

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie)

**Ergebnisse einer dosisreduzierten Konditionierung mit
Fludarabin/Treosulfan zur allogenen
Stammzelltransplantation bei Patienten mit hämatologischen
Neoplasien**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Horsmann, Elisabeth**

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Bethge
2. Berichterstatter: Professorin Dr. M. Döring

Tag der Disputation: 11.03.2022

Gewidmet meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	13
1 Einleitung	16
1.1 Stammzelltransplantation	16
1.1.1 Geschichte und aktueller Stand	16
1.1.2 Grundlagen	19
1.1.3 Histokompatibilität	21
1.1.4 Formen und Spenderarten der Stammzelltransplantation	22
1.1.5 Indikation für eine Stammzelltransplantation	24
1.2 wichtigste Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation	25
1.2.1 Infektionen	25
1.2.2 Graft-versus-Host-Disease	26
1.3 Die Konditionierung	29
1.3.1 Definition	29
1.3.2 Formen der Konditionierung	29
1.3.3 Reduced Intensity Conditioning (RIC) - Dosisreduzierte Konditionierung	31
1.4 Chemotherapeutika zur Konditionierung	32
1.4.1 Alkylanzien	32
1.4.2 Busulfan	32
1.4.3 Treosulfan	33
1.4.4 Fludarabin	35
1.4.5 Ganzkörperbestrahlung	36
1.5 Diagnosen	36
1.5.1 Akute myeloische Leukämie (AML)	36
1.5.2 Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	37
1.6 Fragestellung	38
2 Material und Methoden	40
2.1.1 Endpunktdefinitionen	40
2.2 Studiendesign und Datenerhebung	40

2.3	Patienten	41
2.3.1	Risikostratifizierung nach Disease Risk Index	42
2.3.2	Remissionsstatus	44
2.4	Methoden	45
2.4.1	Spenderauswahl	45
2.4.2	Diagnosen	45
2.4.3	Konditionierung	45
2.4.4	Stammzellgewinnung	46
2.4.5	Knochenmarksregeneration	46
2.4.6	CMV-Status	46
2.4.7	Karnofsky-Index	47
2.4.8	Histokompatibilität	47
2.4.9	Chimärismus	47
2.4.10	GvHD	48
2.4.11	Infektionen	49
2.4.12	Mortalität	50
2.4.13	Statistische Analyse	50
2.4.14	RStudios	52
2.4.15	Deskriptive Statistik	52
2.4.16	Chi-Quadrat-Test	52
2.4.17	Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurven	52
2.4.18	Kumulative Inzidenzen	54
3	Ergebnisse	57
3.1	Beobachtungszeitraum	57
3.2	Patienten	57
3.2.1	Knochenmarksregeneration	57
3.2.2	Remissionsstaus zum Zeitpunkt der SZT	58
3.2.3	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier der gesamten Kohorte	61
3.2.4	Progressionsfreies Überleben	62
3.2.5	Kaplan-Meier-Kurve von Patienten über und unter dem Median	62
3.3	Geschlechter	63

3.3.1	Überleben nach Kaplan-Meier-Kurve der Patienten betrachtet nach dem Geschlecht	63
3.4	Karnofsky-Index	64
3.4.1	Kaplan-Meier-Kurve nach Betrachtung des Karnofsky-Index	64
3.5	Zeit bis zur SZT	65
3.5.1	Kaplan-Meier Überleben abhängig von vergangener Zeit der Diagnosestellung bis SZT	66
3.6	Diagnosen	67
3.6.1	Überleben nach Kaplan-Meier der Diagnosegruppen	68
3.6.2	PFS innerhalb der Diagnosegruppen	69
3.7	DRI	70
3.7.1	Überleben nach DRI	72
3.7.2	Progressionsfreies Überleben nach DRI	73
3.8	HCT-CI	75
3.8.1	Überleben nach Kaplan-Meier des HCT-CI	76
3.9	Transplantierte Stammzelldosis	77
3.9.1	Überlebensanalyse der CD34 transplantierten Zellen	78
3.10	Histokompatibilität	78
3.10.1	Überleben Kaplan-Meier abhängig von der Histokompatibilität	80
3.11	Chimärismus	80
3.11.1	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier des Chimärismus	81
3.11.2	Kompletter Chimärismus (CC) bis Tag 100 (CC + 100)	82
3.12	Infektionen	85
3.12.1	CMV	85
3.12.2	Aspergillus	85
3.12.3	Candida albicans	86
3.13	Verabreichte Menge an Treosulfan	86
3.13.1	Analysen zweier Gruppen in Abhängigkeit zur verabreichten Treosulfandosis	88
3.13.2	Überleben nach Kaplan-Meier von verabreichte Treosulfandosis	91
3.13.3	PFS nach der verabreichten Treosulfandosis	92
3.13.4	Inzidenzen der NRM-Rate und Rezidiv nach Treosulfandosis	93

3.13.5	Nebenwirkungen der Konditionierung	93
3.14	Akute GvHD	94
3.15	Chronische GvHD	95
3.15.1	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der cGvHD	98
3.15.2	Kumulative Inzidenz von chronische GvHD	99
3.15.3	GvHD-Prophylaxe	100
3.16	Mortalität	101
3.16.1	Rezidiv	101
3.16.2	Überlebenskurve nach Kaplan-Meier des Rezidivauftritts	102
3.17	Non-Relapse Mortality (NRM)	103
3.17.1	Kumulative Inzidenz NRM	104
3.18	Kumulative Inzidenzen in Rstudios	105
3.19	Competing Risk Analyse mit Rstudios	106
3.19.1	Allgemeine Prädiktoren für das Eintreffen des Todes	106
3.19.2	Prädiktor für ein wahrscheinlicheres Überleben bei Rezidiv	106
3.19.3	Prädiktor für ein wahrscheinlicheres Überleben bei NRM	107
3.19.4	Prädiktor für das Erreichen eines CC bis Tag 100	108
4	Diskussion	109
4.1	Allgemeine Aspekte	109
4.2	Patientencharakteristika	110
4.2.1	Chimärismus	111
4.3	Komplikationen	113
4.4	Transplantierte Stammzell dosis und Knochenmarksregression	114
4.5	Zusammenhänge zur Treosulfandosis	115
4.6	Überlebensanalysen	117
4.6.1	Gesamtüberleben	117
4.6.2	Progressionsfreies Überleben	117
4.6.3	Karnofsky-Index	118
4.6.4	Zeit zwischen Diagnose und SZT	118
4.6.5	Überlebensanalyse und PFS der Diagnosen	119
4.6.6	DRI	121

4.6.7	HCT-CI _____	123
4.6.8	Treosulfandosis _____	124
4.6.9	Histokompatibilität _____	124
4.6.10	Chimärismus _____	125
4.7	Akute GvHD _____	126
4.8	Chronische GvHD _____	127
4.9	Mortalität _____	128
4.9.1	Rezidiv _____	129
4.9.2	Therapieassoziierte Mortalität _____	131
4.10	Schlussfolgerungen aus der Arbeit _____	132
5	Zusammenfassung _____	134
6	Literaturverzeichnis _____	137
7	Erklärung zum Eigenanteil _____	156
8	Danksagung _____	157
9	Lebenslauf _____	158
10	Anhang _____	159
10.1	Schönfeld Residuen _____	159
10.2	Gesamtüberlebensstabelle von S. 61 _____	160
10.3	Progressionsfreies Überlebensstabelle von S. 62 _____	163
10.4	Überlebensstabelle von Patienten über und unter dem Median von S.62	166
10.4.1	Überlebensstabelle der Patienten betrachtet nach dem Geschlecht von S.63	169
10.5	Überlebensstabelle des Karnofsky-Index von S.64 _____	172
10.6	Überlebensstabelle von abhängig von vergangener Zeit der Diagnosestellung bis SZT von S.66 _____	175
10.7	Überlebensstabelle der Diagnosegruppen von S.68 _____	178
10.8	Progressionsfreies-Überleben der Diagnosegruppen von S.69 ____	181
10.9	Überlebensstabelle des DRI von S.72 _____	187
10.10	Überlebensstabelle des DRI mit 3 Variablen von S.72 _____	189
10.11	Progressionsfreies-Überleben des DRI von 2 Variablen von S.73	192

10.12	Progressionsfreies-Überleben des DRI mit 3 Variablen von S.74	195
10.13	Überlebenstabelle des HCT-CI mit 3 Variablen von S.76	199
10.14	Überlebenstabelle des HCT-CI 2 Variablen von S.77	202
10.15	Überlebenstabelle CD34 transplantierten Zellen von S.78	205
10.16	Überlebenstabelle der Histokompatibilität von S.80	208
10.17	Überlebenstabelle des Chimärismus von S.81	211
10.18	Überlebenstabelle des CC bis Tag 100 von S.83	214
10.19	Überlebenstabelle der verabreichten Treosulfandosis, S.91	217
10.20	Progressionsfreies-Überleben der verabreichten Treosulfandosis von S.92	220
10.21	Überlebenstabelle der cGvHD mit 4 Variablen von S.98	225
10.22	Überlebenstabelle der cGvHD mit 4 Variablen von S.98	228
10.23	Überlebenstabelle des Rezidivauftretens von S.102	231

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Relative proportion of disease indication for HCT in Europe 2019. Figure 1. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years (Passweg et al., 2021)	24
Abbildung 2 Conditioning Regimen Intensity. Figure 1. Hematopoietic Stem Cell Transplantation – 50 Years of Evolution and Future Perspectives (Henig and Zuckerman, 2014)	29
Abbildung 3 Nonenzymatic, pH-dependent, and temperature-dependent activation of treosulfan Studies on Epoxide Formation from (2S,3S)-Threitol 1,4-Bismethanesulfonate, The Preparation and Biological Activity of (2S,3S)-1,2-Epoxy-3,4-butanediol 4-Methanesulfonate(Feit et al., 1970) modifiziert von Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell trnsplantation in patients with advancend malignancies (Scheulen, 2000 et al.)	33
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.	61
Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.....	62
Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurven der Patienten über und unter dem medianen Alter. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.....	62
Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach dem Geschlechterverhältnis. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen	63
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf den Karnofsky-Index. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.....	64

Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurven der medianen Zeit zwischen Diagnose und SZT. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen..... 66

Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Diagnosen. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie..... 68

Abbildung 11 PSF-Kurven der einzelnen Diagnosen. Auf der y-Achse ist das kumulative PFS und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie 69

Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve der beiden DRI-Gruppen intermediär und niedrig im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen 72

Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve der beiden DRI-Gruppen intermediär, niedrig und hoch im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen 72

Abbildung 14 PFS der DRI-Gruppen intermediär und niedrig im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen..... 73

Abbildung 15 PFS der DRI-Gruppen intermediär, niedrig und hoch im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen..... 74

Abbildung 16 Kaplan-Meier-Kurven des HCT-CI. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen	76
Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurve des HCT-CI anhand des medianen HCT-CI. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen	77
Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurven der transplantierten Stammzelldosis im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen. Kg =Kilogramm, KG= Körpergewicht	78
Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurven der HLA-Stadien im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.....	80
Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Chimärismusstaus. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.....	81
Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf das Überleben bei Erreichen eines vollständigen Chimärismus an Tag +100. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen. CC = kompletter Chimärismus.....	83
Abbildung 22 Diese Grafik zeigt die kumulativen Inzidenzen der NRM-Rate und des Rezidivs bei Patienten, welche an Tag 100 einen CC erreichten und bei Patienten welche an Tag 100 keinen CC erreichten im Vergleich. Auf der y-Achse ist die Wahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Jahre dargestellt. CC= kompletter Chimärismus.....	84
Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurve der verabreichter Dosis Treosulfan. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.....	91
Abbildung 24 PSF der verabreichter Dosis Treosulfan. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen	92

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 25 kumulative Inzidenzen der NRM-Rate und Rezidivauftrittens bezüglich der Treosulfandosis. Auf der y-Achse ist die Inzidenz dargestellt und auf der x-Achse die Zeit in Monate.....	93
Abbildung 26 Dargestellt ist die Inzidenzkurve der cGvHD und in rot das Konfidenzintervall	96
Abbildung 27 Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Entwickelns einer cGvHD unterteilt in keiner Entwicklung einer cGvHD, limitierter und extensiver cGvHD. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.....	98
Abbildung 28 Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Überlebens bei Entwicklung einer cGvHD unterteilt nach limitierter und extensiver cGvHD. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen	98
Abbildung 29 Kumulative Inzidenzanalyse bezüglich des Auftretens einer cGvHD. Vergleich der Inzidenzen einer limitierten und extensiven cGvHD. Die Konfidenzintervalle sind für die limitierte cGvHD in rot und für die extensive cGvHD in grün dargestellt. Man erkennt grafisch für die limitierte Form ein breiteres CI als für die extensive Form. Aufgrund des nicht-Überschneidens der Konfidenzintervalle kann von einem signifikanten Unterschied bezüglich der Inzidenz der beiden cGvHD-Formen ausgegangen werden.....	99
Abbildung 30 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten, welche ein Rezidiv entwickelten und welche kein Rezidiv entwickelten. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.....	102
Abbildung 31 Kumulative Inzidenz des Rezidivauftrittens. In rot dargestellt ist das Konfidenzintervall. Auf der y-Achse ist die Inzidenzwahrscheinlichkeit aufgetragen und auf der x-Achse die Zeit in Monate.....	102
Abbildung 32 Inzidenz der NRM grafisch dargestellt. Die y-Achse zeigt die Inzidenzwahrscheinlichkeit und auf der x-Achse ist die Zeit in Monate aufgetragen	104

Abbildung 33 Dargestellt werden die kumulativen Inzidenzen der NRM-Rate vor und nach 2015. Die y-Achse zeigt die Inzidenzwahrscheinlichkeit und auf der x-Achse ist die Zeit in Monate aufgetragen 104

Abbildung 34 Grafische Darstellung der kumulativen Inzidenzen der gesamten Kohorte bezüglich der NRM und des Rezidiv-Auftretens. In der rechten Grafik sieht man die zugehörigen Konfidenzintervalls. Für das Rezidiv gilt das rote CI und für die NRM das grüne CI. Die y-Achse zeigt die Inzidenzwahrscheinlichkeit und auf der x-Achse ist die Zeit in Monate aufgetragen 105

Tabelle 1 angepasste Tabelle der DRI-Ermittlung nach (Armand et al., 2014)
MDS = myelodysplastisches Syndrom, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, CR= komplette Remission, PR = partielle Remission, DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom..... 43

Tabelle 2 angepasste Gradeinteilung der aGvHD nach (Glucksberg et al., 1974) 48

Tabelle 3 Darstellung der Einteilung der cGvHD modifiziert nach Shulman et al (Shulman et al., 1980) 49

Tabelle 4 Darstellung der Patientencharakteristika in tabellarischer Form MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, CR= komplette Remission, PR = partielle Remission, kg = Kilogramm, KG = Körpergewicht, n = Häufigkeit 61

Tabelle 5 In dieser Tabelle werden verschiedene Variablen in Bezug zurzeit zwischen Diagnosestellung und SZT aufgelistet. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch

myeloische Leukämie, MRD= matched related donor, MUD= matched unrelated donor, MMUD= mismatched unrelated donor.....	66
Tabelle 6 Balkendarstellung der Diagnosen mit Berücksichtigung der Altersstruktur nach Teilung anhand des Medians MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie.....	67
Tabelle 7 Tabellarische Darstellung der Auswirkung des DRI auf aGvHD, cGvHD, Karnofsky-Index, Gramm Treosulfan, Rezidivauftreten und NRM, medianes Alter und der HCT-CI	71
Tabelle 8 Die Tabelle zeigt die Altersverteilung, Karnofsky-Index und die Diagnosen in Bezug auf den HCT-CI. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie.....	75
Tabelle 9 Histokompatibilität in Bezug auf Chimärismus, ATG, aGvHD und cGvHD.....	79
Tabelle 10 Kreuztabelle zwischen dem CMV-Status des Spenders und des Empfängers. CMV = Zytomegalievirus	85
Tabelle 11 Kreuztabelle zwischen den verabreichten Milligramm Treosulfan und den Diagnosegruppen. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie.....	86
Tabelle 12 Balkendiagramm zwischen den verabreichten Treosulfandosis und den Diagnosegruppen. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische	

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie.....	86
Tabelle 13 Darstellung der Beziehung zwischen 14g und 12g oder weniger Treosulfan in Bezug zum Alter, Chimärismus, cGvHD, aGvHD, NRM, Rezidivaufreten	87
Tabelle 14 Vergleichende Analyse der Patienten vor 2015 (Dosisanpassung) und nach 2015. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, kg =Kilogramm, KG = Körpergewicht, CR = komplette Remission, PR = partielle Remission	90
Tabelle 15 Histokompatibilität aufgetragen gegenüber dem Grad der aGvHD.	95
Tabelle 16 Chimärismus aufgetragen gegenüber der aGvHD.....	95
Tabelle 17 cGvHD aufgetragen gegenüber dem Geschlecht, ATG, Chimärismus und HLA-Übereinstimmung	97
Tabelle 18 In der Tabelle werden die kumulativen Inzidenzen der limitierten und extensiven cGvHD zu den Zeitpunkten 12, 24, 36 und 60 Monate dargestellt mit zugehörigen Konfidenzintervallen	99
Tabelle 19 Häufigkeiten der eingesetzten Immunsuppressiva. CSA = Cyclosporin A, MTX = Methotrexat, TAC = Tacrolimus, MMF = Mycophenolatmofetil	100
Tabelle 20 Dargestellt die absolute und relative Häufigkeit an Patienten-Spender-Paaren welche ATG erhalten haben und welche kein ATG erhalten haben	100
Tabelle 21 Relative und absolute Häufigkeiten der einzelnen Todesursachen	101
Tabelle 22 Die Tabelle zeigt die kumulativen Inzidenzen der NRM-Rate und eines Rezidivaufretens der Kohorte	105
Tabelle 23 Competing-Risk-Analyse zur Identifikation der Vorhersagevariablen bezüglich des Eintreffens des Todes allgemein	106

Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 24 Competing-Risk-Analyse nach Prädiktoren welche Auskunft geben, ob ein Rezidiv stattfindet	107
Tabelle 25 Competing-Risk-Analyse, ob ein therapie-abhängiger Tod eintritt	107
Tabelle 26 Competing-Risk-Analyse für das wahrscheinliche Eintreffen eines CC an Tag +100	108

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
aGvHD	akute Graft versus Host Disease
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ASP	Aspergillus
ATG	Antithymozytenantigene
bzw	beziehungsweise
Ca.	circa
CC	complete Chimerism, kompletter Chimärismus
cGvHD	chronische Graft versus Host Disease
CIBMTR	Datenbank des Zentrums für internationale Blut- und Marktransplantationsforschung
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	complete remission
d	day, Tag
DRI	Disease Risk Index
ELN	European LeukemiaNet
Etc	et cetera
GIT	Gastrointestinaler Trakt
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor, Granulopoetin
GvHD	Graft-versus-Host-Disease, Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung
GvL	Graft versus Leukämia

Abkürzungsverzeichnis

GvT	Graft versus Tumor
Gy	Gray
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
HEPA-Filter	Schwebstofffilter
HL	Hodgkin Lymphom
HL-Antigene	Human Leukocyte-Antigene, Human-Leukozyten-Antigen
HLA	Human Leukocyte Antigens, Human-Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
i.d.R	in der Regel
IKEAB	Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie
IPSS	International Prognostic Scoring System
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
Lj	Lebensjahr
max	maximal
MAC	myeloablative Conditioning
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MM	multiples Myelom
MMF	Mycophenolatmofeetil
MMUD	Mismatched unrelated Donor
MPN	myeloproliferatives Syndrom
MRD	Matche related Donor
MTX	Methotrexat
MUD	Matched unrelated Donor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NRM	Non-Relapse Mortality, therapiebedingte Mortalität
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PBSCT	periphere Blutstammzell-Transplantation
PFS	Progression-free-survival, progressionsfreies Überleben

Abkürzungsverzeichnis

RIC	Reduced Intensity Conditioning, dosisreduzierte Konditionierung
PR	partielle Remission
p.o.	per oral
SD	stable disease
Spw	Spannweite
STIKO	Ständige Impfkommission
STR	short tandem repeats
s.u.	siehe unten
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung
vs.	versus

1 Einleitung

1.1 Stammzelltransplantation

1.1.1 *Geschichte und aktueller Stand*

"Der Behandler hat nur eine Aufgabe, zu heilen, und wenn ihm das gelingt, ist es gleichgültig, auf welchem Wege es ihm gelingt!" (Hippokrates)

Anfang des 20. Jahrhunderts postulierte Alexander Maximov, alle Zellen des Blutes seien aus einer gemeinsamen Ursprungszelle entstanden. Diese nannte er Stammzelle (Zander and Stute, 2002).

Der amerikanische Forscher Ross Harrison und später der Franzose Alexis Carrel, schufen 1907 und 1942 die Grundlagen der heutigen Stammzelltherapie (Ambrose, 2019). Im Knochenmark von Mäusen wurden erstmals Zellen isoliert, welche sich in jede andere Zelle des Blutes vermehren konnten. Anfang der 70-er Jahre begannen Forscher damit Patienten, mit Erkrankungen des blutbildenden Systems, Knochenmarkzellen zu transplantieren. Zu dieser Zeit leistete der amerikanische Prof. Edward Donnall Thomas und seine Arbeitsgruppe Pionierarbeit zur allogenen Stammzelltherapie (SZT). Sie führten eine der ersten allogenen SZT nach Chemotherapie und Bestrahlung durch (Storb, 2012, Barriga et al., 2012, Raju, 2000, Thomas et al., 1957). Jedoch waren die Überlebensraten niedrig (Storb, 2012, Appelbaum, 2012). Viele Patienten entwickelten Komplikationen, wodurch es zur Entstehung einer neuen Erkrankung kam, die „sekundäre Krankheit“ genannt wurde. Man fand heraus, dass mit der Transplantation von Knochenmark auch Zellen des Immunsystems transplantiert werden und diese Zellen wiederum die Zellen und Gewebe des Empfängers angreifen. Diese „sekundäre Krankheit“ nannte man „Graft versus Host Reaktion“ (Copelan, 2006), was wiederum zur Beschreibung der Human Leukocyte Antigen (HLA), HL-Antigene, von Dausset, van Rood und Payne führte (Thorsby, 2009). Letztere beschrieben in den 60er Jahren Methoden zur Typisierung der HLA. Dabei gilt Dausset als Beschreiber des ersten HLA. Er untersuchte verschiedene Patientenserum und stellte in einigen eine Agglutination und in anderen keine Agglutination von Leukozyten fest, woraufhin

Einleitung

er schlussfolgerte, dass sich ein Alloantigen auf Leukozyten befinden müsste. Hierfür erhielt er 1980 den Nobelpreis (Thorsby, 2009). Aufgrund der Tatsache, dass sich zu dieser Zeit verschiedene Forscher mit den Leukozytenantigenen befassten, wurden die International Histocompatibility Workshops gegründet. In diesen wurden verschiedene Techniken zum Nachweis von Leukozytenantigenen verglichen und überprüft ob die Ergebnisse in Laboren reproduzierbar sind. Von da an fanden vermehrt Mikrozytotoxizitätstests Anwendung, welche später den Standard der HLA-Typisierung darstellten. Innerhalb dieser Workshops wurde festgestellt, dass die Antigene in einer chromosomalen Region (Locus A) codiert werden, sowie dass innerhalb dieser Region mehrere Loci vorhanden sind. 1980 wurde zusammengefasst, dass HLA auf dem Chromosom 6 mit einer Reihe von Determinanten codiert sind und vor allem auf Monozyten, dendritischen Zellen und B-Lymphozyten exprimiert werden. Insgesamt identifizierte man 252 Gene innerhalb der HLA-Region. Seit 1965 existieren Berichte von Korrelationen zwischen der HLA-Übereinstimmung und dem Überleben nach Organtransplantationen, zunächst bei Nierentransplantationen, bei welchen HLA-identische Geschwister einen Überlebensvorteil zeigten (Thorsby, 2009).

Aufgrund dieser Erkenntnisse gelang Thomas die Heilung von Leukämie-Patienten durch eine Knochenmarktransplantation (KMT), später auch als Stammzelltransplantation (SZT) bezeichnet, von HLA-identischen Geschwistern (Copelan, 2006, Weiden et al., 1979, Barriga et al., 2012) und 1990 erhielt er den Nobelpreis für Medizin. Aufgrund der Möglichkeit eine SZT mittels nicht verwandter Spender durchzuführen, konnte zudem die Wahrscheinlichkeit einen passenden Spender zu finden von 25% auf 75% gesteigert werden (Henig and Zuckerman, 2014, Siegmund-Schultze, 2012).

Für eine Reihe von Erkrankungen stellt die SZT damit seit den 80iger Jahren ein akzeptiertes und oftmals das einzig kurative Verfahren dar. Diese war aber bis zum Ende des letzten Jahrhunderts Patienten unter 60 vorbehalten. Dabei treten maligne Erkrankungen des Blutes gehäuft mit zunehmendem Alter, mit einem Altersgipfel nach der 6. Lebensdekade auf (Cremer et al., 2011). Jedoch sind das Alter, die damit verbundenen Komorbiditäten und die mit dem Alter

Einleitung

eingeschränkteren Organfunktionen wichtige Faktoren für eine erfolgreiche Behandlung. Zu Beginn waren viele Patienten aufgrund der intensiven Konditionierung und hohen Komplikationsraten von einer allogenen Stammzelltransplantation ausgeschlossen, letztere war nur jungen und bis auf die Grunderkrankung gesunden Patienten vorbehalten.

Die Konditionierung erfolgte dabei vor allem myeloablativ (myeloablative conditioning, MAC) (Bacigalupo et al., 2009, Storb et al., 2001, Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger et al., 06.2016), das heißt die Empfängerhämatopoese wird irreparabel geschädigt/ablatiert und es würde keine hämatopoetische Regeneration ohne die Gabe von Spenderstammzellen erfolgen. Um die SZT auch älteren multimorbiden Patienten zugänglich zu machen kam es Ende des letzten Jahrtausends zur Einführung der sogenannten nicht-myeloablativen und später dosisreduzierten Konditionierung (Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger et al., 06.2016) s.u.

Aktuell gibt es verschieden intensive Strahlen-/und Chemotherapiekombinationen, welche je nach Zustand, Alter, Begleiterkrankung und Grunderkrankung zur Konditionierung vor allogener SZT angewandt werden. Der beste Algorithmus zur Auswahl der Konditionierung und welche Konditionierung für welchen Patienten und Transplantationssituation am geeignetsten ist, ist weiter Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen (Scott et al., 2017).

Mit einer allogenen SZT ist es möglich, circa 50% der akuten myeloischen Leukämien zu heilen. Diese Prozentangabe hängt jedoch vom Alter und von den Risikofaktoren des Patienten ab (Keikawus Arastéh, 2018). Die Zahl der allogenen SZT ist zwischen 2010 und 2015 um 22% und zwischen 2000 und 2015 um 80% gestiegen (Passweg et al., 2016). Nach Sorrow et al ist mit der dosisreduzierten Konditionierung eine Behandlung von zuvor nicht versorgten Patienten mit allogenen SZT möglich (Sorrow et al., 2011) und durch die Größe der heutzutage existierenden Spenderregister, kann für circa 80-90% ein geeigneter Spender gefunden werden (Müller and Müller-Tidow, 2015).

1.1.2 Grundlagen

Während früher Stammzellen überwiegend aus Knochenmark (Knochenmarktransplantation, KMT) gewonnen worden sind, verwendet man heute neben Knochenmark vor allem peripheres Blut, selten Nabelschnurblut. Bei der Gewinnung der Stammzellen aus peripherem Blut wird von peripherer Blutstammzell-Transplantation (PBSZT) gesprochen (O'Rafferty et al., 2017, Bazinet and Popradi, 2019). Stammzellen sind charakterisiert durch einen CD 34-Oberflächenmarker. Zur Regeneration des Blutes benötigt man $> 2 \times 10^6$ CD 34 positive Zellen/kg Körpergewicht, welche durch Immunphänotypisierung vorab quantifiziert werden können (Vilmar, 1997). Für eine erfolgreiche und komplikationsarme SZT ist eine weitgehende Übereinstimmung der HLA Moleküle von Spender und Empfänger notwendig. Nach erfolgter Aufklärung, körperlicher Untersuchung und Einverständnis von Spender und Empfänger erhält der Spender den hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor). Dieser fördert die Differenzierung der Granulopoese, sowie das Ausschwemmen hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark. Dies wird als Mobilisation bezeichnet (Balassa et al., 2019). Das Blutvolumen des Empfängers sollte dabei das 4-fache des Körpervolumens nicht überschreiten. Nach ca. 5 Tagen wird dem Spender Blut entnommen. Hierfür wird ein Apherese-Gerät genutzt, welches in der Lage ist, eine Blutentnahme durchzuführen, parallel das Blut in seine Bestandteile zu trennen und gezielt Leukozyten sowie benötigte Stammzellen abzuschöpfen. Dies wird als Leukapherese bezeichnet. Maximal 15% des Körpervolumens dürfen entnommen werden. Die maximale Verfahrensdauer beträgt etwa 5 Stunden. Maximale Anzahl an 14 aufeinander folgenden Tagen sind 5 Apheresen. Ohne Zusätze ist eine maximale Lagerung von 72 Stunden bei 2 – 4°C möglich. Bei Überschreiten dieser Zeiten ist eine Kryokonservierung in Gefrierschutzlösung mit flüssigem oder gasförmigem Stickstoff notwendig (Keikawus Arastéh, 2018, Balassa et al., 2019).

Einleitung

Die allogene SZT zählt zu den speziellen hämatologischen Therapien, bei welcher eine Übertragung von hämatopoetischen pluripotenten Stammzellen des Blutes von einem Spender auf einem Empfänger erfolgt. Sie sollte an einem zertifizierten Zentrum für SZT durch ein multidisziplinäres Team erfolgen. Die Vorbehandlung des Empfängers erfolgt in der Regel durch irreversible Zerstörung des gesamten hämatopoetischen Gewebes mit hochdosierter Teilkörper-, Ganzkörperbestrahlung, zytotoxischen Medikamenten oder in Kombination der Verfahren. Dies wird als Konditionierung bezeichnet. Nach erfolgreicher Mobilisierung und Sammlung der Stammzellen eines Spenders über eine Leukapherese oder eine Knochenmarkentnahme folgt die Transplantation. Das Stammzellprodukt wird entweder frisch oder kryokonserviert verwendet (Balassa et al., 2019). Der Zeitpunkt der Transplantation wird als Tag 0 bezeichnet. Anschließend folgt die Isolation des Empfängers zur Infektionsprophylaxe. Der Empfänger erhält eine Immunsuppression, um einer GvHD vorzubeugen. Eine intensive Überwachung im Hinblick auf Infektionen, Blutungen und Toxizitäten der Konditionierung sind notwendig. Nach Applikation der Stammzellen verteilen sich diese in die Knochenmarksräume und nach 1 bis 2 Wochen sollten hämatopoetische Inseln vorhanden sein. Das Anwachsen der transplantierten Stammzellen im Körper des Empfängers wird als „Engraftment“ bezeichnet. Diese transplantierten Stammzellen sollen nun die Hämatopoese übernehmen. Die Phase nach der Transplantation wird als Aplasiaphase bezeichnet, in welcher noch keine eigenen Blutzellen gebildet werden. Sie kann 2 - 6 Wochen dauern und durch Gabe von Wachstumsfaktoren verkürzt werden (Vilmar, 1997, Bazinet and Popradi, 2019, Balassa et al., 2019).

Während der Aplasiaphase sollte das Infektionsrisiko des Empfängers minimiert werden. Hierfür wird eine Umkehrisolation in Einzelzimmern mit spezieller Luftfiltration durch einen HEPA-Filter während der gesamten Aplasiaphase durchgeführt. Im Anschluss an den stationären Aufenthalt erfolgt die Anbindung an eine SZT-Ambulanz, wo eine regelmäßige Kontrolle der Vitalparameter des Patienten, der Transplantatfunktion und das Screening auf Infektionen und GVHD stattfindet. Zudem sollten im Verlauf eine regelmäßige Krebsvorsorge

und Impfungen nach der Empfehlung der STIKO durchgeführt werden (Hilgendorf, 2015).

1.1.3 Histokompatibilität

Die humanen Leukozyten Antigene (HLA) sind wichtig für die Unterscheidung von körpereigenen und von körperfremden Zellen. Unser Immunsystem ist in der Lage diese zu erkennen. Bereits einzelne Mismatches innerhalb der HLA erhöhen die Gefahr von posttransplantären Komplikationen. Für den Erfolg einer SZT ist die Histokompatibilität damit von entscheidender Bedeutung. Im Rahmen der HCST werden zwei Phänomene beobachtet, die GvHD und der Graft-versus-Tumor (GvT)- oder Graft-versus-Leukemia- (GvL)Effekt (Ferrara et al., 2009).

HLA gehören zum Histokompatibilitätskomplex. Diese Antigene befinden sich auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 und werden kodominant vererbt. Unterscheiden lassen sich die Klasse-I-Merkmale HLA- A, B, C und die Klasse-II-Merkmale DR sowie DQ (DRB1, DQB1) (Choi et al., 2010, Barriga et al., 2012, Balassa et al., 2019). Durch Typisierung der HLA-Gene können Abstoßungsreaktionen vermieden werden. Posttransplantäre Komplikationen gehen bereits mit einzelnen Mismatches in den Allelen A, B, C, DRB1 und DRB2 einher (Tiercy, 2016). Je nach Krankheitsstadium werden beim Spender ein bis zwei abweichende Allele akzeptiert, sollte kein HLA-identischer Spender gefunden werden (Ottinger et al., 2001). In retrospektiven Analysen zeigen Mismatch-Spender allerdings eine höhere Inzidenz der akuten sowie chronischen GvHD (Rubio et al., 2016). Eine serologische Typisierung ist durch Mikrolymphozytotoxizitätstest möglich. Die Notwendigkeit von vitalen Lymphozyten ist jedoch ein Nachteil dieses Testes (Ottinger et al., 2001). Seit den 80-er Jahren existiert die molekulargenetische Typisierung. Aus peripheren Blut gewonnene DNA wird isoliert, mittels PCR amplifiziert, hybridisiert mit Primern und durch Sequenzierung nachgewiesen (Tiercy, 2016). Eine DQ-/DR-Typisierung wird als weniger bedeutend angesehen, sollte jedoch trotzdem durchgeführt werden. Goldstandard heutzutage ist ein hochauflösendes Typisierungsverfahren, welches die Klasse-I- und Klasse-II-Merkmale

identifiziert (Tiercy, 2016, Duarte et al., 2019). Die Bezeichnungen „vollkompatibel“ oder „10/10-kompatibel“ treffen zu, wenn alle 5 Gene mit jeweils 2 Allelen, also 10 Allele, übereinstimmen. Stimmt ein Allel nicht, wird von „Teilkompatibilität“ gesprochen. Im Einzelfall ist eine 9/10-Teilkompatibilität noch akzeptabel, dies sollte jedoch bei einer Entscheidung zur SZT individuell abgewogen werden. Bei schweren Krankheitsverlauf wird ein Spender mit Teilkompatibilität i.d.R. akzeptiert (Ottinger et al., 2001, Lozano Cerrada et al., 2018, Duarte et al., 2019). Ein hohes Matching maximiert die Überlebenschancen (Choi et al., 2010, Keikawus Arastéh, 2018). Zunächst wird innerhalb der Geschwister (Core Family Donor Search, CFDS) nach einem HLA-identischen Familenspender gesucht. Sollte dies erfolglos sein, wird die Suche auf einen nicht-verwandten Spender ausgeweitet (unrelated Donor Search, URDS) (Ottinger et al., 2001). Zudem besteht die Möglichkeit einer haploidenten SZT, bei welcher die HLA nur zur Hälfte übereinstimmen, was beispielsweise bei Eltern-Kind oder Geschwister-Paaren gegeben ist. Durch dieses Verfahren kann schneller ein Spender gefunden werden bzw. steht ein Spender auch bei fehlendem HLA-kompatiblen Spender zur Verfügung (Siegmond-Schultze, 2012).

1.1.4 Formen und Spenderarten der Stammzelltransplantation

Unterschieden werden kann eine autologe, allogene und eine syngene Transplantation.

Die syngene Transplantation bezeichnet eine SZT zwischen eineiigen Zwillingen, welche in allen Antigenen 100% übereinstimmen. Dies wird aber aufgrund des fehlenden Effektes des Transplantats gegen die Tumorerkrankung nur bei nicht-malignen Erkrankungen erwogen.

Bei der autologen Transplantation werden Zellen des Patienten selbst verwendet, welche vor einer Hochdosis-Chemotherapie entnommen worden sind, dabei stellen lymphoide Malignome wie in Abbildung 1 dargestellt die häufigste Indikation dar (Barriga et al., 2012, Bazinet and Popradi, 2019, Passweg et al., 2021).

Die allogene Transplantation machte 2012 42% aller hämatopoetischen

Einleitung

Stammzelltransplantationen (HSZT) aus (Henig and Zuckerman, 2014, Bazinet and Popradi, 2019). Bei dieser sind Spender und Empfänger nicht identische Personen und keine eineiigen Zwillinge. Bei den Spendern handelt es sich um Familienmitglieder oder Fremdspender. Familienmitglieder, welche in den Oberflächenantigenen vollständig übereinstimmen, werden als „identical sibling“ beziehungsweise HLA-ident bezeichnet. Verwandte Spender werden als „Matched related Donor“ (MRD), bei nicht verwandten jedoch HLA übereinstimmenden Personen, wird von „Matched unrelated Donor“ (MUD) gesprochen, diese machen mehr als 50% der Spender-Empfänger-Paare in Europa aus (Rubio et al., 2016, Lozano Cerrada et al., 2018). Sind Spender und Empfänger nicht verwandt und stimmen im HLA-Muster nicht überein wird von „Mismatched unrelated Donor“ (MMUD) gesprochen. Bei der Hälfte der Patienten kann kein MRD oder MUD gefunden werden (Gokgoz and Arslan, 2018, Lozano Cerrada et al., 2018, Balassa et al., 2019).

Für solche Patienten gibt es die Form der haploidenten Spender (Keikawus Arastéh, 2018, Balassa et al., 2019). Bei diesen stimmen die HLA nur zur Hälfte überein, wie beispielsweise bei Eltern oder Geschwistern, wodurch schneller ein Spender verfügbar ist (Sugita, 2019, McCurdy and Luznik, 2019, Balassa et al., 2019). Problematisch ist dabei insbesondere die T-Zell-Reaktion auf die HLA. Weshalb die haploidente SZT mit höheren Raten an Transplantatversagen, GVHD, Infektionen, und Komplikationen der Konditionierung vergesellschaftet war. Verschiedene Verfahren zur haploidenten Stammzelltransplantation haben sich in den letzten zehn Jahren weiterentwickelt, wobei meist eine entweder in vivo oder in vitro Depletion von alloreaktiven T-Zellen zur Vermeidung einer GVHD beziehungsweise Transplantatabstoßung eingesetzt wird (Robinson et al., 2016, Gokgoz and Arslan, 2018, McCurdy and Luznik, 2019, Shabbir-Moosajee et al., 2015, Lozano Cerrada et al., 2018). Inzwischen ist die haploidente Stammzelltransplantation unter Einsatz von Posttransplantations-Cyclophosphamid klinische Routine und kann, wenn kein HLA-identer Familien- oder Fremdspender zur Verfügung steht, eingesetzt werden (Sugita, 2019,

Einleitung

Robinson et al., 2016, McCurdy and Luznik, 2019, Shabbir-Moosajee et al., 2015).

Am häufigsten angewendet wird die allogene SZT bei Formen der akuten Leukämien (Barriga et al., 2012, Passweg et al., 2021). Als Stammzellquelle diente früher Knochenmark, heute werden Stammzellen aus peripherem Blut gewonnen. Nabelschnurblut wird in Deutschland selten verwendet (O'Rafferty et al., 2017, Ottinger et al., 2006, Balassa et al., 2019). Dabei wird peripheres Blut vor allem bei fortgeschrittenen Leukämien und Lymphomen verwendet, während bei etwa der Hälfte der nicht malignen Erkrankungen (z.B. Thalassämien, Immundefekten oder aplastischer Anämie) Knochenmark als Quelle dient (Ottinger et al., 2006, Bazinet and Popradi, 2019).

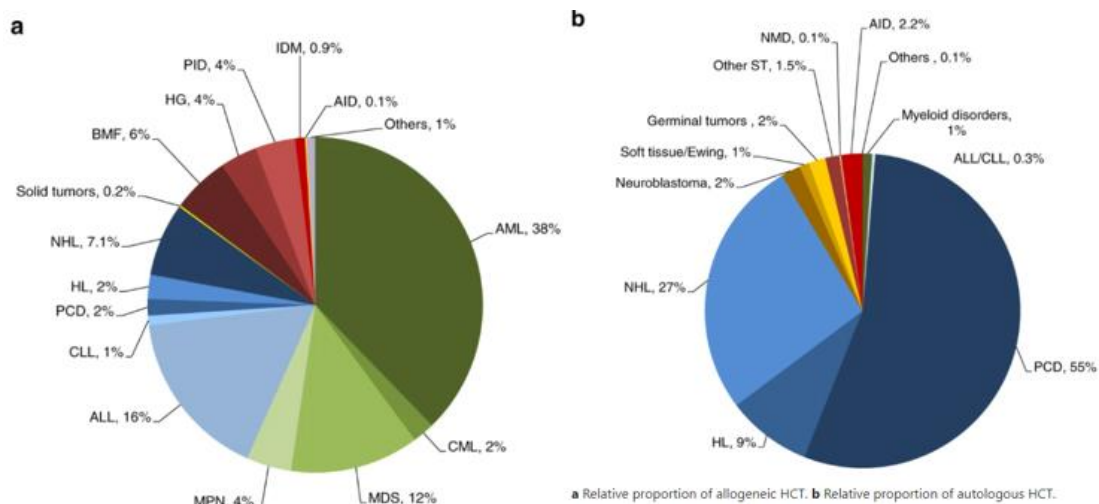


Abbildung 1 Relative proportion of disease indication for HCT in Europe 2019.

Figure 1. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years (Passweg et al., 2021)

1.1.5 Indikation für eine Stammzelltransplantation

Wichtig für die Indikationsstellung ist neben der Diagnose, das Alter, der psychische Zustand, die Organfunktionen, die Prognose ohne Therapie sowie das Therapieziel. Eine allogene Knochenmarktransplantation (KMT) und eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT) können beide für hämatopoetische, nicht hämatopoetische Neoplasien, Autoimmunerkrankungen und zusätzlich als Therapieoption für angeborene Stoffwechselerkrankungen sowie Immundefekte eingesetzt werden (Vilmar, 1997).

Einleitung

Die häufigste Indikation stellt die akute myeloische Leukämie dar. An zweiter Stelle findet man das myelodysplastische Syndrom (MDS), die akute lymphatische Leukämie (ALL) sowie weitere Lymphome (Passweg et al., 2016, Passweg et al., 2021).

Grundsätzlich sollte jede Indikationsstellung für eine Stammzelltransplantation individuell erfolgen und eine Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden. Wichtige Aspekte sind hierbei das kurative Potential der SZT, der Disease Risk Index (DRI) als auch Patienten abhängige Risikofaktoren wie Alter, Komorbiditäten und die Auswahl des Spenders (Müller and Müller-Tidow, 2015).

1.2 wichtigste Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation

Die Komplikationen der allogenen SZT erklären sich durch Organtoxizitäten der Konditionierungstherapie, Transplantatabstoßung, eine Progression oder Rezidiv der Grunderkrankung, eine Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft versus Host Disease, Reaktion der Spender-T-Lymphozyten gegen den Empfänger) oder durch das erhöhte Infektionsrisiko während der Aplasie und unter Immunsuppression.

Typische Komplikationen stellen das Organversagen, Fieber, Infektionen, eine GvHD und den Rückfall der Grunderkrankung dar. Die therapiebedingte Sterblichkeit liegt bei ca. 10-15%. Diese entsteht durch die Infektionsgefahr während der aplastischen Phase, durch die Toxizität der Konditionierung oder durch die GvHD. Grundsätzlich besteht die Gefahr einer Abstoßung, einer Progression oder eines Rezidivs (Keikawus Arastéh, 2018),

1.2.1 Infektionen

Das Infektionsrisiko ist bei einer autologen im Vergleich zu einer allogenen SZT geringer. Nach einer allogenen SZT kann es innerhalb des ersten Monats zu einer Infektion mit Herpes Simplex, Bakterien (90%) oder Pilzen, insbesondere Candida und Aspergillus, kommen. Diese Phase wird als frühe Posttransplantationsphase oder Präengraftment bezeichnet. Hier steht die Neutropenie im Vordergrund (Bazinet and Popradi, 2019, Keikawus Arastéh, 2018, Einsele et al., 2001, Sahin et al., 2016). Die genannten Pilz- und

bakteriellen Infektionen können in dieser Phase lebensbedrohlich verlaufen. 2 - 3 Monate nach Engraftment, bis Tag 100 nach SZT, stehen vor allem virale Infektionen verursacht durch das Zytomegalie-Virus, Epstein-Barr-Virus oder Adenoviren im Vordergrund. Diese Phase wird als mittlere Posttransplantationsphase bezeichnet und ist durch die Funktionseinschränkung der T- und B-Lymphozyten bedingt. Im späteren Verlauf, nach Tag 100, können Infektionen mit gramnegativen Keimen, Hepatitis B, Varizella Zoster sowie *Pneumocystis jirovecii* auftreten (Keikawus Arastéh, 2018, Einsele et al., 2001, Bazinet and Popradi, 2019, Sahin et al., 2016).

Bei endogenen Infektionen mit Varizella Zoster, Herpes simplex oder dem Zytomegalievirus liegen Reaktivierungen aufgrund der Immunsuppression zugrunde. Bei transplantierten Patienten wird zudem eine leitliniengerechte Impfung durchgeführt (Keikawus Arastéh, 2018, Sahin et al., 2016).

Bei myeloablativen Konditionierungsschemata treten häufig schwerere Infektionen auf, als bei einer RIC bei welcher die aplastische Phase in der Regel kürzer ist. Grundsätzlich erhöht jede immunsuppressive Therapie das Risiko für eine Infektion.

1.2.2 Graft-versus-Host-Disease

Die GvHD gilt als schwerste und häufigste Komplikation einer allogenen SZT (Choi et al., 2010, Bazinet and Popradi, 2019) und tritt im Sinne einer Autoimmunreaktion auf. Hierbei erkennen T-Lymphozyten des Spenders, Zellen des Empfängers und beginnen eine immunologische Abwehrreaktion. Diese ist potenziell lebensgefährlich und tritt bei 50-60% der Patienten auf (Hilgendorf, 2015, Finke et al., 2009, Balassa et al., 2019).

Es lässt sich eine akute von einer chronischen GvHD (aGVHD, cGVHD) unterscheiden. Beide Formen kommen bei unverwandten nicht-passenden Spendern mit einer höheren Inzidenz vor als bei passenden Spendern (Rubio et al., 2016).

Die akute Form stellt sich innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation durch Erkrankung der Leber, Haut und des gastrointestinalen Trakts dar

Einleitung

(Sugita, Balassa et al., 2019). Klinisch zu finden sind Exantheme, Epidermolysen, Ikterus, erhöhte Leberwerte, Leberventhrombose sowie Durchfälle, Erbrechen und Schmerzen. Diese Symptome lassen sich nach den Bewertungskriterien von Glucksberg in 5 Gruppen einteilen (Hilgendorf, 2015, Choi et al., 2010). Die aGvHD kommt laut einem CIBMTR-Fortschrittsbericht, bei verwandten Spendern mit 26 – 32% und bei nicht verwandten Spendern zwischen 42% und 52% vor (Choi et al., 2010).

Die cGvHD stellt eine bedeutende Ursache für den nicht-Rezidiv-anhängigen Tod dar. 30% der Empfänger eines HLA identen Familienspenders und bis zu 70% der Empfänger eines Mismatch Fremdspenders entwickeln eine chronische GvHD (Choi et al., 2010, Hilgendorf, 2015). Diese zeigt sich klinisch mit Veränderungen der Haut, Lunge, endokrine Funktionsstörungen, Leber sowie des gastrointestinalen Trakts (Sugita). Hierbei kommt es zu Sklerodermie ähnlichen Infiltraten, Hypo-/Hyperpigmentierung, erhöhte Leberwerte, Gallenwegsentzündung, Bronchiolitis, Mukosaatrophie und Ulzerationen. Zur Therapie der chronischen und akuten Form werden immunsuppressive Substanzen wie beispielsweise Cyclosporin, Anti-Tymozytenglobulin (ATG), Steroide oder Methotrexat (MTX) eingesetzt (Hilgendorf, 2015, Keikawus Arastéh, 2018). Wichtiger ist allerdings die Primärprophylaxe der akuten und chronischen GVHD. Um die GvHD zu vermeiden, müssen nach Barriga et al die Immunsuppression sowie Histokompatibilität kontrolliert werden. Für ersteres spielt die Entwicklung der Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin, Tacrolimus und jüngst Sirolimus in Kombination mit MTX eine entscheidende Rolle. Bei einer reduzierten Konditionierung wird anstelle von MTX oft Mycophenolatmofetil (MMF) verwendet, wodurch eine Reduktion der Inzidenz von Mukositiden erzielt wurde (Choi et al., 2010, Barriga et al., 2012). Zudem ist vor allem in Europa der Einsatz von ATG zur GVHD Prophylaxe etabliert (Finke et al. Lancet Oncology). Bei ATG handelt es sich um polyklonale "T-Zell-depletierenden" Antikörper, welche eine Abstoßung, sowie eine GvHD verhindern. Es wird angenommen, dass ATG eine T-Lymphozyten-abbauende Wirkung besitzt, weitere Schlüsselzellen (natürliche Killerzellen, B-Lymphozyten, dendritische Zellen) der Immunreaktion beeinflusst und dass es

Einleitung

zu einer Aktivierung der Lyse oder des komplementabhängigen Abbaus der Lymphozyten kommt.

Finke et al führten innerhalb einer multizentrischen Phase-3-Studie, einen Vergleich zwischen einer GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin und MTX jeweils mit und ohne ATG-Fresenius-Gabe bei 201 Patienten aus 31 Zentren durch. Diese erhielten eine myeloablative Konditionierung und eine SZT von einem nichtpassenden-nicht-verwandten Spender. Hierbei konnten sie feststellen, dass die Inzidenz einer aGvHD oder das Versterben innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation innerhalb der Patientengruppe, welche ATG erhielt geringer war als innerhalb der Patientengruppe, welche kein ATG erhielt. ebenfalls wurde durch die ATG-Gabe eine niedrigere kumulative Inzidenz einer cGvHD festgestellt. Damit konnten Finke et al durch ATG-Gabe eine niedrigere Inzidenz der akuten sowie chronischen GvHD festhalten, ohne Erhöhung des Rezidivauftritts, NRM oder der Mortalität (Finke et al., 2009). Seitdem wird ATG zumindest in Europa regelmäßig zur Vorbeugung einer GvHD eingesetzt (Mohty, 2007, Finke et al., 2009).

Ein erwünschter Nebeneffekt der GvDH stellt der Graft-versus-Leukämia-Effekt oder Graft-versus-Tumor-Effekt dar. Hier richten sich die übertragenen T-Lymphozyten gegen Tumorzellen des Empfängers und verstärken so die Langzeitremission. Dadurch kann eine Remission einer Leukämie oder eines Lymphoms auch ohne intensive Chemotherapie erreicht werden (Keikawus Arastéh, 2018, Storb et al., 2001).

Die Inzidenz der GvHD beträgt bei (Keikawus Arastéh, 2018, Balassa et al., 2019)

- HLA-ident Familienspendern, Identical sibling 30-50%
- HLA-ident Fremdspendern, Matched unrelated bis zu 60%
- Mismatched unrelated bis zu 90%

1.3 Die Konditionierung

1.3.1 Definition

Die Konditionierung stellt die Vorbereitung des Patienten für eine SZT dar. Diese beinhaltet eine Immunsuppression, die Eradikation der Leukämie sowie die Myeloablation (Henig and Zuckerman, 2014). Welche Konditionierung gewählt wird hängt von verschiedenen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und die Grunderkrankung ab (Bertaina et al., 2010).

1.3.2 Formen der Konditionierung

Die Intensität der Konditionierung wird wie in Abbildung 2 dargestellt in myeloablative, dosisreduziert und nicht-myeloablative kategorisiert. In dieser Abbildung wird deutlich das mit steigender Intensität die Toxizität zunimmt. Zudem geht eine höhere Dosis mit einer höheren Sterblichkeit sowie erniedrigtem Rezidivrisiko einher (Casper et al., 2010).

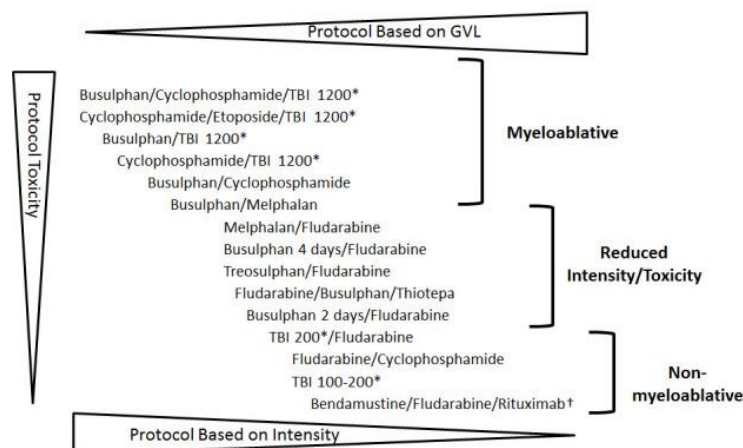


Abbildung 2 Conditioning Regimen Intensity.
Figure 1. Hematopoietic Stem Cell Transplantation – 50 Years of Evolution and Future Perspectives (Henig and Zuckerman, 2014)

Die konventionelle myeloablative hochdosierte Konditionierung zielt auf eine Verringerung der Tumorlast ab. Hier werden Dosen verwendet, die keine Erholung der autologen Hämatopoese ermöglichen, da das KM irreversibel zerstört wird und eine schnelle SZT benötigt wird (Bacigalupo et al., 2009, Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger et al., 06.2016). Ein vollständiger Chimärismus sollte auftreten (Bacigalupo et al., 2009, Storb et al., 2001).

Es existieren im Wesentlichen 2 Schemata (Sorrer et al., 2011).

Einleitung

Das erste besteht aus einer dreimaliger Ganzkörperbestrahlung („total body irradiation“, TBI) mit circa 10-15 Gy mit anschließender Gabe von hochdosierten Cyclophosphamid, um die Tumoreradikation zu verbessern (Henig and Zuckerman, 2014). Durch mangelnde Verfügbarkeit der TBI entstand 1980 das zweite Schema (Storb et al., 2001).

Dieses besteht aus einer reinen Chemotherapie, bei welcher zunächst Busulfan und anschließend hochdosiert Cyclophosphamid gegeben wird (Copelan, 2006).

Durch die Radikalität und Organtoxizität beider Schemata ist eine strenge Indikation und individuelle Risikoabwägung der Patienten von Nöten. Die Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, infektfrei, unter 55 bis 60 Jahre alt sein, sowie möglichst keine bedeutsamen Komorbiditäten aufweisen (Sorrer et al., 2011). In verschiedenen Studien wurde dargelegt, dass eine intensive myeloablative Konditionierung zu einer erhöhten Mortalität und Toxizität führt, weshalb die dosisreduzierte und nicht-myeloablative Regime zunehmend Anwendung finden (Scott et al., 2017, Storb et al., 2001). Des Weiteren ist eine komplette Myeloablation nicht obligatorisch (Scott et al., 2017, Beelen et al., 2020, Storb et al., 2001).

Bei nicht-myeloablative Regimen wird eine minimale Hämatotoxizität mit geringer Zytopenie erzeugt, sodass eine autologe Rekonstitution stattfindet und eine hämatopoetische Erholung möglich ist (Bacigalupo et al., 2009, Storb et al., 2001, Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger et al., 06.2016). Hier werden Fludarabin und/oder reduzierte Strahlentherapie verwendet und gehen mit einer geringeren Toxizität und NRM einher (Bacigalupo et al., 2009).

1.3.3 *Reduced Intensity Conditioning (RIC) - Dosisreduzierte Konditionierung*

Um Patienten jenseits der 6ten Lebensdekade mit oder ohne Komorbiditäten einer kurativen Therapie zugänglich zu machen, wurde die dosisreduzierte Konditionierung (RIC) entwickelt (Scott et al., 2017, Beelen et al., 2020, Storb et al., 2001). Sie stellt eine Kategorie zwischen myeloablativen und nicht-myeloablativen Verfahren dar, welche keiner der beiden Definitionen entspricht (Bacigalupo et al., 2009, Storb et al., 2001). Charakteristisch für eine RIC ist eine Dosisreduktion der Chemo- bzw. Strahlentherapie um mindestens 30%, wobei keine vollständige Elimination der Tumorlast erreicht wird (Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger et al., 06.2016). Aufgrund der resultierenden Zytopenie mit variabler Dauer ist eine SZT notwendig, eine autologe Erholung ist ebenso möglich (Bacigalupo et al., 2009) und durch eine Immunsuppression wird das Anwachsen der Spenderzellen erreicht.

Hier entsteht vor allem ein gemischter Chimärismus (Storb et al., 2001). Der kurative Effekt einer solchen dosisreduzierten allogenen SZT wird insbesondere auf eine Graft vs. Tumor Reaktion zurückgeführt, bei welcher T-Lymphozyten des Spenders Tumorzellen des Empfängers zerstören (Storb et al., 2001). Begünstigt wird der Effekt durch Verringerung der Immunsuppression. Verbleibende T-Lymphozyten des Empfängers können zudem die Entwicklung einer GvHD unterdrücken (Storb et al., 2001).

Durch das dosisreduzierte Regime verringerte sich die therapiebedingte Mortalität (Non relapse mortality, NRM) und das Überleben im Vergleich zu myeloablativen Verfahren. Alyea et al stellten jedoch eine höhere Rate an Rezidiven und weitere Studien ein erhöhtes Risiko einer Transplantatabstoßung fest (Alyea et al., 2005, Scott et al., 2017, Storb et al., 2001). Bei Vergleich verschiedener Altersgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von cGvHD, aGvHD oder NRM festgestellt werden (Alyea et al., 2005). Damit stellt die dosisreduzierte Konditionierung für Patienten mit passendem Spender eine Möglichkeit der Therapie dar (Storb et al., 2001, Sorror et al., 2011). Aktuell wird Busulfan bevorzugt verwendet zur intravenösen

dosisreduzierten Konditionierung, (Beelen et al., 2020) alternativ dazu wurde Treosulfan getestet (Romański et al., 2018).

1.4 Chemotherapeutika zur Konditionierung

1.4.1 Alkylanzien

Alkylanzien binden kovalent an nucleophile Gruppen einer DNA, RNA oder Proteine. Sie können an dem N-7-Stickstoff des Guanins eine Vernetzung, genannt Cross Linking, induzieren und damit gegenüberliegender Stränge verbinden. Dadurch verursachen sie Strangbrüche, eine abnorme Basenpaarung oder hemmen die Replikation der Zelle (Karl Heinz Graefe, 2016).

Unter die alkylierenden Zytostatika fallen Stickstofflost-Derivate (z.B. Cyclophosphamid, Melphalan, Trofosamid), Ethylenimine (z.B. Thiotepa), Nitrosoharnstoffe (z.B. Carmustin, Lomustin), Platinverbindungen (z.B. Carboplatin) sowie weitere alkylierende Substanzen (Karl Heinz Graefe, 2016).

1.4.2 Busulfan

Für die RIC wird häufig Busulfan eingesetzt. Bei Busulfan handelt es sich um ein Sulfonsäure-Alkylester, welches Nukleinsäuren und Proteine unter Abspaltung einer Methansulfonatgruppe alkyliert. Aufgrund der ausgeprägten Myelosuppression und neutropenischen Wirkung wird es zur Konditionierung vor SZT eingesetzt (Karl Heinz Graefe, 2016, Casper et al., 2010). Dieses weist jedoch Komplikationen wie die hepatische Venenverschlusserkrankung (Sinusoidal Obstruction Syndrom (SOS)) auf (Burroughs et al., 2014, Bazinet and Popradi, 2019). Häufige Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen mit Ikterus, Lebervenenverschluss, hepatozelluläre Nekrose sowie Hyperbilirubinämie. Außerdem kann es zu einer Hyperpigmentierung der Haut, Lungenfibrose und interstitieller Pneumonie kommen (Karl Heinz Graefe, 2016, Casper et al., 2010). Zudem geht Busulfan mit weiteren Spätkomplikationen wie Lungenfunktionsstörungen, Unfruchtbarkeit oder Hormonmangel einher (Burroughs et al., 2014).

1.4.3 Treosulfan

1.4.3.1 Geschichtliches

Treosulfan (L-Threitol-1,4-Bis-Methansulfonat) wurde als Analogon zu Busulfan entwickelt. Es wurde bei verschiedenen Tumorindidentitäten, vor allem dem Ovarialkarzinom, hier besonders in Kombination mit Gemzitabin oder Cisplatin, eingesetzt (Ploemacher et al., 2004, Scheulen et al., 2000). Zudem findet es Anwendung als eskalierende Therapie bei allogener SZT (Scheulen et al., 2000).

1.4.3.2 Aktuell

Seit einigen Jahren wird Treosulfan ebenfalls zur antileukämischen Therapie bei hämatologischen Erkrankungen eingesetzt. Hierzu zählt der Einsatz bei AML, CML, ALL sowie beim MM (Ploemacher et al., 2004, Scheulen et al., 2000, Casper et al., 2010). Treosulfan wurde Dezember 2018 vom Ausschuss für Humanarzneimittel und Juli 2019 von der europäischen Kommission zur Konditionierung vor einer SZT zugelassen (Arznei-News, 22.07.19).

1.4.3.3 Wirkung

Grundsätzlich besitzt es antileukämische, myelotoxische, immun- und myelosuppressive Eigenschaften als auch antimaligne Aktivität (Beelen et al., 2020, Ussowicz, 2020). Treosulfan ist eine proapoptotische Prodrug, welche nicht enzymatisch in die aktive zytotoxische Form Diepoxybutan umgewandelt wird, wie in Abbildung 3 dargestellt (Romański et al., 2018, Ussowicz, 2020, Kassim and Savani, 2017, Feit et al., 1970).

Die Umwandlung ist Temperatur- und pH-abhängig (Hilger et al., 1998).

Diepoxybutan und das Zwischenprodukt

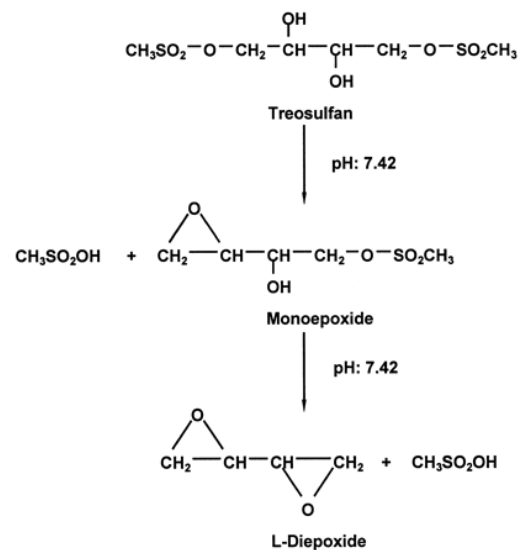


Abbildung 3 Nonenzymatic, pH-dependent, and temperature-dependent activation of treosulfan
Studies on Epoxide Formation from (2S,3S)-Threitol 1,4-Bismethanesulfonate, The Preparation and Biological Activity of (2S,3S)-1,2-Epoxy-3,4-butanediol 4-Methanesulfonate (Feit et al., 1970) modifiziert von *Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies* (Scheulen, 2000 et al.)

Einleitung

Monoepoxid wirken über die Induktion der Vernetzung von DNA sowie über Alkylierung der N7-Position des Guanins. Zudem sollen beide Epoxide zu Chromosomenaberrationen führen. Aufgrund seiner Wasserlöslichkeit kann Treosulfan in Lösung intravenös verabreicht werden (Kassim and Savani, 2017). Die bei der Aktivierung entstandene Methansulfonsäure wird renal eliminiert.

Zu den Nebenwirkungen des Medikaments zählt die Knochenmarktoxizität, welche ab einer Dosis von 10g/m^2 auftritt. Bei SZT kann die Dosis auf 47g/m^2 erhöht werden. In Kombination mit Fludarabin wurde Treosulfan $3 \times 10\text{g/m}^2$ bei nicht verwandten Spendern verwendet. Hierdurch wurde bei über 80% ein vollständiger Chimärismus erreicht, ohne dass erhebliche Nebenwirkungen beobachtet wurden (Scheulen et al., 2000, Ploemacher et al., 2004, Schmidmaier et al., 2004, Ussowicz, 2020).

Treosulfan zeigt zudem eine Aktivität gegen maligne Erkrankungen des Blutbilds, besonders gegen AML (Shimoni et al., 2018, Kassim and Savani, 2017).

Die häufigsten nicht hämatologische Treosulfan-assoziierten Nebenwirkungen sind leichte Mukositis, Erhöhung der Leberenzyme und Hautausschlag (Ussowicz, 2020). In seltenen Fällen wurde auch das Auftreten einer Lungenfibrose berichtet. Als häufige hämatologische Nebenwirkungen zählen, laut Casper et al, Leuko-, Neutro- und Thrombozytopenie (Casper et al., 2010). Folglich hat Treosulfan ein geringes Toxizitätsprofil aber eine gute immunsuppressive und antileukämische Wirkung (Nagler et al., 2017, Kassim and Savani, 2017).

In der Regel wird Treosulfan in einer Dosis von $5\text{-}8\text{ g/m}^2$ verabreicht. Für eine Myeloablation werden Dosen zwischen $10\text{ bis }14\text{ g/m}^2$ verwendet (Romański et al., 2018, Nagler et al., 2017).

1.4.3.4 Vorteile gegenüber Busulfan

Ein Vorteil gegenüber Busulfan ist, dass bei Treosulfan selten eine venöse Verschlusskrankheit oder schwere Hepatotoxizität beobachtet wurde. Dies könnte auf die unterschiedliche Art der Alkylierung zurückzuführen sein

(Scheulen et al., 2000, Beelen et al., 2020, Ussowicz, 2020, Casper et al., 2010, Remberger et al., 2017). Zudem besitzt es im Vergleich zu Busulfan eine niedrigere Neuro-, Pulmo-, und Hepatotoxizität (Romański et al., 2018). Treosulfan wird nicht durch Enzyme aktiviert. Es besitzt eine gute Vorhersehbarkeit bezüglich der Pharmakokinetik. Durch präklinische Studien konnten antileukämische, myelosuppressive und immunsuppressive Effekte nachgewiesen werden. Zudem existieren retrospektive Analysen, welche auf einen besseren Outcome der Patienten mit nicht maligner Erkrankung hindeuten (Burroughs et al., 2014, Kassim and Savani, 2017). Burroughs et al. zeigten in ihrer Studie eine ausreichend gute Wirkung von Treosulfan gegenüber Busulfan ohne potenzielle Komplikationen (Burroughs et al., 2014). Ebenfalls vorteilhaft ist das keine Überwachung des Arzneimittelspiegels notwendig ist. Durch die geringe proinflammatorische Zytokinfreisetzung erleichtert Treosulfan das Engraftment und weist ein geringeres Risiko für das Auftreten einer GvHD auf (Shimoni et al., 2018). Insgesamt ist Treosulfan ein Arzneimittel mit einer geringeren Toxizität als Busulfan, aber guten myeloablativen Eigenschaften (Wedge et al., 2020).

1.4.4 Fludarabin

Bei Fludarabin handelt es sich um ein Adenosin-Analogon, welches intrazellulär phosphoryliert wird und anschließend in der DNA Strangbrüche sowie Apoptose auslöst. Zusätzlich hemmt es die Ribonukleotidreduktase, DNA-Polymerase und Ligase. Damit werden DNA-Synthese und Reparatur unabhängig vom Zellzyklus blockiert. Als Nebenwirkung ist die Myelosuppression zu nennen (Karl Heinz Graefe, 2016, Bornhauser et al., 2003). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Thrombo-, Granulozytopenie und Anämie. Seltener treten Erbrechen und Übelkeit auf. In höheren Dosen wirkt es neurotoxisch (Bornhauser et al., 2003, Adkins et al., 1997) Fludarabin besitzt damit ein günstiges Nebenwirkungsprofil, weshalb es in zahlreichen Konditionierungsschemata genutzt wird (Casper et al., 2004b).

1.4.5 Ganzkörperbestrahlung

Die Ganzkörperbestrahlung hat eine direkt myeloablative und immunsuppressive Wirkung und führt zur direkten Reduktion von strahlensensiblen Tumorzellen. Sie ist deshalb ein wichtiges Element einer chemo-/strahlenbasierten Konditionierung. Es kommen Dosen von 2-12 Gy Ganzkörperbestrahlung zum Einsatz. Komplikationen, die entstehen können, sind ein Katarakt oder Infertilität (Amin et al., 1993).

1.5 Diagnosen

Es werden die häufigsten Erkrankungen, innerhalb der in dieser Dissertation analysierten Kohorte, dargestellt.

Die AML und das MDS machen zusammen mehr als 50% der Indikationen einer SZT weltweit aus (Beelen et al., 2020) und stellen in vorliegender Arbeit die häufigsten Erkrankungen dar.

1.5.1 Akute myeloische Leukämie (AML)

Die AML ist eine der häufigsten akuten Leukämien. Die weltweite Inzidenz liegt bei 2-4/100 000/Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren. Durch Anfärbung der Blasten in einem Blutaussstrich kann zytochemisch und morphologisch eine Unterteilung in die Gruppen M0 bis M7 getätigt werden. Anhand Zytogenetik und Molekulargenetik wird eine Risiko-Einteilung in 3 Gruppen gemäß den Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN) 2010 erstellt (Keikawus Arastéh, 2018). Es existieren mindestens 24 genetisch verschiedene definierte Subtypen. Die Rezidivrate bei AML-Patienten liegt bei circa 50% und das 5-Jahres-Überleben bei 30%. Das Risiko eines erneuten Auftretens wird dabei hauptsächlich durch Alter und genetische Faktoren bestimmt (Vetrie et al., 2020, Müller and Müller-Tidow, 2015).

Dementsprechend ist das Überleben der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML schlecht. Bose et al beschreiben das häufig eine intensive Chemotherapie durchgeführt wird, um eine vollständige Remission zu erreichen, dies ist jedoch bei einer Vielzahl von Patienten aufgrund des Alters oder Komorbiditäten nur eingeschränkt durchführbar (Bose et al., 2017). Durch Verwendung der Datenbank des Zentrums für internationale Blut- und

Marktransplantationsforschung (CIBMTR) wurde, in einer Studie, kein signifikanter Unterschied bezüglich NRM, Rezidivwahrscheinlichkeit oder 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten verschiedenen Alters festgestellt. Eine Korrelation wurde lediglich mit dem spezifischen Komorbiditäts-Index (HCT-CI) festgestellt (Michaelis et al., 2014). Allerdings wird vor allem bei älteren Patienten häufiger eine ungünstige Zytogenetik und Resistenzen gegen Chemotherapeutika nachgewiesen (Appelbaum et al., 2006). Die SZT ist einer der wichtigsten Therapiestrategien zur Kuration der Erkrankung (Müller and Müller-Tidow, 2015).

1.5.2 Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Beim MDS handelt es sich um eine Erkrankung, welche mit einer Störung der Hämatopoese einhergeht. Dieses kann eine oder mehrere hämatopoetische Reihen betreffen. Die Inzidenz beträgt 5 – 8,6 /100 000 / Jahr und 30 – 50 /100 000 bei Patienten in der 7ten Lebensdekade (Keikawus Arastéh, 2018, Müller and Müller-Tidow, 2015). Eine Progression in eine AML ist möglich (Haferlach, 2019, Müller and Müller-Tidow, 2015). Nach der WHO wird das MDS nach Morphologie sowie Zytogenetik klassifiziert und diagnostiziert. Es existieren zahlreiche Mutationen, welche Auswirkungen auf Prognose und Behandlung der Erkrankung haben. Es manifestiert sich mit peripherer Zytopenie, morphologischer Dysplasie und dem genetischen Nachweis einer Klonalität (Hasserjian, 2019). Ein Prognose-System stellt das Internationale Prognose-Scoring-System (IPSS-R) der International Working Group for Prognosis in MDS dar. Das mittlere Überleben bei einem intermediären Score von 4 -5 beträgt laut Literatur circa 3 Jahre (Keikawus Arastéh, 2018, Müller and Müller-Tidow, 2015, Duarte et al., 2019). Seit 2011 ist in den USA die Therapie des MDS durch eine SZT zugelassen (Michaelis et al., 2014). Nachdem IPSS besteht für ein MDS Grad 0 keine Indikation für die Durchführung einer SZT, erst ab Grad 1 (intermediate) ist die Indikation für eine Stammzelltransplantation gegeben (Müller and Müller-Tidow, 2015).

1.6 Fragestellung

Treosulfan findet bereits seit einigen Jahren Anwendung in klinischen Studien zur dosisreduzierten Konditionierung, jedoch fehlte bis 2020 eine Bewertung in diesem Kontext (Ploemacher et al., 2004). Laut Sakellari et al gab es nur eine geringe Anzahl an durchgeführten Studien auf diesem Gebiet (Sakellari et al., 2017). Aufgrund der geringeren Toxizität wird es bislang als alternatives Medikament zur Konditionierung genutzt (Scheulen et al., 2000). Durch den demografischen Wandel herrscht der Bedarf an Therapien bei älteren Patienten, welche eine allogene SZT benötigen. Nach Michaelis et al sind bis 2030 19% der Bevölkerung über 65 Jahre alt. Das Risiko für hämatologische Erkrankungen steigt mit zunehmendem Lebensalter aufgrund von verschiedenen Faktoren wie Umwelt, Stammzellalter, epigenetische Veränderungen sowie genomische Instabilität (Michaelis et al., 2014). In einer grossen prospektiven randomisierten Studie von Beelen im Lancet (Beelen et al., 2020) wurde der Einsatz von Treosulfan mit dem bisherigen Standard Busulfan in der dosisreduzierten Konditionierung verglichen. Hier zeigte sich, das Treosulfan gegenüber Busulfan nicht unterlegen, sondern sogar Vorteile hat und die Studie legt nahe, dass die Konditionierung mit Treosulfan zu einem Standardregime bei einer älteren und/oder komorbiden Population werden könnte. Auf Basis dieser Studie wurde Treosulfan 2019 zum Einsatz in der Konditionierungstherapie zugelassen (Agency, 2018, Arznei-News, 22.07.19). Durch die Anwendung von Treosulfan konnte eine Reduktion der transplantationsbedingten Mortalität, nachgewiesen werden. Zudem hänge der Erfolg der Therapie von verschiedenen Faktoren ab (Beelen et al., 2020). Es gab bereits vor dieser Studie die Vermutung, dass eine dosisreduzierte Konditionierung ausreicht. Jedoch weisen viele Studien eine hohe Heterogenität auf, obwohl Treosulfan als sicher und anwendbar erscheint (Ussowicz, 2020, Romański et al., 2018). Die optimale Dosierung ist ebenfalls noch nicht geklärt. In der Studie von Beelen et al wurden eine Reihe von Patienten aus zahlreichen Ländern betrachtet. In dieser Arbeit sollen nur die Patienten aus dem UKT betrachtet und überprüft werden ob zu der bisherigen wissenschaftlichen Datenlage die Ergebnisse für das Universitätsklinikum

Einleitung

Tübingen bestätigt werden können. Zudem soll überprüft werden ob weitere Faktoren, welche bisher nicht berücksichtigt wurden, Einfluss auf die Therapie nehmen können und wie stark sich dieser Einfluss darstellt.

2 Material und Methoden

2.1.1 Endpunktdefinitionen

Der Beobachtungszeitraum wurde von Tag der SZT bis zum letzten Bericht über den Patienten definiert. Für die Teilung einzelner Variablen wurde der Median genutzt.

Als Gesamtüberleben wird das Überleben unabhängig vom Krankheitsstatus bezeichnet, welches vom Zeitpunkt der SZT bis zum Tod aus einem beliebigen Grund gewertet.

Als Progressionsfreie Überleben (PFS) wird die Zeit zwischen SZT und Progression der Erkrankung oder Tod (ursachenunabhängig) bezeichnet.

Die Non-Relapse Mortality (NRM) bezeichnet den Tod durch einen beliebigen Grund ohne, dass ein Rezidiv oder eine Progression der Grunderkrankung verantwortlich ist oder vorher eintrafen. Ein Rezidiv und eine NRM werden als konkurrierende Risiken bewertet.

Der Tod durch Rezidiv wurde bei Wiederauftreten der Grunderkrankung nach vorheriger CR gewertet.

AGvHD und cGvHD wurden nach Standardkriterien eingeteilt. Für die aGvHD wurde die Glucksberg-Skala genutzt und die cGvHD wurde nach den Seattle-Kriterien in limitiert oder extensive Form eingeteilt.

Durch Nutzung von Kaplan-Meier-Kurven, wurde eine Schätzung des Überlebens durchgeführt. Zum Vergleich zweier Kaplan-Meier-Analysen wurde der Log-Rank-Test durchgeführt. Zur Inzidenzanalyse wurden kumulative Inzidenzen berechnet und zum Vergleichen dieser, der Test von Gray genutzt. Eine multivariate Analyse wurde mit Hilfe des Competing-Risks in Rstudios durchgeführt. Als signifikant gewertet wurde $p < 0,05$.

2.2 Studiendesign und Datenerhebung

Die Studie basiert auf einer retrospektiven Betrachtung von Patientendaten, welche in den Dokumentationssystemen des Universitätsklinikum Tübingen gesammelt worden sind. Bewertet wurden Patienten, welche Fludarabin/Treosulfan zur Konditionierung erhielten.

Die Ethikkommission der Universität Tübingen beriet den zugehörigen Ethikantrag am 18.Mai.2020 (Projekt-Nummer: 317/2020BO2) für die Analyse dieser Doktorarbeit.

2.3 Patienten

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 96 Patienten analysiert, welche in einem Zeitraum vom 12.03.2003 bis zum 03.01.2020 im Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie nach einer dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin/Treosulfan stammzelltransplantiert wurden. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei SZT 59,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 7,299. Der Altersmedian lag bei 59 Jahren (Spw 24 – 74 Jahre).

Für die Studie wurde keine Altersgrenzen definiert.

Insgesamt handelte es sich um 56 (58%) männliche und 40 (42%) weibliche Patienten. Für die Analyse wurden die Patienten anhand ihres medianen Alters in 2 Gruppen eingeteilt.

Erfasste Daten: HCT-CI, Datum der SZT, Tage bis vollständiger Chimärismus, Alter der Patienten, Alter der Patienten bei SZT, Geschlecht des Patienten, Geschlecht des Spenders, Diagnose, Krankheitsrisiko, DRI, vergangene Zeit bis zur SZT, HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT, Konditionierung, ATG-Gabe, Zeitpunkt des Auftretens eine aGvHD, Stadien der aGvHD, das Auftreten einer cGvHD und die Stadien der cGvHD, bestes Überleben der Patienten, Karnofsky-Index, Chimärismus, Hauptgrund des Todes, NRM, Rezidiv, bestes Überleben nach Tag 30, 100 und 365, verabreichte Milligramm Treosulfan, Datum der SZT, letzter Zeitpunkt als der Patient lebend gesehen wurde, Todestag, CMV-Stauts des Empfängers, CMV-Stauts des Spenders, verabreichte Stammzelldosis, TBI, GvHD-Prophylaxe, Granulozyten-Take, Thrombozyten-Take, Aspergillus-Nachweis vorher und nachher, Candida albicans vorher und nachher, Mukositis, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Nierenschädigung.

2.3.1 Risikostratifizierung nach Disease Risk Index

Eine der wesentlichen Faktoren für die Indikation einer SZT ist der DRI (Müller and Müller-Tidow, 2015). Er dient als Instrument, Patienten mit allogener SZT nach Krankheitsrisiko einzuteilen und damit eine Prognose bezüglich des Überlebens zu treffen. Somit kann er als Werkzeug zur Interpretation und Prognose retro- oder prospektiver Daten verwendet werden (Rambaldi et al.). Armand et al. beschreiben, dass das Therapieergebnis der Patienten vor allem von Erkrankungs-Art und Status abhängt. Anhand dieser Faktoren wird eine Teilung der Patienten in eine von vier Risikogruppen ermöglicht (Armand et al., 2014). Mittels des Papers von Armand et al. fand eine solche Einteilung nach Krankheitsrisiko, Stage Risk und DRI-Zuweisung, wie in Tabelle 1 dargestellt, statt. Für die Einteilung des Krankheitsrisikos, wurden bei AML-Patienten anhand Zytogenetik und Molekulargenetik eine Risikoeinteilung in 3 Gruppen gemäß den Empfehlungen des European LeukemiaNet 2010 durchgeführt. Das Krankheitsrisiko der MDS wurde anhand des Internationale Prognose-Scoring-System (IPSS-R) der International Working Group for Prognosis in MDS vorgenommen. Das Erkrankungsstadium wurde entsprechend bestimmt und daraus der DRI abgeleitet (Armand et al., 2014, Rambaldi et al.). Da die Patientengruppe mit einen hohen DRI aus 8 Personen bestand, dies jedoch für eine statistische Auswertung eine zu geringe Anzahl war, wurden die weiteren Berechnungen mit den Risikogruppen niedrig und intermediär durchgeführt.

Disease	Disease Risk
AML günstige Zytogenetik CLL CML Indolentes B-Zell-NHL	niedrig
AML intermediäre Zytogenetik MDS intermediäre Zytogenetik Myeloproliferative Neoplasien Multiples Myelom	mittel

Material und Methoden

HL DLBCL/transformiertes indolentes B-Zell-NHL Mantelzell-Lymphom T-Zell-Lymphom mit niedrigem Risiko		
AML ungünstige Zytogenetik MDS ungünstige Zytogenetik Hochrisiko-T-Zell-Lymphom	hoch	
Stage	Stage Risk	
Beliebige CR PR Unbehandelt Chronische Phase CML	niedrig	
Induktionsversagen Rückfall Beschleunigte oder Blastenkrise CML	hoch	
Zuordnung		
Disease Risk	Stage Risk	DRI assignment
niedrig	niedrig	niedrig
niedrig	hoch	intermediär
intermediär	niedrig	
intermediär	hoch	hoch
hoch	niedrig	
hoch	hoch	sehr hoch

Tabelle 1 angepasste Tabelle der DRI-Ermittlung nach (Armand et al., 2014)
MDS = myelodysplastisches Syndrom, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = Hodgkin Lymphom,
NHL = non Hodgkin Lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, CML = chronisch myeloische
Leukämie, CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-
Lymphom

Durch den demografischen Wandel kommt es nicht nur zur Zunahme von hämato-onkologischen Erkrankungen, sondern auch von Komorbiditäten (Nakaya et al., 2014). Letztere können den Verlauf einer Erkrankung und der Therapie beeinflussen. Für diesen Zweck wurde der SZT-spezifische Komorbiditätsindex HCT-CI („hematopoietic cell transplantation specific

comorbidity index“) entwickelt. Mit Hilfe des HCT-CI kann eine Einschätzung des Überlebens und der NRM-Rate erfolgen. Dadurch wiederum ist eine Risikobewertung möglich (Sorrer et al., 2005). Nach Sorror et al werden verschiedenen Erkrankungen, wie Organstörungen, Insuffizienzen der Leber und Lunge, einem Punktescore zugeteilt. Dadurch findet eine Gruppierung der einzelnen Patienten in einer der drei Risikogruppen statt. Ein HCT-CI von 0 steht für ein niedriges, einer von 1 – 2 für ein mittleres und von größer/gleich 3 für ein hohes Risiko (Sorrer et al., 2005). Anhand des medianen HCT-CIs, fand eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen statt. Einmal in die Gruppe >1 und in die Gruppe <1 .

2.3.2 Remissionsstatus

Für das Erreichen einer kompletten Remission (CR), müssen Patienten einen leukämiefreien Zustand mit absoluter Neutrophilenzahl über $1000/\mu\text{l}$ und Thrombozytenzahl über/gleich $100\ 000/\mu\text{l}$ aufweisen. Eine partielle Remission (PR) bezeichnet eine Abnahme der Blasten um über 50%. Bei Wiederauftreten leukämischer Zellen der Grunderkrankung im peripheren Blut oder mehr als 5% leukämischer Blasten im Knochenmark nach erreichter CR, wird von Rezidiv gesprochen. Eine stabile Erkrankung (SD) liegt vor, wenn weder die Kriterien einer CR, PR noch Progression erfüllt sind.

2.4 Methoden

2.4.1 Spenderauswahl

Die Spenderauswahl erfolgte anhand des Geschlechts, CMV-Status und HLA-Kompatibilität.

2.4.2 Diagnosen

Anhand von Arztbriefen des SAP wurden die Diagnosen der einzelnen Patienten ermittelt. Um eine statistische Analyse durchzuführen, welche eine gewisse Gruppengröße benötigt, wurden Diagnosegruppen erstellt. Diese wurden wie folgt zusammengestellt: Gruppe 1 bestehend aus CML und MPN. Gruppe 2 bestehend aus CLL, ALL, Plasmozytom, HL und NHL. Die AML sowie das MDS konnten aufgrund der ausreichend großen Patientenzahl als einzelne Diagnose Gruppen 3 und 4 bilden.

2.4.3 Konditionierung

Die Patienten dieser Studie erhielten als Konditionierung Treosulfan und Fludarabin.

Die Treosulfan-Gabe erfolgte in den Dosen 10, 12 und 14g/m². Mitte 2015 fand eine Dosisanpassung im Rahmen einer Studie (Beelen et al., 2020) statt, weshalb Patienten ab diesem Zeitpunkt Treosulfan in der Dosis 10 g/m²/d (1 x 10 g/m²/d) an Tag -4 bis -2 bekamen.

Fludarabin wurde in der Dosis 30 mg/m²/d i.v an Tag -6 bis -2 verabreicht. Unterstützend führte man eine TBI mit 2Gy bei einem Patienten durch.

Die GvHD-Prophylaxe wurde mit ATG, Cyclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus, Methotrexat, MMF, Prednisolon oder Hydrocortison in verschiedenen Kombinationen durchgeführt.

Die Gabe von Cyclosporin A (CSA) 5mg/kg/d p.o erfolgte an Tag -1 bis Tag +100 (Level adaptiert, beginnend mit i.v 3 mg/kg/d). Methotrexat (MTX) wurde in der Dosierung 15 mg/m² i.v an Tag +1 und in der Dosierung 10 mg/m² i.v an Tag +3 und +6 verabreicht. Ca-Folate-Gabe erfolgte an Tag +1 15 mg/m² i.v (6 h nach MTX) und 10 mg/m² i.v an Tag +3 sowie +6.

ATG-S-Fresenius / Grafalon® mit 10 mg/kg i.v. an den Tagen wurde -4, -3, -2, nur bei MUD, verabreicht.

2.4.4 Stammzellgewinnung

Ein passender Spender erhielt G-CSF. Dies stimuliert die Granulopoese, sowie das Ausschwemmen von Stammzellen aus dem Knochenmark des Spenders. Ist die Mobilisation abgeschlossen, kann eine Blutentnahme durch Leukapherese stattfinden (Balassa et al., 2019). Diese ist bis zu 5 Tage nach Mobilisation möglich. Nach Konditionierung werden die Stammzellen den Empfänger transplantiert. Dieser Tag wird als Tag 0 bezeichnet. Für eine sichere und ausreichende Regeneration des Bluts benötigt man $> 2 \times 10^6$ CD34-positive hämatopoetische Stammzellen pro kg/KG (Singhal et al., 2000). Anhand des Medians erfolgte die Durchführung von Überlebensanalysen der transplantierten Stammzelldosis, sowie der medianen vergangenen Zeit bis zur SZT.

2.4.5 Knochenmarksregeneration

Eine Knochenmarkregeneration ist gekennzeichnet durch Anstieg der Leukozyten, vor allem Granulozyten. Erfasst wurde der erste von drei Tagen an denen die Granulozyten $\geq 500/\mu\text{l}$ entsprechen. Dies wird als Granulozyten-Engraftment bezeichnet (Balassa et al., 2019). Für die Erfassung der Thrombozyten-Regeneration diente der erste Tag von drei Tagen, an welchen ein eigenständiger Thrombozyten-Wert über 20 000/ μl ermittelt wurde. Dies wird als „Thrombozyten-Engraftment“ bezeichnet (Bazinet and Popradi, 2019, Balassa et al., 2019).

2.4.6 CMV-Status

Eine Analyse des CMV-Status fand bei Spender und Empfänger statt. Durch Zuhilfenahme einer Kreuztabelle wurde eine Identifizierung nicht-passender Spender-Empfänger-Paarungen durchgeführt.

2.4.7 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index oder Performance-Status dient zur groben Einschätzung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens, sowie des Allgemeinzustand eines onkologischen oder geriatrischen Patienten. Diese Einschätzung erfolgt subjektiv durch den behandelnden Arzt. Damit ist eine Abwägung des Prozesses einer Erkrankung und Entscheidung über den Erhalt einer Chemotherapie möglich. Der Index reicht von 0 bis 100, wobei 0 den Tod bedeutet und 100 keine Einschränkungen im alltäglichen Leben.

Zur Durchführung von vergleichenden Überlebensanalysen fand eine Einteilung der Patienten anhand des medianen Karnofsky-Index in zwei Gruppen statt. Eine feste Grenze bis zu welcher eine SZT durchgeführt wird existiert nicht, i.d.R. sollten die Patienten jedoch einen Karnofsky-Index über 70 aufweisen.

2.4.8 Histokompatibilität

Die Einteilung der Histokompatibilität erfolgte anhand der HLA-Typisierung des Spenders und Empfängers, bei welcher EDTA-Blut entnommen wird und molekulargenetische Analyse in Laboren des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt werden. Dabei betrachtete man die Klasse-I-Merkmale HLA- A, B, und Klasse-II-Merkmale DR, DQ (DRB1, DQB1)(Balassa et al., 2019).

Eine Unterscheidung in identische Verwandte, also einer HLA-Kompatibilität von 10/10 (identical sibling, „matched related donor“, MRD), passende Nicht-Verwandte (Fremdspender, „matched unrelated donor“, MUD) und nicht-passende Nicht-Verwandte (mismatched unrelated donor, MMUD) erfolgte. Nicht-passende teilverwandte Spender wurden je nach Schwere des Krankheitsverlaufes akzeptiert.

2.4.9 Chimärismus

Die Bestimmung des Chimärismusstaus wurde im hauseigenen Chimärismuslabor des Universitätsklinikums durchgeführt.

Nach einer Blutentnahme werden kurze, nicht-codierende, sich hintereinander wiederholende Basenpaarabfolgen, short tandem repeats (STR) genannt, mit fluoreszenzmarkierten Primern versehen und mit Hilfe einer Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion, PCR) amplifiziert (Butler, 2007, Bader,

2019). Mittels Gel- oder Kapillarelektrophorese werden die Fragmente größenbasiert aufgetrennt und Fluoreszenz sowie Migrationszeit aufgezeichnet (Butler, 2007, Vives et al., 2020). Mit Hilfe von spezieller Software können dadurch Informationen der allogenen und autologen Zellen mit dem Zustand vor und nach der Transplantation verglichen werden (Kreyenberg et al., 2003, Vives et al., 2020).

Der Chimärismusstatus wurde am Universitätsklinikum Tübingen standardmäßig anfangs alle 4 Wochen, danach in einem dreimonatlichen Intervall und gegen Ende einem halbjährlichen bis ein jährliches Intervall bestimmt. Anschließend fand eine Zuordnung nach erreichten Chimärismus und nach Status an Tag 100 nach SZT statt.

2.4.10 GvHD

Die Einteilung der aGvHD erfolgte, nach Gucksberg et al, nach den Stadien des Auftretens an Haut, Leber und Darm. Anhand des Ausmaßes des betroffenen Organs wurde eine Gradeinteilung wie in Tabelle 2 durchgeführt (Glucksberg et al., 1974).

Grad	Haut	Darm	Leber	Einschränkung
1	1 – 2	0	0-1	Keine
2	1 – 3	1 – 2	1 – 2	Leicht
3	II-IV	II-IV	II-IV	Mittel
4	II-IV	II-IV	II-IV	deutlich

Tabelle 2 angepasste Gradeinteilung der aGvHD nach (Glucksberg et al., 1974)

Die cGvHD wurde in limitiert und extensive und keinem Auftreten, wie in Tabelle 3 dargestellt, eingeteilt.

Limitierte cGvHD

entweder

1. Lokalisierte Hautbeteiligung
- oder
2. Leberfunktionsstörung aufgrund cGvHD

Extensive cGvHD

1. Generalisierte Hautbeteiligung
- oder
2. Lokalisierte Hautbeteiligung und/oder Leberfunktionsstörung aufgrund cGvHD plus zusätzlich
 - a. Leberhistologie mit chronisch aggressiver Hepatitis, Nekrose oder Zirrhose oder
 - b. Augenbeteiligung (Schirmer-Test weniger als 5mm Benetzung) oder
 - c. Beteiligung kleiner Speicheldrüsen oder der Mundschleimhaut in Biopsie oder
 - d. Beteiligung eines anderen Zielorgans

Tabelle 3 Darstellung der Einteilung der cGvHD modifiziert nach Shulman et al (Shulman et al., 1980)

Es folgten Überlebensanalysen zwischen diesen Variablen. Eine Inzidenzanalyse erfolgte in Rstudios. GvHD-Prophylaxe wurde anhand von Arztbriefen nachvollzogen und mit Hilfe von SPSS analysiert.

2.4.11 Infektionen

Eine Infektionsprophylaxe fand nach den Standards des Universitätsklinikums Tübingen statt. Diese beinhaltet die Gabe von Aciclovir oder Sulfamethoxazol + Trimethoprim (Cotrim) für 1 Jahr nach SZT oder bis die CD4-T-Zellen >200 sind. Zudem wird eine Pilzprophylaxe besteht aus Posaconazol oder Fluconazol bis zur Regeneration verabreicht. Die Analyse der Infektionen mit CMV, Aspergillus sowie Candida albicans erfolgte mit Zuhilfenahme der im SAP-System hinterlegten Arztbriefen und Nachfrage in der Virologie des Klinikums..

2.4.12 Mortalität

Arztbriefe dienten ebenso dem Nachvollziehen Verlaufes bis zum Tod des Patienten. Bei Eintreffen des Todes wurde unterschieden, ob es sich um ein Rezidiv oder um eine therapieassoziierte Todesursache handelte. Der Tod durch Rezidiv und die NRM galten als konkurrierende Ereignisse.

Eine Auswertung von Vorhersagevariablen erfolgte durch Competing Risk-Analysen (s. 2.5.18.4).

2.4.13 Statistische Analyse

Die Erhebung der ursprünglichen Daten erfolgte in einem KMT-Programm, IDAS-KMT, welches durch die medizinische Universitätsklinik Tübingen programmiert wurde. Dieses Programm wurde durch die Koordobas-Datenbank abgelöst. Die Erstellung Koordobas erfolgte in Zusammenarbeit der Inneren Medizin 2 des UKT Tübingen, der Kinderklinik Tübingen und der medizinischen Biometrie Tübingen. Die Ausarbeitung einer Gesamtliste der Patienten mit allogener SZT erfolgte aus beiden Datenbanken. Die Vollständigkeitsprüfung der Datenübernahme, sowie der gesamten Liste erfolgte stichprobenhaft, durch die an der Entwicklung von Koordobas beteiligten Personen. Zudem wurde überprüft ob die Gesamtzahlen des alten und neuen Programms übereinstimmen.

In die Koordobasdatenbank wurden nur lebende Personen übernommen, welche von der Erstellung im April 2017 und bis zu 5 Jahre zuvor, Patienten im Uniklinikum waren. Hierfür fand eine Sammlung von Patientendaten ab April 17 von der jeweiligen Abteilung statt. Aufgrund dessen, muss für ältere Informationen immer auf die alte Datenbank zurückgegriffen werden.

Ein Teil der Patienten der Gesamtliste, welche eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hat, ist bereits in die Studie „Clinical Phase III Trial Treosulfan-based Conditioning Versus Reduced-intensity Conditioning (RIC)“ (Beelen et al., 2020) eingeflossen. In weitere Studien ist das Patientenkollektiv nach Nachforschungen bislang nicht eingeflossen.

Benötigte Daten wurden anhand der elektronischen Stammzelltransplantationsdatenbank, sowie den Patientenakten des

Material und Methoden

Universitätsklinikum abgeglichen und in der Liste vervollständigt. Eine Ergänzung fehlender Informationen erfolgte durch Gespräch mit den behandelnden Ärzten sowie dem Chimärismusbereich des Klinikums.

Erforderliche Arztbriefe sowie Befunde der Patienten wurden aus dem SAP-System (SAP NETWEAVER 7.4, SAP ERP 6.0 2005, EHP7 FOR SAP ERP 6.0) der Universitätsklinik entnommen.

Die Gesamtliste der Patienten wurde in Tabellenform in Microsoft Excel (Microsoft Excel 365 for Students MSO, 64-Bit, Version 2011) zur Verfügung gestellt und erweitert.

Zur Pseudonymisierung erfolgte eine Entfernung personenbezogener Daten wie Vorname, Nachname, Geburtsdatum sowie die Fallnummer.

Eine Filterung nach Patienten mit Treosulfan erfolgte. Patienten, mit anderer Konditionierung wurden entfernt.

Die Auswertung der Daten erfolgte durch Verwendung der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 26 (Version 26.0.0.0 64-Bit-Version, IBM Corp., Armonk, NY), Excel und Rstudios (R-version 4.0.2, 1.3.1056, 2009-2020 RStudio, PBC for Windows).

Excel wurde für die tabellarische Übersicht der Patientendaten genutzt. Die Excelliste wurde alsbald in eine Form gebracht wodurch ein Importieren der Daten in die Statistiksoftware SPSS ermöglicht wurde.

Mit SPSS erfolgte die deskriptive Statistik und die grafische Darstellung der Daten. Die Bestimmung quantitativer Daten erfolgte über Mittelwerte, Standardabweichung, Median und Minimal-/Maximalwerte. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Analysen auf 5% ($p=0,05$) festgelegt. Die durchgeführten Tests sind zweiseitig.

Die Darstellung von Überlebensanalysen im Sinne Kaplan-Meier-Kurven erfolgte in SPSS.

Zum Erstellen eines Literaturverzeichnis diente das Programm EndNote Library X9.2(Universitaet Tuebingen 3091999366, Bld 13018 for Windows).

2.4.14 RStudios

Bei R handelt es sich um eine freie Open-Source Software, welche verschiedene statistische Analysen durchführen kann. Vertrieben wird R unter www.gnu.org General Public License. Zusätzliche Pakete können über Comprehensive R Archive Network erhalten werden. In dieser Arbeit wird R-Version 4.0.2 verwendet (Scrucca et al., 2007a).

Mit Hilfe von R wurden konkurrierende Risikoanalysen sowie Inzidenzanalysen durchgeführt.

2.4.15 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Beschreibung der Daten erfolgte anhand von Mittelwerten, absoluten Häufigkeiten, Median, Minimum sowie Maximum der einzelnen Variablen.

2.4.16 Chi-Quadrat-Test

Die Analyse eines Zusammenhangs zweier Variablen erfolgte mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat-Test. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (Prel, 2010).

2.4.17 Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurven

Die Kaplan-Meier-Kurven sind 1958 durch Edward L. Kaplan und Paul Meier veröffentlicht worden. Sie dienen der Schätzung des Überlebens bis zum Eintreffen eines bestimmten Ereignisses. Diese Methode eignet sich besonders, wenn nicht alle Patienten bis zum Ende der Studie teilnehmen oder aus anderen Gründen (bspw. Umzug) nicht mehr erfasst werden können.

Klassischerweise wird der Tod als Ereignis definiert (Rich et al., 2010). Das Überleben wird berechnet, indem die inverse Wahrscheinlichkeit zu Überleben aus dem vorherigen Intervall mit dem aktuellen Intervall multipliziert wird (Koletsis and Pandis, 2017). Die Zeit vom Tag der SZT bis zum Ereignis wird als eine Variable definiert. Die betrachteten Patienten werden nach drei Variablen sortiert. Einmal die Variable Zeit, in dieser Analyse in Monate angegeben. Dann die Variable des Status, ob ein Ereignis, also der Tod eintritt, oder ob die Patienten zensiert werden. Die letzte Variable beschreibt die Gruppenzugehörigkeit. Zensiert bedeutet in diesem Fall, dass für diese

Patienten das Überleben nicht geschätzt werden kann, beispielsweise wenn Patienten aus der Studie ausfallen da sie wegziehen oder die Daten nicht mehr nachverfolgt werden konnten. Zudem kann Zensur auch bedeuten, dass die Patienten bis zum Studienende überlebt haben. Zensierte Ereignisse werden in dieser Arbeit auf der Kaplan-Meier-Kurve als Strich dargestellt. Grundsätzlich reduzieren Zensuren im Verlauf der Kurve das Gesamtüberleben, da diese Patienten nicht mehr als gefährdet betrachtet werden und für das nächste Intervall aus der Rechnung fallen (Rich et al., 2010). Es wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass die Zensur der Patienten nichts mit dem Ereignis zu tun hat (Koletsis and Pandis, 2017). Sollte der Tod von Interesse sein, werden alle Patienten, die am Ende der Studie noch am Leben sind, zensiert. Damit ist von diesen Patienten lediglich bekannt, dass ihr Ereignis nach Studienende eintritt (Austin et al., 2016).

Folglich lässt sich also festhalten, dass wenn ein Patient das Studienende überlebt, man sein Gesamtüberleben nicht schätzen kann da es nicht bekannt ist. Die horizontalen Linien in einer Kaplan-Meier-Kurve repräsentieren das Überleben des jeweiligen Intervalls und vertikalen die jeweilige Änderung einer kumulativen Wahrscheinlichkeit, also ein Ereignis (Rich et al., 2010). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde für verschiedene Variablen durchgeführt. Alle Kaplan-Meier-Überlebenstabellen finden sich im Anhang.

2.4.17.1 Log-Rank-Test

Der Log-Rank-Test ist ein nicht-parametrischer Test, bei welchem die Nullhypothese keinen Unterschied zwischen den Gruppen besagt (Koletsis and Pandis, 2017).

Bei diesem Test werden 2 Kaplan-Meier-Kurven anhand eines Chi-Quadrat-Tests verglichen. Hierbei wird für jede Ereigniszeit ein Chi-Quadrat berechnet, die Ergebnisse summiert und für jede Gruppe addiert. Anschließend wird das Chi-Quadrat abgeleitet und ein Vergleich ermöglicht (Rich et al., 2010). Der Log-Rank-Test dient zum statistischen Vergleich zweier Überlebenszeiten miteinander. Auch hier wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ gewählt (Zwiener, 2011). Damit dieser Test angewendet werden darf, sollten sich die

HRs proportional verhalten. Davon ist auszugehen, wenn eine Kaplan-Meier-Kurve eine andere nicht schneidet.

2.4.18 Kumulative Inzidenzen

Mithilfe einer kumulativen Inzidenz kann das Auftreten eines Ereignisses unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken beurteilt werden. Tritt dabei eine Art von Ereignis auf, kann im Verlauf kein anderes Ereignis auftreten (Austin et al., 2016).

2.4.18.1 Test nach Gray

Zum Vergleich von kumulativen Inzidenzen kann der Test nach Gray, welcher ein semiparametrischer Test ist und analog zum Log Rank Test funktioniert, verwendet werden. Hierbei wird eine modifizierte Chi-Quadrat-Statistik verwendet. Dadurch ist eine Aussage bezüglich der Signifikanz eines Prädiktors innerhalb einer kumulativen Inzidenz möglich (Scrucca et al., 2007b, Scrucca et al., 2010b).

2.4.18.2 Hazard Ratio

Als Hazard wird die momentane Sterberate für eine Kohorte bezeichnet. Dabei stellt sie den Quotienten der Hazards zweier Individuen, welche sich in Kovariablen unterscheiden, dar. Es kann eine Aussage getroffen werden, ob in einer Gruppe eine höhere Sterberate vorliegt als in einer anderen Gruppe (Zwiener, 2011). Durch eine HR ist es möglich Prädiktoren und die relativen Ereignisraten beider Gruppen anzugeben (Rich et al., 2010). Interpretiert werden kann die HR ähnlich der Odds Ratio. Eine $HR = 1$ stellt keinen Effekt dar und sagt damit aus, dass die Sterberate der Individuen mit deren Kovariablen gleich ist. Wohingegen eine $HR > 1$ für einen Effekt spricht und damit für eine höhere Sterbewahrscheinlichkeit.

2.4.18.3 Cox-Regression

Sie dient als Überlebenszeitanalyse, in welcher Kovariablen berücksichtigt werden. Zusätzlich können Prädiktoren quantifiziert werden. Dadurch ist die Cox-Regression eine Methode zur Schätzung des HR. Es kann eine Aussage auf den Einfluss der einzelnen Variablen auf das Überleben getätigt werden.

Folglich kann geschätzt werden, welche Variable den größten Einfluss nimmt. Eine Voraussetzung für die Cox-Regression ist eine Proportionalität der Hazards. Diese kann grafisch oder statistisch beurteilt werden. Verlaufen bei einer grafischen Beurteilung die Kurven parallel und schneiden sich nicht, kann von einer Proportionalität ausgegangen werden, und damit die Annahme von proportionalen Hazards gestellt werden (Zwiener, 2011). Folglich kann durch die Cox-Regression die Auswirkung einer Variablen hinsichtlich des Überlebens gestellt werden (Austin et al., 2016).

2.4.18.4 Competing Risk Analyse

Bei der Competing Risk Analyse stehen konkurrierende Ereignisse im Vordergrund, während diese bei anderen statistischen Methoden in der Regel nicht berücksichtigt werden können. Konkurrierende Ereignisse sind bei einer Stammzelltransplantation der Rückfall der Erkrankung und der Tod aufgrund von Transplantat bedingten Ursachen. In klassischen Modellen sind diese meist schwierig zu berücksichtigen. Mit einer Cox-Regression ist man beispielsweise nicht in der Lage solche Ereignisse zu modulieren, vielmehr eignet sie sich in der Beurteilung von Kausalitäten.

Grundsätzlich wird bei konkurrierenden Risikoanalysen untersucht, ob ein Ereignis mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eintritt, wenn verschiedene Ursachen vorliegen.

Bei konkurrierenden Risiken ist das Cox-Hazard-Modell häufig nicht ausreichend, da hier interessierende Ereignisse als zensierte Beobachtungen behandelt werden (Scrucca et al., 2007a). Zudem konzentriert sich die Cox-Regression auf Überlebensfunktionen, bei der Competing Risk Analyse werden kumulative Inzidenzen betrachtet. Dadurch gehen Informationen anhand von Zensur nicht verloren (Austin et al., 2016). Die Zensur eines Ereignisses kann dabei zu einer falschen Annahme führen, weshalb verschiedene statistische Verfahren beschrieben werden, um dem entgegenzuwirken.

Vorraussetzung der Competing Risk ist eine hazard ratio subdistribution. Dies kann mit Schönfeld-Residuen überprüft werden. Diese Residuen sollten einen konstanten Mittelwert aufzeigen. Um dies zu überprüfen kann ein

Material und Methoden

Streudiagramm erstellt werden. Hierbei werden die Residuen gegen das Zeitversagen aufgetragen (Scrucca et al., 2010a, Austin et al., 2016). Austin et al legen nahe, dass in verschiedenen wissenschaftlichen Artikeln, eine Competing-Risk-Analyse zur Vorhersage eines Risikofaktors empfohlen wird. Besonders vorzuziehen ist dies, wenn eine Schätzung der realen Prognosen durchgeführt werden soll. Eine solche Analyse kann in R-Studios mit der Cuminc-Funktion im cmprsk-Paket genutzt werden (Austin et al., 2016).

Folglich wird in dieser Arbeit eine Computer Risk Analyse und keine Cox-Regression durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Beobachtungszeitraum

Analysiert wurden Patientendaten vom 12.03.2003 bis zum 03.01.2020, damit von insgesamt 16 Jahren, 9 Monaten und 21 Tagen.

Der mediane Beobachtungszeitraum zwischen dem Tag der SZT und das letzte Mal als der Patient lebend gesehen wurde betrug 17 Monate (Spw. 8 Tage - 108 Monate).

3.2 Patienten

Es ergaben sich Daten von 96 Patienten. Hierunter befanden sich 56 Männer (58%) und 40 Frauen (42%). Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spw. 24 – 74 Jahre) Das mittlere Alter der Kohorte zum Zeitpunkt der SZT lag bei 60 Jahren mit einer Standardabweichung von 7,299. Patientencharakteristika der Kohorte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

3.2.1 Knochenmarksregeneration

Der Granulozyten-Take konnte bei 89 Patienten nachvollzogen werden. Er wurde durchschnittlich nach 20 Tagen erreicht. Der Median lag bei 19 Tagen (Spw 2 – 79d).

Der Thrombozyten-Take wurde durchschnittlich nach 20 Tagen erreicht und konnte bei 89 Patienten nachvollzogen werden. Der Median lag bei 15 Tagen (Spw 5 – 172d).

5 Patienten erreichten weder einen Thrombozyten- noch Granulozyten-Take. Davon sind 4 binnen eines Monats verstorben und einer innerhalb 3 Monate nach SZT.

Bei 2 Patienten konnte das Datum des Thrombozyten-Takes nicht bestimmt werden. Davon verstarb einer innerhalb eines Monats. Bei dem zweiten Patienten konnte der Thrombozyten-Take laut Brief nicht beurteilt werden, da die Thrombozytenzahl nie unter 20 000/ μ l fiel.

Ebenfalls erreichten 2 Patienten nie einen Granulozyten-Take, diese beiden Patienten verstarben innerhalb eines Monats nach SZT.

3.2.2 Remissionsstaus zum Zeitpunkt der SZT

44 Patienten (46%) hatten vor der SZT eine komplette Remission (CR) erreicht. Wovon sich 37 in CR1, 5 Patienten in CR2 und 1 Patient in CR3 befand. 51 Patienten (54%) zeigten zu diesem Zeitpunkt keine komplette Remission. Davon konnte bei 14 Patienten (15 %) eine partielle Remission (PR) festgestellt werden. 6 (6%) zeigten eine Progression (PD) der Erkrankung. Eine stabile Erkrankung (stable disease, SD) konnte bei 23 Patienten (24%) ermittelt werden. Ein Rezidiv zum Zeitpunkt der SZT wurde bei 7 Patienten (7%) dokumentiert. Bei einer Person wurde ein Transplantatversagen festgestellt.

Patientencharakteristika (n = 96)	n	%
Geschlecht		
männlich	56	58
weiblich	40	42
Alter		
Median	59 Jahre	
Mittelwert	60 Jahre	
min. Alter	24	
max. Alter	74	
Diagnosen (n = 95) (n)		
<i>AML (46)</i>	46	
CR	40	87
PR	4	9
Rezidiv	2	4
<i>MDS (30)</i>	30	
PR	6	20
PD	4	13
SD	19	63
Rezidiv	1	3
<i>CLL (2) /ALL (1) /NHL (4) /HL (1)</i> <i>/Plasmozytom (5)</i>	13	
CR	3	25

Ergebnisse

PR	3	25
PD	2	17
SD	1	8
Rezidiv	3	25
<i>MNP (2) /CML (5)</i>		7
CR	1	14
PR	1	14
SD	3	43
Rezidiv	1	14
Transplantatversagen	1	14
Karnofsky-Index (n= 88; 91,7%)		
60 - 80	28	32
90 - 100	60	68
Treosulfandosis (n=96)		
≤ 12 g	62	65
14 g	34	35
Stammzellidosis (n=94; 97,9%)		
≤ 6,7x10 ⁶ /kg KG	47	49
> 6,7x10 ⁶ /kg KG	47	49
Spendermatch		
Identical sibling	21	22
Matched unrelated	54	56
Mismatched unrelated	21	22
CMV-Serostatus		
Empfänger-neg Spender-neg	28	
Empfänger- neg Spender-pos	10	
Empfänger- pos Spender- neg	21	
Empfänger- pos Spender- pos	36	
Empfänger oder Spender unbekannt	1	

Ergebnisse

Gender-Matching

männlich männlich	37
männlich weiblich	26
weiblich männlich	15
weiblich weiblich	14

DRI (n= 82; 85,4%)

niedrig	27	33
intermediär	47	57
hoch	8	10

Remissionsstatus zur SZT

(n=95;99%)

CR	44	46
PR	14	15
SD	23	24
PD	6	6
Transplantatversagen	1	1
Rezidiv	7	7

Best Response at day 30

CR	69	72
PR	6	6
SD	2	2
PD	2	2
Rezidiv	2	2
Tod	2	2

Best Response at day 100

CR	79	82
PR	4	4
PD	2	2
Tod	10	10

Best Response at day 365

CR	59	62
PR	1	1

Ergebnisse

PD	1	1
Tod	31	32
Jahr SZT	2003 - 2020	

Tabelle 4 Darstellung der Patientencharakteristika in tabellarischer Form

MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = Hodgkin Lymphom, NHL = non Hodgkin Lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, kg = Kilogramm, KG = Körpergewicht, n = Häufigkeit

3.2.3 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier der gesamten Kohorte

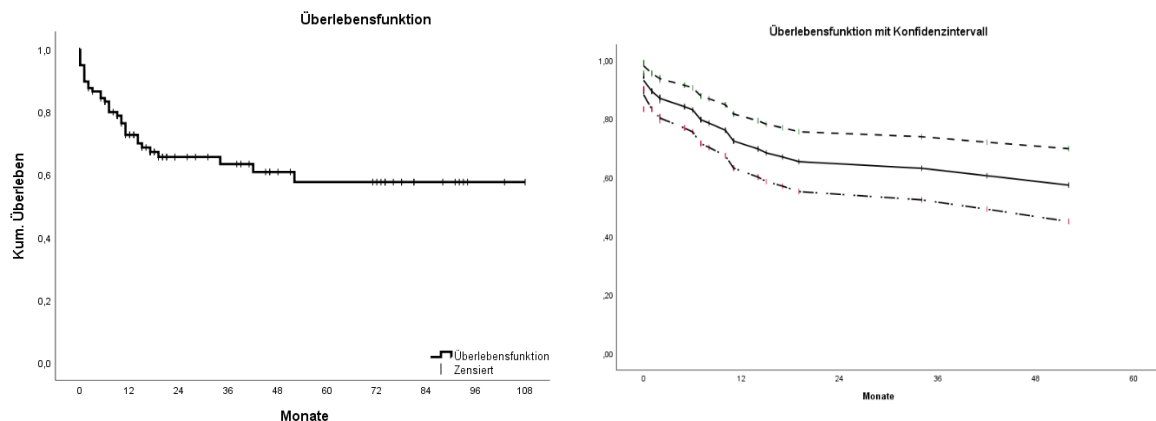


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.

Es wurden bei 96 Patienten 33 Ereignisse festgestellt. Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier-Schätzer lag bei 68% (CI 57,127 – 78,995).

Die 1-Jahresüberlebensrate der gesamten Kohorte 88% mit einem Standardfehler von 0,34. Das 2-Jahres-Überleben lag bei 83%.

5-Jahresüberlebensrate bei 66%.

Die 75% Perzentile zeigte ein Überleben von 11 Monaten mit einem Standardfehler von 2,8. Die zugehörige Kaplan-Meier-Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.160.

3.2.4 Progressionsfreies Überleben

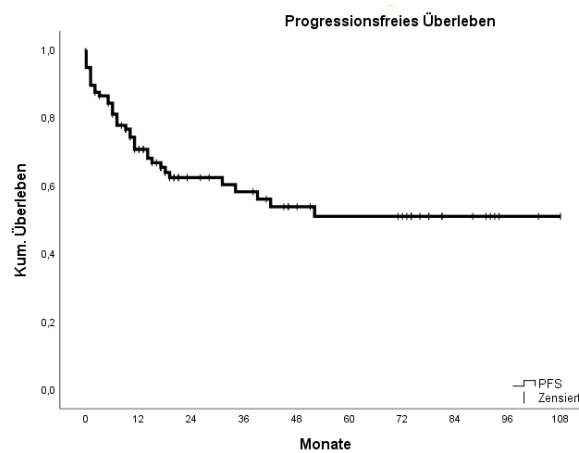


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebendenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen.

Innerhalb des Progressionsfreien Überlebens (PFS) konnte bei 96 Patienten 38 Ereignisse festgestellt werden. Das mittlere progressionsfreie Überleben nach Kaplan-Meier-Schätzer lag bei 62% (CI 51,475 – 73,424). Das 1-Jahres-PFS lag bei 88%, das 2-Jahres-PFS bei 78% und das 5-Jahres-PFS bei 62%. Die 75% Perzentile zeigte ein PSF von 10 Monaten und einen Standardfehler von 2,798. Die zugehörige PFS-Tabelle findet sich im Anhang auf S.163.

3.2.5 Kaplan-Meier-Kurve von Patienten über und unter dem Median

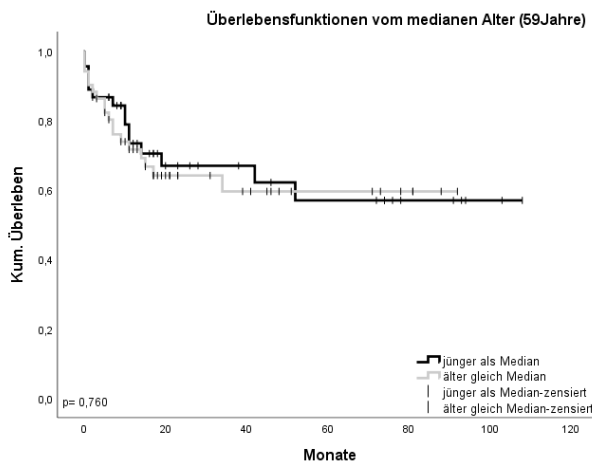


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurven der Patienten über und unter dem medianen Alter. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebendenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Die Patienten wurden anhand des Medians in 2 Gruppen geteilt. 45 Patienten waren jünger als der Median von 59 Jahren. 51 Patienten älter oder gleichalt wie der Median. Bei der Kohorte jünger als der Median wurden 30 und bei der

Ergebnisse

älteren Kohorte wurden 33 Fälle zensiert.

Die 1-Jahresüberlebensrate der jüngeren Patienten lag bei 84%. Das 3-Jahresüberleben bei 57%.

Bei der älteren Kohorte lag die 2-Jahresüberlebensrate bei 80%. Die 3-Jahresüberlebensrate 64%.

Ein signifikanter Unterschied der beiden Überlebenskurven konnte anhand des Log-Rank-Tests nicht festgestellt werden, $p=0,760$.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.166.

3.3 Geschlechter

Zur Analyse wurden alle 96 Patienten herangezogen. Es handelte sich um 56 Männer und 40 Frauen.

3.3.1 Überleben nach Kaplan-Meier-Kurve der Patienten betrachtet nach dem Geschlecht

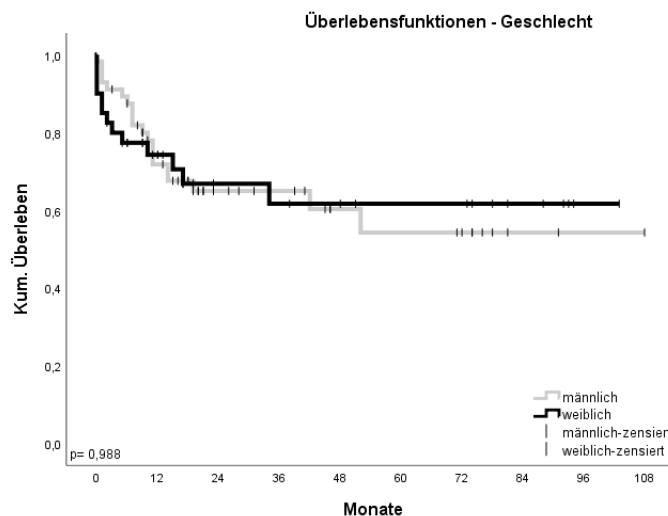


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach dem Geschlechterverhältnis. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenschance und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

In der männlichen Kohorte wurden 36 Fälle zensiert, in der weiblichen 27 Fälle. Das mittlere Überleben nach einer Kaplan-Meier-Schätzung lag bei der männlichen Kohorte bei 67% (CI 52,085 – 80,995) und bei der weiblichen Kohorte bei 67% (CI 51,176 – 82,997). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten konnte anhand des Log-Rank-Tests mit einem $p=0,988$

Ergebnisse

nicht festgestellt werden.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.169.

3.4 Karnofsky-Index

Betrachtet wurden 88 Patientendaten bezüglich des Karnofsky-Indexes. Insgesamt wurde ein Mittelwert von 87,95 erreicht und ein Median von 90 (Spw 60 -100). Der Modus betrug 90 und wurde 42-mal erreicht.

3.4.1 Kaplan-Meier-Kurve nach Betrachtung des Karnofsky-Index

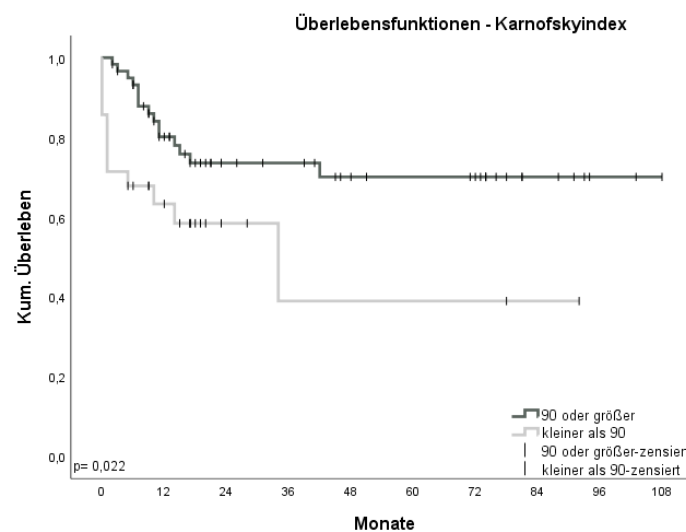


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf den Karnofsky-Index. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Anhand des Medians von 90 wurden zwei Gruppen erstellt. Eine Kohorte mit einem Median von unter 90 (60 - 80) und eine Kohorte mit einem Median von über oder gleich 90 (90 - 100). In letztere wurde eine Gesamtzahl von 60 Patienten und 45 Zensuren erreicht. 28 Patienten wiesen einen Median von kleiner als 90 auf, hier wurden 16 Fälle zensiert.

Das durchschnittliche Überleben der Kohorte mit einem Karnofsky-Index von 90 oder größer lag bei 80% (CI 67,342 – 91,889). Das 1 Jahres-Überleben bei dieser Gruppe lag bei 88%.

Das durchschnittliche Überleben der Kohorte mit einem Karnofsky-Index kleiner als 90 lag bei 44% (CI 21,558 – 66,318).

Anhand des Log-Rank-Test konnte ein signifikanter Unterschied mit $p=0,022$ zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Ergebnisse

Die zugehörige Kaplan-Meier-Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.172.

3.5 Zeit bis zur SZT

Bei 94 Patienten konnte die Zeit zwischen Diagnosestellung und SZT ermittelt werden. Die mittlere Zeit betrug etwa 20 Monate. Im Median mussten die Patienten 6,5 Monate (Spw 1 - 269 Monate) warten. Der Modus betrug 3 Monate.

Mediane Zeit 6,5 Monate	länger		kürzer		p=
	n	%	n	%	
vor und nach 2015					
vor	26	55	20	43	
nach	21	45	27	57	0,216
medianes Alter (59)					
jünger	28	60	16	34	
älter	19	40	31	66	0,013
Treosulfandosis					
14 g	18	38	16	34	
≤ 12 g	29	62	31	66	0,668
Karnofsky-Index					
90 - 100	30	75	29	62	
60 - 80	10	25	18	38	0,186
HCT-CI					
HCT-CI = 0	16	38	11	26	
HCT-CI = 1 - 2	17	41	20	48	
HCT-CI ≥ 3	9	21	11	26	0,504
Diagnosen					
AML	10	21	35	75	
MDS	19	40	11	23	
CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom	11	23	1	2	
MPN/CML	7	15	0	0	
DRI					

Ergebnisse

niedrig	16	40	11	33	
intermediär	24	60	22	67	0,557
HLA-Übereinstimmung					
MRD	9	19	12	26	
MUD	25	53	27	55	
MMUD	13	28	8	17	
Rezidiv					
ja	11	23	7	15	
nein	36	77	40	85	0,294

Tabelle 5 In dieser Tabelle werden verschiedene Variablen in Bezug zurzeit zwischen Diagnosestellung und SZT aufgelistet. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, MRD= matched related donor, MUD= matched unrelated donor, MMUD= mismatched unrelated donor

3.5.1 Kaplan-Meier Überleben abhängig von vergangener Zeit der Diagnosestellung bis SZT

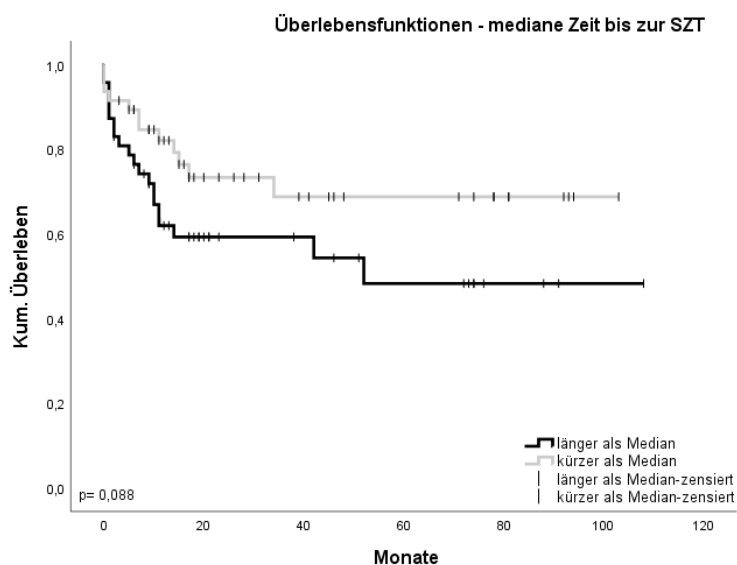


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurven der medianen Zeit zwischen Diagnose und SZT. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Anhand des Medians wurden 2 gleich große Gruppen von je 47 Patienten erstellt. In der Kohorte, bei welcher mehr Zeit bis zur SZT verging wurden 27 Zensuren durchgeführt. Bei der andern Kohorte 35 Zensuren.

Patienten, bei welchen mehr Zeit bis zu SZT verstrich, zeigten ein mittleres Überleben von 60% (CI 43,854 - 75,381).

Die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 76%.

Ergebnisse

Eine geringere Wartezeit stellte sich mit einem mittleren Überleben von 75% (CI 60,650 – 88,253) dar.

Hier betrug die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 85%.

Anhand des Log-Rank-Test konnte ein $p=0,088$ ermittelt werden.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.175.

3.6 Diagnosen

Die häufigste Diagnose mit 46 Patienten stellte die AML (48%) dar. 30 Patienten (31%) litten an einem MDS.

Seltener kamen die Diagnosen ALL (1 Person), CML (5 Personen), CLL (2 Personen), MPN (2 Personen), NHL (4 Personen), HL (1 Person) und Plasmozytom (5 Personen). Da diese Personenzahlen für eine statistische Analyse zu gering waren, wurden die Diagnosen in Gruppen zusammengefasst.

AML und MDS wurden aufgrund der Gruppengröße als einzelne Gruppen beibehalten. CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom als lymphatische Neoplasien wurden als eine Gruppe mit 13 Patienten (14%) zusammengefasst, sowie MNP/CML mit 7 Patienten (7%).

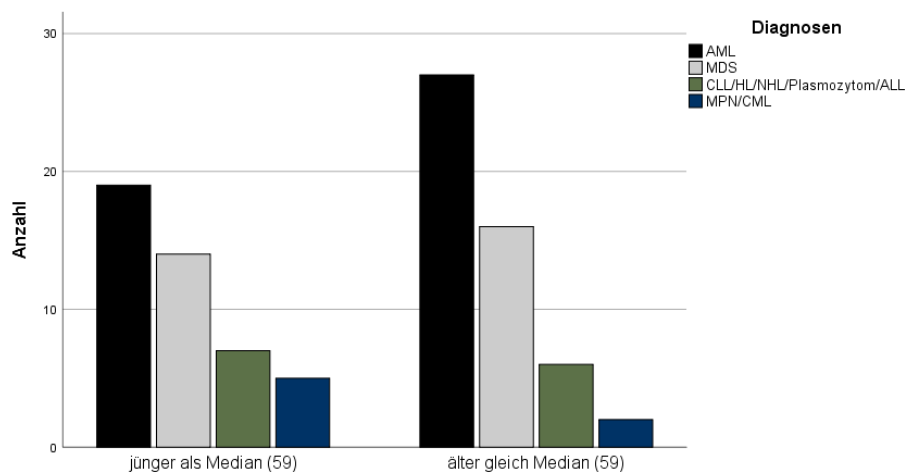


Tabelle 6 Balkendarstellung der Diagnosen mit Berücksichtigung der Altersstruktur nach Teilung anhand des Medians MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie

Ergebnisse

Wie in Tabelle 6 dargestellt ist die Verteilung der Diagnosen innerhalb der Altersgruppen gleichmäßig. In beiden Altersgruppen stellt die AML die häufigste Diagnose dar, gefolgt von MDS, CLL/HL/NHL/ALL/Plasmozytom und MPN/CML.

3.6.1 Überleben nach Kaplan-Meier der Diagnosegruppen

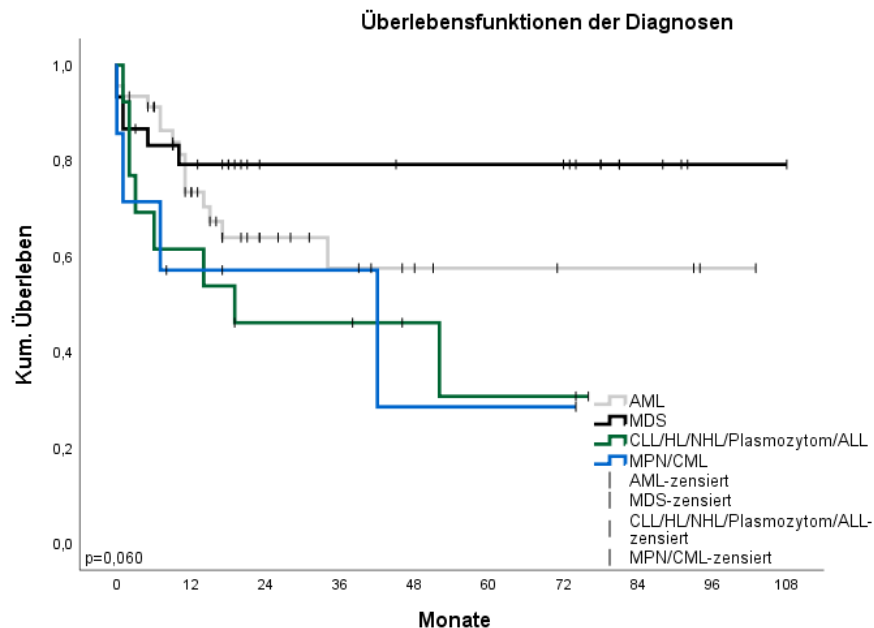


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Diagnosen. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen
MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie

Innerhalb der Gruppe AML konnten 15 Ereignisse und 31 Zensuren festgehalten werden. Die MDS-Patienten zeigten 6 Ereignisse und 24 Zensuren. Innerhalb der Patientengruppe mit CLL/ALL/HL/NHL/Plasmozytom wurden 8 Ereignisse und 5 Zensuren festgehalten und in der letzten Gruppe (MPN/CML) 4 Ereignisse und 3 Zensuren.

Patienten mit AML zeigten eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 84%, sowie eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 67%.

Patienten mit MDS zeigten eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 80%. Die Gruppe der Patienten mit CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom zeigten eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 31%. Innerhalb der Gruppe MPN/CML konnte keine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier geschätzt werden.

Ergebnisse

Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier-Schätzer der AML-Patienten lag bei 65% (49,032 - 80,453), der MDS-Patienten 86% (70,633 - 101,794), der MPN/CML-Patienten bei 34% (10,321 - 58,251) und dass der Patienten mit den Diagnosen CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom bei 35% (17,182 - 52,818). Die zugehörige Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.178.

3.6.2 PFS innerhalb der Diagnosegruppen

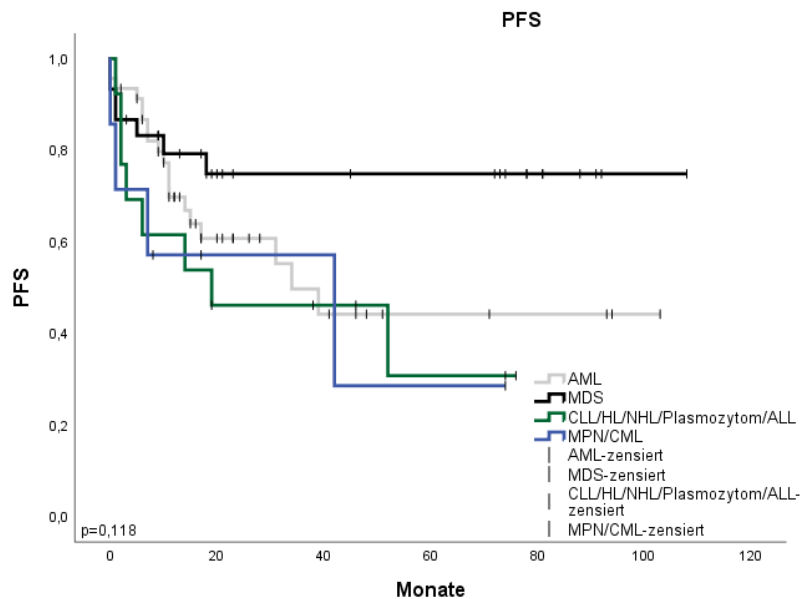


Abbildung 11 PSF-Kurven der einzelnen Diagnosen. Auf der y-Achse ist das kumulative PFS und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie

Innerhalb der AML-Patienten konnten 19 Ereignisse und 27 Zensuren, der MDS-Patienten 7 Ereignisse und 23 Zensuren, der MNP/CML-Patienten 4 Ereignisse und 3 Zensuren und in der letzten Gruppe (CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom) 8 Ereignisse und 5 Zensuren festgestellt werden.

Patienten mit AML zeigten ein 1-Jahres-PFS von 80% und 2- Jahres-PFS von 64%. Das 1-Jahres-PFS bei Patienten mit der Diagnose MDS lag bei 75% und innerhalb der Gruppe der Patienten mit CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom bei 31%. Innerhalb der Gruppe mit MPN/CML konnte kein 1-Jahres-PSF geschätzt werden.

Ergebnisse

Das mittlere PFS der Patienten mit AML lag bei 55% (38,743 - 70,567), der Patienten mit MDS bei 82% (65,605 - 98,898), der Patienten mit CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom bei 35% (17,182 - 52,818) und der Patienten mit MPN/CML bei 34% (10,321 - 58,251).

Die zugehörige PFS-Tabelle findet sich im Anhang auf S.181.

3.7 DRI

Der DRI konnte für n= 82 Patienten (85%) bestimmt werden. Bei n= 14 (12%) konnte der zytogenetische Status retrospektiv nicht nachvollzogen werden. 33% der Patienten (n=27) wurde ein niedriger Index, 57% (n=47) ein intermediärer Index und 10% (n=8) ein hoher Index zugewiesen.

DRI	Niedrig (n=27)		Intermediär (n=47)		p=
	n	%	n	%	
Altersmedian					
jünger als medianes Alter	12	44	23	49	
älter als medianes Alter	15	56	24	51	0,709
aGvHD					
nein	21	78	31	66	
ja	6	22	16	34	0,248
cGvHD					
nein	19	70	24	51	
ja	8	30	23	49	0,105
Karnofsky-Index					
60 - 80	5	19	13	33	
90 - 100	22	82	26	67	0,184
HCT-CI					
HCT-CI = 0	7	27	12	31	
HCT-CI = 1 - 2	15	58	16	41	
HCT-CI ≥ 3	4	15	11	28	0,35

Ergebnisse

Gramm Treosulfan					
≤ 12 g	15	56	27	57	
14 g	12	44	20	43	0,874
Rezidiv					
nein	19	70	40	85	
ja	8	30	7	15	0,129
NRM					
nein	22	82	40	85	
ja	5	19	7	15	0,684

Tabelle 7 Tabellarische Darstellung der Auswirkung des DRI auf aGvHD, cGvHD, Karnofsky-Index, Gramm Treosulfan, Rezidivaufreten und NRM, medianes Alter und der HCT-CI

Mit $p=0,284$ konnte zwischen dem Auftreten einer aGvHD und dem DRI kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. 78% der Patienten mit niedrigem DRI entwickelten keine aGvHD. Innerhalb der Patienten mit intermediärem Index entwickelten 34% eine aGvHD. Insgesamt wurde festgestellt, dass innerhalb der Patienten, welche eine aGvHD zeigten, sich 73% mit intermediären und 27% Patienten mit niedrigem Index befanden.

Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten einer cGvHD und des DRI konnte nicht festgestellt werden.

82% der Patienten mit einem niedrigem DRI wiesen einen Karnofsky-Index von über 90 auf.

Zwischen der verabreichten Menge Treosulfan und des DRI konnte mit $p=0,874$ kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

3.7.1 Überleben nach DRI

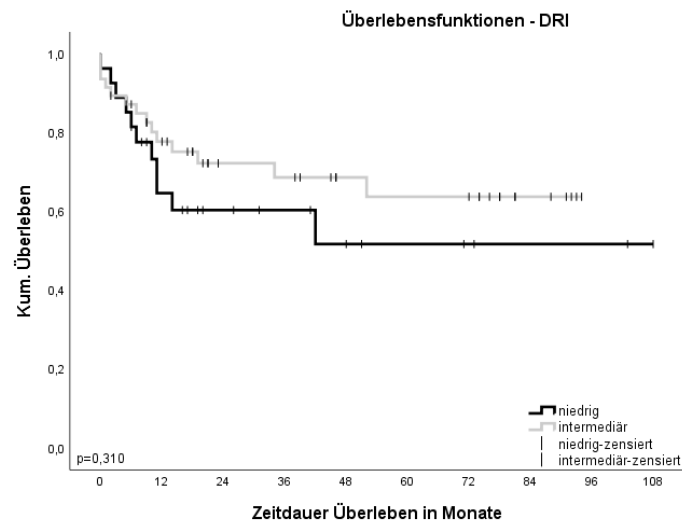


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve der beiden DRI-Gruppen intermediär und niedrig im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

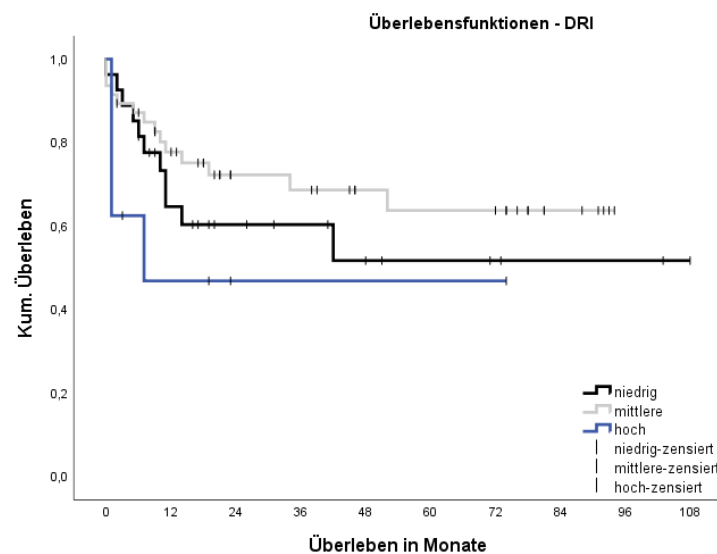


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve der beiden DRI-Gruppen intermediär, niedrig und hoch im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Innerhalb des niedrigen DRI konnten 11 Ereignisse festgestellt werden, 16 wurden zensiert, des intermediären Index konnten 14 Ereignisse festgestellt werden, während 33 zensiert wurden. Innerhalb des hohen DRI konnten 4 Ereignisse und 4 Zensuren festgestellt werden.

Das 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit des niedrigen Index betrug 65%, während sie bei der intermediären Gruppe 83% betrug und in der Gruppe mit

Ergebnisse

hohem DRI 47%.

Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug bei der niedrigen Gruppe 62% (CI 41,919 - 2,764), bei Patienten mit intermediären Index 66% (CI 53,416 – 77,891) und in der Gruppe mit hohem DRI 36%.

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests $p=0,310$ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Überleben der Gruppe mit niedrigen und intermediären DRI festgestellt werden.

Ein gehäuftes Auftreten eines Rezidivs konnte mit einem $p=0,129$ nicht nachgewiesen werden. 70% und 85% mit niedrigem und intermediärem Risiko entwickelten kein Rezidiv. Dagegen entwickelten 30% mit niedrigem und 15% mit intermediären DRI ein Rezidiv der Grunderkrankung.

Zwischen NRM und DRI konnte kein signifikanter Unterschied mit $p=0,684$ nachgewiesen werden. 85% mit intermediären und 82% mit niedrigem DRI erlitten keine NRM.

Die zugehörige Überlebenstabellen findet sich im Anhang auf S.187 und S.189.

3.7.2 Progressionsfreies Überleben nach DRI

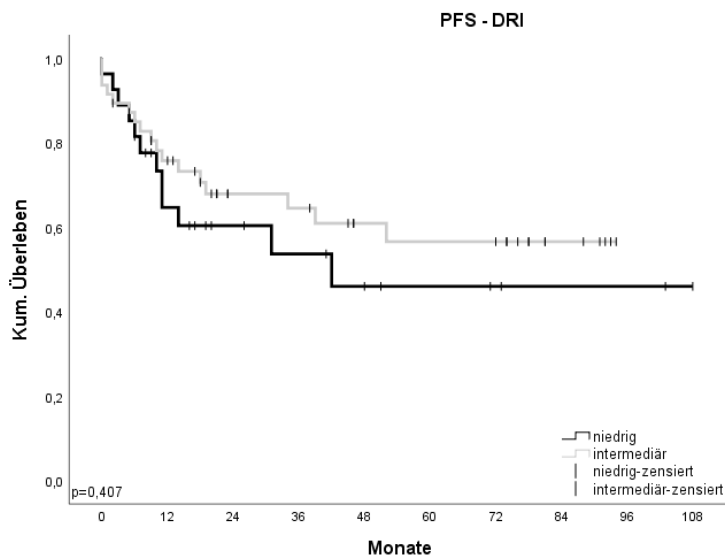


Abbildung 14 PFS der DRI-Gruppen intermediär und niedrig im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Ergebnisse

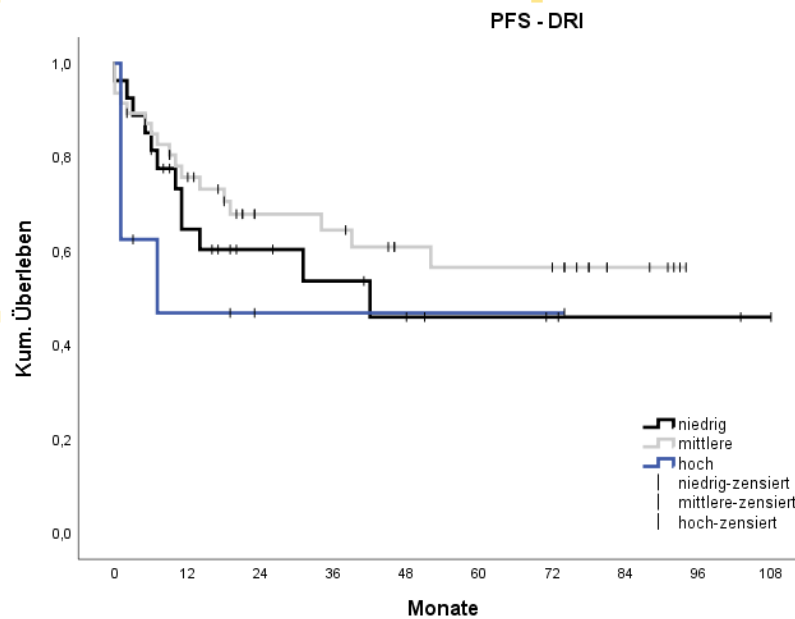


Abbildung 15 PFS der DRI-Gruppen intermediär, niedrig und hoch im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Innerhalb des niedrigen DRI wurden 11 Ereignisse und 15 Zensuren festgestellt. In der Gruppe des intermediären DRI 17 Ereignisse und 30 Zensuren.

Das 1 Jahres-PFS innerhalb der Gruppe mit niedrigem Index betrug 65%, der Gruppe mit intermediären Index 81% und der Gruppe mit hohem DRI 63%. Das mittlere PFS der niedrigen Gruppe betrug 58% (CI 37,41 - 78,2), das der intermediären Gruppe 61% (CI 48,0 - 72,9) und das der mit hohem DRI 36% (CI 10,24 – 62,08).

Durch Nutzung des Log-Rank-Tests mit $p=0,4$ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen niedrigen DRI und intermediären nachgewiesen werden. Die zugehörigen Tabellen finden sich im Anhang auf S.192 und S.195.

3.8 HCT-CI

Der HCT-CI konnte insgesamt für 86 Patienten bestimmt werden. Insgesamt wurde ein HCT-CI von 0 - 6 vergeben. 33 Patienten konnten retrospektiv nicht nachverfolgt werden. 31% der Patienten (n=27) konnten in die Gruppe, des HCT-CI = 0, 44% (n=38) in die Gruppe HCT-CI = 1 - 2 und 24% (n=21) in die Gruppe HCT-CI \geq 3 eingeordnet werden.

Der Median des HCT-CI der Kohorte betrug 1. Anhand diesen wurden zwei Gruppen erstellt. Die erste Gruppe enthielt alle Patienten kleiner/gleich 1 mit 51 Patienten. Die zweite Gruppe enthielt alle Patienten mit HCT-CI größer als 1 mit 35 Patienten.

HCT-CI	HCT-CI = 0		HCT-CI = 1 - 2		HCT-CI \geq 3		p=
	n	%	n	%	n	%	
Altersmedian							
jünger	16	59	19	50	6	29	
älter	11	41	19	50	15	71	0,100
Karnofsky-Index							
90 - 100	17	68	27	75	12	57	
60 - 80	8	32	9	25	9	43	0,376
Diagnosen							
AML	12	44	20	53	9	43	
MDS	7	26	13	34	9	43	
CLL/ALL/NHL/HL	4	15	4	11	1	9	
/Plasmozytom							
MPN/CML	4	15	1	3	2	10	

Tabelle 8 Die Tabelle zeigt die Altersverteilung, Karnofsky-Index und die Diagnosen in Bezug auf den HCT-CI. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie

3.8.1 Überleben nach Kaplan-Meier des HCT-CI

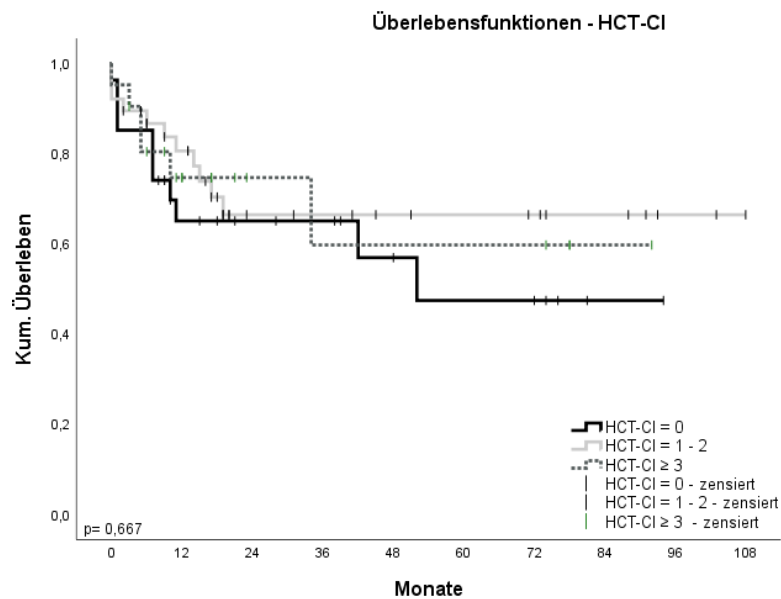


Abbildung 16 Kaplan-Meier-Kurven des HCT-CI. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Bei einem HCT-CI = 0 konnten 11 Ereignisse identifiziert werden, 16 Fälle wurden zensiert. In der HCT-CI = 1 - 2 Gruppe wurden ebenfalls 11 Ereignisse identifiziert und 27 Personen zensiert. In der HCT-CI ≥ 3 Gruppe fanden 6 Ereignisse statt und 15 wurden zensiert. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der HCT-CI = 0 Gruppe betrug 70% die 2 Jahres Wahrscheinlichkeit 47%. In der HCT-CI 1 - 2 Gruppe betrug die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 81%, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 66%. In der HCT-CI ≥ 3 Gruppe betrug die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 75%. Die Kaplan-Meier-Schätzung für das mittlere Überleben der HCT-CI = 0 Gruppe ergab 55% (CI 37,567 – 72,004). Innerhalb der HCT-CI 1 - 2 Gruppe wurde ein mittleres Überleben von 75% (CI 58,688 – 91,127) und in der HCT-CI ≥ 3 Gruppe von 61% (CI 40,209 – 82,315) festgestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Überleben konnte mit einem $p=0,667$ nicht festgestellt werden.

Die zugehörige Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.199.

Ergebnisse

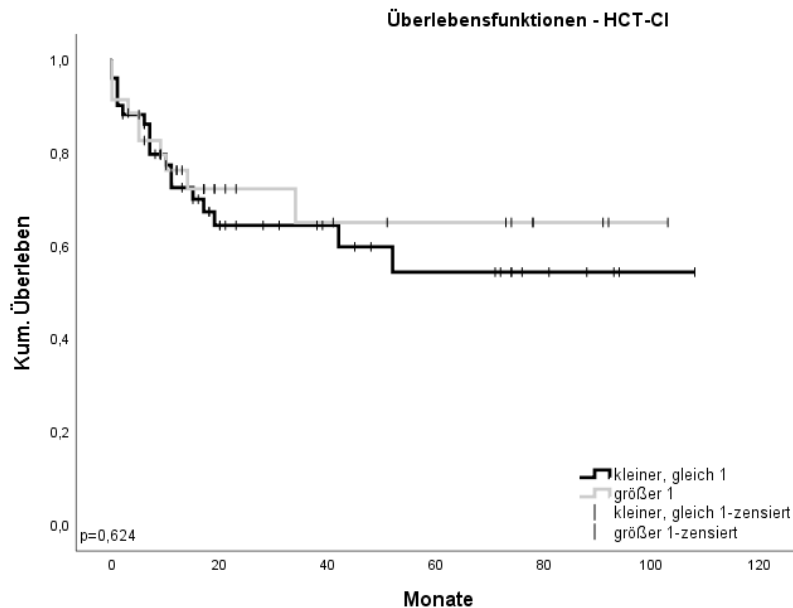


Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurve des HCT-CI anhand des medianen HCT-CI. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

In der Überlebensanalyse des HCT-CI kleiner/gleich 1 wurden 18 Ereignisse und 33 Zensuren festgestellt. In der Kohorte größer 1 gab es 10 Ereignisse und 25 Zensuren. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem HCT-CI kleiner/gleich 1 betrug 86%, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 70%. In der Kohorte mit einem HCT-CI größer als 1 ergab sich ein 1-Jahres-Überleben von 76% und eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 72%. Das mediane Überleben in der Gruppe kleiner/gleich 1 betrug 66% (CI 51,256 – 81,378) und in der Gruppe größer als 1 71% (CI 54,128 – 87,881). Einen signifikanten Unterschied mit einem $p=0,624$ konnte nicht festgestellt werden. Die zugehörige Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.202.

3.9 Transplantierte Stammzellidosis

Insgesamt konnte bei 94 Patienten die transplantierte Stammzellidosis nachverfolgt werden. Im Mittel wurden dabei $7,2 \times 10^6$ Stammzellen/ kg KG transplantiert. Der mediane Wert der transplantierten Zellen lag bei $6,7 \times 10^6$ Stammzellen/ kg KG (Spw. $0,4 \times 10^6$ - $17,6 \times 10^6$ Stammzellen/ kg KG). Der Modus bei $7,9 \times 10^6$ Stammzellen/ kg KG.

3.9.1 Überlebensanalyse der CD34 transplantierten Zellen

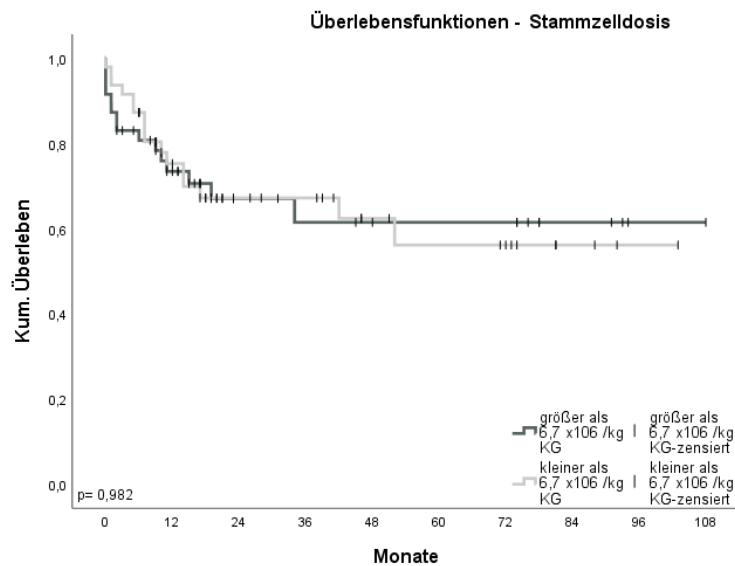


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurven der transplantierten Stammzellendosis im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen. Kg = Kilogramm, KG= Körpergewicht

Anhand des Medians wurden zwei Gruppen erstellt. Beide Gruppen setzten sich aus 47 Patienten zusammen. Die Anzahl der Zensuren bei den Patienten, welche mehr als den Median erhalten haben lag bei 32, bei der Kohorte welche weniger als der Median erhalten hatte bei 31.

Das durchschnittliche Überleben nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug bei der Kohorte, welche mehr Stammzellen als den Median erhalten hatte 70% (CI 54,568 – 86,175). Bei der anderen Kohorte betrug es 66% (CI 51,095 – 80,173).

Anand des Log-Rank-Tests konnte mit $p=0,982$ kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Die zugehörige Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.203.

3.10 Histokompatibilität

Die Histokompatibilität wurde anhand der HLA-Typisierung des Spenders und Empfängers bestimmt. Dabei wurde Klasse-I-Merkmale HLA- A, B, C und die Klasse-II-Merkmale DR sowie DQ (DRB1, DQB1) betrachtet.

Unterschieden wurden identische Verwandte (identical sibling), passende Nicht-Verwandte und nicht-passende Nicht-Verwandte.

Ergebnisse

Nicht-passende Teilverwandte Spender wurden je nach Schwere des Krankheitsverlaufes akzeptiert.

Retrospektiv konnte bei allen 96 Patienten der Übereinstimmungsgrad bestimmt werden. Die Anzahl der passenden Nicht-verwandten Spender mit einer 10/10 Übereinstimmung lag bei 51 Patienten (56%). Mit 21 Patienten und damit 22% folgten die identisch Verwandten Spender, sowie die nicht-passenden Nicht-Verwandten Spender.

Histokompatibilität	Identical sibling		Matched unrelated		Mismatched unrelated		p=
	n	%	n	%	n	%	
Chimärismus							
vollständig	18	90	33	69	16	80	
gemischt	2	10	12	25	2	10	
kein	0	0	3	6	2	10	
ATG-Gabe							
ja	11	52	42	78	16	76	
nein	9	43	12	22	5	24	0,113
aGvHD				30			
ja	9	43	16	70	4	19	
nein	12	57	38		17	81	0,241
cGvHD							
ja	13	62	19	35	6	29	
nein	8	38	35	65	15	71	0,053

Tabelle 9 Histokompatibilität in Bezug auf Chimärismus, ATG, aGvHD und cGvHD

Wie in Tabelle 9 dargestellt, zeigen 33 Patienten mit vollständigen Chimärismus eine HLA-Kompatibilität als MUD. Ein signifikanter Unterschied $p=0,551$ konnte zwischen dem Auftreten einer aGvHD und dem HLA-Status nicht nachgewiesen werden. Zwischen dem Auftreten einer cGvHD und dem HLA-Status konnte mit $p=0,053$ keine Signifikanz dargestellt werden.

3.10.1 Überleben Kaplan-Meier abhängig von der Histokompatibilität

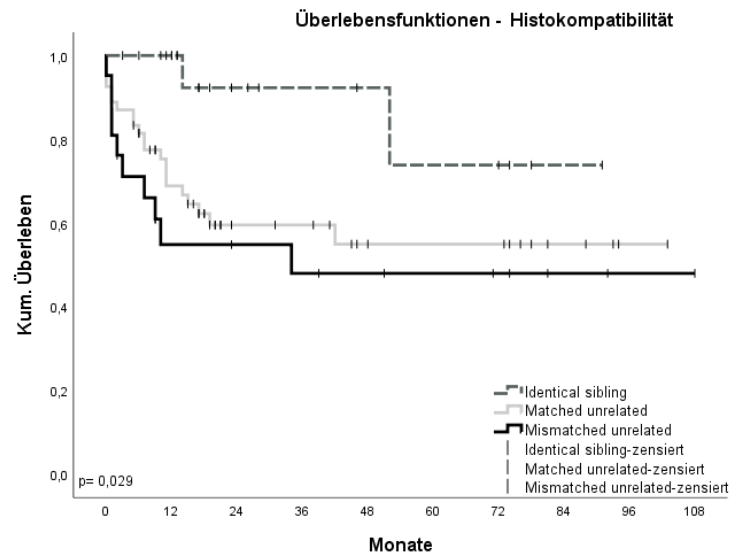


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurven der HLA-Stadien im Vergleich. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Die meisten Zensuren wurden bei MUD mit 33 Fällen durchgeführt. Bei MRD gab es 19 und bei MMUD wurden 11 Fälle zensiert.

Das beste mittlere Überleben mit 78% (CI 61,759 – 93,995) nach Kaplan-Meier zeigte sich bei MRD. Die MUD zeigten ein mittleres Überleben von 62% (CI 41,99 – 75,293).

Die zugehörige Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.208.

3.11 Chimärismus

Der Chimärismus konnte bei 88 Patienten retrospektiv nachvollzogen werden. Bei 8 Personen konnte der Chimärismusstaus, auch vom Chimärismuslabor, nicht nachvollzogen werden. 76% erreichten einen vollständigen Chimärismus (n=67). 18% wiesen einen gemischten Chimärismus auf (n=16) und 6% erreichten keinen Chimärismus.

Es wurde analysiert bis zu welchem Tag die Patienten einen dauerhaften vollständigen Chimärismus aufwiesen. Im Mittel dauerte es 70 Tage, bis ein vollständiger Chimärismus erreicht wurde. Der Median lag bei 31 Tagen (Spw 10 – 860d). 14% konnten einen vollständigen Chimärismus nicht dauerhaft halten und entwickelten einen gemischten Chimärismus. Bei 12 Patienten konnte die Entwicklung nach initialen vollständigen Chimärismus nicht mehr

Ergebnisse

nachverfolgt werden. 17 Patienten mit initialen gemischten Chimärismus an Tag 100, entwickelten im Verlauf einen vollständigen Chimärismus.

Von 67 Patienten mit vollständigen Chimärismus waren zum Ende des Betrachtungszeitpunktes noch 56 (84%) am Leben, 11 (16%) verstarben. In der Gruppe des gemischten Chimärismus (n=16) verstarben 10 und 6 überlebten. Patienten, welche keinen Spenderchimärismus entwickelten, verstarben alle (n=5).

3.11.1 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier des Chimärismus

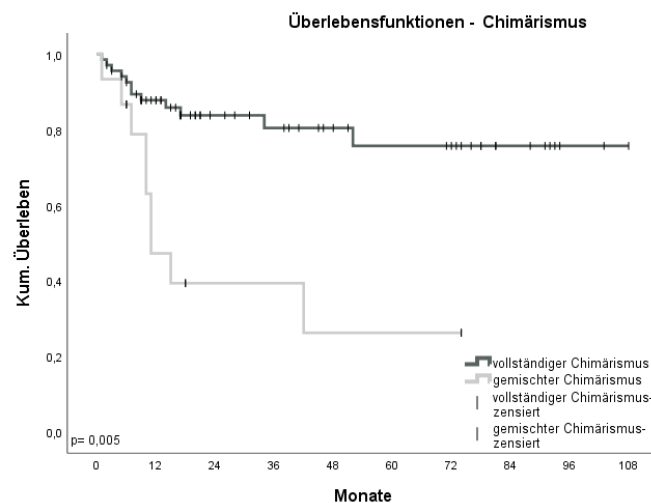


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Chimärismusstaus. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Für die Überlebensanalyse wurden die Patienten mit vollständigen Chimärismus n=67 (56 Zensuren) und des gemischten Chimärismus betrachtet n=17 (6 Zensuren). Die Patienten, welche kein Chimärismus (n=5) entwickelten, verstarben alle innerhalb von 5 Monaten nach Stammzelltransplantation. Das durchschnittliche Überleben der Kohorte mit vollständigen Chimärismus betrug 88 Monate (CI 77,281 -98,978), bei der Kohorte mit gemischten Chimärismus 29,122 Monate (CI 14,060 – 44,183). Der Log-Rank-Test ergab mit 0,005 einen signifikanten Unterschied.

Zwischen dem medianen Alter und der Entstehung eines vollständigen Chimärismus konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden, p=0,145.

Zwischen Geschlecht und Chimärismus stellte sich ebenso kein signifikanter

Ergebnisse

Unterschied dar mit $p=0,671$.

83% (n= 35) der Patienten mit AML entwickelten einen vollständigen und 17% (n=7) einen gemischten Chimärismus. Patienten mit MDS entwickelten zu 79% (n=22) einen vollständigen, zu 18% (n=5) einen gemischten Chimärismus. Ein Patient mit MDS entwickelte keinen. in der Gruppe mit den Diagnosen CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom entwickelten alle Patienten einen vollständigen Chimärismus. Innerhalb der MPN/CML-Gruppe zeigten die Patienten gleichermaßen einen vollständigen sowie gemischten Chimärismus. MRD zeigten zu 90% einen vollständigen und zu 12% (n=2) einen gemischten Chimärismus. MUD-Paare hatten zu 69% einen vollständigen und zu 25% (n=12) einen gemischten Chimärismus.

Bei Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Stammzellspende in keiner kompletter Remission befanden, entwickelten zu 72% (n=31) ein vollständiger und zu 21% (n=9) ein gemischter Chimärismus.

80% (n=35) mit kompletter Remission zeigten einen vollständigen und 16% (n=7) einen gemischten Chimärismus. Ein Unterschied zwischen diesen Gruppen konnte mit $p=0,711$ nicht signifikant gefunden werden.

82% (n=49) mit einem Karnofsky-Index von 90 oder größer entwickelten einen vollständigen Chimärismus und 18%(n=11) einen gemischten. Innerhalb der Kohorte mit einem Karnofsky-Index von kleiner als 90 entwickelten 62% (n=16) einen vollständigen und 19% (n=5) einen gemischten Chimärismus.

Zwischen den Patienten, welche eine Stammzelldose $> 6,7 \times 10^6/\text{kg KG}$ und $\leq 6,7 \times 10^6/\text{kg KG}$ zeigte kein signifikanter Unterschied mit einem $p= 0,228$.

Die zugehörige Überlebensstabelle findet sich im Anhang auf S.211.

3.11.2 Kompletter Chimärismus (CC) bis Tag 100 (CC + 100)

Einen CC bis zum 100. Tag nach der Transplantation konnte bei 56 Patienten (47%) festgestellt werden. 26 Patienten (22%) entwickelten bis zum Tag 100 keinen vollständigen Chimärismus. 9 Patienten, welche einen vollständigen Chimärismus zum Tag 100 aufwiesen, konnten diesen im Verlauf nicht halten.

Ergebnisse

3.11.2.1 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für CC bis Tag 100

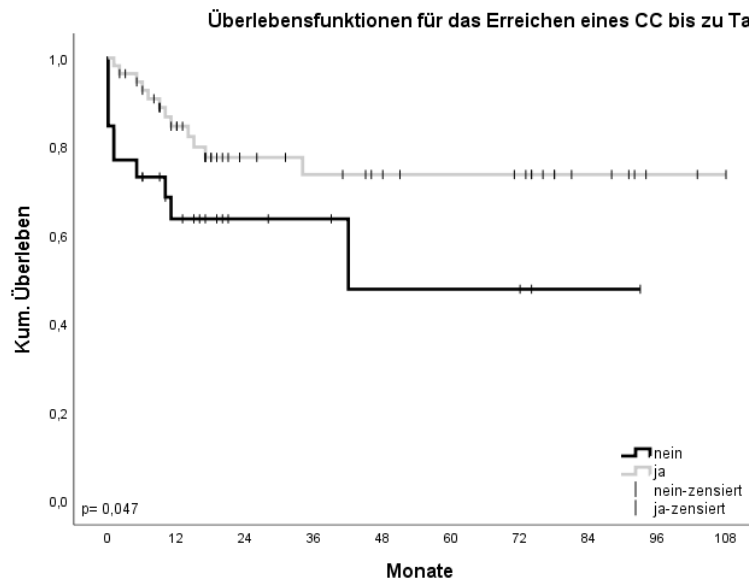


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf das Überleben bei Erreichen eines vollständigen Chimärismus an Tag +100. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen. CC = kompletter Chimärismus

Innerhalb der Gruppe der Patienten, welche kein CC bis Tag +100 entwickelten fanden 10 Ereignisse und 16 Zensuren statt. Innerhalb der Gruppe der Patienten, welche an Tag +100 einen CC zeigten fanden 12 Ereignisse und 44 Zensuren statt. Das mittlere Überleben für Patienten ohne Erreichen eines CC bis Tag +100 betrug 52% (CI 32,166 – 72,466). Patienten mit einem CC Tag +100 zeigten ein mittleres Überleben von 83% (CI 70,457 – 95, 413). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten ohne CC betrug 69%. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 48%.

Patienten, welche den CC an Tag +100 erreichten, zeigten eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 89% und eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76%.

Anhand des Log-Rank-Tests konnte eine Signifikanz mit $p = 0,047$ gezeigt werden.

Die zugehörige Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.214.

Ergebnisse

3.11.2.2 Inzidenzanalyse des Erreichens eines CC + 100

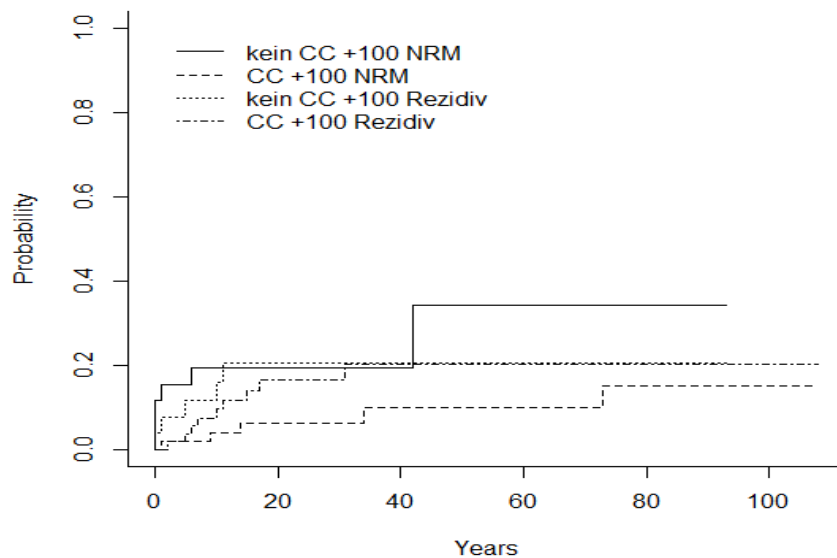


Abbildung 22 Diese Grafik zeigt die kumulativen Inzidenzen der NRM-Rate und des Rezidivs bei Patienten, welche an Tag 100 einen CC erreichten und bei Patienten welche an Tag 100 keinen CC erreichten im Vergleich. Auf der y-Achse ist die Wahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Jahre dargestellt. CC= kompletter Chimärismus

Die 1-Jahres-Inzidenz der NRM-Rate für Patienten welche kein CC +100 aufwiesen lag bei 19% (CI 3,46 - 3,78). Die NRM-1-Jahres-Inzidenz für Patienten welche einen CC+100 erreichten lag bei 4% (CI 1,41 – 8,92). Zwischen den beiden NRM-Gruppen konnte mit $p=0,038$ ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Eine 1-Jahres-Inzidenz eines Rezidivs bei keinem CC+100 betrug 21% (CI 3,70 - 3,97) und bei einem CC+100 12% (CI 2,06 – 2,76). Zwischen den Rezidiv-Raten konnte mit $p=0,636$ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.12 Infektionen

Betrachtet wurde der CMV-Status von Spender und Empfänger sowie der Zytomegalie Status nach Transplantation. Zudem eine Aspergillus-Infektion vor und nach der Transplantation sowie eine Infektion von *Candida albicans* vor und nach der Transplantation.

3.12.1 CMV

		CMV-Status des Spenders		
		negativ	positiv	
CMV- Status des Empfängers	negativ	28	10	38
	positiv	21	36	57

Tabelle 10 Kreuztabelle zwischen dem CMV-Status des Spenders und des Empfängers. CMV = Zytomegalievirus

Der CMV-Status konnte bei 95 Patienten (99%) nachvollzogen werden. Hierbei zeigten sich 40% (n=38) der Patienten CMV negativ und 60% (n=57) der Patienten CMV positiv. Bei einem Patienten konnte der CMV-Status, auch nach Nachfrage in der Virologie des UKT, vor Transplantation nicht nachvollzogen werden.

Innerhalb der Spender-Kohorte waren 52% der Patienten vor Transplantation CMV negativ, 48% der Patienten waren vor Transplantation CMV positiv. Der CMV-Status konnte bei allen Spendern nachvollzogen werden.

Anhand einer Kreuztabelle wurde festgestellt, dass bei insgesamt 64 Patienten der CMV-Status zum Zeitpunkt der SZT übereinstimmte. Bei 31 Patienten stimmte der CMV-Status nicht überein.

Insgesamt waren 28, wie in Tabelle 10 dargestellt, Spender-Empfänger-Konsultationen CMV-negativ und 36 CMV-positiv.

Nach der Transplantation zeigten sich 37 Empfänger mit einem negativen CMV-Status und 58 Empfänger mit einem positiven CMV-Status.

3.12.2 *Aspergillus*

Eine Infektion vor der Stammzeltransplantation wurde nicht beobachtet. Nach der SZT zeigten 5 Patienten einen positiven Nachweis des *Aspergillus* 4%.

Ergebnisse

3.12.3 *Candida albicans*

Eine *Candida albicans* Infektion vor SZT wiesen 5 Patienten (4%) auf. Nach der Transplantation konnte bei 11 Patienten eine Infektion nachgewiesen werden (9%).

3.13 Verabreichte Menge an Treosulfan

Die verabreichte Menge an Treosulfan konnte bei allen Patienten ermittelt werden. 12 g Treosulfan wurden bei 5 Patienten verabreicht. Hauptsächlich mit 57 Anwendungen wurden 10 g verabreicht. Die Verabreichung von 14 g erfolgte insgesamt 34-mal. In Tabelle 11 und Tabelle 12 sind die Verteilungen der verabreichten Gramm gegenüber den Diagnosegruppen aufgezeigt.

	AML	MDS	MPN/CML	CLL/ALL/NHL/HL/ Plasmozytom
Treosulfan 10 g	34	16	2	5
Treosulfan 12 g	0	1	0	4
Treosulfan 14 g	12	13	5	4

Tabelle 11 Kreuztabelle zwischen den verabreichten Milligramm Treosulfan und den Diagnosegruppen. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie

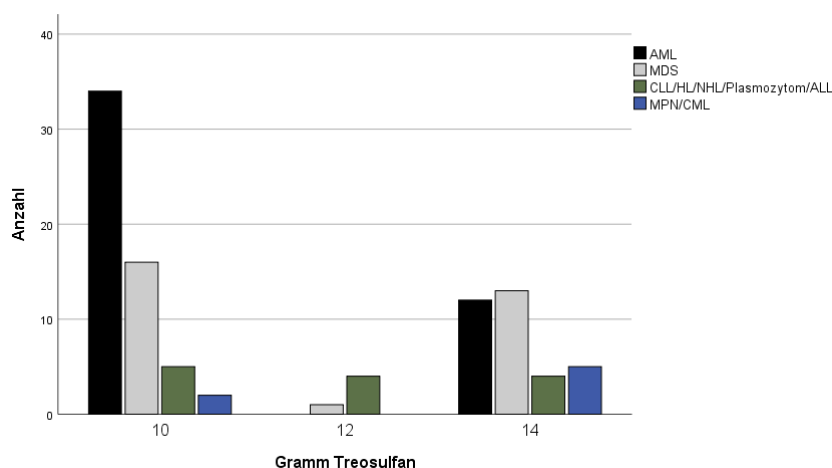


Tabelle 12 Balkendiagramm zwischen den verabreichten Treosulfandosis und den Diagnosegruppen. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie.

Ergebnisse

Treosulfan	14 g (n= 34)		≤ 12 g (n= 62)		p=
	n	%	n	%	
Alter					
jünger als Median	18	52	27	44	0,378
älter als Median	16	48	35	56	
Chimärismus					
vollständiger Chimärismus	25	81	43	81	0,727
gemischter Chimärismus	6	19	9	17	
kein Chimärismus	0	0	1	2	
aGvHD					
ja	10	29	19	31	0,900
nein	24	71	43	69	
cGvHD					
ja	14	41	24	39	0,813
nein	20	59	38	61	
NRM					
ja	9	27	8	13	0,096
nein	25	73	54	87	
Rezidiv					
ja	6	18	13	21	0,696
nein	28	82	49	79	

Tabelle 13 Darstellung der Beziehung zwischen 14g und 12g oder weniger Treosulfan in Bezug zum Alter, Chimärismus, cGvHD, aGvHD, NRM, Rezidivaufreten

Zwischen Alter und verabreichter Treosulfandosis konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,378$) festgestellt wurden. 27 Personen jünger als 59 und 35 Patienten älter als der Median (59%) erhielten 12 g oder weniger.

14 g Treosulfan erhielten 16 Patienten über und 18 unterhalb des medianen Alters.

81% der Patienten, welche 14 g und 81% der Patienten mit 12 g oder weniger erhielten entwickelten einen vollständigen Chimärismus. Ein signifikanter

Ergebnisse

Zusammenhang mit $p=0,727$ konnte nicht festgestellt werden.

29% ($n=10$) mit 14 g und 31% ($n= 19$) mit weniger Gramm entwickelten eine aGvHD, wohingegen 71% mit 14 g ($n=24$) und 69% mit 12 g oder weniger ($n=38$) keine aGvHD entwickelten. Im Chi-Quadrat-Test wurde $p=0,900$ ermittelt.

Eine cGvHD entwickelten 41% der Patienten mit 14 g und 39% der Patienten mit 12g oder weniger. Keine cGvHD dagegen entwickelten 59% mit der höheren Dosis und 61% mit der niedrigeren Dosis. Der p-Wert betrug 0,813. Einen P-Wert mit $p=0,096$ konnte beim Auftreten einer NRM beobachtet werden. 87% entwickelten keine und 13% der Patienten mit einer niedrigeren Dosis entwickelten eine NRM. in der Gruppe mit der höheren Dosis entwickelten 73% keine und 27% eine NRM.

Bezüglich des Rezidivauftritts konnte kein Unterschied festgestellt werden. 82% mit 14 g und 79% mit weniger Gramm entwickelten kein Rezidiv, wohingegen 18% mit 14 g und 21% mit weniger Gramm ein Rezidiv entwickelten.

3.13.1 Analysen zweier Gruppen in Abhängigkeit zur verabreichten Treosulfandosis

Anhand einer Kreuztabelle wurde nachvollzogen, dass zwischen 2003 und 2015 49% Patienten ($n=47$) hauptsächlich 14 g Treosulfan, mit wenigen Ausnahmen, verabreicht worden sind. Seit Mitte 2015 bis Ende der Datenerfassung dieser Studie wurden 10 g Treosulfan an 51% der Patienten ($n=49$) verabreicht.

	vor Mitte 2015		nach Mitte 2015		p=
	n	%	n	%	
Kohortengröße	47	49	49	51	
Treosulfan					
14 g	34	72	0	0	
<12 g	13	28	49	100	0,005
Alter (59)					
jünger als 59	23	49	22	45	

Ergebnisse

älter als 59	24	51	27	55	0,692
Geschlecht					
männlich	30	64	26	53	
weiblich	17	36	23	47	0,285
Chimärismus					
vollständiger	32	80	35	73	
gemischter	6	15	10	21	
kein	2	5	3	6	
Diagnosen					
AML	16	34	30	61	
MDS	15	32	15	31	
MPN/CML	5	11	2	4	
CLL/ALL/NHL/HL/ Plasmozytom	11	23	2	4	
Mediane Zeit bis SZT					
länger als Median	26	56	21	44	
kürzer als Median	20	44	27	56	0,216
HLA-Match					
MRD	7	15	14	29	
MUD	25	53	29	59	
MMUD	15	32	6	12	
Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT					
CR	18	39	26	53	
Keine CR	28	61	23	47	0,174
PR	4	9	10	20	
PD	6	13	0	0	
SD	12	26	11	22	
Rezidiv	5	11	2	4	
Transplantatversagen	1	2	0	0	
ATG-Gabe					

Ergebnisse

ja	35	75	34	69	
nein	11	23	15	31	
aGvHD					
ja	30	64	34	69	
nein	17	36	15	31	0,564
cGvHD					
ja	22	47	16	33	
nein	25	53	33	67	0,156
Karnofskyindex					
>90	32	82	28	57	
<90	7	18	21	43	0,013
Stammzell dosis					
>6,7x10 ⁶ /kg KG	22	47	25	53	
<6,7x10 ⁶ /kg KG	25	53	22	47	0,536
Rezidiv					
ja	10	21	9	18	
nein	37	78	40	82	0,721
NRM					
ja	12	26	5	10	
nein	35	75	44	90	0,049

Tabelle 14 Vergleichende Analyse der Patienten vor 2015 (Dosisanpassung) und nach 2015. MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPN = myeloproliferative Neoplasien, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, HL = hodgkin lymphom, NHL = non hodgkin lymphom, AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, kg = Kilogramm, KG = Körpergewicht, CR = komplette Remission, PR = partielle Remission

Es lässt sich ein signifikanter Unterschied $p=0,049$ zwischen NRM und der Zeit vor und nach 2015 festhalten. Wobei ein Zusammenhang zwischen Rezidiv und der Zeit als nicht signifikant mit $p=0,721$ festgestellt werden konnte.

Im Chi-Quadrat-Test mit $p=0,049$ wurde ein signifikanter Unterschied zwischen dem Karnofsky-Index vor und nach 2015 festgestellt.

3.13.2 Überleben nach Kaplan-Meier von verabreichte Treosulfandosis

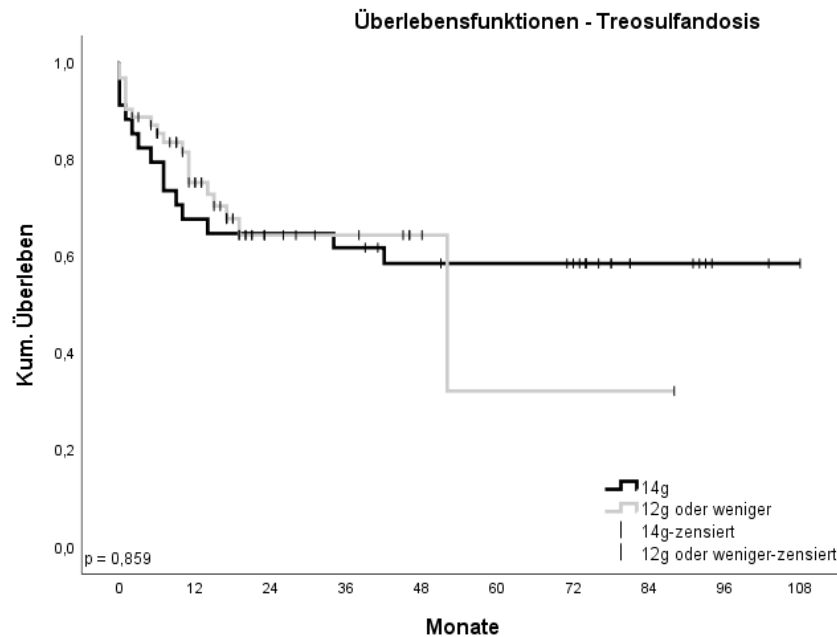


Abbildung 23 Kaplan-Meier-Kurve der verabreichter Dosis Treosulfan. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

12 g oder weniger erhielten insgesamt 62 Patienten. Hier zeigten sich 19 Ereignisse. 43 Fälle wurden zensiert. 14 g erhielten 34 Patienten. Hier wurden 14 Ereignisse beobachtet und 20 Fälle zensiert.

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosen konnte rein statistisch in einem Log-Rank- Test mit einem $p=0,859$ festgehalten werden.

Das 1-Jahresüberleben bei Patienten welche 14 g erhielten lag bei 64% und bei 12 g bei 85%.

Das 2-Jahresüberleben bei Patienten welche 14mg erhalten haben lag bei 58%, bei Patienten welche 12 g und weniger erhielten lag bei 82%.

Die zugehörige Überlebenstabelle findet sich im Anhang auf S.217.

3.13.3 PFS nach der verabreichten Treosulfandosis

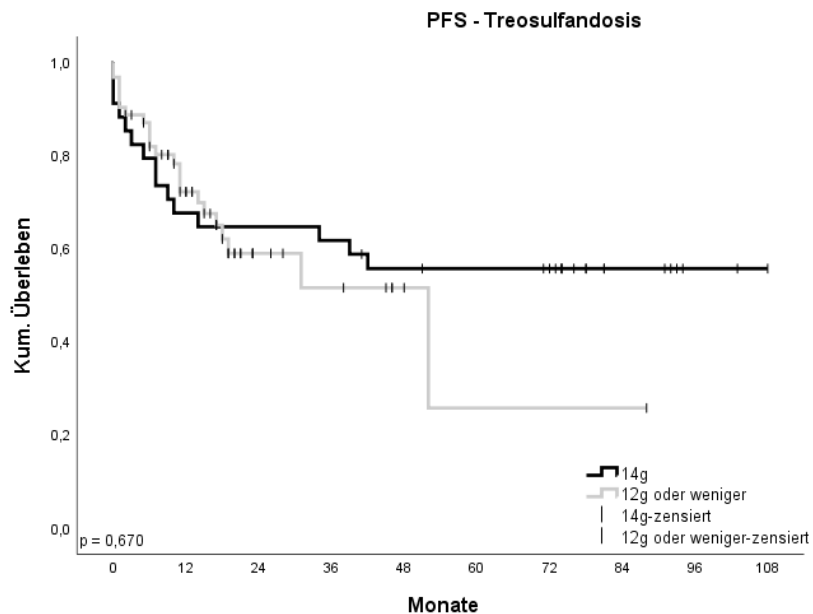


Abbildung 24 PSF der verabreichten Dosis Treosulfan. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Innerhalb der Gruppe mit 12 g oder weniger zeigten sich 23 Ereignisse und 39 Zensuren. Innerhalb der Patientengruppe mit 14 g wurden 15 Ereignisse und 19 Zensuren festgestellt.

Das 1-Jahres-PFS der Gruppe mit der geringeren Dosis betrug 87%, während in der Gruppe mit 14 g 65% festgestellt wurde.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Dosen konnte statistisch mit einem $p=0,670$ nicht festgehalten werden.

Die zugehörige PFS-Tabelle findet sich im Anhang auf S.220.

3.13.4 Inzidenzen der NRM-Rate und Rezidiv nach Treosulfandosis

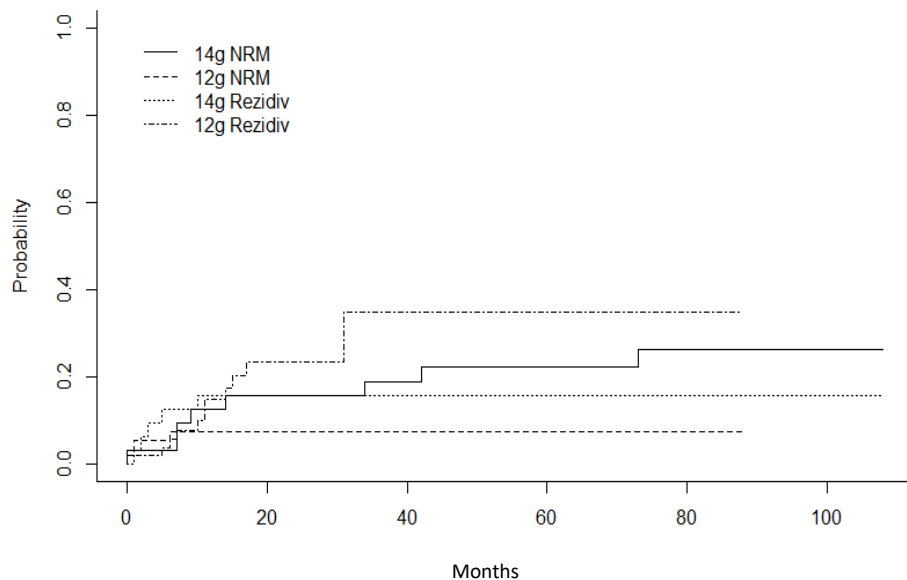


Abbildung 25 kumulative Inzidenzen der NRM-Rate und Rezidivauftritts bezüglich der Treosulfandosis. Auf der y-Achse ist die Inzidenz dargestellt und auf der x-Achse die Zeit in Monate

Ein signifikanter Unterschied konnte nicht zwischen den Inzidenzraten der NRM-Rate mit $p=0,203$ und ebenso nicht zwischen den Inzidenzraten des Rezidivs mit $p=0,346$ gefunden werden.

Die 1-Jahres-Inzidenz der NRM bei Patienten welche 14 g erhielten haben, lag bei 13% (CI 0,82 – 24,17), Patienten welche 12 g erhielten bei 7% (CI 0,34 – 14,4).

Die 1-Jahres-Inzidenz eines Rezidivs bei 14 g lag bei 16% (CI 2,8 - 28,4), bei 12g bei 15% (CI 4,41 - 24,94).

3.13.5 Nebenwirkungen der Konditionierung

18 Patienten (19%) entwickelten eine Mukositis, während 78 Patienten (81%) keine entwickelten. Bei 9 Patienten (9%) wurde Übelkeit und Erbrechen dokumentiert, bei 87 Patienten (91%) konnte diese Nebenwirkung nicht nachvollzogen werden. 22 Patienten (23%) litten unter Fieber, 74 Patienten (77%) hatten keines. 15 Patienten (16%) entwickelten eine Nierenschädigung, 81 Patienten (84%) zeigten keine Nierenprobleme während der Konditionierung.

3.14 Akute GvHD

Ob sich eine akute GvHD entwickelte oder nicht konnte bei 96 Patienten nachvollzogen werden. 30 Patienten (30%) entwickelten eine aGvHD und 67 (70%) keine. Durchschnittlich vergingen bis zum Auftreten der aGvHD 25 Tage. Im Median vergingen 17 Tage (Spw 4 -102).

Mit 102 Tagen trat bei einem Patienten die späteste aGvHD auf, welche klinisch als akute Form eingeordnet wurde.

Bei der Gradierung wurde die Haut, Gastrointestinaler Trakt (Sugita), und die Leber betrachtet.

Bei 18 Patienten (19%) trat eine GvHD Grad 1 auf, die als nicht behandlungsbürftig betrachtet wird. Grad 2 wurde bei 6 Patienten, Grad 3 bei 5 und Grad 4 bei 3 Patienten beobachtet.

2 dieser Patienten zeigten eine Organmanifestation der Leber und einer des gastrointestinalen Traktes. Von 30 Patienten mit aGvHD konnte bei 17 Fällen (57% von 30) eine aGvHD unter Grad 2 und bei 13 Patienten (43% von 30) über Grad 2 beobachtet werden.

Zwischen ATG-Gabe und Auftreten einer aGvHD konnte mit $p=0,502$ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Durch Nutzung Rstudios wurde eine kumulative Inzidenz der aGvHD 69% (CI 48,761 – 90,623), sowie eine kumulative Inzidenz der aGvHD Grad II-IV von 43% (CI 20,647– 65,335) festgestellt.

Mit $p=0,753$ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem allgemeinen Auftreten einer aGvHD und dem Alter festgestellt werden.

Bei Männern wurde mit 19 Fällen die aGvHD häufiger als bei Frauen ($n=13$) beobachtet.

Am häufigsten mit $n=12$ wurde eine aGvHD innerhalb der MDS-Patienten festgestellt, wobei 18 dieser Patienten keine aGvHD entwickelten.

35 Patienten mit AML entwickelten keine und 11 eine aGvHD. Innerhalb der CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom-Gruppe zeigten 8 Patienten keine und 5 Patienten eine aGvHD. 6 MPN/CML-Patienten entwickelten keine und 1 Patient entwickelte eine aGvHD.

Ergebnisse

In Bezug auf die HLA- Übereinstimmung entwickelten 16 von 54 Personen eine aGvHD, welche MUD waren.

Histokompatibilität	Identical sibling		Matched unrelated		Mismatched unrelated		p=
	n	%	n	%	n	%	
Grad der akuten GvHD							
< 2	5	56	10	62	2	40	
> 2	4	44	6	37	3	60	0,673

Tabelle 15 Histokompatibilität aufgetragen gegenüber dem Grad der aGvHD

Anhand der dargestellten Tabelle 15 konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer höher- oder niedrig-gradigen aGvHD und der Histokompatibilität gefunden werden.

Chimärismus	Vollständig		Gemischt		p=
	n	%	n	%	
aGvHD					
<2	12	55	3	60	
>2	10	45	2	40	0,494

Tabelle 16 Chimärismus aufgetragen gegenüber der aGvHD

55% der Patienten mit vollständigen Chimärismus entwickelten eine aGvHD von Grad 2 oder kleiner, wie Tabelle 16 zeigt. Patienten mit einem gemischten Chimärismus entwickelten zu 60% eine aGvHD kleiner und zu 40% aGvHD größer 2.

3.15 Chronische GvHD

Bei 58 Patienten (60%) wurde das Auftreten einer cGvHD nicht beobachtet, 38 Patienten (40%) erlitten eine cGvHD. Davon limitiert waren 31 Fälle (32%) und extendiert 7 Fälle (7%).

Zusätzlich kann festgehalten werden das 71% (=42) der Patienten welche ATG erhalten haben keine cGvHD entwickelten, wohingegen 39% (n= 27) eine cGvHD entwickelten. 10 Patienten, welche kein ATG erhielten, entwickelten eine cGvHD.

Ergebnisse

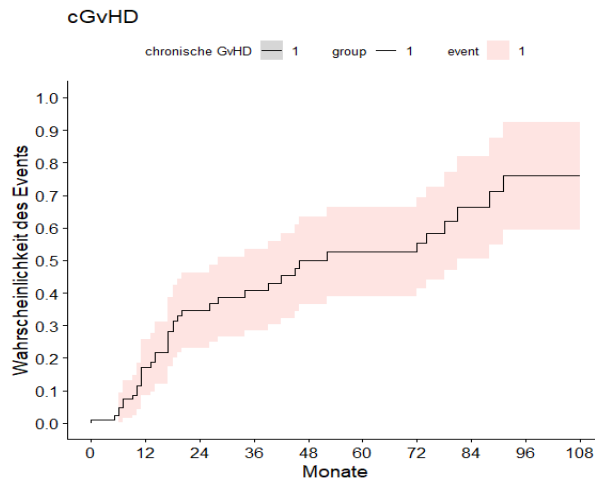


Abbildung 26 Dargestellt ist die Inzidenzkurve der cGvHD und in rot das Konfidenzintervall

Die Inzidenz einer cGvHD nach einem Jahr betrug 17% (CI 8,55 - 25,8), Nach 2 Jahren 31% (CI 20,21 - 42,47) und nach 3 Jahren 43% (CI 30,33 - 55,81).

41 Patienten, welche keine cGvHD entwickelten, zeigten einen vollständigen Chimärismus, 8 einen gemischten und 5 Personen entwickelten keinen Chimärismus. Eine limitierte cGvHD entwickelten 23 der Patienten mit vollständigen und 7 mit gemischten Chimärismus.

In einer Kreuztabelle konnte kein Unterschied ($p=0,810$) zwischen dem Auftreten einer cGvHD und dem medianen Alter festgestellt werden.

cGvHD	keine		limitiert		extendiert		p=
	n	%	n	%	n	%	
Geschlecht							
männlich	24	41	27	87	5	71	0,005
weiblich	34	59	4	13	2	29	
Chimärismus							
vollständig	41	76	23	77	3	75	0,402
gemischt	8	15	7	23	1	25	
kein	5	9	0	0	0	0	
ATG-Gabe							
ja	42	72	25	81	2	29	0,03
nein	16	28	5	16	5	71	

Ergebnisse

HLA- Übereinstimmung							
MRD	8	14	10	32	3	43	
MUD	35	60	15	48	4	57	
MMUD	15	26	6	20	0	0	0,124

Tabelle 17 cGvHD aufgetragen gegenüber dem Geschlecht, ATG, Chimärismus und HLA-Übereinstimmung

Aus Tabelle 17 ist zu entnehmen, dass männliche Patienten gleichermaßen keine (n=24) sowie eine limitierte cGvHD (n=27) entwickeln. Eine extensive cGvHD entwickelten 5 der männlichen Patienten.

34 der weiblichen Patienten entwickelten keine cGvHD, 4 eine limitierte sowie 2 Patientinnen eine extensive cGvHD. Mit $p=0,005$ konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Ein signifikanter Unterschied zwischen einer cGvHD und ATG-Gabe konnte festgestellt werden.

Eine extensive cGvHD wurde bei 4 Patienten mit MUD und 3 Patienten mit MRD gefunden. MUD-Paare entwickelten am häufigsten eine limitierte und ebenfalls keine cGvHD. 8 MRD-Patienten zeigten keine und 10 eine limitierte cGvHD. Innerhalb der MMUD-Patienten entwickelten 15 keine und 6 eine limitierte cGvHD.

Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der SZT in keiner vollständiger Remission befanden entwickelten zu 57% (n=29) keine cGvHD und zu 31% (n=16) eine limitierte cGvHD. 28 (64%) Patienten, welche eine vollständige Remission zum Zeitpunkt der SZT zeigten, entwickelten keine cGvHD und 15 (34%) entwickelten eine limitierte cGvHD. Ein signifikanter Unterschied $p=0,21$ stellte sich nicht dar.

Patienten mit Karnofsky-Index größer als 90 entwickelten zu 58% (n=35) keine und zu 40% (n=24) eine limitierte cGvHD. 68% (n=19) der Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 90 entwickelten keine cGvHD und 25% (n=7) entwickelten eine limitierte cGvHD.

Patienten, die eine Stammzelldose über dem Median erhielten, zeigten zu 68% (n=32) keine cGvHD und zu 28% (n=13) eine limitierte.

Ergebnisse

Bei Patienten mit einer geringeren Stammzelldosis entwickelte sich zu 53% (n=25) keine und zu 36% (n=17) eine limitierte cGvHD.

3.15.1 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der cGvHD

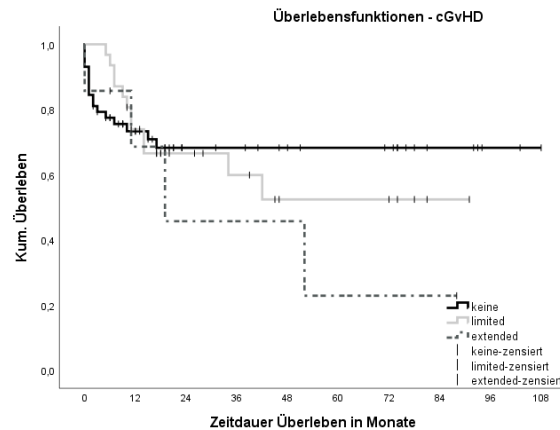


Abbildung 27 Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Entwickelns einer cGvHD unterteilt in keiner Entwicklung einer cGvHD, limitierter und extensiver cGvHD. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

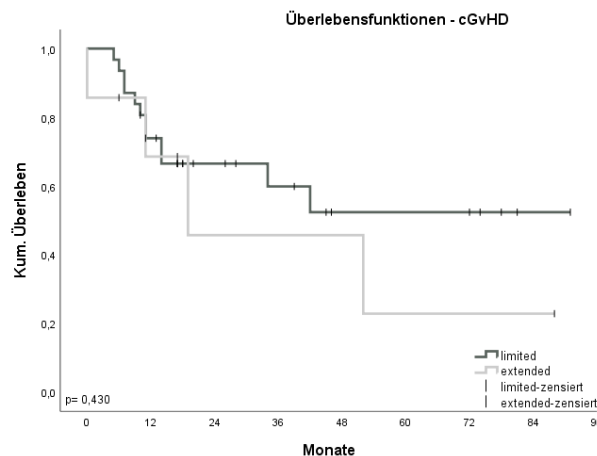


Abbildung 28 Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Überlebens bei Entwicklung einer cGvHD unterteilt nach limitierter und extensiver cGvHD. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier Schätzer betrug bei Patienten, welche keine cGvHD entwickelten, 75% (CI 62,058 – 88,286).

Bei Patienten mit einer limitierten cGvHD 56% (CI 41,185 – 71,371) und bei einer extensiven 38% (CI 10,460 – 65,997).

Bei Patienten ohne cGvHD wurden 41 Zensuren durchgeführt. Bei der Kohorte mit einer limitierten cGvHD gab es 19 und bei der extensiven Kohorte 3 Zensuren.

Ergebnisse

Zwischen dem Überleben der extensiven Kohorte und der limited Kohorte konnte anhand des Log-Rank-Tests $p=0,632$ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die zugehörige Überlebenstabellen findet sich im Anhang auf S.225 und 228.

3.15.2 Kumulative Inzidenz von chronische GvHD

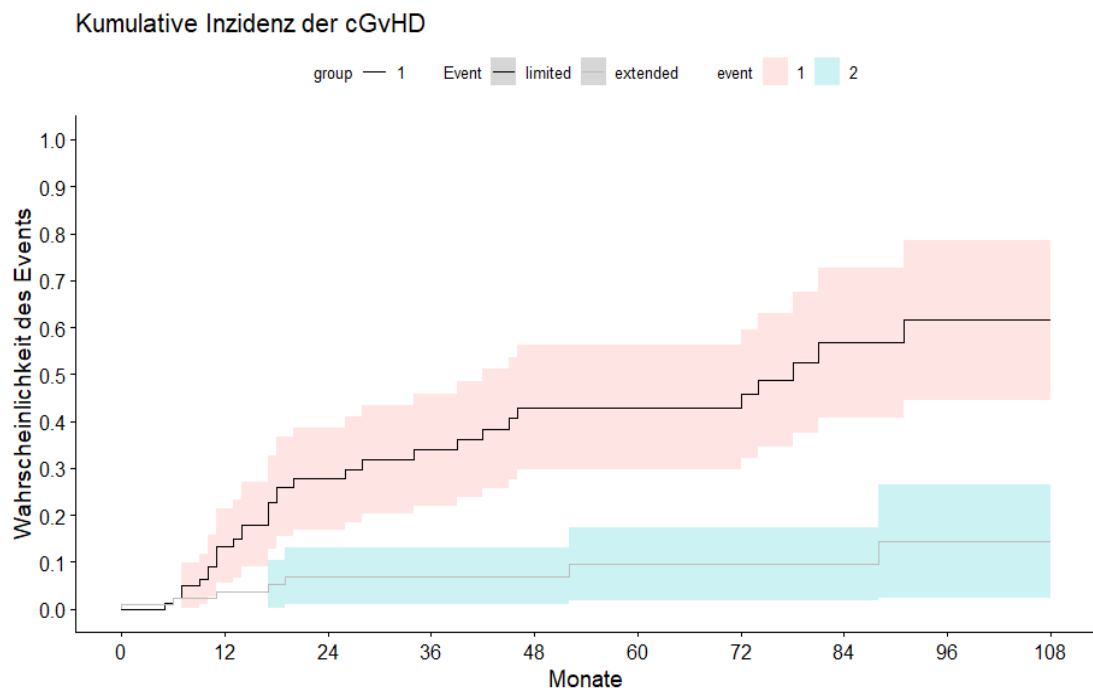


Abbildung 29 Kumulative Inzidenzanalyse bezüglich des Auftretens einer cGvHD. Vergleich der Inzidenzen einer limitierten und extensiven cGvHD. Die Konfidenzintervalle sind für die limitierte cGvHD in rot und für die extensive cGvHD in grün dargestellt. Man erkennt grafisch für die limitierte Form ein breiteres CI als für die extensive Form. Aufgrund des nicht-Überschneidens der Konfidenzintervalle kann von einem signifikanten Unterschied bezüglich der Inzidenz der beiden cGvHD-Formen ausgegangen werden.

Mithilfe von Rstudios wurde eine kumulative Inzidenzberechnung durchgeführt. Hier zeigte sich eine höhere Inzidenz einer limitierten cGvHD im Vergleich zu einer extensiven cGvHD.

Monate	limitiert		extendiert	
12	14%	CI (5,61 – 21,31)	4%	CI (0,477 – 7,92)
24	28%	CI (16,91 – 38,56)	7%	CI (0,935 – 1,29)
36 (3 Jahre)	33%	CI (21,9 – 45,93)		
60 (5 Jahre)	43%	CI (29,66 – 56,23)		

Tabelle 18 In der Tabelle werden die kumulativen Inzidenzen der limitierten und extensiven cGvHD zu den Zeitpunkten 12, 24, 36 und 60 Monate dargestellt mit zugehörigen Konfidenzintervallen

3.15.3 GvHD-Prophylaxe

Eine GvHD-Prophylaxe wurde in 99% der Fälle verabreicht. 1 Patient erhielt keine Prophylaxe. 69 Patienten erhielten ATG.

Für die Prophylaxe verwendet wurden Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin A (CSA), Tacrolimus (Kalwak et al.) aber auch m-TOR-Inhibitoren wie Sirolimus, Folsäure-Antagonisten wie MTX, der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase-Inhibitor (IMPDH) MMF, sowie Glukokortikoide wie Prednisolon und Hydrocortison. Eine genaue Auflistung über die Häufigkeiten der verwendeten Medikamente ist in Tabelle 19 dargestellt.

	Häufigkeit	%
CSA/MTX	67	70
TAC/MTX	10	11
CSA/MMF	4	4
TAC/MMF	6	6
Andere	8	8

Tabelle 19 Häufigkeiten der eingesetzten Immunsuppressiva. CSA = Cyclosporin A, MTX = Methotrexat, TAC = Tacrolimus, MMF = Mycophenolatmofetil

ATG	ja		nein	
	n	%	n	%
HLA-Übereinstimmung				
Identical sibling	11	16	9	35
Matched unrelated	42	61	12	46
Mismatched unrelated	16	23	5	19

Tabelle 20 Dargestellt die absolute und relative Häufigkeit an Patienten-Spender-Paaren welche ATG erhalten haben und welche kein ATG erhalten haben

Wie in Tabelle 20 gezeigt erhielten 11 Spender-Empfänger-Paare, welche verwandt waren ATG und jeweils 9 kein ATG.

Unter den MUD erhielten 42 Patienten ATG und 12 Patienten kein ATG.

Innerhalb der Gruppe der MMUD Paaren erhielten 16 ATG und 5 kein ATG.

3.16 Mortalität

Insgesamt verstarben 30% (n=36), 70% (n=60) lebten zum Ende der Datenerfassung noch. Bei diesen 36 Personen wurde die Todesursachen wie folgt nachverfolgt. Tod durch Rezidiv erlitten 53% (n=19) und 47% (n=17) starben aus therapieabhängigen Gründen.

In Tabelle 21 werden die Häufigkeiten der einzelnen Todesursachen dargestellt. Tod an Rezidiv machte die häufigste Todesursache aus.

Todesursache	n	%
Rezidiv	19	53
Transplantatversagen	6	17
GvHD	3	8
Infektion	2	5
andere	6	17

Tabelle 21 Relative und absolute Häufigkeiten der einzelnen Todesursachen

3.16.1 Rezidiv

77 Patienten entwickeln kein Rezidiv, 19 erlebten ein Rezidiv ihrer Erkrankung, wovon 18 versterben.

Patienten mit vollständigen Chimärismus entwickelten zu 90% (n=60) kein Rezidiv, bei 10% (n=7) trat die Grunderkrankung wieder auf.

50% (n=8) der Patienten mit gemischten Chimärismus entwickelten dagegen ein Rezidiv. Im Chi-Quadrat-Test konnte ein $p=0,001$ ermittelt werden.

Kein Rezidiv wurde bei 47% (n=36) jünger und bei 53% (n=41) älter oder gleich dem Altersmedian beobachtet. Der Chi-Quadrat-Test ergab $p=0,962$

Patienten, bei welchen länger als die mediane Zeit zur SZT verging erlitten zu 77% (n=36) kein Rezidiv und zu 23% (n=11) ein Wiederauftreten der Grunderkrankung. Eine kürzere mediane Zeit bis zur SZT ging mit 85% (n=40) mit keinem und 15% (n=7) mit einem Rezidiv einher. Chi-Quadrat ergab $p=0,294$.

54% (n=41) ohne komplette Remission zum Zeitpunkt der SZT und 46% (n=35) mit CR erlitten kein Rezidiv. 20% (n=10) ohne CR und 21% (n=9) mit CR

Ergebnisse

dagegen erlitten ein Rezidiv. Im Chi-Quadrat-Test konnte ein $p=0,918$ ermittelt werden.

Patienten, welche 14g Treosulfan erhielten erlitten zu 82% ($n=28$) kein Rezidiv und zu 18% ($n=6$) ein Rezidiv. Die Kohorte mit 12g oder weniger erlitten 79% ($n=49$) kein Rezidiv und bei 21% ($n=13$) trat die Erkrankung wieder auf. Chi-Quadrat $p=0,696$.

3.16.2 Überlebenskurve nach Kaplan-Meier des Rezidivauftritts

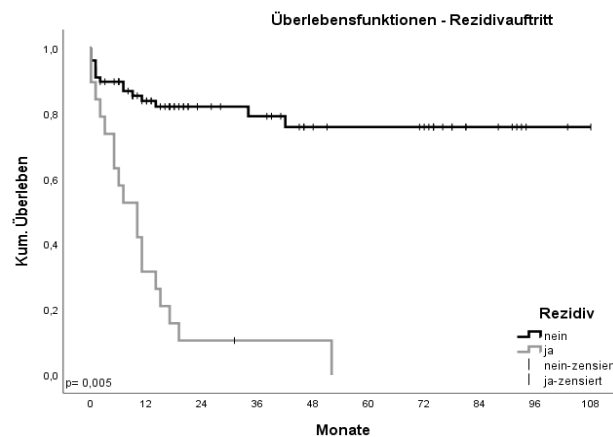


Abbildung 30 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten, welche ein Rezidiv entwickelten und welche kein Rezidiv entwickelten. Auf der y-Achse ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und auf der x-Achse die Zeit in Monate aufgetragen

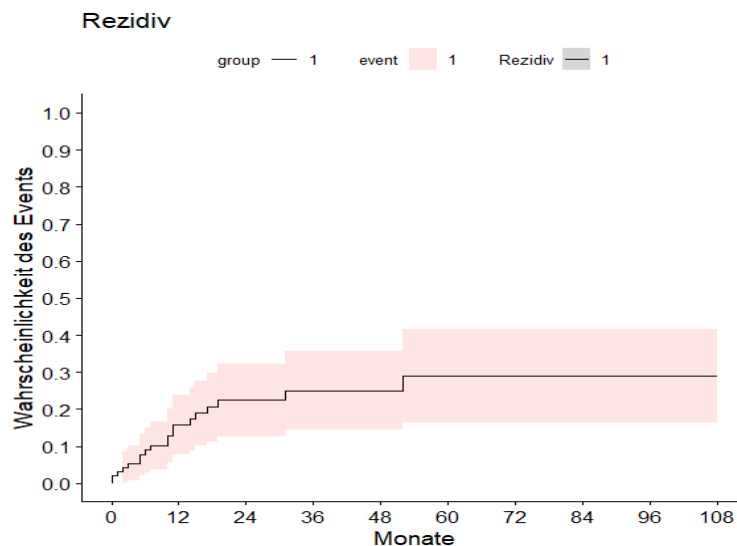


Abbildung 31 Kumulative Inzidenz des Rezidivauftritts. In rot dargestellt ist das Konfidenzintervall. Auf der y-Achse ist die Inzidenzwahrscheinlichkeit aufgetragen und auf der x-Achse die Zeit in Monate

Anhand des Log-Rank-Tests kann ein signifikanter Unterschied $p=0,005$ zwischen dem Überleben bei Auftreten eines Rezidivs und keinem Auftreten

Ergebnisse

eines Rezidivs festgestellt werden.

Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier-Schätzer bei Rezidivaufreten betrug 12,6 Monate (CI 5,886 – 19,377).

Die zugehörige Überlebenstabelle der Kaplan-Meier-Kurve findet sich im Anhang auf S.231.

3.17 Non-Relapse Mortality (NRM)

Zur NRM wurden alle Tode gerechnet, welche nicht rezidiv-bedingt waren.

Hierunter fielen in dieser Kohorte beispielweise Organversagen, Infektionen, akute oder chronische GvHD. An einer NRM verstarben 17 Patienten.

Nicht-Rezidiv-abhängig verstarben 10 Patienten, welche älter oder gleich alt wie der Median waren und 7 jünger als das mediane Alter.

53% (n=9) mit NRM waren männlich und 47% (n=8) waren weiblich.

59% (n=10) mit NRM waren passend nichtverwandt, 35% (n=6) stellten sich als nichtpassend nicht verwandt dar und nur 1 Person (6%) mit NRM war identisch verwandt.

Von der NRM betroffenen Patienten zeigten 65% (n=11) keine aGvHD sowie auch 65% keine cGvHD. Der Tod durch aGvHD und cGvHD trat jeweils bei 35% (n=6) in beiden Gruppen auf.

53% (n=9) der Verstorbenen erhielten 14 g Treosulfan zur Konditionierung und 47% (n=8) 12 g oder weniger erhielten.

3.17.1 Kumulative Inzidenz NRM

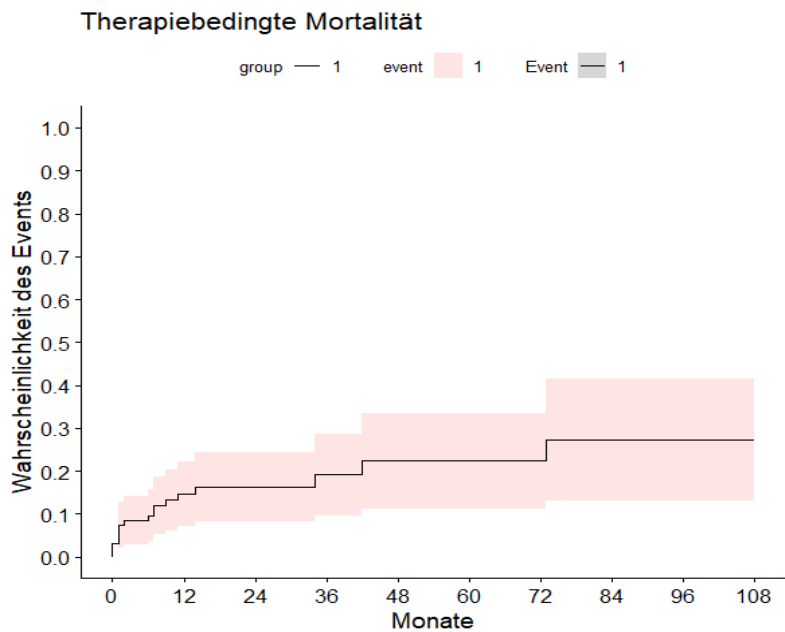


Abbildung 32 Inzidenz der NRM grafisch dargestellt. Die y-Achse zeigt die Inzidenzwahrscheinlichkeit und auf der x-Achse ist die Zeit in Monate aufgetragen

17 Patienten mit NRM wurden beobachtet, hiervon erlitten 15 ein Ereignis. Das 1-Jahresüberleben nach Kaplan-Meier-Schätzer lag bei 33%, 25% überlebten 14 Monate mit einem Standardfehler von 3,825.

3.17.1.1 Kumulative Inzidenz für die NRM vor und nach 2015

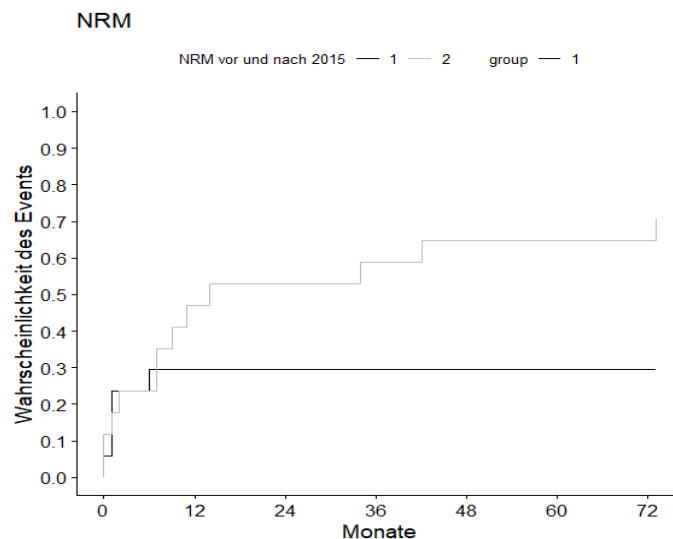


Abbildung 33 Dargestellt werden die kumulativen Inzidenzen der NRM-Rate vor und nach 2015. Die y-Achse zeigt die Inzidenzwahrscheinlichkeit und auf der x-Achse ist die Zeit in Monate aufgetragen

Ergebnisse

Vor 2015 erhielten 34 Patienten 14 g Treosulfan, wovon 9 eine NRM entwickelten. Nach 2015 erhielten die meisten Patienten (n=49) 12g oder weniger Treosulfan. Hiervon erlitten 8 eine NRM. Wie auf S.85 beschrieben, entwickelten insgesamt nur 13% der Patienten mit niedrigerer Dosis eine NRM und 87% keine. In der Gruppe der Patienten, die eine höhere Dosis bekamen, entwickelten 74% keine und 26% eine NRM.

Vor 2015 wurde eine kumulative 12-Monats-Inzidenz der NRM-Rate von 41% (CI 16,8 – 65,4).

Nach 2015 wurde eine kumulative Inzidenz für die NRM-Rate von 29% (CI 7,1 – 51,71).

3.18 Kumulative Inzidenzen in Rstudios

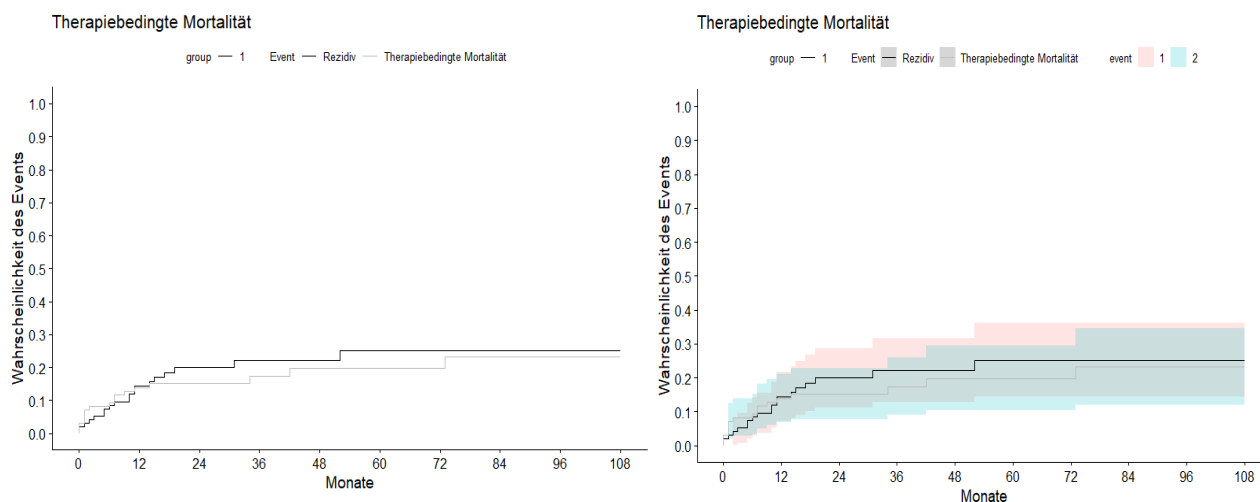


Abbildung 34 Grafische Darstellung der kumulativen Inzidenzen der gesamten Kohorte bezüglich der NRM und des Rezidiv-Auftretens. In der rechten Grafik sieht man die zugehörigen Konfidenzintervalls. Für das Rezidiv gilt das rote CI und für die NRM das grüne CI. Die y-Achse zeigt die Inzidenzwahrscheinlichkeit und auf der x-Achse ist die Zeit in Monate aufgetragen

Monate	Rezidiv		NRM	
12	14%	CI (7,06 – 21,66)	14%	CI (6,87 – 21,07)
24	20%	CI (11,29 – 28,66)	15%	CI (7,084 – 22,76)

Tabelle 22 Die Tabelle zeigt die kumulativen Inzidenzen der NRM-Rate und eines Rezidivauftritts der Kohorte

Sowohl Abbildung 34 als auch Tabelle 22 führen den Vergleich der Inzidenzen zwischen NRM und Rezidiv auf.

3.19 Competing Risk Analyse mit Rstudios

3.19.1 Allgemeine Prädiktoren für das Eintreffen des Todes

	p=	HR exp(b) (95% CI)
Geschlecht	0,75	1,287 (0,275 -6,00)
Alter bei SZT	0,56	1,021 (0,95 -1,09)
Monate bis SZT	0,12	1,023 (0,99 -1,05)
Karnofsky Index	0,16	0,699 (0,92 -1,01)
Chimärismus	0,0059	8,538 (1,852 -39, 34)
Treosulfandosis	0,30	0,373 (0,058 -2,38)
aGvHD	0,78	1,368 (0,156 - 11,93)
cGvHD	0,24	3,95 (0,403 -38,62)
Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT	0,13	2,947 (0,729 -11, 91)
DRI	0,22	0,308 (0,0461 -2,06)
HCT-CI	0,57	1,516 (0,365 -6,29)

Tabelle 23 Competing-Risk-Analyse zur Identifikation der Vorhersagevariablen bezüglich des Eintreffens des Todes allgemein

In einer Competing Risk Analyse in Rstudios konnte der Chimärismus als signifikanter Prädiktor mit einer $\exp(b) = 8,538$ (p -Wert =0,0059; CI= 1,852 -39, 34) gefunden werden.

Ein konstanter Mittelwert in Schönfeld residuen konnte für die Monate bis zur Stammzelltransplantation und die verabreichte Treosulfandosis indentifiziert werden.

3.19.2 Prädiktor für ein wahrscheinlicheres Überleben bei Rezidiv

	p=	HR exp(b) (95% CI)
Geschlecht	0,97	0,9525 (0,092 - 9,78)
Alter bei SZT	0,19	1,15 (0,933 - 1,142)
Monate bis SZT	0,68	0,992 (0,96 - 1,03)
Karnofsky Index	0,28	1,061 (0,952 - 1,18)
Chimärismus	0,018	136,64 (2,33 - 8012,02)
Treosulfandosis	0,62	2,105 (0,115 - 38, 37)

Ergebnisse

aGvHD	0,26	7,74 (0,224 - 266,63)
cGvHD	0,90	0,84 (0,062 - 11,2)
Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT	0,64	0,482 (0,022 - 10,43)
Histokompatibilität	0,0029	28,789 (3,163 - 262,01)
DRI	0,100	0,0274 (0,0003 - 2,04)
HCT-CI	0,33	13,65 (0,073 - 2530,9)

Tabelle 24 Competing-Risk-Analyse nach Prädiktoren welche Auskunft geben, ob ein Rezidiv stattfindet

Als tragender Prädiktor wurde die Entwicklung eines Chimärismus mit einer Hazard Ratio $\exp(b) = 136,64$ ($p = 0,018$; CI = 2,33 - 8012,02) festgestellt.

Die Histokompatibilität als Prädiktor für ein Rezidiv wurde ebenso identifiziert mit einem $\exp(b) = 28,789$ ($p = 0,0029$; CI = 3,163 - 262,01).

Innerhalb der Schönfeld Residuales konnte bei der Variablen Alter bei SZT ein konstanter Mittelwert festgestellt werden.

3.19.3 Prädiktor für ein wahrscheinlicheres Überleben bei NRM

	p=	HR exp(b) (95% CI)
Geschlecht	0,55	2,58 (CI 0,11 - 75,86)
Alter bei SZT	0,76	0,98 (CI 0,88 - 1,09)
Monate bis SZT	0,47	1,00 (CI 0,99 - 1,01)
Karnofsky Index	0,092	1,17 (CI 0,97 - 1,41)
Chimärismus	0,64	1,73 (CI 0,17 - 17,43)
Treosulfandosis	0,029	0,09 (CI 0,012 - 0,78)
aGvHD	0,059	0,27 (0,071 - 1,053)
cGvHD	0,42	4,49 (0,11 - 168,68)
Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT	0,12	4,98 (CI 0,66 - 37,27)
HCT-CI	0,6	1,51 (0,31 - 7,31)

Tabelle 25 Competing-Risk-Analyse, ob ein therapie-abhängiger Tod eintritt

Als signifikanter Prädiktor kann die Treosulfandosis mit $\exp(b) = 0,09$ ($p = 0,029$; CI = 0,012 - 0,78) Eine durchgängig konstante Variable innerhalb Schönfeld Residuen für die Treosulfandosis festgehalten werden.

3.19.4 Prädiktor für das Erreichen eines CC bis Tag 100

	p=	HR exp(b) (95% CI)
Geschlecht	0,23	0,629 (0,293 -1,35)
Alter bei SZT	0,76	1,007 (0,96 -1,06)
Monate bis SZT	0,02	1,02 (1,003 -1,04)
Karnofsky Index	0,33	0,978 (0,936 -1,02)
Chimärismus	0,28	1,552 (0,697 - 3,46)
Mg Treosulfan	< 0,005	14,679 (5,027 – 42,87)
aGvHD	0,62	0,82 (0,374 -1,8)
cGvHD	0,88	0,946 (0,457 - 1,96)
Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT	0,0051	3,493 (1,456 -8,38)
DRI	0,51	1,371 (0,535 – 3,52)
HCT-CI	0,0011	2,849 (1,518 -5,35)

Tabelle 26 Competing-Risk-Analyse für das wahrscheinliche Eintreffen eines CC an Tag +100

Als signifikante Variable für das Erreichen eines CC bis Tag +100, wurde die Zeit bis zur SZT mit $\exp(b) = 1,02$ ($p=0,02$; CI = 1,003 -1,04) identifiziert.

Ebenfalls relevant für das Erreichen ist die verabreichte Dosis Treosulfan mit $\exp(b) = 14,679$ ($p < 0,005$, CI 0,697 - 3,46).

Als weiterer Prädiktor für das Erreichen eines CC bis Tag +100 wurde der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT ermittelt, mit $\exp(b) = 3,493$ ($p=0,0051$, CI 1,456 -8,38).

Ebenfalls signifikant ist der HCT-CI mit $\exp(b) = 2,849$ ($p=0,0011$, CI=1,518 - 5,35).

Konstante Variablen innerhalb der Schönfeld Residuen wurden bei dem Remissionsstatus Zeitpunkt der SZT, HCT-CI, DRI, Geschlecht, Chimärismus, Histokompatibilität, Auftreten einer aGvHD, cGvHD und die Zeit bis zur SZT festgestellt.

4 Diskussion

Maligne hämatologische Erkrankungen treten besonders jenseits der 6. Lebensdekade auf. Aufgrund des demografischen Wandels, mit zunehmender Überalterung der Bevölkerung ist anzunehmen, dass die Inzidenz maligner hämatologische Erkrankungen zunimmt (Michaelis et al., 2014). Zunehmend ältere Patienten stellen aber auch eine therapeutische Herausforderung dar, da verschiedene altersspezifische Risikofaktoren berücksichtigt werden müssen. Aufgrund der Nebenwirkungen einer myeloablativen Behandlung ist diese für ältere Personen nicht zugänglich. Deswegen wurden in den vergangenen Jahren die RIC sowie nicht-myeloablative Verfahren zur Behandlung älterer Patienten mit hämatologischen Erkrankungen entwickelt. Eines der Medikamente welches zur Konditionierung innerhalb dieser RIC verwendet wird ist Treosulfan, welches standardmäßig zur Behandlung des Ovarial-Karzinoms genutzt wird (Scheulen et al., 2000). In der Studie von Beelen et al wurde ein Vergleich zwischen dem gängigen Konditionierungsmedikament Busulfan und Treosulfan durchgeführt. Dargelegt wurde das Treosulfan dem Busulfan nicht unterlegen ist (Beelen et al., 2020). Diese führte zur Zulassung für Treosulfan zum Einsatz in der dosisreduzierten Konditionierung vor allogener SZT. Diverse Studien bezüglich Treosulfan bei der RIC, zeigen die Sicherheit dieser Konditionierungsart (Ussowicz, 2020).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Outcome von Patienten, welche eine dosisreduzierte Konditionierung mit Treosulfan erhalten haben, bewertet. Betrachtet wurden dabei Patienten welche im Universitätsklinikum vom 12.03.2003 bis 03.01.2020 ihre Stammzelltransplantation erhielten.

4.1 Allgemeine Aspekte

Ein erster Aspekt, welcher betrachtet wird, ist die Kohortengröße. Diese beträgt innerhalb dieser Studie 96 Patienten, welche in der Universitätsklinik Tübingen von 12.03.2003 zum 03.01.2020 allogene Stammzelltransplantiert wurden. Eine Studie von Beelen et al schloss 220 Patienten ein, welche mit Treosulfan und Fludarabin konditioniert wurden (Beelen et al., 2020). Bei letzterer handelt es sich um eine groß angelegte prospektive Studie, an welcher verschiedene

Länder und Kliniken beteiligt waren. In einer ebenfalls größer angelegten Studie von Remberger et al wurde die Toxizität von Treosulfan bei 118 Patienten untersucht (Remberger et al., 2017). Die Arbeitsgruppe der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Marktransplantation bei akuter Leukämie, führte eine retrospektive Registeranalyse von 2000 - 2012 mit 520 erwachsenen Patienten durch (Nagler et al., 2017). In einer ebenfalls großen Studie wurden 203 Patienten aus 2 Einrichtungen eingeschlossen (Shimoni et al., 2017). In anderen Studien wurden 22, 31, 58, 14, 56, 50 Patienten (Hilgendorf et al., 2018, Sakellari et al., 2017, Holtick et al., 2017, Burroughs et al., 2017, Casper et al., 2010, Yerushalmi et al., 2015) und 45 prospektive MDS-Patienten aus 11 Studienzentren (Ruutu et al., 2011) analysiert. Im Vergleich zu diesen kann festgehalten werden, dass die Kohortengröße dieser Analyse den größer angelegten Studien entspricht.

Das mediane Follow-up in dieser Analyse betrug 17 Monate, die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 28,3 Monate. In anderen Studien betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 15,4; 61; 75,4, 39 und 13 Monate (Beelen et al., 2020, Nagler et al., 2017, Schlenk et al., 2010, Yerushalmi et al., 2015, Michallet et al., 2012). Folglich ist die Nachbeobachtungszeit entsprechend bisherigen Studien.

4.2 Patientencharakteristika

Das mediane Alter des Patientenkollektivs betrug 59 Jahre (Spw 24 – 74). Die meisten Studien wiesen einen ähnlichen Altersmedian mit 60, 59 (Spw 35 – 68), 57,57, 52 (Spw 16-69) Jahren auf (Beelen et al., 2020, Hilgendorf et al., 2018, Nagler et al., 2017, Yerushalmi et al., 2015, Michallet et al., 2012).

Die Verteilung zwischen männlichen (58%) und weiblichen (42%) Patienten zeigte sich ausgewogen. Eine ähnliche Geschlechteraufteilung zeigten Beelen et al mit 130 männlichen (59%) und 90 weiblichen (41%) Patienten (Beelen et al., 2020).

Einen Karnofsky-Index von 60 – 80 erreichten 32% und von 90 – 100 erreichten 68%. Die gleiche Teilung der Patienten wies die Studie von Saraceni et al auf, bei welcher 13% einen Index > 80 und 87% einen Index \geq 80 aufwiesen

Diskussion

(Saraceni et al., 2019). Weitere Studien schlossen nur Patienten mit einem Karnofsky-Index von 80 bzw. 60 ein (Holowiecki et al., 2008, Beelen et al., 2020). Damit wiesen die Patienten dieser Studie einen schlechteren Karnofsky-Index auf als in erwähnten Studien.

Die mediane Wartezeit bis zur SZT betrug 6,5 Monate (Spw 1 – 269 Monate). Am häufigsten warteten die Patienten 3 Monate. Eine ähnlich lange Zeit verging bei Beelen et al mit 5,3 bei AML und 7,6 Monate bei MDS-Patienten (Beelen et al., 2020).

Mit 48% und 31% stellte die AML die häufigste und das MDS die zweithäufigste Diagnose dar. Ebenfalls wurden Patienten mit ALL, CLL, NHL, HL, Plasmozytom, MPN und CML beobachtet. AML und MDS waren auch in anderen Studien die häufigsten Diagnosen (Beelen et al., 2020, Hilgendorf et al., 2018, Sakellari et al., 2017).

Bei den meisten Patienten (57%) wurde ein intermediärer DRI retrospektiv bestimmt. 33% zeigten einen niedrigen und 10% einen hohen DRI. Der hohe Anteil der Patienten, welche einem intermediären Risiko zugeordnet worden sind, beruht darauf dass Patienten mit niedrigen MDS nach IPSS keine Indikation für eine allogene Stammzeltransplantation darstellen (Müller and Müller-Tidow, 2015).

Eine Risikostratifizierung bezüglich der Komorbiditäten fand über den HCT-CI statt. Die meisten Patienten (44%) wurden in die Gruppe des HCT-CI = 1 - 2, gefolgt von 31% mit einem HCT-CI = 0 und 24% mit einem HCT-CI \geq 3 Gruppe eingeordnet.

4.2.1 Chimärismus

Im Median wurde ein vollständiger Chimärismus nach 31 Tagen (Spw 10 – 860d) erreicht. Alle Patienten, welche keinen vollständigen Chimärismus entwickeln konnten, verstarben. Andere Studien berichten von einer ähnlichen Zeitspanne bis zur Entwicklung eines vollständigen Chimärismus, mit 28 und 30 Tagen (Beelen et al., 2020, Sakellari et al., 2017, Casper et al., 2004a). Zudem konnte festgestellt werden, dass 17 Patienten welche an Tag +100 einen

Diskussion

gemischten Chimärismus zeigten, im Verlauf einen vollständigen entwickelten. Dies konnte in anderen Studien ebenfalls beobachtet werden. So dokumentierten Blau et al., dass 62% mit Initialen MC später einen CC entwickelten sowie Baronciani et al. (Blau et al., 2007, Baronciani et al., 2016). Ein Zusammenhang zwischen dem Entwickeln eines vollständigen Chimärismus und Alter, Geschlecht, vollständiger Remission zum Zeitpunkt der SZT, verabreichter Stammzelldosis und Karnofsky-Index konnte nicht gefunden werden. HLA-ident verwandte Paare zeigten zu 90% einen CC und bei MUD zu 68,8%.

Einen CC bis Tag 100 erreichten 47% der Patienten. Mit 73% einen höheren Anteil eines vollständigen Chimärismus nach einen Monat, berichten Remberger et al und mit 90% Holtick et al (Remberger et al., 2017, Holtick et al., 2017).

Als signifikante Vorhersagevariable für das Erreichen eines vollständigen Chimärismus bis Tag hundert wurde die vergangene Zeit zwischen Diagnosestellung und SZT ($p=0,02$), die verabreichte Treosulfandosis ($p<0,005$), der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT ($p=0,0051$) sowie der HCT-CI ($p=0,0011$) festgestellt. Damit wird ein CC +100 wahrscheinlicher erreicht, wenn die Zeit zwischen Diagnosestellung und SZT kürzer ist, die verabreichte Dosis niedriger, der Patient sich zum Zeitpunkt der SZT in kompletter Remission befindet sowie ein niedriger HCT-CI. Außerdem kann festgehalten werden, dass Patienten mit unvollständigen Chimärismus wahrscheinlicher im Verlauf versterben.

Der Prädiktor Zeit zwischen Diagnose und SZT ist erstaunlich, da andererseits davon ausgegangen wird, dass eine längerer Therapiedauer vor SZT das Erreichen eines CC beschleunigt. In dieser Studie wurde jedoch festgestellt, dass ein CC +100 signifikant schneller erreicht wurde, wenn die Zeit zwischen Diagnosestellung und SZT kürzer war. Folglich wurde nach Faktoren gesucht, welche dies erklären. Aufgefallen ist, dass Patienten mit AML kürzer vortheraipiert wurden. Diese Patienten machten 48% der gesamten Kohorte aus. Mehr Zeit bis zur SZT verging bei Patienten mit MDS (31%), CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom (14%) sowie MPN/CML (7%). Dies ist nicht

verwunderlich, da die Vortherapiedauer bei Lymphomen und chronischen Erkrankungen grundsätzlich länger ist. Damit könnte man vermuten, dass dieses Ergebnis auf die hohe Anzahl an AML-Patienten zurückzuführen ist. Eine ähnliche Beobachtung bezüglich der Zeit bis zur SZT bei AML und MDS-Patienten stellten auch Beelen et al fest (Beelen et al., 2020).

Zusätzlich wurde beobachtet, dass Patienten mit höherem medianen Alter ebenfalls signifikant schneller stammzelltransplantiert ($p= 0,013$) wurden. Patienten, welche eine niedrigere Treosulfandosis erhielten, warteten tendenziell ebenfalls kürzer, jedoch konnte hier keine Signifikanz festgehalten werden.

Es kann zusammengefasst werden, dass in dieser Kohorte ältere, an AML erkrankte Patienten, welche eine geringere Treosulfandosis erhalten haben, schneller eine SZT erhalten und tendenziell eher ein CC+100 entwickelten. Jedoch erreichten prozentuell weniger dieser Patienten einen CC an Tag 100 als in anderen Studien (Shimoni et al., 2018).

In einer Inzidenzanalyse konnte zudem festgehalten werden, dass bei Erreichen eines CC+100 eine geringere Inzidenz einer NRM festzustellen ist, wohingegen kein Unterschied bei der Inzidenz der Rezidive besteht.

4.3 Komplikationen

Romanski et al beschreiben, dass die Niere besonders an der Elimination des Treosulfans beteiligt ist. Es findet eine glomeruläre Filtration und eine tubuläre Resorption statt. Für die nicht enzymatische Umwandlung ist der pH-Wert, die Körpertemperatur und die verabreichte Treosulfandosis von Bedeutung. Romanski et al empfehlen deswegen die Bestimmung der Clearance (Romański et al., 2018). Innerhalb dieser Kohorte entwickelten 16% der Patienten eine Nierenschädigung. Eine nierentoxische Wirkung beobachteten auch Sakellari et al bei 4 Patienten.

Zudem beschrieben sie bei 27 von 31 Patienten das Auftreten einer Mukositis Grad 1 und 2 (Sakellari et al., 2017). Bei 19% unserer Patienten wurde eine Mukositis dokumentiert, an Übelkeit und Erbrechen litten 9%. Als häufigste in Arztbriefen dokumentierte Nebenwirkung zeigte sich Fieber. Ähnliche

Komplikationen wie Nierentoxizität und Mukositis wurden in der Literatur berichtet (Casper et al., 2005). Zudem fanden bisherige Studien keine erhöhte Toxizität bei Dosissteigerung (Casper et al., 2010, Nagler et al., 2017).

Eine weitere Komplikation der SZT stellt das Infektionsrisiko dar, welches bei prolongierter Neutropenie zunimmt (Shimoni et al., 2007, Kröger et al., 2006). Eine vermehrte Inzidenz des CMV nach SZT konnte nicht festgestellt werden. Eine ASP-Infektion wiesen 5 Patienten nach SZT auf. Eine neue *Candida albicans* Infektion wurde bei 6 Patienten beobachtet.

Damit wurde retrospektiv eine Infektion nach SZT bei 11 Patienten festgestellt. Eine vergleichbare Zahl stellten Sakellari et al mit 12 Infektionen fest (Sakellari et al., 2017). Im Gegensatz dazu stellten Casper et al bei 12 Patienten eine CMV-Reaktivierung fest (Casper et al., 2005). Die Zahlen der Infektionen passen damit zu bisherigen Studien. Allerdings handelt es sich hierbei um eine retrospektive Arbeit, welche nur anhand der Dokumentationen im System nachvollziehen konnte, welche Komplikationen auftauchten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten weitere Infektionen, welche nicht dokumentiert wurden, erlitten. Eine Betrachtung der Infektionen ist jedoch relevant, da diese zur NRM beitragen (Martino et al., 2011).

4.4 Transplantierte Stammzell dosis und Knochenmarksregression

Der mediane Wert der transplantierten Stammzell dosis lag bei $6,7 \times 10^6$ Stammzellen/ kg KG (Spw $0,4 \times 10^6$ - $17,569 \times 10^6$ Stammzellen/ kg KG)
Der Neutrophilen-Take wurde im Median an Tag 19 (Spw. 2 – 79 d) und der Thrombozyten-Take an Tag 15 (Spw. 5 – 172d) erreicht. In bisheriger Literatur wird eine Neutrophilenregeneration nach 10 Tagen (Spw 8 – 11), nach 16 Tagen, nach 15 Tagen (Spw 9 – 46d), nach 18d (Spw 10 – 31) und nach 21d (Spw 15-26) sowie eine Thrombozytenregeneration nach 12 Tagen (Spw. 9 – 20d), nach 180 Tagen, nach 15d (9 - 55) und nach 28d (Spw 10 – 76) beschrieben (Sakellari et al., 2017, Nagler et al., 2017, Holtick et al., 2017) (Remberger et al., 2017, Burroughs et al., 2017). Damit liegen die Ergebnisse der Regeneration der Hämatopoese in ähnlichen Bereichen wie bereits beschrieben.

Zudem lässt sich festhalten, dass 4 Patienten, welche weder eine Thrombozytenregeneration noch Neutrophilenregeneration erreichten innerhalb eines Monats nach SZT verstorben sind und einer innerhalb 3 Monate verstarb. Jeweils ein Patient, welcher keine Thrombozyten- oder Granulozytenregeneration erreichte, verstarb innerhalb von einem Monat nach SZT. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Tragweite der Regeneration der Hämatopoese.

4.5 Zusammenhänge zur Treosulfandosis

Innerhalb der zurück verfolgten Zeitspanne bekamen die Patienten verschiedene Dosen von 10, 12 und 14 g/m² Treosulfan verabreicht. Es wurde nachverfolgt das zwischen 2003 und 2015 vor allem 14g/m² und ab Mitte 2015 vor allem 10 g/m² verabreicht worden sind. Die Änderung der verabreichten Dosis, beruht auf die von Beelen et al durchgeführte MEDAC-Studie, in welcher ein Teil der Patienten involviert war. Innerhalb dieser wurde am 25.01.2013 eine Protokolländerung mit Dosisreduktion von 14 g/m² auf 10 g/m² durchgeführt. In dem vorliegenden Artikel von Beelen et al wird von dem Patienten nach der Dosisreduktion berichtet (Beelen et al., 2020). Innerhalb der MEDAC-Studie wurde festgestellt, dass 14g/m² Treosulfan mit längerer Aplasiedauer und höherer NRM-Inzidenz einherging, was zur Dosisreduktion auf 10 g/m² führte. Nach 2015 und mit der Änderung innerhalb der MEDAC-Studie erhielten die meisten Patienten eine ATG-Prophylaxe

Ein Zusammenhang zwischen der Treosulfandosis und dem Ausbilden eines vollständigen Chimärismus konnte weder in dieser Studie noch bei Casper et al gefunden werden (Casper et al., 2010), was dafürspricht, dass ein vollständiger Chimärismus bei verschiedenen Dosen erreicht wird.

Ebenfalls konnte in dieser Analyse kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer aGvHD und der verabreichten Dosis gefunden werden. Unterschiede in verabreichten Treosulfandosen und dem Auftreten einer aGvHD konnten Nagler et al ebenfalls nicht feststellen (Nagler et al., 2017). Bezüglich der cGvHD fanden Casper et al, dass bei 12 g/m² 20% und bei 10 g/m² 41% eine cGvHD bekamen, wobei bei einer Dosis von 14 g/m² keine

Diskussion

cGvHD festgestellt wurde, wohingegen Nagler et al bei niedrigeren Dosen Treosulfan eine niedrigere Inzidenz einer cGvHD feststellten (Casper et al., 2010, Nagler et al., 2017). Dies zeigte sich auch in dieser Arbeit durch geringere Prozenz einer cGvHD bei einer niedrigeren Dosis. In der Literatur wird größtenteils von einem niedrigeren Auftreten einer cGvHD bei niedrigeren Treosulfandosen berichtet (Nagler et al., 2017).

Des Weiteren konnte eine niedrigere NRM-Inzidenz bei geringerer Treosulfandosis beobachtet werden, welche sich allerdings als nicht statistisch signifikant darstellt. Patienten mit einer geringeren Dosis entwickelten zu 87% keine und zu 13% eine NRM. Wohingegen bei 26% der Patienten mit höherer Dosis eine NRM beobachtet werden konnte. Eine Dosisreduktion wirkt sich demnach positiv auf die NRM-Rate aus. Zustimmend zeigen sich die Ergebnisse von Beelen et al und Casper et al, welche von einer höheren Inzidenz der NRM-Rate bei höheren Dosen berichten (Casper et al., 2010, Beelen et al., 2020). Shimoni et al konnten hingegen keine veränderte NRM in Bezug auf die Dosis finden (Shimoni et al., 2017).

Rezidive ereigneten sich bei 10 g/m² und 14 g/m² ähnlich häufig, wobei bei 12 g/m² etwas häufiger ein Rezidiv beobachtet werden konnte. 2 weitere Studien konnten, keine erhöhte Inzidenz eines Rezidivs bei Dosissteigerung feststellen (Nagler et al., 2017, Shimoni et al., 2017). Casper et al stellten fest, dass eine geringere Rezidivrate in der Gruppe der höheren Treosulfan Dosis herrschte (Casper et al., 2010).

In Bezug zu den Ergebnissen dieser Studie und der vorhandenen Literatur lässt sich folglich die Hypothese aufstellen, dass niedrigere Treosulfandosen einen Einfluss auf Rezidivereignisse haben, sich jedoch günstig auf die NRM-Rate auswirken. Innerhalb einer prospektiven Studie sollte das Outcome der Patienten überprüft werden, da innerhalb dieser Studie die Gruppengröße (n=17) der Patienten, welche an einer therapieabhängigen Todesursache verstarben, gering war und die Ergebnisse in der Literatur keine einheitliche Meinung vertreten.

4.6 Überlebensanalysen

4.6.1 Gesamtüberleben

Es wurde ein 1-Jahres-Gesamtüberleben von 88%, ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von 83% und ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 66% festgestellt. Ein ähnliches 1-Jahres-Gesamtüberleben dokumentierten Wedge et al mit 84% (Wedge et al., 2020). Andere Studien beschreiben ein deutlich geringeres 1- Jahres-Gesamtüberleben von 71%, 60%, 76%, 64%, 51% (Beelen et al., 2020, Hilgendorf et al., 2018, Sakellari et al., 2017, Casper et al., 2010, Shimoni et al., 2005). Ein 3-Jahres-Überleben von 67% und 95% findet man in der Literatur (Yerushalmi et al., 2015, Casper et al., 2005). Ein 1-Jahres-Gesamtüberleben von 62% bei Hochrisiko AML-Patienten beschreiben Chemnitz et al (Chemnitz et al., 2012). Das verbesserte Gesamtüberleben aktuellerer Studien kann durch die bessere Prävention einer GvHD, verbesserte Infektionsprophylaxe sowie verbesserte Pflege der Patienten bedingt sein. Anhand einer Kaplan-Meier-Analyse konnte kein signifikanter Unterschied $p=0,76$ im Überleben der Patienten älter oder jünger als der Median (59 Jahre) festgestellt werden.

Ebenfalls keinen Unterschied mit $p=0,988$ konnte zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

4.6.2 Progressionsfreies Überleben

Das 1-Jahres-PFS lag bei 88%, das 2-Jahres-PFS bei 78% und das 5-Jahres-PFS bei 62%. In bisheriger Literatur wird ein 1-Jahres-PFS von 49% und ein 2-Jahres-PFS von 34% beschrieben (Casper et al., 2010, Kröger et al., 2006). Holowiecki et al beschreiben ein Leukämie-freies-Überleben von 83% (Holowiecki et al., 2008). Beelen et al stellten innerhalb der Treosulfangruppe ein 24-Monate-Eventfreies Überleben von 64% fest (Beelen et al., 2020). In dieser Studie wurde das PFS als Zeit zwischen SZT bis Eintreffen einer Progression oder Tod definiert. Ein Vergleich zwischen Ereignis-freien Überleben und PFS ist nur bedingt möglich, wobei man davon ausgeht, dass das Ereignis-freie Überleben niedriger ausfällt als das PSF. Dennoch zeigt sich in dieser Analyse im Vergleich zur Literatur ein sehr gutes PFS.

4.6.3 Karnofsky-Index

Ein signifikanter Unterschied $p=0,022$ wurde im Überleben zwischen den Gruppen mit guten und weniger guten Karnofsky-Index gefunden. Patient mit einem hohen Karnofsky-Index wiesen ein 1-Jahres-Überleben von 88%, ein 2-Jahres-Überleben von 78% und ein durchschnittliches Überleben von 80% auf. Ein vergleichbares Überleben nach SZT mit einem Karnofsky-Index ≥ 90 zeigt sich in der Literatur mit 2-Jahres-Überlebensraten von 75% bei Konditionierung mit Busulfan und deutlich schlechter mit 48% bei Konditionierung mit Melphalan (Damlaj et al., 2016). Weitere Studien berichten ebenfalls von einem besseren Überleben bei höheren Karnofsky-Index (Vrhovac et al., 2016, McLornan et al., 2019). Patienten mit schlechteren Karnofsky-Index zeigten dagegen ein schlechteres Überleben von 44%. Zustimmend zeigen sich Ergebnisse bisheriger Literatur, welche ein schlechteres Überleben bei niedrigen Karnofsky-Index feststellten (Modi et al., 2020, Giralt et al., 2007, Sayer et al., 2003, McLornan et al., 2019, Bacher et al., 2012, Hari et al., 2008). Der Karnofsky-Index dient zur Einschätzung der Bewältigung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens und kann damit eine Aussage über den Allgemeinzustand des Patienten treffen. Ein schlechter Karnofsky-Index geht folglich mit schlechteren Bedingungen für eine RIC einher, was hier grundlegend sein könnte. Damit ist der Karnofsky-Index ein wichtiger Faktor, um eine Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit nach SZT zu treffen (Bacher et al., 2012, Hari et al., 2008).

4.6.4 Zeit zwischen Diagnose und SZT

Es wurde festgestellt, dass Patienten, bei welchen mehr Zeit zwischen Diagnosestellung und Stammzelltherapie verging, mit einem schlechteren Überleben einhergingen. Die Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit kürzerer Zeit zwischen Diagnosestellung und SZT war durchgängig besser als die der Kohorte bei welcher mehr Zeit verging. In einer Studie von Giralt et al wird dagegen von einem erhöhten Sterberisiko bei kürzerer Zeit zwischen Diagnose und SZT berichtet (Giralt et al., 2007). Wiederrum andere Literatur konnte keinen Unterschied des Überlebens feststellen (Hari et al., 2008). Zustimmend

zu den Ergebnissen dieser Studie, zeigt sich dagegen die Studie von Holowiecki et al., welche ebenfalls eine schlechtere Überlebensrate bei längerem Intervall beobachteten (Holowiecki et al., 2008). Bereits Gratwohl et al. stellten fest, dass die Zeit bis zu SZT einen signifikanten Risikofaktor für das Überleben darstellt (Gratwohl et al., 1998), weshalb diese in den EBMT Risk score für CML aufgenommen wurde (Versluis et al., 2015). Eine kurze Zeit zwischen Diagnose und SZT (≤ 12 Monate) geht mit einem niedrigeren Risiko vor SZT einher (Versluis et al., 2015, Gratwohl et al., 1998). Man kann annehmen, dass die längere Therapiedauer mit einem komplizierteren und therapierefraktären Verlauf einherging. Zudem wurde bei Patienten mit längerer Therapiedauer eine höhere Anzahl an Rezidive festgestellt.

4.6.5 Überlebensanalyse und PFS der Diagnosen

Die einzelnen Diagnosen gingen mit einem deutlichen unterschiedlichen Überleben einher. Betrachtet man die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten AML-Patienten mit 84% das beste Überleben. In der Literatur werden Überlebensraten von 61%, 45% und 71% nach 2 Jahren, einer 5-Jahres-Überlebensrate von 38%, 1-Jahres- und 3 Jahres-Überleben von 62%, 46% bzw. 34% berichtet (Casper et al., 2012, Nagler et al., 2017, Steckel et al., 2018, Savani et al., 2016, Chemnitz et al., 2012, Gyurkocza et al., 2014). Damit zeigt sich in dieser Kohorte innerhalb der AML-Patienten ein deutlich besseres Gesamtüberleben als in bisheriger Literatur.

Patienten mit MDS zeigten in dieser Studie ein 1-Jahres-Überleben von 80%. In vorhandenen Studien wurde bisher ein 1-Jahresüberleben von 74%, 71% und 70%, von einem 3-Jahres-Überleben einer Treosulfan-basierten Konditionierung von 57% und 63%, sowie einem 2-Jahres-Überleben von 67% und 77% berichtet (Hilgendorf et al., 2011, Ruutu et al., 2011, Wedge et al., 2020, Gyurkocza et al., 2014). Damit zeigten Patienten der MDS-Kohorte ebenfalls ein besseres Überleben als in bisheriger Literatur. Bei Betrachtung des mittleren Überlebens zeigten MDS-Patienten mit 86% ein deutlich besseres durchschnittliches Überleben als AML-Patienten mit 65%. In einer von Zhu et al. durchgeführten Metaanalyse zeigte sich ein verbessertes Überleben bei MDS-

Diskussion

und AML-Patienten bei Verwendung von Treosulfan (Zhu et al., 2020a). Dies spiegelt sich in den guten Überlebensraten im Vergleich mit der Literatur wieder.

Patienten aus der Diagnosegruppe CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom und MPN/CML zeigten vergleichbare Überlebensraten von 34% und 35%.

In bisheriger Literatur wird bei Konditionierung eines NHL mit Treosulfan von einem 2-Jahres-Überleben von 43% und 58% gesprochen (El Gnaoui et al., 2007, Schmitt et al., 2014). Bei Konditionierung mit Busulfan findet sich eine 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 58%(Ghosh et al., 2020). Ein ähnliches Ergebnis für NHL wie in dieser Studie stellen Koenigsmann et al. mit einem durchschnittlichen Überleben von 35% fest(Koenigsmann et al., 2014). Für die CML findet sich eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 85% (Holowiecki et al., 2008) und für ALL-Patienten ein 1-Jahres-Überleben von 74% sowie eine 2-Jahres-Überleben von 48% (Kröger et al., 2015). Grund für das schlechtere Überleben innerhalb dieser Studie könnte die Gruppengröße sein. CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom wurden als eine Gruppe mit 13 Patienten zusammengefasst, sowie MNP/CML mit 7 Patienten, was beides sehr kleine Gruppengrößen für statistische Analysen sind.

Innerhalb des PFS verhielt es sich ähnlich. Das beste mittlere PFS zeigten MDS-Patienten mit 82%. In der Literatur finden sich Aussagen über ein 1-Jahres- und 3-Jahres-Rückfallfreies-Überleben bei MDS Patienten von 74% und 57%(Hilgendorf et al., 2011). Außerdem ein 1-Jahres-PFS von 61% bzw. 56% (Deeg et al., 2018).

Das zweitbeste PFS zeigten AML-Patienten mit 55%. Dabei finden sich in der Literatur 1-Jahres-PFS bei AML-Patienten von 75% bzw. 53% und ein Rezidivfreies-Überleben von 40% (Deeg et al., 2018, Holtick et al., 2017). In weiterer Literatur finden sich ein 2-Jahres-PFS von AML- und MDS-Patienten von 64% bei Konditionierung mit Treosulfan(Gyurkocza et al., 2014).

Vergleichbare PFS-Werte zeigten Patienten mit CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom von 35% und Patienten mit MPN/CML von 34% PFS. Bei NHL wird von einem 4-Jahres-PFS von 38 % bei Konditionierung mit Busulfan und 39 % mit

Melphalan, sowie eines durchschnittlichen PFS von 22% berichtet (Ghosh et al., 2020, Koenigsmann et al., 2014). Zusammenfassend stellt sich das PFS in der Literatur ähnlich mit den Ergebnissen dieser Studie dar.

4.6.6 DRI

Patienten mit einem niedrigerem DRI zeigten ein schlechteres Überleben als Patienten mit einem intermediären DRI. Ähnlich verhielt es sich mit dem PFS, bei welchen Patienten mit niedrigerem Index ein schlechteres PFS aufwiesen als Patienten mit intermediären. Innerhalb dieser Kohorte stellten sich Patienten mit einem intermediären DRI mit dem besten 1-Jahres-Überleben von 83% dar, gefolgt von der Kohorte mit niedrigem Index betrug mit 65%. Die Gruppe mit hohem DRI wies ein 1-Jahres-Überleben von 47% auf. Das mittlere Überleben der Kohorte mit intermediären und niedrigen DRI ähnelte sich dagegen mit 66% bzw. 62%. Innerhalb der Gruppe mit hohem DRI betrug das mittlere Überleben nur 36%. In bisheriger Literatur wird von einem 1-Jahres-Überleben bei niedrigem DRI von 78% und bei hohem DRI von 24% berichtet (Peccatori et al., 2020). Zudem von einem 2-Jahres-Überleben bei niedrigem DRI von 49%, 71% und 61%, bei niedrig-intermediären DRI von 46%, 47% und 53%, bei mittlerem Index von 38%, 59% sowie 67% und bei hohem Index von 16%, 10%, 5% bis 27% (Solh et al., 2016, Greco et al., 2021, Fujiwara et al., 2019, Koenigsmann et al., Maka et al., 2017). Von einem 3-Jahres-Überleben bei niedrigem DRI von 42%, intermediären DRI von 27% und hohem bzw. sehr hohem DRI von 26% (Bejanyan et al., 2021). In einer weiteren Studie wird von einem 4-Jahres-Überleben bei niedrigem Index von 88% und intermediären Index von 68% gesprochen (Lim et al., 2015). Damit spiegeln sich in der Literatur die Ergebnisse dieser Studie wieder. Patienten mit intermediären oder niedrigen DRI wiesen durchgehend ein besseres Überleben als Patienten mit schlechtem DRI auf. Dabei zeigte sich, dass sich die Überlebenschancen der Patienten mit niedrigem und intermediärem Index ähneln.

Das 1-Jahres-PFS innerhalb der Gruppe mit niedrigem Index betrug 65%, des intermediären Index 81% und des hohem DRI 63%. Das mittlere PFS der

Diskussion

niedrigen Gruppe betrug 58%, das der intermediären Gruppe 61% und das der mit hohem DRI 36%. Damit stellt sich das PFS der Gruppe mit niedrigen DRI schlechter als in der Literatur dar. Denn hier zeigte sich ein 4-Jahres-PFS mit 79% bei niedrigen DRI (Lim et al., 2015).

Zudem wird in der Literatur von einem PFS bei Patienten mit intermediären von 61% und einem krankheitsfreien 2-Jahres-Überleben von 47% bei intermediären und 21% bei Patienten mit hohem DRI berichtet (Lim et al., 2015, Koenigsmann et al.). Das PFS der Kohorte mit intermediären und hohem DRI stellt sich dagegen besser als in bisheriger Literatur dar. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein niedriger bis intermediärer DRI mit einem besseren PFS einhergeht (Maka et al., 2017).

Untersucht wurde, ob ein Zusammenhang zu Risikofaktoren besteht. Innerhalb der medianen Altersverteilung, HCT-CI und Treosulfandosis konnte kein Unterschied festgehalten werden. Patienten mit intermediären DRI erlitten häufiger (34%) eine aGvHD als Patienten mit niedrigem DRI (22%), wohingegen Patienten mit intermediären DRI öfter eine cGvHD (51%) erlitten. Erwartungsgemäß zeigten Patienten mit einem höheren Karnofsky-Index (82%) einen niedrigen DRI, wobei 1/3 der Patienten mit intermediären DRI einen niedrigeren und 2/3 einen besseren Karnofsky-Index aufwiesen.

Rezidivaufreten und NRM-Rate ähnelten sich ebenfalls. Innerhalb der Patienten mit niedrigeren DRI konnte etwas häufiger ein Rezidiv beobachtet werden als eine NRM, wohingegen in der intermediären Verteilung die Verteilungen ähnlich war. In vorhandener Literatur ist ebenfalls aufgefallen, dass Patienten mit niedrigen DRI eher ein Spätrezidiv zeigten (Solh et al., 2018) (He et al., 2017). Die NRM wies dagegen eine gleichmäßige Verteilung über alle Indices auf (He et al., 2017)

Damit konnte jedoch kein eindeutiger Störfaktor für das bessere Überleben der intermediären Gruppe gefunden werden. Ein möglicher Grund könnten die Gruppengrößen sein. In die Gruppe des niedrigen Indexes wurden 27 Patienten und in der Gruppe des intermediären Indexes wurden 74 Patienten zugeteilt. In ersten der Gruppe kam es dabei zu 16 Zensuren, welche sich besonders am

Anfang und am Ende der Analyse befanden. Zensuren am Anfang einer Kurve bedingen eine Ungenauigkeit einer Kurve. Die Zensuren der intermediären Gruppen stellten sich verteilter dar. Das Ergebnis könnte also auf eine zu kleine Kohorte und zu vielen Zensuren innerhalb des niedrigen DRI zurückzuführen sein. Ein weiterer Grund ist, der hohen Anteil der Patienten, welche einem intermediären Risiko zugeordnet worden. Dies beruht darauf dass Patienten mit niedrigen MDS nach IPSS keine Indikation für eine allogene Stammzeltransplantation haben (Müller and Müller-Tidow, 2015). Grundsätzlich ist es durch Zuhilfenahme des DRI möglich, eine Abschätzung bezüglich des Überlebens und PFS zu tätigen (Lim et al., 2015).

4.6.7 HCT-CI

Ein unterschiedliches Überleben anhand des HCT-CI konnte in keiner der Analysen festgestellt werden. Nakaya et al konnten ebenfalls keinen Unterschied des 2-Jahres-Überleben und der 2-Jahres-NRM-Rate anhand des HCT-CI feststellen. Sie kamen zu dem Schluss, dass der HCT-CI nicht als Instrument zur Risikobewertung des Gesamtüberleben sowie die NRM konstant vorhersagen kann (Nakaya et al., 2014). Auch andere Literatur legt nahe, dass der HCT-CI prognostisch wichtige Faktoren wie soziale Unterstützung, Gehgeschwindigkeit, psychische Gesundheit nicht miterfasst, diese jedoch wichtig für eine Bewertung des Überlebens sind (Slade et al., 2017). Ein HCT-CI >1 ging mit einem vorteilhafteren Überleben einher. Die meisten Patienten mit einem HCT-CI = 1 -2 zeigten einen guten Karnofsky-Index, welcher mit einem guten Gesamtüberleben einhergeht. Diese Kohorte wies ebenso die größte Anzahl an Patienten auf, worauf das bessere Überleben beruhen könnte.

4.6.8 Treosulfandosis

Ein verändertes Gesamtüberleben durch die verabreichte Treosulfandosis konnte nicht festgestellt werden.

Das 1-Jahresüberleben bei Patienten welche 14 g erhielten lag bei 64% und bei 12 g bei 85%. In der Literatur zeigt sich ein vergleichbares durchschnittliches Überleben bei Gabe von 14 g mit 60% und 12 g mit 50% (Beelen et al., 2005), sowie ein 2-Jahresüberleben bei 14 g mit 53% und bei 12 g mit 78% (Casper et al., 2010). Das schlechtere Überleben bei Gabe von 14 g führten Casper et al. auf eine höhere NRM-Inzidenz zurück (Casper et al., 2010). Ähnlich zeigte sich ein schlechteres 2-Jahres-Überleben der Patienten, welche 14 g/m² (58%) erhalten haben, als dass der Patienten mit 12 g oder weniger g/m² (82%) innerhalb dieser Kohorte. Dieser Unterschied konnte in einem Log-Rank-Test mit $p=0,859$ jedoch nicht signifikant nachgewiesen werden.

Bei Betrachtung der 1-Jahres-PFS der geringeren Dosis, zeigte sich dies besser (87%), als in der Gruppe mit 14 g (65%). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Dosen konnte statistisch nicht festgehalten werden. In vorhandener Literatur kann ein durchschnittliches PFS bei Gabe von 14 g von 60% und 12 g von 75% festgehalten werden (Beelen et al., 2005). Eine 1-Jahres-PFS von 54% bis 68% bei Gabe von 14 g Treosulfan konnte ebenfalls beobachtet werden (Deeg et al., 2018). Casper et al stellten dagegen keinen Unterschied bezüglich des PFS zwischen der verabreichten Treosulfandosis fest, jedoch eine höhere Rezidivrate bei niedrigerer Dosis (Casper et al., 2010)

4.6.9 Histokompatibilität

Innerhalb der HLA-Gruppen konnte ein Unterschied im Überleben festgestellt werden. Patienten welche einen identischen, verwandten Spender hatten zeigten ein besseres Überleben als die anderen Gruppen. Patienten mit passenden, aber nicht-verwandten Spendern zeigten ein besseres Überleben als MMUD, welche das niedrigste Überleben aufwiesen. Eine größere Studie durch Schlenk et al mit AML-Patienten, welche die Patienten nach unterschiedlichen Risikogruppen stratifizierte, zeigte keinen Unterschied im Überleben zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern auf. Als

Grund nennen sie die verbesserten Verfahren zur HLA-Typisierung (Schlenk et al., 2010). Dies bestätigten weitere Studien, welche ebenfalls keinen signifikanten Unterschieden zwischen HLA-übereinstimmenden und nicht übereinstimmenden Paaren in Bezug auf das Gesamtüberleben finden konnten (Pidala et al., 2014, Gyurkocza et al., 2014). Verneris et al fanden dagegen ein besseres 1- sowie 3-Jahres-Überleben bei HLA-passenden Spenden-Empfängerpaaren (Verneris et al., 2015). Patienten mit MRD zeigten, auch in einer weiteren Studie, ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit MUD (Casper et al., 2005).

4.6.10 Chimärismus

Patienten, welche keinen Chimärismus entwickelten, verstarben innerhalb von 5 Monaten nach SZT. Patienten mit vollständigem Chimärismus zeigten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit gemischtem Chimärismus. Ein deutlich besseres Überleben wiesen Patienten auf, welche bis zum Tag 100 einen CC erreichten. Das mittlere Überleben dieser Kohorte betrug 83%, während Patienten, die bis zu Tag 100 keinen CC entwickelt nur ein mittleres Überleben von 52% aufwiesen. Patienten, welche einen CC +100 erreichten, zeigten eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 89% und eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 78% auf. Der Unterschied wurde als signifikant nachgewiesen. Das Überleben bei Entwicklung eines CC allgemein nach SZT wird von 67% bis 72% berichtet (Cechova et al., 2018). In einer Studie von Choi et al wird von einem 5-Jahres-OS bei CC am 14. Tag von 93% berichtet (Choi et al., 2019). Im Vergleich zur Literatur wurde hier ein vergleichbares Überleben bei Entwicklung eines CC wie in der Literatur festgestellt.

4.7 Akute GvHD

Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer aGvHD betrug 17 Tage (Spw 4 – 102d). Eine aGvHD < Grad 2 entwickelten insgesamt 57% (n=17), während Grad II - IV bei 43% (n=13) von 30 Personen beobachtet wurde. Es wird über das Auftreten einer Grad II - IV aGvHD von 19,4%, 31%, 52% und 24% berichtet (Sakellari et al., 2017, Remberger et al., 2017, Beelen et al., 2020, Saraceni et al., 2019, Nagler et al., 2017). Damit wurde in dieser Kohorte eine aGvHD Grad II - IV insgesamt häufiger als in der meisten Literatur, aber seltener als in der groß angelegten Studie von Beelen et al, beobachtet. 22% mit aGvHD waren MRD-Paare, MUD 56% (n=51) und MMUD 22%. Innerhalb der Kohorte fand sich kein Zusammenhang zwischen dem HLA-match und dem Auftreten einer aGvHD ($p=0,551$). Ein Großteil der Patienten erhielt eine ATG-Prophylaxe. Die Mehrzahl der MRD entwickelten keine aGvHD, ebenso wie die Mehrzahl der MUD. In der Gruppe der MMUD war die Verteilung des Auftretens einer aGvHD sowie Nichtauftretens fast gleich.

Im Vergleich mit anderen Quellen zeigte sich in dieser Studie eine höhere kumulative Inzidenz an Tag 100 (69%). Denn in einer Studie von Kröger et al wurden ALL-Patienten beobachtet, welche eine Inzidenz der aGvHD an Tag 100 von 53% aufwiesen (Kröger et al., 2015). Weitere Studien stellten eine kumulative Inzidenz einer aGvHD von 56% und 44% fest (Ruutu et al., 2011)(Casper et al., 2004a). Finke et al zeigte zudem kumulativ eine Inzidenz der aGvHD Grad I – IV mit ATG von 56% und ohne ATG von 74,5% auf (Finke et al., 2009).

Zudem wurde in dieser Studie eine kumulative Inzidenz der aGvHD Grad II - IV von 43% festgestellt, was ähnlich wie in bisher publizierter Literatur erscheint, in der von einer aGvHD Grad II – IV Inzidenz von 38%, 21% und 28% berichtet wird (Shargian-Alon et al., 2020, Casper et al., 2012, Shimoni et al., 2005). Zudem von einer Inzidenz einer aGvHD Grad II - IV von 33% mit ATG und ohne ATG von 51% (Finke et al., 2009). Peffault de Latour et al fanden eine höhere Inzidenz einer aGvHD Grad II-IV bei MUD (Peffault de Latour et al., 2015). Ein solcher Zusammenhang konnte in dieser Studie nicht gefunden werden.

Saraceni et al beschreiben hingegen als Prädiktor MMUD und das nicht übereinstimmen das Geschlecht (Saraceni et al., 2019). Letzteres scheint auch hier eine Rolle zu spielen, denn Männer erlitten geringgradig häufiger eine aGvHD als Frauen.

Ein Zusammenhang einer aGvHD und dem Alter, der Zeit bis zur SZT und dem Chimärismus konnte nicht festgestellt werden. Durch eine ATG-Prophylaxe konnte kein verändertes Auftreten einer aGvHD beobachtet werden. Finke et al beschreiben dagegen eine geringere Inzidenz einer aGvHD durch ATG (Finke et al., 2009).

4.8 Chronische GvHD

Bei 60% wurde keine cGvHD beobachtet, während 40% eine entwickelten. Davon zeigten sich die meisten als limitiert (32%) während wenige als extendiert verliefen (7%). Ähnliche Ergebnisse mit 33% und 45% werden berichtet (Saraceni et al., 2019, Casper et al., 2004a). Vergleichbare Ergebnisse konnten auch in früheren Studien gezeigt werden (Casper et al., 2004b, Casper et al., 2010, Blau et al., 2007, Schmidt-Hieber et al., 2007). Von höheren Zahlen berichteten Beelen et al mit dem Auftreten von 51% einer cGvHD und 16% einer extensiven cGvHD (Beelen et al., 2020). Ein Unterschied zwischen dem Auftreten einer cGvHD und dem medianen Alter und Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT konnte nicht festgestellt werden. Wo hingegen bei vollständigen Chimärismus 76% keine und 77% eine limitierte Form der cGvHD entwickelten. Frauen entwickelten seltener eine cGvHD.

Zwischen der HLA-Kompatibilität und einer cGvHD wurde $p=0,053$ gefunden, was statistisch gesehen für keinen Zusammenhang spricht, jedoch zeigten die meisten MRD eine cGvHD, wohingegen bei MUD-Paaren 65% und 71% MMUD-Paaren keine cGvHD zeigten. Das vermehrte Auftreten der cGvHD bei verwandten Spendern könnte ein zufälliges Ergebnis sein oder auf die ATG-Gabe zurückzuführen sein. Das niedrigere Auftreten der cGvHD bei MUD und MMUD könnte auf die ATG-Prophylaxe zurückzuführen sein. In beiden Gruppen erhielt die Mehrzahl der Patienten ATG. Insgesamt entwickelten 71% (=42) der Patienten welche ATG erhalten keine cGvHD, wohingegen 39% (n= 27) eine

cGvHD zeigten. 10 Patienten, welche kein ATG erhielten, entwickelten eine cGvHD. In der Literatur wird von einer 2-Jahres-Inzidenz mit ATG von 30,8% und 32,2%, sowie ohne ATG von 58,8% und 68,7% berichtet (Finke et al., 2009, Kröger et al., 2016). Bezüglich einer Prophylaxe der cGvHD durch ATG wurde bereits in klinischen Studien berichtet (Bonifazi et al., 2020, Finke et al., 2009, Mountjoy et al., 2020). Dabei stellten die meisten Studien eine niedrigere Rate an GvHD nach ATG-Gabe fest. Zudem wirke sich eine ATG-Prophylaxe auch positiv auf das Auftreten einer cGvHD bei MRD-Paaren aus (Kröger et al., 2016, Finke et al., 2009, Rubio et al., 2016). Kröger et al stellten betreffend Familienspendern fest, dass durch ATG-Prophylaxe es zu einer signifikant niedrigeren Rate an cGvHD kam als ohne ATG-Gabe, wobei das Gesamtüberleben und Rückfallsraten unverändert blieben (Kröger et al., 2016). Im Mittel überlebten Patienten ohne Entwicklung einer cGvHD durchschnittlich 75%, bei einer limitierten Form überlebten Patienten im Mittel zu 65% und bei einer extensiven Form 38%.

Deutlich geringer als in anderen Studien stellte sich die 1-Jahres-Inzidenz der cGvHD in dieser Kohorte mit 17% dar. In der Literatur werden 1-Jahres-Inzidenzen von 7,5, 48%, 41% und 32% berichtet (Shargian-Alon et al., 2020, Sakellari et al., 2017, Kröger et al., 2015, Michallet et al., 2012). Ein möglicher Grund für die niedrigere Inzidenz der cGvHD könnte eine verbesserte medikamentöse Prophylaxe sowie die Anwendung von ATG sein.

4.9 Mortalität

Insgesamt verstarben 30% (n=36). In einer vorhandenen Studie wird von einer Mortalität von 24% berichtet (Beelen et al., 2020).

Als häufigste Todesursache wurde ein Rezidiv (n=19; 20%) identifiziert. Innerhalb der NRM (n=17; 18%) wurden Transplantatversagen (n=6; 6,3%), Auftreten einer GvHD (n=3; 3,1%) und Infektionen (n=2; 2,1%) als häufige Todesursachen festgestellt. In der bereits vorhandenen Literatur werden als häufigste Todesursachen ebenfalls Rezidive und innerhalb der NRM (10%, 20%, 27%) Infektionen und GvHD genannt (Beelen et al., 2020, Holtick et al., 2017, Shimoni et al., 2017). Casper et al berichteten mit 40% als häufigste

Todesursache ein Rezidiv bei Patienten welche 10 g/m² Treosulfan erhalten haben (Casper et al., 2010). Remberger et al. stellten als eine der häufigsten Todesursachen ein mit einem Epstein-Barr-Virus assoziiertes Post-Transplant Lymphom Disorder (PTLD), GvHD und Transplantatversagen fest. Das Auftreten einer PTLD sollte nach ihrer Meinung in weiteren Studien untersucht werden (Remberger et al., 2017). Nagler et al. dagegen, berichten als wichtigste Todesursache ein Rezidiv und an zweiter Stelle mit 26% eine Infektion (Nagler et al., 2017). Ebenso als häufige Ursache wird Organtoxizität so wie die aGvHD genannt (Yerushalmi et al., 2015). Infektionen und GvHD allgemein waren die häufigsten Ursachen in der Studie von Ruutu et al. (Ruutu et al., 2011). Insgesamt kann man feststellen, dass die häufigsten Ursachen sich von Studie zu Studie unterscheiden. Was durch unterschiedliche Umweltfaktoren, Epigenetik und unterschiedlichen Regime an verschiedenen Zentren bedingt sein könnte.

Der Chimärismus wurde als wichtigster Prädiktor für das Eintreffen des Todes allgemein identifiziert. In der Literatur wurden verschiedene prädiktive Marker für das Gesamtüberleben gefunden, jedoch herrscht keine Übereinstimmung. Nagler et al. stellten für das Gesamtüberleben als ausschlaggebende Vorhersagevariable den Remissionsstatus bei SZT und wie Casper et al. die HLA-Kompatibilität fest (Nagler et al., 2017, Casper et al., 2010, Shimoni et al., 2018). Beelen et al. dagegen den DRI (Beelen et al., 2020). Wedge et al. identifizierten als wichtige Prädiktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben das Nichtübereinstimmen des Geschlechts bei Spender-Empfänger Paaren sowie ein nicht übereinstimmender CMV-Status (Wedge et al., 2020).

4.9.1 Rezidiv

Eine RIC geht grundsätzlich mit einer höheren Rate an Rezidiven als NRM einher (Müller and Müller-Tidow, 2015).

Im Rahmen dieser Studie verstarben fast alle Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, auch an diesem. 19 Patienten entwickelten ein Rezidiv, wovon 18 verstarben. Für die Statistische Analyse ist dies eine geringe Gruppengröße.

Diskussion

Die Ergebnisse hier und in bisherigen Studien gewonnene Daten sollten in einer prospektiven Studie validiert werden.

Es wurde festgestellt, dass die meisten Patienten (90%) mit einem vollständigen Chimärismus kein Rezidiv entwickelten während bei gemischten Chimärismus gleich häufig kein und ein Rezidiv auftrat. Fast alle Patienten, welche kein Chimärismus entwickelten, erlitten ein Rezidiv.

Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Rezidivaufreten und dem medianen Alter, Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT, Treosulfandosis sowie der vergangenen Zeit bis zur SZT wurde nicht gefunden.

Das mittlere Überleben bei Rezidivaufreten betrug 12,6 Monate. Die 1-Jahres-Inzidenz betrug 14% und die 2-Jahres-Inzidenz 20%. Diese Ergebnisse zeigen sich niedriger und höher als in bisheriger Literatur beschrieben. So wird von einer 2-Jahres-Inzidenz von 64%, einer Gesamt-Rezidivrate von 38%, einer 3-Jahres-Inzidenz von 24%, 26% und 25% berichtet (Saraceni et al., 2019, Shimoni et al., 2017, Yerushalmi et al., 2015, Casper et al., 2005, Michallet et al., 2012). Beelen et al berichten dagegen von einer 1-Jahres-Rezidivrate von 10% was deutlich niedriger als die restlichen Ergebnisse ist (Beelen et al., 2020). Da sich teilweise die Patienten aus der Studie von Beelen et al und dieser Studie überschneiden, könnte dies durch Patienten verursacht sein, welche vor der MEDAC-Studie transplantiert wurden. Anhand einer statistischen Analyse konnte dies jedoch nicht bestätigt werden.

Als wichtige Vorhersagevariablen für die Entstehung eines Rezidivs wurde der Chimärismus und der HLA-Status identifiziert. Shimoni et al sowie Nagler et al. identifizierten dagegen den Krankheitsstatus als wichtigster Prädiktor (Shimoni et al., 2017, Nagler et al., 2017). Yerushalmi et al stellten als Prädiktor für den Tod durch ein Rezidiv das weibliche Geschlecht sowie den Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT fest (Yerushalmi et al., 2015). In weiterer Literatur, sowie in dieser Studie, wird ein vollständiger Chimärismus als wichtiger Prädiktor für ein Rezidivereignis angesehen (Blau et al., 2007, Schmidt-Hieber et al., 2007, Barrios et al., 2003, Juliusson et al., 2003). In einer aktuellen Studie von Saraceni et al wird das Alter bei SZT und der CMV-Status als

wichtigste Prädiktoren identifiziert (Saraceni et al., 2019). Es zeigt sich, dass in verschiedenster Literatur unterschiedliche Gründe für ein Rezidivaufreten genannt werden.

4.9.2 Therapieassoziierte Mortalität

Die Inzidenz der NRM-Rate nach 1 Jahr lag bei 14% und nach 2 Jahren bei 15%. In bisheriger Literatur wird von einer 1-Jahresinzidenz zwischen 8% und 27% (Kröger et al., 2015, Remberger et al., 2017, Holtick et al., 2017, Shimoni et al., 2017, Ruutu et al., 2011, Sakellari et al., 2017, Shargian-Alon et al., 2020, Casper et al., 2010, Michallet et al., 2012, Casper et al., 2012) (Hilgendorf et al., 2011) und einer 3-Jahres-Inzidenz zwischen 17% und 35% berichtet (Casper et al., 2005, Yerushalmi et al., 2015, Shargian-Alon et al., 2020, Hilgendorf et al., 2011). Beelen et al stellten eine erhebliche Verringerung der NRM bei Treosulfan-Gabe fest (Beelen et al., 2020).

Als Prädiktor für einen therapieabhängigen Tod wurde die verabreichte Dosis Treosulfan festgestellt. Patienten mit einer hohen Dosis versterben eher Therapie abhängig. Bei Patienten mit einer Dosis von 12g oder unter 12g ist die Wahrscheinlichkeit einer NRM abhängig zu versterben geringer. Patienten mit 14g hingegen entwickeln eher eine NRM. Beelen et al stellten Alter, Komorbiditäten und Karnofsky-Index als Vorhersagevariablen fest (Beelen et al., 2020). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer weiteren Studie, welche ein höheres Alter bei SZT, HCT-CI>3, sowie keine Übereinstimmung zwischen HLA-Status besaßen, festgestellt (Yerushalmi et al., 2015). Nagler et al und Müller et al zeigten in einer multivariaten Analyse das Alter bei SZT und der Remissionsstatus zur Transplantation signifikanten Faktoren für ein schlechteres Überleben. Ein verringertes Risiko dagegen stellte der Karnofsky-Index über 90% dar (Nagler et al., 2017, Müller and Müller-Tidow, 2015). Holtick et al zeigten das Alter bei SZT als Risikofaktor für eine höhere NRM-Rate. Jedoch betrachteten sie hauptsächlich AML-Patienten, welche erst im höheren Alter auftritt und Treosulfan erhielt vor allem eine ältere Kohorte (Holtick et al., 2017). Casper et al berichten von einer niedrigeren Rate an NRM bei MRD, sowie eine leicht erhöhte NRM-Rate bei Patienten welche 14 g/m² Treosulfan

erhielten (Casper et al., 2010). In anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen HLA und NRM-Rate festgestellt, wobei festgehalten wurde, dass ein passender HLA-Status mit niedriger therapieassoziierter Mortalität einhergeht (Shimoni et al., 2017, Pidala et al., 2014)(Verneris et al., 2015). Am häufigsten in der Literatur erwähnt ist der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT, welcher auch in dieser Arbeit als relevanter Faktor identifiziert wurde. Der Zusammenhang zwischen geringerer Dosis und geringerer NRM-Rate wurde zuvor bereits diskutiert.

4.10 Schlussfolgerungen aus der Arbeit

Aufgrund des demografischen Wandels ist eine konsequente Verbesserung der Konditionierungsschemata bei allogener SZT für Patienten über der sechsten Lebensdekade und Komorbiditäten bei malignen hämatoonkologischen Erkrankungen von Nöten. Bei diesen Erkrankungen stellt die hämatopoetische SZT die einzig kurative Therapie dar (Wedge et al., 2020). Obwohl Treosulfan strukturell ein Analogon des Busulfan ist, zeigt es in Bezug auf verschiedene Endpunkte ein besseres Outcome (Sakellari et al., 2017, Beelen et al., 2020). Besonders bei Gabe von 10 g/m² Treosulfan ist eine niedrige NRM-Rate zu beobachten. Ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen wie aGvHD, cGvHD oder ein vermehrtes Rezidivauftreten durch Dosisreduktion konnte nicht festgehalten werden. Zudem berichten Nagler et al über ein geringes Risiko für venöse Verschlusskrankheiten (Nagler et al., 2017). Durch eine Konditionierung mit Treosulfan kann einer breiteren Patientengruppe der Zugang zu einer SZT ermöglicht werden (Wedge et al., 2020, Beelen et al., 2020). Bisherige Erfahrungen einer Konditionierung mit Treosulfan und Fludarabin lassen darauf schließen, dass es sich hierbei um ein effektives Regime mit günstigen Nebenwirkungsprofil handelt (Casper et al., 2004b, Casper et al., 2010, Ruutu et al., 2011, Kröger et al., 2006, Schmidt-Hieber et al., 2007). In den aktuellen Leitlinien wird die Therapie mit Busulfan empfohlen. Die bisher gewonnenen Daten sowie die Daten aus dieser Arbeit stärken jedoch doch den Vorschlag Treosulfan standartmäßig zur Konditionierung zu verwenden (Zhu et al., 2020b, Beelen et al., 2020). Auch Beelen et al konnten in einer groß

Diskussion

angelegten Studie ein durchgängigen Überlebensvorteil von Treosulfan gegenüber Busulfan feststellen (Beelen et al., 2020). Dies führte zur Zulassung des Treosulfan am 22. Juli 2019 zur Konditionierung vor einer SZT.

Weitere existierende Studien äußern sich dazu, dass Treosulfan ein gutes Alternativpräparat zur RIC darstellt und Anwendung bei Patienten findet, welche für konventionelle Regime nicht geeignet sind (Remberger et al., 2017, Sakellari et al., 2017).

Jedoch gibt es laut Sakellari et al nur eine geringe Anzahl an durchgeführten Studien zu diesem Gebiet (Sakellari et al., 2017). Zudem sind die bisherigen Studien vor allem retrospektiv (Müller and Müller-Tidow, 2015), sodass für Therapieverbesserung und Ermittlung der idealen Dosis weitere randomisierte, kontrollierte Studien empfohlen werden (Nagler et al., 2017, Zhu et al., 2020b). Anhand weiterer Studien könnte die ideale Dosis überprüft werden und bestätigt werden, dass eine geringere Dosis sich positiv auf die NRM-Rate auswirkt. Es sollte auch beachtet werden, dass eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nicht nur durch eine RIC mit Treosulfan sondern auch durch verbesserte Pflegemaßnahmen, verbesserte Infektionsprophylaxe und zunehmende Erfahrung in der GvHD-Prävention ausschlaggebend sind. Dennoch deuten die bisherigen Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass Treosulfan das Potential besitzt als Standard-Therapeutikum bei einer allogenen SZT, besonders bei Patienten höheren Alters und höheren Risikos bei myeloablativen Verfahren, zu werden.

5 Zusammenfassung

Die allogene SZT ist für viele hämatookologische Erkrankungen die einzige kurative Therapie. Beelen et al. stellten in einer großen Studie fest, dass Treosulfan Busulfan nicht unterlegen ist, weshalb Treosulfan zu einem Standardregime werden könnte (Beelen et al., 2020). Allerdings weisen bisherige Studien eine große Heterogenität auf. Ziel dieser Arbeit war das Outcome der Patienten, welche am Universitätsklinikum Tübingen stammzelltransplantiert worden sind, mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu vergleichen, die Ergebnisse zu validieren und unberücksichtigte Faktoren herauszufiltern. Zudem ist die Frage nach der optimalen Dosis Treosulfan noch nicht abschließend geklärt.

Hierfür wurde eine retrospektive Analyse von Patientendaten des Universitätsklinikums Tübingen, welche eine Konditionierung mit Fludarabin/Treosulfan erhielten, durchgeführt. Es wurden Daten von 96 Patienten analysiert, welche in einem Zeitraum vom 12.03.2003 bis zum 03.01.2020, behandelt wurden. Eine Risikostratifizierung wurde anhand des Disease Risk Index durchgeführt und die Komorbiditäten anhand des hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) in Gruppen eingeteilt. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programmen SPSS, R-Studios und Excel. Für Überlebenszeit-Analysen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, welche anhand des Log-Rank-Tests verglichen wurden. Zudem fand eine Berechnung von kumulativen Inzidenzen, Hazard Ratios und eine Competing Risk Analyse statt.

Insgesamt handelte es sich um 56 Männer und 40 Frauen mit einem medianen Alter von 59 Jahre. Ein Granulozyten-Take wurde im Median nach 19 Tagen und der Thrombozyten-Take nach 15 Tagen erreicht. 46 litten an einer AML, 30 an einem MDS. Dreizehn Patienten hatten die Diagnosen CLL/ALL/NHL/HL/Plasmozytom und 7 die Diagnosen MPN/CML. Die meisten Patienten zeigten einen Karnofsky-Index von über 90. Ein Großteil der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der SZT in kompletter Remission. Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier-Schätzer lag bei 68%. Das 1-Jahres-PFS lag bei 88%, das 2-Jahres-PFS bei 78% und das 5-Jahres-PFS bei

Zusammenfassung

62%. Ein signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben bezüglich des Alters, Geschlechtes, CD34 transplantierten Zellen und Treosulfandosis konnte nicht festgehalten werden. Ein deutlich besseres Überleben zeigten Patienten mit guten Karnofsky-Index. Ebenfalls ein besseres Überleben zeigte sich bei einer geringeren Dauer zwischen Diagnosestellung und SZT. Bei näherer Betrachtung wurde festgestellt, dass dies vor allem ältere Patienten, mit einer geringeren Treosulfandosis und der Diagnose AML betraf. Patienten mit der Diagnose AML und MDS zeigten grundsätzlich ein besseres Überleben als Patienten der anderen Diagnosegruppen. Patienten mit intermediären DRI wie auch Patienten mit intermediären HCT-CI zeigten ein besseres Überleben. MRD-Paare wiesen das beste Gesamtüberleben auf, gefolgt von MUD und das schlechteste Überleben wiesen MMUD-Paare auf.

Ein signifikant besseres Überleben wurde bei Erreichen eines Chimärismus sowie einer CC+100 festgestellt. Die Inzidenz einer NRM in der Gruppe welche CC+100 erreichten war signifikant geringer.

Bezüglich Infektionen wurden *Candida albicans*, *Aspergillus* und CMV beobachtet. Hier wurde keine Besonderheit gegenüber der Literatur festgestellt. Hinsichtlich der Treosulfandosis wurde nur im Auftreten einer therapiebedingten Mortalität ein Unterschied zwischen den Dosen festgestellt. Die NRM-Rate zeigte sich bei einer geringeren Dosis niedriger im Vergleich zur höheren Dosis. In einem Vergleich der Gruppen, welche vor und nach Regimeanpassung durch die MEDAC-Studie 2015 transplantiert wurden, konnte festgestellt werden das nach 2015 Patienten mit einem schlechteren Karnofsky-Index vermehrt transplantiert wurden. Zudem, dass trotzdem die therapieassoziierte Mortalität abnahm. Ein Unterschied bezüglich der Rezidivrate wurde nicht festgestellt. Die Nebenwirkung der Konditionierung unterschieden sich nicht wesentlich mit vorhandener Literatur. Das Auftreten der aGvHD war ebenfalls vergleichbar mit bisherigen Ergebnissen. Bei ATG-Gabe zeigten die meisten Patienten keine oder nur eine limitierte Form der cGvHD, was für einen positiven Effekt spricht. MUD und MMUD erhielten vor allem ATG während in der Gruppe der MRD die Hälfte ATG erhielt und die Hälfte nicht. Insgesamt trat eine limitierte cGvHD mit einer höheren Inzidenz als die extensive Form auf.

Zusammenfassung

Rezidive zeigten sich mit einer 1-Jahres-Inzidenz von 14% und einer 2-Jahres-Inzidenz 20%. Die Inzidenz der NRM nach einem Jahr lag bei 14% und nach 2 Jahren bei 15%. Als signifikanter Prädiktor für das Eintreffen des Todes konnte der Chimärismus identifiziert werden. Als Vorhersagevariable für ein Rezidiv wurde die Histokompatibilität identifiziert und für die NRM die Treosulfandosis. Insgesamt zeigt eine Treosulfandosis von 10 g/m² eine geringere NRM-Rate und sonst keine wesentlichen Unterschiede zu höheren Dosen, weshalb diese verwendet werden sollte. Durch die RIC mit Treosulfan zur Konditionierung kann älteren, komorbiden Personen ein Zugang zur allogenen SZT ermöglicht werden.

6 Literaturverzeichnis

- ADKINS, J. C., PETERS, D. H. & MARKHAM, A. 1997. Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies. *Drugs*, 53, 1005-37.
- AGENCY, E. M. 2018. *Trecondi (Treosulfan)* [Online]. The Netherlands: European Medicines Agency. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/trecondi-epar-medicine-overview_de.pdf [Accessed 30.04 2021].
- ALYEA, E. P., KIM, H. T., HO, V., CUTLER, C., GRIBBEN, J., DEANGELO, D. J., LEE, S. J., WINDAWI, S., RITZ, J., STONE, R. M., ANTIN, J. H. & SOIFFER, R. J. 2005. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood*, 105, 1810-4.
- AMBROSE, C. T. 2019. An amended history of tissue culture: Concerning Harrison, Burrows, Mall, and Carrel. *J Med Biogr*, 27, 95-102.
- AMIN, A. E., WHELDON, T. E., O'DONOGHUE, J. A. & BARRETT, A. 1993. Radiobiological modeling of combined targeted 131I therapy and total body irradiation for treatment of disseminated tumors of differing radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 27, 323-30.
- APPELBAUM, F. R. 2012. Retrospective. E. Donnall Thomas (1920-2012). *Science*, 338, 1163.
- APPELBAUM, F. R., GUNDAKER, H., HEAD, D. R., SLOVAK, M. L., WILLMAN, C. L., GODWIN, J. E., ANDERSON, J. E. & PETERSDORF, S. H. 2006. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*, 107, 3481-5.
- ARMAND, P., KIM, H. T., LOGAN, B. R., WANG, Z., ALYEA, E. P., KALAYCIO, M. E., MAZIARZ, R. T., ANTIN, J. H., SOIFFER, R. J., WEISDORF, D. J., RIZZO, J. D., HOROWITZ, M. M. & SABER, W. 2014. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 123, 3664-71.
- ARZNEI-NEWS. 22.07.19. *Treosulfan (Trecondi)* [Online]. Available: <https://arznei-news.de/treosulfan/#a2> [Accessed 30.04.2021 2021].
- AUSTIN, P. C., LEE, D. S. & FINE, J. P. 2016. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*, 133, 601-9.
- BACHER, U., KLYUCHNIKOV, E., LE-RADEMACHER, J., CARRERAS, J., ARMAND, P., BISHOP, M. R., BREDESON, C. N., CAIRO, M. S., FENSKE, T. S., FREYTES, C. O., GALE, R. P., GIBSON, J., ISOLA, L. M., INWARDS, D. J., LAPORT, G. G., LAZARUS, H. M., MAZIARZ, R. T., WIERNIK, P. H., SCHOUTEN, H. C., SLAVIN, S., SMITH, S. M., VOSE, J. M., WALLER, E. K. & HARI, P. N. 2012. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood*, 120, 4256-62.
- BACIGALUPO, A., BALLEEN, K., RIZZO, D., GIRALT, S., LAZARUS, H., HO, V., APPERLEY, J., SLAVIN, S., PASQUINI, M., SANDMAIER, B. M., BARRETT, J., BLAISE, D., LOWSKI, R. & HOROWITZ, M. 2009. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15, 1628-33.

BADER, P. 2019. Documentation of Engraftment and Chimerism After HSCT.
*In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.)
The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and
Cellular Therapies. Cham (CH): Springer*

Copyright 2019, EBMT and the Author(s).

BALASSA, K., DANBY, R. & ROCHA, V. 2019. Haematopoietic stem cell
transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med (Lond)*, 80, 33-39.

BARONCIANI, D., DEPAU, C., TARGHETTA, C., DERUDAS, D.,
CULURGIONI, F., TANDURELLA, I., LATTE, G., PALMAS, A. &
ANGELUCCI, E. 2016. Treosulfan-fludarabine-thiotepa conditioning
before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for patients with
advanced lympho-proliferative disease. A single centre study. *Hematol
Oncol*, 34, 17-21.

BARRIGA, F., RAMÍREZ, P., WIETSTRUCK, A. & ROJAS, N. 2012.
Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives.
Biol Res, 45, 307-16.

BARRIOS, M., JIMÉNEZ-VELASCO, A., ROMÁN-GÓMEZ, J., MADRIGAL, M.
E., CASTILLEJO, J. A., TORRES, A. & HEINIGER, A. 2003. Chimerism
status is a useful predictor of relapse after allogeneic stem cell
transplantation for acute leukemia. *Haematologica*, 88, 801-10.

BAZINET, A. & POPRADI, G. 2019. A general practitioner's guide to
hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*, 26, 187-191.

BEELEN, D. W., TRENSCHEL, R., CASPER, J., FREUND, M., HILGER, R. A.,
SCHEULEN, M. E., BASARA, N., FAUSER, A. A., HERTENSTEIN, B.,
MYLIUS, H. A., BAUMGART, J., PICHLMEIER, U., HAHN, J. R. &
HOLLER, E. 2005. Dose-escalated treosulphan in combination with
cyclophosphamide as a new preparative regimen for allogeneic
haematopoietic stem cell transplantation in patients with an increased
risk for regimen-related complications. *Bone Marrow Transplant*, 35, 233-
41.

BEELEN, D. W., TRENSCHEL, R., STELLJES, M., GROTH, C., MASSZI, T.,
REMEYI, P., WAGNER-DROUET, E. M., HAUPTROCK, B., DREGER,
P., LUFT, T., BETHGE, W., VOGEL, W., CICERI, F., PECCATORI, J.,
STOLZEL, F., SCHETELIG, J., JUNGHANSS, C., GROSSE-THIE, C.,
MICHALLET, M., LABUSSIÈRE-WALLET, H., SCHAEFER-ECKART, K.,
DRESSLER, S., GRIGOLEIT, G. U., MIELKE, S., SCHEID, C.,
HOLTICK, U., PATRIARCA, F., MEDEOT, M., RAMBALDI, A., MICO, M.
C., NIEDERWIESER, D., FRANKE, G. N., HILGENDORF, I.,
WINKELMANN, N. R., RUSSO, D., SOCIE, G., PEFFAULT DE
LATOUR, R., HOLLER, E., WOLFF, D., GLASS, B., CASPER, J., WULF,
G., MENZEL, H., BASARA, N., BIENIASZEWSKA, M., STUHLER, G.,
VERBEEK, M., GRASS, S., IORI, A. P., FINKE, J., BENEDETTI, F.,
PICHLMEIER, U., HEMMELMANN, C., TRIBANEK, M., KLEIN, A.,
MYLIUS, H. A., BAUMGART, J., DZIERZAK-MIETLA, M. &
MARKIEWICZ, M. 2020. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as
conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell
transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or

- myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 7, e28-e39.
- BEJANYAN, N., ZHANG, M., BO-SUBAIT, K., BRUNSTEIN, C., WANG, H., WARLICK, E. D., GIRALT, S., NISHIHORI, T., MARTINO, R., PASSWEG, J., DIAS, A., COPELAN, E., HALE, G., GALE, R. P., SOLH, M., KHARFAN-DABAJA, M. A., DIAZ, M. A., GANGULY, S., GORE, S., VERDONCK, L. F., HOSSAIN, N. M., KEKRE, N., SAVANI, B., BYRNE, M., KANAKRY, C., CAIRO, M. S., CIUREA, S., SCHOUTEN, H. C., BREDESON, C., MUNKER, R., LAZARUS, H., CAHN, J. Y., VAN DER POEL, M., RIZZIERI, D., YARED, J. A., FREYTES, C., CERNY, J., ALJURF, M., PALMISIANO, N. D., PAWARODE, A., BACHER, V. U., GRUNWALD, M. R., NATHAN, S., WIRK, B., HILDEBRANDT, G. C., SEO, S., OLSSON, R. F., GEORGE, B., DE LIMA, M., HOURIGAN, C. S., SANDMAIER, B. M., LITZOW, M., KEBRIAEI, P., SABER, W. & WEISDORF, D. 2021. Myeloablative Conditioning for Allogeneic Transplantation Results in Superior Disease-Free Survival for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes with Low/Intermediate but not High Disease Risk Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Transplant Cell Ther*, 27, 68.e1-68.e9.
- BERTAINA, A., BERNARDO, M. E., MASTRONUZZI, A., LA NASA, G. & LOCATELLI, F. 2010. The role of reduced intensity preparative regimens in patients with thalassemia given hematopoietic transplantation. *Ann N Y Acad Sci*, 1202, 141-8.
- BLAU, I. W., SCHMIDT-HIEBER, M., LESCHINGER, N., GÖLDNER, H., KNAUF, W., HOPFENMÜLLER, W., THIEL, E. & BLAU, O. 2007. Engraftment kinetics and hematopoietic chimerism after reduced-intensity conditioning with fludarabine and treosulfan before allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol*, 86, 583-9.
- BONIFAZI, F., RUBIO, M. T., BACIGALUPO, A., BOELEN, J. J., FINKE, J., GREINIX, H., MOHTY, M., NAGLER, A., PASSWEG, J., RAMBALDI, A., SOCIE, G., SOLANO, C., WALKER, I., BAROSI, G. & KRÖGER, N. 2020. Rabbit ATG/ATLG in preventing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: consensus-based recommendations by an international expert panel. *Bone Marrow Transplant*, 55, 1093-1102.
- BORNHAUSER, M., STORER, B., SLATTERY, J. T., APPELBAUM, F. R., DEEG, H. J., HANSEN, J., MARTIN, P. J., MCDONALD, G. B., NICHOLS, W. G., RADICH, J., WOOLFREY, A., JENKE, A., SCHLEYER, E., THIEDE, C., EHNINGER, G. & ANASETTI, C. 2003. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood*, 102, 820-6.
- BOSE, P., VACHHANI, P. & CORTES, J. E. 2017. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*, 18, 17.
- BURROUGHS, L. M., NEMECEK, E. R., TORGERSON, T. R., STORER, B. E., TALANO, J. A., DOMM, J., GILLER, R. H., SHIMAMURA, A., DELANEY, C., SKODA-SMITH, S., THAKAR, M. S., BAKER, K. S., RAWLINGS, D.

- J., ENGLUND, J. A., FLOWERS, M. E., DEEG, H. J., STORB, R. & WOOLFREY, A. E. 2014. Treosulfan-based conditioning and hematopoietic cell transplantation for nonmalignant diseases: a prospective multicenter trial. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 1996-2003.
- BURROUGHS, L. M., SHIMAMURA, A., TALANO, J. A., DOMM, J. A., BAKER, K. K., DELANEY, C., FRANGOUL, H., MARGOLIS, D. A., BAKER, K. S., NEMECEK, E. R., GEDDIS, A. E., SANDMAIER, B. M., DEEG, H. J., STORB, R. & WOOLFREY, A. E. 2017. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Using Treosulfan-Based Conditioning for Treatment of Marrow Failure Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 1669-1677.
- BUTLER, J. M. 2007. Short tandem repeat typing technologies used in human identity testing. *Biotechniques*, 43, ii-v.
- CASPER, J., HOLOWIECKI, J., TRENSCHEL, R., WANDT, H., SCHAEFER-ECKART, K., RUUTU, T., VOLIN, L., EINSELE, H., STUHLER, G., UHAREK, L., BLAU, I., BORNHAEUSER, M., ZANDER, A. R., LARSSON, K., MARKIEWICZ, M., GIEBEL, S., KRUZEL, T., MYLIUS, H. A., BAUMGART, J., PICHLMEIER, U., FREUND, M. & BEELEN, D. W. 2012. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant*, 47, 1171-7.
- CASPER, J., KNAUF, W., BLAU, I., RUUTU, T., VOLIN, L., WANDT, H., SCHAEFER-ECKART, K., HOLOWIECKI, J., GIEBEL, S., ASCHAN, J., ZANDER, A., KROGER, N., DOELKEN, G. & FREUND, M. 2004a. Treosulfan/fludarabine: a new conditioning regimen in allogeneic transplantation. *Ann Hematol*, 83 Suppl 1, S70-1.
- CASPER, J., KNAUF, W., KIEFER, T., WOLFF, D., STEINER, B., HAMMER, U., WEGENER, R., KLEINE, H. D., WILHELM, S., KNOPP, A., HARTUNG, G., DÖLKEN, G. & FREUND, M. 2004b. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 103, 725-31.
- CASPER, J., WILHELM, S., STEINER, B., WOLFF, D., GROBE, N., HÄHLING, D., HARTUNG, G., HILGENDORF, I., LÜCK, A., JUNGHANSS, C., KAHL, C., BAUMGART, J., PICHLMEIER, U. & FREUND, M. 2005. [Allogeneic blood stem cell transplantation in high-risk patients after conditioning with treosulfan and fludarabine]. *Dtsch Med Wochenschr*, 130, 2125-9.
- CASPER, J., WOLFF, D., KNAUF, W., BLAU, I. W., RUUTU, T., VOLIN, L., WANDT, H., SCHÄFER-ECKART, K., HOLOWIECKI, J., GIEBEL, S., ASCHAN, J., ZANDER, A. R., KRÖGER, N., HILGENDORF, I., BAUMGART, J., MYLIUS, H. A., PICHLMEIER, U. & FREUND, M. 2010. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies after dose-escalated treosulfan/fludarabine conditioning. *J Clin Oncol*, 28, 3344-51.
- CECHOVA, H., LEONTOVYCOVA, M. & PAVLATOVA, L. 2018. Chimerism as an important marker in post-transplant monitoring chimerism monitoring. *Hla*, 92 Suppl 2, 60-63.
- CHEMNITZ, J. M., VON LILIENFELD-TOAL, M., HOLTICK, U., THEURICH, S., SHIMABUKURO-VORNHAGEN, A., KRAUSE, A., BROSSART, P.,

- HALLEK, M. & SCHEID, C. 2012. Intermediate intensity conditioning regimen containing FLAMSA, treosulfan, cyclophosphamide, and ATG for allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with relapsed or high-risk acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*, 91, 47-55.
- CHOI, S. W., LEVINE, J. E. & FERRARA, J. L. 2010. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. *Immunol Allergy Clin North Am*, 30, 75-101.
- CHOI, Y. B., LEE, J. W., SUNG, K. W., KOO, H. H., KIM, H. J. & YOO, K. H. 2019. Impact of Day 14 Peripheral Blood Chimerism after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Bone Transplantation on the Treatment Outcome of Non-Malignant Disease. *J Korean Med Sci*, 34, e46.
- COPELAN, E. A. 2006. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*, 354, 1813-26.
- CREMER, B., SANDMAIER, B. M., BETHGE, W., LANGE, T., GOEDE, V., HOLTICK, U., HALLEK, M. & HÜBEL, K. 2011. Reduced-intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies: a historical perspective. *Onkologie*, 34, 710-5.
- DAMLAJ, M., ALKHATEEB, H. B., HEFAZI, M., PARTAIN, D. K., HASHMI, S., GASTINEAU, D. A., AL-KALI, A., WOLF, R. C., GANGAT, N., LITZOW, M. R., HOGAN, W. J. & PATNAIK, M. M. 2016. Fludarabine-Busulfan Reduced-Intensity Conditioning in Comparison with Fludarabine-Melphalan Is Associated with Increased Relapse Risk In Spite of Pharmacokinetic Dosing. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1431-1439.
- DEEG, H. J., STEVENS, E. A., SALIT, R. B., ERMOIAN, R. P., FANG, M., GYURKOCZA, B., SORROR, M. L., FATOBENE, G., BAUMGART, J., BURROUGHS, L. M., DELANEY, C., DONEY, K., EGAN, D. N., FLOWERS, M. E. D., MILANO, F., RADICH, J. P., SCOTT, B. L., SICKLE, E. J., WOOD, B. L., YEUNG, C. & STORER, B. E. 2018. Transplant Conditioning with Treosulfan/Fludarabine with or without Total Body Irradiation: A Randomized Phase II Trial in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24, 956-963.
- DUARTE, R. F., LABOPIN, M., BADER, P., BASAK, G. W., BONINI, C., CHABANNON, C., CORBACIOGLU, S., DREGER, P., DUFOUR, C., GENNERY, A. R., KUBALL, J., LANKESTER, A. C., LANZA, F., MONTOTO, S., NAGLER, A., PEFFAULT DE LATOUR, R., SNOWDEN, J. A., STYCZYNSKI, J., YAKOUB-AGHA, I., KRÖGER, N. & MOHTY, M. 2019. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*, 54, 1525-1552.
- EINSELE, H., BERTZ, H., BEYER, J., KIEHL, M. G., RUNDE, V., KOLB, H. J., HOLLER, E., BECK, R., SCHWERDFEGER, R., SCHUMACHER, U., HEBART, H., MARTIN, H., KIENAST, J., ULLMANN, A. J., MASCHMEYER, G., KRÜGER, W., LINK, H., SCHMIDT, C. A., OETTLE, H. & KLINGEBIEL, T. 2001. [Epidemiology and interventional treatment strategies of infectious complications after allogenic stem-cell transplantation]. *Dtsch Med Wochenschr*, 126, 1278-84.

- EL GNAOUI, T., DUPUIS, J., BELHADJ, K., JAIS, J. P., RAHMOUNI, A., COPIE-BERGMAN, C., GAILLARD, I., DIVINÉ, M., TABAH-FISCH, I., REYES, F. & HAIOUN, C. 2007. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*, 18, 1363-8.
- FEIT, P. W., RASTRUP-ANDERSEN, N. & MATAGNE, R. 1970. Studies on epoxide formation from (2S,3S)-threitol 1,4-bismethanesulfonate. The preparation and biological activity of (2S,3S)-1,2-epoxy-3,4-butanediol 4-methanesulfonate. *J Med Chem*, 13, 1173-5.
- FERRARA, J. L., LEVINE, J. E., REDDY, P. & HOLLER, E. 2009. Graft-versus-host disease. *Lancet*, 373, 1550-61.
- FINKE, J., BETHGE, W. A., SCHMOOR, C., OTTINGER, H. D., STELLJES, M., ZANDER, A. R., VOLIN, L., RUUTU, T., HEIM, D. A., SCHWERDTFEGER, R., KOLBE, K., MAYER, J., MAERTENS, J. A., LINKESCH, W., HOLLER, E., KOZA, V., BORNHÄUSER, M., EINSELE, H., KOLB, H. J., BERTZ, H., EGGER, M., GRISHINA, O. & SOCIÉ, G. 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. *Lancet Oncol*, 10, 855-64.
- FUJIWARA, S., HATTORI, N., MATSUI, T., NAKATA, A., SASAKI, Y., SHIMADA, S., MURAI, S., ABE, M., BABA, Y., WATANUKI, M., KAWAGUCHI, Y., ARAI, N., KABASAWA, N., TSUKAMOTO, H., UTO, Y., YANAGISAWA, K., HARADA, H. & NAKAMAKI, T. 2019. Refined Disease Risk Index for Hematological Malignancies, Including Rare Disorders, After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc*, 51, 3437-3443.
- GHOSH, N., AHMED, S., AHN, K. W., KHANAL, M., LITOVICH, C., ALJURF, M., BACHER, V. U., BREDESON, C., EPPERLA, N., FARHADFAR, N., FREYTES, C. O., GANGULY, S., HAVERKOS, B., INWARDS, D., KAMBLE, R. T., LAZARUS, H. M., LEKAKIS, L., MURTHY, H. S., NISHIHORI, T., RAMAKRISHNAN, P., RIZZIERI, D. A., YARED, J. A., KHARFAN-DABAJA, M. A., SUREDA, A. & HAMADANI, M. 2020. Association of Reduced-Intensity Conditioning Regimens With Overall Survival Among Patients With Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Allogeneic Transplant. *JAMA Oncol*, 6, 1011-1018.
- GIRALT, S., LOGAN, B., RIZZO, D., ZHANG, M. J., BALLEEN, K., EMMANOUILIDES, C., NATH, R., PARKER, P., PORTER, D., SANDMAIER, B., WALLER, E. K., BARKER, J., PAVLETIC, S. & WEISDORF, D. 2007. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor progenitor cell transplantation: long-term follow-up of the first 285 reported to the national marrow donor program. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13, 844-52.
- GLUCKSBERG, H., STORB, R., FEFER, A., BUCKNER, C. D., NEIMAN, P. E., CLIFT, R. A., LERNER, K. G. & THOMAS, E. D. 1974. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 18, 295-304.

- GOKGOZ, Z. & ARSLAN, O. 2018. Haploidentical stem cell transplantation: T cell depleted and repleted. *Transfus Apher Sci*, 57, 171-173.
- GRATWOHL, A., HERMANS, J., GOLDMAN, J. M., ARCESE, W., CARRERAS, E., DEVERGIE, A., FRASSONI, F., GAHRTON, G., KOLB, H. J., NIEDERWIESER, D., RUUTU, T., VERNANT, J. P., DE WITTE, T. & APPERLEY, J. 1998. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*, 352, 1087-92.
- GRECO, R., LORENTINO, F., ALBANESE, S., TERESA LUPO STANGHELLINI, M., GIGLIO, F., PIEMONTESE, S., CLERICI, D., LAZZARI, L., MARCATTI, M., MASTAGLIO, S., XUE, E., FARINA, F., PAVESI, F., ASSANELLI, A., M, G. C., MARKTEL, S., VAGO, L., BONINI, C., CORTI, C., BERNARDI, M., CICERI, F. & PECCATORI, J. 2021. Post-Transplant Cyclophosphamide and Sirolimus based Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplant. *Transplant Cell Ther*.
- GYURKOCZA, B., GUTMAN, J., NEMECEK, E. R., BAR, M., MILANO, F., RAMAKRISHNAN, A., SCOTT, B., FANG, M., WOOD, B., PAGEL, J. M., BAUMGART, J., DELANEY, C., MAZIARZ, R. T., SANDMAIER, B. M., ESTEY, E. H., APPELBAUM, F. R., STORER, B. E. & DEEG, H. J. 2014. Treosulfan, fludarabine, and 2-Gy total body irradiation followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 549-55.
- HAFERLACH, T. 2019. The Molecular Pathology of Myelodysplastic Syndrome. *Pathobiology*, 86, 24-29.
- HARI, P., CARRERAS, J., ZHANG, M. J., GALE, R. P., BOLWELL, B. J., BREDESON, C. N., BURNS, L. J., CAIRO, M. S., FREYTES, C. O., GOLDSTEIN, S. C., HALE, G. A., INWARDS, D. J., LEMAISTRE, C. F., MAHARAJ, D., MARKS, D. I., SCHOUTEN, H. C., SLAVIN, S., VOSE, J. M., LAZARUS, H. M. & VAN BESIEN, K. 2008. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14, 236-45.
- HASSERJIAN, R. P. 2019. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology*, 86, 7-13.
- HE, F., CAO, Q., LAZARYAN, A., BRUNSTEIN, C., HOLTAN, S., WARLICK, E., USTUN, C., MCCLUNE, B., ARORA, M., RASHIDI, A., ECKFELDT, C., WEISDORF, D. J. & BEJANYAN, N. 2017. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Older Patients: Prognosis Determined by Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 1485-1490.
- HENIG, I. & ZUCKERMAN, T. 2014. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J*, 5, e0028.
- HILGENDORF, I., WINKELMANN, N., FRIETSCH, J., HUNSTIG, F., SCHNETZKE, U., SCHOLL, S., HOCHHAUS, A. & CASPER, J. 2018. Treosulfan, Fludarabine and Cytarabine As Conditioning before

- Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*, 132, 5702-5702.
- HILGENDORF, I., WOLFF, D., GROMKE, T., TRENSCHEL, R., ELMAAGACLI, A. H., PICHLMEIER, U., JUNGHANSS, C., FREUND, M., BEELEN, D. W. & CASPER, J. 2011. Retrospective analysis of treosulfan-based conditioning in comparison with standard conditioning in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*, 46, 502-9.
- HILGENDORF, I. G., HILDEGARD; HALTER, JÖRG P.; LAWITSCHKA, ANITA; BERTZ, HARTMUT; WOLFF, DANIEL 2015. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. *Deutsches Ärzteblatt Online*, 112.
- HILGER, R. A., HARSTRICK, A., EBERHARDT, W., OBERHOFF, C., SKORZEC, M., BAUMGART, J., SEEBER, S. & SCHEULEN, M. E. 1998. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 42, 99-104.
- HOLOWIECKI, J., GIEBEL, S., WOJNAR, J., KRAWCZYK-KULIS, M., MARKIEWICZ, M., HOLOWIECKA-GORAL, A., FREUND, M. & CASPER, J. 2008. Treosulfan and fludarabine low-toxicity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 142, 284-92.
- HOLTICK, U., HERLING, M., PFLUG, N., CHAKUPURAKAL, G., LEITZKE, S., WOLF, D., HALLEK, M., SCHEID, C. & CHEMNITZ, J. M. 2017. Similar outcome after allogeneic stem cell transplantation with a modified FLAMSA conditioning protocol substituting 4 Gy TBI with treosulfan in an elderly population with high-risk AML. *Ann Hematol*, 96, 479-487.
- JULIUSSON, G., KARLSSON, K., MALM, C., FRÖDIN, U., MOLLÉN, A. S., BÄCKSTRÖM, G. & SÖDERKVIST, P. 2003. Adjusted conditioning for allogeneic transplantation in a single center setting: mixed chimerism heralds relapse. *Leuk Lymphoma*, 44, 669-79.
- KALWAK, K., MIELCAREK, M., PATRICK, K., STYCZYNSKI, J., BADER, P., CORBACIOGLU, S., BURKHARDT, B., SYKORA, K. W., DRABKO, K., GOZDZIK, J., FAGIOLI, F., GREIL, J., GRUHN, B., BEIER, R., LOCATELLI, F., MULLER, I., SCHLEGEL, P. G., SEDLACEK, P., STACHEL, K. D., HEMMELMANN, C., MOLLER, A. K., BAUMGART, J. & VORA, A. 2020. Treosulfan-fludarabine-thiotepa-based conditioning treatment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*.
- KARL HEINZ GRAEFE, W. L., HEINZ BÖNISCH 2016. *Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag KG.
- KASSIM, A. A. & SAVANI, B. N. 2017. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 10, 245-251.
- KEIKAWUS ARASTÉH, H.-W. B., CHRISTIANE BIEBER, ROLAND BRANDT, TUSHAR THOMAS CHATTERJEE 2018. *Duale Reihe Innere Medizin*.
- KOENIGSMANN, M., CASPER, J., KAHL, C., BASARA, N., SAYER, H. G., BEHRE, G., THEURICH, S., CHRISTOPEIT, M., MOHREN, M., REICHLÉ, A., METZNER, B., GANSER, A., STADLER, M., UHAREK, L., BALLEISEN, L., HINKE, A., HINKE, R. & NIEDERWIESER, D. 2014.

- Risk-adapted, treosulfan-based therapy with auto- and allo-SCT for relapsed/refractory aggressive NHL: a prospective phase-II trial. *Bone Marrow Transplant*, 49, 410-5.
- KOENIGSMANN, M., MOHREN, M., JENTSCH-ULLRICH, K., FRANKE, A., BECKER, E., HEIM, M., FREUND, M. & CASPER, J. 2004. High-dose treosulfan in patients with relapsed or refractory high-grade lymphoma receiving tandem autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 34, 477-83.
- KOLETSI, D. & PANDIS, N. 2017. Survival analysis, part 2: Kaplan-Meier method and the log-rank test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 152, 569-571.
- KREYENBERG, H., HÖLLE, W., MÖHRLE, S., NIETHAMMER, D. & BADER, P. 2003. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by PCR amplification of microsatellite markers and capillary electrophoresis with fluorescence detection: the Tuebingen experience. *Leukemia*, 17, 237-40.
- KRÖGER, N., BORNHÄUSER, M., STELLJES, M., PICHLMEIER, U., TRENSCHEL, R., SCHMID, C., ARNOLD, R., MARTIN, H., HEINZELMANN, M., WOLSCHKE, C., MEYER, R. G., BETHGE, W., KOBBE, G., AYUK, F., GÖKBUGET, N., HÖLZER, D., ZANDER, A. & BEELEN, D. 2015. Allogeneic stem cell transplantation after conditioning with treosulfan, etoposide and cyclophosphamide for patients with ALL: a phase II-study on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group and ALL Study Group (GMALL). *Bone Marrow Transplant*, 50, 1503-7.
- KRÖGER, N., SHIMONI, A., ZABELINA, T., SCHIEDER, H., PANSE, J., AYUK, F., WOLSCHKE, C., RENGES, H., DAHLKE, J., ATANACKOVIC, D., NAGLER, A. & ZANDER, A. 2006. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Bone Marrow Transplant*, 37, 339-44.
- KRÖGER, N., SOLANO, C., WOLSCHKE, C., BANDINI, G., PATRIARCA, F., PINI, M., NAGLER, A., SELLERI, C., RISITANO, A., MESSINA, G., BETHGE, W., PÉREZ DE OTEIZA, J., DUARTE, R., CARELLA, A. M., CIMMINIELLO, M., GUIDI, S., FINKE, J., MORDINI, N., FERRA, C., SIERRA, J., RUSSO, D., PETRINI, M., MILONE, G., BENEDETTI, F., HEINZELMANN, M., PASTORE, D., JURADO, M., TERRUZZI, E., NARNI, F., VÖLP, A., AYUK, F., RUUTU, T. & BONIFAZI, F. 2016. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 374, 43-53.
- LIM, A. B., ROBERTS, A. W., MASON, K., BAJEL, A., SZER, J. & RITCHIE, D. S. 2015. Validating the allogeneic stem cell transplantation disease risk index: sample size, follow-up, and local data are important. *Transplantation*, 99, 128-32.
- LOZANO CERRADA, S., ALTAF, S. Y. & OLAVARRIA, E. 2018. Allogeneic stem cell transplantation from unrelated donors in acute leukaemia. *Curr Opin Oncol*, 30, 418-424.

- MAKA, V. V., KOH, L. P., DIONG, C., GOH, Y. T., GOPALAKRISHNAN, S., HO, A., HWANG, W., KOH, M., LIM, F., LIM, Z. Y., LOH, Y., POON, M., DEL ROSARIO, D. R., TAI, B. C., TAN, L. K., TAN, P. & LINN, Y. C. 2017. An exploration of the applicability of the refined disease risk index and its integration with other independent risk factors for individualized prognostication. *Bone Marrow Transplant*, 52, 363-371.
- MARTINO, R., KERGUELEN, A., VALCÁRCEL, D., SUREDA, A., FACHINI, L., PIÑANA, J. L., BRIONES, J., DELGADO, J., BRUNET, S. & SIERRA, J. 2011. Reduction of infection-related mortality after allogeneic PBSCT from HLA-identical siblings: longitudinal analysis from 1994 to 2008 at a single institution. *Bone Marrow Transplant*, 46, 690-701.
- MCCURDY, S. R. & LUZNIK, L. 2019. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood*, 134, 1802-1810.
- MCLORNAN, D., SZYDLO, R., KOSTER, L., CHALANDON, Y., ROBIN, M., WOLSCHKE, C., BEELEN, D., SOCIÉ, G., BORNHÄUSER, M., ANGELUCCI, E., NIEDERWIESER, D., GERBITZ, A., FINKE, J., VITEK, A., ITÄLÄ-REMES, M., RADUJKOVIC, A., KANZ, L., POTTER, V., CHEVALLIER, P., STELLJES, M., PETERSEN, E., ROBINSON, S., POIRÉ, X., KLYUCHNIKOV, E., HERNÁNDEZ-BOLUDA, J. C., CZERW, T., HAYDEN, P., KRÖGER, N. & YAKOUB-AGHA, I. 2019. Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, 2167-2171.
- MICHAELIS, L. C., HAMADANI, M. & HARI, P. N. 2014. Hematopoietic stem cell transplantation in older persons: respecting the heterogeneity of age. *Expert Rev Hematol*, 7, 321-4.
- MICHALLET, M., SOBH, M., MILPIED, N., BAY, J. O., FÜRST, S., HAROUSSEAU, J. L., MOHTY, M., NICOLINI, F. E., LABUSSIÈRE, H., TEDONE, N., MORISSET, S., VIGOUROUX, S., BAUMGART, J., TABRIZI, R. & BLAISE, D. 2012. Phase II prospective study of treosulfan-based reduced-intensity conditioning in allogeneic HSCT for hematological malignancies from 10/10 HLA-identical unrelated donor. *Ann Hematol*, 91, 1289-97.
- MODI, D., KIM, S., SURAPANENI, M., AYASH, L., ALAVI, A., RATANATHARATHORN, V., DEOL, A. & UBERTI, J. P. 2020. R-BEAM versus Reduced-Intensity Conditioning Regimens in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 26, 683-690.
- MOUNTJOY, L., JAIN, T., KUNZE, K. L., KHERA, N., SPROAT, L. Z., JENNIFER, W., MCCALLEN, M., LEIS, J. F., NOEL, P., SLACK, J. L. & PALMER, J. 2020. Clinical outcomes with low dose anti-thymocyte globulin in patients undergoing matched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 61, 1996-2002.
- MÜLLER, L. P. & MÜLLER-TIDOW, C. 2015. The Indications for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Myeloid Malignancies. *Dtsch Arztebl International*, 112, 262-70.

- NAGLER, A., LABOPIN, M., BEELEN, D., CICERI, F., VOLIN, L., SHIMONI, A., FOÁ, R., MILPIED, N., PECCATORI, J., POLGE, E., MAILHOL, A., MOHTY, M. & SAVANI, B. N. 2017. Long-term outcome after a treosulfan-based conditioning regimen for patients with acute myeloid leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer*, 123, 2671-2679.
- NAKAYA, A., MORI, T., TANAKA, M., TOMITA, N., NAKASEKO, C., YANO, S., FUJISAWA, S., SAKAMAKI, H., AOTSUKA, N., YOKOTA, A., KANDA, Y., SAKURA, T., NANYA, Y., SAITOH, T., KANAMORI, H., TAKAHASHI, S. & OKAMOTO, S. 2014. Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplantation outcomes? A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 1553-9.
- O'RAFFERTY, C., VELANGI, M., LAWSON, S., HIWARKAR, P. & MOTWANI, J. 2017. IFN Block, Treosulfan Conditioning and alphabeta T Cell Deplete PBSCT for XIAP-Deficient HLH. *J Clin Immunol*, 37, 511-513.
- OTTINGER, H., MÜLLER, C., BEELEN, D. W., EHNINGER, G., SCHMITZ, N., ZANDER, A. & SCHREZENMEIER, H. 2006. Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. *Dtsch Arztebl International*, 103, A-2381.
- OTTINGER, H. D., MÜLLER, C. R., GOLDMANN, S. F., ALBERT, E., ARNOLD, R., BEELEN, D. W., BLASCZYK, R., BUNJES, D., CASPER, J., EBELL, W., EHNINGER, G., EIERMANN, T., EINSELE, H., FAUSER, A., FERENCIK, S., FINKE, J., HERTENSTEIN, B., HEYLL, A., KLINGEBIEL, T., KNIPPER, A., KREMENS, B., KOLB, H. J., KOLBE, K., LENARTZ, E., LINDEMANN, M., MÜLLER, C. A., MYTILINEOS, J., NIEDERWIESER, D., RUNDE, V., SAYER, H., SCHAEFER, U. W., SCHMITZ, N., SCHRÖDER, S., SCHULZE-RATH, R., SCHWERDTFEGER, R., SIEGERT, W., THIELE, B., ZANDER, A. R. & GROSSE-WILDE, H. 2001. Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. *Ann Hematol*, 80, 706-14.
- PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., BADER, P., BONINI, C., CESARO, S., DREGER, P., DUARTE, R. F., DUFOUR, C., KUBALL, J., FARGE-BANCEL, D., GENNERY, A., KRÖGER, N., LANZA, F., NAGLER, A., SUREDA, A. & MOHTY, M. 2016. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*, 51, 786-92.
- PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., CHABANNON, C., BASAK, G. W., DE LA CÁMARA, R., CORBACIOGLU, S., DOLSTRA, H., DUARTE, R., GLASS, B., GRECO, R., LANKESTER, A. C., MOHTY, M., PEFFAULT DE LATOUR, R., SNOWDEN, J. A., YAKOUB-AGHA, I. & KRÖGER, N. 2021. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*.
- PECCATORI, J., MASTAGLIO, S., GIGLIO, F., GRECO, R., CROCCHIOLO, R., PATRIARCA, F., FORNO, B., DEOLA, S., ASSANELLI, A., LUPO

- STANGHELLINI, M. T., MARCATTI, M., ZECCA, M., CORTELAZZO, S., FANIN, R., FAGIOLI, F., LOCATELLI, F. & CICERI, F. 2020. Clofarabine and Treosulfan as Conditioning for Matched Related and Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results from the Clo3o Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*, 26, 316-322.
- PEFFAULT DE LATOUR, R., LABOPIN, M., CORNELISSEN, J., VIGOUROUX, S., CRADDOCK, C., BLAISE, D., HUYN, A., VINDELOV, L., MAERTENS, J., CHEVALLIER, P., FEGUEUX, N., SOCIÉ, G., CAHN, J. Y., PETERSEN, E., SCHOUTEN, H., LIOURE, B., RUSSELL, N., CORRAL, L. L., CICERI, F., NAGLER, A. & MOHTY, M. 2015. In patients older than 55 years with AML in first CR, should we search for a matched unrelated donor when an old sibling donor is available? *Bone Marrow Transplant*, 50, 1411-5.
- PIDALA, J., LEE, S. J., AHN, K. W., SPELLMAN, S., WANG, H. L., ALJURF, M., ASKAR, M., DEHN, J., FERNANDEZ VIÑA, M., GRATWOHL, A., GUPTA, V., HANNA, R., HOROWITZ, M. M., HURLEY, C. K., INAMOTO, Y., KASSIM, A. A., NISHIHORI, T., MUELLER, C., OUDSHOORN, M., PETERSDORF, E. W., PRASAD, V., ROBINSON, J., SABER, W., SCHULTZ, K. R., SHAW, B., STOREK, J., WOOD, W. A., WOOLFREY, A. E. & ANASETTI, C. 2014. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 124, 2596-606.
- PLOEMACHER, R. E., JOHNSON, K. W., ROMBOUTS, E. J., ETIENNE, K., WESTERHOF, G. R., BAUMGART, J., WHITE-SCHARF, M. E. & DOWN, J. D. 2004. Addition of treosulfan to a nonmyeloablative conditioning regimen results in enhanced chimerism and immunologic tolerance in an experimental allogeneic bone marrow transplant model. *Biol Blood Marrow Transplant*, 10, 236-45.
- PREL, J.-B. D. R., BERND; HOMMEL, GERHARD; BLETNER, MARIA. 2010. *Choosing Statistical Tests—Part 12 of a Series on Evaluation of Scientific Publikations* [Online]. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(19): 343–8. Available: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/74880/Auswahl-statistischer-Testverfahren> [Accessed 04.01.2021 2021].
- PROF. DR. MED. NICOLAUS KRÖGER, H. P. D. M. A. B., MARBURG; PROF. DR., MED. DR. H. C. DIETGER NIEDERWIESER, L. P. D. M. C. S., AUGSBURG; PROF. DR. MED. & WULF, G. 06.2016. Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT). *DAG KBT*, Version 1, 4.
- RAJU, T. N. 2000. The Nobel chronicles. 1990: Joseph Edward Murray (b 1919) and E Donnall Thomas (b 1920). *Lancet*, 355, 1282.
- RAMBALDI, A., GRASSI, A., MASCIULLI, A., BOSCHINI, C., MICÒ, M. C., BUSCA, A., BRUNO, B., CAVATTONI, I., SANTARONE, S., RAIMONDI, R., MONTANARI, M., MILONE, G., CHIUSOLO, P., PASTORE, D., GUIDI, S., PATRIARCA, F., RISITANO, A. M., SAPORITI, G., PINI, M., TERRUZZI, E., ARCESE, W., MAROTTA, G., CARELLA, A. M.,

- NAGLER, A., RUSSO, D., CORRADINI, P., ALESSANDRINO, E. P., TORELLI, G. F., SCIMÈ, R., MORDINI, N., OLDANI, E., MARFISI, R. M., BACIGALUPO, A. & BOSI, A. 2015. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16, 1525-1536.
- REMBERGER, M., TÖRLEN, J., SERAFI, I. E., GARMING-LEGERT, K., BJÖRKLUND, A., LJUNGMAN, P., SUNDIN, M., HASSAN, M. & MATTSSON, J. 2017. Toxicological effects of fludarabine and treosulfan conditioning before allogeneic stem-cell transplantation. *Int J Hematol*, 106, 471-475.
- RICH, J. T., NEELY, J. G., PANIELLO, R. C., VOELKER, C. C., NUSSENBAUM, B. & WANG, E. W. 2010. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 143, 331-6.
- ROBINSON, T. M., O'DONNELL, P. V., FUCHS, E. J. & LUZNIK, L. 2016. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide. *Semin Hematol*, 53, 90-7.
- ROMAŃSKI, M., WACHOWIAK, J. & GŁÓWKA, F. K. 2018. Treosulfan Pharmacokinetics and its Variability in Pediatric and Adult Patients Undergoing Conditioning Prior to Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current State of the Art, In-Depth Analysis, and Perspectives. *Clin Pharmacokinet*, 57, 1255-1265.
- RUBIO, M. T., SAVANI, B. N., LABOPIN, M., POLGE, E., NIEDERWIESER, D., GANSER, A., SCHWERDTFEGER, R., EHNINGER, G., FINKE, J., RENATE, A., CRADDOCK, C., KRÖGER, N., HALLEK, M., JINDRA, P., MOHTY, M. & NAGLER, A. 2016. The impact of HLA-matching on reduced intensity conditioning regimen unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in patients above 50 years-a report from the EBMT acute leukemia working party. *J Hematol Oncol*, 9, 65.
- RUUTU, T., VOLIN, L., BEELEN, D. W., TRENSCHEL, R., FINKE, J., SCHNITZLER, M., HOLOWIECKI, J., GIEBEL, S., MARKIEWICZ, M., UHAREK, L., BLAU, I. W., KIENAST, J., STELLJES, M., LARSSON, K., ZANDER, A. R., GRAMATZKI, M., REPP, R., EINSELE, H., STUHLER, G., BAUMGART, J., MYLIUS, H. A., PICHLMEIER, U., FREUND, M. & CASPER, J. 2011. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial. *Haematologica*, 96, 1344-50.
- SAHIN, U., TOPRAK, S. K., ATILLA, P. A., ATILLA, E. & DEMIRER, T. 2016. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*, 22, 505-14.
- SAKELLARI, I., MALLOURI, D., GAVRIILAKI, E., BATSIS, I., KALIOU, M., CONSTANTINO, V., PAPALEXANDRI, A., LALAYANNI, C., VADIKOLIA, C., ATHANASIADOU, A., YANNAKI, E., SOTIROPOULOS, D., SMIAS, C. & ANAGNOSTOPOULOS, A. 2017. Survival Advantage

- and Comparable Toxicity in Reduced-Toxicity Treosulfan-Based versus Reduced-Intensity Busulfan-Based Conditioning Regimen in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Patients after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 445-451.
- SARACENI, F., LABOPIN, M., BRECHT, A., KRÖGER, N., EDER, M., TISCHER, J., LABUSSIÈRE-WALLET, H., EINSELE, H., BEELEN, D., BUNJES, D., NIEDERWIESER, D., BOCHTLER, T., SAVANI, B. N., MOHTY, M. & NAGLER, A. 2019. Fludarabine-treosulfan compared to thiotepa-busulfan-fludarabine or FLAMSA as conditioning regimen for patients with primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Hematol Oncol*, 12, 44.
- SAVANI, B. N., LABOPIN, M., KRÖGER, N., FINKE, J., EHNINGER, G., NIEDERWIESER, D., SCHWERDTFEGER, R., BUNJES, D., GLASS, B., SOCIÉ, G., LJUNGMAN, P., CRADDOCK, C., BARON, F., CICERI, F., GORIN, N. C., ESTEVE, J., SCHMID, C., GIEBEL, S., MOHTY, M. & NAGLER, A. 2016. Expanding transplant options to patients over 50 years. Improved outcome after reduced intensity conditioning mismatched-unrelated donor transplantation for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*, 101, 773-80.
- SAYER, H. G., KRÖGER, M., BEYER, J., KIEHL, M., KLEIN, S. A., SCHAEFER-ECKART, K., SCHWERDTFEGER, R., SIEGERT, W., RUNDE, V., THEUSER, C., MARTIN, H., SCHETELIG, J., BEELEN, D. W., FAUSER, A., KIENAST, J., HÖFFKEN, K., EHNINGER, G. & BORNHÄUSER, M. 2003. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant*, 31, 1089-95.
- SCHEULEN, M. E., HILGER, R. A., OBERHOFF, C., CASPER, J., FREUND, M., JOSTEN, K. M., BORNHÄUSER, M., EHNINGER, G., BERDEL, W. E., BAUMGART, J., HARSTRICK, A., BOJKO, P., WOLF, H. H., SCHINDLER, A. E. & SEEBER, S. 2000. Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res*, 6, 4209-16.
- SCHLENK, R. F., DÖHNER, K., MACK, S., STOPPEL, M., KIRÁLY, F., GÖTZE, K., HARTMANN, F., HORST, H. A., KOLLER, E., PETZER, A., GRIMMINGER, W., KOBBE, G., GLASMACHER, A., SALWENDER, H., KIRCHEN, H., HAASE, D., KREMERS, S., MATZDORFF, A., BENNER, A. & DÖHNER, H. 2010. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol*, 28, 4642-8.
- SCHMIDMAIER, R., OELLERICH, M., BAUMGART, J., EMMERICH, B. & MEINHARDT, G. 2004. Treosulfan-induced apoptosis in acute myeloid

- leukemia cells is accompanied by translocation of protein kinase C delta and enhanced by bryostatin-1. *Exp Hematol*, 32, 76-86.
- SCHMIDT-HIEBER, M., BLAU, I. W., TRENSCHEL, R., ANDREESSEN, R., STUHLER, G., EINSELE, H., KANZ, L., KEILHOLZ, U., MARINETS, O., BEELEN, D. W., FAUSER, A. A., VOLIN, L., RUUTU, T., UHAREK, L., FIETZ, T., KNAUF, W., HOPFENMÜLLER, W., THIEL, E., FREUND, M. & CASPER, J. 2007. Reduced-toxicity conditioning with fludarabine and treosulfan prior to allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 39, 389-96.
- SCHMITT, M., TRENSCHEL, R., SAYER, H. G., SCHNEIDER, C., GLASS, A., HILGENDORF, I., TRESCHL, A., JUNGHANSS, C., BORCHERT, K., KOENIGSMANN, M., CASPER, J., BEELEN, D. W., FREUND, M. & KAHL, C. 2014. Conditioning with treosulfan and fludarabine for patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Mol Clin Oncol*, 2, 773-782.
- SCOTT, B. L., PASQUINI, M. C., LOGAN, B. R., WU, J., DEVINE, S. M., PORTER, D. L., MAZIARZ, R. T., WARLICK, E. D., FERNANDEZ, H. F., ALYEA, E. P., HAMADANI, M., BASHEY, A., GIRALT, S., GELLER, N. L., LEIFER, E., LE-RADEMACHER, J., MENDIZABAL, A. M., HOROWITZ, M. M., DEEG, H. J. & HORWITZ, M. E. 2017. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*, 35, 1154-1161.
- SCRUCCA, L., SANTUCCI, A. & AVERSA, F. 2007a. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*, 40, 381-7.
- SCRUCCA, L., SANTUCCI, A. & AVERSA, F. 2007b. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplantation*, 40, 381-387.
- SCRUCCA, L., SANTUCCI, A. & AVERSA, F. 2010a. Regression modeling of competing risk using R: an in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*, 45, 1388-95.
- SCRUCCA, L., SANTUCCI, A. & AVERSA, F. 2010b. Regression modeling of competing risk using R: an in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transplantation*, 45, 1388-1395.
- SHABBIR-MOOSAJEE, M., LOMBARDI, L. & CIUREA, S. O. 2015. An overview of conditioning regimens for haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Am J Hematol*, 90, 541-8.
- SHARGIAN-ALON, L., WOLACH, O., ROZOVSKI, U., YAHAV, D., SELANAVON, M., RUBINSTEIN, M., ONIASHVILLI, N., PASVOLSKY, O., RAANANI, P. & YESHURUN, M. 2020. Sequential treatment with FLAG-IDA/treosulfan conditioning regimen for patients with active acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*, 99, 2939-2945.
- SHIMONI, A., HARDAN, I., SHEM-TOV, N., RAND, A., YERUSHALMI, R. & NAGLER, A. 2007. Fludarabine and treosulfan: a novel modified myeloablative regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with effective antileukemia activity in patients with acute

- myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*, 48, 2352-9.
- SHIMONI, A., KRÖGER, N., ZABELINA, T., AYUK, F., HARDAN, I., YESHURUN, M., SHEM-TOV, N., AVIGDOR, A., BEN-BASSAT, I., ZANDER, A. R. & NAGLER, A. 2005. Hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age >55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning. *Leukemia*, 19, 7-12.
- SHIMONI, A., LABOPIN, M., SAVANI, B., HAMLADJI, R. M., BEELEN, D., MUFTI, G., SOCIÉ, G., DELAGE, J., BLAISE, D., CHEVALLIER, P., FORCADE, E., DECONINCK, E., MOHTY, M. & NAGLER, A. 2018. Intravenous Busulfan Compared with Treosulfan-Based Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia: A Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24, 751-757.
- SHIMONI, A., VAGO, L., BERNARDI, M., YERUSHALMI, R., PECCATORI, J., GRECO, R., SHEM-TOV, N., LO RUSSO, A., DANYLESKO, I., APEL, A., BONINI, C., LUPO STANGHELLINI, M. T., NAGLER, A. & CICERI, F. 2017. Missing HLA C group 1 ligand in patients with AML and MDS is associated with reduced risk of relapse and better survival after allogeneic stem cell transplantation with fludarabine and treosulfan reduced toxicity conditioning. *Am J Hematol*, 92, 1011-1019.
- SHULMAN, H. M., SULLIVAN, K. M., WEIDEN, P. L., MCDONALD, G. B., STRIKER, G. E., SALE, G. E., HACKMAN, R., TSOI, M. S., STORB, R. & THOMAS, E. D. 1980. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*, 69, 204-17.
- SIEGMUND-SCHULTZE, N. 2012. Therapie von Leukämien bei Kindern: Optimierte Stammzelltransplantate. *Dtsch Arztebl International*, 109, A-808-A-809.
- SINGHAL, S., POWLES, R., TRELEAVEN, J., KULKARNI, S., SIROHI, B., HORTON, C., MILLAR, B., SHEPHERD, V., TAIT, D., SASO, R., ROWLAND, A., LONG, S. & MEHTA, J. 2000. A low CD34+ cell dose results in higher mortality and poorer survival after blood or marrow stem cell transplantation from HLA-identical siblings: should 2 x 10⁶ CD34+ cells/kg be considered the minimum threshold? *Bone Marrow Transplant*, 26, 489-96.
- SLADE, M., DIPERSIO, J. F., WESTERVELT, P., VIJ, R., SCHROEDER, M. A. & ROMEE, R. 2017. Haploidentical Hematopoietic Cell Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide and Peripheral Blood Stem Cell Grafts in Older Adults with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 1736-1743.
- SOLH, M., ZHANG, X., CONNOR, K., BROWN, S., SOLOMON, S. R., MORRIS, L. E., HOLLAND, H. K. & BASHEY, A. 2016. Factors Predicting Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Multivariable Analysis from a Single Center. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1403-1409.

- SOLH, M. M., BASHEY, A., SOLOMON, S. R., MORRIS, L. E., ZHANG, X., BROWN, S. & HOLLAND, H. K. 2018. Long term survival among patients who are disease free at 1-year post allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single center analysis of 389 consecutive patients. *Bone Marrow Transplant*, 53, 576-583.
- SORROR, M. L., MARIS, M. B., STORB, R., BARON, F., SANDMAIER, B. M., MALONEY, D. G. & STORER, B. 2005. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 106, 2912-9.
- SORROR, M. L., SANDMAIER, B. M., STORER, B. E., FRANKE, G. N., LAPORT, G. G., CHAUNCEY, T. R., AGURA, E., MAZIARZ, R. T., LANGSTON, A., HARI, P., PULSIPHER, M. A., BETHGE, W., SAHEBI, F., BRUNO, B., MARIS, M. B., YEAGER, A., PETERSEN, F. B., VINDELØV, L., MCSWEENEY, P. A., HÜBEL, K., MIELCAREK, M., GEORGES, G. E., NIEDERWIESER, D., BLUME, K. G., MALONEY, D. G. & STORB, R. 2011. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *Jama*, 306, 1874-83.
- STECKEL, N. K., GROTH, C., MIKESCH, J. H., TRENSCHEL, R., OTTINGER, H., KORDELAS, L., MUELLER-TIDOW, C., SCHLIEMANN, C., REICHERTS, C., ALBRING, J. C., SILLING, G., SCHMIDT, E., BERDEL, W. E., LENZ, G., DITSCHKOWSKI, M., BEELEN, D. W. & STELLJES, M. 2018. High-dose melphalan-based sequential conditioning chemotherapy followed by allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 180, 840-853.
- STORB, R. 2012. Edward Donnan Thomas (1920-2012). *Nature*, 491, 334.
- STORB, R. F., CHAMPLIN, R., RIDDELL, S. R., MURATA, M., BRYANT, S. & WARREN, E. H. 2001. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 375-91.
- SUGITA, J. 2019. HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide. *Int J Hematol*, 110, 30-38.
- THOMAS, E. D., LOCHTE, H. L., JR., LU, W. C. & FERREBEE, J. W. 1957. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*, 257, 491-6.
- THORSBY, E. 2009. A short history of HLA. *Tissue Antigens*, 74, 101-16.
- TIERCY, J. M. 2016. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*, 101, 680-7.
- USSOWICZ, M. 2020. Treosulfan in combination with fludarabine as part of conditioning treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Drugs Today (Barc)*, 56, 389-403.
- VERNERIS, M. R., LEE, S. J., AHN, K. W., WANG, H. L., BATTIWALLA, M., INAMOTO, Y., FERNANDEZ-VINA, M. A., GAJEWSKI, J., PIDALA, J., MUNKER, R., ALJURF, M., SABER, W., SPELLMAN, S. & KORETH, J. 2015. HLA Mismatch Is Associated with Worse Outcomes after Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell

- Transplantation: An Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 1783-9.
- VERSLUIS, J., LABOPIN, M., NIEDERWIESER, D., SOCIE, G., SCHLENK, R. F., MILPIED, N., NAGLER, A., BLAISE, D., ROCHA, V., CORNELISSEN, J. J. & MOHTY, M. 2015. Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with AML in first complete remission. *Leukemia*, 29, 51-7.
- VETRIE, D., HELGASON, G. V. & COPLAND, M. 2020. The leukaemia stem cell: similarities, differences and clinical prospects in CML and AML. *Nat Rev Cancer*, 20, 158-173.
- VILMAR, K., BACHMANN, K.D. & KURTH, R. 1997. Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. *Bundesgesundheitsblatt*, pp.254–261.
- VIVES, J., CASADEMONT-ROCA, A., MARTORELL, L. & NOGUÉS, N. 2020. Beyond chimerism analysis: methods for tracking a new generation of cell-based medicines. *Bone Marrow Transplant*, 55, 1229-1239.
- VRHOVAC, R., LABOPIN, M., CICERI, F., FINKE, J., HOLLER, E., TISCHER, J., LIOURE, B., GRIBBEN, J., KANZ, L., BLAISE, D., DREGER, P., HELD, G., ARNOLD, R., NAGLER, A. & MOHTY, M. 2016. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant*, 51, 186-93.
- WEDGE, E., SENDELØV, H., HANSEN, J. W., ANDERSEN, N. S., SCHJØDT, I., PETERSEN, S. L., KORNBLIT, B., GRØNBÆK, K. & FRIIS, L. S. 2020. Improved Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Fludarabine/Treosulfan for Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*, 26, 1091-1098.
- WEIDEN, P. L., FLOURNOY, N., THOMAS, E. D., PRENTICE, R., FEFER, A., BUCKNER, C. D. & STORB, R. 1979. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*, 300, 1068-73.
- YERUSHALMI, R., SHEM-TOV, N., DANYLESKO, I., AVIGDOR, A., NAGLER, A. & SHIMONI, A. 2015. Fludarabine and treosulfan compared with other reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in patients with lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 50, 1526-35.
- ZANDER, A. R. & STUTE, N. 2002. Stammzellforschung: Diesseits des Rubikon. *Dtsch Arztebl International*, 99, A-341.
- ZHU, S., LIU, G., LIU, J., CHEN, Q. & WANG, Z. 2020a. Long-Term Outcomes of Treosulfan- vs. Busulfan-Based Conditioning Regimen for Patients With Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Before Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*, 10, 591363.
- ZHU, S., LIU, G., LIU, J., ZHANG, S., CHEN, Q. & WANG, Z. 2020b. Long-Term Outcomes of Treosulfan- vs. Busulfan-Based Conditioning

- Regimen for Patients With Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Before Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 10.
- ZWIENER, I. B., MARIA; HOMMEL, GERHARD. 2011. *Überlebenszeitanalyse - Survival Analysis—Part 15 of a Series on Evaluation of Scientific Publications* [Online]. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(10): 163-9. Available: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/81171/Überlebenszeitanalyse> [Accessed 04.01.2021 2021].

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in dem Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Innere Medizin II, Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. W. Bethge durchgeführt.

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch die Mitglieder der Studienzentrale für allogene Stammzellforschung, Diana Kilian und Bärbel Entrich, von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch Prof. Dr. rer. nat. Martus, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

8 Danksagung

Meinen größten Dank möchte ich an Prof. Dr. med. W. Bethge für die sehr gute Betreuung meiner Doktorarbeit richten. Ich konnte mich stets an ihn wenden und er stand mir mit Rat und Antwort immer zur Seite. Ich möchte mich herzlich für sein Engagement bedanken. Es war eine sehr schöne und lehrreiche Zeit in einer großartigen Atmosphäre.

Den Mitarbeitern der Studienzentrale für allogene Stammzellforschung möchte ich für die herzliche Aufnahme und freundschaftliche Atmosphäre danken. Besonders geht mein Dank an Bärbel Entrich, Diana Kilian und Svenja Schultes. Diese lehrten mich in die Datenbanken des Universitätsklinikums ein, unterstützten mich bei der Datenerhebung und hatten stets ein offenes Ohr für Fragen.

Den Ärzten der Inneren Medizin II möchte ich herzlich danken, für die Zeit in welcher sie mit mir einzelne Dokumente besprochen zu haben.

Zudem möchte ich Prof. Dr. rer. nat. Martus der klinischen Epidemiologie und angewandten Biometrie für die statistische Beratung danken.

Den Mitarbeitern des Chimärismuslabors, der Apotheke des Universitätsklinikums und der Virologie möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ebenfalls möchte ich meiner Familie danken, ohne die ein Studium nicht möglich wäre.

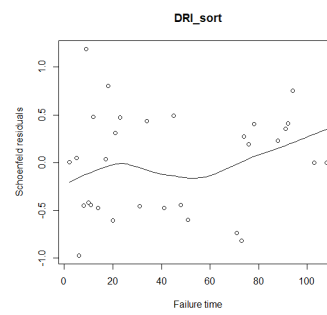
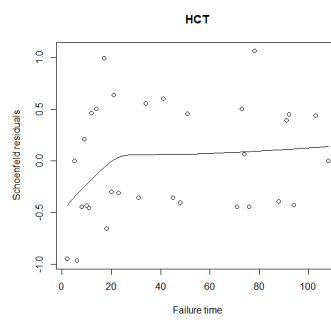
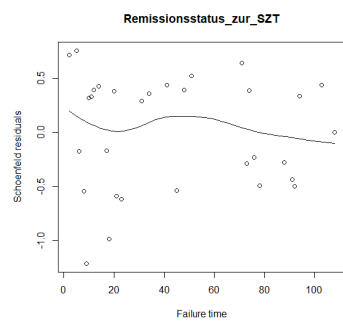
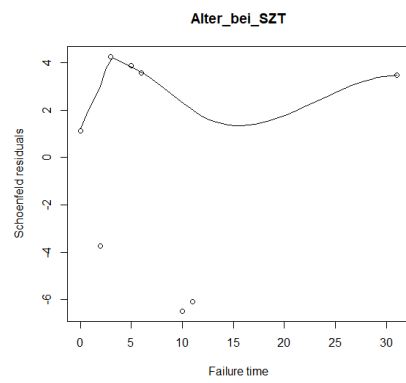
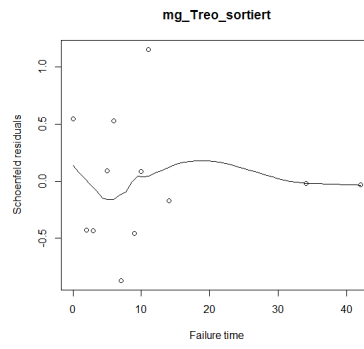
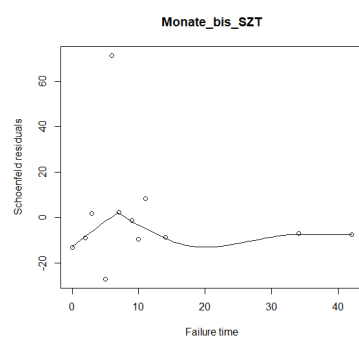
Lebenslauf

9 Lebenslauf

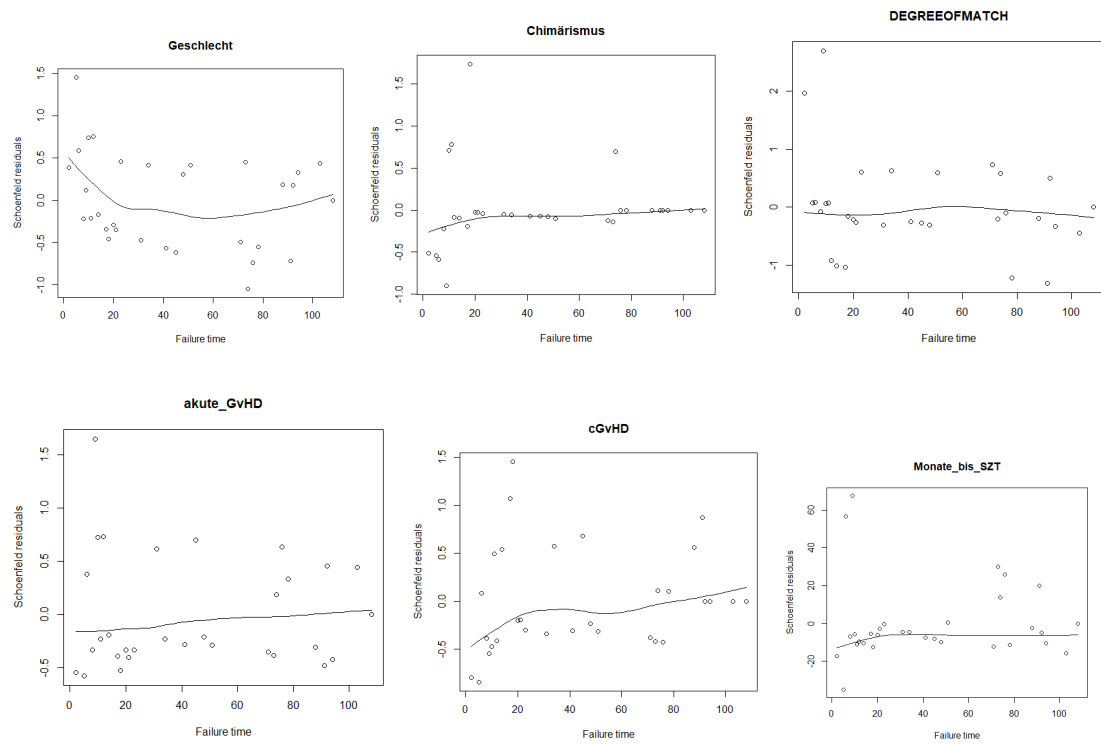
Aus der elektronischen Version entfernt.

10 Anhang

10.1 Schönfeld Residuen



Anhang



10.2 Gesamtüberlebenstabelle von S. 61

Überlebenstabelle

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
1	,000	Tod	.	.	1	95
2	,000	Tod	.	.	2	94
3	,000	Tod	.	.	3	93
4	,000	Tod	.	.	4	92
5	,000	Tod	,948	,023	5	91
6	1,000	Tod	.	.	6	90
7	1,000	Tod	.	.	7	89
8	1,000	Tod	.	.	8	88
9	1,000	Tod	.	.	9	87
10	1,000	Tod	,896	,031	10	86
11	2,000	Tod	.	.	11	85
12	2,000	Tod	,875	,034	12	84
13	2,000	Lebendig	.	.	12	83
14	3,000	Tod	,864	,035	13	82
15	3,000	Lebendig	.	.	13	81

Anhang

16	5,000	Tod	.	.	14	80
17	5,000	Tod	,843	,037	15	79
18	5,000	Lebendig	.	.	15	78
19	6,000	Tod	,832	,038	16	77
20	6,000	Lebendig	.	.	16	76
21	6,000	Lebendig	.	.	16	75
22	6,000	Lebendig	.	.	16	74
23	7,000	Tod	.	.	17	73
24	7,000	Tod	.	.	18	72
25	7,000	Tod	,799	,041	19	71
26	8,000	Lebendig	.	.	19	70
27	9,000	Tod	,787	,042	20	69
28	9,000	Lebendig	.	.	20	68
29	9,000	Lebendig	.	.	20	67
30	9,000	Lebendig	.	.	20	66
31	9,000	Lebendig	.	.	20	65
32	10,000	Tod	.	.	21	64
33	10,000	Tod	,763	,044	22	63
34	10,000	Lebendig	.	.	22	62
35	11,000	Tod	.	.	23	61
36	11,000	Tod	.	.	24	60
37	11,000	Tod	,726	,047	25	59
38	11,000	Lebendig	.	.	25	58
39	12,000	Lebendig	.	.	25	57
40	12,000	Lebendig	.	.	25	56
41	13,000	Lebendig	.	.	25	55
42	13,000	Lebendig	.	.	25	54
43	14,000	Tod	.	.	26	53
44	14,000	Tod	,699	,049	27	52
45	15,000	Tod	,686	,050	28	51
46	15,000	Lebendig	.	.	28	50
47	16,000	Lebendig	.	.	28	49
48	17,000	Tod	,672	,051	29	48
49	17,000	Lebendig	.	.	29	47
50	17,000	Lebendig	.	.	29	46
51	17,000	Lebendig	.	.	29	45
52	17,000	Lebendig	.	.	29	44
53	18,000	Lebendig	.	.	29	43
54	18,000	Lebendig	.	.	29	42

Anhang

55	19,000	Tod	,656	,052	30	41
56	19,000	Lebendig	.	.	30	40
57	19,000	Lebendig	.	.	30	39
58	20,000	Lebendig	.	.	30	38
59	20,000	Lebendig	.	.	30	37
60	21,000	Lebendig	.	.	30	36
61	21,000	Lebendig	.	.	30	35
62	23,000	Lebendig	.	.	30	34
63	23,000	Lebendig	.	.	30	33
64	23,000	Lebendig	.	.	30	32
65	26,000	Lebendig	.	.	30	31
66	28,000	Lebendig	.	.	30	30
67	31,000	Lebendig	.	.	30	29
68	34,000	Tod	,633	,055	31	28
69	38,000	Lebendig	.	.	31	27
70	39,000	Lebendig	.	.	31	26
71	41,000	Lebendig	.	.	31	25
72	42,000	Tod	,608	,058	32	24
73	45,000	Lebendig	.	.	32	23
74	46,000	Lebendig	.	.	32	22
75	46,000	Lebendig	.	.	32	21
76	48,000	Lebendig	.	.	32	20
77	51,000	Lebendig	.	.	32	19
78	52,000	Tod	,576	,063	33	18
79	71,000	Lebendig	.	.	33	17
80	72,000	Lebendig	.	.	33	16
81	73,000	Lebendig	.	.	33	15
82	74,000	Lebendig	.	.	33	14
83	74,000	Lebendig	.	.	33	13
84	74,000	Lebendig	.	.	33	12
85	76,000	Lebendig	.	.	33	11
86	78,000	Lebendig	.	.	33	10
87	78,000	Lebendig	.	.	33	9
88	81,000	Lebendig	.	.	33	8
89	81,000	Lebendig	.	.	33	7
90	88,000	Lebendig	.	.	33	6
91	91,000	Lebendig	.	.	33	5
92	92,000	Lebendig	.	.	33	4
93	93,000	Lebendig	.	.	33	3

Anhang

94	94,000	Lebendig	.	.	33	2
95	103,000	Lebendig	.	.	33	1
96	108,000	Lebendig	.	.	33	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Schätze r	Std.- Fehler	Mittelwert ^a		Schätze r	Std.- Fehler	Median	
		95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
68,083	5,567	57,172	78,995

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.3 Progressionsfreies Überlebenstabelle von S. 62

Überlebenstabelle

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.- Fehler		
1	,000	Tod oder Progression	.	.	1	95
2	,000	Tod oder Progression	.	.	2	94
3	,000	Tod oder Progression	.	.	3	93
4	,000	Tod oder Progression	.	.	4	92
5	,000	Tod oder Progression	,948	,023	5	91
6	1,000	Tod oder Progression	.	.	6	90
7	1,000	Tod oder Progression	.	.	7	89
8	1,000	Tod oder Progression	.	.	8	88
9	1,000	Tod oder Progression	.	.	9	87
10	1,000	Tod oder Progression	,896	,031	10	86
11	2,000	Tod oder Progression	.	.	11	85
12	2,000	Tod oder Progression	,875	,034	12	84
13	2,000	Lebendig	.	.	12	83
14	3,000	Tod oder Progression	,864	,035	13	82
15	3,000	Lebendig	.	.	13	81
16	5,000	Tod oder Progression	.	.	14	80
17	5,000	Tod oder Progression	,843	,037	15	79
18	5,000	Lebendig	.	.	15	78

Anhang

19	6,000	Tod oder Progression	.	.	16	77
20	6,000	Tod oder Progression	.	.	17	76
21	6,000	Tod oder Progression	,811	,040	18	75
22	6,000	Lebendig	.	.	18	74
23	7,000	Tod oder Progression	.	.	19	73
24	7,000	Tod oder Progression	.	.	20	72
25	7,000	Tod oder Progression	,778	,043	21	71
26	8,000	Lebendig	.	.	21	70
27	9,000	Tod oder Progression	,767	,044	22	69
28	9,000	Lebendig	.	.	22	68
29	9,000	Lebendig	.	.	22	67
30	9,000	Lebendig	.	.	22	66
31	9,000	Lebendig	.	.	22	65
32	10,000	Tod oder Progression	.	.	23	64
33	10,000	Tod oder Progression	,743	,045	24	63
34	10,000	Lebendig	.	.	24	62
35	11,000	Tod oder Progression	.	.	25	61
36	11,000	Tod oder Progression	.	.	26	60
37	11,000	Tod oder Progression	,707	,048	27	59
38	11,000	Lebendig	.	.	27	58
39	12,000	Lebendig	.	.	27	57
40	12,000	Lebendig	.	.	27	56
41	13,000	Lebendig	.	.	27	55
42	13,000	Lebendig	.	.	27	54
43	14,000	Tod oder Progression	.	.	28	53
44	14,000	Tod oder Progression	,681	,049	29	52
45	15,000	Tod oder Progression	,668	,050	30	51
46	15,000	Lebendig	.	.	30	50
47	16,000	Lebendig	.	.	30	49
48	17,000	Tod oder Progression	,654	,051	31	48
49	17,000	Lebendig	.	.	31	47
50	17,000	Lebendig	.	.	31	46
51	17,000	Lebendig	.	.	31	45
52	17,000	Lebendig	.	.	31	44
53	18,000	Tod oder Progression	,639	,052	32	43
54	18,000	Lebendig	.	.	32	42
55	19,000	Tod oder Progression	,624	,053	33	41
56	19,000	Lebendig	.	.	33	40

Anhang

57	19,000	Lebendig	.	.	33	39
58	20,000	Lebendig	.	.	33	38
59	20,000	Lebendig	.	.	33	37
60	21,000	Lebendig	.	.	33	36
61	21,000	Lebendig	.	.	33	35
62	23,000	Lebendig	.	.	33	34
63	23,000	Lebendig	.	.	33	33
64	23,000	Lebendig	.	.	33	32
65	26,000	Lebendig	.	.	33	31
66	28,000	Lebendig	.	.	33	30
67	31,000	Tod oder Progression	,603	,055	34	29
68	34,000	Tod oder Progression	,583	,057	35	28
69	38,000	Lebendig	.	.	35	27
70	39,000	Tod oder Progression	,561	,059	36	26
71	41,000	Lebendig	.	.	36	25
72	42,000	Tod oder Progression	,539	,061	37	24
73	45,000	Lebendig	.	.	37	23
74	46,000	Lebendig	.	.	37	22
75	46,000	Lebendig	.	.	37	21
76	48,000	Lebendig	.	.	37	20
77	51,000	Lebendig	.	.	37	19
78	52,000	Tod oder Progression	,510	,064	38	18
79	71,000	Lebendig	.	.	38	17
80	72,000	Lebendig	.	.	38	16
81	73,000	Lebendig	.	.	38	15
82	74,000	Lebendig	.	.	38	14
83	74,000	Lebendig	.	.	38	13
84	74,000	Lebendig	.	.	38	12
85	76,000	Lebendig	.	.	38	11
86	78,000	Lebendig	.	.	38	10
87	78,000	Lebendig	.	.	38	9
88	81,000	Lebendig	.	.	38	8
89	81,000	Lebendig	.	.	38	7
90	88,000	Lebendig	.	.	38	6
91	91,000	Lebendig	.	.	38	5
92	92,000	Lebendig	.	.	38	4
93	93,000	Lebendig	.	.	38	3
94	94,000	Lebendig	.	.	38	2

Anhang

95	103,000	Lebendig	.	.	38	1
96	108,000	Lebendig	.	.	38	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Schätze r	Std.- Fehler	Mittelwert ^a		Schätze r	Std.- Fehler	Median	
		95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
62,450	5,599	51,475	73,424

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.4 Überlebenstabelle von Patienten über und unter dem Median von S.62

Überlebenstabelle

PatTeilung_Median	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebene n Fälle	
			Schätzer	Std.-Fehler			
jünger als	1	,000	Tod	.	.	1	44
Median (59)	2	,000	Tod	,956	,031	2	43
	3	1,000	Tod	.	.	3	42
	4	1,000	Tod	.	.	4	41
	5	1,000	Tod	,889	,047	5	40
	6	2,000	Tod	,867	,051	6	39
	7	2,000	Lebendig	.	.	6	38
	8	6,000	Lebendig	.	.	6	37
	9	6,000	Lebendig	.	.	6	36
	10	7,000	Tod	,843	,055	7	35
	11	8,000	Lebendig	.	.	7	34
	12	9,000	Lebendig	.	.	7	33
	13	9,000	Lebendig	.	.	7	32
	14	9,000	Lebendig	.	.	7	31
	15	10,000	Tod	.	.	8	30
	16	10,000	Tod	,788	,063	9	29
	17	11,000	Tod	.	.	10	28
	18	11,000	Tod	,734	,070	11	27

Anhang

	19	12,000	Lebendig	.	.	11	26
	20	13,000	Lebendig	.	.	11	25
	21	14,000	Tod	,705	,073	12	24
	22	16,000	Lebendig	.	.	12	23
	23	17,000	Lebendig	.	.	12	22
	24	17,000	Lebendig	.	.	12	21
	25	18,000	Lebendig	.	.	12	20
	26	19,000	Tod	,669	,077	13	19
	27	20,000	Lebendig	.	.	13	18
	28	23,000	Lebendig	.	.	13	17
	29	26,000	Lebendig	.	.	13	16
	30	28,000	Lebendig	.	.	13	15
	31	38,000	Lebendig	.	.	13	14
	32	42,000	Tod	,621	,085	14	13
	33	46,000	Lebendig	.	.	14	12
	34	52,000	Tod	,570	,092	15	11
	35	72,000	Lebendig	.	.	15	10
	36	74,000	Lebendig	.	.	15	9
	37	74,000	Lebendig	.	.	15	8
	38	74,000	Lebendig	.	.	15	7
	39	76,000	Lebendig	.	.	15	6
	40	78,000	Lebendig	.	.	15	5
	41	91,000	Lebendig	.	.	15	4
	42	93,000	Lebendig	.	.	15	3
	43	94,000	Lebendig	.	.	15	2
	44	103,000	Lebendig	.	.	15	1
	45	108,000	Lebendig	.	.	15	0
älter gleich Median (59)	1	,000	Tod	.	.	1	50
	2	,000	Tod	.	.	2	49
	3	,000	Tod	,941	,033	3	48
	4	1,000	Tod	.	.	4	47
	5	1,000	Tod	,902	,042	5	46
	6	2,000	Tod	,882	,045	6	45
	7	3,000	Tod	,863	,048	7	44
	8	3,000	Lebendig	.	.	7	43
	9	5,000	Tod	.	.	8	42
	10	5,000	Tod	,823	,054	9	41
	11	5,000	Lebendig	.	.	9	40
	12	6,000	Tod	,802	,056	10	39

Anhang

13	6,000	Lebendig	.	.	10	38
14	7,000	Tod	.	.	11	37
15	7,000	Tod	,760	,061	12	36
16	9,000	Tod	,739	,062	13	35
17	9,000	Lebendig	.	.	13	34
18	10,000	Lebendig	.	.	13	33
19	11,000	Tod	,716	,064	14	32
20	11,000	Lebendig	.	.	14	31
21	12,000	Lebendig	.	.	14	30
22	13,000	Lebendig	.	.	14	29
23	14,000	Tod	,692	,067	15	28
24	15,000	Tod	,667	,069	16	27
25	15,000	Lebendig	.	.	16	26
26	17,000	Tod	,641	,071	17	25
27	17,000	Lebendig	.	.	17	24
28	17,000	Lebendig	.	.	17	23
29	18,000	Lebendig	.	.	17	22
30	19,000	Lebendig	.	.	17	21
31	19,000	Lebendig	.	.	17	20
32	20,000	Lebendig	.	.	17	19
33	21,000	Lebendig	.	.	17	18
34	21,000	Lebendig	.	.	17	17
35	23,000	Lebendig	.	.	17	16
36	23,000	Lebendig	.	.	17	15
37	31,000	Lebendig	.	.	17	14
38	34,000	Tod	,595	,079	18	13
39	39,000	Lebendig	.	.	18	12
40	41,000	Lebendig	.	.	18	11
41	45,000	Lebendig	.	.	18	10
42	46,000	Lebendig	.	.	18	9
43	48,000	Lebendig	.	.	18	8
44	51,000	Lebendig	.	.	18	7
45	71,000	Lebendig	.	.	18	6
46	73,000	Lebendig	.	.	18	5
47	78,000	Lebendig	.	.	18	4
48	81,000	Lebendig	.	.	18	3
49	81,000	Lebendig	.	.	18	2
50	88,000	Lebendig	.	.	18	1
51	92,000	Lebendig	.	.	18	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

PatTeilung_Median	Schätzer	Mittelwert ^a			Median			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze	
jünger als Median (59)	68,729	8,031	52,989	84,470
älter gleich Median (59)	58,687	6,277	46,385	70,990
Gesamt	68,083	5,567	57,172	78,995

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.4.1 Überlebenstabelle der Patienten betrachtet nach dem Geschlecht von S.63

Überlebenstabelle

Geschlecht	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
männlich	1	Tod	,982	,018	1	55
	2	Tod	.	.	2	54
	3	Tod	.	.	3	53
	4	Tod	,929	,034	4	52
	5	Tod	,911	,038	5	51
	6	Lebendig	.	.	5	50
	7	Tod	,892	,041	6	49
	8	Tod	,874	,044	7	48
	9	Lebendig	.	.	7	47
	10	Tod	.	.	8	46
	11	Tod	.	.	9	45
	12	Tod	,818	,052	10	44
	13	Lebendig	.	.	10	43
	14	Tod	,799	,054	11	42
	15	Lebendig	.	.	11	41
	16	Lebendig	.	.	11	40

Anhang

17	10,000	Tod	,779	,056	12	39
18	10,000	Lebendig	.	.	12	38
19	11,000	Tod	.	.	13	37
20	11,000	Tod	.	.	14	36
21	11,000	Tod	,718	,062	15	35
22	13,000	Lebendig	.	.	15	34
23	14,000	Tod	.	.	16	33
24	14,000	Tod	,676	,065	17	32
25	15,000	Lebendig	.	.	17	31
26	16,000	Lebendig	.	.	17	30
27	17,000	Lebendig	.	.	17	29
28	17,000	Lebendig	.	.	17	28
29	18,000	Lebendig	.	.	17	27
30	18,000	Lebendig	.	.	17	26
31	19,000	Tod	,650	,068	18	25
32	19,000	Lebendig	.	.	18	24
33	20,000	Lebendig	.	.	18	23
34	20,000	Lebendig	.	.	18	22
35	21,000	Lebendig	.	.	18	21
36	21,000	Lebendig	.	.	18	20
37	23,000	Lebendig	.	.	18	19
38	26,000	Lebendig	.	.	18	18
39	28,000	Lebendig	.	.	18	17
40	31,000	Lebendig	.	.	18	16
41	39,000	Lebendig	.	.	18	15
42	41,000	Lebendig	.	.	18	14
43	42,000	Tod	,603	,077	19	13
44	45,000	Lebendig	.	.	19	12
45	46,000	Lebendig	.	.	19	11
46	46,000	Lebendig	.	.	19	10
47	52,000	Tod	,543	,090	20	9
48	71,000	Lebendig	.	.	20	8
49	72,000	Lebendig	.	.	20	7
50	74,000	Lebendig	.	.	20	6
51	74,000	Lebendig	.	.	20	5
52	76,000	Lebendig	.	.	20	4
53	78,000	Lebendig	.	.	20	3
54	81,000	Lebendig	.	.	20	2
55	91,000	Lebendig	.	.	20	1

Anhang

	56	108,000	Lebendig	.	.	20	0
weiblich	1	,000	Tod	.	.	1	39
	2	,000	Tod	.	.	2	38
	3	,000	Tod	.	.	3	37
	4	,000	Tod	,900	,047	4	36
	5	1,000	Tod	.	.	5	35
	6	1,000	Tod	,850	,056	6	34
	7	2,000	Tod	,825	,060	7	33
	8	2,000	Lebendig	.	.	7	32
	9	3,000	Tod	,799	,063	8	31
	10	5,000	Tod	,773	,066	9	30
	11	5,000	Lebendig	.	.	9	29
	12	6,000	Lebendig	.	.	9	28
	13	6,000	Lebendig	.	.	9	27
	14	9,000	Lebendig	.	.	9	26
	15	9,000	Lebendig	.	.	9	25
	16	10,000	Tod	,742	,071	10	24
	17	11,000	Lebendig	.	.	10	23
	18	12,000	Lebendig	.	.	10	22
	19	12,000	Lebendig	.	.	10	21
	20	13,000	Lebendig	.	.	10	20
	21	15,000	Tod	,705	,076	11	19
	22	17,000	Tod	,668	,081	12	18
	23	17,000	Lebendig	.	.	12	17
	24	17,000	Lebendig	.	.	12	16
	25	19,000	Lebendig	.	.	12	15
	26	23,000	Lebendig	.	.	12	14
	27	23,000	Lebendig	.	.	12	13
	28	34,000	Tod	,617	,089	13	12
	29	38,000	Lebendig	.	.	13	11
	30	48,000	Lebendig	.	.	13	10
	31	51,000	Lebendig	.	.	13	9
	32	73,000	Lebendig	.	.	13	8
	33	74,000	Lebendig	.	.	13	7
	34	78,000	Lebendig	.	.	13	6
	35	81,000	Lebendig	.	.	13	5
	36	88,000	Lebendig	.	.	13	4
	37	92,000	Lebendig	.	.	13	3
	38	93,000	Lebendig	.	.	13	2

39	94,000	Lebendig	.	.	13	1
40	103,000	Lebendig	.	.	13	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Geschlecht	Schätzer	Mittelwert ^a			Median			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
männlich	66,540	7,375	52,085	80,995
weiblich	67,087	8,118	51,176	82,997
Gesamt	68,083	5,567	57,172	78,995

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.5 Überlebensstabelle des Karnofsky-Index von S.64

Überlebensstabelle

Karnofsky	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
90 oder größer	1	Tod	,983	,017	1	59
	2	Lebendig	.	.	1	58
	3	Tod	,966	,023	2	57
	4	Lebendig	.	.	2	56
	5	Tod	,949	,029	3	55
	6	Tod	,932	,033	4	54
	7	Lebendig	.	.	4	53
	8	Lebendig	.	.	4	52
	9	Tod	.	.	5	51
	10	Tod	.	.	6	50
	11	Tod	,878	,043	7	49
	12	Lebendig	.	.	7	48
	13	Tod	,860	,046	8	47
	14	Lebendig	.	.	8	46
	15	Lebendig	.	.	8	45
	16	Tod	,841	,049	9	44
	17	Lebendig	.	.	9	43

Anhang

18	11,000	Tod	.	.	10	42
19	11,000	Tod	,802	,054	11	41
20	11,000	Lebendig	.	.	11	40
21	12,000	Lebendig	.	.	11	39
22	13,000	Lebendig	.	.	11	38
23	13,000	Lebendig	.	.	11	37
24	14,000	Tod	,780	,057	12	36
25	15,000	Tod	,758	,059	13	35
26	16,000	Lebendig	.	.	13	34
27	17,000	Tod	,736	,061	14	33
28	17,000	Lebendig	.	.	14	32
29	18,000	Lebendig	.	.	14	31
30	19,000	Lebendig	.	.	14	30
31	20,000	Lebendig	.	.	14	29
32	21,000	Lebendig	.	.	14	28
33	21,000	Lebendig	.	.	14	27
34	23,000	Lebendig	.	.	14	26
35	23,000	Lebendig	.	.	14	25
36	26,000	Lebendig	.	.	14	24
37	31,000	Lebendig	.	.	14	23
38	39,000	Lebendig	.	.	14	22
39	41,000	Lebendig	.	.	14	21
40	42,000	Tod	,701	,068	15	20
41	45,000	Lebendig	.	.	15	19
42	46,000	Lebendig	.	.	15	18
43	48,000	Lebendig	.	.	15	17
44	51,000	Lebendig	.	.	15	16
45	71,000	Lebendig	.	.	15	15
46	72,000	Lebendig	.	.	15	14
47	73,000	Lebendig	.	.	15	13
48	74,000	Lebendig	.	.	15	12
49	74,000	Lebendig	.	.	15	11
50	74,000	Lebendig	.	.	15	10
51	76,000	Lebendig	.	.	15	9
52	78,000	Lebendig	.	.	15	8
53	81,000	Lebendig	.	.	15	7
54	81,000	Lebendig	.	.	15	6
55	88,000	Lebendig	.	.	15	5
56	91,000	Lebendig	.	.	15	4

Anhang

	57	93,000	Lebendig	.	.	15	3
	58	94,000	Lebendig	.	.	15	2
	59	103,000	Lebendig	.	.	15	1
	60	108,000	Lebendig	.	.	15	0
kleiner als 90	1	,000	Tod	.	.	1	27
	2	,000	Tod	.	.	2	26
	3	,000	Tod	.	.	3	25
	4	,000	Tod	,857	,066	4	24
	5	1,000	Tod	.	.	5	23
	6	1,000	Tod	.	.	6	22
	7	1,000	Tod	.	.	7	21
	8	1,000	Tod	,714	,085	8	20
	9	5,000	Tod	,679	,088	9	19
	10	5,000	Lebendig	.	.	9	18
	11	6,000	Lebendig	.	.	9	17
	12	9,000	Lebendig	.	.	9	16
	13	9,000	Lebendig	.	.	9	15
	14	10,000	Tod	,633	,093	10	14
	15	12,000	Lebendig	.	.	10	13
	16	14,000	Tod	,585	,098	11	12
	17	15,000	Lebendig	.	.	11	11
	18	17,000	Lebendig	.	.	11	10
	19	17,000	Lebendig	.	.	11	9
	20	17,000	Lebendig	.	.	11	8
	21	18,000	Lebendig	.	.	11	7
	22	19,000	Lebendig	.	.	11	6
	23	20,000	Lebendig	.	.	11	5
	24	23,000	Lebendig	.	.	11	4
	25	28,000	Lebendig	.	.	11	3
	26	34,000	Tod	,390	,172	12	2
	27	78,000	Lebendig	.	.	12	1
	28	92,000	Lebendig	.	.	12	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Karnof_sorti ert	Schätz er	Std.- Fehler	Mittelwert ^a		Schätz er	Std.- Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze

Anhang

90 oder größer	79,615	6,262	67,342	91,889
kleiner als 90	43,938	11,418	21,558	66,318	34,000	17,652	,000	68,599
Gesamt	72,499	5,659	61,408	83,590

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.6 Überlebenstabelle von abhängig von vergangener Zeit der Diagnosestellung bis SZT von S.66

		Überlebenstabelle							
				Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse		Anzahl der verbliebenen Fälle	
Median_bis_SZT	Zeit	Status	Schätzer	Std.-Fehler					
länger als	1	,000	Tod	.	.	1	46		
Median	2	,000	Tod	,957	,029	2	45		
	3	1,000	Tod	.	.	3	44		
	4	1,000	Tod	.	.	4	43		
	5	1,000	Tod	.	.	5	42		
	6	1,000	Tod	,872	,049	6	41		
	7	2,000	Tod	.	.	7	40		
	8	2,000	Tod	,830	,055	8	39		
	9	2,000	Lebendig	.	.	8	38		
	10	3,000	Tod	,808	,058	9	37		
	11	5,000	Tod	,786	,060	10	36		
	12	6,000	Tod	,764	,062	11	35		
	13	6,000	Lebendig	.	.	11	34		
	14	7,000	Tod	,742	,064	12	33		
	15	8,000	Lebendig	.	.	12	32		
	16	9,000	Tod	,719	,066	13	31		
	17	9,000	Lebendig	.	.	13	30		
	18	9,000	Lebendig	.	.	13	29		
	19	10,000	Tod	.	.	14	28		
	20	10,000	Tod	,669	,070	15	27		
	21	11,000	Tod	.	.	16	26		
	22	11,000	Tod	,619	,073	17	25		

Anhang

	23	12,000	Lebendig	.	.	17	24
	24	13,000	Lebendig	.	.	17	23
	25	14,000	Tod	,593	,075	18	22
	26	17,000	Lebendig	.	.	18	21
	27	17,000	Lebendig	.	.	18	20
	28	18,000	Lebendig	.	.	18	19
	29	19,000	Lebendig	.	.	18	18
	30	19,000	Lebendig	.	.	18	17
	31	20,000	Lebendig	.	.	18	16
	32	21,000	Lebendig	.	.	18	15
	33	21,000	Lebendig	.	.	18	14
	34	23,000	Lebendig	.	.	18	13
	35	38,000	Lebendig	.	.	18	12
	36	42,000	Tod	,543	,083	19	11
	37	46,000	Lebendig	.	.	19	10
	38	51,000	Lebendig	.	.	19	9
	39	52,000	Tod	,483	,093	20	8
	40	72,000	Lebendig	.	.	20	7
	41	73,000	Lebendig	.	.	20	6
	42	74,000	Lebendig	.	.	20	5
	43	74,000	Lebendig	.	.	20	4
	44	76,000	Lebendig	.	.	20	3
	45	88,000	Lebendig	.	.	20	2
	46	91,000	Lebendig	.	.	20	1
	47	108,000	Lebendig	.	.	20	0
kürzer als Median	1	,000	Tod	.	.	1	46
	2	,000	Tod	.	.	2	45
	3	,000	Tod	,936	,036	3	44
	4	1,000	Tod	,915	,041	4	43
	5	3,000	Lebendig	.	.	4	42
	6	5,000	Tod	,893	,045	5	41
	7	5,000	Lebendig	.	.	5	40
	8	6,000	Lebendig	.	.	5	39
	9	6,000	Lebendig	.	.	5	38
	10	7,000	Tod	.	.	6	37
	11	7,000	Tod	,846	,054	7	36
	12	9,000	Lebendig	.	.	7	35

Anhang

13	9,000	Lebendig	.	.	7	34
14	10,000	Lebendig	.	.	7	33
15	11,000	Tod	,820	,058	8	32
16	11,000	Lebendig	.	.	8	31
17	12,000	Lebendig	.	.	8	30
18	13,000	Lebendig	.	.	8	29
19	14,000	Tod	,792	,062	9	28
20	15,000	Tod	,764	,066	10	27
21	15,000	Lebendig	.	.	10	26
22	16,000	Lebendig	.	.	10	25
23	17,000	Tod	,733	,070	11	24
24	17,000	Lebendig	.	.	11	23
25	17,000	Lebendig	.	.	11	22
26	18,000	Lebendig	.	.	11	21
27	20,000	Lebendig	.	.	11	20
28	23,000	Lebendig	.	.	11	19
29	26,000	Lebendig	.	.	11	18
30	28,000	Lebendig	.	.	11	17
31	31,000	Lebendig	.	.	11	16
32	34,000	Tod	,687	,079	12	15
33	39,000	Lebendig	.	.	12	14
34	41,000	Lebendig	.	.	12	13
35	45,000	Lebendig	.	.	12	12
36	46,000	Lebendig	.	.	12	11
37	48,000	Lebendig	.	.	12	10
38	71,000	Lebendig	.	.	12	9
39	74,000	Lebendig	.	.	12	8
40	78,000	Lebendig	.	.	12	7
41	78,000	Lebendig	.	.	12	6
42	81,000	Lebendig	.	.	12	5
43	81,000	Lebendig	.	.	12	4
44	92,000	Lebendig	.	.	12	3
45	93,000	Lebendig	.	.	12	2
46	94,000	Lebendig	.	.	12	1
47	103,000	Lebendig	.	.	12	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Median_bis_ SZT	Schätzer	Std.- Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.- Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
länger als Median	59,618	8,043	43,854	75,381	52,000	.	.	.
kürzer als Median	74,451	7,042	60,650	88,253
Gesamt	68,649	5,595	57,682	79,616

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.7 Überlebenstabelle der Diagnosegruppen von S.68

Überlebenstabelle

Diagnosen	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebene n Fälle	
			Schätzer	Std.-Fehler			
AML	1	,000	Tod	.	.	1	45
	2	,000	Tod	,957	,030	2	44
	3	1,000	Tod	,935	,036	3	43
	4	2,000	Lebendig	.	.	3	42
	5	5,000	Tod	,913	,042	4	41
	6	5,000	Lebendig	.	.	4	40
	7	6,000	Lebendig	.	.	4	39
	8	6,000	Lebendig	.	.	4	38
	9	6,000	Lebendig	.	.	4	37
	10	7,000	Tod	.	.	5	36
	11	7,000	Tod	,863	,052	6	35
	12	9,000	Tod	,839	,056	7	34
	13	9,000	Lebendig	.	.	7	33
	14	10,000	Tod	,813	,060	8	32

Anhang

	15	10,000	Lebendig	.	.	8	31
	16	11,000	Tod	.	.	9	30
	17	11,000	Tod	.	.	10	29
	18	11,000	Tod	,734	,069	11	28
	19	11,000	Lebendig	.	.	11	27
	20	12,000	Lebendig	.	.	11	26
	21	12,000	Lebendig	.	.	11	25
	22	13,000	Lebendig	.	.	11	24
	23	14,000	Tod	,704	,073	12	23
	24	15,000	Tod	,673	,076	13	22
	25	15,000	Lebendig	.	.	13	21
	26	16,000	Lebendig	.	.	13	20
	27	17,000	Tod	,640	,079	14	19
	28	17,000	Lebendig	.	.	14	18
	29	17,000	Lebendig	.	.	14	17
	30	20,000	Lebendig	.	.	14	16
	31	21,000	Lebendig	.	.	14	15
	32	23,000	Lebendig	.	.	14	14
	33	23,000	Lebendig	.	.	14	13
	34	26,000	Lebendig	.	.	14	12
	35	28,000	Lebendig	.	.	14	11
	36	31,000	Lebendig	.	.	14	10
	37	34,000	Tod	,576	,094	15	9
	38	39,000	Lebendig	.	.	15	8
	39	41,000	Lebendig	.	.	15	7
	40	46,000	Lebendig	.	.	15	6
	41	48,000	Lebendig	.	.	15	5
	42	51,000	Lebendig	.	.	15	4
	43	71,000	Lebendig	.	.	15	3
	44	93,000	Lebendig	.	.	15	2
	45	94,000	Lebendig	.	.	15	1
	46	103,000	Lebendig	.	.	15	0
MDS	1	,000	Tod	.	.	1	29
	2	,000	Tod	,933	,046	2	28
	3	1,000	Tod	.	.	3	27
	4	1,000	Tod	,867	,062	4	26
	5	3,000	Lebendig	.	.	4	25
	6	5,000	Tod	,832	,069	5	24
	7	9,000	Lebendig	.	.	5	23

Anhang

	8	9,000	Lebendig	.	.	5	22
	9	9,000	Lebendig	.	.	5	21
	10	10,000	Tod	,792	,076	6	20
	11	13,000	Lebendig	.	.	6	19
	12	17,000	Lebendig	.	.	6	18
	13	18,000	Lebendig	.	.	6	17
	14	18,000	Lebendig	.	.	6	16
	15	19,000	Lebendig	.	.	6	15
	16	20,000	Lebendig	.	.	6	14
	17	21,000	Lebendig	.	.	6	13
	18	23,000	Lebendig	.	.	6	12
	19	45,000	Lebendig	.	.	6	11
	20	72,000	Lebendig	.	.	6	10
	21	73,000	Lebendig	.	.	6	9
	22	74,000	Lebendig	.	.	6	8
	23	78,000	Lebendig	.	.	6	7
	24	78,000	Lebendig	.	.	6	6
	25	81,000	Lebendig	.	.	6	5
	26	81,000	Lebendig	.	.	6	4
	27	88,000	Lebendig	.	.	6	3
	28	91,000	Lebendig	.	.	6	2
	29	92,000	Lebendig	.	.	6	1
	30	108,000	Lebendig	.	.	6	0
CLL/HL/NHL/	1	1,000	Tod	,923	,074	1	12
Plasmozytom/	2	2,000	Tod	.	.	2	11
ALL	3	2,000	Tod	,769	,117	3	10
	4	3,000	Tod	,692	,128	4	9
	5	6,000	Tod	,615	,135	5	8
	6	14,000	Tod	,538	,138	6	7
	7	19,000	Tod	,462	,138	7	6
	8	19,000	Lebendig	.	.	7	5
	9	38,000	Lebendig	.	.	7	4
	10	46,000	Lebendig	.	.	7	3
	11	52,000	Tod	,308	,156	8	2
	12	74,000	Lebendig	.	.	8	1
	13	76,000	Lebendig	.	.	8	0
MPN/CML	1	,000	Tod	,857	,132	1	6
	2	1,000	Tod	,714	,171	2	5
	3	7,000	Tod	,571	,187	3	4

Anhang

4	8,000	Lebendig	.	.	3	3
5	17,000	Lebendig	.	.	3	2
6	42,000	Tod	,286	,223	4	1
7	74,000	Lebendig	.	.	4	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Diagnose_zsmfassen	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
AML	64,743	8,015	49,032	80,453
MDS	86,213	7,949	70,633	101,794
CLL/HL/NHL/Plasmozytom/ALL	35,000	9,091	17,182	52,818	19,000	20,670	,000	59,514
MPN/CML	34,286	12,227	10,321	58,251	42,000	27,272	,000	95,453
Gesamt	68,083	5,567	57,172	78,995

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.8 Progressionsfreies-Überleben der Diagnosegruppen von S.69

Überlebenstabelle

Diagnosegruppen	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
AML	1	Tod oder Progression	.	.	1	45
	2	Tod oder Progression	,957	,030	2	44

Anhang

3	1,000	Tod oder Progression	,935	,036	3	43
4	2,000	Lebendig	.	.	3	42
5	5,000	Tod oder Progression	,913	,042	4	41
6	5,000	Lebendig	.	.	4	40
7	6,000	Tod oder Progression	.	.	5	39
8	6,000	Tod oder Progression	,867	,051	6	38
9	6,000	Lebendig	.	.	6	37
10	7,000	Tod oder Progression	.	.	7	36
11	7,000	Tod oder Progression	,820	,058	8	35
12	9,000	Tod oder Progression	,797	,061	9	34
13	9,000	Lebendig	.	.	9	33
14	10,000	Tod oder Progression	,772	,063	10	32
15	10,000	Lebendig	.	.	10	31
16	11,000	Tod oder Progression	.	.	11	30
17	11,000	Tod oder Progression	.	.	12	29
18	11,000	Tod oder Progression	,698	,070	13	28
19	11,000	Lebendig	.	.	13	27
20	12,000	Lebendig	.	.	13	26
21	12,000	Lebendig	.	.	13	25
22	13,000	Lebendig	.	.	13	24

Anhang

23	14,000	Tod oder Progression	,669	,073	14	23
24	15,000	Tod oder Progression	,640	,076	15	22
25	15,000	Lebendig	.	.	15	21
26	16,000	Lebendig	.	.	15	20
27	17,000	Tod oder Progression	,608	,078	16	19
28	17,000	Lebendig	.	.	16	18
29	17,000	Lebendig	.	.	16	17
30	20,000	Lebendig	.	.	16	16
31	21,000	Lebendig	.	.	16	15
32	23,000	Lebendig	.	.	16	14
33	23,000	Lebendig	.	.	16	13
34	26,000	Lebendig	.	.	16	12
35	28,000	Lebendig	.	.	16	11
36	31,000	Tod oder Progression	,552	,089	17	10
37	34,000	Tod oder Progression	,497	,095	18	9
38	39,000	Tod oder Progression	,442	,100	19	8
39	41,000	Lebendig	.	.	19	7
40	46,000	Lebendig	.	.	19	6
41	48,000	Lebendig	.	.	19	5
42	51,000	Lebendig	.	.	19	4

Anhang

	43	71,000	Lebendig	.	.	19	3
	44	93,000	Lebendig	.	.	19	2
	45	94,000	Lebendig	.	.	19	1
	46	103,000	Lebendig	.	.	19	0
MDS	1	,000	Tod oder Progression	.	.	1	29
	2	,000	Tod oder Progression	,933	,046	2	28
	3	1,000	Tod oder Progression	.	.	3	27
	4	1,000	Tod oder Progression	,867	,062	4	26
	5	3,000	Lebendig	.	.	4	25
	6	5,000	Tod oder Progression	,832	,069	5	24
	7	9,000	Lebendig	.	.	5	23
	8	9,000	Lebendig	.	.	5	22
	9	9,000	Lebendig	.	.	5	21
	10	10,000	Tod oder Progression	,792	,076	6	20
	11	13,000	Lebendig	.	.	6	19
	12	17,000	Lebendig	.	.	6	18
	13	18,000	Tod oder Progression	,748	,083	7	17
	14	18,000	Lebendig	.	.	7	16
	15	19,000	Lebendig	.	.	7	15
	16	20,000	Lebendig	.	.	7	14

Anhang

	17	21,000	Lebendig	.	.	7	13
	18	23,000	Lebendig	.	.	7	12
	19	45,000	Lebendig	.	.	7	11
	20	72,000	Lebendig	.	.	7	10
	21	73,000	Lebendig	.	.	7	9
	22	74,000	Lebendig	.	.	7	8
	23	78,000	Lebendig	.	.	7	7
	24	78,000	Lebendig	.	.	7	6
	25	81,000	Lebendig	.	.	7	5
	26	81,000	Lebendig	.	.	7	4
	27	88,000	Lebendig	.	.	7	3
	28	91,000	Lebendig	.	.	7	2
	29	92,000	Lebendig	.	.	7	1
	30	108,000	Lebendig	.	.	7	0
		0					
CLL/HL/ NHL/Plas mozytom /ALL	1	1,000	Tod oder Progression	,923	,074	1	12
	2	2,000	Tod oder Progression	.	.	2	11
	3	2,000	Tod oder Progression	,769	,117	3	10
	4	3,000	Tod oder Progression	,692	,128	4	9
	5	6,000	Tod oder Progression	,615	,135	5	8
	6	14,000	Tod oder Progression	,538	,138	6	7

Anhang

	7	19,000	Tod oder Progression	,462	,138	7	6
	8	19,000	Lebendig	.	.	7	5
	9	38,000	Lebendig	.	.	7	4
	10	46,000	Lebendig	.	.	7	3
	11	52,000	Tod oder Progression	,308	,156	8	2
	12	74,000	Lebendig	.	.	8	1
	13	76,000	Lebendig	.	.	8	0
MPN/CM L	1	,000	Tod oder Progression	,857	,132	1	6
	2	1,000	Tod oder Progression	,714	,171	2	5
	3	7,000	Tod oder Progression	,571	,187	3	4
	4	8,000	Lebendig	.	.	3	3
	5	17,000	Lebendig	.	.	3	2
	6	42,000	Tod oder Progression	,286	,223	4	1
	7	74,000	Lebendig	.	.	4	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Diagnose_zsmfassen	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
AML	54,655	8,118	38,743	70,567	34,000	6,908	20,460	47,540
MDS	82,251	8,493	65,605	98,898
CLL/HL/NHL/Plasmozytom/ALL	35,000	9,091	17,182	52,818	19,000	20,670	,000	59,514
MPN/CML	34,286	12,227	10,321	58,251	42,000	27,272	,000	95,453
Gesamt	62,450	5,599	51,475	73,424

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.9 Überlebenstabelle des DRI von S.72

DRI	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Schätzer	Std.-Fehler			
niedrig	1	,000	Tod	,963	,036	1	26
	2	2,000	Tod	,926	,050	2	25
	3	3,000	Tod	,889	,060	3	24
	4	5,000	Tod	,852	,068	4	23
	5	6,000	Tod	,815	,075	5	22
	6	6,000	Lebendig	.	.	5	21
	7	7,000	Tod	,776	,081	6	20
	8	8,000	Lebendig	.	.	6	19
	9	9,000	Lebendig	.	.	6	18
	10	10,000	Tod	,733	,087	7	17
	11	11,000	Tod	.	.	8	16
	12	11,000	Tod	,647	,096	9	15
	13	14,000	Tod	,604	,099	10	14
	14	16,000	Lebendig	.	.	10	13
	15	17,000	Lebendig	.	.	10	12
	16	19,000	Lebendig	.	.	10	11
	17	20,000	Lebendig	.	.	10	10
	18	26,000	Lebendig	.	.	10	9
	19	31,000	Lebendig	.	.	10	8
	20	41,000	Lebendig	.	.	10	7
	21	42,000	Tod	,517	,116	11	6
	22	48,000	Lebendig	.	.	11	5
	23	51,000	Lebendig	.	.	11	4
	24	71,000	Lebendig	.	.	11	3
	25	73,000	Lebendig	.	.	11	2
	26	103,000	Lebendig	.	.	11	1
	27	108,000	Lebendig	.	.	11	0
intermediär	1	,000	Tod	.	.	1	46
	2	,000	Tod	.	.	2	45

Anhang

3	,000	Tod	,936	,036	3	44
4	1,000	Tod	,915	,041	4	43
5	2,000	Tod	,894	,045	5	42
6	2,000	Lebendig	.	.	5	41
7	5,000	Tod	,872	,049	6	40
8	5,000	Lebendig	.	.	6	39
9	6,000	Lebendig	.	.	6	38
10	7,000	Tod	,849	,053	7	37
11	9,000	Tod	,826	,056	8	36
12	9,000	Lebendig	.	.	8	35
13	9,000	Lebendig	.	.	8	34
14	10,000	Tod	,802	,059	9	33
15	11,000	Tod	,777	,062	10	32
16	12,000	Lebendig	.	.	10	31
17	13,000	Lebendig	.	.	10	30
18	14,000	Tod	,751	,065	11	29
19	17,000	Lebendig	.	.	11	28
20	18,000	Lebendig	.	.	11	27
21	18,000	Lebendig	.	.	11	26
22	19,000	Tod	,723	,069	12	25
23	20,000	Lebendig	.	.	12	24
24	21,000	Lebendig	.	.	12	23
25	21,000	Lebendig	.	.	12	22
26	23,000	Lebendig	.	.	12	21
27	23,000	Lebendig	.	.	12	20
28	34,000	Tod	,686	,074	13	19
29	38,000	Lebendig	.	.	13	18
30	39,000	Lebendig	.	.	13	17
31	45,000	Lebendig	.	.	13	16
32	46,000	Lebendig	.	.	13	15
33	46,000	Lebendig	.	.	13	14
34	52,000	Tod	,637	,084	14	13
35	72,000	Lebendig	.	.	14	12
36	74,000	Lebendig	.	.	14	11
37	74,000	Lebendig	.	.	14	10
38	76,000	Lebendig	.	.	14	9
39	78,000	Lebendig	.	.	14	8
40	78,000	Lebendig	.	.	14	7
41	81,000	Lebendig	.	.	14	6

Anhang

42	81,000	Lebendig	.	.	14	5
43	88,000	Lebendig	.	.	14	4
44	91,000	Lebendig	.	.	14	3
45	92,000	Lebendig	.	.	14	2
46	93,000	Lebendig	.	.	14	1
47	94,000	Lebendig	.	.	14	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

DRI_sort	Schätzer	Mittelwert ^a			Median			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
niedrig	62,342	10,420	41,919	82,764
intermediär	65,654	6,244	53,416	77,891
Gesamt	70,022	6,080	58,104	81,939

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.10 Überlebensstabelle des DRI mit 3 Variablen von S.72

DRI	Zeit	Status	Überlebensstabelle				
			Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Schätzer	Std.-Fehler			
niedrig	1	,000	Tod	,963	,036	1	26
	2	2,000	Tod	,926	,050	2	25
	3	3,000	Tod	,889	,060	3	24
	4	5,000	Tod	,852	,068	4	23
	5	6,000	Tod	,815	,075	5	22
	6	6,000	Lebendig	.	.	5	21
	7	7,000	Tod	,776	,081	6	20
	8	8,000	Lebendig	.	.	6	19
	9	9,000	Lebendig	.	.	6	18
	10	10,000	Tod	,733	,087	7	17
	11	11,000	Tod	.	.	8	16
	12	11,000	Tod	,647	,096	9	15
	13	14,000	Tod	,604	,099	10	14
	14	16,000	Lebendig	.	.	10	13

Anhang

	15	17,000	Lebendig	.	.	10	12
	16	19,000	Lebendig	.	.	10	11
	17	20,000	Lebendig	.	.	10	10
	18	26,000	Lebendig	.	.	10	9
	19	31,000	Lebendig	.	.	10	8
	20	41,000	Lebendig	.	.	10	7
	21	42,000	Tod	,517	,116	11	6
	22	48,000	Lebendig	.	.	11	5
	23	51,000	Lebendig	.	.	11	4
	24	71,000	Lebendig	.	.	11	3
	25	73,000	Lebendig	.	.	11	2
	26	103,000	Lebendig	.	.	11	1
	27	108,000	Lebendig	.	.	11	0
mittlere	1	,000	Tod	.	.	1	46
	2	,000	Tod	.	.	2	45
	3	,000	Tod	,936	,036	3	44
	4	1,000	Tod	,915	,041	4	43
	5	2,000	Tod	,894	,045	5	42
	6	2,000	Lebendig	.	.	5	41
	7	5,000	Tod	,872	,049	6	40
	8	5,000	Lebendig	.	.	6	39
	9	6,000	Lebendig	.	.	6	38
	10	7,000	Tod	,849	,053	7	37
	11	9,000	Tod	,826	,056	8	36
	12	9,000	Lebendig	.	.	8	35
	13	9,000	Lebendig	.	.	8	34
	14	10,000	Tod	,802	,059	9	33
	15	11,000	Tod	,777	,062	10	32
	16	12,000	Lebendig	.	.	10	31
	17	13,000	Lebendig	.	.	10	30
	18	14,000	Tod	,751	,065	11	29
	19	17,000	Lebendig	.	.	11	28
	20	18,000	Lebendig	.	.	11	27
	21	18,000	Lebendig	.	.	11	26
	22	19,000	Tod	,723	,069	12	25
	23	20,000	Lebendig	.	.	12	24
	24	21,000	Lebendig	.	.	12	23
	25	21,000	Lebendig	.	.	12	22
	26	23,000	Lebendig	.	.	12	21

Anhang

27	23,000	Lebendig	.	.	12	20	
28	34,000	Tod	,686	,074	13	19	
29	38,000	Lebendig	.	.	13	18	
30	39,000	Lebendig	.	.	13	17	
31	45,000	Lebendig	.	.	13	16	
32	46,000	Lebendig	.	.	13	15	
33	46,000	Lebendig	.	.	13	14	
34	52,000	Tod	,637	,084	14	13	
35	72,000	Lebendig	.	.	14	12	
36	74,000	Lebendig	.	.	14	11	
37	74,000	Lebendig	.	.	14	10	
38	76,000	Lebendig	.	.	14	9	
39	78,000	Lebendig	.	.	14	8	
40	78,000	Lebendig	.	.	14	7	
41	81,000	Lebendig	.	.	14	6	
42	81,000	Lebendig	.	.	14	5	
43	88,000	Lebendig	.	.	14	4	
44	91,000	Lebendig	.	.	14	3	
45	92,000	Lebendig	.	.	14	2	
46	93,000	Lebendig	.	.	14	1	
47	94,000	Lebendig	.	.	14	0	
hoch	1	1,000	Tod	.	.	1	7
	2	1,000	Tod	.	.	2	6
	3	1,000	Tod	,625	,171	3	5
	4	3,000	Lebendig	.	.	3	4
	5	7,000	Tod	,469	,187	4	3
	6	19,000	Lebendig	.	.	4	2
	7	23,000	Lebendig	.	.	4	1
	8	74,000	Lebendig	.	.	4	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

DRI	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
niedrig	62,342	10,420	41,919	82,764
mittlere	65,654	6,244	53,416	77,891

Anhang

hoch	36,156	13,225	10,236	62,077	7,000	.	.	.
Gesamt	68,192	5,856	56,714	79,669

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.11 Progressionsfreies-Überleben des DRI von 2 Variablen von S.73

Überlebenstabelle

DRI	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Schätzer	Std.-Fehler			
niedrig	1	,000	Tod oder Progression	,963	,036	1	26
	2	2,000	Tod oder Progression	,926	,050	2	25
	3	3,000	Tod oder Progression	,889	,060	3	24
	4	5,000	Tod oder Progression	,852	,068	4	23
	5	6,000	Tod oder Progression	,815	,075	5	22
	6	6,000	Lebendig	.	.	5	21
	7	7,000	Tod oder Progression	,776	,081	6	20
	8	8,000	Lebendig	.	.	6	19
	9	9,000	Lebendig	.	.	6	18
	10	10,000	Tod oder Progression	,733	,087	7	17
	11	11,000	Tod oder Progression	.	.	8	16
	12	11,000	Tod oder Progression	,647	,096	9	15
	13	14,000	Tod oder Progression	,604	,099	10	14
	14	16,000	Lebendig	.	.	10	13
	15	17,000	Lebendig	.	.	10	12
	16	19,000	Lebendig	.	.	10	11
	17	20,000	Lebendig	.	.	10	10
	18	26,000	Lebendig	.	.	10	9
	19	31,000	Tod oder Progression	,537	,108	11	8
	20	41,000	Lebendig	.	.	11	7
	21	42,000	Tod oder Progression	,460	,117	12	6
	22	48,000	Lebendig	.	.	12	5
	23	51,000	Lebendig	.	.	12	4
	24	71,000	Lebendig	.	.	12	3
	25	73,000	Lebendig	.	.	12	2
	26	103,000	Lebendig	.	.	12	1
	0						

Anhang

	27	108,000	Lebendig	.	.	12	0
intermediär	1	,000	Tod oder Progression	.	.	1	46
	2	,000	Tod oder Progression	.	.	2	45
	3	,000	Tod oder Progression	,936	,036	3	44
	4	1,000	Tod oder Progression	,915	,041	4	43
	5	2,000	Tod oder Progression	,894	,045	5	42
	6	2,000	Lebendig	.	.	5	41
	7	5,000	Tod oder Progression	,872	,049	6	40
	8	5,000	Lebendig	.	.	6	39
	9	6,000	Tod oder Progression	,849	,052	7	38
	10	7,000	Tod oder Progression	,827	,056	8	37
	11	9,000	Tod oder Progression	,805	,058	9	36
	12	9,000	Lebendig	.	.	9	35
	13	9,000	Lebendig	.	.	9	34
	14	10,000	Tod oder Progression	,781	,061	10	33
	15	11,000	Tod oder Progression	,757	,064	11	32
	16	12,000	Lebendig	.	.	11	31
	17	13,000	Lebendig	.	.	11	30
	18	14,000	Tod oder Progression	,732	,067	12	29
	19	17,000	Lebendig	.	.	12	28
	20	18,000	Tod oder Progression	,706	,069	13	27
	21	18,000	Lebendig	.	.	13	26
	22	19,000	Tod oder Progression	,679	,072	14	25
	23	20,000	Lebendig	.	.	14	24
	24	21,000	Lebendig	.	.	14	23
	25	21,000	Lebendig	.	.	14	22
	26	23,000	Lebendig	.	.	14	21
	27	23,000	Lebendig	.	.	14	20
	28	34,000	Tod oder Progression	,645	,076	15	19
	29	38,000	Lebendig	.	.	15	18
	30	39,000	Tod oder Progression	,609	,079	16	17
	31	45,000	Lebendig	.	.	16	16
	32	46,000	Lebendig	.	.	16	15
	33	46,000	Lebendig	.	.	16	14
	34	52,000	Tod oder Progression	,566	,085	17	13
	35	72,000	Lebendig	.	.	17	12
	36	74,000	Lebendig	.	.	17	11
	37	74,000	Lebendig	.	.	17	10

Anhang

38	76,000	Lebendig	.	.	17	9
39	78,000	Lebendig	.	.	17	8
40	78,000	Lebendig	.	.	17	7
41	81,000	Lebendig	.	.	17	6
42	81,000	Lebendig	.	.	17	5
43	88,000	Lebendig	.	.	17	4
44	91,000	Lebendig	.	.	17	3
45	92,000	Lebendig	.	.	17	2
46	93,000	Lebendig	.	.	17	1
47	94,000	Lebendig	.	.	17	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

DRI_sort	Schätzer	Mittelwert ^a			Schätzer	Std.-Fehler	Median	
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall				Untere Grenze	Obere Grenze
			Untere Grenze	Obere Grenze				
niedrig	57,810	10,405	37,417	78,204	42,000	.	.	.
intermediär	60,481	6,346	48,043	72,918
Gesamt	64,579	6,110	52,603	76,554

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.12 Progressionsfreies-Überleben des DRI mit 3 Variablen von S.74

Überlebenstabelle

DRI	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Schätzer	Std.-Fehler			
niedrig	1	,000	Tod oder Progression	,963	,036	1	26
	2	2,000	Tod oder Progression	,926	,050	2	25
	3	3,000	Tod oder Progression	,889	,060	3	24
	4	5,000	Tod oder Progression	,852	,068	4	23
	5	6,000	Tod oder Progression	,815	,075	5	22
	6	6,000	Lebendig	.	.	5	21
	7	7,000	Tod oder Progression	,776	,081	6	20
	8	8,000	Lebendig	.	.	6	19
	9	9,000	Lebendig	.	.	6	18
	10	10,000	Tod oder Progression	,733	,087	7	17
	11	11,000	Tod oder Progression	.	.	8	16
	12	11,000	Tod oder Progression	,647	,096	9	15
	13	14,000	Tod oder Progression	,604	,099	10	14
	14	16,000	Lebendig	.	.	10	13
	15	17,000	Lebendig	.	.	10	12
	16	19,000	Lebendig	.	.	10	11

Anhang

	17	20,000	Lebendig	.	.	10	10
	18	26,000	Lebendig	.	.	10	9
	19	31,000	Tod oder Progression	,537	,108	11	8
	20	41,000	Lebendig	.	.	11	7
	21	42,000	Tod oder Progression	,460	,117	12	6
	22	48,000	Lebendig	.	.	12	5
	23	51,000	Lebendig	.	.	12	4
	24	71,000	Lebendig	.	.	12	3
	25	73,000	Lebendig	.	.	12	2
	26	103,000	Lebendig	.	.	12	1
	27	108,000	Lebendig	.	.	12	0
mittlere	1	,000	Tod oder Progression	.	.	1	46
	2	,000	Tod oder Progression	.	.	2	45
	3	,000	Tod oder Progression	,936	,036	3	44
	4	1,000	Tod oder Progression	,915	,041	4	43
	5	2,000	Tod oder Progression	,894	,045	5	42
	6	2,000	Lebendig	.	.	5	41
	7	5,000	Tod oder Progression	,872	,049	6	40
	8	5,000	Lebendig	.	.	6	39
	9	6,000	Tod oder Progression	,849	,052	7	38

Anhang

10	7,000	Tod oder Progression	,827	,056	8	37
11	9,000	Tod oder Progression	,805	,058	9	36
12	9,000	Lebendig	.	.	9	35
13	9,000	Lebendig	.	.	9	34
14	10,000	Tod oder Progression	,781	,061	10	33
15	11,000	Tod oder Progression	,757	,064	11	32
16	12,000	Lebendig	.	.	11	31
17	13,000	Lebendig	.	.	11	30
18	14,000	Tod oder Progression	,732	,067	12	29
19	17,000	Lebendig	.	.	12	28
20	18,000	Tod oder Progression	,706	,069	13	27
21	18,000	Lebendig	.	.	13	26
22	19,000	Tod oder Progression	,679	,072	14	25
23	20,000	Lebendig	.	.	14	24
24	21,000	Lebendig	.	.	14	23
25	21,000	Lebendig	.	.	14	22
26	23,000	Lebendig	.	.	14	21
27	23,000	Lebendig	.	.	14	20
28	34,000	Tod oder Progression	,645	,076	15	19
29	38,000	Lebendig	.	.	15	18

Anhang

	30	39,000	Tod oder Progression	,609	,079	16	17
	31	45,000	Lebendig	.	.	16	16
	32	46,000	Lebendig	.	.	16	15
	33	46,000	Lebendig	.	.	16	14
	34	52,000	Tod oder Progression	,566	,085	17	13
	35	72,000	Lebendig	.	.	17	12
	36	74,000	Lebendig	.	.	17	11
	37	74,000	Lebendig	.	.	17	10
	38	76,000	Lebendig	.	.	17	9
	39	78,000	Lebendig	.	.	17	8
	40	78,000	Lebendig	.	.	17	7
	41	81,000	Lebendig	.	.	17	6
	42	81,000	Lebendig	.	.	17	5
	43	88,000	Lebendig	.	.	17	4
	44	91,000	Lebendig	.	.	17	3
	45	92,000	Lebendig	.	.	17	2
	46	93,000	Lebendig	.	.	17	1
	47	94,000	Lebendig	.	.	17	0
hoch	1	1,000	Tod oder Progression	.	.	1	7
	2	1,000	Tod oder Progression	.	.	2	6

Anhang

3	1,000	Tod oder Progression	,625	,171	3	5
4	3,000	Lebendig	.	.	3	4
5	7,000	Tod oder Progression	,469	,187	4	3
6	19,000	Lebendig	.	.	4	2
7	23,000	Lebendig	.	.	4	1
8	74,000	Lebendig	.	.	4	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

DRI	Schätzer	Mittelwert ^a			Median		
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
niedrig	57,810	10,405	37,417	78,204	42,000	.	.
mittlere	60,481	6,346	48,043	72,918	.	.	.
hoch	36,156	13,225	10,236	62,077	7,000	.	.
Gesamt	63,132	5,878	51,611	74,654	.	.	.

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.13 Überlebenstabelle des HCT-CI mit 3 Variablen von S.76

Überlebenstabelle

HCT	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
low risk	1	Tod	,963	,036	1	26
	2	Tod	.	.	2	25
	3	Tod	.	.	3	24
	4	Tod	,852	,068	4	23
	5	Tod	.	.	5	22
	6	Tod	.	.	6	21
	7	Tod	,741	,084	7	20
	8	Lebendig	.	.	7	19
	9	Lebendig	.	.	7	18

Anhang

	10	9,000	Lebendig	.	.	7	17
	11	10,000	Tod	,697	,090	8	16
	12	10,000	Lebendig	.	.	8	15
	13	11,000	Tod	,651	,095	9	14
	14	15,000	Lebendig	.	.	9	13
	15	18,000	Lebendig	.	.	9	12
	16	21,000	Lebendig	.	.	9	11
	17	28,000	Lebendig	.	.	9	10
	18	38,000	Lebendig	.	.	9	9
	19	39,000	Lebendig	.	.	9	8
	20	42,000	Tod	,569	,113	10	7
	21	48,000	Lebendig	.	.	10	6
	22	52,000	Tod	,474	,128	11	5
	23	72,000	Lebendig	.	.	11	4
	24	74,000	Lebendig	.	.	11	3
	25	76,000	Lebendig	.	.	11	2
	26	81,000	Lebendig	.	.	11	1
	27	94,000	Lebendig	.	.	11	0
intermedi	1	,000	Tod	.	.	1	37
ate risk	2	,000	Tod	.	.	2	36
	3	,000	Tod	,921	,044	3	35
	4	2,000	Tod	,895	,050	4	34
	5	2,000	Lebendig	.	.	4	33
	6	5,000	Lebendig	.	.	4	32
	7	6,000	Tod	,867	,056	5	31
	8	6,000	Lebendig	.	.	5	30
	9	6,000	Lebendig	.	.	5	29
	10	9,000	Tod	,837	,061	6	28
	11	9,000	Lebendig	.	.	6	27
	12	11,000	Tod	,806	,066	7	26
	13	13,000	Lebendig	.	.	7	25
	14	13,000	Lebendig	.	.	7	24
	15	14,000	Tod	,772	,072	8	23
	16	15,000	Tod	,739	,076	9	22
	17	16,000	Lebendig	.	.	9	21
	18	17,000	Tod	,704	,080	10	20
	19	17,000	Lebendig	.	.	10	19
	20	18,000	Lebendig	.	.	10	18
	21	19,000	Tod	,664	,085	11	17

Anhang

22	19,000	Lebendig	.	.	11	16	
23	19,000	Lebendig	.	.	11	15	
24	20,000	Lebendig	.	.	11	14	
25	20,000	Lebendig	.	.	11	13	
26	23,000	Lebendig	.	.	11	12	
27	31,000	Lebendig	.	.	11	11	
28	41,000	Lebendig	.	.	11	10	
29	45,000	Lebendig	.	.	11	9	
30	51,000	Lebendig	.	.	11	8	
31	71,000	Lebendig	.	.	11	7	
32	73,000	Lebendig	.	.	11	6	
33	74,000	Lebendig	.	.	11	5	
34	88,000	Lebendig	.	.	11	4	
35	91,000	Lebendig	.	.	11	3	
36	93,000	Lebendig	.	.	11	2	
37	103,000	Lebendig	.	.	11	1	
38	108,000	Lebendig	.	.	11	0	
high risk	1	,000	Tod	,952	,046	1	20
	2	3,000	Tod	,905	,064	2	19
	3	3,000	Lebendig	.	.	2	18
	4	5,000	Tod	.	.	3	17
	5	5,000	Tod	,804	,088	4	16
	6	6,000	Lebendig	.	.	4	15
	7	9,000	Lebendig	.	.	4	14
	8	10,000	Tod	,747	,099	5	13
	9	11,000	Lebendig	.	.	5	12
	10	12,000	Lebendig	.	.	5	11
	11	12,000	Lebendig	.	.	5	10
	12	17,000	Lebendig	.	.	5	9
	13	17,000	Lebendig	.	.	5	8
	14	17,000	Lebendig	.	.	5	7
	15	21,000	Lebendig	.	.	5	6
	16	23,000	Lebendig	.	.	5	5
	17	34,000	Tod	,597	,155	6	4
	18	74,000	Lebendig	.	.	6	3
	19	78,000	Lebendig	.	.	6	2
	20	78,000	Lebendig	.	.	6	1

Anhang

21	92,000	Lebendig	.	.	6	0
----	--------	----------	---	---	---	---

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

HCT	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
low risk	54,786	8,785	37,567	72,004	52,000	.	.	.
intermediate risk	74,908	8,275	58,688	91,127
high risk	61,262	10,741	40,209	82,315
Gesamt	69,485	5,903	57,916	81,054

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.14 Überlebensstabelle des HCT-CI 2 Variablen von S.77

HCT	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
kleiner, gleich 1	1	Tod	.	.	1	50
	2	Tod	,961	,027	2	49
	3	Tod	.	.	3	48
	4	Tod	.	.	4	47
	5	Tod	,902	,042	5	46
	6	Tod	,882	,045	6	45
	7	Lebendig	.	.	6	44
	8	Lebendig	.	.	6	43
	9	Tod	,862	,049	7	42
	10	Lebendig	.	.	7	41

Anhang

11	6,000	Lebendig	.	.	7	40
12	7,000	Tod	.	.	8	39
13	7,000	Tod	.	.	9	38
14	7,000	Tod	,797	,057	10	37
15	8,000	Lebendig	.	.	10	36
16	9,000	Lebendig	.	.	10	35
17	9,000	Lebendig	.	.	10	34
18	10,000	Tod	,774	,060	11	33
19	10,000	Lebendig	.	.	11	32
20	11,000	Tod	.	.	12	31
21	11,000	Tod	,725	,066	13	30
22	13,000	Lebendig	.	.	13	29
23	15,000	Tod	,700	,068	14	28
24	15,000	Lebendig	.	.	14	27
25	16,000	Lebendig	.	.	14	26
26	17,000	Tod	,673	,070	15	25
27	18,000	Lebendig	.	.	15	24
28	18,000	Lebendig	.	.	15	23
29	19,000	Tod	,644	,073	16	22
30	20,000	Lebendig	.	.	16	21
31	20,000	Lebendig	.	.	16	20
32	21,000	Lebendig	.	.	16	19
33	23,000	Lebendig	.	.	16	18
34	28,000	Lebendig	.	.	16	17
35	31,000	Lebendig	.	.	16	16
36	38,000	Lebendig	.	.	16	15
37	39,000	Lebendig	.	.	16	14
38	42,000	Tod	,598	,081	17	13
39	45,000	Lebendig	.	.	17	12
40	48,000	Lebendig	.	.	17	11
41	52,000	Tod	,544	,090	18	10
42	71,000	Lebendig	.	.	18	9
43	72,000	Lebendig	.	.	18	8
44	74,000	Lebendig	.	.	18	7
45	74,000	Lebendig	.	.	18	6
46	76,000	Lebendig	.	.	18	5
47	81,000	Lebendig	.	.	18	4
48	88,000	Lebendig	.	.	18	3
49	93,000	Lebendig	.	.	18	2

Anhang

	50	94,000	Lebendig	.	.	18	1
	51	108,000	Lebendig	.	.	18	0
größer 1	1	,000	Tod	.	.	1	34
	2	,000	Tod	.	.	2	33
	3	,000	Tod	,914	,047	3	32
	4	3,000	Tod	,886	,054	4	31
	5	3,000	Lebendig	.	.	4	30
	6	5,000	Tod	.	.	5	29
	7	5,000	Tod	,827	,064	6	28
	8	6,000	Lebendig	.	.	6	27
	9	9,000	Tod	,796	,069	7	26
	10	9,000	Lebendig	.	.	7	25
	11	9,000	Lebendig	.	.	7	24
	12	10,000	Tod	,763	,074	8	23
	13	11,000	Lebendig	.	.	8	22
	14	12,000	Lebendig	.	.	8	21
	15	12,000	Lebendig	.	.	8	20
	16	13,000	Lebendig	.	.	8	19
	17	14,000	Tod	,723	,080	9	18
	18	17,000	Lebendig	.	.	9	17
	19	17,000	Lebendig	.	.	9	16
	20	17,000	Lebendig	.	.	9	15
	21	17,000	Lebendig	.	.	9	14
	22	19,000	Lebendig	.	.	9	13
	23	19,000	Lebendig	.	.	9	12
	24	21,000	Lebendig	.	.	9	11
	25	23,000	Lebendig	.	.	9	10
	26	34,000	Tod	,650	,099	10	9
	27	41,000	Lebendig	.	.	10	8
	28	51,000	Lebendig	.	.	10	7
	29	73,000	Lebendig	.	.	10	6
	30	74,000	Lebendig	.	.	10	5
	31	78,000	Lebendig	.	.	10	4
	32	78,000	Lebendig	.	.	10	3
	33	91,000	Lebendig	.	.	10	2
	34	92,000	Lebendig	.	.	10	1
	35	103,000	Lebendig	.	.	10	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

HCT	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
kleiner, gleich 1	66,317	7,684	51,256	81,378
größer 1	71,005	8,611	54,128	87,881
Gesamt	69,485	5,903	57,916	81,054

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.15 Überlebenstabelle CD34 transplantierten Zellen von S.78

Überlebenstabelle

Stammzelldosis x10 ⁶ /kg KG	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
1	,000	Tod	.	.	1	46
2	,000	Tod	.	.	2	45
3	,000	Tod	.	.	3	44
4	,000	Tod	,915	,041	4	43
5	1,000	Tod	.	.	5	42
6	1,000	Tod	,872	,049	6	41
7	2,000	Tod	.	.	7	40
8	2,000	Tod	,830	,055	8	39
9	2,000	Lebendig	.	.	8	38
10	3,000	Lebendig	.	.	8	37
11	5,000	Lebendig	.	.	8	36
12	6,000	Tod	,807	,058	9	35
13	8,000	Lebendig	.	.	9	34
14	9,000	Tod	,783	,061	10	33
15	9,000	Lebendig	.	.	10	32
16	10,000	Tod	,759	,064	11	31
17	11,000	Tod	,734	,066	12	30
18	11,000	Lebendig	.	.	12	29
19	12,000	Lebendig	.	.	12	28
20	13,000	Lebendig	.	.	12	27

Anhang

21	13,000	Lebendig	.	.	12	26	
22	15,000	Tod	,706	,069	13	25	
23	15,000	Lebendig	.	.	13	24	
24	16,000	Lebendig	.	.	13	23	
25	17,000	Lebendig	.	.	13	22	
26	17,000	Lebendig	.	.	13	21	
27	17,000	Lebendig	.	.	13	20	
28	19,000	Tod	,671	,074	14	19	
29	19,000	Lebendig	.	.	14	18	
30	20,000	Lebendig	.	.	14	17	
31	21,000	Lebendig	.	.	14	16	
32	23,000	Lebendig	.	.	14	15	
33	23,000	Lebendig	.	.	14	14	
34	23,000	Lebendig	.	.	14	13	
35	31,000	Lebendig	.	.	14	12	
36	34,000	Tod	,615	,087	15	11	
37	45,000	Lebendig	.	.	15	10	
38	48,000	Lebendig	.	.	15	9	
39	74,000	Lebendig	.	.	15	8	
40	74,000	Lebendig	.	.	15	7	
41	76,000	Lebendig	.	.	15	6	
42	78,000	Lebendig	.	.	15	5	
43	78,000	Lebendig	.	.	15	4	
44	91,000	Lebendig	.	.	15	3	
45	93,000	Lebendig	.	.	15	2	
46	94,000	Lebendig	.	.	15	1	
47	108,000	Lebendig	.	.	15	0	
Kleiner als 6,7 x106 /kg KG	1	,000	Tod	,979	,021	1	46
	2	1,000	Tod	.	.	2	45
	3	1,000	Tod	,936	,036	3	44
	4	3,000	Tod	,915	,041	4	43
	5	5,000	Tod	.	.	5	42
	6	5,000	Tod	,872	,049	6	41
	7	6,000	Lebendig	.	.	6	40
	8	6,000	Lebendig	.	.	6	39
	9	6,000	Lebendig	.	.	6	38
	10	7,000	Tod	.	.	7	37
	11	7,000	Tod	.	.	8	36

Anhang

12	7,000	Tod	,803	,059	9	35
13	9,000	Lebendig	.	.	9	34
14	9,000	Lebendig	.	.	9	33
15	9,000	Lebendig	.	.	9	32
16	10,000	Tod	,778	,062	10	31
17	10,000	Lebendig	.	.	10	30
18	11,000	Tod	,752	,065	11	29
19	12,000	Lebendig	.	.	11	28
20	14,000	Tod	.	.	12	27
21	14,000	Tod	,699	,071	13	26
22	17,000	Tod	,672	,073	14	25
23	17,000	Lebendig	.	.	14	24
24	18,000	Lebendig	.	.	14	23
25	18,000	Lebendig	.	.	14	22
26	19,000	Lebendig	.	.	14	21
27	20,000	Lebendig	.	.	14	20
28	21,000	Lebendig	.	.	14	19
29	26,000	Lebendig	.	.	14	18
30	28,000	Lebendig	.	.	14	17
31	38,000	Lebendig	.	.	14	16
32	39,000	Lebendig	.	.	14	15
33	41,000	Lebendig	.	.	14	14
34	42,000	Tod	,624	,082	15	13
35	46,000	Lebendig	.	.	15	12
36	46,000	Lebendig	.	.	15	11
37	51,000	Lebendig	.	.	15	10
38	52,000	Tod	,561	,095	16	9
39	71,000	Lebendig	.	.	16	8
40	72,000	Lebendig	.	.	16	7
41	73,000	Lebendig	.	.	16	6
42	74,000	Lebendig	.	.	16	5
43	81,000	Lebendig	.	.	16	4
44	81,000	Lebendig	.	.	16	3
45	88,000	Lebendig	.	.	16	2
46	92,000	Lebendig	.	.	16	1
47	103,000	Lebendig	.	.	16	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Stammzelldosis_s ortiert	Schät zer	Std.- Fehler	Mittelwert ^a		Schät zer	Std.- Fehler	Median	
			95%- Konfidenzintervall				95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
größer als 6,7 x106 /kg KG	70,37 1	8,063	54,568	86,175
kleiner als 6,7 x106 /kg KG	65,63 4	7,418	51,095	80,173
Gesamt	69,54 6	5,598	58,575	80,517

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.16 Überlebenstabelle der Histokompatibilität von S.80

Überlebenstabelle

Grad der Übereinstimmung der HLA	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verblie benen Fälle	
			Schätzer	Std.- Fehler			
Identical sibling	1	3,000	Lebendig	.	.	0	20
	2	6,000	Lebendig	.	.	0	19
	3	10,000	Lebendig	.	.	0	18
	4	11,000	Lebendig	.	.	0	17
	5	12,000	Lebendig	.	.	0	16
	6	12,000	Lebendig	.	.	0	15
	7	13,000	Lebendig	.	.	0	14
	8	13,000	Lebendig	.	.	0	13
	9	14,000	Tod	,923	,074	1	12
	10	17,000	Lebendig	.	.	1	11
	11	17,000	Lebendig	.	.	1	10

Anhang

	12	19,000	Lebendig	.	.	1	9
	13	23,000	Lebendig	.	.	1	8
	14	26,000	Lebendig	.	.	1	7
	15	28,000	Lebendig	.	.	1	6
	16	46,000	Lebendig	.	.	1	5
	17	52,000	Tod	,738	,175	2	4
	18	72,000	Lebendig	.	.	2	3
	19	74,000	Lebendig	.	.	2	2
	20	78,000	Lebendig	.	.	2	1
	21	91,000	Lebendig	.	.	2	0
Matched unrelated	1	,000	Tod	.	.	1	53
	2	,000	Tod	.	.	2	52
	3	,000	Tod	.	.	3	51
	4	,000	Tod	,926	,036	4	50
	5	1,000	Tod	.	.	5	49
	6	1,000	Tod	,889	,043	6	48
	7	2,000	Tod	,870	,046	7	47
	8	5,000	Tod	.	.	8	46
	9	5,000	Tod	,833	,051	9	45
	10	5,000	Lebendig	.	.	9	44
	11	6,000	Tod	,814	,053	10	43
	12	6,000	Lebendig	.	.	10	42
	13	6,000	Lebendig	.	.	10	41
	14	7,000	Tod	.	.	11	40
	15	7,000	Tod	,775	,057	12	39
	16	8,000	Lebendig	.	.	12	38
	17	9,000	Lebendig	.	.	12	37
	18	9,000	Lebendig	.	.	12	36
	19	10,000	Tod	,753	,060	13	35
	20	11,000	Tod	.	.	14	34
	21	11,000	Tod	.	.	15	33
	22	11,000	Tod	,689	,065	16	32
	23	14,000	Tod	,667	,067	17	31
	24	15,000	Tod	,646	,068	18	30
	25	15,000	Lebendig	.	.	18	29
	26	16,000	Lebendig	.	.	18	28
	27	17,000	Tod	,623	,069	19	27
	28	17,000	Lebendig	.	.	19	26

Anhang

29	17,000	Lebendig	.	.	19	25	
30	18,000	Lebendig	.	.	19	24	
31	18,000	Lebendig	.	.	19	23	
32	19,000	Tod	,595	,071	20	22	
33	19,000	Lebendig	.	.	20	21	
34	20,000	Lebendig	.	.	20	20	
35	20,000	Lebendig	.	.	20	19	
36	21,000	Lebendig	.	.	20	18	
37	21,000	Lebendig	.	.	20	17	
38	23,000	Lebendig	.	.	20	16	
39	31,000	Lebendig	.	.	20	15	
40	38,000	Lebendig	.	.	20	14	
41	41,000	Lebendig	.	.	20	13	
42	42,000	Tod	,550	,079	21	12	
43	45,000	Lebendig	.	.	21	11	
44	46,000	Lebendig	.	.	21	10	
45	48,000	Lebendig	.	.	21	9	
46	73,000	Lebendig	.	.	21	8	
47	74,000	Lebendig	.	.	21	7	
48	76,000	Lebendig	.	.	21	6	
49	78,000	Lebendig	.	.	21	5	
50	81,000	Lebendig	.	.	21	4	
51	88,000	Lebendig	.	.	21	3	
52	93,000	Lebendig	.	.	21	2	
53	94,000	Lebendig	.	.	21	1	
54	103,000	Lebendig	.	.	21	0	
Mismatched unrelated	1	,000	Tod	,952	,046	1	20
	2	1,000	Tod	.	.	2	19
	3	1,000	Tod	.	.	3	18
	4	1,000	Tod	,810	,086	4	17
	5	2,000	Tod	,762	,093	5	16
	6	2,000	Lebendig	.	.	5	15
	7	3,000	Tod	,711	,100	6	14
	8	7,000	Tod	,660	,105	7	13
	9	9,000	Tod	,610	,108	8	12
	10	9,000	Lebendig	.	.	8	11
	11	9,000	Lebendig	.	.	8	10

Anhang

12	10,000	Tod	,549	,113	9	9
13	23,000	Lebendig	.	.	9	8
14	34,000	Tod	,480	,118	10	7
15	39,000	Lebendig	.	.	10	6
16	51,000	Lebendig	.	.	10	5
17	71,000	Lebendig	.	.	10	4
18	74,000	Lebendig	.	.	10	3
19	81,000	Lebendig	.	.	10	2
20	92,000	Lebendig	.	.	10	1
21	108,000	Lebendig	.	.	10	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Grad der Übereinstimmung der HLA	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Identical sibling	77,877	8,224	61,759	93,995
Matched unrelated	61,642	6,964	47,992	75,293
Mismatched unrelated	55,984	11,710	33,033	78,936	34,000	.	.	.
Gesamt	68,083	5,567	57,172	78,995

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.17 Überlebenstabelle des Chimärismus von S.81

Chimärismus	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Schätzer	Std.-Fehler			
vollständiger Chimärismus	1	1,000	Tod	,985	,015	1	67
	2	2,000	Tod	,971	,020	2	66
	3	2,000	Lebendig	.	.	2	65
	4	3,000	Tod	,956	,025	3	64
	5	3,000	Lebendig	.	.	3	63

Anhang

6	5,000	Tod	,940	,029	4	62
7	5,000	Lebendig	.	.	4	61
8	6,000	Tod	,925	,032	5	60
9	6,000	Lebendig	.	.	5	59
10	7,000	Tod	.	.	6	58
11	7,000	Tod	,894	,038	7	57
12	8,000	Lebendig	.	.	7	56
13	9,000	Tod	,878	,041	8	55
14	9,000	Lebendig	.	.	8	54
15	9,000	Lebendig	.	.	8	53
16	9,000	Lebendig	.	.	8	52
17	9,000	Lebendig	.	.	8	51
18	10,000	Lebendig	.	.	8	50
19	11,000	Lebendig	.	.	8	49
20	12,000	Lebendig	.	.	8	48
21	12,000	Lebendig	.	.	8	47
22	13,000	Lebendig	.	.	8	46
23	13,000	Lebendig	.	.	8	45
24	14,000	Tod	,858	,044	9	44
25	15,000	Lebendig	.	.	9	43
26	16,000	Lebendig	.	.	9	42
27	17,000	Tod	,838	,048	10	41
28	17,000	Lebendig	.	.	10	40
29	17,000	Lebendig	.	.	10	39
30	17,000	Lebendig	.	.	10	38
31	17,000	Lebendig	.	.	10	37
32	19,000	Lebendig	.	.	10	36
33	19,000	Lebendig	.	.	10	35
34	20,000	Lebendig	.	.	10	34
35	20,000	Lebendig	.	.	10	33
36	21,000	Lebendig	.	.	10	32
37	21,000	Lebendig	.	.	10	31
38	23,000	Lebendig	.	.	10	30
39	23,000	Lebendig	.	.	10	29
40	23,000	Lebendig	.	.	10	28
41	26,000	Lebendig	.	.	10	27
42	28,000	Lebendig	.	.	10	26
43	31,000	Lebendig	.	.	10	25
44	34,000	Tod	,804	,056	11	24

Anhang

	45	38,000	Lebendig	.	.	11	23
	46	39,000	Lebendig	.	.	11	22
	47	41,000	Lebendig	.	.	11	21
	48	45,000	Lebendig	.	.	11	20
	49	46,000	Lebendig	.	.	11	19
	50	48,000	Lebendig	.	.	11	18
	51	51,000	Lebendig	.	.	11	17
	52	52,000	Tod	,757	,070	12	16
	53	71,000	Lebendig	.	.	12	15
	54	72,000	Lebendig	.	.	12	14
	55	73,000	Lebendig	.	.	12	13
	56	74,000	Lebendig	.	.	12	12
	57	76,000	Lebendig	.	.	12	11
	58	78,000	Lebendig	.	.	12	10
	59	78,000	Lebendig	.	.	12	9
	60	81,000	Lebendig	.	.	12	8
	61	81,000	Lebendig	.	.	12	7
	62	88,000	Lebendig	.	.	12	6
	63	91,000	Lebendig	.	.	12	5
	64	92,000	Lebendig	.	.	12	4
	65	93,000	Lebendig	.	.	12	3
	66	94,000	Lebendig	.	.	12	2
	67	103,000	Lebendig	.	.	12	1
	68	108,000	Lebendig	.	.	12	0
gemischter Chimärismus	1	1,000	Tod	,933	,064	1	14
	2	5,000	Tod	,867	,088	2	13
	3	6,000	Lebendig	.	.	2	12
	4	6,000	Lebendig	.	.	2	11
	5	7,000	Tod	,788	,110	3	10
	6	10,000	Tod	.	.	4	9
	7	10,000	Tod	,630	,133	5	8
	8	11,000	Tod	.	.	6	7
	9	11,000	Tod	,473	,139	7	6
	10	15,000	Tod	,394	,136	8	5
	11	18,000	Lebendig	.	.	8	4
	12	18,000	Lebendig	.	.	8	3
	13	42,000	Tod	,263	,140	9	2
	14	74,000	Lebendig	.	.	9	1
	15	74,000	Lebendig	.	.	9	0

Anhang

kein Chimärismus	1	,000	Tod	,000	,000	1	0
------------------	---	------	-----	------	------	---	---

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Chimärismus	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
vollständiger Chimärismus	86,595	5,644	75,534	97,657
gemischter Chimärismus	30,392	8,165	14,388	46,395	11,000	2,933	5,252	16,748
kein Chimärismus	,000	,000	,000	,000	,000	.	.	.
Gesamt	76,768	5,675	65,645	87,891

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.18 Überlebenstabelle des CC bis Tag 100 von S.83

CC_bis_tag_100	Zeit	Status	Überlebenstabelle		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt				
			Schätzer	Std.-Fehler			
nein	1	,000	Tod	.	.	1	25
	2	,000	Tod	.	.	2	24
	3	,000	Tod	.	.	3	23
	4	,000	Tod	,846	,071	4	22
	5	1,000	Tod	.	.	5	21
	6	1,000	Tod	,769	,083	6	20
	7	5,000	Tod	,731	,087	7	19
	8	6,000	Lebendig	.	.	7	18
	9	6,000	Lebendig	.	.	7	17

Anhang

	10	9,000	Lebendig	.	.	7	16
	11	10,000	Tod	,685	,093	8	15
	12	10,000	Lebendig	.	.	8	14
	13	11,000	Tod	,636	,098	9	13
	14	13,000	Lebendig	.	.	9	12
	15	15,000	Lebendig	.	.	9	11
	16	16,000	Lebendig	.	.	9	10
	17	17,000	Lebendig	.	.	9	9
	18	19,000	Lebendig	.	.	9	8
	19	20,000	Lebendig	.	.	9	7
	20	21,000	Lebendig	.	.	9	6
	21	28,000	Lebendig	.	.	9	5
	22	39,000	Lebendig	.	.	9	4
	23	42,000	Tod	,477	,156	10	3
	24	72,000	Lebendig	.	.	10	2
	25	74,000	Lebendig	.	.	10	1
	26	93,000	Lebendig	.	.	10	0
ja	1	1,000	Tod	,982	,018	1	55
	2	2,000	Tod	,964	,025	2	54
	3	2,000	Lebendig	.	.	2	53
	4	3,000	Lebendig	.	.	2	52
	5	5,000	Tod	,946	,030	3	51
	6	5,000	Lebendig	.	.	3	50
	7	6,000	Tod	,927	,035	4	49
	8	6,000	Lebendig	.	.	4	48
	9	7,000	Tod	,908	,039	5	47
	10	8,000	Lebendig	.	.	5	46
	11	9,000	Tod	,888	,043	6	45
	12	9,000	Lebendig	.	.	6	44
	13	9,000	Lebendig	.	.	6	43
	14	9,000	Lebendig	.	.	6	42
	15	10,000	Tod	,867	,047	7	41
	16	11,000	Tod	,846	,050	8	40
	17	11,000	Lebendig	.	.	8	39
	18	12,000	Lebendig	.	.	8	38
	19	12,000	Lebendig	.	.	8	37
	20	13,000	Lebendig	.	.	8	36
	21	14,000	Tod	,822	,054	9	35
	22	15,000	Tod	,799	,058	10	34

Anhang

23	17,000	Tod	,775	,060	11	33
24	17,000	Lebendig	.	.	11	32
25	17,000	Lebendig	.	.	11	31
26	17,000	Lebendig	.	.	11	30
27	18,000	Lebendig	.	.	11	29
28	18,000	Lebendig	.	.	11	28
29	19,000	Lebendig	.	.	11	27
30	20,000	Lebendig	.	.	11	26
31	21,000	Lebendig	.	.	11	25
32	23,000	Lebendig	.	.	11	24
33	23,000	Lebendig	.	.	11	23
34	23,000	Lebendig	.	.	11	22
35	26,000	Lebendig	.	.	11	21
36	31,000	Lebendig	.	.	11	20
37	34,000	Tod	,736	,069	12	19
38	41,000	Lebendig	.	.	12	18
39	45,000	Lebendig	.	.	12	17
40	46,000	Lebendig	.	.	12	16
41	48,000	Lebendig	.	.	12	15
42	51,000	Lebendig	.	.	12	14
43	71,000	Lebendig	.	.	12	13
44	73,000	Lebendig	.	.	12	12
45	74,000	Lebendig	.	.	12	11
46	74,000	Lebendig	.	.	12	10
47	76,000	Lebendig	.	.	12	9
48	78,000	Lebendig	.	.	12	8
49	78,000	Lebendig	.	.	12	7
50	81,000	Lebendig	.	.	12	6
51	88,000	Lebendig	.	.	12	5
52	91,000	Lebendig	.	.	12	4
53	92,000	Lebendig	.	.	12	3
54	94,000	Lebendig	.	.	12	2
55	103,000	Lebendig	.	.	12	1
56	108,000	Lebendig	.	.	12	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

CC_bis_tag_100	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
nein	52,316	10,281	32,166	72,466	42,000	.	.	.
ja	82,935	6,366	70,457	95,413
Gesamt	76,434	5,749	65,165	87,703

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.19 Überlebensstabelle der verabreichten Treosulfandosis, S.91

Überlebensstabelle

g_Treosulfan	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
14g	1	Tod	.	.	1	33
	2	Tod	.	.	2	32
	3	Tod	,912	,049	3	31
	4	Tod	,882	,055	4	30
	5	Tod	,853	,061	5	29
	6	Tod	,824	,065	6	28
	7	Tod	,794	,069	7	27
	8	Tod	.	.	8	26
	9	Tod	,735	,076	9	25
	10	Tod	,706	,078	10	24
	11	Tod	,676	,080	11	23
	12	Tod	,647	,082	12	22
	13	Tod	,618	,083	13	21
	14	Lebendig	.	.	13	20
	15	Lebendig	.	.	13	19
	16	Tod	,585	,085	14	18
	17	Lebendig	.	.	14	17
	18	Lebendig	.	.	14	16
	19	Lebendig	.	.	14	15

Anhang

	20	73,000	Lebendig	.	.	14	14
	21	74,000	Lebendig	.	.	14	13
	22	74,000	Lebendig	.	.	14	12
	23	74,000	Lebendig	.	.	14	11
	24	76,000	Lebendig	.	.	14	10
	25	78,000	Lebendig	.	.	14	9
	26	78,000	Lebendig	.	.	14	8
	27	81,000	Lebendig	.	.	14	7
	28	81,000	Lebendig	.	.	14	6
	29	91,000	Lebendig	.	.	14	5
	30	92,000	Lebendig	.	.	14	4
	31	93,000	Lebendig	.	.	14	3
	32	94,000	Lebendig	.	.	14	2
	33	103,000	Lebendig	.	.	14	1
	34	108,000	Lebendig	.	.	14	0
12g	1	,000	Tod	.	.	1	61
oder	2	,000	Tod	,968	,022	2	60
wenige	3	1,000	Tod	.	.	3	59
r	4	1,000	Tod	.	.	4	58
	5	1,000	Tod	.	.	5	57
	6	1,000	Tod	,903	,038	6	56
	7	2,000	Tod	,887	,040	7	55
	8	2,000	Lebendig	.	.	7	54
	9	3,000	Lebendig	.	.	7	53
	10	5,000	Tod	,870	,043	8	52
	11	5,000	Lebendig	.	.	8	51
	12	6,000	Tod	,853	,045	9	50
	13	6,000	Lebendig	.	.	9	49
	14	6,000	Lebendig	.	.	9	48
	15	6,000	Lebendig	.	.	9	47
	16	7,000	Tod	,835	,048	10	46
	17	8,000	Lebendig	.	.	10	45
	18	9,000	Lebendig	.	.	10	44
	19	9,000	Lebendig	.	.	10	43
	20	9,000	Lebendig	.	.	10	42
	21	9,000	Lebendig	.	.	10	41
	22	10,000	Tod	,815	,051	11	40
	23	10,000	Lebendig	.	.	11	39

Anhang

24	11,000	Tod	.	.	12	38
25	11,000	Tod	.	.	13	37
26	11,000	Tod	,752	,058	14	36
27	11,000	Lebendig	.	.	14	35
28	12,000	Lebendig	.	.	14	34
29	12,000	Lebendig	.	.	14	33
30	13,000	Lebendig	.	.	14	32
31	13,000	Lebendig	.	.	14	31
32	14,000	Tod	,728	,061	15	30
33	15,000	Tod	,704	,064	16	29
34	15,000	Lebendig	.	.	16	28
35	16,000	Lebendig	.	.	16	27
36	17,000	Tod	,678	,067	17	26
37	17,000	Lebendig	.	.	17	25
38	17,000	Lebendig	.	.	17	24
39	17,000	Lebendig	.	.	17	23
40	17,000	Lebendig	.	.	17	22
41	18,000	Lebendig	.	.	17	21
42	18,000	Lebendig	.	.	17	20
43	19,000	Tod	,644	,071	18	19
44	19,000	Lebendig	.	.	18	18
45	19,000	Lebendig	.	.	18	17
46	20,000	Lebendig	.	.	18	16
47	20,000	Lebendig	.	.	18	15
48	21,000	Lebendig	.	.	18	14
49	21,000	Lebendig	.	.	18	13
50	23,000	Lebendig	.	.	18	12
51	23,000	Lebendig	.	.	18	11
52	23,000	Lebendig	.	.	18	10
53	26,000	Lebendig	.	.	18	9
54	28,000	Lebendig	.	.	18	8
55	31,000	Lebendig	.	.	18	7
56	38,000	Lebendig	.	.	18	6
57	45,000	Lebendig	.	.	18	5
58	46,000	Lebendig	.	.	18	4
59	46,000	Lebendig	.	.	18	3
60	48,000	Lebendig	.	.	18	2
61	52,000	Tod	,322	,230	19	1
62	88,000	Lebendig	.	.	19	0

10.20 Progressionsfreies-Überleben der verabreichten Treosulfandosis von S.92

Überlebenstabelle

g_Treosulfan	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Schätzer	Std.-Fehler			
14g	1	,000	Tod oder Progression	.	.	1	33
	2	,000	Tod oder Progression	.	.	2	32
	3	,000	Tod oder Progression	,912	,049	3	31
	4	1,000	Tod oder Progression	,882	,055	4	30
	5	2,000	Tod oder Progression	,853	,061	5	29
	6	3,000	Tod oder Progression	,824	,065	6	28
	7	5,000	Tod oder Progression	,794	,069	7	27
	8	7,000	Tod oder Progression	.	.	8	26
	9	7,000	Tod oder Progression	,735	,076	9	25
	10	9,000	Tod oder Progression	,706	,078	10	24
	11	10,000	Tod oder Progression	,676	,080	11	23
	12	14,000	Tod oder Progression	,647	,082	12	22
	13	34,000	Tod oder Progression	,618	,083	13	21
	14	39,000	Tod oder Progression	,588	,084	14	20
	15	41,000	Lebendig	.	.	14	19

Anhang

16	42,000	Tod oder Progression	,557	,085	15	18
17	51,000	Lebendig	.	.	15	17
18	71,000	Lebendig	.	.	15	16
19	72,000	Lebendig	.	.	15	15
20	73,000	Lebendig	.	.	15	14
21	74,000	Lebendig	.	.	15	13
22	74,000	Lebendig	.	.	15	12
23	74,000	Lebendig	.	.	15	11
24	76,000	Lebendig	.	.	15	10
25	78,000	Lebendig	.	.	15	9
26	78,000	Lebendig	.	.	15	8
27	81,000	Lebendig	.	.	15	7
28	81,000	Lebendig	.	.	15	6
29	91,000	Lebendig	.	.	15	5
30	92,000	Lebendig	.	.	15	4
31	93,000	Lebendig	.	.	15	3
32	94,000	Lebendig	.	.	15	2
33	103,000	Lebendig	.	.	15	1
34	108,000	Lebendig	.	.	15	0

Anhang

12g oder wenige r	1	,000	Tod oder Progression	.	.	1	61
	2	,000	Tod oder Progression	,968	,022	2	60
	3	1,000	Tod oder Progression	.	.	3	59
	4	1,000	Tod oder Progression	.	.	4	58
	5	1,000	Tod oder Progression	.	.	5	57
	6	1,000	Tod oder Progression	,903	,038	6	56
	7	2,000	Tod oder Progression	,887	,040	7	55
	8	2,000	Lebendig	.	.	7	54
	9	3,000	Lebendig	.	.	7	53
	10	5,000	Tod oder Progression	,870	,043	8	52
	11	5,000	Lebendig	.	.	8	51
	12	6,000	Tod oder Progression	.	.	9	50
	13	6,000	Tod oder Progression	.	.	10	49
	14	6,000	Tod oder Progression	,819	,049	11	48
	15	6,000	Lebendig	.	.	11	47
	16	7,000	Tod oder Progression	,802	,051	12	46
	17	8,000	Lebendig	.	.	12	45
	18	9,000	Lebendig	.	.	12	44
	19	9,000	Lebendig	.	.	12	43
	20	9,000	Lebendig	.	.	12	42

Anhang

21	9,000	Lebendig	.	.	12	41
22	10,000	Tod oder Progression	,782	,054	13	40
23	10,000	Lebendig	.	.	13	39
24	11,000	Tod oder Progression	.	.	14	38
25	11,000	Tod oder Progression	.	.	15	37
26	11,000	Tod oder Progression	,722	,060	16	36
27	11,000	Lebendig	.	.	16	35
28	12,000	Lebendig	.	.	16	34
29	12,000	Lebendig	.	.	16	33
30	13,000	Lebendig	.	.	16	32
31	13,000	Lebendig	.	.	16	31
32	14,000	Tod oder Progression	,699	,062	17	30
33	15,000	Tod oder Progression	,675	,064	18	29
34	15,000	Lebendig	.	.	18	28
35	16,000	Lebendig	.	.	18	27
36	17,000	Tod oder Progression	,650	,067	19	26
37	17,000	Lebendig	.	.	19	25
38	17,000	Lebendig	.	.	19	24
39	17,000	Lebendig	.	.	19	23
40	17,000	Lebendig	.	.	19	22

Anhang

41	18,000	Tod oder Progression	,621	,070	20	21
42	18,000	Lebendig	.	.	20	20
43	19,000	Tod oder Progression	,590	,073	21	19
44	19,000	Lebendig	.	.	21	18
45	19,000	Lebendig	.	.	21	17
46	20,000	Lebendig	.	.	21	16
47	20,000	Lebendig	.	.	21	15
48	21,000	Lebendig	.	.	21	14
49	21,000	Lebendig	.	.	21	13
50	23,000	Lebendig	.	.	21	12
51	23,000	Lebendig	.	.	21	11
52	23,000	Lebendig	.	.	21	10
53	26,000	Lebendig	.	.	21	9
54	28,000	Lebendig	.	.	21	8
55	31,000	Tod oder Progression	,516	,094	22	7
56	38,000	Lebendig	.	.	22	6
57	45,000	Lebendig	.	.	22	5
58	46,000	Lebendig	.	.	22	4
59	46,000	Lebendig	.	.	22	3
60	48,000	Lebendig	.	.	22	2

Anhang

61	52,000	Tod oder Progression	,258	,188	23	1
62	88,000	Lebendig	.	.	23	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

g_Treo_sortiert	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
14g	65,339	8,377	48,920	81,758
12g oder weniger	42,101	8,149	26,129	58,072	52,000	18,741	15,267	88,733
Gesamt	62,450	5,599	51,475	73,424

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.21 Überlebenstabelle der cGvHD mit 4 Variablen von S.98

Überlebenstabelle

chronische GvHD	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
keine	1	Tod	.	.	1	57
	2	Tod	.	.	2	56
	3	Tod	.	.	3	55
	4	Tod	,931	,033	4	54
	5	Tod	.	.	5	53
	6	Tod	.	.	6	52
	7	Tod	.	.	7	51
	8	Tod	.	.	8	50
	9	Tod	,845	,048	9	49
	10	Tod	.	.	10	48
	11	Tod	,810	,051	11	47
	12	Lebendig	.	.	11	46
	13	Tod	,793	,053	12	45
	14	Lebendig	.	.	12	44
	15	Tod	,775	,055	13	43
	16	Lebendig	.	.	13	42

Anhang

17	6,000	Lebendig	.	.	13	41
18	6,000	Lebendig	.	.	13	40
19	7,000	Tod	,755	,057	14	39
20	8,000	Lebendig	.	.	14	38
21	9,000	Lebendig	.	.	14	37
22	9,000	Lebendig	.	.	14	36
23	9,000	Lebendig	.	.	14	35
24	9,000	Lebendig	.	.	14	34
25	10,000	Tod	,733	,059	15	33
26	12,000	Lebendig	.	.	15	32
27	12,000	Lebendig	.	.	15	31
28	13,000	Lebendig	.	.	15	30
29	15,000	Tod	,709	,062	16	29
30	15,000	Lebendig	.	.	16	28
31	16,000	Lebendig	.	.	16	27
32	17,000	Tod	,682	,065	17	26
33	19,000	Lebendig	.	.	17	25
34	19,000	Lebendig	.	.	17	24
35	20,000	Lebendig	.	.	17	23
36	21,000	Lebendig	.	.	17	22
37	21,000	Lebendig	.	.	17	21
38	23,000	Lebendig	.	.	17	20
39	23,000	Lebendig	.	.	17	19
40	23,000	Lebendig	.	.	17	18
41	31,000	Lebendig	.	.	17	17
42	38,000	Lebendig	.	.	17	16
43	41,000	Lebendig	.	.	17	15
44	46,000	Lebendig	.	.	17	14
45	48,000	Lebendig	.	.	17	13
46	51,000	Lebendig	.	.	17	12
47	71,000	Lebendig	.	.	17	11
48	73,000	Lebendig	.	.	17	10
49	74,000	Lebendig	.	.	17	9
50	74,000	Lebendig	.	.	17	8
51	76,000	Lebendig	.	.	17	7
52	78,000	Lebendig	.	.	17	6
53	81,000	Lebendig	.	.	17	5
54	92,000	Lebendig	.	.	17	4
55	93,000	Lebendig	.	.	17	3

Anhang

	56	94,000	Lebendig	.	.	17	2
	57	103,000	Lebendig	.	.	17	1
	58	108,000	Lebendig	.	.	17	0
limited	1	5,000	Tod	,968	,032	1	30
	2	6,000	Tod	,935	,044	2	29
	3	7,000	Tod	.	.	3	28
	4	7,000	Tod	,871	,060	4	27
	5	9,000	Tod	,839	,066	5	26
	6	10,000	Tod	,806	,071	6	25
	7	10,000	Lebendig	.	.	6	24
	8	11,000	Tod	.	.	7	23
	9	11,000	Tod	,739	,079	8	22
	10	11,000	Lebendig	.	.	8	21
	11	13,000	Lebendig	.	.	8	20
	12	14,000	Tod	.	.	9	19
	13	14,000	Tod	,665	,087	10	18
	14	17,000	Lebendig	.	.	10	17
	15	17,000	Lebendig	.	.	10	16
	16	17,000	Lebendig	.	.	10	15
	17	18,000	Lebendig	.	.	10	14
	18	18,000	Lebendig	.	.	10	13
	19	20,000	Lebendig	.	.	10	12
	20	26,000	Lebendig	.	.	10	11
	21	28,000	Lebendig	.	.	10	10
	22	34,000	Tod	,599	,101	11	9
	23	39,000	Lebendig	.	.	11	8
	24	42,000	Tod	,524	,112	12	7
	25	45,000	Lebendig	.	.	12	6
	26	46,000	Lebendig	.	.	12	5
	27	72,000	Lebendig	.	.	12	4
	28	74,000	Lebendig	.	.	12	3
	29	78,000	Lebendig	.	.	12	2
	30	81,000	Lebendig	.	.	12	1
	31	91,000	Lebendig	.	.	12	0
extended	1	,000	Tod	,857	,132	1	6
	2	6,000	Lebendig	.	.	1	5
	3	11,000	Tod	,686	,186	2	4

Anhang

4	17,000	Lebendig	.	.	2	3
5	19,000	Tod	,457	,224	3	2
6	52,000	Tod	,229	,197	4	1
7	88,000	Lebendig	.	.	4	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

chronische GvHD	Schätz er	Std.- Fehler	Mittelwert ^a		Schätz er	Std.- Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
keine	75,172	6,691	62,058	88,286
limited	56,278	7,701	41,185	71,371
extended	38,229	14,167	10,460	65,997	19,000	20,106	,000	58,407
Gesamt	68,083	5,567	57,172	78,995

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.22 Überlebenstabelle der cGvHD mit 4 Variablen von S.98

cGvHD	Zeit	Status	Überlebenstabelle		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt				
			Schätzer	Std.-Fehler			
keine	1	,000	Tod	.	.	1	57
	2	,000	Tod	.	.	2	56
	3	,000	Tod	.	.	3	55
	4	,000	Tod	,931	,033	4	54
	5	1,000	Tod	.	.	5	53
	6	1,000	Tod	.	.	6	52
	7	1,000	Tod	.	.	7	51
	8	1,000	Tod	.	.	8	50
	9	1,000	Tod	,845	,048	9	49
	10	2,000	Tod	.	.	10	48
	11	2,000	Tod	,810	,051	11	47
	12	2,000	Lebendig	.	.	11	46
	13	3,000	Tod	,793	,053	12	45
	14	3,000	Lebendig	.	.	12	44
	15	5,000	Tod	,775	,055	13	43
	16	5,000	Lebendig	.	.	13	42

Anhang

17	6,000	Lebendig	.	.	13	41
18	6,000	Lebendig	.	.	13	40
19	7,000	Tod	,755	,057	14	39
20	8,000	Lebendig	.	.	14	38
21	9,000	Lebendig	.	.	14	37
22	9,000	Lebendig	.	.	14	36
23	9,000	Lebendig	.	.	14	35
24	9,000	Lebendig	.	.	14	34
25	10,000	Tod	,733	,059	15	33
26	12,000	Lebendig	.	.	15	32
27	12,000	Lebendig	.	.	15	31
28	13,000	Lebendig	.	.	15	30
29	15,000	Tod	,709	,062	16	29
30	15,000	Lebendig	.	.	16	28
31	16,000	Lebendig	.	.	16	27
32	17,000	Tod	,682	,065	17	26
33	19,000	Lebendig	.	.	17	25
34	19,000	Lebendig	.	.	17	24
35	20,000	Lebendig	.	.	17	23
36	21,000	Lebendig	.	.	17	22
37	21,000	Lebendig	.	.	17	21
38	23,000	Lebendig	.	.	17	20
39	23,000	Lebendig	.	.	17	19
40	23,000	Lebendig	.	.	17	18
41	31,000	Lebendig	.	.	17	17
42	38,000	Lebendig	.	.	17	16
43	41,000	Lebendig	.	.	17	15
44	46,000	Lebendig	.	.	17	14
45	48,000	Lebendig	.	.	17	13
46	51,000	Lebendig	.	.	17	12
47	71,000	Lebendig	.	.	17	11
48	73,000	Lebendig	.	.	17	10
49	74,000	Lebendig	.	.	17	9
50	74,000	Lebendig	.	.	17	8
51	76,000	Lebendig	.	.	17	7
52	78,000	Lebendig	.	.	17	6
53	81,000	Lebendig	.	.	17	5
54	92,000	Lebendig	.	.	17	4
55	93,000	Lebendig	.	.	17	3

Anhang

	56	94,000	Lebendig	.	.	17	2
	57	103,000	Lebendig	.	.	17	1
	58	108,000	Lebendig	.	.	17	0
cGvHD	1	,000	Tod	,974	,026	1	37
	2	5,000	Tod	,947	,036	2	36
	3	6,000	Tod	,921	,044	3	35
	4	6,000	Lebendig	.	.	3	34
	5	7,000	Tod	.	.	4	33
	6	7,000	Tod	,867	,055	5	32
	7	9,000	Tod	,840	,060	6	31
	8	10,000	Tod	,813	,064	7	30
	9	10,000	Lebendig	.	.	7	29
	10	11,000	Tod	.	.	8	28
	11	11,000	Tod	.	.	9	27
	12	11,000	Tod	,729	,073	10	26
	13	11,000	Lebendig	.	.	10	25
	14	13,000	Lebendig	.	.	10	24
	15	14,000	Tod	.	.	11	23
	16	14,000	Tod	,668	,079	12	22
	17	17,000	Lebendig	.	.	12	21
	18	17,000	Lebendig	.	.	12	20
	19	17,000	Lebendig	.	.	12	19
	20	17,000	Lebendig	.	.	12	18
	21	18,000	Lebendig	.	.	12	17
	22	18,000	Lebendig	.	.	12	16
	23	19,000	Tod	,626	,084	13	15
	24	20,000	Lebendig	.	.	13	14
	25	26,000	Lebendig	.	.	13	13
	26	28,000	Lebendig	.	.	13	12
	27	34,000	Tod	,574	,092	14	11
	28	39,000	Lebendig	.	.	14	10
	29	42,000	Tod	,517	,099	15	9
	30	45,000	Lebendig	.	.	15	8
	31	46,000	Lebendig	.	.	15	7
	32	52,000	Tod	,443	,109	16	6
	33	72,000	Lebendig	.	.	16	5
	34	74,000	Lebendig	.	.	16	4
	35	78,000	Lebendig	.	.	16	3
	36	81,000	Lebendig	.	.	16	2

Anhang

37	88,000	Lebendig	.	.	16	1
38	91,000	Lebendig	.	.	16	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

cGvHD	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
keine	75,172	6,691	62,058	88,286
cGvHD	52,067	7,050	38,250	65,884	52,000	14,956	22,687	81,313
Gesamt	68,083	5,567	57,172	78,995

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

10.23 Überlebenstabelle des Rezidivauftritts von S.102

Rezidiv	Zeit	Status	Überlebenstabelle			
			Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Std.-Fehler		
nein	1	Tod	.	.	1	76
	2	Tod	.	.	2	75
	3	Tod	,961	,022	3	74
	4	Tod	.	.	4	73
	5	Tod	.	.	5	72
	6	Tod	.	.	6	71
	7	Tod	,909	,033	7	70
	8	Tod	,896	,035	8	69
	9	Lebendig	.	.	8	68
	10	Lebendig	.	.	8	67
	11	Lebendig	.	.	8	66
	12	Lebendig	.	.	8	65
	13	Lebendig	.	.	8	64
	14	Lebendig	.	.	8	63
	15	Tod	.	.	9	62
	16	Tod	,868	,039	10	61
	17	Lebendig	.	.	10	60

Anhang

18	9,000	Tod	,853	,041	11	59
19	9,000	Lebendig	.	.	11	58
20	9,000	Lebendig	.	.	11	57
21	9,000	Lebendig	.	.	11	56
22	9,000	Lebendig	.	.	11	55
23	10,000	Lebendig	.	.	11	54
24	11,000	Tod	,837	,043	12	53
25	11,000	Lebendig	.	.	12	52
26	12,000	Lebendig	.	.	12	51
27	12,000	Lebendig	.	.	12	50
28	13,000	Lebendig	.	.	12	49
29	13,000	Lebendig	.	.	12	48
30	14,000	Tod	,820	,046	13	47
31	15,000	Lebendig	.	.	13	46
32	16,000	Lebendig	.	.	13	45
33	17,000	Lebendig	.	.	13	44
34	17,000	Lebendig	.	.	13	43
35	17,000	Lebendig	.	.	13	42
36	17,000	Lebendig	.	.	13	41
37	18,000	Lebendig	.	.	13	40
38	18,000	Lebendig	.	.	13	39
39	19,000	Lebendig	.	.	13	38
40	19,000	Lebendig	.	.	13	37
41	20,000	Lebendig	.	.	13	36
42	20,000	Lebendig	.	.	13	35
43	21,000	Lebendig	.	.	13	34
44	21,000	Lebendig	.	.	13	33
45	23,000	Lebendig	.	.	13	32
46	23,000	Lebendig	.	.	13	31
47	23,000	Lebendig	.	.	13	30
48	26,000	Lebendig	.	.	13	29
49	28,000	Lebendig	.	.	13	28
50	34,000	Tod	,791	,053	14	27
51	38,000	Lebendig	.	.	14	26
52	39,000	Lebendig	.	.	14	25
53	41,000	Lebendig	.	.	14	24
54	42,000	Tod	,758	,060	15	23
55	45,000	Lebendig	.	.	15	22
56	46,000	Lebendig	.	.	15	21

Anhang

	57	46,000	Lebendig	.	.	15	20
	58	48,000	Lebendig	.	.	15	19
	59	51,000	Lebendig	.	.	15	18
	60	71,000	Lebendig	.	.	15	17
	61	72,000	Lebendig	.	.	15	16
	62	73,000	Lebendig	.	.	15	15
	63	74,000	Lebendig	.	.	15	14
	64	74,000	Lebendig	.	.	15	13
	65	74,000	Lebendig	.	.	15	12
	66	76,000	Lebendig	.	.	15	11
	67	78,000	Lebendig	.	.	15	10
	68	78,000	Lebendig	.	.	15	9
	69	81,000	Lebendig	.	.	15	8
	70	81,000	Lebendig	.	.	15	7
	71	88,000	Lebendig	.	.	15	6
	72	91,000	Lebendig	.	.	15	5
	73	92,000	Lebendig	.	.	15	4
	74	93,000	Lebendig	.	.	15	3
	75	94,000	Lebendig	.	.	15	2
	76	103,000	Lebendig	.	.	15	1
	77	108,000	Lebendig	.	.	15	0
ja	1	,000	Tod	.	.	1	18
	2	,000	Tod	,895	,070	2	17
	3	1,000	Tod	,842	,084	3	16
	4	2,000	Tod	,789	,094	4	15
	5	3,000	Tod	,737	,101	5	14
	6	5,000	Tod	.	.	6	13
	7	5,000	Tod	,632	,111	7	12
	8	6,000	Tod	,579	,113	8	11
	9	7,000	Tod	,526	,115	9	10
	10	10,000	Tod	.	.	10	9
	11	10,000	Tod	,421	,113	11	8
	12	11,000	Tod	.	.	12	7
	13	11,000	Tod	,316	,107	13	6
	14	14,000	Tod	,263	,101	14	5
	15	15,000	Tod	,211	,094	15	4
	16	17,000	Tod	,158	,084	16	3
	17	19,000	Tod	,105	,070	17	2
	18	31,000	Lebendig	.	.	17	1

19	52,000	Tod	,000	,000	18	0
----	--------	-----	------	------	----	---

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Rezidiv	Schätzer	Std.-Fehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Std.-Fehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
nein	85,038	5,352	74,548	95,529
ja	12,632	3,442	5,886	19,377	10,000	2,869	4,376	15,624
Gesamt	68,083	5,567	57,172	78,995

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.