auch weniger aGvHD auf (39,1% bei jüngeren Spendern, 60,9% bei älteren). Dadurch lässt sich die in der Literatur bereits beschriebene Empfehlung, jüngere haploidente Spender älteren vorzuziehen, bestätigen.

Insgesamt stellt PtCy damit auch in den Untersuchungen im Regensburger Kollektiv eine solide Behandlungsstrategie für ausgewählte Patientengruppen dar: bei haploidenten SZT und HLA-ident transplantierten Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenschäden, die sonst durch den frühen Beginn von CNI möglich sind, und bei denen die Nebenwirkungen durch ATG vermieden werden sollen.

## **6. Anhang**

### **6.1 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einteilung der GvHD

Tabelle 2: Karnofsky-Index

Tabelle 3: HTC-CI nach Sorrow

Tabelle 4: Überblick über die Eigenschaften des Patientenkollektivs

Tabelle 5: MAGIC-Kriterien der Organstadien der aGvHD

Tabelle 6: MAGIC-Kriterien der Gesamtschweregrade der aGvHD

Tabelle 7: Median Follow Up

Tabelle 8: Engraftment und PGF

Tabelle 9: 30-Tage-Mortalität

Tabelle 10: akute und chronische GvHD

Tabelle 11: Rezidive

Tabelle 12: Gesamtüberleben

Tabelle 13: TRM

Tabelle 14: TRM und aGvHD Gesamtschweregrad 3 oder 4

Tabelle 15: TRM Todesursachen

Tabelle 16: Einfluss des Spenders bei haploidenten Transplantationen

Tabelle 17: Einfluss des Spenderalters bei haploidenten Transplantationen

Tabelle 18: Einfluss des Spenderalters auf die TRM bei haploidenten Transplantationen

Tabelle 19: Einfluss der Stammzellquelle in Gruppe 1

Tabelle 20: Einfluss der Stammzellquelle in Gruppe 2

Tabelle 21: Einfluss der Stammzellquelle in Gruppe 3

Tabelle 22: Empfehlungen für Spender bei haploidenter SZT

## **6.2 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Patientenalter zum Zeitpunkt der Transplantation

Abbildung 2: Grunderkrankungen

Abbildung 3: Stadium der Grunderkrankung

Abbildung 4: verwendete Stammzellquelle

Abbildung 5: Zeitpunkt des Engraftments (ANC 500)

Abbildung 6: akute GvHD

Abbildung 7: Rezidive

Abbildung 8: Überlebensfunktion

Abbildung 9: Eins-Minus-Überlebensfunktion für TRM

Abbildung 10: 1-Jahr-TRM

Abbildung 11: Eins-Minus-Überlebensfunktion für die TRM bei haploidenten Transplantationen

### 6.3 Abkürzungsverzeichnis

AA	Aplastische Anämie
aGvHD	Akute Graft-versus-Host Disease
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APZ	Antigen-präsentierende Zelle
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
CAR	chimeric antigen receptor
CB	Cord Blood
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host Disease
CI	Comorbidity Index
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CNI	Calcineurininhibitor
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CyA	Cyclosporin A
DLI	Donor leukocyte infusion
DNA	Desoxyribonucleic acid
DSA	Donor-specific HLA-Antibodies
EBMT	The European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECP	Extracorporeal photopheresis
G-BM	G-CSF primed bone marrow
G-CSF	Granulozyte-Colony-Stimulating Factor
GF	Graft failure
GI	Gastrointestinaltrakt
GvHD	Graft-versus-Host Disease
GvL	Graft-versus-Leukämie
HL	Hodgkin-Lymphom
HLA	Human leukocyte antigen
HTC-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index

IFN	Interferon
IL	Interleukin
KI	Karnofsky-Index
KIR	Killer-cell immunoglobulin-like receptors
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
LFU	Last follow-up
MA	Myeloablativ
MDS	Myelodysplastische Dysplasie
MDS-MPN	MDS-MPN overlap Syndrom
mHaG	Minor H Antigene
MHC	Major histocompatibility complex
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolat-Mophetil
MRD	matched related Donor
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
mTOR	Mammalian target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
MUD	Matched unrelated donor
NF-AT	Nuclear factor of activated T-cells
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natürliche Killerzellen
NMA	Nicht-myeloablativ
NRM	Non-relapse mortality
PBSZ	Periphere Blutstammzellen
PCR	Polymerase chain reaction
PGF	Primärer Graft Failure
PtCy	Posttransplantationscyclophosphamid
RIC	Reduced intensity conditioning
SIRS	Systematisches inflammatorisches Response Syndrom



SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
SZT	Stammzelltransplantaion
TBI	Total body irradiation
Teff	T-Effektor-Zelle
TNF	Tumor necrosis factor
Treg	Regulatorische T-Zelle
TRM	Transplant related mortality
TZD	T-Zell-Depletion
URD	Unrelated Donor
ZRS	Zytokin Release Syndrom

## 7. Literaturverzeichnis

Abboud, Ramzi; Keller, Jesse; Slade, Michael; DiPersio, John F.; Westervelt, Peter; Rettig, Michael P. et al. (2016): Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22 (10), S. 1851–1860. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.06.010.

Ahlmann, Martina; Hempel, Georg (2016): The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 78 (4), S. 661–671. DOI: 10.1007/s00280-016-3152-1.

Ahmed, Sairah; Kanakry, Jennifer A.; Ahn, Kwang W.; Litovich, Carlos; Abdel-Azim, Hisham; Aljurf, Mahmoud et al. (2019): Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25 (9), S. 1859–1868. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.025.

Al-Homsi, Ahmad Samer; Roy, Tara S.; Cole, Kelli; Feng, Yuxin; Duffner, Ulrich (2015): Post-transplant high-dose cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21 (4), S. 604–611. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.014.

Arai, Yasuyuki; Jo, Tomoyasu; Matsui, Hiroyuki; Kondo, Tadakazu; Takaori-Kondo, Akifumi (2017): Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. In: *Leukemia & lymphoma* 58 (8), S. 1840–1848. DOI: 10.1080/10428194.2016.1266624.

Arnold, H.; Bourseaux, F.; Brock, N. (1958): Chemotherapeutic action of a cyclic nitrogen mustard phosphamide ester (B 518-ASTA) in experimental tumours of the rat. In: *Nature* 181 (4613), S. 931. DOI: 10.1038/181931a0.

Aversa, Franco; Bachar-Lustig, Esther; Or-Geva, Noga; Prezioso, Lucia; Bonomini, Sabrina; Manfra, Ilenia et al. (2017): Immune tolerance induction by nonmyeloablative haploidentical HSCT combining T-cell depletion and posttransplant cyclophosphamide. In: *Blood advances* 1 (24), S. 2166–2175. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017009423.

Bacigalupo, A.; Dominiotto, A.; Ghiso, A.; Di Grazia, C.; Lamparelli, T.; Gualandi, F. et al. (2015): Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. In: *Bone Marrow Transplant* 50 Suppl 2 (2), S37-9. DOI: 10.1038/bmt.2015.93.

Bacigalupo, Andrea; Ballen, Karen; Rizzo, Doug; Giralt, Sergio; Lazarus, Hillard; Ho, Vincent et al. (2009): Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15 (12), S. 1628–1633. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.

Balassa, Katalin; Danby, Robert; Rocha, Vanderson (2019): Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. In: *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)* 80 (1), S. 33–39. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.1.33.

- Ballen, Karen K.; Gluckman, Eliane; Broxmeyer, Hal E. (2013): Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. In: *Blood* 122 (4), S. 491–498. DOI: 10.1182/blood-2013-02-453175.
- Baron, Frédéric; Mohty, Mohamad; Blaise, Didier; Socié, Gérard; Labopin, Myriam; Esteve, Jordi et al. (2017): Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. In: *Haematologica* 102 (2), S. 224–234. DOI: 10.3324/haematol.2016.148510.
- Barrett, A. John; Battiwalla, Minoo (2010): Relapse after allogeneic stem cell transplantation. In: *Expert review of hematology* 3 (4), S. 429–441. DOI: 10.1586/ehm.10.32.
- Bashey, Asad; Zhang, Mei-Jie; McCurdy, Shannon R.; St Martin, Andrew; Argall, Trevor; Anasetti, Claudio et al. (2017): Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. In: *Journal of Clinical Oncology* 35 (26), S. 3002–3009. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8428.
- Bashey, Asad; Zhang, Xu; Jackson, Katelin; Brown, Stacey; Ridgeway, Michelle; Solh, Melhem et al. (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. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22 (1), S. 125–133. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.002.
- Bashey, Asad; Zhang, Xu; Sizemore, Connie A.; Manion, Karen; Brown, Stacey; Holland, H. Kent et al. (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. In: *Journal of Clinical Oncology* 31 (10), S. 1310–1316. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3523.
- Battipaglia, Giorgia; Labopin, Myriam; Kröger, Nicolaus; Vitek, Antonin; Afanasyev, Boris; Hilgendorf, Inken et al. (2019): Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. In: *Blood* 134 (11), S. 892–899. DOI: 10.1182/blood.2019000487.
- Baxter Oncology (2015): German Product Summary Endoxan®. Online verfügbar unter [https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2020-11/endoxan\\_fs.pdf](https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2020-11/endoxan_fs.pdf) [13.11.2020].
- Bazinet, A.; Popradi, G. (2019): A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. In: *Current oncology (Toronto, Ont.)* 26 (3), S. 187–191. DOI: 10.3747/co.26.5033.
- Beatty, P. G.; Clift, R. A.; Mickelson, E. M.; Nisperos, B. B.; Flournoy, N.; Martin, P. J. et al. (1985): Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. In: *The New England journal of medicine* 313 (13), S. 765–771. DOI: 10.1056/NEJM198509263131301.
- Bensinger, William I. (2012): Allogeneic transplantation: peripheral blood vs. bone marrow. In: *Current opinion in oncology* 24 (2), S. 191–196. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32834f5c27.

- Berenbaum, M. C.; Brown, I. N. (1963): Prolongation of homograft survival in mice with single doses of cyclophosphamide. In: *Nature* 200, S. 84. DOI: 10.1038/200084a0.
- Blazar, Bruce R.; Murphy, William J.; Abedi, Mehrdad (2012): Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. In: *Nat Rev Immunol* 12 (6), S. 443–458. DOI: 10.1038/nri3212.
- Bleakley, Marie; Riddell, Stanley R. (2004): Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. In: *Nat Rev Cancer* 4 (5), S. 371–380. DOI: 10.1038/nrc1365.
- Bolwell, B.; Sobecks, R.; Pohlman, B.; Andresen, S.; Rybicki, L.; Kuczkowski, E.; Kalaycio, M. (2004): A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 34 (7), S. 621–625. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704647.
- Booth, Claire; Lawson, Sarah; Veys, Paul (2013): The current role of T cell depletion in paediatric stem cell transplantation. In: *British Journal of Haematology* 162 (2), S. 177–190. DOI: 10.1111/bjh.12400.
- Bornhäuser, M.; Schuler, U.; Pörksen, G.; Naumann, R.; Geissler, G.; Thiede, C. et al. (1999): Mycophenolate mofetil and cyclosporine as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation. In: *Transplantation* 67 (4), S. 499–504. DOI: 10.1097/00007890-199902270-00001.
- Bortin, M. M.; Bach, F. H.; van Bekkum, D. W.; Good, R. A.; van Rood, J. J. (1994): 25th anniversary of the first successful allogeneic bone marrow transplants. In: *Bone Marrow Transplant* 14 (2), S. 211–212.
- Bramanti, Stefania; Calafiore, Valeria; Longhi, Elena; Mariotti, Jacopo; Crespiatico, Loretta; Sarina, Barbara et al. (2019): Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: Risk of Graft Failure, Poor Graft Function, and Impact on Outcomes. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25 (7), S. 1395–1406. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.020.
- Braverman, A. C.; Antin, J. H.; Plappert, M. T.; Cook, E. F.; Lee, R. T. (1991): Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. In: *Journal of Clinical Oncology* 9 (7), S. 1215–1223. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.7.1215.
- Brentjens, Renier J.; Davila, Marco L.; Riviere, Isabelle; Park, Jae; Wang, Xiuyan; Cowell, Lindsay G. et al. (2013): CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. In: *Science translational medicine* 5 (177), 177ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930.
- Brissot, Eolia; Labopin, Myriam; Ehninger, Gerhard; Stelljes, Matthias; Brecht, Arne; Ganser, Arnold et al. (2019): Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. In: *Haematologica* 104 (3), S. 524–532. DOI: 10.3324/haematol.2017.187450.

Brodsky, Robert A. (2010): High-dose cyclophosphamide for autoimmunity and alloimmunity. In: *Immunologic research* 47 (1-3), S. 179–184. DOI: 10.1007/s12026-009-8149-y.

Burroughs, Lauri M.; O'Donnell, Paul V.; Sandmaier, Brenda M.; Storer, Barry E.; Luznik, Leo; Symons, Heather J. et al. (2008): Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14 (11), S. 1279–1287. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.08.014.

Carnevale-Schianca, Fabrizio; Caravelli, Daniela; Gallo, Susanna; Cocha, Valentina; D'Ambrosio, Lorenzo; Vassallo, Elena et al. (2017): Post-Transplant Cyclophosphamide and Tacrolimus-Mycophenolate Mofetil Combination Prevents Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation from HLA-Matched Donors. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 23 (3), S. 459–466. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.12.636.

Castagna, L.; Bramanti, S.; Furst, S.; Giordano, L.; Sarina, B.; Crocchiolo, R. et al. (2016): Tacrolimus compared with cyclosporine A after haploidentical T-cell replete transplantation with post-infusion cyclophosphamide. In: *Bone Marrow Transplant* 51 (3), S. 470. DOI: 10.1038/bmt.2015.327.

Chalandon, Y.; Passweg, J. R.; Schmid, C.; Olavarria, E.; Dazzi, F.; Simula, M. P. et al. (2010): Outcome of patients developing GVHD after DLI given to treat CML relapse: a study by the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. In: *Bone Marrow Transplant* 45 (3), S. 558–564. DOI: 10.1038/bmt.2009.177.

Chang, Jeremy; Hsiao, Mindy; Blodget, Emily; Akhtari, Mojtaba (2019): Increased risk of 100-day and 1-year infection-related mortality and complications in haploidentical stem cell transplantation. In: *Journal of blood medicine* 10, S. 135–143. DOI: 10.2147/JBM.S201073.

Chang, Ying-Jun; Wang, Yu; Liu, Yan-Rong; Xu, Lan-Ping; Zhang, Xiao-Hui; Chen, Huan et al. (2017): Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis. In: *Journal of hematology & oncology* 10 (1), S. 134. DOI: 10.1186/s13045-017-0502-3.

Chang, Y-J; Huang, X-j (2014): Haploidentical SCT: the mechanisms underlying the crossing of HLA barriers. In: *Bone Marrow Transplant* 49 (7), S. 873–879. DOI: 10.1038/bmt.2014.19.

Cheson, Bruce D.; Bennett, John M.; Kopecky, Kenneth J.; Büchner, Thomas; Willman, Cheryl L.; Estey, Elihu H. et al. (2003): Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. In: *Journal of Clinical Oncology* 21 (24), S. 4642–4649. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.036.

Cieri, Nicoletta; Greco, Raffaella; Crucitti, Lara; Morelli, Mara; Giglio, Fabio; Levati, Giorgia et al. (2015): Post-transplantation Cyclophosphamide and Sirolimus after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Treosulfan-based

Myeloablative Conditioning and Peripheral Blood Stem Cells. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21 (8), S. 1506–1514. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.025.

Cieri, Nicoletta; Peccatori, Jacopo; Oliveira, Giacomo; Greco, Raffaella; Markt, Sarah; Lunghi, Francesca et al. (2013): Tracking T Cell Dynamics In The First Month After Haplo-HSCT With Post-Transplant Cyclophosphamide Reveals a Predominant Contribution Of Memory Stem T Cells To The Early Phase Of Immune Reconstitution. In: *Blood* 122 (21), S. 4615. DOI: 10.1182/blood.V122.21.4615.4615.

Ciurea, Stefan O.; Al Malki, Monzr M.; Kongtim, Piyanuch; Fuchs, Ephraim J.; Luznik, Leo; Huang, Xiao-Jun et al. (2020): The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 55 (1), S. 12–24. DOI: 10.1038/s41409-019-0499-z.

Ciurea, Stefan O.; Cao, Kai; Fernandez-Vina, Marcelo; Kongtim, Piyanuch; Malki, Monzr Al; Fuchs, Ephraim et al. (2018): The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 53 (5), S. 521–534. DOI: 10.1038/s41409-017-0062-8.

Ciurea, Stefan O.; Champlin, Richard E. (2013): Donor selection in T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: knowns, unknowns, and controversies. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19 (2), S. 180–184. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.007.

Ciurea, Stefan O.; Lima, Marcos de; Cano, Pedro; Korbling, Martin; Giralt, Sergio; Shpall, Elizabeth J. et al. (2009): High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. In: *Transplantation* 88 (8), S. 1019–1024. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181b9d710.

Ciurea, Stefan O.; Shah, Mithun V.; Saliba, Rima M.; Gaballa, Sameh; Kongtim, Piyanuch; Rondon, Gabriela et al. (2018): Haploidentical Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24 (6), S. 1232–1236. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.09.005.

Coplan, Edward A. (2006): Hematopoietic stem-cell transplantation. In: *The New England journal of medicine* 354 (17), S. 1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMra052638.

Couban, S.; Messner, H. A.; Andreou, P.; Egan, B.; Price, S.; Tinker, L. et al. (2000): Bone marrow mobilized with granulocyte colony-stimulating factor in related allogeneic transplant recipients: a study of 29 patients. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 6 (4A), S. 422–427. DOI: 10.1016/s1083-8791(00)70033-4.

Crocchiolo, R.; Bramanti, S.; Vai, A.; Sarina, B.; Mineri, R.; Casari, E. et al. (2015): Infections after T-replete haploidentical transplantation and high-dose cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. In: *Transplant Infectious Disease* 17 (2), S. 242–249. DOI: 10.1111/tid.12365.

Cutler, C.; Antin, J. H. (2004): Sirolimus for GVHD prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 34 (6), S. 471–476. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704604.

- Cutler, Corey; Henry, N. Lynn; Magee, Colm; Li, Shuli; Kim, Haesook T.; Alyea, Edwin et al. (2005): Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 11 (7), S. 551–557. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.04.007.
- Cutler, Corey; Logan, Brent; Nakamura, Ryotaro; Johnston, Laura; Choi, Sung; Porter, David et al. (2014): Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. In: *Blood* 124 (8), S. 1372–1377. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567164.
- Cutler, Corey S.; Koreth, John; Ritz, Jerome (2017): Mechanistic approaches for the prevention and treatment of chronic GVHD. In: *Blood* 129 (1), S. 22–29. DOI: 10.1182/blood-2016-08-686659.
- Deotare, U.; Al-Dawsari, G.; Couban, S.; Lipton, J. H. (2015): G-CSF-primed bone marrow as a source of stem cells for allografting: revisiting the concept. In: *Bone Marrow Transplant* 50 (9), S. 1150–1156. DOI: 10.1038/bmt.2015.80.
- Dhesi, Sumandeep; Chu, Michael P.; Blevins, Gregg; Paterson, Ian; Larratt, Loree; Oudit, Gavin Y.; Kim, Daniel H. (2013): Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management. In: *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports* 1 (1), 2324709613480346. DOI: 10.1177/2324709613480346.
- Di Bartolomeo, Paolo; Santarone, Stella; Angelis, Gottardo de; Picardi, Alessandra; Cudillo, Laura; Cerretti, Raffaella et al. (2013): Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. In: *Blood* 121 (5), S. 849–857. DOI: 10.1182/blood-2012-08-453399.
- Dockham, P. A.; Lee, M. O.; Sladek, N. E. (1992): Identification of human liver aldehyde dehydrogenases that catalyze the oxidation of aldophosphamide and retinaldehyde. In: *Biochemical pharmacology* 43 (11), S. 2453–2469. DOI: 10.1016/0006-2952(92)90326-e.
- Donnall Thomas, E.; Storb, Rainer; Fefer, Alexander; Slichter, SherillJ; Bryant, JeanI; Dean Buckner, C. et al. (1972): APLASTIC ANAEMIA TREATED BY MARROW TRANSPLANTATION. In: *Lancet* 299 (7745), S. 284–289. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)90292-9.
- Dreger, P.; Glass, B.; Uharek, L.; Schmitz, N. (1996): Allogeneic peripheral blood progenitor cells: current status and future directions. In: *Journal of hematology* 5 (4), S. 331–337. DOI: 10.1089/scd.1.1996.5.331.
- Drexler, Beatrice; Buser, Andreas; Infanti, Laura; Stehle, Gregor; Halter, Joerg; Holbro, Andreas (2020): Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. In: *Transfusion medicine and hemotherapy : offzielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie* 47 (3), S. 214–225. DOI: 10.1159/000508169.
- Durkalski, Valerie L.; Palesch, Yuko Y.; Lipsitz, Stuart R.; Rust, Philip F. (2003): Analysis of clustered matched-pair data. In: *Statistics in medicine* 22 (15), S. 2417–2428. DOI: 10.1002/sim.1438.

- Eapen, Mary; Logan, Brent R.; Horowitz, Mary M.; Zhong, Xiaobo; Perales, Miguel-Angel; Lee, Stephanie J. et al. (2015): Bone marrow or peripheral blood for reduced-intensity conditioning unrelated donor transplantation. In: *Journal of Clinical Oncology* 33 (4), S. 364–369. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2446.
- El Fakih, Riad; Hashmi, Shahrukh K.; Ciurea, Stephen O.; Luznik, Leo; Gale, Robert Peter; Aljurf, Mahmoud (2020): Post-transplant cyclophosphamide use in matched HLA donors: a review of literature and future application. In: *Bone Marrow Transplant* 55 (1), S. 40–47. DOI: 10.1038/s41409-019-0547-8.
- El-Jurdi, Najla; Reljic, Tea; Kumar, Ambuj; Pidala, Joseph; Bazarbachi, Ali; Djulbegovic, Benjamin; Kharfan-Dabaja, Mohamed A. (2013): Efficacy of adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusion in relapsed lymphoid malignancies. In: *Immunotherapy* 5 (5), S. 457–466. DOI: 10.2217/imt.13.31.
- Elmariah, Hany; Kasamon, Yvette L.; Zahurak, Marianna; Macfarlane, Karen W.; Tucker, Noah; Rosner, Gary L. et al. (2018): Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide Using Non-First-Degree Related Donors. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24 (5), S. 1099–1102. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.02.005.
- Emadi, Ashkan; Jones, Richard J.; Brodsky, Robert A. (2009): Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. In: *Nature reviews. Clinical oncology* 6 (11), S. 638–647. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146.
- Esquirol, A.; Pascual, M. J.; Ortiz, M.; Piñana, J. L.; Ferra, C.; Garcia Cadenas, I. et al. (2017): Single-agent GvHD prophylaxis with tacrolimus after post-transplant high-dose cyclophosphamide is a valid option for haploidentical transplantation in adults with hematological malignancies. In: *Bone Marrow Transplant* 52 (9), S. 1273–1279. DOI: 10.1038/bmt.2017.111.
- Falkenburg, J. H. F.; Jedema, I. (2015): Allo-reactive T cells for the treatment of hematological malignancies. In: *Molecular oncology* 9 (10), S. 1894–1903. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.10.014.
- Fang, Lubin; Fehse, Boris; Engel, Melanie; Zander, Axel; Kröger, Nicolaus (2005): Antithymocyte globulin induces ex vivo and in vivo depletion of myeloid and plasmacytoid dendritic cells. In: *Transplantation* 79 (3), S. 369–371. DOI: 10.1097/01.tp.0000150210.77543.1b.
- Ferrara, James L. M.; Levine, John E.; Reddy, Pavan; Holler, Ernst (2009): Graft-versus-host disease. In: *Lancet (London, England)* 373 (9674), S. 1550–1561. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3.
- Ferrebee, J. W.; Lochte, H. L.; Jaretzki, A.; Sahler, O. D.; Thomas, E. D. (1958): Successful marrow homograft in the dog after radiation. In: *Surgery* 43 (3), S. 516–520.
- Filipovich, Alexandra H.; Weisdorf, Daniel; Pavletic, Steven; Socie, Gerard; Wingard, John R.; Lee, Stephanie J. et al. (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. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 11 (12), S. 945–956. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.



- Finke, Jürgen; Bethge, Wolfgang A.; Schmoor, Claudia; Ottinger, Hellmut D.; Stelljes, Matthias; Zander, Axel R. et al. (2009): Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 10 (9), S. 855–864. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.
- Flowers, Mary E. D.; Inamoto, Yoshihiro; Carpenter, Paul A.; Lee, Stephanie J.; Kiem, Hans-Peter; Petersdorf, Effie W. et al. (2011): Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. In: *Blood* 117 (11), S. 3214–3219. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109.
- Ford, C. E.; Hamerton, J. L.; Barnes, D. W.; Loutit, J. F. (1956): Cytological identification of radiation-chimaeras. In: *Nature* 177 (4506), S. 452–454. DOI: 10.1038/177452a0.
- Friedman, O. M.; Seligman (1954): Preparation of N-phosphorylated derivatives of bis-P-chloroethylamine. In: *J. Amer. Chem. Soc.* (76), S. 655–658.
- Friendlander, Arthur H.; Ettinger, Ronald L. (2009): Karnofsky performance status scale. In: *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry* 29 (4), S. 147–148. DOI: 10.1111/j.1754-4505.2009.00088.x.
- Gaballa, Sameh; Ge, Isabell; El Fakih, Riad; Brammer, Jonathan E.; Kongtim, Piyanuch; Tomuleasa, Ciprian et al. (2016): Results of a 2-arm, phase 2 clinical trial using post-transplantation cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease in haploidentical donor and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. In: *Cancer* 122 (21), S. 3316–3326. DOI: 10.1002/cncr.30180.
- Ganguly, Sudipto; Ross, Duncan B.; Panoskaltsis-Mortari, Angela; Kanakry, Christopher G.; Blazar, Bruce R.; Levy, Robert B.; Luznik, Leo (2014): Donor CD4+ Foxp3+ regulatory T cells are necessary for posttransplantation cyclophosphamide-mediated protection against GVHD in mice. In: *Blood* 124 (13), S. 2131–2141. DOI: 10.1182/blood-2013-10-525873.
- Gauthier, Jordan; Poiré, Xavier; Gac, Anne-Claire; Leclerc, Mathieu; Guillaume, Thierry; Chalandon, Yves et al. (2018): Better outcome with haploidentical over HLA-matched related donors in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation—a study by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. In: *Bone Marrow Transplant* 53 (4), S. 400–409. DOI: 10.1038/s41409-017-0018-z.
- Ghimire, Sakhila; Weber, Daniela; Mavin, Emily; Wang, Xiaonong; Dickinson, Anne Mary; Holler, Ernst (2017): Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. In: *Front. Immunol.* 8, S. 79. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00079.
- Giralt, S.; Thall, P. F.; Khouri, I.; Wang, X.; Braunschweig, I.; Ippolitti, C. et al. (2001): Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. In: *Blood* 97 (3), S. 631–637. DOI: 10.1182/blood.v97.3.631.
- Glucksberg, H.; Storb, R.; Fefer, A.; Buckner, C. D.; Neiman, P. E.; Clift, R. A. et al. (1974): Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-

A-matched sibling donors. In: *Transplantation* 18 (4), S. 295–304. DOI: 10.1097/00007890-197410000-00001.

Gragerl, Loren; Eapen, Mary; Williams, Eric; Freeman, John; Spellman, Stephen; Baitty, Robert et al. (2014): HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. In: *The New England journal of medicine* 371 (4), S. 339–348. DOI: 10.1056/NEJMsa1311707.

Gratwohl, A. (2012): The EBMT risk score. In: *Bone Marrow Transplant* 47 (6), S. 749–756. DOI: 10.1038/bmt.2011.110.

Greiner, Jochen; Götz, Marlies; Bunjes, Donald; Hofmann, Susanne; Wais, Verena (2019): Immunological and Clinical Impact of Manipulated and Unmanipulated DLI after Allogeneic Stem Cell Transplantation of AML Patients. In: *Journal of clinical medicine* 9 (1). DOI: 10.3390/jcm9010039.

Hamilton, Betty K.; Liu, Ying; Hemmer, Michael; Wang, Tao; Chhabra, Saurabh; Costa, Luciano J. et al. (2018): Cyclosporine in Combination with Mycophenolate Mofetil Leads to Increased Incidence of Graft-Versus-Host Disease and Inferior Outcomes after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A CIBMTR Analysis. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24 (3), S185. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.137.

Hamilton, Betty Ky (2018): Current approaches to prevent and treat GVHD after allogeneic stem cell transplantation. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018 (1), S. 228–235. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.228.

Hansen, J. A.; Clift, R. A.; Mickelson, E. M.; Nisperos, B.; Thomas, E. D. (1981): Marrow transplantation from donors other than HLA identical siblings. In: *Human immunology* 2 (1), S. 31–40. DOI: 10.1016/0198-8859(81)90004-5.

Hansen, J. A.; Clift, R. A.; Thomas, E. D.; Buckner, C. D.; Storb, R.; Giblett, E. R. (1980): Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. In: *The New England journal of medicine* 303 (10), S. 565–567. DOI: 10.1056/NEJM198009043031007.

Harris, Andrew C.; Young, Rachel; Devine, Steven; Hogan, William J.; Ayuk, Francis; Bunworasate, Udomsak et al. (2016): International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22 (1), S. 4–10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.

Hilgendorf, Inken; Greinix, Hildegard; Halter, Jörg P.; Lawitschka, Anita; Bertz, Hartmut; Wolff, Daniel (2015): Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. In: *Deutsches Arzteblatt international* 112 (4), S. 51–58. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0051.

Hill, LaQuisa; Alousi, Amin; Kebriaei, Partow; Mehta, Rohtesh; Rezvani, Katayoun; Shpall, Elizabeth (2018): New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. In: *Therapeutic Advances in Hematology* 9 (1), S. 21–46. DOI: 10.1177/2040620717741860.

Hokland, Peter; Ommen, Hans Beier (2011): Towards individualized follow-up in adult acute myeloid leukemia in remission. In: *Blood* 117 (9), S. 2577–2584. DOI: 10.1182/blood-2010-09-303685.

- Horowitz, Mary; Schreiber, Hans; Elder, Alex; Heidenreich, Olaf; Vormoor, Josef; Toffalori, Christina et al. (2018): Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 53 (11), S. 1379–1389. DOI: 10.1038/s41409-018-0171-z.
- Hudecek, M.; Bartsch, K.; Tschiedel, S.; Niederwieser, D. (2008): Kleine Antigene - grosse Wirkung. Die Rolle von Minor-Histokompatibilitätsantigenen bei der allogenen Blutstammzelltransplantation. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 133 (28-29), S. 1511–1516. DOI: 10.1055/s-2008-1081100.
- Inamoto, Yoshihiro; Flowers, Mary E. D.; Lee, Stephanie J.; Carpenter, Paul A.; Warren, Edus H.; Deeg, H. Joachim et al. (2011): Influence of immunosuppressive treatment on risk of recurrent malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Blood* 118 (2), S. 456–463. DOI: 10.1182/blood-2011-01-330217.
- Isola, L.; Scigliano, E.; Fruchtman, S. (2000): Long-term follow-up after allogeneic granulocyte colony-stimulating factor--primed bone marrow transplantation. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 6 (4A), S. 428–433. DOI: 10.1016/s1083-8791(00)70034-6.
- Jagasia, Madan; Arora, Mukta; Flowers, Mary E. D.; Chao, Nelson J.; McCarthy, Philip L.; Cutler, Corey S. et al. (2012): Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. In: *Blood* 119 (1), S. 296–307. DOI: 10.1182/blood-2011-06-364265.
- Jagasia, Madan H.; Greinix, Hildegard T.; Arora, Mukta; Williams, Kirsten M.; Wolff, Daniel; Cowen, Edward W. et al. (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. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21 (3), 389-401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- Jain, Tania; Alahdab, Fares; Firwana, Belal; Sonbol, Mohamad Bassam; Almader-Douglas, Diana; Palmer, Jeanne (2019): Choosing a Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Allogeneic Stem Cell Transplantation, Fludarabine/Busulfan versus Fludarabine Melphalan: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 25 (4), S. 728–733. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.11.016.
- Ji, Shu-Quan; Chen, Hui-Ren; Wang, Hang-Xiang; Yan, Hong-Ming; Pan, Shi-Ping; Xun, Chang-Qing (2002): Comparison of outcome of allogeneic bone marrow transplantation with and without granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) donor-marrow priming in patients with chronic myelogenous leukemia. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 8 (5), S. 261–267. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12064363.
- Jones, R. J.; Barber, J. P.; Vala, M. S.; Collector, M. I.; Kaufmann, S. H.; Ludeman, S. M. et al. (1995): Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cells. In: *Blood* 85 (10), S. 2742–2746.
- Juric, Mateja Kralj; Ghimire, Sakhila; Ogonek, Justyna; Weissinger, Eva M.; Holler, Ernst; van Rood, Jon J. et al. (2016): Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments. In: *Front. Immunol.* 7, S. 470. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00470.

- Kalos, Michael; Levine, Bruce L.; Porter, David L.; Katz, Sharyn; Grupp, Stephan A.; Bagg, Adam; June, Carl H. (2011): T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. In: *Science translational medicine* 3 (95), 95ra73. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002842.
- Kanakry, Christopher G.; Fuchs, Ephraim J.; Luznik, Leo (2016): Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. In: *Nature reviews. Clinical oncology* 13 (1), S. 10–24. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.128.
- Kanakry, Christopher G.; Tsai, Hua-Ling; Bolaños-Meade, Javier; Smith, B. Douglas; Gojo, Ivana; Kanakry, Jennifer A. et al. (2014): Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. In: *Blood* 124 (25), S. 3817–3827. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587477.
- Kanate, Abraham S.; Mussetti, Alberto; Kharfan-Dabaja, Mohamed A.; Ahn, Kwang W.; DiGilio, Alyssa; Beitinjaneh, Amer et al. (2016): Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. In: *Blood* 127 (7), S. 938–947. DOI: 10.1182/blood-2015-09-671834.
- Karnofsky, David A.; Abelmann, Walter H.; Craver, Lloyd F.; Burchenal, Joseph H. (1948): The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. In: *Cancer* 1 (4), S. 634–656. DOI: 10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L.
- Kawamura, Koji (2019): Effect of antithymocyte globulin on HLA-mismatched unrelated transplantation. In: *Int J Hematol* 110 (1), S. 22–29. DOI: 10.1007/s12185-019-02597-y.
- Klein, J.; Sato, A. (2000): The HLA system. First of two parts. In: *The New England journal of medicine* 343 (10), S. 702–709. DOI: 10.1056/NEJM200009073431006.
- Kochenderfer, James N.; Wilson, Wyndham H.; Janik, John E.; Dudley, Mark E.; Stetler-Stevenson, Maryalice; Feldman, Steven A. et al. (2010): Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. In: *Blood* 116 (20), S. 4099–4102. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281931.
- Kolb, H. J.; Mittermüller, J.; Clemm, C.; Holler, E.; Ledderose, G.; Brehm, G. et al. (1990): Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. In: *Blood* 76 (12), S. 2462–2465.
- Kolb, H. J.; Schattenberg, A.; Goldman, J. M.; Hertenstein, B.; Jacobsen, N.; Arcese, W. et al. (1995): Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. In: *Blood* 86 (5), S. 2041–2050.
- Kolb, Hans-Jochem (2015): As Time Goes by ... In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21 (1), S. 1–2. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.011.
- Krishnappa, Vinod; Gupta, Mohit; Manu, Gurusidda; Kwatra, Shivani; Owusu, Osei-Tutu; Raina, Rupesh (2016): Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review. In: *International Journal of Nephrology* 2016, S. 5163789. DOI: 10.1155/2016/5163789.
- Kröger, Nicolaus; Solano, Carlos; Wolschke, Christine; Bandini, Giuseppe; Patriarca, Francesca; Pini, Massimo et al. (2016): Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic

Graft-versus-Host Disease. In: *The New England journal of medicine* 374 (1), S. 43–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1506002.

Kumar, Ambuj; Reljic, Tea; Hamadani, Mehdi; Mohty, Mohamad; Kharfan-Dabaja, Mohamed A. (2019): Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis. In: *Bone Marrow Transplant* 54 (7), S. 1094–1106. DOI: 10.1038/s41409-018-0393-0.

Kuzmina, Z.; Eder, S.; Böhm, A.; Pernicka, E.; Vormittag, L.; Kalhs, P. et al. (2012): Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. In: *Leukemia* 26 (4), S. 746–756. DOI: 10.1038/leu.2011.257.

Lee, Daniel W.; Gardner, Rebecca; Porter, David L.; Louis, Chrystal U.; Ahmed, Nabil; Jensen, Michael et al. (2014): Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. In: *Blood* 124 (2), S. 188–195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.

Lee, Stephanie J. (2017): Classification systems for chronic graft-versus-host disease. In: *Blood* 129 (1), S. 30–37. DOI: 10.1182/blood-2016-07-686642.

Lin, Chien-Jung; Vader, Justin M.; Slade, Michael; DiPersio, John F.; Westervelt, Peter; Romee, Rizwan (2017): Cardiomyopathy in patients after posttransplant cyclophosphamide-based hematopoietic cell transplantation. In: *Cancer* 123 (10), S. 1800–1809. DOI: 10.1002/cncr.30534.

Locatelli, Franco; Merli, Pietro; Pagliara, Daria; Li Pira, Giuseppina; Falco, Michela; Pende, Daniela et al. (2017): Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after  $\alpha\beta$  T-cell and B-cell depletion. In: *Blood* 130 (5), S. 677–685. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779769.

Loiseau, Pascale; Busson, Marc; Balere, Marie-Lorraine; Dormoy, Anne; Bignon, Jean-Denis; Gagne, Katia et al. (2007): HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13 (8), S. 965–974. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.04.010.

Lorenz, E.; Uphoff, D.; Reid, T. R.; Shelton, E. (1951): Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. In: *Journal of the National Cancer Institute* 12 (1), S. 197–201.

Luznik, Leo; Bolaños-Meade, Javier; Zahurak, Marianna; Chen, Allen R.; Smith, B. Douglas; Brodsky, Robert et al. (2010): High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. In: *Blood* 115 (16), S. 3224–3230. DOI: 10.1182/blood-2009-11-251595.

Luznik, Leo; Fuchs, Ephraim J. (2010): High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Immunologic research* 47 (1-3), S. 65–77. DOI: 10.1007/s12026-009-8139-0.

Luznik, Leo; O'Donnell, Paul V.; Fuchs, Ephraim J. (2012): Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow

transplantation. In: *Seminars in oncology* 39 (6), S. 683–693. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.09.005.

Luznik, Leo; O'Donnell, Paul V.; Symons, Heather J.; Chen, Allen R.; Leffell, M. Susan; Zahurak, Marianna et al. (2008): HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14 (6), S. 641–650. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.

Madden, Kathleen; Chabot-Richards, Devon (2019): HLA testing in the molecular diagnostic laboratory. In: *Virchows Arch* 474 (2), S. 139–147. DOI: 10.1007/s00428-018-2501-3.

Martin, Paul J.; Rizzo, J. Douglas; Wingard, John R.; Ballen, Karen; Curtin, Peter T.; Cutler, Corey et al. (2012): First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18 (8), S. 1150–1163. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005.

Martínez, Carmen; Gayoso, Jorge; Canals, Carmen; Finel, Hervé; Peggs, Karl; Dominietto, Alida et al. (2017): Post-transplantation Cyclophosphamide-based Haploidentical Transplantation As Alternative To Matched Sibling Or Unrelated Donor Transplantation For Hodgkin Lymphoma: A Registry Study Of The Lymphoma Working Party Of The European Society For Blood And Marrow Transplantation. Online verfügbar unter <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/124236>.

Mattsson, Jonas; Ringdén, Olle; Storb, Rainer (2008): Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14 (1 Suppl 1), S. 165–170. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.10.025.

McCurdy, Shannon R.; Kanakry, Jennifer A.; Showel, Margaret M.; Tsai, Hua-Ling; Bolaños-Meade, Javier; Rosner, Gary L. et al. (2015): Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. In: *Blood* 125 (19), S. 3024–3031. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623991.

McCurdy, Shannon R.; Kanakry, Jennifer A.; Showel, Margaret M.; Tsai, Hua-Ling; Bolaños-Meade, Javier; Rosner, Gary L. et al. (2015): Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. In: *Blood* 125 (19), S. 3024–3031. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623991.

McCurdy, Shannon R.; Kasamon, Yvette L.; Kanakry, Christopher G.; Bolaños-Meade, Javier; Tsai, Hua-Ling; Showel, Margaret M. et al. (2017): Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. In: *Haematologica* 102 (2), S. 391–400. DOI: 10.3324/haematol.2016.144139.

McCurdy, Shannon R.; Luznik, Leo (2019): How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019 (1), S. 513–521. DOI: 10.1182/hematology.2019001323.

Mielcarek, Marco; Furlong, Terry; O'Donnell, Paul V.; Storer, Barry E.; McCune, Jeannine S.; Storb, Rainer et al. (2016): Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-

- versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. In: *Blood* 127 (11), S. 1502–1508. DOI: 10.1182/blood-2015-10-672071.
- Miller, John P.; Perry, Elizabeth H.; Price, Thomas H.; Bolan, Charles D.; Karanes, Chatchada; Boyd, Theresa M. et al. (2008): Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 14 (9 Suppl), S. 29–36. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.05.018.
- Moiseev, Ivan S.; Pirogova, Olga V.; Alyanski, Alexandr L.; Babenko, Elena V.; Gindina, Tatyana L.; Darskaya, Elena I. et al. (2016): Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22 (6), S. 1037–1042. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.004.
- Morton, J.; Hutchins, C.; Durrant, S. (2001): Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)-primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells. In: *Blood* 98 (12), S. 3186–3191. DOI: 10.1182/blood.V98.12.3186.
- Mrsić, M.; Horowitz, M. M.; Atkinson, K.; Biggs, J. C.; Champlin, R. E.; Ehninger, G. et al. (1992): Second HLA-identical sibling transplants for leukemia recurrence. In: *Bone Marrow Transplant* 9 (4), S. 269–275. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1600415/>.
- Mussetti, Alberto; Greco, Raffaella; Peccatori, Jacopo; Corradini, Paolo (2017): Post-transplant cyclophosphamide, a promising anti-graft versus host disease prophylaxis: where do we stand? In: *Expert review of hematology* 10 (5), S. 479–492. DOI: 10.1080/17474086.2017.1318054.
- Negrin, Robert S. (2015): Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015 (1), S. 225–230. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.225.
- Nomoto, K.; Eto, M.; Yanaga, K.; Nishimura, Y.; Maeda, T. (1992): Interference with cyclophosphamide-induced skin allograft tolerance by cyclosporin A. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 149 (8), S. 2668–2674.
- O'Donnell, P. V.; Luznik, L.; Jones, R. J.; Vogelsang, G. B.; Leffell, M. S.; Phelps, M. et al. (2002): Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 8 (7), S. 377–386. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12171484.
- Or-Geva, Noga; Reisner, Yair (2016): The evolution of T-cell depletion in haploidentical stem-cell transplantation. In: *British Journal of Haematology* 172 (5), S. 667–684. DOI: 10.1111/bjh.13868.
- Park, Joo Han; Lee, Hyo Jung; Kim, Sei Rhan; Song, Ga Won; Lee, Seung Kyong; Park, Sun Young et al. (2014): Etanercept for steroid-refractory acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *The Korean journal of internal medicine* 29 (5), S. 630–636. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.5.630.

Pasquini, Marcelo C.; Devine, Steven; Mendizabal, Adam; Baden, Lindsey R.; Wingard, John R.; Lazarus, Hillard M. et al. (2012): Comparative outcomes of donor graft CD34+ selection and immune suppressive therapy as graft-versus-host disease prophylaxis for patients with acute myeloid leukemia in complete remission undergoing HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Journal of Clinical Oncology* 30 (26), S. 3194–3201. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.7071.

Pasquini MC; Zhu X (2014): Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. 2015 CIBMTR Summary Slides 2014. Online verfügbar unter <http://www.cibmtr.org> [8.12.2020].

Passweg, J. R.; Baldomero, H.; Bader, P.; Bonini, C.; Duarte, R. F.; Dufour, C. et al. (2017): Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. In: *Bone marrow transplantation* 52 (6), S. 811–817. DOI: 10.1038/bmt.2017.34.

Passweg, Jakob R.; Baldomero, Helen; Chabannon, Christian; Basak, Grzegorz W.; La Cámara, Rafael de; Corbacioglu, Selim et al. (2021): Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. In: *Bone Marrow Transplant* 56 (7), S. 1651–1664. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8.

Patil, Sushrut; Potter, Victoria; Mohty, Mohamad (2020): Review of conditioning regimens for haplo-identical donor transplants using post-transplant cyclophosphamide in recipients of G-CSF mobilised peripheral stem cell. In: *Cancer treatment reviews* 89, S. 102071. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102071.

Penack, Olaf; Marchetti, Monia; Ruutu, Tapani; Aljurf, Mahmoud; Bacigalupo, Andrea; Bonifazi, Francesca et al. (2020): Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. In: *The Lancet. Haematology* 7 (2), e157-e167. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.

Perkins, Janelle; Field, Teresa; Kim, Jongphil; Kharfan-Dabaja, Mohamed A.; Fernandez, Hugo; Ayala, Ernesto et al. (2010): A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16 (7), S. 937–947. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.01.010.

Pidala, Joseph; Kim, Jongphil; Jim, Heather; Kharfan-Dabaja, Mohamed A.; Nishihori, Taiga; Fernandez, Hugo F. et al. (2012): A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Haematologica* 97 (12), S. 1882–1889. DOI: 10.3324/haematol.2012.067140.

Pihusch, R.; Holler, E.; Mühlbayer, D.; Göhring, P.; Stötzer, O.; Pihusch, M. et al. (2002): The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 30 (6), S. 347–354. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703640.

Pollack, Seth M.; O'Connor, Thomas P.; Hashash, Jana; Tabbara, Imad A. (2009): Nonmyeloablative and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell



transplantation: a clinical review. In: *American journal of clinical oncology* 32 (6), S. 618–628. DOI: 10.1097/COC.0b013e31817f9de1.

Powles, R. L.; Kay, H.E.M.; Clink, H. M.; Barrett, A.; Depledge, M. H.; Sloane, J. et al. (1983): Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukemia. In: *Lancet (London, England)* 321 (8325), S. 612–615. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)91793-2.

Prata, Pedro H.; Resche-Rigon, Matthieu; Blaise, Didier; Socié, Gérard; Rohrllich, Pierre-Simon; Milpied, Noel et al. (2019): Outcomes of Salvage Haploidentical Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide for Rescuing Graft Failure Patients: a Report on Behalf of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25 (9), S. 1798–1802. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.013.

Prem Sudha, Shruti; Atenafu, Eshetu G.; Salas Gay, Queralto; Evans, Zoe; Al-Shaibani, Zeyad; Loach, David et al. (2018): Combination of ATG and Post-Transplant Cyclophosphamide for Gvhd Prophylaxis in Matched Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplants for High-Risk Hematological Malignancies- a Single Centre Experience. In: *Blood* 132 (Supplement 1), S. 4569. DOI: 10.1182/blood-2018-99-111955.

Przepiorka, D.; Weisdorf, D.; Martin, P.; Klingemann, H. G.; Beatty, P.; Hows, J.; Thomas, E. D. (1995): 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. In: *Bone Marrow Transplant* 15 (6), S. 825–828.

Pulsipher, Michael A.; Chitphakdithai, Pintip; Logan, Brent R.; Navarro, Willis H.; Levine, John E.; Miller, John P. et al. (2014): Lower risk for serious adverse events and no increased risk for cancer after PBSC vs BM donation. In: *Blood* 123 (23), S. 3655–3663. DOI: 10.1182/blood-2013-12-542464.

Rachamim, N.; Gan, J.; Segall, H.; Krauthgamer, R.; Marcus, H.; Berrebi, A. et al. (1998): Tolerance induction by "megadose" hematopoietic transplants: donor-type human CD34 stem cells induce potent specific reduction of host anti-donor cytotoxic T lymphocyte precursors in mixed lymphocyte culture. In: *Transplantation* 65 (10), S. 1386–1393. DOI: 10.1097/00007890-199805270-00017.

Radojic, Vedran; Luznik, Leo (2019): Mechanism of action of posttransplantation cyclophosphamide: more than meets the eye. In: *The Journal of clinical investigation* 129 (6), S. 2189–2191. DOI: 10.1172/JCI128710.

Rafat, Shamim; Sandeep, Sahu; Tasneem, Siddiqui; Sanjay, Agarwal (2017): Antithymocyte globulin-induced refractory hypotension in renal transplantation recipient. In: *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology* 33 (3), S. 422–423. DOI: 10.4103/joacp.JOACP\_128\_16.

Raj, Kavita; Pagliuca, Antonio; Bradstock, Kenneth; Noriega, Victor; Potter, Victoria; Streetly, Matthew et al. (2014): Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20 (6), S. 890–895. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.003.

- Reisner, Y. (1981): Transplantation for acute leukaemia with HLA-A and B nonidentical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells. In: *Lancet (London, England)* 318 (8242), S. 327–331. DOI: 10.1016/s0140-6736(81)90647-4.
- Reisner, Yair; Ravid, Amiram; Sharon, Nathan (1976): Use of soybean agglutinin for the separation of mouse B and T lymphocytes. In: *Biochemical and biophysical research communications* 72 (4), S. 1585–1591. DOI: 10.1016/s0006-291x(76)80195-7.
- Ringdén, Olle; Karlsson, Helen; Olsson, Richard; Omazic, Brigitta; Uhlin, Michael (2009): The allogeneic graft-versus-cancer effect. In: *British Journal of Haematology* 147 (5), S. 614–633. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07886.x.
- Rondón, Gabriela; Saliba, Rima M.; Khouri, Issa; Giralt, Sergio; Chan, Kawah; Jabbour, Elias et al. (2008): Long-term follow-up of patients who experienced graft failure postallogeneic progenitor cell transplantation. Results of a single institution analysis. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14 (8), S. 859–866. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.05.005.
- Rowlings, P. A.; Przepioraka, D.; Klein, J. P.; Gale, R. P.; Passweg, J. R.; Henslee-Downey, P. J. et al. (1997): IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. In: *British Journal of Haematology* 97 (4), S. 855–864. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.1112925.x.
- Ruggeri, L.; Capanni, M.; Casucci, M.; Volpi, I.; Tosti, A.; Ferruccio, K. et al. (1999): Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. In: *Blood* 94 (1), S. 333–339.
- Sadelain, Michel; Rivière, Isabelle; Riddell, Stanley (2017): Therapeutic T cell engineering. In: *Nature* 545 (7655), S. 423–431. DOI: 10.1038/nature22395.
- Salvatore, Dalila; Labopin, Myriam; Ruggeri, Annalisa; Battipaglia, Giorgia; Ghavamzadeh, Ardeshir; Ciceri, Fabio et al. (2018): Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. In: *Haematologica* 103 (8), S. 1317–1328. DOI: 10.3324/haematol.2018.189258.
- Schoemans, Helene M.; Lee, Stephanie J.; Ferrara, James L.; Wolff, Daniel; Levine, John E.; Schultz, Kirk R. et al. (2018): EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. In: *Bone Marrow Transplant* 53 (11), S. 1401–1415. DOI: 10.1038/s41409-018-0204-7.
- Schuler, W.; Sedrani, R.; Cottens, S.; Häberlin, B.; Schulz, M.; Schuurman, H. J. et al. (1997): SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. In: *Transplantation* 64 (1), S. 36–42. DOI: 10.1097/00007890-199707150-00008.
- Shabbir-Moosajee, Munira; Lombardi, Lindsey; Ciurea, Stefan O. (2015): An overview of conditioning regimens for haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. In: *American journal of hematology* 90 (6), S. 541–548. DOI: 10.1002/ajh.23995.

- Shaffer, Brian C.; Hsu, Katharine C. (2016): How important is NK alloreactivity and KIR in allogeneic transplantation? In: *Best practice & research. Clinical haematology* 29 (4), S. 351–358. DOI: 10.1016/j.beha.2016.10.010.
- Shah, Mithun Vinod; Saliba, Rima M.; Rondon, Gabriela; Chen, Julianne; Soebbing, Doris; Rus, Ioana et al. (2019): Pilot study using post-transplant cyclophosphamide (PTCy), tacrolimus and mycophenolate GVHD prophylaxis for older patients receiving 10/10 HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 54 (4), S. 601–606. DOI: 10.1038/s41409-018-0367-2.
- Shaw, B. E.; Mufti, G. J.; Mackinnon, S.; Cavenagh, J. D.; Pearce, R. M.; Towlson, K. E. et al. (2008): Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant. In: *Bone Marrow Transplant* 42 (12), S. 783–789. DOI: 10.1038/bmt.2008.255.
- Shayani, Sepideh; Palmer, Joycelynne; Stiller, Tracey; Liu, Xueli; Thomas, Sandra H.; Khuu, Tam et al. (2013): Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic cell transplantation with tacrolimus/sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19 (2), S. 298–304. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.10.006.
- Shilling, Heather G.; McQueen, Karina L.; Cheng, Nathalie W.; Shizuru, Judith A.; Negrin, Robert S.; Parham, Peter (2003): Reconstitution of NK cell receptor repertoire following HLA-matched hematopoietic cell transplantation. In: *Blood* 101 (9), S. 3730–3740. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2568.
- Shimabukuro-Vornhagen, Alexander; Gödel, Philipp; Subklewe, Marion; Stemmler, Hans Joachim; Schlößer, Hans Anton; Schlaak, Max et al. (2018): Cytokine release syndrome. In: *Journal for Immunotherapy of Cancer* 6 (1), S. 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
- Shimony, Orly; Nagler, Arnon; Gellman, Yechiel N.; Refaeli, Efrat; Rosenblum, Nir; Eshkar-Sebban, Lora et al. (2012): Anti-T lymphocyte globulin (ATG) induces generation of regulatory T cells, at least part of them express activated CD44. In: *Journal of clinical immunology* 32 (1), S. 173–188. DOI: 10.1007/s10875-011-9599-2.
- Siddiqui, Salahuddin; Cox, Jessica; Herzig, Roger; Palaniyandi, Senthilnathan; Hildebrandt, Gerhard C.; Munker, Reinhold (2019): Anti-thymocyte globulin in haematology: Recent developments. In: *The Indian journal of medical research* 150 (3), S. 221–227. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_752\_19.
- Sidlik-Muskatel, Rakefet; Reisner, Yair (2019): Toward safer haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 54 (Suppl 2), S. 733–737. DOI: 10.1038/s41409-019-0595-0.
- Sladek, N. E. (1988): Metabolism of oxazaphosphorines. In: *Pharmacology & therapeutics* 37 (3), S. 301–355. DOI: 10.1016/0163-7258(88)90004-6.
- Slavin, S.; Nagler, A.; Naparstek, E.; Kapelushnik, Y.; Aker, M.; Cividalli, G. et al. (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. In: *Blood* 91 (3), S. 756–763.

Smith, Melody; Zakrzewski, Johannes; James, Scott; Sadelain, Michel (2018): Posttransplant chimeric antigen receptor therapy. In: *Blood* 131 (10), S. 1045–1052. DOI: 10.1182/blood-2017-08-752121.

Socié, G.; Stone, J. V.; Wingard, J. R.; Weisdorf, D.; Henslee-Downey, P. J.; Bredeson, C. et al. (1999): Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. In: *N Engl J Med* 341 (1), S. 14–21. DOI: 10.1056/NEJM199907013410103.

Solomon, Scott R.; Sizemore, Connie A.; Sanacore, Melissa; Zhang, Xu; Brown, Stacey; Holland, H. Kent et al. (2015): Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21 (7), S. 1299–1307. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.003.

Sorrer, Mohamed L.; Giralt, Sergio; Sandmaier, Brenda M.; Lima, Marcos de; Shahjahan, Munir; Maloney, David G. et al. (2007): Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. In: *Blood* 110 (13), S. 4606–4613. DOI: 10.1182/blood-2007-06-096966.

Sorrer, Mohamed L.; Maris, Michael B.; Storb, Rainer; Baron, Frederic; Sandmaier, Brenda M.; Maloney, David G.; Storer, Barry (2005): Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. In: *Blood* 106 (8), S. 2912–2919. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.

Spierings, Eric; Fleischhauer, Katharina (Hg.) (2019): *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition: Springer.

Stem Cell Trialists' Collaborative Club (2005): Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (22), S. 5074–5087. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.020.

Storb, R.; Deeg, H. J.; Whitehead, J.; Appelbaum, F.; Beatty, P.; Bensinger, W. et al. (1986): Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. In: *The New England journal of medicine* 314 (12), S. 729–735. DOI: 10.1056/NEJM198603203141201.

Storb, R.; Raff, R. F.; Appelbaum, F. R.; Deeg, H. J.; Fitzsimmons, W.; Graham, T. C. et al. (1993): FK-506 and methotrexate prevent graft-versus-host disease in dogs given 9.2 Gy total body irradiation and marrow grafts from unrelated dog leukocyte antigen-nonidentical donors. In: *Transplantation* 56 (4), S. 800–807. DOI: 10.1097/00007890-199310000-00005.

Storek, Jan; Gooley, Ted; Siadak, Muriel; Bensinger, William I.; Maloney, David G.; Chauncey, Thomas R. et al. (1997): Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation May Be Associated With a High Risk of Chronic Graft-Versus-Host Disease. In: *Blood* 90 (12), S. 4705–4709. DOI: 10.1182/blood.V90.12.4705.

- Strauss, G.; Osen, W.; Debatin, K-M (2002): Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. In: *Clinical and Experimental Immunology* 128 (2), S. 255–266. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01777.x.
- Styczyński, Jan; Tridello, Gloria; Koster, Linda; Iacobelli, Simona; van Biezen, Anja; van der Werf, Steffie et al. (2020): Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. In: *Bone Marrow Transplant* 55 (1), S. 126–136. DOI: 10.1038/s41409-019-0624-z.
- Sugita, Junichi (2019): HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide. In: *Int J Hematol* 110 (1), S. 30–38. DOI: 10.1007/s12185-019-02660-8.
- Sugita, Junichi; Kawashima, Naomi; Fujisaki, Tomoaki; Kakihana, Kazuhiko; Ota, Shuichi; Matsuo, Keitaro et al. (2015): HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21 (9), S. 1646–1652. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.06.008.
- Sureda, A.; Bader, P.; Cesaro, S.; Dreger, P.; Duarte, R. F.; Dufour, C. et al. (2015): Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. In: *Bone marrow transplantation* 50 (8), S. 1037–1056. DOI: 10.1038/bmt.2015.6.
- Thomas, E. D.; Lochte, H. L.; Cannon, J. H.; Sahler, O. D.; Ferrebee, J. W. (1959): Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. In: *The Journal of clinical investigation* 38, S. 1709–1716. DOI: 10.1172/JCI103949.
- Tiercy, Jean-Marie (2016): How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? In: *Haematologica* 101 (6), S. 680–687. DOI: 10.3324/haematol.2015.141119.
- Tomblyn, Marcie; Chiller, Tom; Einsele, Hermann; Gress, Ronald; Sepkowitz, Kent; Storek, Jan et al. (2009): Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. In: *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15 (10), S. 1143–1238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
- Torres Canizales, Juan; Ferreras, Cristina; Pascual, Antonia; Alonso, Laura; Regueiro, Alexandra; Plaza, Mercedes et al. (2021): Haploidentical transplantation in pediatric non-malignant diseases: A retrospective analysis on behalf of the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation (GETH). In: *European journal of haematology* 106 (2), S. 196–204. DOI: 10.1111/ejh.13536.
- Turner, D. (2004): The human leucocyte antigen (HLA) system. In: *Vox Sanguinis* 87 Suppl1, S. 87–90. DOI: 10.1111/j.1741-6892.2004.00438.x.
- Uckun, F. M.; Jaszcz, W.; Ambrus, J. L.; Fauci, A. S.; Gajl-Peczalska, K.; Song, C. W. et al. (1988): Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. In: *Blood* 71 (1), S. 13–29.

- Velardi, Andrea; Ruggeri, Loredana; Mancusi, Antonella; Burchielli, Emanuela; Perruccio, Katia; Aversa, Franco; Martelli, Massimo F. (2008): Clinical impact of natural killer cell reconstitution after allogeneic hematopoietic transplantation. In: *Semin Immunopathol* 30 (4), S. 489–503. DOI: 10.1007/s00281-008-0136-1.
- Vogelsang, G. B.; Arai, S. (2001): Mycophenolate mofetil for the prevention and treatment of graft-versus-host disease following stem cell transplantation: preliminary findings. In: *Bone Marrow Transplant* 27 (12), S. 1255–1262. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703076.
- Vogelsang, Georgia B.; Lee, Linda; Bensen-Kennedy, Debra M. (2003): Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. In: *Annual review of medicine* 54, S. 29–52. DOI: 10.1146/annurev.med.54.101601.152339.
- Wachsmuth, Lucas P.; Patterson, Michael T.; Eckhaus, Michael A.; Venzon, David J.; Gress, Ronald E.; Kanakry, Christopher G. (2019): Post-transplantation cyclophosphamide prevents graft-versus-host disease by inducing alloreactive T cell dysfunction and suppression. In: *The Journal of clinical investigation* 129 (6), S. 2357–2373. DOI: 10.1172/JCI124218.
- Wang, Wei; Huang, Hu; Halagan, Michael; Vierra-Green, Cynthia; Heuer, Michael; Brelford, Jason E. et al. (2018): Chromosome Y-encoded antigens associate with acute graft-versus-host disease in sex-mismatched stem cell transplant. In: *Blood advances* 2 (19), S. 2419–2429. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018019513.
- Wang, Yu; Chang, Ying-Jun; Xu, Lan-Ping; Liu, Kai-Yan; Liu, Dai-Hong; Zhang, Xiao-Hui et al. (2014): Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? In: *Blood* 124 (6), S. 843–850. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563130.
- Wang, Yu; Liu, Dai-Hong; Xu, Lan-Ping; Liu, Kai-Yan; Chen, Huan; Chen, Yu-Hong et al. (2011): Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 17 (6), S. 821–830. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.08.023.
- Williams, Louis; Cirrone, Frank; Cole, Kelli; Abdul-Hay, Maher; Luznik, Leo; Al-Homsi, Ahmad Samer (2020): Post-transplantation Cyclophosphamide: From HLA-Haploidentical to Matched-Related and Matched-Unrelated Donor Blood and Marrow Transplantation. In: *Front. Immunol.* 11, S. 636. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00636.
- Wolff, Daniel; Ayuk, Francis; Elmaagacli, Ahmet; Bertz, Hartmut; Lawitschka, Anita; Schleuning, Michael et al. (2013): Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19 (5), S. 767–776. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.01.018.
- Wolff, Daniel; Schleuning, Michael; Harsdorf, Stephanie von; Bacher, Ulrike; Gerbitz, Armin; Stadler, Michael et al. (2011): Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 17 (1), S. 1–17. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.05.011.
- Wolff, S. N. (2002): Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 29 (7), S. 545–552. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703389.

- Woo, M.; Przepiora, D.; Ippoliti, C.; Warkentin, D.; Khouri, I.; Fritsche, H.; Körbling, M. (1997): Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 20 (12), S. 1095–1098. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701027.
- Yan, C. H.; Xu, L. P.; Wang, F. R.; Chen, H.; Han, W.; Wang, Yu et al. (2016): Causes of mortality after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and the comparison with HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant* 51 (3), S. 391–397. DOI: 10.1038/bmt.2015.306.
- Yokoyama, Wayne M.; Altfeld, Marcus; Hsu, Katharine C. (2010): Natural killer cells: tolerance to self and innate immunity to viral infection and malignancy. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16 (1 Suppl), S97-S105. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.10.009.
- Yu, Sijian; Huang, Fen; Wang, Yu; Xu, Yajing; Yang, Ting; Fan, Zhiping et al. (2020): Haploidentical transplantation might have superior graft-versus-leukemia effect than HLA-matched sibling transplantation for high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission: a prospective multicentre cohort study. In: *Leukemia* 34 (5), S. 1433–1443. DOI: 10.1038/s41375-019-0686-3.
- Zhang, Y-y; Liu, D-h; Liu, K-y; Xu, L-p; Chen, H.; Han, W. et al. (2014): HLA-haploidentical hematopoietic SCT from collateral related donors without in vitro T-cell depletion for hematological malignancies. In: *Bone Marrow Transplant* 49 (4), S. 496–501. DOI: 10.1038/bmt.2013.223.
- Zhao, Xiang-Yu; Chang, Ying-Jun; Zhao, Xiao-Su; Xu, Lan-Ping; Zhang, Xiao-Hui; Liu, Kai-Yan et al. (2015): Recipient expression of ligands for donor inhibitory KIRs enhances NK-cell function to control leukemic relapse after haploidentical transplantation. In: *European journal of immunology* 45 (8), S. 2396–2408. DOI: 10.1002/eji.201445057.
- ZRKD (2020): Ablauf der Spendersuche. Online verfügbar unter <https://www.zkrd.de/ablauf-der-spendersuche/> [22.11.2020]

## **Danksagung**

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Holler für die Gabe des Promotionsthemas, für die Betreuung, die Unterstützung und seine Hilfsbereitschaft. Weiterhin möchte ich mich bei Frau PD Dr. Weber und dem Team der Stammzelltransplantations-Ambulanz für die Unterstützung bei der Datenerhebung bedanken. Mein Dank gilt auch meinen Eltern und meinen Freunden, die mich sowohl bei der Arbeit als auch während des Studiums stets unterstützt und motiviert haben.



## **Lebenslauf**

### **Angaben zur Person**

Name: Beatrice Stefanie Potra  
Geboren: 09.06.98 in Regensburg  
Adresse: Raiffeisenstr. 68, 93077 Bad Abbach

### **Schulische Ausbildung**

09/2004 bis 07/2007: Grundschule Bad Abbach  
09/2007 bis 06/2015: Albertus-Magnus-Gymnasium Regensburg  
06/2015: Abitur

### **Universitäre Ausbildung**

04/2016 bis 06/2021: Studium der Zahnmedizin (Universität Regensburg)  
29.03.2017: Naturwissenschaftliche Vorprüfung  
11.10.2018: Zahnärztliche Vorprüfung  
17.06.2021: Abschluss: Staatsexamen  
Seit 10/2021: Studium der Humanmedizin (Universität Regensburg)

### **Auslandsaufenthalte**

02 bis 03/2020: Famulatur im Padhar Hospital in Indien  
03 bis 04/2022: Krankenpflegepraktikum im Greater Accra Regional Hospital in Ghana