Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen

Abteilung I Kinderheilkunde I mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie)

Analyse einer toxizitäts-reduzierten Konditionierung mit Treosulfan

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Malaval, Carmen Isolde

2020

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. T. Feuchtinger
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Bethge
Tag der Disputation:	17.01.2020

Widmung

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 5

1 Einleitung 9

1.1 Stammzelltransplantationen - früher und heute 9

1.2 Indikationen für eine Stammzelltransplantation bei nicht-malignen Erkrankungen in der Pädiatrie 10

1.2.1 Schwere Aplastische Anämie 10

1.2.2 Blackfan-Diamond-Anämie 11

1.2.3 Fanconi-Anämie 11

1.2.4 Thalassämie 12

1.2.5 Sichelzellanämie 14

1.2.6 Metachromatische Leukodystrophie 14

1.2.7 Immundefekte 15

1.2.8 Hämophagozytische Lymphohistiozytose 18

1.2.9 Osteopetrosis maligna 19

1.2.10 α-Mannosidose 19

1.2.11 Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel 20

1.3 Formen der Stammzelltransplantation 21

1.4 Die Histokompatibilität-Typisierung 21

1.5 Formen der Konditionierung 22

1.5.1 Alkylantien: Busulfan, Treosulfan, Thiotepa, Cyclophosphamid, Melphalan 24

1.5.2 Topoisomerase-Inhibitor Etoposid 25

1.5.3 Antimetabolit Fludarabin 25

1.5.4 Lymphozytenantikörper: Muromonab und Antithymozytenglobulin 26

1.5.5 Ganzkörperbestrahlung 26
1.6 Immunologische Rekonstitution 27
1.7 Komplikationen 28
1.7.1 Graft-versus-Host disease 28
1.7.2 Infektionen 29
1.7.3 Veno-okklusive Verschlusskrankheit 30
1.8 Abstoßung 31
1.9 Hämatopoetischer Chimärismus 32
1.10 Fragestellung und Ziel dieser Studie 33
2 Material und Methoden 35
2.1 Studienbedingungen 35
2.2 Datenerhebung 35
2.3 Studiendesign und Patientenauswahl 36
2.3.1 Patientenrekrutierung 36
2.4 Diagnose-Kriterien 38
2.4.1 Regeneration des Knochenmarks 38
2.4.2 Diagnosestellung einer GvHD 39
2.4.3 Toxizität der Konditionierungstherapie 40
2.4.4 Infektionen und Sepsis 47
2.4.5 Virale Infektionen 47
2.4.6 Bronchioloitis obliterans mit organisierender Pneumonie 48
2.4.7 Veno-okklusive Erkrankung 48
2.4.8 Transplantatversagen und Transplantatabstoßung 49
2.5 Überleben und Mortalität 50
2.6 Statistische Auswertung 50
3 Ergebnisse 51

3.1 Patientencharakteristika: ... 51
3.1.1 Beobachtungszeitraum ... 52
3.1.2 Größe der Patientenkollektive, Geschlecht, Alter und Grunderkrankungen der Patienten ... 52
3.1.3 Konditionierungsregimes ... 54
3.1.4 GvHD-Prophylaxe ... 58
3.2 Überleben ... 62
3.3 Mortalität ... 64
3.4 Abstoßung ... 66
3.5 Take ... 71
3.6 Chimärismus ... 72
3.7 Graft-versus-Host disease ... 78
3.8 Toxizität ... 81
3.8.1 Infektionen ... 83
3.8.2 Gastrointestinale Toxizität ... 87
3.8.3 Hauttoxizität ... 88
3.8.4 Nierentoxizität ... 88
3.8.5 Lebertoxizität ... 90
3.8.6 Lungentoxizität ... 90
3.8.7 Neurotoxizität ... 90
3.8.8 Kardiale Toxizität ... 90
3.9 Veno-okklusive Erkrankung ... 91
3.10 Bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia ... 92
4 Diskussion ... 93
4.1 Methodik ... 93
4.2 Diskussion der Ergebnisse ... 94

4.2.1 Überleben und Mortalität 94
4.2.2 Primäre und sekundäre Abstoßung 95
4.2.3 Toxizitätsraten 100
4.2.4 Auftreten einer höhergradigen GvHD 105
4.2.5 Auftreten einer VOD 105
4.3 Ausblick 106
5 Zusammenfassung 108
Literaturverzeichnis 110
Abkürzungsverzeichnis 124
Anhang 127
Abbildungsverzeichnis 127
Tabellenverzeichnis 129
Erklärung zum Eigenanteil 130
Veröffentlichungen 131
Lebenslauf 132
Danksagung 133

1 Einleitung

1.1 Stammzelltransplantationen - früher und heute

Die hämatopoetische Knochenmark- und Stammzelltransplantation stellt für viele maligne und nicht-maligne Erkrankungen die einzige kurative Möglichkeit dar. Diese Therapieform nahm ihren Anfang in den 1950er Jahren. Damals verzeichnete diese Therapieform jedoch kaum Erfolge, da insgesamt noch zu wenig bekannt war über wichtige Themen wie die Gewebetypisierung oder die Immunsuppression, welche für den Erfolg einer Transplantation essentiell sind (Bortin, 1970). In den 1960er-Jahren gelang es den Forschern Epstein und Storb anhand von Hundemodellen die wichtige Rolle einer Gewebetypisierung für den Erfolg einer Transplantation darzulegen (Epstein et al., 1968). So kam es, dass im Jahr 1975 die erste erfolgreiche Knochenmarktransplantation in Deutschland bei einem Kind durchgeführt wurde, welches an einer Aplastischen Anämie erkrankt war (Niethammer et al., 2013). Waren anfangs nur Knochenmarktransplantationen möglich, gewann man durch die Entdeckung von stammzellmobilisierenden Faktoren wie dem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) die Möglichkeit der peripheren Blutstammzelltransplantation (Socinski et al., 1988).

Auch heute birgt die Stammzelltransplantation große Herausforderungen, wie beispielsweise schwere Infektionen durch opportunistische Keime oder Graft-versus-Host disease (GvHD) als Komplikationen. Doch auch das Versagen der Therapie in Form von Transplantatabstoßungen oder das Entstehen von Rezidiven der Grunderkrankung sind Risiken, welche man so gering wie möglich halten möchte. So stellt eine Stammzelltransplantation eine Gratwanderung dar zwischen einer genügend aggressiven Konditionierung zur Vermeidung von Rezidiven sowie der Elimination der autologen Hämatopoese und einer möglichst schonenden Konditionierung zur Vermeidung von schweren Nebenwirkungen (Leung and Kwong, 2010).

Stammzelltransplantationen werden in der Pädiatrie zur Therapie von verschiedenen malignen Erkrankungen eingesetzt, wie den Leukämien oder

dem myelodysplastischen Syndrom. Aufgrund der Fortschritte hinsichtlich HLA-Typisierungen, Prophylaxe von Infektionen und Graft-versus-Host disease, sowie der Möglichkeit einer dosis- oder toxizitätsreduzierten Konditionierung etablierte sich die Stammzelltransplantation ebenfalls zur Therapie von nicht-malignen Erkrankungen. Da in der vorliegenden Studie eine toxizitätsreduzierte Konditionierung mit Treosulfan bei nicht-malignen Grunderkrankungen untersucht wurde, wird auf die Indikation einer Stammzelltransplantation bei malignen Grunderkrankungen nicht näher eingegangen, sondern die Indikation bei nicht-malignen Grunderkrankungen herausgearbeitet.

1.2 Indikationen für eine Stammzelltransplantation bei nicht-malignen Erkrankungen in der Pädiatrie

In den folgenden Abschnitten werden alle Grunderkrankungen, welche in der vorliegenden Studie bei den Patienten vorkamen, kurz zusammengefasst.

1.2.1 Schwere Aplastische Anämie

Die Schwere Aplastische Anämie ist eine durch T-Zellen verursachte Zerstörung der Hämatopoese. Zur Diagnosestellung muss eine Hypozellularität des Knochenmarks < 30% der Altersnorm bestehen, sowie zwei der drei Kriterien Neutropenie unter 0,5 * 10^9/l, Thrombozytopenie unter 20 * 10^9/l und Retikulozytopenie unter 20 * 10^9/l (Fuhrer et al., 2005). Komplikationen stellen schwere Blutungen, Infektionen sowie der Übergang in ein Myelodysplastisches Syndrom dar. Therapiert wird die Schwere Aplastische Anämie zunächst immunsuppressiv mit ATG, Ciclosporin A und Prednisolon, sowie mit der Gabe von G-CSF (Kahl et al., 2005, Fuhrer et al., 2005). Bei Vorliegen eines HLA-identen Spenders wird jedoch gemäß dem EWOG-SAA 2010 Protocol der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) auch schon initial eine Stammzelltransplantation empfohlen. Spätestens bei ausbleibender kompletter Remission nach immunsuppressiver Therapie besteht die Indikation zur Stammzelltransplantation (Bacigalupo et al., 2005).

1.2.2 Blackfan-Diamond-Anämie

Die Blackfan-Diamond Anämie manifestiert sich meist vor dem ersten Lebensjahr. Die Patienten weisen eine makrozytäre Anämie auf mit Retikulopenie, eine erhöhte Konzentration des fetalen Hämoglobins HbF sowie eine erhöhte Rate an Erythrozyten-Adenosin-Deaminase-Enzym, dessen Ursache bisher nicht geklärt ist (Lipton and Ellis, 2009, Clinton and Gazda, 2016). Im Knochenmark zeigt sich eine Hypoplasie der erythrozytären Vorläuferzellen; die anderen Zellreihen sind meist nicht betroffen. Die Patienten weisen oft urogenitale Malformationen, Herzfehler, Minderwuchs und faziale Auffälligkeiten auf (Hypertelorismus, hoher Gaumen). Klinisch imponieren eine durch die Anämie bedingte Blässe und Trinkschwäche. Es besteht ein erhöhtes Risiko für hämatologische Neoplasien sowie für Osteosarkome und andere solide Tumoren (Lipton and Ellis, 2009, Boria et al., 2010). Die Krankheit tritt meist sporadisch auf, sie kann jedoch auch autosomal dominant vererbt werden mit unvollständiger Penetranz. Betroffen sind Gene, welche für ribosomale Proteine codieren, somit handelt es sich um eine Ribosomopathie. Es wird vermutet, dass die rote Zellreihe besonders abhängig ist von ribosomalen Funktionen. Die erythrozytären Vorläuferzellen scheinen bei ribosomalen Funktionseinschränkungen in die Apoptose überzugehen, weswegen bei der Blackfan-Diamond-Anämie vor allem diese Zellreihe betroffen ist (Lipton and Ellis, 2009, Boria et al., 2010). Neben einer Steroidtherapie, der Gabe von Transfusionen und den damit einhergehenden Komplikationen einer Hämosiderose, besteht bisher auch hier als einzige kurative Therapieoption die Stammzelltransplantation, allerdings wird aktuell die Möglichkeit einer Gentherapie erforscht (Flygare et al., 2008).

1.2.3 Fanconi-Anämie

Die Fanconi-Anämie ist eine seltene, autosomal-rezessiv oder seltener X-chromosomal vererbbare genetische Erkrankung, die sich phänotypisch sehr variabel darstellen kann. Es kommt zu einer progressiven Panzytopenie des Knochenmarkes. Mögliche Fehlbildungen stellen Minderwuchs, Mikrozephalie, Kyphosen, Radius-Hypoplasien, Daumenanomalien, Fehlbildungen der Ohren,

urogenitale, kardiopulmonale, gastrointestinale Fehlbildungen sowie Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (ZNS), wie beispielsweise eine Arnold-Chiari-Malformation dar (Auerbach, 2009). Auch Auffälligkeiten der Haut, wie Café-au-lait-Flecken, Hyper- und Hypopigmentierungen können auftreten (Auerbach, 2009). Verursacht wird dieses Krankheitsbild durch Mutationen in DNA-Reparatur-Genen, welche zu einer erhöhten Chromosomeninstabilität führen. Inzwischen sind 14 Gene bekannt, welche betroffen sein können (Kitao and Takata, 2011). Häufig kommt es schon in jungem Alter zu malignen hämatologischen Erkrankungen, am häufigsten zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML), aber auch zu soliden Tumoren vor allem der Schleimhäute im Kopf-Halsbereich und im Anogenitalbereich (Galimi et al., 2002). Zur Konditionierung werden bei der Fanconi-Anämie möglichst wenige alkylierende Substanzen wie Cyclophosphamid eingesetzt, da die durch sie induzierten DNA-Reparaturschäden bei der Fanconi-Anämie zu einer besonders hohen Toxizität führen. Stattdessen wird vermehrt auf den Antimetaboliten Fludarabin zurückgegriffen (Stepensky et al., 2011). Auch bei der Fanconi-Anämie wird nach genetischen Therapiemöglichkeiten mithilfe des Einsatzes lentiviraler Vektoren gesucht.(Galimi et al., 2002, Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V., 2005).

1.2.4 Thalassämie

Bei der Thalassämie werden aufgrund genetischer Defekte die α- oder die β-Hämoglobinketten unzureichend gebildet.

Die α-Thalassämie wird durch Defekte der alpha-Globinketten verursacht. Es gibt dabei vier Gene, welche die Bildung von α-Globinketten codieren. Durch Deletion oder seltener durch Punktmutation eines oder mehrerer dieser Gene entstehen vier verschiedene Schweregrade der α-Thalassämie: die asymptomatische Thalassämia minima, die milde Thalassämia minor, die HbH-Krankheit, welche meist mit hämolytischen Krisen einhergeht, und das Hb-Barts Hydrops fetalis Syndrom, welches unbehandelt kurz nach der Geburt oder schon intrauterin letal endet (Harteveld and Higgs, 2010).

Die β-Thalassämie wird in drei Schweregrade eingeteilt: die heterozygote Thalassämia minor, die heterozygote oder homozygote Thalassämia intermedia und die meist homozygote Thalassämia major. Während bei ersterer die Patienten oft asymptomatisch sind, bestehen bei letzterer eine schwere Anämie, Gedeihstörung, vermehrte Infektionen, eine Hepatosplenomegalie und die typische Facies thalassämica. Der Mangel an β-Globinketten führt nicht nur zu einem Hämoglobinmangel, sondern auch zu einem Überschuss an freien α-Globinketten, welche zu oxidativem Stress in den Erythrozyten und somit zur Hämolyse führen (Scott et al., 1993).

Diagnostisch wegweisend ist bei den Thalassämien eine mikrozytäre, hypochrome Anämie bei hohem Eisen- und Ferritingehalt.

Therapiert wird die Thalassämie symptomatisch mit Transfusionen, allerdings ist eine gefährliche Spätkomplikation dieser Therapie die Hämosiderose mit Bildung von Herz- und Leberinsuffizienz, welche trotz Einsetzen von Eisen-Chelatoren entstehen. Aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen besteht bei der Thalassämia major eine Indikation für eine Stammzelltransplantation (Thornley et al., 2003). Diese sollte möglichst frühzeitig durchgeführt werden, um die genannten irreversiblen Spätkomplikationen zu vermeiden (Lucarelli et al., 1993). Es gibt bezüglich der Thalassämien eine Risikoeinteilung nach Pesaro zur Abschätzung der Erfolgsaussichten einer Stammzelltransplantation. Unterschieden werden drei Gruppen: Gruppe 1 erfüllt keine, Gruppe 2 eines , Gruppe 3 erfüllt beide Risikofaktoren: Hepatomegalie und Leberfibrose (Lucarelli et al., 1990). Mittels dosis- oder toxizitätsreduzierter Konditionierung kann oftmals ein stabiler gemischter Chimärismus erreicht werden, sodass eine schwere Anämie in eine milde und nicht mehr transfusionsbedürftige Anämie umgewandelt werden kann (Andreani M., 2000). In einer im Jahr 2008 veröffentlichten Studie über die Ergebnisse einer Treosulfan-basierten Konditionierung bei Patienten mit Thalassämie ergaben sich gute Erfolgsraten, welche dem Busulfan vergleichbar sind (Bernardo et al., 2008).

Ein neuer Therapieansatz für die Thalassämie, wie auch für die Sichelzellanämie, bildet die Gentherapie, bei der ein β-Globin-Gen mittels

lentiviraler Vektoren in hämatopoetische Stammzellen transferiert wird (Negre et al., 2016).

1.2.5 Sichelzellanämie

Bei der Sichelzellanämie handelt es sich ebenfalls um ein Krankheitsbild, das durch die Mutation eines Gens für die β-Hämoglobinkette verursacht wird. Bei der autosomal-rezessiv vererbten Sichelzellanämie bestehen >50 % des Gesamthämoglobins aus dem HbS, welches weniger löslich ist als das HbA und unter Sauerstoffmangel eine Formveränderung der Erythrozyten verursacht. Es entstehen sichelförmige Erythrozyten, welche zu Mikroinfarkten und somit zur Organinsuffizienz sowie zur Hämolyse führen. Die Gefäßverschlüsse verursachen starke Schmerzen an den Extremitäten und eine funktionelle Asplenie mit der Gefahr schwerer Infektionen durch Pneumokokken und andere bekapselte Erreger. Abgesehen von der Therapie mit Transfusionen und Hydroxyurea stellt die Stammzelltransplantation bisher auch hier die einzige kurative Möglichkeit dar (Strocchio et al., 2015).

1.2.6 Metachromatische Leukodystrophie

Die metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine autosomal-rezessiv vererbliche Erkrankung, die zu den Sphingolipidosen gehört. Bei der MLD kommt es zu einer Degeneration der Myelinscheiden, verursacht durch die Ablagerung von Sulfatiden bedingt durch einen Mangel des Enzyms Arylsulfatase A (ASA) (Maria et al., 2003). Hierdurch kommt es zu einem fortschreitenden Verlust der motorischen und kognitiven Fähigkeiten. Neben dem Versuch der Enzymersatztherapie bildet die Stammzelltransplantation eine Therapieoption, indem die neuen Leukozyten das Enzym ASA freisetzen. Die neu gebildeten Makrophagen haben nun außerdem die Möglichkeit die Sulfatide abzubauen, während die Makrophagen vor der Transplantation aufgrund des Mangels an ASA nur zu einer Inflammationsreaktion des ZNS führten ohne Abbau der schädlichen Metabolite. Wird die Stammzelltransplantation früh genug durchgeführt, wie es bei Geschwisterkindern von betroffenen Patienten durch frühzeitige genetische

Untersuchungen möglich ist, so kann der Krankheitsausbruch verhindert werden (Peters et al., 2003). Bei bereits symptomatischen Patienten kann eventuell eine Stabilisierung und Verminderung der Progression erreicht werden (Groeschel et al., 2016, Görg et al., 2007, Ringdén et al., 2006). Einen neuen Therapieversuch bildet die Gentherapie: So konnte in Tierversuchen an Mäusen durch die Gabe von retroviralen Vektoren, welche den DNA-Code für ASA enthalten, eine erhöhte ASA-Aktivität erreicht werden (Maria et al., 2003, Rosenberg et al., 2016).

1.2.7 Immundefekte

Betrachtet man die Komplexität des menschlichen Immunsystems, so wird ersichtlich, dass es ein großes Spektrum an möglichen Defekten gibt, welche die immunologische Funktion beeinträchtigen können. So sind heute fast 300 verschiedene primäre Immundefekte molekulargenetisch gesichert (Farmand et al., 2017). Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) orientiert sich bei der Einteilung der Immundefekte an der Klassifikation der primär angeborenen Immundefekte der International Union of Immunological Societies (IUIS), welche diese in neun Untergruppen einteilt (Picard et al., 2015):

1.2.7.1 Immundefekte der zellulären und humoralen Abwehr

Zu dieser Gruppe gehören die kombinierten Immundefekte. Bei den kombinierten Immundefekten liegt eine Störung sowohl der T-Zellen, als auch der B-Zellen vor. Die Maximalvariante der kombinierten Immundefekte stellen die schweren kombinierten Immundefekte dar (SCID), welche unbehandelt schon im ersten Lebensjahr zum Tod führen, oft durch opportunistische Infektionen (Picard et al., 2015, Buckley, 2000). Zu den schweren kombinierten Immundefekten gehört beispielsweise das Omenn-Syndrom, welches autosomal-rezessiv vererbt wird und mit Erythrodermie, Eosinophilie und Hepatosplenomegalie einhergeht. Ohne Stammzelltransplantation verläuft das Omenn-Syndrom letal (Buckley, 2000).

1.2.7.2 Kombinierte syndromale Immundefekte

Zu dieser Gruppe gehört beispielsweise das Wiskott-Aldrich-Syndrom. Es wird X-chromosomal vererbt. Ursächlich liegt ein Defekt im WASP-Gen vor, welcher zu einem zytoskelettalem Defekt der hämatopoetischen Zellen führt. Die Patienten können eine Thrombozytopenie, Ekzeme, Autoimmunerkrankungen und das Auftreten von Lymphomen aufweisen (Buckley, 2000). Aufgrund dieser Komplikationen stellt das Wiskott-Aldrich-Syndrom eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation dar. Eine weitere Therapieoption stellt im Rahmen von aktuellen Studien auch die autologe Transplantation genmodifizierter Stammzellen dar, allerdings haben bislang angewandte retrovirale Vektoren zu einer Leukämieinduktion als Nebenwirkung der Gentherapie beim Wiskott-Aldrich-Syndrom geführt (Braun et al., 2014).

1.2.7.3 *Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht*

Die Immundefekte mit Antikörpermangelsyndrom werden meist erst nach dem ersten Lebensjahr vor allem durch Infektionen mit purulenten Erregern auffällig (Picard et al., 2015). Therapiert werden Antikörpermangelsyndrome mit der lebenslangen Gabe von Immunglobulinen.

1.2.7.4 Erkrankungen durch Immundysregulation

Die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) gehört zu der Gruppe der Immundysregulationen. Auf diese Erkrankung wird in dem Abschnitt 1.2.8 genau eingegangen.

1.2.7.5 Kongenitale Defekte der Phagozytenanzahl und / oder -funktion

Bei Defekten der Granulozyten oder Makrophagen, wie der schweren angeborenen Neutropenie, kommt es vor allem zu gravierenden bakteriellen Infektionen. Die Immundefekte aus dieser Gruppe werden oftmals erstmalig auffällig durch einen verspäteten Abfall des Nabels (Chapel et al., 2003). Therapiert wird die schwere angeborene Neutropenie mit der Gabe von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF), mehr als 90% der Patienten sprechen auf eine solche Therapie an (Zeidler et al., 2000). Für die

Patienten, welche trotz G-CSF-Gaben schwere Infektionen entwickeln, bildet nur die allogene Stammzelltransplantation eine kurative Therapieoption (Zeidler et al., 2000). Die schwere kongenitale Neutropenie kann in ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder in eine Leukämie übergehen (Rosenberg et al., 2008).

1.2.7.6 Defekte der intrinsischen und angeborenen Immunität

Hierzu gehören beispielsweise die Interferonopathien. Die Patienten sind vor allem für Infektionen durch Salmonellen und Mykobakterien anfällig (Picard et al., 2015).

1.2.7.7 Autoinflammatorische Erkrankungen des Immunsystems

Ein Vertreter dieser Gruppe bildet beispielsweise das familiäre Mittelmeerfieber, einer autoimmunen Erkrankung, welche mit fieberhaften Schüben mit schmerzhaften Polyserositiden einhergeht und bei welcher als gefürchtete Komplikation die Entwicklung einer Amyloidose besteht. Therapiert wird das familiäre Mittelmeerfieber durch die Gabe von Colchizin und den Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra (Kineret®) (Gül et al., 2015).

1.2.7.8 Defekte des Komplementsystems

Die Patienten mit Defekten des Komplementsystems sind vor allem für Infektionen durch bekapselte Erreger anfällig (Picard et al., 2015). Die Patienten entwickeln oft auch einen systemischen Lupus erythematodes. Die Patienten sollten sich vor allem gegen Meningokokken, Haemophilus influenza Typ B und Pneumokokken impfen lassen und bei klinischen Zeichen einer Infektion sollte zügig eine antibiotische Therapie begonnen werden (Jönsson et al., 2012).

1.2.7.9 Phänokopien primärer Immundefekte

Zu dieser Gruppe gehören Erkrankungen, welche durch somatische Mutationen oder durch Antikörper vermittelt zu immunologischen Störungen führen, welche sich klinisch präsentieren wie primäre Immundefekte, die durch Keimbahnmutationen entstehen. Ein Beispiel hierfür wäre die autoimmune

lymphoproliferative Erkrankung, welche auf Basis einer somatischen Mutation entstehen kann (Picard et al., 2015). Therapeutisch werden bei dieser Erkrankung Immunsuppressiva eingesetzt. Bei progredientem Verlauf oder bei der sekundären Entwicklung von Lymphomen kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein (Rao and Oliveira, 2011).

1.2.8 Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist eine sehr seltene, zumeist schwer verlaufende Erkrankung des Immunsystems. Bei dieser schweren Regulationsstörung des Immunsystems lösen unkontrollierte zytotoxische T-Zellen und Natürliche Killerzellen einen so genannten „Zytokinsturm“ aus. Hierbei kommt es zu einer massiven Ausschüttung von verschiedenen Zytokinen, welche wiederum zu einer starken Proliferation von Makrophagen führen (Janka, 2009, Morimoto et al., 2016). Man unterscheidet die primäre und angeborene von der sekundären HLH. Letztere ist assoziiert mit Infektionen durch Viren (vor allem Epstein-Barr-Virus (EBV)), mit Lymphomen und mit Autoimmunerkrankungen wie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis oder dem systemischen Lupus. Im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wird anstatt des Begriffs HLH als Synonym der Begriff Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom (MAS) benutzt, bei Malignomen der Begriff Malignom-assoziiertes hämophagozytisches Syndrom (MAHS) (Morimoto et al., 2016, Henter et al., 2007).

Bei der angeborenen, familiären Form der HLH unterscheidet man fünf Typen. Es sind noch nicht für alle Typen die genauen Pathomechanismen geklärt. Bei den bisher entdeckten Formen liegt eine gestörte Funktion des zytotoxischen Proteins Perforin vor. Perforin spielt eine wichtige Rolle zur Inhibition der Zytokinproduktion durch Natürliche Killerzellen und zytotoxische T-Zellen (Janka, 2009, Morimoto et al., 2016). Fehlt das Perforin, so schütten die defekten Natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Zellen unkontrolliert Zytokine aus und führen zu einer schweren Entzündungsreaktion, sowie zu einer Knochenmarksuppression. Dies verursacht Blutungen, Infektionen und Endothelschäden mit Entstehung einer disseminierten intravasalen Gerinnung

(Morimoto et al., 2016). Das Vollbild einer HLH ähnelt somit sehr einer schweren Sepsis.

Die HLH ist außerdem auch mit anderen Immundefekten assoziiert, wie dem Chédiak-Higashi-Syndrom oder dem Hermansky-Pudlak-Syndrom. Dies liegt daran, dass diesen Syndromen ebenfalls eine Störung der Zytokin-Erkennung und -Freisetzung zugrunde liegt und dadurch eine HLH ausgelöst wird. Therapiert wird die HLH mittels Immunsuppression mit Ciclosporin A, Kortikosteroiden, Immunglobulinen sowie Etoposid. Die einzige kurative Möglichkeit der primären HLH liegt in einer Stammzelltransplantation (Morimoto et al., 2016).

1.2.9 Osteopetrosis maligna

Die Osteopetrosis maligna ist eine autosomal rezessive Erkrankung, bei welcher die Osteoklasten in ihrer Funktion eingeschränkt sind. Folge hiervon sind Wachstumsstörungen, Frakturen, eine eingeschränkte Hämatopoese durch Verdrängung des Knochenmarks und als gefürchtete Komplikation die Entwicklung einer Blindheit oder Taubheit infolge von Kompressionen kranialer Nerven. Da es sich bei den Osteoklasten um myeloide Zellen handelt, kann bei der Osteopetrosis maligna ein kurativer Therapieversuch mit einer allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Neuesten Studien zufolge ist eine toxizitäts-reduzierte Konditionierung mit Treosulfan und anschließende Stammzelltransplantation eine sichere und effektive Therapiemöglichkeit bei Osteopetrosis maligna, um schwere Spätkomplikationen der Erkrankung zu verhindern (Shadur et al., 2018).

1.2.10 α-Mannosidose

Die α-Mannosidose ist eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, welche progressiv verläuft und sich klinisch durch eine Immunschwäche, Skelettdeformitäten, faziale Auffälligkeiten, mentale Retardierung und einer Beeinträchtigung des Hörvermögens manifestiert (Malm and Nilssen, 2008). Zum Zeitpunkt der Geburt bestehen häufig noch keine Symptome. Die

Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt. Durch einen Defekt des Enzyms α-Mannosidase akkumulieren mannosereiche Oligosaccharide in den Lysosomen der Zellen. Diese binden an Interleukin-2-Rezeptoren und beeinträchtigen dadurch das Immunsystem. Aktuell laufen klinische Studien zu einer Enzymersatztherapie. Problematisch ist hier noch die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, um das Fortschreiten der mentalen Retardierung zu verhindern (Ceccarini et al., 2018). Außerdem bildet die allogene Stammzelltransplantation eine Therapiemöglichkeit. So konnte der Krankheitsprogress in vielen Fällen durch den frühen Einsatz einer Stammzelltransplantation aufgehalten werden (Mynarek et al., 2012). Vermutlich reichern sich die Spenderzellen in verschiedenen Organen an und produzieren das benötigte Enzym α-Mannosidase (Ceccarini et al., 2018).

1.2.11 Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung der Erythrozyten. Das Enzym G6PD schützt den Erythrozyten vor oxidativem Stress – bei einem Mangel dieses Enzyms kommt es zur hämolytischen Anämie. Die hämolytischen Krisen werden getriggert durch oxidativen Stress beispielsweise nach Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Sulfonamide) oder Nahrungsmittel (z.B. Fava-Bohnen). Die WHO teilt die Erkrankung in 5 verschiedene Klassen ein, abhängig vom Schweregrad der Hämolysen und der vorhandenen Restaktivität der G6PD. Klasse 1 führt aufgrund einer sehr geringen Aktivität der G6PD von < 10% zu einer chronischen und schweren hämolytischen Anämie. Klassen 2 und 3 entwickeln nur bei oxidativem Stress hämolytische Schübe. Klassen 4 und 5 sind klinisch unauffällig. Bei Neugeborenen kann der Einsatz einer Phototherapie notwendig werden bei hämolytischen Krisen mit Hyperbilirubinämie und der Gefahr eines Kernikterus. Zur Vermeidung von hämolytischen Krisen ist unbedingt darauf zu achten, dass die Patienten keinem oxidativen Stress ausgesetzt werden (Beutler et al., 1989).

1.3 Formen der Stammzelltransplantation

Hämatologische Stammzellen können aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut nach vorheriger Mobilisation durch den Wachstumsfaktor G-CSF oder aus dem Nabelschnurblut gewonnen werden. Es hat sich gezeigt, dass die Stammzelltransplantationen aus Nabelschnurblut mit einem niedrigeren GvHD-Risiko einhergeht, allerdings auch mit einem verzögerten Engraftment (Laughlin et al., 2004). Dies liegt an der relativ niedrigen Stammzellzahl im Nabelschnurblut. Im peripheren Blut zirkulieren normalerweise auch nur sehr wenige Stammzellen, etwa 0,05%. Daher ist für eine Stammzelltransplantation aus peripherem Blut eine vorherige Mobilisation der Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut notwendig, was durch die Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF gelingt. Im Vergleich zur Knochenmarktransplantation zeigte sich bei der Stammzelltransplantation aus dem peripheren Blut einerseits eine erhöhte Rate an chronischer GvHD (Schmitz et al., 2002), andererseits eine beschleunigte Regeneration des Immunsystems (Ottinger et al., 1996). Aus diesem Grund wird die Stammzelltransplantation aus peripherem Blut bevorzugt bei Patienten mit Erkrankungen mit hohem Rezidivrisiko durchgeführt (Bensinger et al., 2001), während bei jungen Patienten aufgrund des erhöhten Risikos einer chronischen GvHD eher eine Knochenmarktransplantation durchgeführt wird (Schrezenmeier et al., 2007).

1.4 Die Histokompatibilität-Typisierung

Die Haupt-Histokompatibilitäts-Gene codieren die Proteine „humane Leukozyten-Antigene“ (HLA), welche zur Antigen-Präsentation notwendig sind. Im Rahmen der Stammzelltransplantation sind sie verantwortlich für die zwei wichtigen Phänomene GvHD und Graft-versus-Leukämie-Effekt (GvL). Die Antigenpräsentation dient dazu, fremde Proteine von Bakterien oder Viren zu erkennen und diese Zellen anzugreifen. Man unterscheidet die HLA-Klasse-I-Antigene, HLA-A, -B und –Cw, und HLA-Klasse-II-Antigene, HLA-DR, -DQ und –DP. Die HLA-Klasse-I-Antigene kommen auf fast allen Zellen des Menschen vor und werden von zytotoxischen T-Zellen erkannt. Die HLA-Klasse-II-

Antigene kommen nur auf bestimmten Zellen, wie den B-Zellen, den dendritischen Zellen und den Makrophagen vor. Sie werden von T-Helferzellen erkannt, welche anschließend B-Zellen aktivieren. Es gibt Tumorzellen, welche ihre HLA-Expression reduzieren und dadurch nicht mehr von den T-Zellen als pathogen erkannt werden (Ferrara et al., 2009).

Um eine Abstoßung des Transplantates zu vermeiden ist es essentiell, auf eine HLA-Kompatibilität zu achten. HLA-idente Geschwisterspender führen zu den niedrigsten Raten an Abstoßung und GvHD. Für Patienten, welche keine HLA-identen Geschwister als Spender zur Verfügung haben, gibt es folgende Möglichkeiten: HLA-kompatible Fremdspender, HLA-idente Familienspender außer Geschwister, oder haploidente Familienspender. Zur Vermeidung schwerer GvHD‘s und Abstoßungen bei haploidenten Familienspendern, werden T-Zell-Depletionsverfahren eingesetzt.

1.5 Formen der Konditionierung

Eine Konditionierung soll im Wesentlichen drei Funktionen erfüllen: Eine Myeloablation, um den neuen Stammzellen Platz zu schaffen, eine Immunsuppression, um die neuen Stammzellen vor dem Empfänger-Immunsystem zu schützen und eine antileukämische Aktivität, um maligne Tumorzellen vollständig auszulöschen. Die Form einer Konditionierung ist von der Grunderkrankung abhängig. So wird bei hochmalignen Erkrankungen, wie einer akuten Leukämie, eine maximale Zytotoxizität zur Eliminierung aller Tumorzellen benötigt. Bei nicht-malignen Erkrankungen, wie beispielswiese einer Aplastischen Anämie, geht es primär darum, ein neues und funktionstüchtiges hämatopoetisches und immunologisches System anwachsen zu lassen. Der Schwerpunkt liegt hier nicht so stark bei der Zytotoxizität und Myeloablation, sondern mehr bei der Immunsuppression (Bertaina et al., 2010).

Die klassische Konditionierung bestand bisher aus Ganzkörperbestrahlung oder dem Alkylans Busulfan, beide in Kombination mit Cyclophosphamid, bei der akuten lymphatischen Leukämie in Kombination mit Etoposid (Casper et al., 2004). Diese sehr aggressiven Therapieformen bergen das Risiko der

Entstehung schwerer Komplikationen, wie die venookklusive Erkrankung der Leber (Burroughs et al., 2014, Jones et al., 1987), schwere Leber- und Lungentoxizität (Bearman et al., 1988) sowie die Entstehung sekundärer Malignome (Deeg and Socie, 1998). Als zunehmend die Vermutung aufkam, dass ein antileukämischer Effekt nicht nur durch die Chemotoxizität einer aggressiven Konditionierung, sondern vor allem durch den GvL-Effekt (durch Applikation von Spender-T-Zellen) erreicht werden kann, führte man die dosisreduzierte Konditionierung ein. So konnten beispielsweise unter einer dosisreduzierten Konditionierung mit niedrigdosiertem Busulfan in Kombination mit Antithymozytenglobulin (ATG) und Fludarabin zur Immunsupppression stabile Remissionsraten bei verminderter Toxizität erreicht werden (Slavin et al., 1998).

Vor allem zur Behandlung nicht-maligner Erkrankungen, wie Hämoglobinopathien und schwere Funktionsstörungen des Immunsystems, setzte sich die dosisreduzierte Konditionierung durch. Dies liegt daran, dass bei diesen Erkrankungen keine so starke Myeloablation benötigt wird und sowohl die Spätfolgen, als auch die Toxizität möglichst gering gehalten werden sollen (Dinur-Schejter et al., 2015). Die damit verbundene reduzierte Toxizität geht jedoch einher mit einem erhöhten Risiko für eine Abstoßung (Burroughs et al., 2014). Die Gabe von Spenderleukozyten (donor lymphocyte infusions; DLI) kann dieses Risiko verringern, allerdings erhöht sich damit die Wahrscheinlichkeit eine GvHD zu entwickeln (Burroughs et al., 2014). Hohe Abstoßungsraten finden sich vor allem bei Patienten, welche vor der Transplantation häufig Bluttransfusionen erhalten haben (Burroughs et al., 2014). Insgesamt befinden sich die dosis- und die toxizitätsreduzierte Konditionierung in der Pädiatrie noch in einem Stadium, das weiterer Forschung und genauerer Differenzierung bedarf (Lawitschka et al., 2015), um folgende Frage beantworten zu können: Welche Konditionierung, Fludarabin-basiert, Treosulfan-basiert, Busulfan-basiert oder Melphalan-basiert, eignet sich am besten zur Behandlung welcher Grunderkrankungen?

1.5.1 Alkylantien: Busulfan, Treosulfan, Thiotepa, Cyclophosphamid, Melphalan

Alkylantien bewirken über eine Alkylierung der DNA eine Hemmung der DNA-Replikation und wirken somit stark myelotoxisch.

Die Stickstofflostverbindungen leiten sich von dem im ersten Weltkrieg verwendeten Schwefellost ab. Die Alkylierung erfolgt über die Bildung eines hoch-reaktiven Aziridinium-Ions. Das Stickstofflostderivat Cyclophosphamid wird neben der Konditionierung vor Stammzelltransplantationen auch bei zahlreichen Malignomen und aufgrund seiner stark immunsuppressiven Wirkung auch bei schweren Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Es muss in der Leber zunächst noch in seinen aktiven Metabolit umgewandelt werden. Es wirkt urotoxisch und in hohen Dosen kardiotoxisch und kann zu schweren Mukositiden führen. Zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis, welche durch den toxischen und renal eliminierten Metaboliten Acrolein ausgelöst wird, wird prophylaktisch das Antidot Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) eingesetzt. Melphalan ist ebenfalls ein Stickstofflost-Derivat (Aktories et al., 2013).

Thiotepa ist eine Verbindung, welche selbst eine reaktive Aziridin-Gruppe enthält. Es gehört somit zu den Aziridinen. Gefürchtete Nebenwirkungen sind, neben einer Mukositis, Nierenfunktionsstörungen und neurotoxische Störungen (Aktories et al., 2013).

Busulfan und Treosulfan gehören zu den Sulfonsäure-Alkylestern. Busulfan bewirkt über die Freisetzung von Methylsulfonaten eine DNA-Alkylierung (Aktories et al., 2013). Eine für Busulfan typische Komplikation ist die interstitielle Lungenfibrose. Neben der Lungentoxizität und der Mukositis können unter der Therapie mit Busulfan auch eine Neurotoxizität und eine Venookklusive Verschlusskrankheit (VOD) der Leber entstehen, selbst bei dosisreduzierter Konditionierung (Greystoke et al., 2008, Casper et al., 2004). Treosulfan führt über die Bildung von Epoxiden zu einer Alkylierung der DNA und wird neben der toxizitätsreduzierten Konditionierung vor Stammzelltransplantation auch bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen

eingesetzt. Im Vergleich zu Busulfan zeigte sich in den bisherigen Studien nur äußerst selten das Auftreten einer veno-okklusiven Verschlusskrankheit (VOD) (Casper et al., 2004, Beier et al., 2013). Nach Konditionierung mit Treosulfan wurde in den bisherigen Studien von Mukositiden berichtet und in seltenen Fällen auch von Lungenfibrosen, allerdings im Vergleich zu Busulfan in deutlich milderer Ausprägung (Casper et al., 2004). In Tierversuchen an Mäusen konnte gezeigt werden, dass Treosulfan dem Busulfan in der Stärke seiner myeloablativen Eigenschaften gleichkommt, die immunsuppressive Wirkung in Form von T- und B-Zell-Depletion war bei Treosulfan sogar stärker (Sjoo et al., 2006, Casper et al., 2004, Brink et al., 2014). *In vitro*-Studien zeigten ebenfalls gute antileukämische Aktivitäten von Treosulfan (Munkelt et al., 2008). Treosulfan kommt zunehmend bei nicht-malignen Erkrankungen, wie beispielsweise der Sichelzellanämie, zum Einsatz, und bei Patienten, welche viele Komorbiditäten aufweisen und für die daher eine klassische Konditionierung zu riskant wäre (Burroughs et al., 2014, Strocchio et al., 2015, Beier et al., 2013, Brink et al., 2014, Dinur-Schejter et al., 2015).

1.5.2 Topoisomerase-Inhibitor Etoposid

Zur Replikation der DNA muss die DNA-Doppelhelix entwunden werden. Dies erfolgt mithilfe der Topoisomerasen, welche die DNA-Helix spalten, um eine Entwindung zu ermöglichen, und anschließend die DNA-Lücken wieder verschließen. Durch Inhibitoren dieser Enzyme, wie dem Etoposid, kommt es zur Persistenz der DNA-Strang-Brüche, sodass die Replikation der DNA zum Erliegen kommt. Dies erklärt die myelosuppressive Wirkung von Etoposid. Allergische Reaktionen sowie die Bildung von Zweittumoren stellen wichtige Komplikationen der Therapie mit Etoposid dar (Aktories et al., 2013).

1.5.3 Antimetabolit Fludarabin

Als Adenosin-Analogon wird Fludarabin in die DNA eingebaut und führt zu einer Apoptose. Abgesehen davon hemmt dieses Nukleotid verschiedene Enzyme, unter anderem die DNA-Polymerase. Fludarabin wirkt myelosuppressiv und neurotoxisch (Aktories et al., 2013).

1.5.4 Lymphozytenantikörper: Muromonab und Antithymozytenglobulin

Muromonab führt durch Bindung an den Oberflächenmarker CD3 auf T-Zellen zu einer komplementvermittelten Lyse der T-Zellen (Karow and Lang-Roth, 2013). Es wird eingesetzt zur Therapie akuter Abstoßungsreaktionen.

Bei dem Antithymozytenglobulin (ATG) handelt es sich um einen Antikörper, welcher gegen T-Zellen, B-Lymphozyten und andere Immunzellen gerichtet ist. Er wird eingesetzt im Rahmen der Konditionierung bei der allogenen Knochenmark- und Stammzelltransplantation von Fremdspendern, Geschwisterspendern und haploidenten Familienspendern bei Kindern und Jugendlichen. Er wird aus Kaninchen und Pferden gewonnen und zur Vermeidung einer GvHD durch Depletion von aktivierten Spender-T-Zellen eingesetzt (Mohty, 2007). ATG ist zugelassen zur Therapie und Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen.

Gefürchtete Nebenwirkungen der hier genannten Antikörper sind schwere allergische Reaktionen und als Spätkomplikation die Bildung von Malignomen.

1.5.5 Ganzkörperbestrahlung

Eine Ganzkörperbestrahlung ist eine effektive Methode um sowohl myelosuppressiv, also auch immunsuppressiv zu wirken. Durch die Einführung der fraktionierten Bestrahlung ergab sich die Möglichkeit den Organen zwischen den Bestrahlungen Zeit zur Regeneration zu geben. Eine gefürchtete Langzeit-Komplikation ist die Entstehung einer interstitiellen Pneumonie. Diese kann sowohl idiopathisch entstehen durch eine endogene Entzündungsreaktion in der Lunge, als auch durch Reaktivierung von Viren, wie CMV. Möglich ist außerdem die Entstehung von sekundären Malignomen (Barrett, 1999, Bunin et al., 2003). Eine weitere häufige Langzeit-Komplikation ist die Entstehung von bilateralen Katarakten, Infertilität und Minderwuchs: Ein Minderwuchs wird sowohl durch Schäden der Hypophyse, als auch durch direkte Schäden an den Epiphysenfugen verursacht (Barrett, 1999, Bunin et al., 2003). Ein weiteres Problem sind auftretende - neurokognitive Defizite vor allem bei Patienten, welche in jungem Alter eine Ganzkörperbestrahlung inklusive ZNS erhalten

haben (Bunin et al., 2003). Eine VOD, welche zu einem Leberversagen führen kann, kommt unter einer Konditionierung mit Busulfan häufiger vor als nach einer Ganzkörperbestrahlung (Barrett, 1999). Akute Nebenwirkungen betreffen vor allem den Gastrointestinaltrakt, welcher sich jedoch meist innerhalb von 3 Wochen wieder vollständig von einer Bestrahlung erholt und nur selten eine Malabsorption aufgrund einer Zottenatrophie hinterlässt (Barrett, 1999). Im Vergleich zu Busulfan zeigte sich bei akuten lymphatischen Leukämien eine erhöhte Erfolgsaussicht eines rezidivfreien Überlebens unter der Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung (Bunin et al., 2003).

Die Total Lymphoid Irradiation (TLI) bildet den Versuch die Lungenschäden zu vermeiden, indem ausschließlich Lymphknotengebiete bestrahlt werden (Barrett, 1999). Sie wird vor allem bei nicht-malignen Erkrankungen, wie der Sichelzellanämie oder Thalassämie, vor Stammzelltransplantationen eingesetzt, um eine GvHD zu vermeiden (Slavin, 1987).

1.6 Immunologische Rekonstitution

Nach der Konditionierung und der Transplantation schließt sich für den Patienten die Phase der Aplasie an mit der großen Gefahr schwer verlaufender Infektionen. Je nach Art der Transplantation findet nach 2-3 Wochen das so genannte Engraftment statt, welches definitionsgemäß erfüllt ist, wenn die Leukozyten einen Wert von 1000/µl erreichen bzw. die Granulozyten eine Wert von mindestens 500/µl. Oft erreichen die Natürlichen Killerzellen innerhalb der ersten drei bis vier Monate nach Transplantation Normalwerte. Die T- und B-Zellen dagegen brauchen zwischen sechs bis zwölf Monate, um zu regenerieren (Lum, 1987). Die CD8-positiven T-Suppressorzellen regenerieren schneller als die CD4-positiven T-Helferzellen, sodass es zu einer invertierten CD4/CD8 Ratio kommt (Kook et al., 1996, Zander et al., 1985). Die CD4-positiven T-Helferzellen spielen eine große Rolle bei der Entwicklung einer GvHD. B-Zellen können zwar quantitativ schon nach etwa acht Monaten regeneriert sein, allerdings brauchen sie oft sehr lange, bis sie auch ihre Funktionstüchtigkeit wieder erlangt haben (Small et al., 1990). Dies liegt zum einen daran, dass ihr Reifungsort, das Knochenmark, durch die Konditionierung

vor Transplantation beschädigt wurde, zum anderen brauchen die B-Zellen zur Antikörperbildung und Reifung die CD-4-positiven T-Zellen und können daher erst nach deren Regeneration ihre Funktionstüchtigkeit wieder erreichen. Faktoren, welche eine schnelle Regeneration fördern, sind periphere Blutstammzellen anstatt Knochenmark als Stammzellquelle, keine vorherige T-Zell-Depletion, eine identische HLA-Kompatibilität, junges Alter des Patienten und geringer Einsatz von Immunsuppressiva (Kook et al., 1996, Pavletic et al., 1998, Roberts et al., 1993).

1.7 Komplikationen

In den folgenden Abschnitten werden die am Häufigsten vorkommenden Komplikationen nach Stammzelltransplantation kurz erläutert.

1.7.1 Graft-versus-Host disease

Bei der GvHD handelt es sich um eine Komplikation, die mit Dermatitis, Enteritis und Hepatitis einhergehen kann sowie einer generalisierten Schwäche (Ferrara et al., 2009). Ganz im Gegensatz zur GvL-Reaktion stellt die GvHD eine nicht erwünschte Reaktion dar, welche durch Aktivierung der T-Zellen des Spenders und damit einhergehender Entzündungsreaktion verursacht wird. Ausnahme stellt die GvHD der Haut Stadium I-II dar, dieser wird auch eine antileukämische Wirkung zugesprochen. Diese Entzündungsreaktion im Rahmen der GvHD richtet sich gegen Antigene des Empfängers, welche dem Spender fremd sind, meistens HLA-Antigene (Ferrara and Deeg, 1991, Ferrara et al., 2009). Daher steigt das Risiko einer GvHD mit dem Grad der HLA-Inkompatibilität und wird durch immunsuppressive Therapien, der so genannten GvHD-Prophylaxe, gesenkt. Die Immunsuppression wird zum einen pharmakologisch erreicht durch Immunsuppressiva, wie Ciclosporin A, oder speziell gegen die T-Zellen gerichtete Antikörper, dem Antithymozytenglobulin. Es gibt aber auch physikalische Methoden zur T-Zell-Depletion, bei welcher T-Zellen aus dem Transplantat aussortiert werden.

1.7.2 Infektionen

Das Risiko für Infektionen ist abhängig von der Konditionierungsart, der Immunsuppression und der HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger. So treten aufgrund der kürzeren Aplasie-Phase bei dosis- oder toxizitätsreduzierter Konditionierung weniger schwere Infektionen auf, als bei den klassischen Konditionierungsverfahren. Bei geringer HLA-Übereinstimmung steigt das Risiko für eine GvHD, was wiederum mit einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen korreliert. Immunsuppressive Verfahren, wie die T-Zell-Depletion, erhöhen natürlich ebenfalls das Risiko für schwere Infektionen. Eine der häufigsten Komplikationen der Konditionierung ist das Auftreten einer Mukositis. Mit der Zerstörung der intakten Schleimhaut entfällt die physiologische Barriere, sodass es hier zu einem Übertritt der Darmkeime in die Blutbahn kommen kann. So können schwere Infektionen durch opportunistische Keime ausgelöst werden.

Man unterscheidet bei den Infektionen drei Phasen, abhängig von dem Zeitpunkt zu dem sie auftreten: In die Präengraftment-Phase fallen Infektionen, welche bis zum Tag 30 nach der Stammzelltransplantation entstehen. In dieser frühen Phase treten oft bakterielle Infektionen als Folge der Neutropenie auf. Doch auch Pilzinfektionen und Herpes-simplex-Reaktivierungen kann es in dieser Phase geben. Die zweite Phase ist die frühe Postengraftment-Phase. Definitionsgemäß fallen hierunter Infektionen, welche zwischen Tag 30 und Tag 100 nach der Stammzelltransplantation auftreten. In dieser Phase kommen vermehrt CMV-Erkrankungen vor (Einsele et al., 2001). Diese äußern sich in Form einer interstitiellen Pneumonie, Myelosuppression oder Gastroenteritis und können mittels Ganciclovir therapiert werden. Eine gefürchtete parasitäre Infektion, welche in der frühen Postengraftment-Phase auftreten kann, ist eine Toxoplasmose. Die späte Postengraftment-Phase beginnt ab Tag 100 nach der Stammzelltransplantation. Die B- und T-Zellfunktionen sind nach der Stammzelltransplantation über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten noch eingeschränkt (Fehse et al., 2003). Eine chronische GvHD kann hier infolge von Schleimhautschäden die Entstehung von Infektionen begünstigen. Vor allem bekapselte Bakterien wie Pneumokokken und *Haemophilus*

influenzae, sowie Pilzinfektionen können in dieser Phase zu schweren respiratorischen Infektionen führen (Einsele et al., 2001).

Zur Infektionsprophylaxe werden Antibiotika, wie Fluorchinolone, gegen das Auftreten von Infektionen durch gramnegative Keime, Trimethoprim-Sulfomethoxazol zur Vorbeugung einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie, Aciclovir zur Prophylaxe von *Herpes-simplex*- und *Varizella-zoster*-Reaktivierungen und Antimykotika, wie Polyene, Echinocandine oder Aole, eingesetzt. Eine Luftfiltration reduziert das Risiko für Aspergillus-Infektionen. Rohkost- und Rohmilchprodukte, wie ungekochtes Obst und Gemüse, rohe Nüsse, unpasteurisierte Milchprodukte oder rohes Fleisch sind zu vermeiden.

1.7.3 Veno-okklusive Verschlusskrankheit

Bei der Veno-okklusive Verschlusskrankheit (VOD) der Leber handelt es sich um eine ernste Komplikation nach Stammzelltransplantationen. Pathogenetisch kommt es durch Endothelschäden in der Leber zu Mikrothromben und Entzündungsreaktionen. Dies resultiert in einer Leberinsuffizienz mit den klinischen Symptomen Gewichtszunahme, Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie und Aszites (Corbacioglu et al., 2012, McDonald et al., 1984, Brink et al., 2014).Es gibt jedoch auch anikterische Verläufe ohne Hyperbilirubinämie (Corbacioglu et al., 2012). Diagnostisch wegweisend kann auch eine transfusionsrefraktäre Thrombopenie sein. Es kann im Verlauf zu einem Multiorganversagen kommen mit letalem Ausgang (Kashyap et al., 2002, McDonald et al., 1993). Insbesondere Busulfan, aber auch eine Ganzkörperbestrahlung als klassische Konditionierungsverfahren sind bekannt dafür, mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer VOD einherzugehen (Kashyap et al., 2002, Greystoke et al., 2008, Casper et al., 2004, Corbacioglu et al., 2018, McDonald et al., 1993). Des Weiteren gelten die Osteopetrose, Makrophagenaktivierungssyndrome und Thalassämien als Risikofaktoren für das Entstehen einer VOD. Im Vergleich zu Erwachsenen tritt bei Kindern mit einer Inzidenz von 20% eine VOD deutlich häufiger auf als bei Erwachsenen, eventuell liegt dies an der Unreife der Leber (Corbacioglu et al., 2018). Zur Prophylaxe einer VOD kommen Ursodesoxycholsäure und eine Low-Dose-

Heparinisierung zum Einsatz (Attal et al., 1992, Ruutu et al., 2002). Sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch wird der Wirkstoff Defibrotide (Defitelio®) eingesetzt (Dignan et al., 2013).

Die Diagnose VOD kann bei Kindern gemäß den von Corbacioglu et al. modifizierten Kriterien nach Baltimore und Seattle gestellt werden, wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind (McDonald et al., 1984, Corbacioglu et al., 2018, Jones et al., 1987):

- Transfusionsrefraktäre Thrombopenie oder täglicher Bedarf an Thrombozyten-Transfusionen
- Gewichtszunahme an drei aufeinander folgenden Tagen trotz Diuretika-Gabe oder >5% Gewichtszunahme im Vergleich zum ursprünglichen Gewicht
- Zunahme der Lebergröße im Vergleich zur ursprünglichen Lebergröße
- Aszites
- Steigender Bilirubin-Wert an drei aufeinander folgenden Tagen oder anhaltend hoher Bilirubin-Wert > 2 mg/dl über einen Zeitraum von ≥72 Stunden

Entscheidender Unterschied zu den ursprünglichen Kriterien nach Seattle und Baltimore ist, dass eine Hyperbilirubinämie und Hepatomegalie zur Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich ist.

1.8 Abstoßung

Nach einer hämatopoetischen Knochenmark – oder Stammzelltransplantation müssen die gespendeten Stammzellen anwachsen und mit der Hämatopoese beginnen. Man spricht hier von dem Engraftment. Definitionsgemäß spricht man von einem primären Graft-Versagen, wenn innerhalb von 21 bis 42 Tagen (im Median Tag 28) kein Engraftment, ein so genanntes Non- Engraftment, erfolgt ist (Champlin et al., 1989). Dies überprüft man mithilfe der Neutrophilen Granulozyten: sie müssen einen absoluten Wert von 0,2 bis 0,5 x 10^9/l

erreichen. Kommt es primär zum Engraftment, aber im Verlauf zu einem Abfall der neutrophilen Granulozyten für mehrere Tage wieder unter die oben genannte Grenze, so spricht man von einem sekundären Graft-Versagen. Verursacht wird ein sekundäres Graft-Versagen meist durch schwere Infektionen oder GvHD-Erkrankungen. Diese sekundäre Abstoßung kann man besonders früh erkennen mittels regelmäßiger Chimärismus-Analysen (siehe hierzu Abschnitt 1.9 Hämatopoetischer Chimärismus). Durch frühzeitige Gabe von DLI bei Nachweis eines gemischtem Chimärismus kann eine sekundäre Abstoßung möglicherweise noch verhindert werden (Dey et al., 2003).

Risikofaktoren, welche das Auftreten einer Abstoßung begünstigen, sind eine HLA-Inkompatibilität, eine T-Zell-Depletion des Transplantates, niedrige Stammzellzahlen des Transplantates, sowie eine nicht ausreichende Immunsuppression in der Konditionierungsphase (Champlin et al., 1989, Storb R., 1983).

1.9 Hämatopoetischer Chimärismus

Der Begriff Chimäre stammt aus der griechischen Mythologie und beschreibt ein Mischwesen, bestehend aus drei unterschiedlichen Tierarten. In der Hämatologie beschreibt dieser Begriff die Koexistenz genetisch fremder Spender-Zellen im Körper des Empfängers. Zur Überprüfung des Erfolgs einer Stammzelltransplantation werden regelmäßig aus dem Blut des Empfängers Chimärismus-Analysen durchgeführt. Hierbei werden spezifische Empfänger- und Spender-Marker bestimmt. Für die Differenzierung der Spender- von den Empfängerzellen sind unterschiedliche Techniken beschrieben: die Vervielfältigung von variable-number-of-tandem-repeats (VNTR) oder short-tandem-repeats (STR) (Leclair et al., 1995, Thiede et al., 2004) und die Chromosomenanalyse nach intergeschlechtlicher Transplantation mit der Untersuchung der gonosomalen Anteile (Wessmann et al., 1989).

Ist das Transplantat angewachsen und hat die Hämatopoese übernommen, so lassen sich im Blut fast nur Spender-Zellen nachweisen. Nimmt der Anteil an Empfänger-Zellen immer weiter zu, droht eine sekundäre Transplantat-

Abstoßung. Bei nicht-malignen Erkrankungen gibt es auch noch eine dritte akzeptable Möglichkeit: den stabilen gemischten Chimärismus, bei welchem sowohl Spender-, als auch Empfängerzellen in einem stabilen Verhältnis nachgewiesen werden (Hill et al., 1986).

1.10 Fragestellung und Ziel dieser Studie

Eine Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierungsintensität (reduced intensity conditioning; (RIC)), , ermöglicht bei komplikationsreichen nicht-malignen Erkrankungen schon früh eine kurative Therapie mittels Stammzelltransplantation, aufgrund des im Vergleich zu klassischen Konditionierungsverfahren verminderten Risikos einer therapieassoziierten Mortalität (Burroughs et al., 2014, Slavin et al., 1998). Der Zeitpunkt der Stammzelltransplantation ist hier entscheidend und die Erfolgsrate hängt von verschiedenen Faktoren ab.

Ziel dieser Studie ist es, die Nebenwirkungen einer toxizitätsreduzierten Konditionierung mit Treosulfan im Vergleich zu einer klassischen Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung aufzuzeigen und sie dem Risiko einer Abstoßung gegenüberzustellen, mit besonderem Fokus auf die Hämoglobinopathien. Es sollen hierbei die Überlebens- und Abstoßungsrate, die Rate an GvHD, an schweren Toxizitäten und anderen Nebenwirkungen, wie die VOD, zwischen den beiden eben genannten Konditionierungsregimes bei Hämoglobinopathien und bei anderen nicht-malignen Erkrankungen verglichen werden.

Es wird folgenden Fragestellungen nachgegangen:

Wie hoch ist das Abstoßungsrisiko unter dem Konditionierungsregime mit Treosulfan im Vergleich zur konventionellen Konditionierung mit dem myeloablativen Chemotherapeutikum Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung?

Wie hoch sind die Überlebensraten unter der Konditionierung mit Treosulfan im Vergleich zu Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung?

Welche medikamentenassoziierten Toxizitäten treten unter einer Konditionierung mit Treosulfan im Vergleich zu Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung auf?

Wie hoch ist die Rate an VOD unter der toxizitätsreduzierten Konditionierung mit Treosulfan im Vergleich zu einer klassischen Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung?

Wie hoch ist die Rate an GvHD unter einer Treosulfan-basierten Konditionierung im Vergleich zu einer Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung? Welche Organe sind bei welchem Konditionierungsregime betroffen?

Ist das Risiko einer Abstoßung erhöht bei Erkrankungen der roten Zellreihe im Vergleich zu anderen Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen?

Ist die Abstoßungsrate bei Erkrankungen der roten Zellreihe erhöht nach toxizitätsreduzierter Konditionierung mit Treosulfan im Vergleich zu einer klassischen Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung?

2 Material und Methoden

2.1 Studienbedingungen

Die retrospektive Analyse wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer zuletzt revidierten Form (64. Generalversammlung in Fortaleza, Brasilien, Oktober 2013) und gemäß den Richtlinien der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt.

2.2 Datenerhebung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von Patienten analysiert, die zwischen 1997 und 2017 in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen behandelt wurden. Die Daten aus der Treosulfan-Gruppe stammten aus den Jahren 2009 bis 2017, die Daten aus der Kontrollgruppe Busulfan/Ganzkörperbestrahlung aus den Jahren 1997 bis 2017.

Die Erhebung labormedizinischer Daten erfolgte mit Hilfe des Laborinformationssystems Swisslab LAURIS (Version 16.10.05.5, Roche Diagnostics IT Solutions GmBH, Berlin, Deutschland). Die Chimärismus-Befunde stammten aus dem hausinternen Chimärismus-Labor, die Arztbriefe sowie alle weiteren erforderlichen Befunde stammten aus dem SAP-System der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, (SAP Netweaver SAP GUI for Windows, Version 7300.3.10.1084, SAP SE, Walldorf, Deutschland).

Die erhobenen Daten wurden tabellarisch in Microsoft Excel (Microsoft Excel 2010 Version 14.0 für Windows, Microsoft Deutschland GmBH, München, Deutschland) erfasst und analysiert.

Die Erstellung der Abbildungen erfolgte mit Hilfe des Programms GraphPad Prism (GraphPad Prism 4.0 für Windows, GraphPad Software Inc., San Diego, USA).

Das Literaturverzeichnis wurde mit Hilfe des Programms EndNote erstellt (Version X7.2 für Windows, Thomson Reuters).

2.3 Studiendesign und Patientenauswahl

Im folgenden Abschnitt wird auf die Methoden zur Patientenrekrutierung eingegangen mit genauer Angabe der Einschluss- und Ausschlusskriterien.

2.3.1 Patientenrekrutierung

Für diese Studie wurden retrospektiv die Daten von pädiatrischen Patienten zwischen 1997 und 2018 mit nicht-malignen Erkrankungen gesammelt, welche nach Konditionierung mit Treosulfan oder Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung eine allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation erhalten haben. Die Grunderkrankungen wurden bei der Datenerhebung in die beiden Gruppen „nicht-maligne Erkrankungen der roten Zellreihe“ und „nicht-maligne Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen“, aufgeteilt. Die Patienten wurden alle stationär in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen behandelt.

2.3.1.1 Einschluss-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Minderjährige Patienten (< 18 Jahren)
- Patienten mit nicht-maligen Erkrankungen
- Treosulfan, oder Busulfan basiertes Konditionierungsregime oder
- Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung

Ausschlusskriterien

- bereits stattgehabte Stammzell- oder Knochenmarktransplantation

- Patienten mit maligner Grunderkrankung

- Patienten mit nicht-maligner Grunderkrankung und Z.n. autologer Stammzelltransplantation

Ausgeschlossen wurden Patienten, wenn sie die im folgenden Kapitel definierten Kriterien der Auswertzeiträume nicht erfüllten.

2.3.1.2 Beobachtungs- und Auswertzeitraum

Die Auswertzeiträume wurden definiert als die Zeiträume vom Zeitpunkt vom Tag vor Start der Konditionierung der Stammzelltransplantation bis Tag 28 nach Transplantation, Tag 200 nach Transplantation, 1 Jahr nach Transplantation oder 3 Jahre nach Transplantation. Auf die verschiedenen Auswertzeiträume wird in den folgenden Absätzen genau eingegangen.

Der Beobachtungszeitraum wurde definiert als Zeitpunkt vom Tag vor Konditionierungsbeginn bis August 2018.

Erfasst wurden die Daten zu Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen, welche innerhalb des Zeitraums 1997 bis einschließlich 2014 stattgefunden haben. Außerdem wurden alle vorhandenen Daten aus Nachsorge-Kontrollen bis einschließlich des Jahres 2018 erfasst und ausgewertet.

In dieser Studie wurden folgende Auswertzeiträume festgelegt:

Zur Analyse der GvHD wurde ein Auswertzeitraum von mindestens 100 Tagen festgelegt, alle Patienten, welche nicht mindestens bis zum 100. postinterventionellen Tag nach Transplantation beobachtet werden konnten, wurden aus der Analyse einer GvHD ausgeschlossen.

Zur Analyse des Takes wurde ein Auswertzeitraum von mindestens 28 Tagen festgelegt, sodass alle Patienten, die vor Ende dieses Zeitraums verstorben waren, aus der Analyse des Takes ausgeschlossen wurden.

Zur Analyse der Abstoßungsraten wurde ein Auswertzeitraum von 200 Tagen festgelegt. Für diesen Zeitraum von 200 Tagen nach Transplantation ist die Datenlage deutlich besser, als zu späteren Zeiträumen, da die meisten Patienten zumindest über einen Zeitraum von 200 Tagen regelmäßig Chimärismus-Kontrollen erhalten haben. Waren Patienten vor dem Tag 200 nach Transplantation verstorben und hatten bis zu ihrem Todestag keine

Abstoßung erlitten, so wurden sie aus der Analyse der Abstoßung ausgeschlossen.

Zur Analyse des Auftretens eines gemischten Chimärismus > 80% oder einer autologen Rekonstitution wurde ebenfalls der Auswertzeitraum von 200 Tagen festgelegt, da die meisten Patienten zumindest über einen Zeitraum von 200 Tagen regelmäßig Chimärismus-Kontrollen erhalten hatten. Waren Patienten vor dem Tag 200 nach Transplantation verstorben und hatten bis zu ihrem Todestag keinen Chimärismus mit autologem Anteil >80% oder eine komplett autologe Rekonstitution, , so wurden sie aus der Analyse der Abstoßung ausgeschlossen.

Bezüglich der Analyse des Überlebens und Versterbens sowie der Toxizitäts-Analyse wurden die zwei Auswertzeiträume 1 Jahr und 3 Jahre nach Transplantation festgelegt. Die Patienten, welche nicht bis zum Ende dieses Zeitraumes beobachtet werden konnten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

2.4 Diagnose-Kriterien

2.4.1 Regeneration des Knochenmarks

Der Beginn einer Regeneration des Knochenmarks zeigt sich durch den Anstieg der Leukozyten, insbesondere der neutrophilen Granulozyten, Der so genannte Leukozyten-Take ist der erste Tag an dem die Leukozyten an drei aufeinanderfolgenden Tagen einen Wert >1000/µl im Peripherblut erreichen. In der Datenerhebung wurde erfasst, nach wie vielen Tagen seit Durchführung der Stammzelltransplantation der Leukozytentake (Leukozytenzahl ≥ 1000/µl) und der Granulozytentake (Granulozytenzahl ≥ 500/µl) erreicht wurde. Als Zeichen für die Regeneration der Thrombozyten wurde erfasst, bis zu welchem Zeitpunkt seit Durchführung der Stammzelltransplantation Thrombozyten-Transfusionen notwendig waren.

2.4.2 Diagnosestellung einer GvHD

Entsprechend den Glucksberg-Kriterien wurde das Auftreten einer akuten GvHD in die Untergruppen Leber-, Haut- und Darm-GvHD Grad 1-4 aufgeteilt (Glucksberg et al., 1974) (siehe Tabelle 2-1, Tabelle 2-2).

Tabelle 2-1: Stadieneinteilung der GvHD nach Glucksberg (modifiziert nach Glucksberg et al. 1974)

Stadium	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Haut	Kein Exanthem	Exanthem <25% KOF*	Exanthem 25-50% der KOF	Generalisiertes Exanthem	Blasenbildung und eventuell Desquamation
Leber	Bilirubin <2mg/dl	Bilirubin 2 - 2,9 mg/dl	Bilirubin 3 – 5,9 mg/dl	Bilirubin 6 – 14,9 mg/dl	Bilirubin >15 mg/dl
Darm	Diarrhoen <500 ml	Diarrhoen >0,5 l bis < 1 l	Diarrhoen >1 l bis <1,5 l	Diarrhoen >1,5 l bis <2 l	Diarrhoen > 2 l

*KOF=Körperoberfläche

Tabelle 2-2: Gesamtgrad der GvHD nach Glucksberg (modifiziert nach Glucksberg et al. 1974)

Grad	**Haut**	**Leber**	**Darm**	**Einschränkung Allgemeinzustand**
1	1-2	0-1	0	keine
2	1-3	1-2	1-2	Leicht
3	2-4	2-4	2-4	mäßig
4	2-4	2-4	2-4	deutlich

Des Weiteren wurde das Auftreten einer limitierten oder extensiven chronischen GvHD tabellarisch aufgenommen. Als limitiert gilt eine chronische GvHD, wenn sie lokalisiert nur die Haut und / oder die Leber betrifft. Eine chronische GvHD gilt als extensiv, wenn zusätzlich ein pathologischer Befund der Leberbiopsie vorliegt, eine Augenbeteiligung besteht, in Schleimhautbiopsien eine Mitbeteiligung nachgewiesen werden kann oder andere Organe mitbetroffen sind.

2.4.3 Toxizität der Konditionierungstherapie

Die Toxizität der Konditionierungstherapie wurde angelehnt an die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes in die Schweregrade 0-4 eingeteilt: Grad 0 = keine, Grad 1 = milde, Grad 2 = moderate, Grad 3 = schwere, aber nicht lebensbedrohliche, Grad 4 = lebensbedrohliche (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden erden.**) (National Cancer Institute, 2009).

Die Daten wurden abteilungsintern in einer Excel-Tabelle festgehalten, welche für diese Studie verwendet werden konnte. Die Daten wurden durch mich anhand der Arztbriefe auf ihre Vollständigkeit überprüft. Somit wurde für folgende Parameter die Toxizität erfasst:

- Toxizität auf das hämatologische und immunologische System: Abfall von Hb, Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Auftreten von Infektionen und Fieber
- Toxizität auf das gastroenterologische System: Auftreten von Übelkeit, Stomatitis, Diarrhoe
- Toxizität auf das nephrologische System: Auftreten von Hämaturie, Anstieg des Kreatinins, Abfall der Kreatinin-Clearance
- Toxizität auf das hepatologische System: Anstieg von Bilirubin, GOT, GPT
- Neurotoxizität zentral und peripher
- Herztoxizität in Form von Arrhythmien und Herzfunktionseinschränkungen

- Hauttoxizität
- Lungenfunktionseinschränkungen in Form von Sauerstoff-Bedarf oder Notwendigkeit einer Beatmungsunterstützung

Tabelle 2-3: Gradeinteilung der Toxizität (angelehnt an die Common Terminology Criteria for Adverse Events des U.S.Department of health and human services Version 4.0)

Gastrointestinale Toxizität

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Diarrhoe	keine	2-3 Stühle / Tag	4-6 Stühle / Tag oder nächtliche Stuhlgänge oder leichte Krämpfe	7-9 Stühle / Tag oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	≥ 10 Stühle / Tag oder blutige Diarrhoen oder TPN notwendig
Übelkeit	keine	Essen möglich	Orale Nahrungs-aufnahme signifikant vermindert	Keine ausreichende Nahrungsaufnahme, i.v. Flüssigkeitsgabe notwendig	TPN notwendig
Stomatitis	keine	Schmerzlose Ulzera, Erytheme oder mildes Wundsein ohne Läsionen	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, Essen oder Schlucken möglich	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme / Ulzera (Schlucken nicht möglich / i.v. Hydratation erforderlich)	TPN notwendig aufgrund der Stomatitis

Infektionen

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Fieber	< 38°C	38,0 - 39,0 °C	>39,0 - 40,0°C	>40,0°C über einen Zeitraum von <24 Stunden	>40,0 °C über einen Zeitraum von ≥24 Stunden
Infektionen	keine	Milde Infektion	Moderate Infektion, kein Erreger identifiziert, i.v. Antibiotikagaben	Schwere Infektion, Erreger identifiziert, i.v. Antibiotikagaben	Lebens-bedrohliche Hypotension

Hepatische Toxizität

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
GOT / GPT	Innerhalb der Normwerte*	> oberer Normwert* bis 2,5-facher oberer Normwert*	> 2,5 - 5-facher oberer Normwert*	> 5 - 20-facher oberer Normwert*	> 20-facher oberer Normwert*
Bilirubin	Innerhalb der Normwerte*	> Oberer Normwert* bis 1,5-facher oberer Normwert*	> 1,5 - 3-facher oberer Normwert*	> 3 - 10-facher oberer Normwert*	>10-facher oberer Normwert*

Nephrologische Toxizität

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Kreatinin	Innerhalb der Normwerte*	> oberer Normwert* bis 1,5-facher oberer Normwert*	>1,5 – 3-facher oberer Normwert*	>3 – 6-facher oberer Normwert*	> 6-facher oberer Normwert*
Kreatinin-Clearance in ml/min/ 1,73m^2	≥ 90	60 - 89	40 - 59	20 - 39	≤ 19
Hämaturie		Asymptomatisch, keine Intervention notwendig	Symptomatisch, Blasenkatheter und –spülung indiziert	Starke Hämaturie, Transfusion, Medikation oder Hospitalisierung notwendig	Lebensbedrohlich, rascher Handlungs-bedarf

hämatologische Toxiziät

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Neutrophile Granulozyten		< Unterer Normwert* bis 1500/µl	1000 – 1500/µl	500 – 1000/µl	<500/µl
Thrombozyten		< Unterer Normwert* bis 75000/µl	50000 – 75000/µl	25000 – 50000/µl	<25000/µl
Leukozyten		< unterer Normwert* bis 3000/µl	2000 – 3000/µl	1000 – 2000/µl	<1000/µl

Pulmonale Toxiziät

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hypoxie			Verminderte O_2-Sättigung bei Anstrengung	Verminderte O_2-Sättigung in Ruhe, O_2-Gabe notwendig	Verminderte O_2-Sättigung, welche eine Beatmungsunterstützung erforderlich macht
Pneumonitis, pulmonale Infiltrate	keine	Veränderungen im Röntgenbild, asymptomatisch oder nur milde Symptome, Steroidgaben nicht notwendig	Veränderungen im Röntgenbild und Steroidgaben oder Diuretikagaben notwendig	Veränderungen im Röntgenbild und O_2-Gaben notwendig	Veränderungen im Röntgenbild und eine Beatmungsunterstützung notwendig

Haut-Toxiziät

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut	Keine Veränderungen	Erytheme	Trockene Desquama-tion, Vaskulitis, Pruritus	Feuchte Desquamation, Ulzerationen	Exfoliative Dermatitis, Nekrosen

Kardiale Toxiziät

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Einschränkung der Herzfunktion	keine	Asymptomatische Verminderung der Auswurfleistung in Ruhe von ≥10%, aber <20% der Basalrate	Asymptomatisch, aber die Auswurfleistung in Ruhe liegt unter dem Normwert oder Verminderung der Auswurfleistung in Ruhe ≥20% der Basalrate	Milde Herzinsuffizienz, Ansprechen auf Therapie	Schwere oder therapie-refraktäre Herzinsuffizienz, Intubation erforderlich
Echokardiographie: LV-SF	≥ 30%	≥ 24% - < 30%	≥ 20% - < 24%	> 15% - < 20%	≤ 15%
Arrhythmien	keine	Asymptomatisch, keine Therapie notwendig	Wiederkehrend oder persistierend, keine Therapie notwendig	Therapie notwendig	Hypotension, ventrikuläre Arrhyth-mien, Defibrillation notwendig

Neurologische Toxiziät

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Störungen des peripheren Nerven-systems	keine	Parästhesien, milde subjektive Schwäche	Schwere Parästhesien	Nicht aushaltbare Parästhesien, Defizite der motorischen Funktionen	Paralyse
Störungen des zentralen Nerven-systems	keine	Milde Somnolenz oder Agitation, Schläfrigkeit	Somnolenz <50% der Zeit, moderate Desorientierung	Somnolenz ≥ 50% der Zeit, schwere Desorientierung, Halluzinationen	Koma, Krampfanfälle

*Altersabhängige Normwerte für pädiatrische Patienten (Kliegman et al., 2016):

-GOT: <3 Jahre: 20 – 60 U/l
3 – 9 Jahre: 15 – 50 U/l
>10 Jahre: 10 – 45 U/l

-GPT: 1 – 19 Jahre: 5 – 45 U/l

-Bilirubin: 1 Monat – Erwachsenenalter: <1 mg/dl

-Kreatinin: < 4 Jahre: 0,03 – 0,5 mg/dl
4 – 10 Jahre: 0,03 – 0,59 mg/dl
10 – 14 Jahre: 0,31 – 0,88 mg/dl
>14 Jahre: 0,5 – 1,06 mg/dl

-Neutrophile: 3000 – 5800/µl

-Thrombozyten: 150000 – 400000/µl

-Leukozyten: 1 Monat – 2 Jahre: 6000 – 14000/µl
2 Jahre – 9 Jahre: 4000 – 12000/µl
> 9 Jahre: 4000 – 10500/µl

2.4.4 Infektionen und Sepsis

Für die Diagnosestellung einer Infektion muss entweder ein sicherer Erregernachweis beispielsweise mittels Blutkulturen erfolgen, oder es muss aufgrund eines klinischen Syndroms eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für eine Infektion vorliegen: So kann eine für eine Pneumonie typische Bildgebung mittels Röntgen-Thorax oder der Nachweis von Leukozyten in einer physiologischerweise sterilen Körperflüssigkeit zur Diagnosestellung einer Infektion führen (Goldstein et al., 2005). Typische klinische Symptome einer Infektion sind eine Hyperthermie >38°C oder Hypothermie <36°C, Tachykardie >90/Minute, Tachypnoe >20/Minute, eine Leukopenie <4000/µl oder eine Leukozytose >12000/µl (Bone et al., 1992). Treffen zwei dieser genannten Kriterien zu, wobei eines davon die veränderte Körperkerntemperatur oder die abnorme Leukozytenzahl sein muss, so sind die Kriterien für ein SIRS (Systemic inflammatory response Syndrome) erfüllt. In Kombination mit dem Nachweis oder der starken Vermutung für eine Infektion spricht man von einer Sepsis (Bone et al., 1992). Die Schwere der Sepsis kann eingeschätzt werden mithilfe des Blutdrucks, der Rekapillarisierungszeit, des Basendefizits und des Laktat-Wertes in der Blutgasanalyse, der Harnproduktion, eines eventuellen Sauerstoffbedarfs, einer eventuellen Thrombopenie mit Bildung von Petechien, der Nieren- und der Leberwerte (Bone et al., 1992, Goldstein et al., 2005).

2.4.5 Virale Infektionen

Um eine virale Infektion nachzuweisen, werden Proben aus dem Urin, dem Blut, dem Rachensekret oder Hautabstriche gewonnen und anschließend eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) durchgeführt (Gea-Panacloche, 2018). Hiermit lassen sich auch nur sehr geringe Mengen an Nukleinsäuren nachweisen und somit ein Erreger identifizieren. Durch die anschließende Quantifizierung des Erregers in Viruskopienzahl/ml des Probenmaterials kann die so genannte Viruslast eingeschätzt und in die Entscheidung über das Procedere mit eingezogen werden. Entscheidend für das weitere therapeutische Vorgehen sind außerdem die klinische Symptomatik, die

Entzündungswerte (z.B. CRP, Procalitonin) und Leukozytenwerte im Blut sowie der Status der Immunrekonstitution.

Um bei Reaktivierung von CMV, EBV oder ADV möglichst früh mit antiviralen Medikamenten eingreifen zu können, möglicherweise schon bevor eine klinische Symptomatik besteht, hat es sich etabliert, prophylaktisch in regelmäßigen Abständen, in der Regel 1 x wöchentlich, eine PCR-Analyse auf diese Erreger aus dem Blut der Patienten nach Stammzelltransplantation durchzuführen, bis zum Zeitpunkt der Immunrekonstitution (Rustia et al., 2016). Somit lässt sich das Risiko für eine Virämie, schwere Pneumonie, ZNS-Infektion oder das Auftreten einer PTLD senken.

2.4.6 Bronchioloitis obliterans mit organisierender Pneumonie

Bei der Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) handelt es sich um eine pulmonale Komplikation mit inflammatorischer Schädigung der kleinen Luftwege und einem bindegewebigen Umbau. Die Diagnose wird mittels einer Lungenbiopsie gestellt (Kleinau et al., 1997). Im CT zeigt sich ein typisches Mosaik-Muster sowie der Verhalt von Luft, sogenanntes *air trapping*. Das Auftreten einer BOOP wurde im Rahmen dieser Studie als wichtige Komplikation tabellarisch erfasst.

2.4.7 Veno-okklusive Erkrankung

Die Diagnose VOD wurde gemäß den von Corbacioglu et al., modifizierten Kriterien nach Baltimore und Seattle gestellt, wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt wurden (McDonald et al., 1984, Corbacioglu et al., 2018, Jones et al., 1987):

- Transfusionsrefraktäre Thrombopenie oder täglicher Bedarf an Thrombozyten-Transfusionen
- Gewichtszunahme an drei aufeinander folgenden Tagen trotz Diuretika-Gabe oder >5% Gewichtszunahme im Vergleich zum ursprünglichen Gewicht
- Zunahme der Lebergröße im Vergleich zur ursprünglichen Lebergröße

- Aszites
- Steigender Bilirubin-Wert an drei aufeinander folgenden Tagen oder anhaltend hoher Bilirubin-Wert > 2 mg/dl über einen Zeitraum von ≥72 Stunden

Als weiterer wichtiger Hinweis für eine VOD der Leber wurde ein reduzierter oder im schlimmsten Fall umgekehrter Pfortaderfluss in der dopplersonografischen Untersuchung der Leber gewertet.

2.4.8 Transplantatversagen und Transplantatabstoßung

Von einem primären graft failure oder Transplantatversagen wird gesprochen, wenn die gespendeten Stammzellen nicht anwachsen (Champlin et al., 1989).

In der hier vorliegenden Studie wurde als primäres graft failure das nicht Erreichen eines Grenzwertes von 1000 Leukozyten / µl innerhalb von 28 Tagen definiert.

Beim sekundären graft failure oder der Transplantat-Abstoßung kommt es nach dem primären Anwachsen der Spenderzellen zu einer Verdrängung dieser durch Empfänger-Stammzellen. Das Ereignis Transplantat-Abstoßung wurde mit Hilfe der Chimärismusbefunde ermittelt:

Zeigte sowohl der Gesamt-Chimärismus als auch die CD-3 positive Subfraktion der T- Zelleneinen gemischten Chimärismus von mehr als 80 % auf, wurde von einer Transplantat-Abstoßung ausgegangen.

Der Chimärismus wurde innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation im median einmal wöchentlich (zweimal wöchentlich bis zu alle zwei Wochen) - überprüft, vom Tag 100 bis Tag 200 nach Transplantation erfolgte die Chimärismusanalyse im Median alle 2 Wochen (wöchentlich bis zu alle 5 Wochen).

2.5 Überleben und Mortalität

Mithilfe der Arztbriefe aus den regelmäßigen Nachsorgen wurde erfasst, ob die Patienten bis Anfang des Jahres 2018 verstorben waren oder überlebt hatten.

Im Falle des Versterbens wurde unterschieden, ob es durch die Grunderkrankung oder durch die therapieassoziierten Komplikationen (Transplant-related mortality, TRM) während bzw. nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation verursacht worden war.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programmes GraphpadPrism Version 7.03 für Windows ((GraphPad Software. Inc., La Jolla, CA, USA). Die statistische Analyse der Überlebens-, Abstoßungs- und Mortalitätsraten erfolgte mittels des Log-rank-Tests, die Auswertung des Auftretens von Komplikationen mithilfe des Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*, jeweils mit einem Signifikanzniveau von $P<0.05$.

3 Ergebnisse

Es handelt sich bei der hier vorgestellten Studie um eine nicht-randomisierte, retrospektive monozentrische Studie. Analysiert wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit einer Stammzelltransplantation bei verschiedenen nicht-malignen Grunderkrankungen unter der vorherigen Konditionierung mit Treosulfan im Vergleich zu einer Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung. Primärer Gegenstand der Analyse war die Detektion potentieller Unterschiede bezüglich der Erfolgs- und Abstoßungsrate zwischen der Gruppe von Patienten mit nicht-maligner Grunderkrankung mit pathologischer Erythropoese (Thalassämie, Sichelzellanämie, Blackfan Diamond Anämie, Fanconi-Anämie, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel) mit der Gruppe anderer nicht-maligner Grunderkrankungen (Immundefekte, MLD, ALD Osteopetrosis maligna, α-Mannosidose). Als Kontrollgruppe wurden Daten eines zweiten Patientenkollektivs mit nicht-malignen Grunderkrankungen erhoben, deren Konditionierung nicht auf Treosulfan, sondern auf Busulfan oder auf einer Ganzkörperbestrahlung basierte. Somit entstanden vier zu untersuchende Patientengruppen: Sowohl das Patientenkollektiv, welches Treosulfan zur Konditionierung erhalten hatte, als auch das Patientenkollektiv, welches Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung erhalten hatte, wurden in die zwei Untergruppen nicht-maligne Erkrankungen, welche die rote Zellreihe betreffen und nicht-maligne Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen, unterteilt.

3.1 Patientencharakteristika:

Im Folgenden werden die erhobenen Daten bezüglich des Patientenkollektivs beschrieben und in einer Tabelle zusammengefasst (Tabelle 3-2).

3.1.1 Beobachtungszeitraum

Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 4,03 Jahren (Minimum 12 Tage bis Maximum 11,54 Jahre nach Transplantation). Der kürzeste Beobachtungszeitraum lag bei nur 12 Tagen durch einen sehr früh verstorbenen Patienten.

3.1.2 Größe der Patientenkollektive, Geschlecht, Alter und Grunderkrankungen der Patienten

Eine Übersicht der Patientencharakteristika ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 56 Patienten. Davon wurden 30 (53,6%) Patienten in die Treosulfan-Gruppe und 26 (46,4%) Patienten in die Kontrollgruppe, welche Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung erhalten hatten, eingeschleust. Es handelte sich bei 17 Patienten (56,7%) aus der Treosulfangruppe um männliche und bei 13 Patienten (43,3%) um weibliche Patienten. In der Kontrollgruppe Busulfan / TBI waren 14 Patienten (53,8%) männlichen Geschlechts, zwölf Patienten (46,2%) waren weiblich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation lag insgesamt bei 5,8 Jahren (Minimum 1 Monat – Maximum 18,2 Jahre), bei 7,8 Jahren innerhalb der Treosulfangruppe und bei 4,4 Jahren innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan/TBI.

Das Patientenkollektiv wurde abhängig von der vorliegenden Grunderkrankung in die zwei Untergruppen „nicht-maligne Erkrankungen der roten Zellreihe“ und „nicht-maligne Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen“, eingeteilt.

In der Treosulfan-Gruppe lag bei 16 der 30 Patienten (53,3%) eine Erkrankung der roten Zellreihe vor: davon hatten elf Patienten (68,8%) eine Thalassämie, bei drei Patienten (18,8%) bestand eine Sichelzellanämie, bei einem Patienten (6,3%) eine Blackfan-Diamond-Anämie, bei einem weiteren Patienten (6,3%) ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel. Die Untergruppe der anderen

Grunderkrankungen innerhalb der Treosulfan-Gruppe bestand aus 14 der 30 Patienten (46,7%) und setzte sich aus folgenden Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen, zusammen: Bei sechs Patienten (42,9%) lag eine metachromatische Leukodystrophie (MLD) als Grunderkrankung vor, bei vier Patienten (28,6%) ein schweres Immundefizienz-Syndrom, bei drei Patienten (21,4%) eine familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, bei einem (7,1%) Patienten eine α-Mannosidose. Der mediane Transplantationszeitpunkt der Patienten aus der Treosulfan-Gruppe lag im Jahr 2010 (2009 bis zum Jahr 2013).

Die Kontrollgruppe bestand aus 26 Patienten. Auch die Kontrollgruppe wurde unterteilt in Erkrankungen der roten Zellreihe und andere nicht-maligne Grunderkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen. Zur Gruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe ließen sich zehn der 26 Patienten (38,5%) zuteilen: Bei vier Patienten (15,4%) bestand eine Thalassämie als Grunderkrankung, ein Patient (3,8%) litt an einer Sichelzellerkrankung, ein Patient (3,8%) an einer Fanconi-Anämie und vier Patienten (15,4%) an einer Blackfan-Diamond-Anämie. Zu der Gruppe der nicht-malignen Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen, gehörten 16 Patienten (61,5%): Bei fünf Patienten (19,2%) lag eine hämophagozytische Lymphohistiozytose vor, sechs Patienten (23,1%) hatten ein schweres Immundefizienzsyndrom, vier Patienten (15,4%) eine Leukodystrophie und ein Patient (3,8%) hatte eine schwere Osteopetrose. Der mediane Transplantationszeitpunkt der Patienten aus der Kontroll-Gruppe mit Busulfan / Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation; TBI) basiertem Konditionierungsregime war im Jahr 2002 (1997 bis 2014). Siehe auch Tabelle 3-2. Innerhalb der Treosulfan-Gruppe erhielten 28 der 30 pädiatrischen Patienten (93,3%) eine HLA-idente Transplantation. Bei 24 dieser Patienten (80,0%) lag eine HLA-Übereinstimmung von 10/10 vor, bei vier dieser Patienten lag eine HLA-Übereinstimmung von 9/10 (13,3%) vor. In zwölf der 28 (42,9%) Fälle handelte es sich um einen Fremdspender, in den anderen 16 Fällen (57,1%) lag ein familiärer Spender vor. Zwei Patienten (6,7%) der Treosulfangruppe erhielten ein haploidentes Transplantat, in einem Fall (3,3%) stammte es von einem Fremdspender mit einer HLA-Übereinstimmung von

8/10, in dem anderen Fall (3,3%) von einem Familienspender mit einer HLA-Übereinstimmung von 5/10. Innerhalb der Busulfan-/TBI-Gruppe erhielten 22 der insgesamt 26 Patienten (84,6%) eine HLA-idente Transplantation. Bei 20 Patienten (76,9%) lag eine HLA-Übereinstimmung von 10/10 oder 8/8 oder 6/6 vor. Zwei Patienten (7,7%) wiesen eine HLA-Übereinstimmung zum Spender von 9/10 oder 7/8 auf. In 14 der 26 Fälle (53,8%) stammte das Transplantat von einem Fremdspender und in acht Fällen (30,8%) von einem Familienspender. Vier Patienten (15,4%) der Busulfan-/TBI-Gruppe erhielten eine haploidente Transplantation, hierbei handelte es sich ausschließlich um familiäre Spender. Zwei Patienten (7,7%) wiesen eine HLA-Übereinstimmung von 5/10 oder 3/6 auf, ein Patient (3,8%) hatte eine HLA-Übereinstimmung von 6/10 zu seinem Spender. Bei einem Patienten der Kontrollgruppe, welcher eine haploidente Transplantation vom familiären Spender erhalten hatte, existierten keine genauen Daten zur HLA-Typisierung. Bei manchen HLA-Typisierungen aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI sind nur sechs oder acht Antigene typisiert worden. Vermutlich liegt dies daran, dass manche der Daten aus der Kontrollgruppe deutlich älter waren als aus der Treosulfangruppe und zu den damaligen Zeitpunkten die Typisierungsmethoden noch nicht so ausgereift waren, wie zu späteren Zeitpunkten.

3.1.3 Konditionierungsregimes

Die 30 Patienten der Treosulfan-Gruppe erhielten eine allogene Stammzelltransplantation nach vorheriger Konditionierung mit Treosulfan, meist in Kombination mit Fludarabin, Thiotepa und ATG. Für die genauen Angaben bzgl. der Konditionierungsregimes siehe Tabelle 3-2. Die genauen Dosierungen der Konditionierungsmedikamente werden in Tabelle 3-1 genau angegeben.

Die 26 Patienten der Kontrollgruppe, welche zur Konditionierung kein Treosulfan erhalten hatten, erhielten folgende Konditionierung: bei 24 Patienten basierte die Konditionierung auf Busulfan, bei zwei Patienten auf einer Ganzkörperbestrahlung. Die meisten Patienten erhielten zusätzlich zu Busulfan oder der Ganzkörperbestrahlung noch Cyclophosphamid und ATG, manchmal

noch in Kombination mit Etoposid, Thiotepa oder Fludarabin (siehe Tabelle 3-1, Tabelle 3-2).

Tabelle 3-1: Dosierung der Konditionierungsmedikation

Medikament	Dosis im Median	Dosis Range	Treosulfan n (%)	Busulfan/TBI n (%)	P-Wert
ATG	3 x 3 mg/kgKG	3 x 1mg/kgKG – 3 x 30mg/kgKG	29 (96.67)	23 (88.46)	0.33
Alemtuzumab	3 x 0,8mg/kgKG		0 (0.00)	1 (3.85)	0.46
Busulfan	4 x 4mg/kgKG	4 x 2,8mg/kgKG – 4 x 4mg/kgKG	0 (0.00)	24 (92.31)	0.0001
Cyclophosphamid	4 x 43.75mg/kgKG	4 x 300mg/m^2 – 4 x 50mg/kgKG	0 (0.00)	24 (92.31)	0.0001
Etoposid	1 x 30mg/kgKG		0 (0.00)	5 (19.23)	0.02
Fludarabin	5 x 30mg/m^2	5 x 1mg/kgKG – 5 x 30mg/m^2	30 (100.00)	6 (23.08)	0.0001

Ganzkörperbestrahlung	1 x 3 Gy	1 x 2 Gy – 1 x 4 Gy	0 (0.00)	2 (7.69)	0.21
Melphalan	2 x 70mg/kgKG		0 (0.00)	1 (3.85)	0.46
Muromonab	15,5 x 0,01mg/kgKG	19 x 0,05mg/kgKG – 19 x 0,1mg/kgKG	1 (3.33)	3 (11.54)	0.33
Thiotepa	1 x 10mg/kgKG	2 x 3mg/kgKG – 2 x 10mg/kgKG	27 (90.00)	3 (11.54)	0.0001
Treosulfan	3 x 14g/m^2	3 x 12g/m^2 – 3 x 14g/m^2	30 (100.00)	0 (0.00)	0.0001

Cyclophosphamid erhielt ein Patient in der Dosis 4 x 300mg/m^2, er stammte aus der Busulfan-/TBI-Gruppe und erhielt es in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung.

Fludarabin erhielt ein 4 Monate alter Säugling gewichtsadaptiert in einer Dosis von 5 x 1mg/kgKG, er stammte aus der Busulfan-/TBI-Gruppe.

Bezüglich des ATGs gibt es bei den Dosierungen einen Unterschied: In der Treosulfan-Gruppe erhielten 29 der 30 Patienten Thymoglobulin, im Median in einer Dosierung von 3 x 3 mg/kg und 1 x 1mg/kg als Testdosis (insgesamt 10mg verteilt über 4 Tage), Ein Patient aus der Treosulfangruppe erhielt kein ATG. In der Kontrollgruppe Busulfan/TBI erhielten sieben der 26 Patienten Thymoglobulin in einer Dosierung von 3 x 3 mg/kg und 1 x 1mg/kg als Testdosis (insgesamt 10mg verteilt über 4 Tage). 16 Patienten der Kontrollgruppe Busulfan/TBI erhielten ATG Fresenius, im Median mit 2 x 10 mg/kg, 1 x 9 mg/kg und 1 x 1 mg/kg als Testdosis (insgesamt 30 mg/kg verteilt über 4 Tage).

3.1.4 GvHD-Prophylaxe

Als GvHD-Prophylaxe wurden ATG, Muromonab, Ciclosporin A, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil oder Prednisolon verwendet. Die genauen Medikamente, welche zusätzlich zu dem Konditionierungsregime noch zur GvHD-Prophylaxe verabreicht wurden, können der Tabelle 3-2 entnommen werden.

Tabelle 3-2: Patientencharakteristika

Charakteristikum	Treosulfangruppe N= 30 Patienten *n* (%)	Kontrollgruppe N= 26 Patienten *n* (%)	p-Wert
Geschlecht – Anzahl (%)			
männlich	**17 (56,7)**	**14 (53,9)**	**0,8359**
weiblich	**13 (43,3)**	**12 (46,2)**	**0,8292**
Alter – Jahre			
Median (Altersspanne)	**7.8 (0.1 – 18.2)**	**4.4 (0.3 – 17.0)**	
Spender – Anzahl (%)			
HLA-identer nichtfamiliärer Spender	**12 (40,0)**	**14 (53,9)**	**0,3026**
10/10	8 (26,7)	9 (34,6)	0,5252
9/10	4 (13,3)	1 (3,8)	0,2170
8/8	0 (0,0)	4 (15,4)	0,0271
Haplo-identer nichtfamiliärer Spender	**1 (3,3)**	**0 (0,0)**	**0,3543**
8/10	1		
HLA-identer Geschwister-Spender	**14 (46,7)**	**8 (30,8)**	**0,2286**
10/10	14 (46,7)	3 (11,5)	0,0046
8/8	0 (0,0)	2 (7,7)	0,1251
7/8	0 (0,0)	1 (3,8)	0,2857
6/6	0 (0,0)	2 (7,7)	0,1251
HLA-identer familiärer Spender	**2 (6,7)**	**0 (0,0)**	**0,1829**
10/10	2 (6,7)	0 (0,0)	0,1828
Haplo-identer familiärer Spender	**1 (3,3)**	**4 (15,4)**	**0,1163**
5/10	1 (3,3)	1 (3,8)	0,9202
6/10	0 (0,0)	1 (3,8)	0,2857
3/6	0 (0,0)	1 (3,8)	0,2857

Diagnose – Anzahl (%)			
Erkrankungen der roten Zellreihe	**16 (53,3)**	**10 (38,5)**	**0,2724**
Thalassämie	11 (36,7)	4 (15,4)	0,0753
Sichelzellerkrankung	3 (10,0)	1 (3,9)	0,3818
Fanconi-Anämie	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Blackfan-Diamond-Anämie	1 (3,3)	4 (15,4)	0,1163
Glucose-6-Phosphat-DH-Mangel	1 (3,3)	0 (0,0)	0,3544
Andere Erkrankungen	**14 (46,7)**	**16 (61,5)**	**0,2725**
Schwere Immundefizienzsyndrome	4 (13,3)	6 (23,1)	0,3439
Metachromatische Leukodystrophien	5 (16,7)	2 (7,7)	0,3145
Adrenoleukodystrophie	1 (3,3)	2 (7,7)	0,4693
Fam. Hämophagozytische Lymphohistiozytose	3 (10,0)	5 (19,2)	0,3306
Osteopetrosis maligna	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Alpha-Mannosidose	1 (3,3)	0 (0,0)	0,3544
Konditionierungsregime – Anzahl (%)			
Treosulfan-basiert:	**30 (100,0)**	**0 (0.00)**	**<0,0001**
Treosulfan, Fludarabin, Thiotepa, ATG	26 (86,7)	0 (0.00)	<0,0001
Treosulfan, Fludarabin, ATG	3 (10,0)	0 (0.00)	0,1005
Treosulfan, Fludarabin, Thiotepa, Muromonab	1 (3,3)	0 (0.00)	0,3544
Busulfan-basiert:	**0 (0,0)**	**24 (92,3)**	**<0,0001**
Busulfan, Cyclophosphamid, ATG	0 (0,0)	13 (50,0)	<0,0001
Busulfan, Cyclophosphamid, Etoposid, ATG	0 (0,0)	3 (11,5)	0,0585
Busulfan, Cyclophosphamid, Fludarabin, ATG	0 (0,0)	2 (7,7)	0,1251
Busulfan, Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Busulfan, Cyclophosphamid, Thiotepa, ATG	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Busulfan, Fludarabin, Thiotepa, ATG	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Busulfan, Fludarabin, Cyclophosphamid, Muromonab	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Busulfan, Cyclophosphamid, Etoposid, Muromonab, ATG, Prednisolon	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Busulfan, Cyclophosphamid, Etoposid, Alemtuzumab, ATG	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794

Ganzkörperbestrahlung-basiert:	**0 (0,0)**	**2 (7,7)**	**0,1251**
Ganzkörperbestrahlung, Fludarabin, Thiotepa, Muromonab, Melphalan	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Ganzkörperbestrahlung, Fludarabin, Cyclophosphamid, ATG	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Zusätzliche GvHD-Prophylaxe			
Methotrexat + Ciclosporin	12 (40,0)	5 (19,2)	0,0943
Methotrexat + Ciclosporin + Prednisolon	4 (13,3)	4 (15,4)	0,8243
Ciclosporin	7 (23,3)	2 (7,7)	0,1160
Methotrexat + Ciclosporin + Mycophenolat-Mofetil	2 (6,7)	1 (3,9)	0,6468
Prednisolon	0 (0,0)	4 (15,4)	0,0271
Keine zusätzliche GvHD-Prophylaxe außerhalb des Konditionierungsregimes	0 (0,0)	3 (11,5)	0,0585
Mycophenolat-Mofetil	2 (6,7)	0 (0,0)	0,1828
Ciclosporin + Prednisolon	0 (0,0)	2 (7,7)	0,1251
Ciclosporin + Mycophenolat-Mofetil + Prednisolon	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Ciclosporin + Mycophenolat-Mofetil + Prednisolon + Rituximab	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Ciclosporin + Mycophenolat-Mofetil + Azathioprin	1 (3,3)	0 (0,0)	0,3544
Methotrexat + Ciclosporin + Mycophenolat-Mofetil + Prednisolon	1 (3,3)	0 (0,0)	0,3544
Ciclosporin + Mycophenolat-Mofetil + Prednisolon + Rituximab	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
T-Zell-Depletion	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794
Methotrexat + Ciclosporin + Rituximab	1 (3,3)	0 (0,0)	0,3544
Ciclosporin + Mycophenolat-Mofetil	0 (0,0)	1 (3,9)	0,2794

3.2 Überleben

Bezüglich der Überlebensraten wurden die zwei Auswertzeiträume ein Jahr und drei Jahre analysiert.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug insgesamt 87,0%: 47 von 54 Patienten überlebten das erste Jahr nach Transplantation. Innerhalb der Treosulfan-Gruppe überlebten 27 von 29 Patienten (93,1%) das erste Jahr nach Transplantation. Bei der Kontrollgruppe Busulfan /TBI überlebten 20 von 25 Patienten (80,0%) das erste Jahr nach Transplantation, 80,0% entsprechend. Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant (p=0,1426). Je ein Patient aus der Treosulfangruppe und aus der Kontrollgruppe mussten aus dieser Analyse ausgeschlossen werden, da sie nicht bis zu dem Zeitpunkt ein Jahr nach Transplantation beobachtet werden konnten. Somit wurden 54 der 56 Patienten (96,4%) in die Ein-Jahres-Überleben Analyse eingeschlossen. Die Ein-Jahres-Überlebensraten werden in folgender Abbildung grafisch dargestellt (siehe Abbildung 3-1).

Die Drei-Jahres-Überlebensrate ergab insgesamt einen Wert von 83,3%, da 40 von 48 Patienten die ersten drei Jahre nach Transplantation überlebten. Innerhalb der Treosulfan-Gruppe überlebten 21 von 24 Patienten die ersten drei Jahre, 87,5% entsprechend, und innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan/TBI überlebten 19 von 24 Patienten (79,2%) die ersten drei Jahre. Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant (p=0,3928). Sechs Patienten aus der Treosulfan-Gruppe und zwei Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI mussten aus der Analyse des Drei-Jahres-Überlebens ausgeschlossen werden, da die Datenlage zu ihnen nicht den erforderlichen Zeitraum von drei Jahren umfasste. Somit betrug das zu analysierende Patientenkollektiv zur Analyse des Drei-Jahres-Überlebens 48 Patienten der ehemals 56 Patienten (85,7%). Die Drei-Jahres-Überlebensraten werden in folgender Abbildung grafisch dargestellt (siehe Abbildung 3-2).

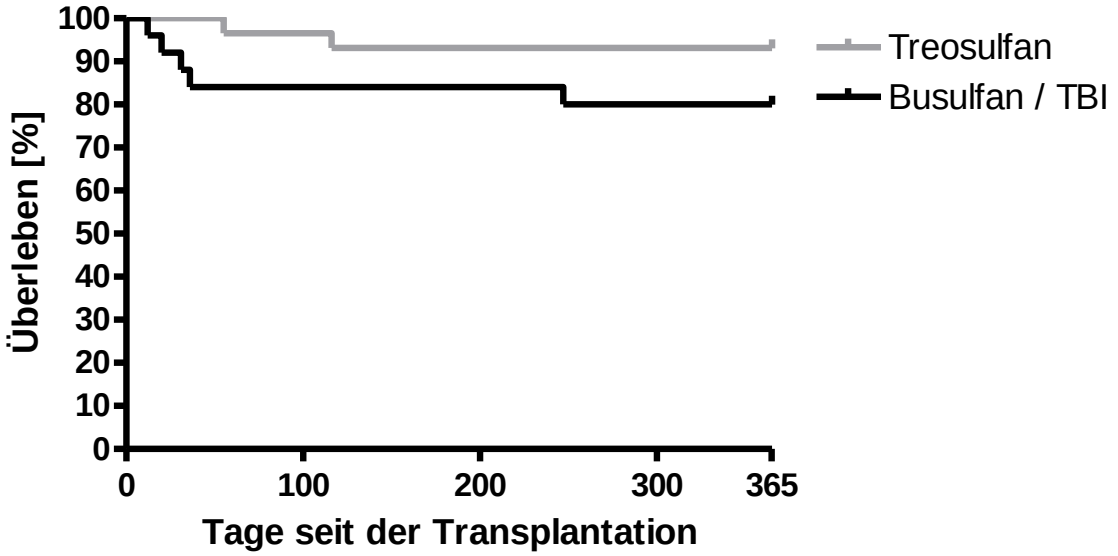

Abbildung 3-1: Ein-Jahres-Überleben nach Transplantation

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Ein-Jahres-Überlebensraten der Patientengruppe, welche Treosulfan im Rahmen der Konditionierung erhalten haben (27 von 29 Patienten haben überlebt, 93%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe, welche Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben (20 von 25 Patienten haben überlebt, 80%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,1426.

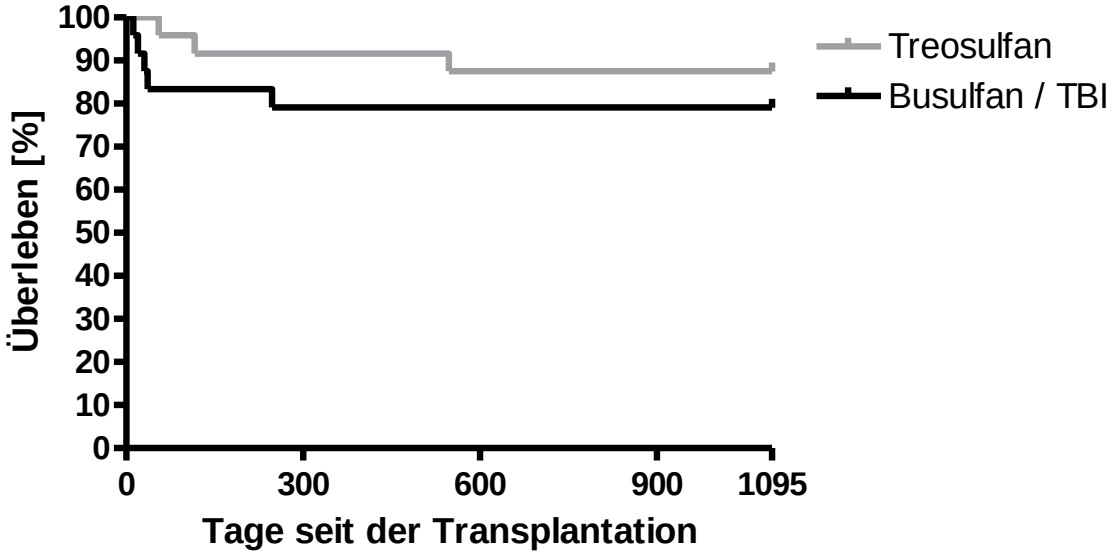

Abbildung 3-2: Drei-Jahres-Überleben nach Transplantation

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Drei-Jahres-Überlebensraten der Patientengruppe, welche im Rahmen der Konditionierung Treosulfan erhalten haben (21 von 24 Patienten haben überlebt, 88%) im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben (19 von 24 Patienten haben überlebt, 79%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,3928.

3.3 Mortalität

Von den insgesamt 56 Patienten sind zehn Patienten (17,9%) verstorben, sieben dieser innerhalb eines Jahres nach Transplantation. Acht der zehn (80,0%) pädiatrischen Patienten starben aufgrund transplantationsassoziierter Mortalität, bei zwei Kindern (20%) kam es zu einem Rezidiv der Grunderkrankung. In beiden Fällen handelte es sich um eine HLH als Grunderkrankung, beide Patienten stammten aus der Kontrollgruppe Busulfan / TBI. In einem der acht therapieassoziierten Fälle war eine schwere Sepsis die Todesursache (dieser Patient stammte aus der Treosulfan-Gruppe), in zwei Fällen (je ein Patient aus der Treosulfan-Gruppe und ein Patient aus der Kontrollgruppe Busulfan / TBI) trat nach EBV-Reaktivierung eine letal endende PTLD auf, wobei in einem dieser zwei Fälle eine zusätzliche CMV-Reaktivierung vorlag. Bei einem Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan /TBI kam es in Folge einer ADV-, HHV6- und CMV-Infektion zu einem respiratorischen Versagen mit letalem Ausgang. Zwei Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan / TBI erlitten eine VOD mit letalem Ausgang in Folge eines Multiorganversagens. Ein weiterer Patient aus der Kontrollgruppe Busulfan / TBI entwickelte, nachdem er aufgrund einer Abstoßung erneut eine Stammzelltransplantation erhalten hatte, eine VOD und eine lymphoproliferative Erkrankung mit letalem Ausgang. Der letzte der acht Therapie-assoziierten Todesfälle kann aufgrund mangelnder Datenlage nicht genau eruiert werden, bei ihm kam es am Tag 36 nach Transplantation zu einem Multiorganversagen im Rahmen einer ADV-Reaktivierung mit letalem Ausgang.

Bezüglich der Analyse der Todesraten wurden die beiden Auswertzeiträume ein Jahr und drei Jahre nach Transplantation verwendet.

Sieben der insgesamt 10 Todesfälle (70%) traten innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation auf, darunter ereigneten sich zwei in der Treosulfan-Gruppe, 6,8% entsprechend, beide Tode waren therapie-assoziiert. Fünf Todesfälle traten in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI auf, 20,0% entsprechend. Vier dieser 7 Todesfälle (57,1%) waren therapieassoziiert, ein Todesfall (14,3%) entstand als Folge eines Rezidivs der Grunderkrankung. Dieser Unterschied ist

gemäß dem Log-rank-Test nicht signifikant (p=0,1426). Je ein Patient aus der Treosulfangruppe und aus der Kontrollgruppe mussten aus dieser Analyse ausgeschlossen werden, da sie nicht bis zu dem Zeitpunkt ein Jahr nach Transplantation beobachtet wurden. Somit wurden 54 der 56 Patienten (96,4%) in die Analyse Ein-Jahres-Todesrate eingeschlossen. Die Ein-Jahres-Mortalitätsraten werden in folgender Abbildung grafisch dargestellt (siehe Abbildung 3-3).

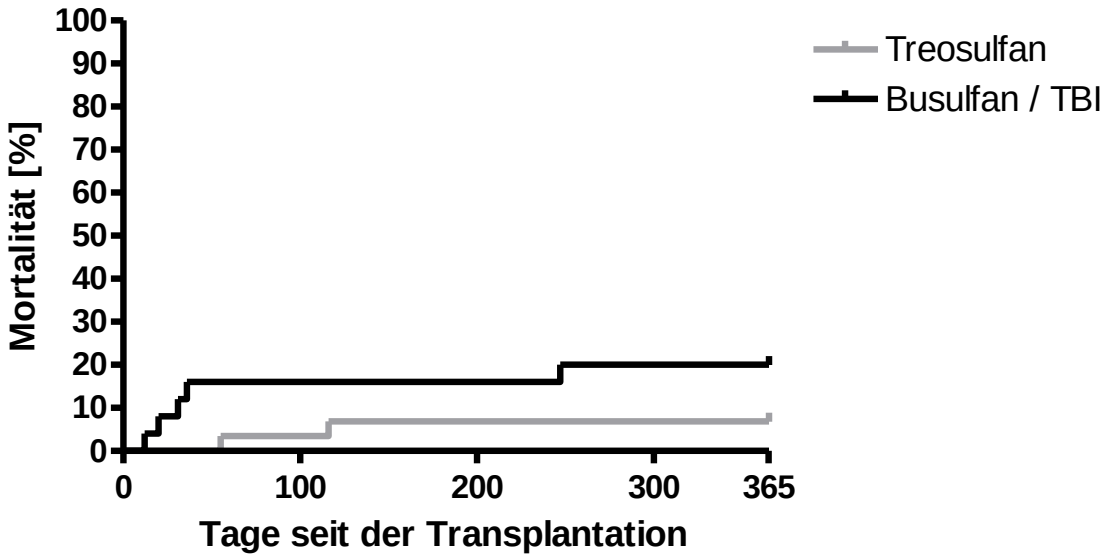

Abbildung 3-3: Ein-Jahres-Mortalität nach Transplantation

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Ein-Jahres-Todesraten der Patientengruppe, welche im Rahmen der Konditionierung mit Treosulfan behandelt wurden (2 von 29 Patienten verstorben, 7%) im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben (5 von 25 Patienten verstorben, 20%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,1426.

Betrachtet man einen längeren Zeitraum von drei Jahren, so ergaben sich innerhalb dieses Zeitraums drei Todesfälle in der Treosulfan-Gruppe, 12,5% entsprechend, und fünf Todesfälle in der Busulfan-/TBI-Gruppe, 20,8% entsprechend. Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant (p=0,3928). Sechs Patienten aus der Treosulfan-Gruppe und zwei Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI mussten aus der Analyse des Drei-Jahres-Überlebens ausgeschlossen werden, da die Datenlage zu ihnen nicht den

erforderlichen Zeitraum von drei Jahren umfasste. Somit betrug das zu analysierende Patientenkollektiv zur Analyse des Drei-Jahres-Überlebens 48 Patienten der ehemals 56 Patienten (85,7%). Die Drei-Jahres-Mortalitätsraten werden in folgender Abbildung grafisch dargestellt (siehe Abbildung 3-4).

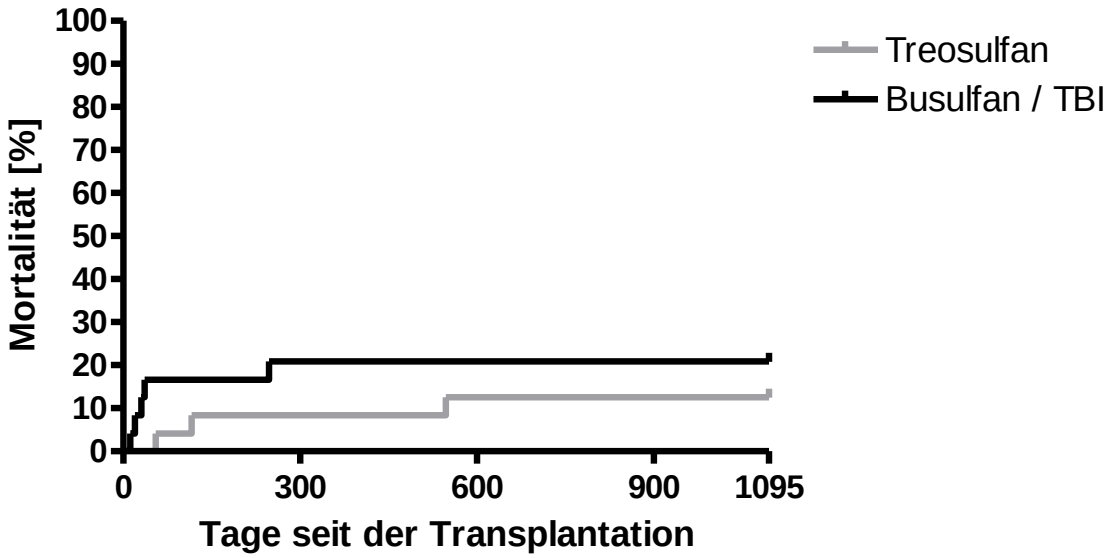

Abbildung 3-4: Drei-Jahres-Mortalität nach Transplantation

Dargestellt wird in dieser Abbildung der prozentuale Anteil der Drei-Jahres-Todesraten der Patientengruppe, welche mittels Treosulfan konditioniert wurde (3 von 24 Patienten verstorben, 13%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe, welche Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben (5 von 24 Patienten, 21%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,3928.

3.4 Abstoßung

Insgesamt kam es zu neun Abstoßungen. Bei drei dieser Abstoßungen (33,3%) handelte es sich um eine primäre Abstoßung, wovon eine (33,3%) innerhalb der Treosulfan-Gruppe, und zwei (66,7%) innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan/TBI auftraten. Im Median trat eine primäre Abstoßung an Tag 20 nach Transplantation auf (Tag 12 bis Tag 35 nach Transplantation).

Bei den restlichen sechs der neun Abstoßungen (66,7%) handelte es sich um sekundäre Abstoßungen. Als sekundäre Abstoßung wurde eine autologe Rekonstitution im peripheren Blut oder Knochenmark gewertet oder das zeitgleiche Auftreten von >80% autologen Zellen im Gesamtchimärismus und

>80% autologe Zellen innerhalb der Subfraktion der CD3-positiven Zellen im peripheren Blut oder im Knochenmark. Bei einem Patienten wurde ein Gesamt-Chimärismus von >80% mit zeitgleichem CD-3-positiven Zellzahl-Chimärismus von 60-80% bereits als Abstoßung gewertet, da anschließend direkt eine Retransplantation erfolgte. Eine sekundäre Abstoßung trat im Median an Tag 51 nach Transplantation auf (Tag 21 bis Tag 1085 nach Transplantation).

Acht der neun Abstoßungen (88,9%) traten innerhalb der ersten 200 Tage nach Transplantation im Median an Tag 32 nach Transplantation auf (Tag 12 bis Tag 196 nach Transplantation). Für 28 Patienten aus der Treosulfan-Gruppe und für 23 Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan / TBI existierten Daten bezüglich des Chimärismus bis zum Tag 200 nach Transplantation, fünf Patienten mussten aus der Analyse des Auftretens einer Abstoßung bis zum Tag 200 nach Transplantation ausgeschlossen werden, da sie zu einem früheren Zeitpunkt verstorben waren oder da die Chimärismusanalysen nicht bis zu einem Zeitpunkt von 200 Tagen nach Transplantation erfolgt waren. Zwei dieser ausgeschlossenen Patienten stammten aus der Treosulfan-Gruppe, sodass noch 28 Patienten aus der Treosulfan-Gruppe bezüglich des Auftretens einer Abstoßung analysiert wurden. Drei der ausgeschlossenen Patienten stammten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI, sodass aus dieser Gruppe noch 23 Patienten bezüglich des Auftretens einer Abstoßung analysiert wurden. Innerhalb von 200 Tagen kam es in der Treosulfan-Gruppe zu fünf Abstoßungen, dies entspricht 17,9%. Im Median kam es an Tag 35 nach Transplantation zu einer Abstoßung (Tag 21 bis Tag 196 nach Transplantation), dabei handelte es sich in einem der Fälle um eine primäre Abstoßung (an Tag 35 nach Transplantation), in den restlichen vier Fällen waren es sekundäre Abstoßungen. Alle Abstoßungen in der Treosulfan-Gruppe erfolgten bei Patienten, welche eine Erkrankung der roten Zellreihe als Grunderkrankung hatten. Diese Gruppe umfasste 16 Patienten, 5 Patienten hatten eine Abstoßung (31,3%). Damit war der Anteil an Abstoßungen innerhalb der Treosulfan-Gruppe bei Patienten mit Erkrankungen der roten Zellreihe signifikant höher als bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen (p=0,0377; Log-rank-Test).

In der Kontrollgruppe Busulfan/TBI kam es innerhalb der ersten 200 Tage zu drei Abstoßungen (13,04%). Bei zwei dieser Abstoßungen handelte es sich um primäre Abstoßungen an Tag 12 und an Tag 20 nach Transplantation, eine Abstoßung war sekundär an Tag 47 nach Transplantation. Eine der drei Abstoßungen (33,3%) erfolgte bei einem Patienten mit einer Erkrankung der roten Zellreihe. Die beiden anderen Abstoßungen (66,7%) erfolgten bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen (in beiden Fällen handelte es sich um eine HLH).

Der Unterschied zwischen der Abstoßungsrate bis Tag 200 nach Transplantation zwischen der Treosulfan-Gruppe und der Kontrollgruppe Busulfan / TBI ist mit einem p-Wert von 0,6906 gemäß Log-rank-Test nicht signifikant.

Innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan / TBI ist der Unterschied der Abstoßungsraten zwischen der Untergruppe Erkrankungen der roten Zellreihe (ein Patient von 8 Patienten, 12,5% entsprechend) und der Untergruppe andere Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen (zwei Patienten von 15 Patienten, 13,3% entsprechend), nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,9994 gemäß Log-rank-Test.

In den folgenden drei Abbildungen werden die Abstoßungsraten innerhalb der ersten 200 Tage nach Transplantation dargestellt (siehe Abbildung 3-5, Abbildung 3-6, Abbildung 3-7).

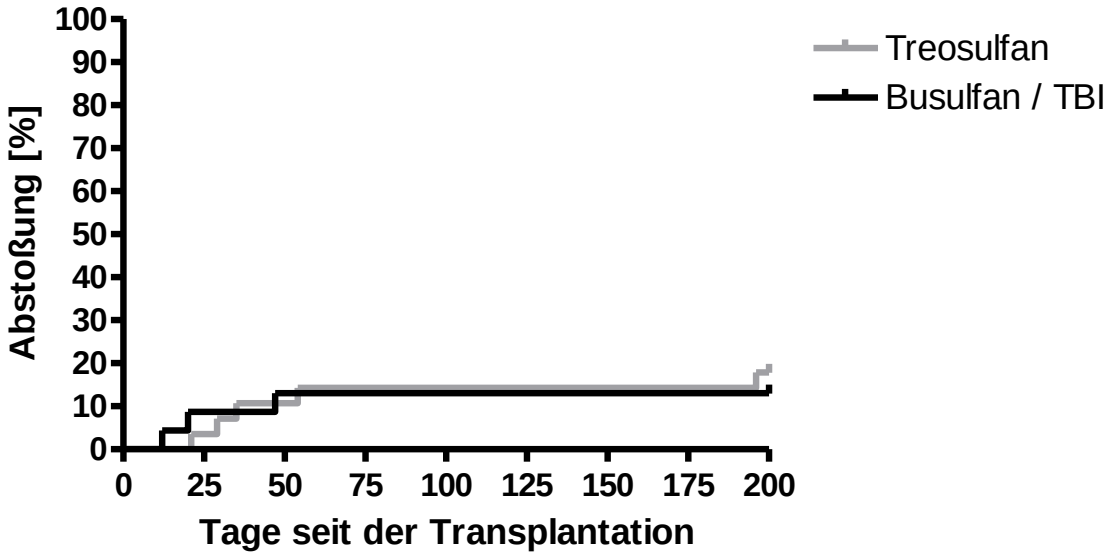

Abbildung 3-5: Abstoßungsraten Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

Dargestellt wird in dieser Abbildung der prozentuale Anteil der Abstoßungsraten bis zum Tag 200 nach Transplantation der Patientengruppe, die im Rahmen der Konditionierung Treosulfan erhalten haben (5 von 28 Patienten hatten eine Abstoßung, 18%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe, welche Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben (3 von 23 Patienten hatten eine Abstoßung, 13%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,6906.

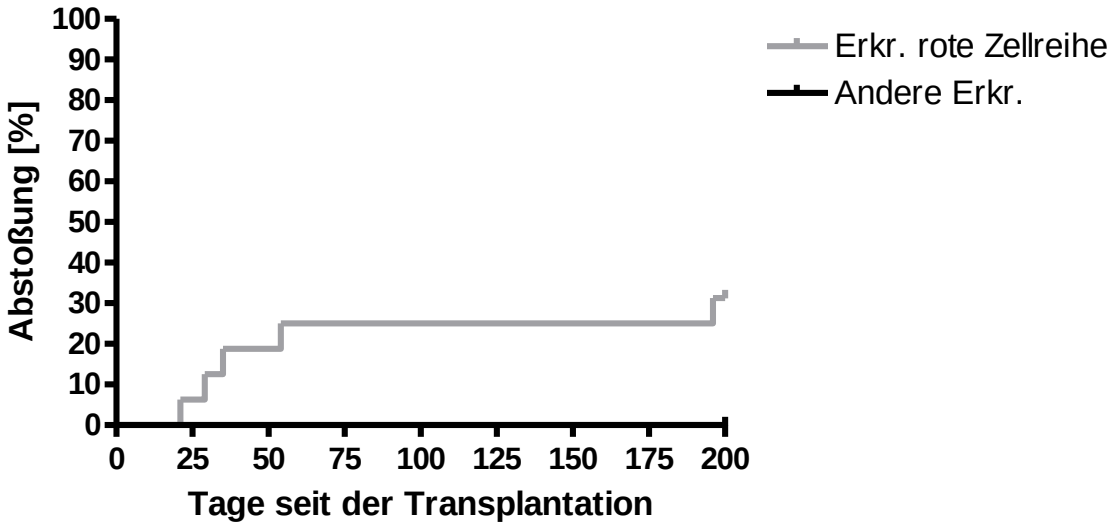

Abbildung 3-6: Abstoßungsraten Treosulfan: Erkrankungen der roten Zellreihe vs. andere Erkrankungen.

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Abstoßungsraten bis zum Tag 200 nach Transplantation der Treosulfan-Untergruppe, bei welcher die Grunderkrankung eine Erkrankung der roten Zellreihe war (5 von 16 Patienten entwickelten eine Abstoßung, 31%) im Vergleich zu der Treosulfan-Untergruppe, bei welcher eine andere Grunderkrankung vorlag (0 von 12 Patienten, 0%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test signifikant, p=0,0377.

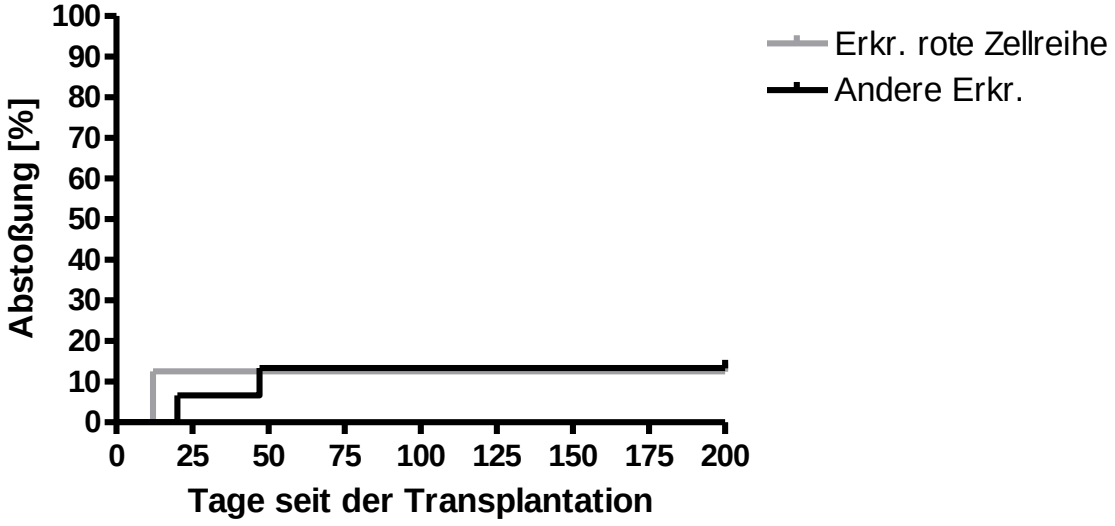

Abbildung 3-7: Abstoßungsraten Busulfan / TBI: Erkrankungen der roten Zellreihe vs. andere Erkrankungen.

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Abstoßungsraten bis zum Tag 200 nach Transplantation der Busulfan-/TBI-Untergruppe, bei welcher die Grunderkrankung eine Erkrankung der roten Zellreihe war (1 von 8 Patienten hatte eine Abstoßung, 13%) im Vergleich zu der Busulfan-/TBI-Untergruppe, bei welcher eine andere Grunderkrankung vorlag (2 von 15 Patienten, 13%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,9994.

3.5 Take

Der Take der Spender-Leukozyten mit einem Wert von >1000/µl ergab sich bei 52 von 55 analysierten Transplantationen (94,5%). Drei Transplantationen (5,5%) erreichten keinen Take der Spender-Leukozyten, einer der betroffenen Patienten stammte aus der Treosulfan-Gruppe, 3,3% in dieser Gruppe entsprechend, zwei stammten aus der Kontrollgruppe Busulfan / TBI, 8,0% in dieser Gruppe entsprechend. Der Median der 52 Transplantationen in Tagen bis zum Erreichen eines Wertes der Spender-Leukozyten von >1000/µl lag bei 15 Tagen (Tag 9 bis Tag 46) nach Transplantation. Der gleiche Median von 15 Tagen ergab sich jeweils für die beiden Untergruppen Treosulfan-Gruppe (Tag 10 bis Tag 29) nach Transplantation und die Untergruppe Busulfan/TBI (Tag 9 bis Tag 46) nach Transplantation.

Die genannten Unterschiede sind gemäß dem Log-rank-Test nicht signifikant (p=0,3470).

Eine Patientin verstarb an Tag 12 nach Transplantation, bevor ein Take der Spender-Leukozyten erreicht werden konnte. Dieser Fall wurde aus der Analyse des Takes ausgeschlossen. Der betroffene Patient stammte aus der Kontrollgruppe Busulfan / TBI und litt an einer Erkrankung der roten Zellreihe.

Die folgende Abbildung stellt die prozentualen Anteile der Patienten, welche einen Take der Leukozyten > 1000/µl erreichten, grafisch dar (siehe Abbildung 3-8).

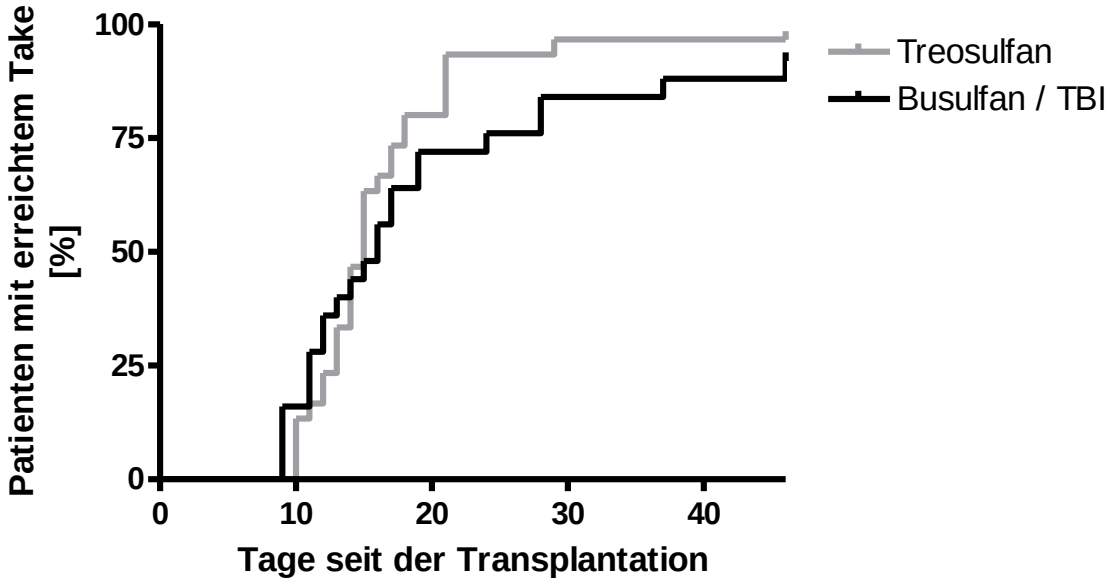

Abbildung 3-8: Patienten mit Take >1000 Leukozyten / µl: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Patienten, welche einen Take >1000 Leukozyten / µl nach Transplantation erreicht haben der Treosulfangruppe (29 von 30 Patienten erreichten Take, 97%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe Busulfan / TBI (23 von 25 Patienten erreichten Take, 92%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,3470.

3.6 Chimärismus

Zur Analyse des Chimärismus konnten die Daten von 51 Patienten ausgewertet werden, 28 dieser Patienten stammten aus der Treosulfan-Gruppe und 23 Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan / TBI. Fünf Patienten wurden aus der Analyse des Chimärismus ausgeschlossen, da zu ihnen keine ausreichenden Daten bis minimal Tag 200 nach Transplantation vorlagen. Insgesamt ergab sich bei elf Patienten (21,6%) ein gemischter Chimärismus von >80%. Sechs dieser Fälle stammten aus der Treosulfan-Gruppe (21,4%), fünf der Fälle (21,7%) ereigneten sich bei Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan / TBI. Dieser Unterschied ist gemäß Log rank-Test nicht signifikant (p=0,9061). Unterteilt man diese beiden Gruppen wieder in die Untergruppen Erkrankungen der roten Zellreihe und andere Erkrankungen, so erhält man folgende Ergebnisse: Einer der sechs Fälle mit einem gemischten Chimärismus >80% in den ersten 200 Tagen nach Transplantation innerhalb der Treosulfan-Gruppe ergab sich in der Untergruppe der Erkrankungen, welche nicht die roten

Zellreihe betreffen, 8,3% entsprechend, alle anderen Fälle eines gemischten Chimärismus > 80% in den ersten 200 Tagen nach Transplantation ereigneten sich in der Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe, 31,3% entsprechend. Gemäß Log-rank-Test ist dieser Unterschied nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,1324. Zwei Fälle mit einem gemischten Chimärismus >80% innerhalb der ersten 200 Tage nach Transplantation traten in der Kontrollgruppe Busulfan / TBI in der Untergruppe Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen, auf, 13,3% entsprechend. Drei Fälle mit einem gemischten Chimärismus > 80% in den ersten 200 Tagen nach Transplantation traten innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan / TBI in der Untergruppe Erkrankungen der roten Zellreihe auf, 37,5% entsprechend. Dieser Unterschied ist nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,2051.

Das Auftreten eines gemischten Chimärismus > 80% innerhalb der ersten 200 Tage nach Transplantation wird in den folgenden drei Abbildungen grafisch dargestellt (siehe Abbildung 3-9, Abbildung 3-10, Abbildung 3-11).

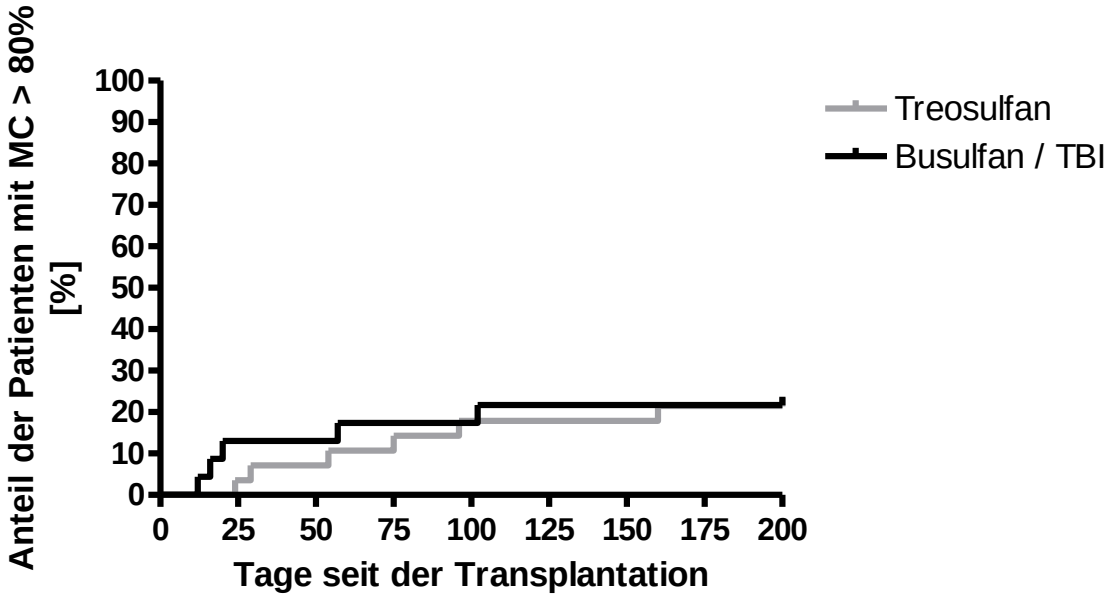

Abbildung 3-9: Auftreten eines gemischten Chimärismus (MC) > 80 %: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Patienten, welche innerhalb von 200 Tagen nach Transplantation einen MC >80% aufwiesen der Treosulfangruppe (6 von 28 Patienten entwickelten MC>80%, 21%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (5 von 23 Patienten entwickelten MC>80%, 22%). p=0,9061 (Log-rank-Test)

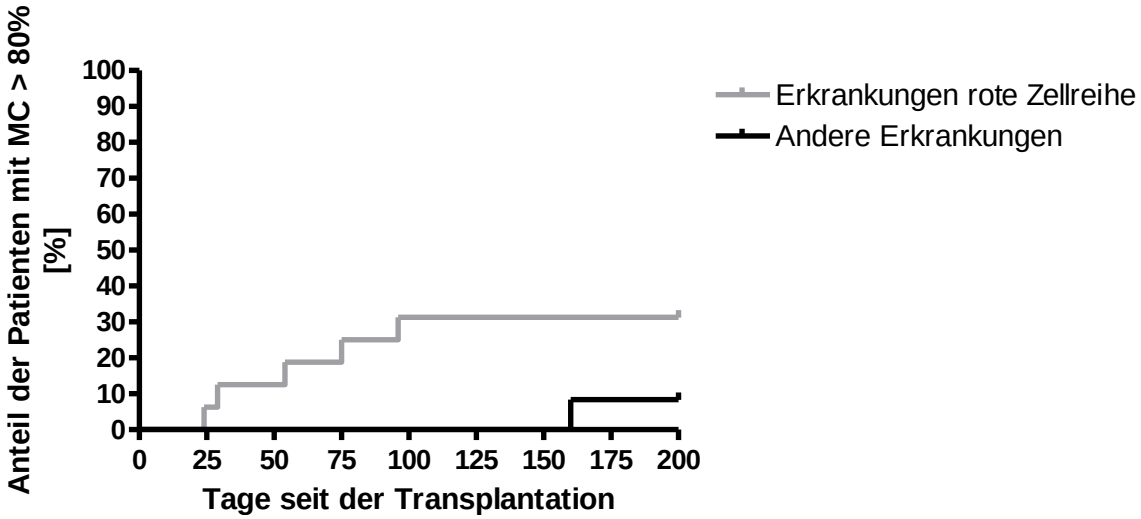

Abbildung 3-10: Auftreten eines gemischten Chimärismus (MC) > 80 % Treosulfan: Erkrankungen rote Zellreihe vs. andere Erkrankungen.

Die Abbildung stellt den prozentualen Anteil der Patienten der folgenden zwei Untergruppen innerhalb der Treosulfan-Gruppe dar, welche innerhalb von 200 Tagen nach Transplantation einen MC >80% aufwiesen: Die Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe (5 von 16 Patienten entwickelten MC>80%, 31%) im Vergleich zu der Untergruppe der anderen Grunderkrankungen (1 von 12 Patienten entwickelte MC>80%, 8%). p=0,1324 (Log-rank-Test)

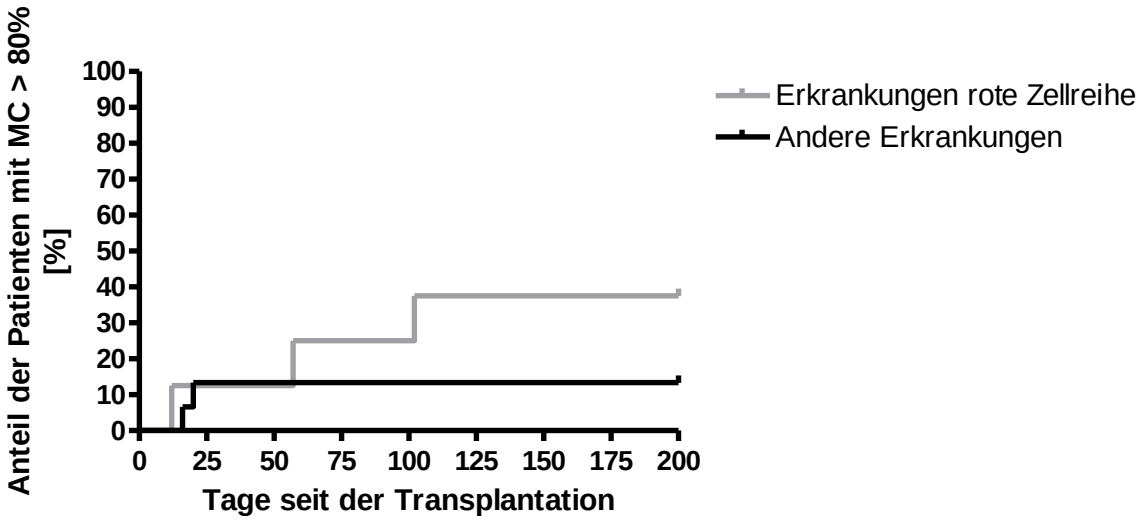

Abbildung 3-11: Auftreten eines gemischten Chimärismus >80% Busulfan / TBI: Erkrankungen rote Zellreihe vs. andere Erkrankungen.

Die Abbildung stellt den prozentualen Anteil der Patienten der folgenden zwei Untergruppen innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan / TBI dar, welche innerhalb von 200 Tagen nach Transplantation einen gemischten Chimärismus >80% aufwiesen: Die Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe (3 von 8 Patienten entwickelten MC>80%, 38%) im Vergleich zu der Untergruppe der anderen Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen (2 von 15 Patienten, 13%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,2051.

Eine autologe Rekonstitution trat innerhalb der ersten 200 Tage nach Transplantation bei insgesamt sieben der zu analysierenden 51 Patienten, dies entspricht 13,7%. In der Treosulfan-Gruppe kam es bei vier der 28 Patienten zu einer autologen Rekonstitution, 14,3% entsprechend. In der Kontrollgruppe Busulfan/TBI zeigte sich bei drei der 23 Patienten eine autologe Rekonstitution, 13,0 % entsprechend. Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test mit einem p-Wert von 0,9364 nicht signifikant. Die vier Fälle einer autologen Rekonstitution in der Treosulfan-Gruppe stammten alle aus der Gruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe, welche 16 Patienten umfasst (25%), in der Untergruppe der anderen Erkrankungen kam es zu keiner autologen Rekonstitution innerhalb von 200 Tagen. Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank Test nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,0682. In der Kontrollgruppe Busulfan/TBI trat ein Fall einer autologen Rekonstitution innerhalb der ersten 200 Tage in der Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe auf, welche

acht Patienten umfasst, 12,5% entsprechend. In der Untergruppe der anderen Erkrankungen, welche fünfzehn Patienten umfasst, ereigneten sich zwei Fälle einer autologen Rekonstitution innerhalb der ersten 200 Tage nach Transplantation, 13,3 % entsprechend. Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test mit einem p-Wert von 0,9994 nicht signifikant.

Das Auftreten einer autologen Rekonstitution wird in den folgenden drei Abbildungen grafisch dargestellt (siehe Abbildung 3-12, Abbildung 3-13, Abbildung 3-14).

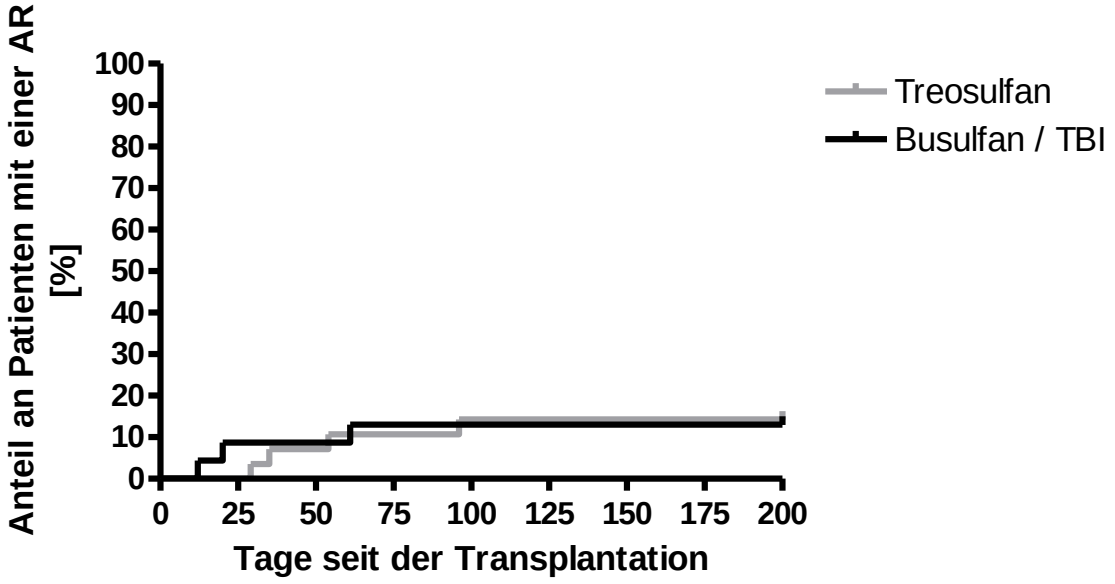

Abbildung 3-12: Auftreten einer autologen Rekonstitution: Treosulfan vs. Busulfan/TBI.

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Patienten, welche innerhalb von 200 Tagen nach Transplantation eine autologe Rekonstitution entwickelt haben, der Treosulfangruppe (4 von 28 Patienten hatten eine AR, 14%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (3 von 23 Patienten hatten eine AR, 13%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,9364.

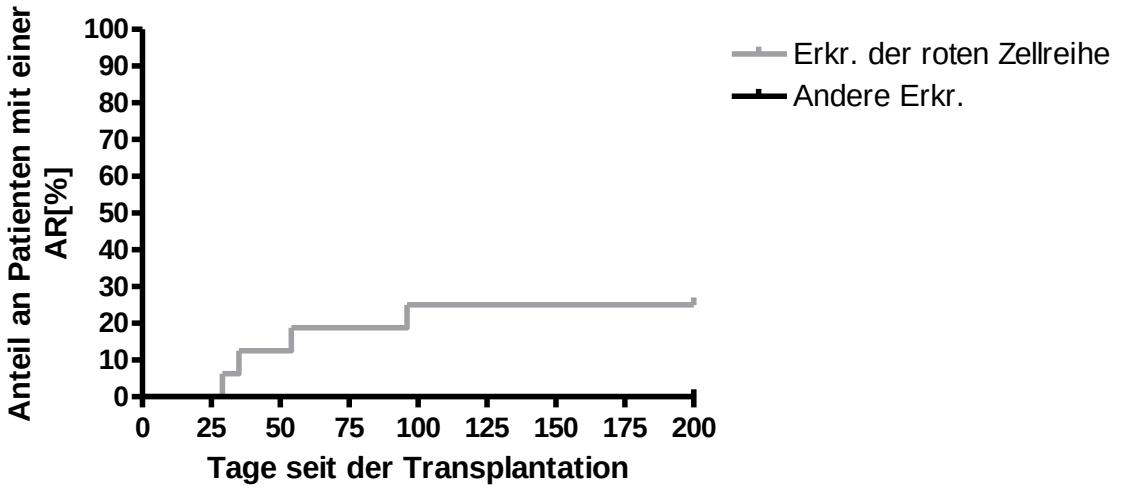

Abbildung 3-13: Auftreten einer autologen Rekonstitution Treosulfan: Erkrankungen der roten Zellreihe vs. andere Erkrankungen.

Die Abbildung stellt den prozentualen Anteil der Patienten der folgenden zwei Untergruppen innerhalb der Treosulfan-Gruppe dar, welche innerhalb von 200 Tagen nach Transplantation eine autologe Rekonstitution aufwiesen: Die Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe (4 von 16 Patienten hatten eine AR, 25%) im Vergleich zu der Untergruppe der anderen Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen (keiner von 12 Patienten hatte eine AR, 0%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,0682.

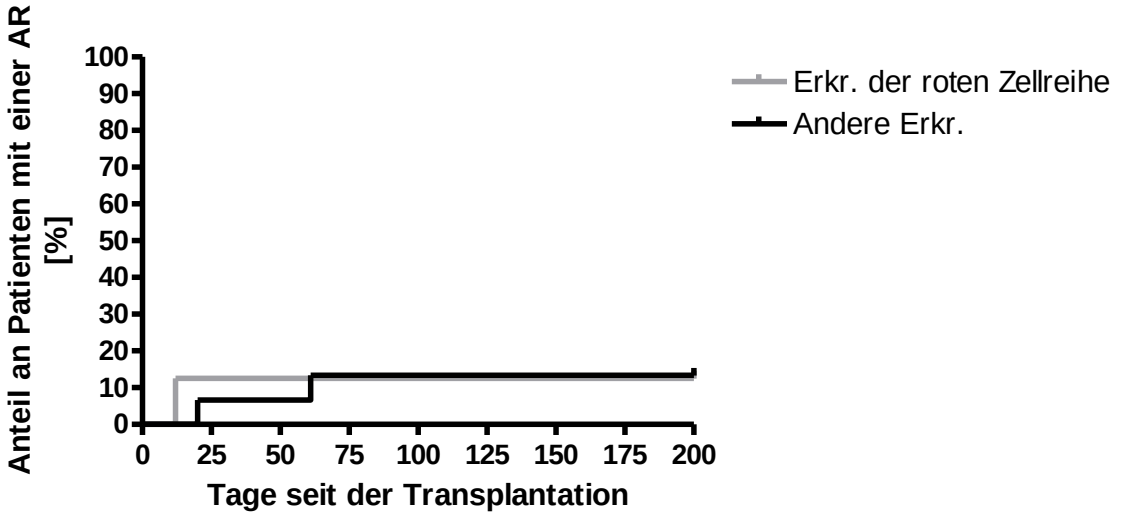

Abbildung 3-14: Auftreten einer autologen Rekonstitution Busulfan/TBI: Erkrankungen der roten Zellreihe vs. andere Erkrankungen

Die Abbildung stellt den prozentualen Anteil der Patienten der folgenden zwei Untergruppen innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan/TBI dar, welche innerhalb von 200 Tagen nach Transplantation eine autologe Rekonstitution entwickelt haben: Die Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe (1 von 8 Patienten hatte eine AR, 13%) im Vergleich zu der Untergruppe der anderen Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen (2 von 15 Patienten hatten eine AR, 13%). Dieser Unterschied ist gemäß Log-rank-Test nicht signifikant, p=0,9994.

3.7 Graft-versus-Host disease

Für die Analyse des Auftretens einer akuten GvHD wurde ein minimaler Beobachtungszeitraum von 100 Tagen festgelegt, sodass fünf Patienten, welche frühzeitig verstorben waren, aus dem für die Analyse der GvHD verwendeten Patientenkollektiv ausgeschlossen wurden. Somit bestand das Patientenkollektiv aus 51 der ehemals 56 Patienten, 91,1% entsprechend. Einer dieser betroffenen Patienten stammte aus der Treosulfan-Gruppe, sodass aus dieser Gruppe 29 Patienten in die Analyse der GvHD eingeschlossen werden konnten, 96,5% entsprechend, die anderen vier Patienten stammten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI, sodass 22 Patienten (84,6%) aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI in die Analyse der GvHD mit eingeschlossen werden konnten.

Insgesamt trat bei zwei Patienten eine dritt- oder viertgradige akute GvHD auf, diese stammten Beide aus der Treosulfan-Gruppe und entsprechen in dieser Gruppe 6,9% der Patienten. In einem Fall ergab sich insgesamt eine viertgradige GvHD bei Stadium 4 GvHD von Leber und Darm und Stadium 2 der Haut, in einem weiteren Fall handelte es sich um eine drittgradige GvHD bei Stadium 3 einer Darm GvHD und Stadium 2 einer Haut GvHD ohne Leber GvHD. Innerhalb der Busulfan-/TBI-Gruppe ergab sich kein Fall einer dritt- oder viertgradigen GvHD. Der Unterschied ist gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* nicht signifikant (p=0,2142). Das Auftreten einer aGVHD wird in Abbildung 3-15 grafisch dargestellt (siehe Abbildung 3-15).

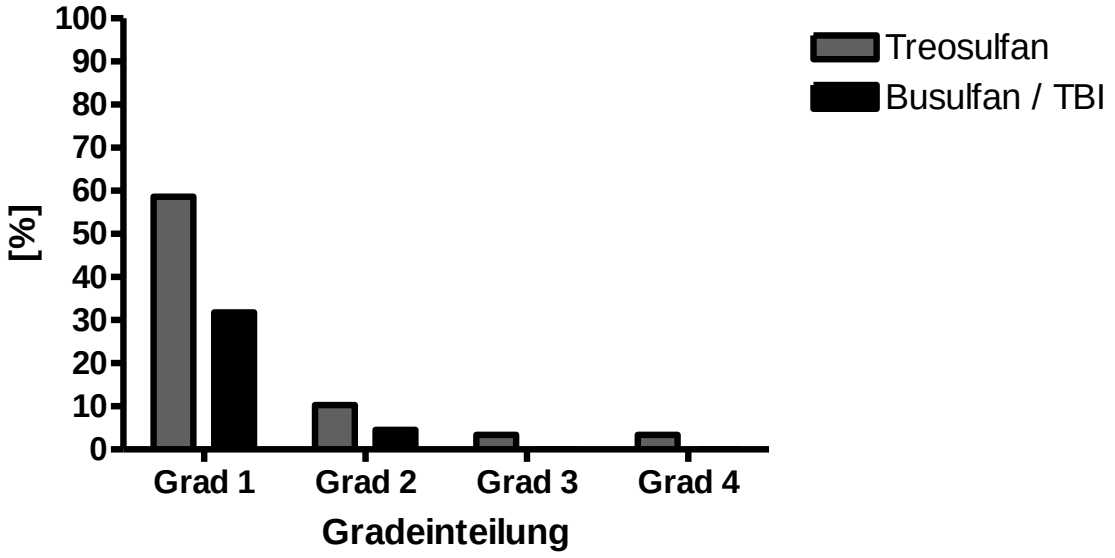

Abbildung 3-15: Auftreten einer aGvHD: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

Dargestellt wird in diesem Balkendiagramm der prozentuale Anteil des Auftretens einer akuten Graft-versus-Host disease der Patienten, die Treosulfan zur Konditionierung erhalten haben (2 von 29 Patienten entwickelten aGvHD >Grad 2, 7%), und der Patienten, die Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben (keiner von 22 Patienten entwickelten aGvHD >Grad 2, 0%). Die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sind nicht signifikant mit p>0,05.

Betrachtet man die einzelnen Organsysteme für sich, so ereignete sich in beiden Gruppen keine hochgradige akute GvHD der Haut. Es ereigneten sich zwei Fälle einer höhergradigen GvHD des Darmes, beide innerhalb der Treosulfan-Gruppe und ein Falle einer höhergradigen GvHD der Leber, ebenfalls in der Treosulfan-Gruppe.

In den folgenden drei Abbildungen wird das Auftreten einer aGvHD einzeln für die Organsysteme Haut, Leber und Darm grafisch dargestellt (siehe Abbildung 3-16, Abbildung 3-17, Abbildung 3-18).

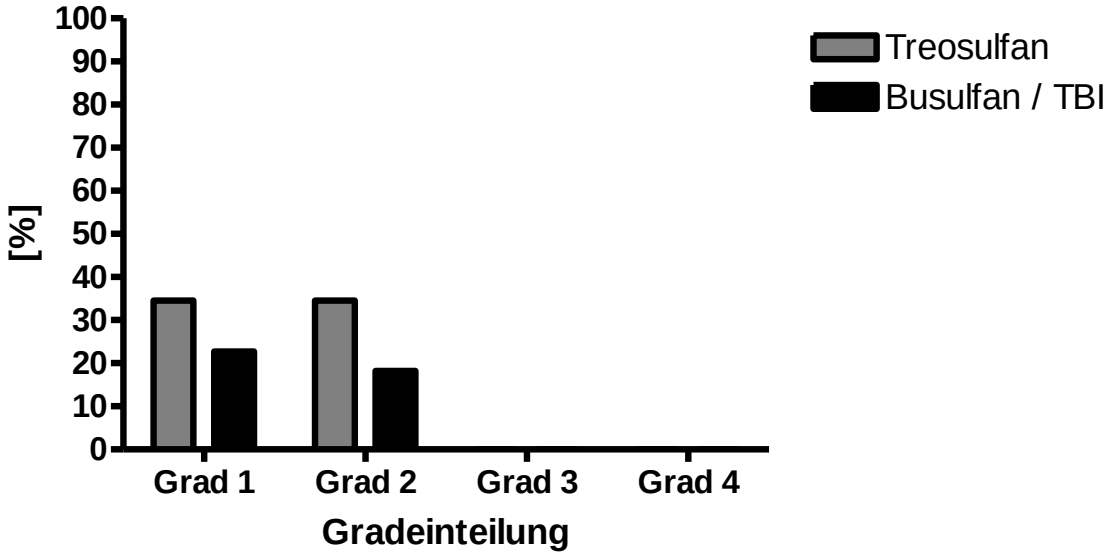

Abbildung 3-16: Auftreten aGvHD der Haut: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

Dargestellt wird in diesem Balkendiagramm der prozentuale Anteil des Auftretens einer akuten Graft-versus-Host disease der Haut der Patienten, die Treosulfan zur Konditionierung erhalten haben (n=29), und der Patienten, die Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben (n=22). Es kam in beiden Gruppen zu keinem Fall einer aGvHD > Grad2. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sind gemäß dem Comparison of Proportions Test X2 nicht signifikant p>0,05.

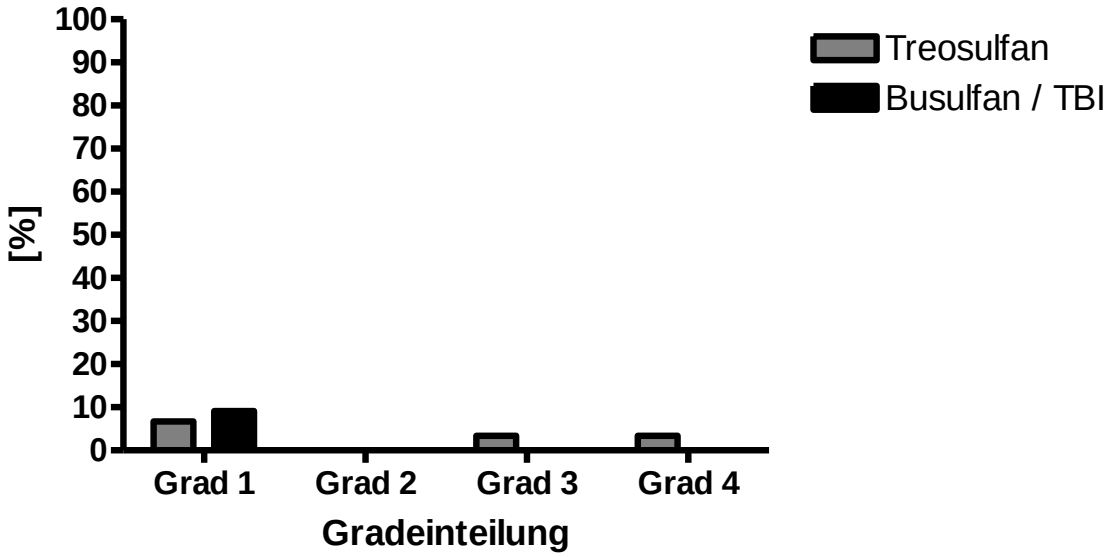

Abbildung 3-17: Auftreten aGvHD des Darms: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

Dargestellt wird in diesem Balkendiagramm der prozentuale Anteil des Auftretens einer akuten Graft-versus-Host disease des Darms. 2 von 29 Patienten aus der Treosulfangruppe hatten eine aGvHD > Grad 2 (6,9%). Keiner der 22 Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI hatte eine aGvHD > Grad2. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sind gemäß dem Comparison of Proportions Test X2 nicht signifikant p>0,05.

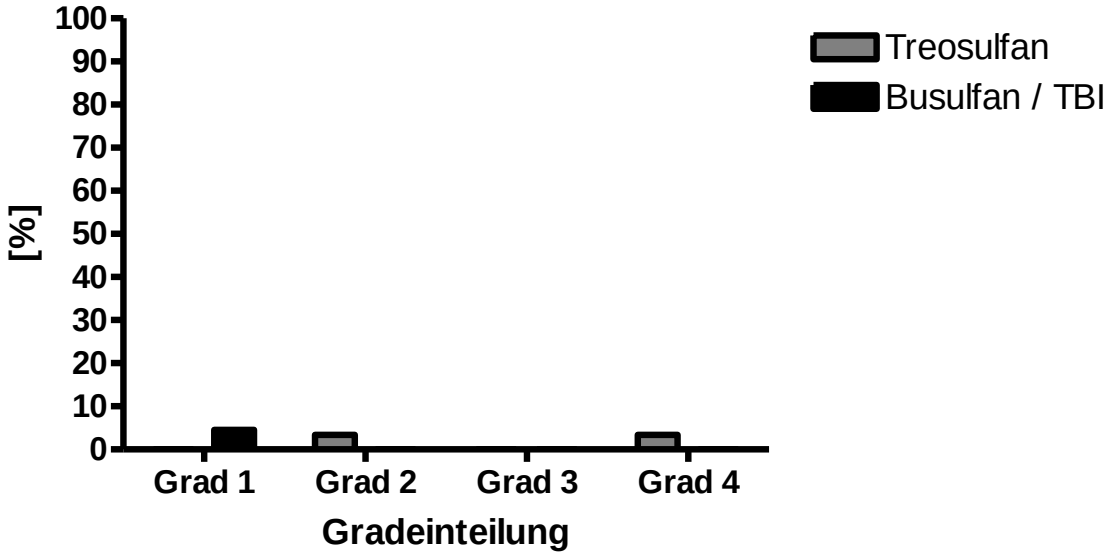

Abbildung 3-18: Auftreten aGvHD der Leber: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

Dargestellt wird in diesem Balkendiagramm der prozentuale Anteil des Auftretens einer akuten Graft-versus-Host disease der Leber. 1 von 29 Patienten der Treosulfangruppe hatte eine aGvHD der Leber >Grad2 (3%). Keiner der Patienten, die Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben (n=22) hatte eine aGvHD der Leber >Grad2. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sind gemäß dem Comparison of Proportions Test X2 nicht signifikant p>0,05.

Ein Patient aus der Patientengruppe, welche Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung erhalten hatte, entwickelte im Anschluss an die Transplantation zunächst eine akute, im Verlauf eine limitierte, nur die Haut betreffende Form einer chronischen GvHD. In keinem anderen Fall wurde von einer chronischen GvHD berichtet.

3.8 Toxizität

Das Auftreten einer Toxizität größer Grad 2 wird in Abbildung 3-19 dargestellt, die zugehörigen durch den Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* ermittelten p-Werte können aus Tabelle 3-3 entnommen werden. Auf die einzelnen Toxizitäten wird in den folgenden Unterkapiteln näher eingegangen.

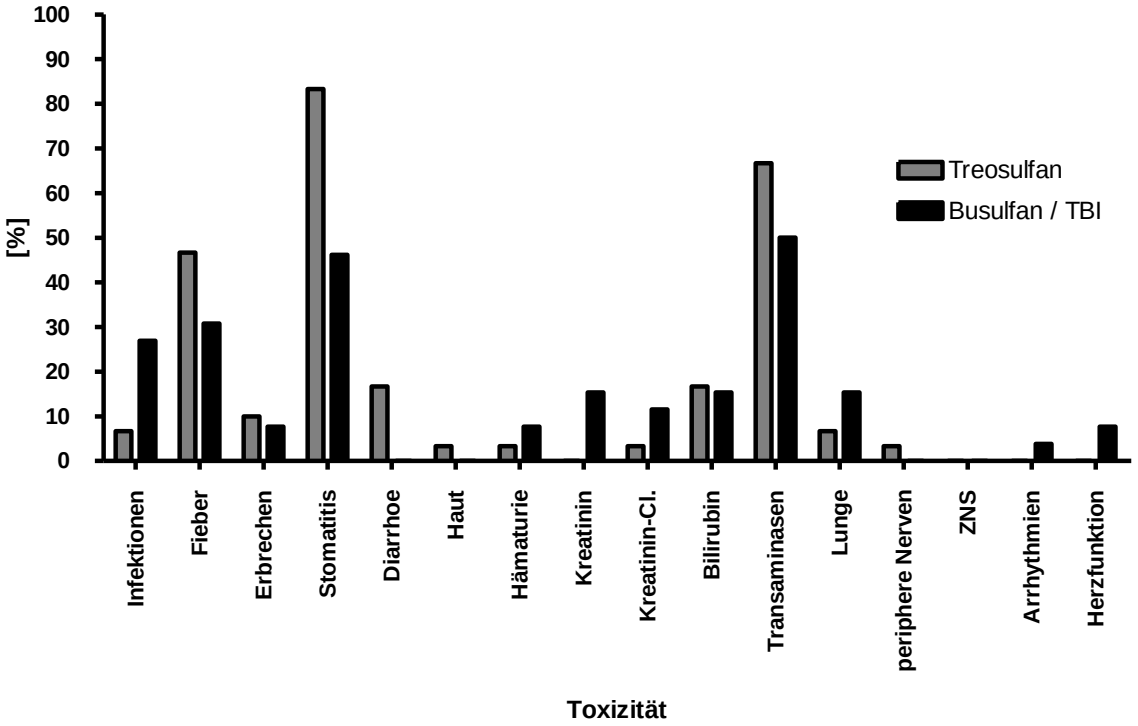

Abbildung 3-19: Auftreten höhergradige Toxizität: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

Dargestellt wird in diesem Balkendiagramm der prozentuale Anteil des Auftretens einer Toxizität > Grad 2 der Patienten, die Treosulfan zur Konditionierung erhalten haben (*n*=30), und der Patienten, die Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten haben (*n*=26). Die mittels dem Comparison of Proportions Test X^2 ermittelten p-Werte können der Tabelle entnommen werden. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied für das Auftreten höhergradiger Infektionen (p=0,0414) in der Busufan/TBI Gruppe, höhergradiger Stomatitis (p=0,0037) in der Treosulfan Gruppe, höhergradiger Diarrhoen (p=0,0308) in der Treosulfan Gruppe und eines höhergradigen Kreatininanstiegs (p=0,0273) in der Busulfan/TBI Gruppe.

Tabelle 3-3: Tabellarische Auflistung des Auftretens einer Toxizität > Grad 2 in Prozent mit Angabe des gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* ermittelten p-Wertes

Toxizität > Grad 2	Treosulfan [%]	Busulfan / TBI [%]	p-Wert
Infektionen	6,67	26,92	**0,0414**
Fieber	46,67	30,77	0,2285
Erbrechen	10,00	7,69	0,7645
Stomatitis	83,33	46,15	**0,0037**
Diarrhoe	16,67	0,00	**0,0308**
Haut	3,33	0,00	0,3542
Hämaturie	3,33	7,69	0,4738
Kreatinin	0, 00	15,38	**0,0273**
Kreatinin-Clearance	3,33	11,54	0,2383
Bilirubin	16,67	15,38	0,8966
Transaminasen	66,67	50,00	0,2101
Lunge	6,67	15,38	0,2976
Peripheres Nervensystem	3,33	0,00	0,3542
Zentrales Nervensystem	0,00	0,00	1,0000
Arrhythmien	0,00	3,85	0,2845
Herzfunktion	0,00	7,69	0,1261

3.8.1 Infektionen

In der Busulfan-Gruppe traten bei 7 Patienten höhergradige Infektionen auf, dies entspricht 26,9%. Drei dieser Infektionen waren rein viral, eine Infektion war gemischt viral und bakteriell, eine Infektion war gemischt viral und mykotisch und zwei Infektionen waren rein mykotisch. In der Treosulfan-Gruppe kam es nur bei 2 Patienten zu höhergradigen Infektionen, 6,7% entsprechend. In beiden Fällen handelte es sich um gemischte virale und mykotische Infektionen. Der Unterschied bezüglich des Auftretens von Infektionen zwischen der Treosulfan-Gruppe und der Kontrollgruppe Busulfan/TBI ist signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* mit einem p-Wert von 0,0414.

Höhergradiges Fieber > 40°C trat bei 14 Patienten (46,7%) aus der Treosulfan-Gruppe und bei acht Patienten (30,8%) aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI

auf. Dieses Ergebnis ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* (p=0,2285).

Das Auftreten von Infektionen oder Fieber wird in Abbildung 3-20 grafisch dargestellt.

Innerhalb der Treosulfan-Gruppe kam es in drei Fällen (10,0%) zu einer CMV-Reaktivierung im Blut, innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan/TBI war dies bei neun Patienten (34,6%) der Fall. Dieser Unterschied ist signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* mit einem p-Wert von 0,0265. Eine klinisch manifeste CMV-Infektion entwickelten zwei Patienten der Treosulfan-Gruppe (6,7%) und drei Patienten der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (11,5%). In der Treosulfan-Gruppe war immer die Lunge das betroffene Organ, in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI war in zwei Fällen die Lunge das betroffene Organ und in zwei Fällen Darm und Knochenmark die betroffenen Organe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich einer klinisch manifesten CMV-Infektion ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions: Chi Square Test (X^2 test) mit einem p-Wert von 0,5336.

Eine positive Kopienzahl im Blut für ADV-PCR entwickelten ein Patient aus der Treosulfan-Gruppe (3,3%) und fünf Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (19,2%). Dieser Unterschied ist fast signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* mit einem p-Wert von 0,0572. Eine klinisch manifeste ADV-Infektion entwickelte ein Patient aus der Treosulfangruppe (3,3%) und vier Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (15,4%). In der Treosulfangruppe war die Lunge das betroffene Organ, in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI waren in zwei Fällen der Darm und in einem Fall die Lunge die betroffenen Organe. In einem Fall ließ sich nicht genau eruieren, welche Organe betroffen waren aufgrund einer unzureichenden Datenlage. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich einer klinisch manifesten ADV-Infektion ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions: Chi Square Test (X^2 test) mit einem p-Wert von 0,1163.

Eine EBV-Reaktivierung im Blut entwickelten in der Treosulfangruppe drei Patienten (10,0%) und in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI zwei Patienten (7,7%). Dieser Unterschied ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* mit einem p-Wert von 0,7645. Eine klinisch manifeste PTLD entwickelten zwei Patienten aus der Treosulfan-Gruppe (6,7%) und kein Patient der Kontrollgruppe Busulfan/TBI. Dieser Unterschied ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions: Chi Square Test (X^2 test) mit einem p-Wert von 0,1828.

Das Auftreten einer Reaktivierung von CMV, EBV oder ADV wird in Abbildung 3-21 grafisch dargestellt.

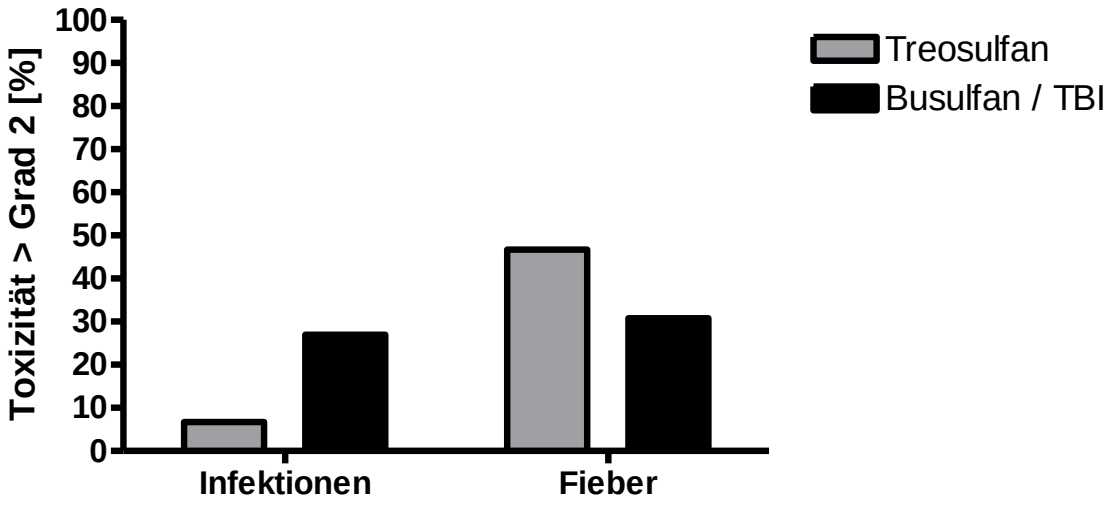

Abbildung 3-20: Auftreten von Infektion / Fieber: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

In diesem Balkendiagramm werden links die prozentualen Anteile der Patienten dargestellt, welche eine Infektion > Grad 2 entwickelten der Treosulfan-Gruppe (2 von 30 Patienten, 7%) und der Kontrollgruppe Busulfan / TBI (7 von 26 Patienten, 27%). Dieser Unterschied ist signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*, p-Wert=0,0414. Rechts werden die Anteile der Patienten dargestellt, welche höhergradiges Fieber entwickelten der Treosulfan-Gruppe (14 von 30 Patienten, 47%) und der Kontrollgruppe Busulfan / TBI (8 von 26 Patienten, 31%), p-Wert=0,2285.

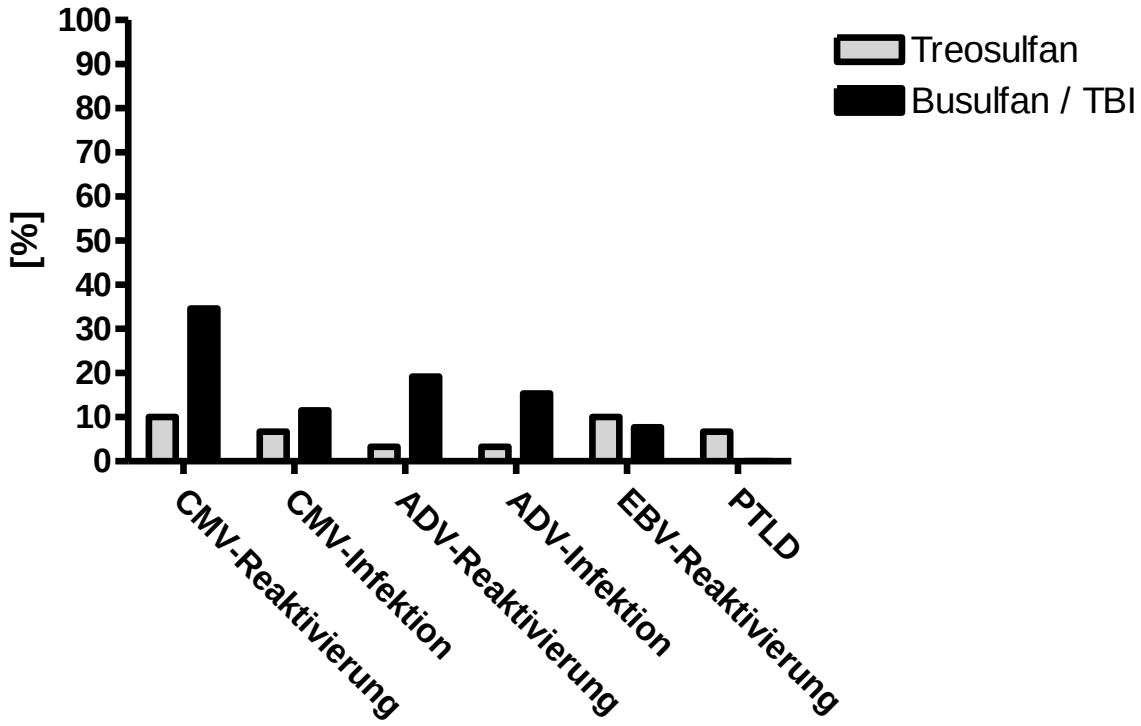

Abbildung 3-21: Auftreten einer Reaktivierung CMV, ADV, EBV: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

In diesem Balkendiagramm werden links die prozentualen Anteile der Patienten dargestellt, welche eine CMV-Reaktivierung im Blut entwickelten in der Treosulfan-Gruppe (3 von 30 Patienten, 10%) und der Kontrollgruppe Busulfan / TBI (9 von 26 Patienten, 35%). Dieser Unterschied ist signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*, p-Wert=0,0265. Daneben wird der Anteil an Patienten dargestellt, welcher eine klinisch manifeste CMV-Infektion entwickelt haben in der Treosulfangruppe (2 von 30 Patienten, 7%) und in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (3 von 26 Patienten, 12%), p=0,5336. In der Mitte werden die Anteile dargestellt, welche eine ADV-Reaktivierung im Blut entwickelt haben in der Treosulfangruppe (1 von 30 Patienten, 3%) und in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (5 von 26 Patienten, 19%), p=0,0572. Daneben wird der Anteil der Patienten dargestellt, welcher eine klinisch manifeste ADV-Infektion entwickelt hat in der Treosulfangruppe (1 von 30 Patienten, 3%) und in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (4 von 26 Patienten, 15%), p=0,1163. Rechts werden die Anteile dargestellt, welche eine EBV-Reaktivierung im Blut entwickelten in der Treosulfangruppe (3 von 30 Patienten, 10%) und in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (2 von 26 Patienten, 8%), p=0,7645. Daneben wird der Anteil der Patienten dargestellt, der eine PTLD entwickelt hat in der Treosulfangruppe (2 von 30 Patienten, 7%) und in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (0 von 26Patienten, 0%), p=0,1828.

3.8.2 Gastrointestinale Toxizität

Aus der Treosulfan-Gruppe entwickelten 25 Patienten (83,3 %) eine höhergradige Stomatitis. Demgegenüber trat eine höhergradige Stomatitis in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI nur bei zwölf Patienten auf (46,2%). Dieser Unterschied ist gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* signifikant mit einem p-Wert von 0,0037.

Zu höhergradigem Erbrechen kam es bei drei Patienten (10,0%) der Treosulfan-Gruppe und bei zwei Patienten (7,7%) aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI. Dieser Unterschied ist gemäß Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* nicht signifikant (p=0,7645).

Höhergradige Diarrhoen zeigten in der Treosulfan-Gruppe fünf Patienten, (16,7%), in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI trat keine höhergradige Diarrhoe auf. Diese Ergebnisse sind gemäß Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* signifikant (p=0,0308).

Das Auftreten der Ereignisse Stomatitis, Erbrechen oder Diarrhoen werden in Abbildung 3-22 grafisch dargestellt.

Abbildung 3-22: Auftreten Stomatitis, Erbrechen und Diarrhoen: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

In diesem Balkendiagramm werden links die prozentualen Anteile der Patienten dargestellt, welche eine Stomatitis > Grad 2 entwickelten in der Treosulfan-Gruppe (25 von 30 Patienten, 83%) und in der Kontrollgruppe Busulfan / TBI (12 von 26 Patienten, 46%). Dieser Unterschied ist signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*, p-Wert=0,0037. In der Mitte werden die prozentualen Anteile dargestellt, welche Erbrechen > Grad 2 entwickelten (3 von 30 Patienten aus der Treosulfan-Gruppe, 10%, und 2 von 26 Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI, 8%). Dieser Unterschied ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*, p-Wert=0,7645. Rechts in diesem Balkendiagramm werden der prozentualen Anteile dargestellt, welche eine Diarrhoe > Grad 2 entwickelten. (5von 30 Patienten aus der Treosulfan-Gruppe,17%, und kein Patient aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI, 0%) Dieser Unterschied ist signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*, p-Wert=0,0308.

3.8.3 Hauttoxizität

Schwere Hauttoxizität größer Grad 2 trat nur bei einem Patienten auf, dieser stammte aus der Treosulfan-Gruppe (3,3%). In der Kontrollgruppe Busulfan/TBI kam es zu keinem Fall höhergradiger Hauttoxizität. Dieser Unterschied ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* (p=0,3542).

3.8.4 Nierentoxizität

Betrachtet man die Kreatinin-Erhöhung als Zeichen für eine erhöhte Nierenbelastung, so kam es bei keinem der Patienten aus der Treosulfan-Gruppe zu einem höhergradigen Anstieg des Kreatinins (>3-facher oberer Normwert) und bei vier Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (15,4%).

Dieser Unterschied ist signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* mit einem p-Wert von 0,0273.

Eine Hämaturie entwickelte ein Patient (3,3%) aus der Treosulfan-Gruppe und zwei Patienten (7,7%) der 26 Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI. Eine verminderte Kreatinin-Clearance trat bei einem Patienten (3,3%) aus der Treosulfan-Gruppe auf und bei drei Patienten (11,5%) aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI. Diese beiden Ergebnisse erreichen keine Signifikanz gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* (p>0,05).

Das Auftreten der Ereignisse erhöhtes Kreatinin, verminderte Kreatinin-Clearance oder eine Hämaturie werden in Abbildung 3-23 grafisch dargestellt.

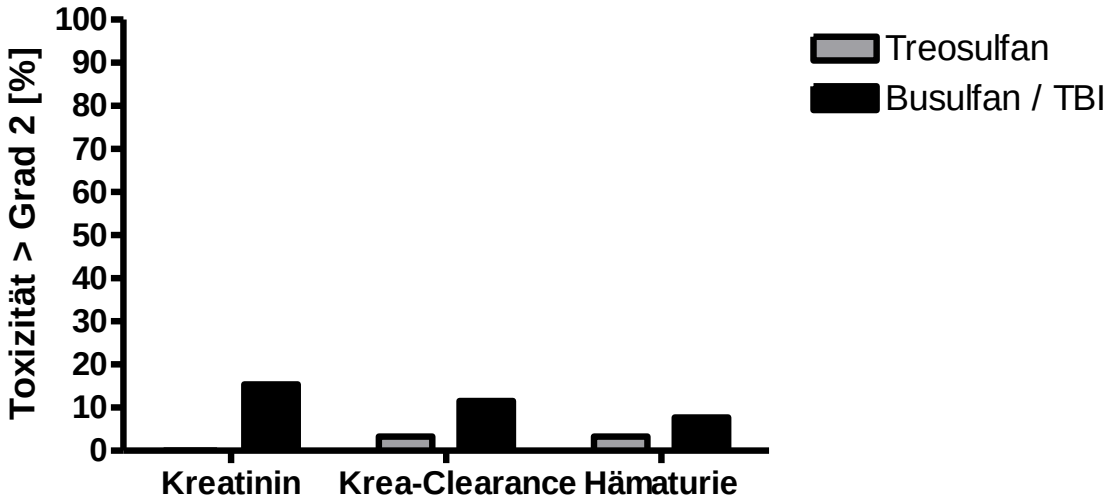

Abbildung 3-23: Auftreten eines Kreatininanstiegs, einer verminderte Kreatinin-Clearance, einer Hämaturie: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.

In diesem Balkendiagramm werden links die prozentualen Anteile der Patienten dargestellt, welche einen Kreatininanstieg > Grad 2 entwickelten der Treosulfan-Gruppe (keiner der 30 Patienten, 0%) und der Kontrollgruppe Busulfan / TBI (vier der 26 Patienten, 15%). Dieser Unterschied ist signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*, p-Wert=0,0273. In der Mitte werden die Anteile der Patienten dargestellt, welche einen Abfall der Kreatinin-Clearance > Grad 2 entwickelt haben.(1 von 30 Patienten aus der Treosulfan-Gruppe, 3% und 3 von 26 Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI, 12%) Dieser Unterschied ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*, p-Wert=0,2383. Rechts werden die Anteile der Patienten dargestellt, welche eine Hämaturie > Grad 2 entwickelt haben. (1 von 30 Patienten aus der Treosulfan-Gruppe, 3% und 2 von 26 Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI, 8%), Dieser Unterschied ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*, p-Wert=0,4738.

3.8.5 Lebertoxizität

In der Treosulfan-Gruppe entwickelten fünf Patienten (16,7%) und in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI entwickelten vier Patienten (15,4%) einen höhergradigen Anstieg des Bilirubins (>3-facher oberer Normwert). Dieser Unterschied ist gemäß Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* nicht signifikant (p=8966). Ein höhergradiger Anstieg der Transaminasen (>5-facher oberer Normwert) ergab sich bei 20 Patienten (66,7%) aus der Treosulfan-Gruppe und bei 13 (50,0%) der Patienten aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI. Dieser Unterschied ist gemäß Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* nicht signifikant (p =0,2101).

3.8.6 Lungentoxizität

Eine höhergradige Lungentoxizität trat bei zwei der 30 Patienten (6,7%) aus der Treosulfan-Gruppe und vier Patienten der 26 Patienten (15,4%) aus der Kontrollgruppe Busulfan/TBI auf. Dieser Unterschied ist nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* (p-Wert=0,2976).

3.8.7 Neurotoxizität

Es ergab sich weder in der Treosulfan-Gruppe, noch in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI ein Fall höhergradiger ZNS-Toxizität oder höhergradiger Toxizität, welche das periphere Nervensystem betraf.

3.8.8 Kardiale Toxizität

In der Treosulfan-Gruppe kam es weder zu höhergradigen Arrhythmien, noch zu höhergradigen Beeinträchtigungen der Herzfunktion. In der Kontrollgruppe Busulfan/TBI trat bei einem der 26 Patienten (3,9%) eine kardiale Toxizität auf in Form einer höhergradigen Arrhythmie und bei zwei Patienten trat eine höhergradige Herzfunktionseinschränkung auf (7,7%) in Form einer verminderten linksventrikulären Auswurfleistung. Diese Unterschiede sind nicht signifikant gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* (p>0,05).

3.9 Veno-okklusive Erkrankung

Innerhalb der Patientengruppe, welche Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung erhalten hatte, trat bei insgesamt 4 der 26 Kinder und Jugendliche eine VOD auf (15,4%). Diese vier Fälle ereigneten sich alle bei Patienten, welche Busulfan erhalten hatten. Diese Patienten erhielten keine Ganzkörperbestrahlung. In der Treosulfan-Gruppe ergab sich ein Fall (3,3%) eines letal endenden Leberversagens mit einem maximalen Anstieg der GOT auf 19.000 U/l und einem Ausfall der Lebersynthese, dessen Ursache nicht vollständig geklärt ist. Am Wahrscheinlichsten handelte es sich ursächlich am ehesten um eine schwere EBV-Infektion, da zeitgleich mit dem Transaminasenanstieg ein Anstieg der EBV-Kopienzahl im Blut von 6 000/µl auf 120 000/µl auftrat, differentialdiagnostisch muss jedoch eine VOD der Leber mit in Betracht gezogen werden. Wird dieser Fall auch als VOD gewertet, so besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Treosulfan-Gruppe (n=30) und der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (n=26) gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* mit einem p-Wert von 0,1180. Wird dieser Fall jedoch nicht als VOD gewertet, so besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Treosulfan (n=30) und Busulfan/TBI (n=26) gemäß Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* mit einem p-Wert von 0,0273.

Das Auftreten einer VOD wird in folgender Abbildung grafisch dargestellt (Abbildung 3-24).

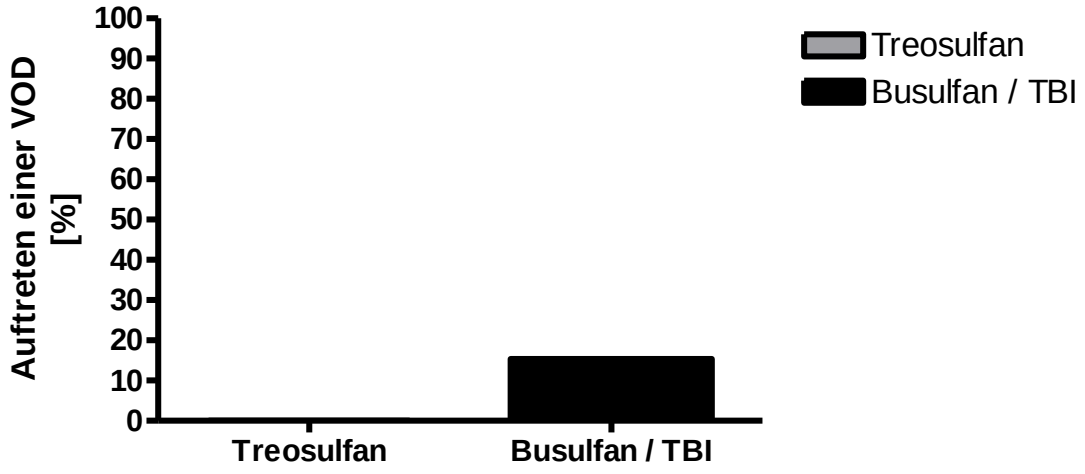

Abbildung 3-24: Auftreten einer Veno-okklusiven Erkrankung: Treosulfan vs. Busulfan / TBI

Dargestellt werden in diesem Balkendiagramm die prozentualen Anteile der Patienten, welche eine VOD entwickelt haben in der Treosulfan-Gruppe (keiner der 30 Patienten, 0%) und in der Kontrollgruppe Busulfan / TBI (vier der 26 Patienten, 15%). Der Unterschied ist gemäß Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)*signifikant mit einem p-Wert von 0,0273.

3.10 Bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia

Es kam zu zwei Fällen einer BOOP, beide ereigneten sich innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan/TBI (7,6%). In der Treosulfan-Gruppe kam es zu keinem Fall einer BOOP. Diese Ergebnisse sind nicht signifikant unterschiedlich mit einem p-Wert =0,1276 gemäß Comparisons of proportions: Chi Square Test (X^2 test).

4 Diskussion

4.1 Methodik

Betrachtet man unsere Studie im Vergleich zu anderen retrospektiven Studien, welche sich mit Treosulfan und nicht-malignen Erkrankungen befassen, so fällt auf, dass unsere Treosulfan-Gruppe 30 Patienten umfasst. Dies ist dadurch zu begründen, dass in dieser Studie die Daten aus einer Klinik gesammelt wurden und nur die Transplantationen in die Studie eingeschlossen wurden, bei welchen die Grunderkrankung nicht-malignen Ursprungs war. Beier et al. publizierten im Jahr 2013 eine retrospektive Arbeit, in welcher die Daten von Transplantationen bei Kindern mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen nach vorheriger Konditionierung mit Treosulfan aus 30 pädiatrischen Zentren in Deutschland und Österreich gesammelt und ausgewertet wurden. Sie kamen somit auf ein Patientenkollektiv von 109 Patienten (Beier et al., 2013). Bernardo et al. veröffentlichten im Jahr 2008 eine prospektive Studie, bestehend aus 20 Transplantationen bei Kindern mit Thalassämien nach vorheriger Konditionierung mit Treosulfan. Bernardo et al. untersuchten zwar nur 20 Kinder, jedoch bestand bei diesen 20 Kindern immer eine Thalassämie als Grunderkrankung (Bernardo et al., 2008). Auch Bertaiana et al. betrachteten in einer 2010 veröffentlichten Studie über Treosulfan nur die Patienten, welche eine Thalassämia major hatten, und kamen hier auf ein Patientenkollektiv von 39 Patienten (Bertaina et al., 2010). Unsere Patientenzahlen in den vier untersuchten Untergruppen liegen in einem Bereich von zehn bis 16 Patienten. Für die Zukunft wäre erstrebenswert eine größer angelegte Studie durchzuführen, beispielsweise durch die Sammlung von Daten aus unterschiedlichen Transplantationszentren.

Des Weiteren fällt bei Betrachtung dieser Studie ins Auge, dass die Daten der Treosulfan-Gruppe aktueller sind, als die Daten der Kontrollgruppe Busulfan/TBI. So lag der mediane Transplantationszeitpunkt bei den Patienten der Treosulfan-Gruppe im Jahr 2010, während der mediane

Transplantationszeitpunkt bei der Kontrollgruppe Busulfan/TBI im Jahr 2002 lag.

Eine Stärke dieser Studie besteht jedoch darin, dass in dieser Studie nicht nur die Ergebnisse von Treosulfan bei Erkrankungen der roten Zellreihe und anderen nicht-malignen Erkrankungen untersucht wurden, sondern diese auch noch mit den Ergebnissen von Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung bei Erkrankungen der roten Zellreihen und anderen nicht-malignen Erkrankungen verglichen wurden. So konnten in dieser Studie direkte Schlüsse gezogen und signifikante Ergebnisse beispielsweise bezüglich der Abstoßungsraten in der Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe oder des Auftretens einer VOD gezogen werden. Eine solche Untersuchung konnte in der Literatur nicht gefunden werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Überleben und Mortalität

In der hier vorliegenden Studie ergaben sich nach Konditionierung mit Treosulfan eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 93,1% und eine Drei-Jahres-Überlebensrate von 87,5%. Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen anderer Treosulfan-Studien: In der multizentrischen Studie von Beier et al. aus dem Jahr 2013, welche ein Patientenkollektiv von 109 Patienten umfasste, betrug die Zwei-Jahres-Überlebensrate 88% (Beier et al., 2013), in einer weniger Patienten umfassenden multizentrischen Studie von Burrouhgs et al. aus dem Jahr 2014, welche die Ergebnisse einer Treosulfan-Konditionierung von 31 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen untersuchten, ergab sich eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 90% (Burroughs et al., 2014). In einer retrospektiven Studie von Greystoke et al. aus dem Jahr 2008, in welcher die Ergebnisse einer Konditionierung mit Treosulfan bei 32 Kindern mit nicht-malignen Erkrankungen untersucht wurden, ergab sich mit einer Überlebensrate von 84% wiederum ein ähnliches Ergebnis (Greystoke et al., 2008). Vergleicht man innerhalb der hier vorliegenden Studie die Ein-Jahres-Überlebensraten und Drei-Jahresüberlebensraten von Treosulfan mit Busulfan

oder einer Ganzkörperbestrahlung als Konditionierung, so liegen die Überlebensraten bei Treosulfan höher: Es ergab sich eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 93,1% in der Treosulfan-Gruppe und von 80,0% in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI und eine Drei-Jahres-Überlebensrate von 87,5% in der Treosulfan-Gruppe und von 79,1% in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI. Die genannten Unterschiede passen zu der Annahme, dass es sich bei Treosulfan um eine schonendere Konditionierung handelt im Vergleich zu den klassischen Konditionierungen. Die Unterschiede erreichen statistisch jedoch kein signifikantes Niveau.

Die Ein-Jahresmortalität betrug in dieser Studie nach Konditionierung mit Treosulfan 6,8% und lag damit deutlich niedriger als nach Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung mit einer Ein-Jahresmortalität von 20,0%. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Die beobachtete Mortalitätsrate nach Konditionierung mit Treosulfan deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien: Bertaiana et al. publizierten 2010 die Ergebnisse der Transplantationen bei 39 Kindern mit Thalassämie major, welche vorher mit Treosulfan, Thiotepa und Fludarabin konditioniert wurden. Sie kamen ebenfalls zu einer Ein-Jahres-Mortalitätsrate von 7% (Bertaina et al., 2010).

4.2.2 Primäre und sekundäre Abstoßung

Betrachtet man die Abstoßungsraten, so ergab sich in der hier vorliegenden Studie in der Treosulfan-Gruppe eine Abstoßungsrate innerhalb der ersten 200 Tage nach Transplantation von 17,9%. In der Kontrollgruppe Busulfan/TBI lag die Abstoßungsrate innerhalb von 200 Tagen nach Transplantation mit 13,0% niedriger. Alle Abstoßungen in der Treosulfan-Gruppe ereigneten sich innerhalb der Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe. Somit ergab sich innerhalb dieser Untergruppe eine Abstoßungsrate von 31,3%. Dieses Ergebnis, welches einen signifikanten Unterschied schafft zwischen der Abstoßungsrate nach Konditionierung mit Treosulfan bei Erkrankungen der roten Zellreihe und bei anderen nicht-malignen Grunderkrankungen, unterstützt die initial vermutete Hypothese, dass die Erfolgsrate einer toxizitätsreduzierten Konditionierung mit Treosulfan bei Erkrankungen der roten Zellreihe deutlich

niedriger liegt, als bei anderen Grunderkrankungen. Innerhalb der Kontrollgruppe Busulfan/TBI ließ sich ein solcher Unterschied zwischen der Untergruppe Erkrankungen der roten Zellreihe und der Untergruppe der anderen nicht-malignen Erkrankungen nicht nachweisen.

In der prospektiven Studie von Bernardo et al. aus dem Jahr 2008, in welcher die Ergebnisse von 20 Patienten mit Thalassämie nach Konditionierung mit Treosulfan analysiert wurden, ergab sich bei 10% der Patienten eine sekundäre Abstoßung (Bernardo et al., 2008). Damit lag die Abstoßungsrate bei ihnen deutlich niedriger als bei der Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe in dieser Studie. Bernardo hat mit 20 Patienten ein etwas größeres Patientenkollektiv als die in dieser Studie betrachtete Treosulfan-Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe mit 16 Patienten. Die Konditionierungsregimes der beiden Studien sind sich sehr ähnlich, bestehend aus Thiotepa, Fludarabin, ATG und Treosulfan. Auch die Dosierung des Treosulfans war in beiden Studien identisch. Somit stehen die Ergebnisse der beiden Studien in nicht nachvollziehbarem Widerspruch zueinander.

Betrachtet man bei der retrospektiven Studie von Beier et al. aus dem Jahr 2013 das Auftreten einer Abstoßung, so traten nach Treosulfan-Konditionierung drei Fälle einer sekundären Abstoßung auf, was bei seinem Patientenkollektiv von 109 Patienten 3% entspricht (Beier et al., 2013). Zwei der drei Abstoßungen ereigneten sich bei Patienten, welche eine Thalassämie und damit eine Erkrankung der roten Zellreihe als Grunderkrankung aufwiesen, dies entspricht 66,6%. Die Untergruppe Hämoglobinopathien als Grunderkrankung machten mit 8% aller Transplantationen bei Beier et al nur einen geringen Prozentwert des Patientenkollektivs aus (Beier et al., 2013). Dieses Ergebnis würde zu der Grundhypothese passen, dass es bei Hämoglobinopathien vermehrt zu Abstoßungen kommt.

Zu der eben genannten Grundhypothese passt auch der Vergleich der hier vorliegenden Studie zu einer retrospektiven Studie von Dinur-Scheijter et al. aus dem Jahr 2015: in seiner Studie wurden die Daten von 44 pädiatrischen Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen an drei Transplantationszentren,

welche alle mit Treosulfan konditioniert worden waren und anschließend eine Stammzelltransplantation erhalten hatten, analysiert (Dinur-Schejter et al., 2015). 20 Patienten hatten Treosulfan in Kombination mit Fludarabin und Thiotepa erhalten, diese Kombination hatten auch 90% der Patienten der Treosulfan-Gruppe in der hier vorliegenden Studie erhalten. Von diesen eben genannten 20 Patienten entwickelten 5% ein primäres Graftversagen, keiner aus dieser Konditionierungs-Untergruppe entwickelte ein sekundäres Transplantatversagen. Somit lag die Abstoßungsrate der Patienten dieser Studie im Vergleich zu der Studie von Dinur-Scheijter et al. erneut höher. Dieser Unterschied könnte darin begründet liegen, dass bei Dinur-Schejter et al. in der Treosulfan-Fludarabin-Thiotepa-Gruppe nur 30% eine hämatologische Grunderkrankung hatten, während in der vorliegenden Studie 54% der Patienten aus der Treosulfan-Gruppe eine hämatologische Grunderkrankung hatten. Aus der Studie von Dinur-Schejter et al. lässt sich nicht genau nachvollziehen, wie viele der Abstoßungen bei Erkrankungen der roten Zellreihe und wie viele bei anderen Grunderkrankungen aufgetreten sind (Dinur-Schejter et al., 2015).

Eine umfangreiche retrospektive Studie veröffentlichten Slatter et al. im August 2015. Sie untersuchten die Ergebnisse einer Konditionierung mit Treosulfan und anschließender Transplantation von 316 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen aus elf verschiedenen Ländern. In ihrem Patientenkollektiv hatten 22% eine Hämoglobinopathie als Grunderkrankung (Slatter et al., 2015). Treosulfan wurde in Kombination mit anderen Medikamenten gegeben: Je etwa ein Drittel der Patienten erhielten Treosulfan in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Fludarabin/Thiotepa. Eine Abstoßung berichten Slatter et al. in nur 5% der Fälle, während die Rate an Abstoßungen in der hier vorliegenden Studie innerhalb der ersten 200 Tage bei 18% lag. Gegenebenfalls könnte dieser Unterschied darin begründet sein, dass bei Slatter et al. nur 22% der Patienten eine Erkrankung der roten Zellreihe als Grunderkrankung hatten und in der hier vorliegenden Studie 53% der Patienten, welche mit Treosulfan konditioniert worden waren. Slatter et al. berichten, dass innerhalb ihrer Studie keine Faktoren identifiziert werden konnten, welche mit

einer erhöhten Abstoßungsrate einhergehen. Es lässt sich aus ihrer Veröffentlichung erneut nicht genau nachvollziehen, wie viele der Abstoßungen bei Patienten mit Hämoglobinopathien auftraten und wie viele bei Patienten, welche eine andere Grunderkrankung aufwiesen (Slatter et al., 2015).

Strocchio et al. publizierten im Jahr 2015 eine Studie über 15 Kinder mit Sichelzellanämie als Grunderkrankung, welche Treosulfan zur Konditionierung erhalten haben und verglichen ihre Ergebnisse mit einer Vergleichsgruppe von 15 Patienten, welche Busulfan zur Konditionierung erhalten hatten (Strocchio et al., 2015). Bei ihnen ergab sich sowohl in der Treosulfan-Gruppe, als auch in der Busulfan-Gruppe eine niedrige Abstoßungsrate von nur 7%. Dabei handelt es sich bei ihrem Konditionierungsregime mit Treosulfan, Thiotepa, Fludarabin und ATG um das gleiche Regime, wie in der vorliegenden Studie. In dieser Studie handelte es sich bei der Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe nur bei drei Patienten um eine Sichelzellanämie, aber in jedem dieser drei Fälle kam es zu einer Abstoßung (Strocchio et al., 2015). Somit stehen die Ergebnisse dieser zwei Studien erneut in nicht nachvollziehbarem Widerspruch zueinander.

4.2.2.1 Wahl des Spenders: Familienspender versus Fremdspender

In einer im Jahr 2010 veröffentlichen Studie, in welcher die Ergebnisse der Transplantationen bei 39 Patienten mit Thalassämia major nach vorheriger Konditionierung mit Treosulfan, Thiotepa und Fludarabin untersucht wurden, kamen Bertaiana et al. zu einer Abstoßungsrate von 9% (Bertaina et al., 2010). Bertaiana et al. äußern die Vermutung, dass bei Thalassämien das Abstoßungsrisiko erhöht ist, wenn die Transplantation von einem Fremdspender erfolgt im Vergleich zu einem Familienspender (Bertaina et al., 2010). Bertaiana et al. beziehen sich bei dieser Vermutung unter anderem auf die Studien von Hongeng et al. 2006. In dieser Studie wurden bei 46 Thalassämiepatienten nach vorheriger Konditionierung mit Busulfan die Ergebnisse zwischen den 28 Patienten, welche von einem Familienspender transplantiert wurden und den 21 Patienten, welche eine Transplantation von Fremdspendern erhalten hatten, verglichen (Hongeng et al., 2006). Bei

Hongeng et al. waren die Abstoßungsraten nach Transplantation von Fremdspendern und Transplantation von Familienspendern mit je 14% jedoch identisch (Hongeng et al., 2006). Allerdings lag die Rate der krankheitsfreien Überlebenszeit bei der Patientengruppe, welche Transplantationen von Familienspendern erhalten hatten, höher als bei der Patientengruppe, welche von Fremdspendern transplantiert worden war. Betrachtet man in der hier vorliegenden Studie in der Untergruppe der Hämoglobinopathien nach Konditionierung mit Treosulfan genauer die Transplantatspender, so ergibt sich, dass bei sieben Patienten ein HLA-identer Familienspender zum Einsatz kam und bei 7 Patienten ein HLA-identer Fremdspender. Außerdem erhielten je ein Patient eine Transplantation von einem haploidenten Familienspender und einem haploidenten Fremdspender. In der Untergruppe der HLA-identen Familienspender ergaben sich zwei Abstoßungen. Dies entspricht 29% der Patienten. In der Untergruppe der HLA-identen Fremdspender ergaben sich drei Abstoßungen, 43% entsprechend. Diese Ergebnisse passen zu der Hypothese von Bertaiana et al. und Hongeng et al., dass die Abstoßungsrate bei Familienspendern im Vergleich zu Fremdspendern niedriger ist (Hongeng et al., 2006, Bertaina et al., 2010). Allerdings ist die hier vorliegende Fallzahl so gering, sodass eine Interpretation der Ergebnisse nur mit Vorbehalt erfolgen sollte.

4.2.2.2 Transplantatquelle: Knochenmark versus periphere Stammzellen

Mathews et al. untersuchten 2013 die Ergebnisse von 50 Kindern mit β Thalassämia major nach einer Konditionierung mit Treosulfan, Thiotepa und Fludarabin und anschließender Stammzelltransplantation im Vergleich zu den Ergebnissen der Kontrollgruppe bestehend aus 139 Patienten, welche eine Konditionierung mit Busulfan und Cyclophosphamid erhalten hatten. Die Abstoßungsrate lag bei Mathews et al. in der Treosulfan-Gruppe bei nur 8%. Mathews et al. stellen folgende Hypothese auf: Laut ihren Ergebnissen kam es bei den Patienten, welche eine Treosulfan-Konditionierung erhalten hatten und bei welchen anschließend eine Transplantation von Knochenmark durchgeführt worden war zu einer Abstoßungsrate von 15%. Wurden statt des

Knochenmarks periphere Blutstammzellen transplantiert, so lag die Rate nur noch bei 5% (Mathews et al., 2013). Wird diese Hypothese auf die vorliegende Studie übertragen so ergeben sich folgende Ergebnisse: Bei den Patienten, welche eine Erkrankung der roten Zellreihe als Grunderkrankung hatten und mit Treosulfan konditioniert wurden erhielten 12 Patienten, 75% entsprechend, eine Transplantation von Knochenmark. Drei dieser Patienten hatten eine Abstoßung, dies entspricht in dieser Untergruppe 25%. 4 Patienten mit einer Erkrankung der roten Zellreihe als Grunderkrankung und Treosulfan als Konditionierung erhielten periphere Blutstammzellen als Transplantat, 25% entsprechend. 2 von Ihnen (50,0%) entwickelten eine Abstoßung. Die im Vergleich zur Studie von Mathews et al. deutlich höhere Abstoßungsrate bei der Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe dieser Studie lassen sich nicht erklären durch die von Mathews et al. aufgestellte Hypothese, dass die Transplantation von Knochenmark im Vergleich zu peripheren Blutstammzellen ein höheres Abstoßungsrisiko darstellt.

4.2.3 Toxizitätsraten

Die nach Konditionierung mit Treosulfan auftretende Rate an hochgradiger Toxizität war in der hier vorgestellten Studie im Allgemeinen niedrig. Im Vergleich zu Busulfan ist insbesondere hervorzuheben, dass signifikant weniger hochgradige Infektionen auftraten. Dies gilt insbesondere für das Auftreten einer CMV-Infektion, so traten in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI signifikant mehr CMV-Reaktivierungen auf, als in der Treosulfan-Gruppe. Dies erklärt auch die im Vergleich zu Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung höhere Überlebensrate nach Konditionierung mit Treosulfan. Auch bei Betrachtung der Nierentoxizität ergab sich für Treosulfan ein günstigeres Toxizitätsprofil: Nach Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung ergab sich bei 15,4% ein dritt- oder viert-gradiger Anstieg des Kreatinins als Zeichen für eine Nierenschädigung, nach Konditionierung mit Treosulfan ergab sich kein Fall eines höhergradigen Kreatininanstiegs. Dieser Unterschied ist signifikant. Betrachtet man jedoch die Rate an hochgradiger Stomatitis, so ereigneten sich nach Konditionierung mit Treosulfan mit 83,3% versus 46,2% nach

Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung signifikant mehr Fälle. Dieses Ergebnis wird durch die bisherige Studienlage nicht bestätigt. Bezüglich des Auftretens einer mucosalen Toxizität berichten Beier et al. in ihrer multizentrischen Studie aus dem Jahr 2013, dass es nur zu milden Fällen kam. Sie kommen zu dem Schluss, dass die mucosalen Toxizität im Vergleich zu einer Konditionierung mit Busulfan reduziert sei. Allerdings fehlt in der Publikation von Beier et al. bei dem Auftreten einer mucosalen Toxizität sowohl ein direkter Vergleich mit einer Kontrollgruppe, als auch eine genaue Prozentangabe des Auftretens einer mucosalen Toxizität, sodass ihre Interpretation der Ergebnisse nur schwer nachvollziehbar ist. Begründet wurde dieses Fehlen an konkreten Ergebnissen mit einer unvollständigen Dokumentation der Toxizität (Beier et al., 2013).

Ein Erklärungsansatz für die hohe Rate an Stomatitis in dieser Studie ergibt sich durch den Vergleich mit einer von Burroughs et al. im Jahr 2014 veröffentlichten multizentrischen Studie von 31 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen nach Konditionierung mit Treosulfan (Burroughs et al., 2014). Bei Burroughs et al. entwickelten nur 10% der Patienten eine höhergradige Mukositis, in dieser Studie waren es 83,3% innerhalb der Treosulfangruppe. Mögliche Ursache für unterschiedliche Ergebnisse könnte zum einen die Tatsache sein, dass Burroughs et al. in ihrer Studie zur Konditionierung ausschließlich Fludarabin, Treosulfan und ATG verwendeten, wir dagegen in 27 der 30 Fälle (90%) aus der Treosulfangruppe zusätzlich noch Thiotepa zur Konditionierung gebrauchten. Thiotepa selbst ist häufig mit Mukositis assoziiert, sodass eventuell eine Verzerrung der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse vorliegen könnte, zumal in der Kontrollgruppe Busulfan/TBI kein Thiotepa verwendet wurde. Laut den Ergebnissen der Studie von Burroughs et al. entwickelte kein Patient ihrer Studie eine Lebertoxizität – in dieser Studie entwickelten innerhalb der Treosulfan-Gruppe 66,7% der Patienten einen höhergradigen Anstieg der Transaminasen. In dieser Studie lag das Auftreten einer dritt- bis viert-gradigen Leberwerterhöhung nach Konditionierung mit Treosulfan höher als nach Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung, ohne jedoch einen signifikanten Unterschied zu erreichen. Möglicherweise könnte

das erhöhte Auftreten von Transaminasen ebenfalls an der zusätzlichen Kombination von Treosulfan mit Thiotepa liegen. Zur Einteilung der Toxizitäten orientierten sich Burrough et al. ebenfalls an den National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria (National Cancer Institute, 2009). Gleiches gilt für die Kriterien einer höhergradigen Mukositis. Somit können die beobachteten Unterschiede nicht an einer unterschiedlichen Gradeinteilung liegen.

Die eben genannte These, dass das hohe Auftreten an Mukositiden durch Thiotepa und nicht allein durch Treosulfan bedingt sein könnte, wird gestützt durch die Tatsache, dass in folgender Studie ebenfalls von keinem Fall einer höhergradigen Mukositis berichtet wird: Es handelt sich um die Studie aus dem Jahr 2004 von Casper et al., in welcher 30 erwachsene Patienten mit verschiedenen malignen hämatologischen Grunderkrankungen nach vorheriger Konditionierung mit Treosulfan und Fludarabin eine Stammzelltransplantation erhielten. Es ergab sich in 33% der Fälle eine dritt-gradige Erhöhung der Transaminasen (Casper et al., 2004). In der vorliegenden Studie lag der Anteil noch deutlich höher. Bei Casper et al. trat eine höhergradige Infektionsrate von 73% auf, in dieser Studie dagegen entwickelten nur 6,7% der Patienten aus der Treosulfan-Gruppe höhergradige Infektionen. Dieser Unterschied könnte darin begründet liegen, dass bei allen Patienten aus der Studie von Casper et al. Risikofaktoren, wie beispielsweise eine pulmonale Aspergillose bei zwei Patienten, hohes Alter bei acht Patienten, eingeschränkte Lungenfunktionen bei fünf Patienten und andere Risikofaktoren vorlagen. Dies war der Grund dafür, dass sie trotz einer malignen Grunderkrankung eine toxizitätsreduzierte Konditionierung erhalten hatten. Es ist bekannt, dass bei Patienten in hohem Alter, mit vorgeschädigter Lunge oder bei pulmonaler Aspergillose nach einer Transplantation eine erhöhte Rate an schweren Infektionen auftritt. Diese eben genannten Faktoren erklären auch die bei Casper et al. erhöhte Rate an Therapie-assoziierter Mortalität, welche innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation bei 20% lag, während in der vorliegenden Studie die therapieassoziierte Mortalität in der Treosulfan-Gruppe innerhalb eines Jahres nach Transplantation nur bei 6,8% lag. In einer etwas jüngeren Studie aus dem Jahr 2010 untersuchten Casper et al. die Ergebnisse von 56 erwachsenen

Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen nach einer Konditionierung mit Treosulfan und Fludarabin. Hierbei verwendeten sie drei verschiedene Dosierungen des Treosulfans: 10g/m^2, 12g/m^2 und 14g/m^2. Casper et al. berichten von sehr niedrigen Toxizitätsraten auch mit der höchsten Dosis von Treosulfan. Nur 6% der Patienten entwickelten eine dritt- bis viert-gradige Mukositis (Casper et al., 2010). Dies steht in starkem Kontrast zu der hohen Rate an hochgradiger Mukositis von 83,3% der Patienten innerhalb der Treosulfan-Gruppe in der vorliegenden Studie. Auch in der Studie aus dem Jahr 2010 berichten Casper et al. von hohen Raten an höhergradigen Infektionen. Erneut liegt die Begründung vermutlich darin, dass zum einen maligne Grunderkrankungen vorlagen, sodass wahrscheinlich chemotherapeutische Vortherapien bestanden, welche die Organtoxizität mit beeinflussen, zum anderen waren die Patienten bei Casper et al. Erwachsene, sodass die beiden Studien miteinander nur schwer vergleichbar sind. Zusammenfassend kamen Casper et al. zu dem Schluss, dass das Toxizitätsprofil und die Erfolgsrate von Treosulfan in der hier verwendeten Dosierung als günstig einzustufen sind (Casper et al., 2010).

Die Hypothese, dass die hohe Rate an Mukositis und Lebertoxizität an der Kombination von Treosulfan und Thiotepa liegen könnte, wird darüber hinaus gestützt durch eine retrospektive Studie von Slatter et al. mit 316 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen aus elf verschiedenen Ländern aus dem Jahr 2015, in welcher die Ergebnisse einer Konditionierung mit Treosulfan und anschließender Transplantation untersucht wurden. Die Konditionierungsregimes bestanden aus folgenden Kombinationen von Medikamenten: Je etwa ein Drittel der Patienten erhielten Treosulfan in Kombination mit nur Fludarabin, mit nur Cyclophosphamid und mit Fludarabin/Thiotepa. In der hier vorliegenden Studie dagegen erhielten 90% der Patienten Treosulfan in Kombination mit Thiotepa und Fludarabin, lediglich 10% erhielten Treosulfan mit nur Fludarabin. In der Studie von Slatter et al. entwickelten nur 18% eine dritt- oder viert-gradige Stomatitis, während die Rate höhergradiger Stomatitis in der vorliegenden Studie bei 83% lag. Slatter et al. weisen selbst auf die Tatsache hin, dass die Rate an schwerer Stomatitis höher

lag bei den Patienten, welche Thiotepa zusätzlich zu Treosulfan zur Konditionierung erhalten hatten. Leider ist in ihrer Veröffentlichung nicht genau angegeben, wie hoch die Rate an höhergradiger Mukositis in den unterschiedlichen Konditionierungsgruppen lag (Slatter et al., 2015).

Auch Dinur-Schejter et al. teilten in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 ihre Konditionierungsregimes in drei unterschiedliche Gruppen ein. Sie untersuchten retrospektiv die Daten von 44 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen aus 3 Transplantationszentren nach Konditionierung mit Treosulfan in folgenden medikamentösen Kombinationen: 20 Patienten hatten Treosulfan/Fludarabin/Thiotepa als Kombination erhalten, sechs Patienten hatten die Kombination Treosulfan/Cyclophosphamid erhalten, 19 Patienten wurde die Kombination Treosulfan/Fludarabin verabreicht. Die erst genannte Kombination hatten auch 90% der Patienten der Treosulfan-Gruppe in dieser Studie erhalten. Dinur-Schejter et al. berichten, dass bezüglich des Auftretens einer höhergradigen Toxizität keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Konditionierungsregimes festgestellt werden konnten. Dies widerspricht den Ergebnissen von Slatter et al. Leider wird auch in der Veröffentlichung von Dinur-Schejter et al. nicht genauer erläutert, wie viele Fälle schwerer Mukositis sich bei den Patienten der unterschiedlichen Konditionierungsregimes ereigneten (Dinur-Schejter et al., 2015).

In der vorliegenden Studie könnte die hohe Rate an Mukositis innerhalb der Treosulfan-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auch darin begründet sein, dass der mediane Transplantationszeitpunkt in der Treosulfangruppe im Jahr 2010 lag, während der mediane Transplantationszeitpunkt der Kontrollgruppe im Jahr 2002 lag. Mit der Zeit könnte sich gegebenfalls die Achtsamkeit bei der Dokumentation des Ereignisses Mukositis verbessert haben, sodass mit der Zeit mehr Fälle dokumentiert wurden. Das Ereignis Mukositis ist eine rein klinisch zu stellende Diagnose, während die Ereignisse Infektion, Lebertoxizität oder Nierentoxizität u.a. durch laborchemische Marker erfasst werden können.

4.2.4 Auftreten einer höhergradigen GvHD

In der vorliegenden Studie entwickelten 6,9% der Patienten aus der Treosulfan-Gruppe eine dritt- oder viert-gradige GvHD, in der Kontroll-Gruppe Busulfan/TBI dagegen trat kein Fall einer dritt- oder viert-gradigen GvHD auf. Meist war der Darm das betroffene Organ, die Haut war als Organ nie dritt- oder viert-gradig von einer GvHD betroffen. Burroughs et al. kommen im Jahr 2014 in ihrer prospektiven multizentrischen Studie über Treosulfan bei nicht-malignen Erkrankungen mit einem Auftreten von 10% zu einer ähnlich hohen Rate an höhergradiger akuter GvHD (Burroughs et al., 2014). Beier et al. berichten in ihrer großen retrospektiven multizentrischen Studie über Treosulfan bei nicht-malignen Erkrankungen aus dem Jahr 2013 von einem Auftreten einer dritt- bis viert-gradigen akuten GvHD bei 14% der Patienten, welche Treosulfan zur Konditionierung erhalten haben. In der vorliegenden Studie lag dieser Anteil mit 6,6% innerhalb der Treosulfan-Gruppe niedriger. Bei Beier et al. war in allen Fällen höhergradiger GvHD die Haut als Organ allein oder zumindest mitbetroffen (Beier et al., 2013). Casper et al. veröffentlichten im Jahr 2004 eine Studie über Treosulfan zur Konditionierung bei Erwachsenen mit malignen Erkrankungen und kamen zu einer Rate an dritt- bis viert-gradiger akuter GvHD von 14%. Im Jahr 2010 veröffentlichten sie erneut eine Studie über Treosulfan bei malignen Erkrankungen bei Erwachsenen und kamen zu einer Rate an dritt- und viert-gradiger GvHD von 5% (Casper et al., 2004, Casper et al., 2010). Das in dieser Studie vorliegende Ergebnis von 6,6% liegt also im Vergleich zu anderen Studien in einem ähnlichen Bereich. Es bleibt festzuhalten, dass die Rate an hochgradiger GvHD in der hier vorliegenden Studie bei der Treosulfangruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe Busulfan/TBI erhöht war, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant war und die geringe Fallzahl Unterscheidungen erschwert.

4.2.5 Auftreten einer VOD

In der vorliegenden Studie in der Treosulfan-Gruppe kam es zu einem Fall unklaren Leberversagens im Rahmen einer schweren EBV-Infektion, welche am Ehesten als Ursache des Leberversagens in Frage kommt. Allerdings ist

eine VOD als Ursache nicht vollständig auszuschließen. Wird dieser Fall nicht als VOD gewertet, so kam es in der Treosulfan-Gruppe zu keinem Fall einer VOD. In der Kontrollgruppe Busulfan/TBI ereigneten sich in 15% der Fälle eine VOD. Dieser Unterschied ist signifikant und macht die Toxizitätsreduktion durch das Medikament Treosulfan im Vergleich zu dem Medikament Busulfan deutlich. Bei der VOD handelt es sich um eine gefürchtete Komplikation, welche häufig letal endet. Das niedrige Auftreten einer VOD bei Verwendung von Treosulfan zur Konditionierung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien: Beier et al. berichten 2013 in ihrer Treosulfan-Studie, dass bei 2,8% der Transplantationen, welche mit Treosulfan konditioniert wurden, eine VOD der Leber auftrat (Beier et al., 2013). Bei der Treosulfan-Studie von Casper et al. aus dem Jahr 2004 ergab sich wie auch in der vorliegenden Studie kein gesicherter Fall einer VOD (Casper et al., 2004). Greystoke et al. berichten in ihrer retrospektiven Studie über Treosulfan aus dem Jahr 2008 über einen Fall einer VOD. Dieser trat bei einem Patienten mit Wolman-Syndrom auf. Greystoke et al. erwähnen, dass bei Patienten mit Wolman-Syndrom das Risiko für eine VOD erhöht ist (Greystoke et al., 2008). Das Risiko einer VOD nach Konditionierung mit Treosulfan im Vergleich zu einer Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung ist signifikant reduziert.

4.3 Ausblick

Prospektive, wenn möglich multizentrische Studien mit größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse statistisch valide zu bestätigen. Darüber hinaus wäre ein Vergleich eines Konditionierungsregimes mit Treosulfan und Fludarabin alleine im Vergleich zu einer Konditionierung mit Treosulfan, Fludarabin und Thiotepa, sinnvoll um genau herauszufinden, ob es einen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens höhergradiger Mukositis und Lebertoxizität zwischen diesen beiden Gruppen gibt. So könnte die Frage geklärt werden, ob Treosulfan selbst mit einer hohen Rate an Mukositis einhergeht, oder ob es nur in Kombination mit Thiotepa zu einer hohen Rate an hochgradiger Mukositis führt.

Eine groß angelegte, möglicherweise multizentrische Studie mit den Untergruppen Familienspender, Fremdspender, periphere Blutstammzellen und Knochenmark als Stammzellquellen, wäre sinnvoll, um mithilfe größerer Fallzahlen eindeutig analysieren zu können, ob eine bestimmte Stammzellquelle oder ein bestimmter Stammzellspender einen relevanten Einfluss auf das Risiko einer Abstoßung nach Konditionierung mit Treosulfan hat.

In Zukunft wäre es außerdem sinnvoll in einer prospektiven Studie zu ermitteln, ob ein möglichst früher Transplantationszeitpunkt sowie die Durchführung eines präinterventionellen Regimes mittels Chelatorgaben vor Transplantation bei Hämoglobinopathien einen positiven Effekt auf die Abstoßungsraten hat. Hierzu sollten die Ferritin-Werte und Hb-Werte bereits vor der Transplantation und auch im Verlauf nach Transplantation regelmäßig kontrolliert und dokumentiert werden, um die Auswirkungen hoher Ferritinwerte als Hinweis auf eine Eisenüberladung und niedriger Hb-Werte auf den Erfolg und die Komplikationsraten der Transplantation eruieren zu können. Dies war aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage bezüglich dieser Werte in der vorliegenden Studie nicht möglich.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde die Erfolgsrate einer toxizitätsreduzierten Konditionierung mit Treosulfan vor allogener Stammzelltransplantation bei 30 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen im Kindesalter im Vergleich zu einem konventionellen Konditionierungsregime mit Busulfan oder Ganzkörperbestrahlung untersucht. Als Kontrollgruppe dienten die Daten von 26 Kindern mit nicht-malignen Erkrankungen, welche vor allogener Stammzelltransplantation eine konventionelle Konditionierung mit Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten. Ziel dieser Studie war es, die Erfolgsrate einer Konditionierung mit Treosulfan von Patienten mit Erkrankungen der roten Zellreihe mit denen von Patienten mit anderen nicht-malignen Grunderkrankungen, wie beispielsweise Immundefekten, zu vergleichen. Hintergrund dieser Untersuchung war die Hypothese, dass die hohe Zahl an Erythrozyten-Transfusionen vor Stammzelltransplantation bei Patienten mit Hämoglobinopathien ohne ausreichende vorherige Behandlung mit Eisen-Chelatoren zu einer erhöhten Abstoßungsrate nach toxizitätsreduzierter Konditionierung mit Treosulfan führt, im Vergleich zu Patienten mit anderen nicht-malignen Grunderkrankungen. Daher wurden in der vorliegenden Studie die beiden Gruppen Treosulfan-Gruppe und Kontrollgruppe Busulfan/TBI noch jeweils in die beiden Untergruppen nicht-maligne Erkrankungen der roten Zellreihe und andere nicht-maligne Erkrankungen unterteilt, um Unterschiede bezüglich des Auftretens von Komplikationen bezogen auf die Grunderkrankung feststellen zu können.

Es konnte gezeigt werden, dass die Konditionierung mit Treosulfan mit einer hohen Überlebensrate einhergeht. Insbesondere die Rate an veno-okklusiven Erkrankungen lag im Vergleich zu einer Konditionierung mit Busulfan in einem signifikant niedrigeren Bereich, was mit den Ergebnissen anderer Studien einhergeht. Die Rate an höhergradiger Nierenschädigung war bei der Treosulfangruppe ebenfalls signifikant niedriger. Allerdings lag in der Untergruppe der Erkrankungen der roten Zellreihe die Abstoßungsrate

signifikant höher im Vergleich zu der Untergruppe der nicht-malignen Erkrankungen, welche nicht die rote Zellreihe betreffen, sodass bei Hämoglobinopathien diese Konditionierung mit Treosulfan ein Risiko darstellt.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie bildete eine signifikant höhere Rate an dritt- bis viert-gradiger Stomatitis innerhalb der Treosulfan-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe Busulfan/TBI. Dieses Ergebnis wird durch die Ergebnisse bisheriger Studien über eine Konditionierung mit Treosulfan nicht bestätigt, sodass die Möglichkeit in Betracht gezogen wurde, dass eventuell die Kombination von Thiotepa mit Treosulfan das Risiko für eine höhergradige Stomatitis erhöht.

Passend zu der bisherigen Studienlage ergaben die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie, dass es unter der Konditionierung mit Treosulfan im Vergleich zu einer Konditionierung mit Busulfan/TBI zu signifikant weniger Infektionen kam. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in der niedrigeren Mortalitätsrate wieder.

Die monozentrischen Daten und die geringe Fallzahl machen die Notwendigkeit zukünftiger ramdomisiert-prospektiver, ggf. multizentrischer Studien deutlich, um diese Ergebnisse zu evaluieren. Die oben genannte Hypothese, dass eine höhere Rate an Stomatitis und erhöhten Leberwerten möglicherweise nicht durch Treosulfan alleine, sondern durch die Kombination Treosulfan mit Thiotepa verursacht wird, bedarf der Prüfung.

Literaturverzeichnis

Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F. B. & Starke, K. (eds.) 2013. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*: Elsevier.

Andreani M., N. S., Lucarelli G., Tonucci P., Rapa S., Angelucci E., Persini B., Agostinelli F., Donati M., Manna M. 2000. Andreani M., Nesci S., Lucarelli G., Tonucci P., Rapa S., Angelucci ELong-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.*

Armand, P., Kim, H. T., Cutler, C., Ho, V. T., Koreth, J., Alyea, E. P., Soiffer, R. J. & J.H., A. 2007. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood,* 109**,** 4586 - 4588.

Attal, M., Huguet, F., Rubie, H., Huynh, A., Charlet, J., Payen, J., Voigt, J., Brousset, P., Selves, J. & Muller, C. 1992. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood,* 79**,** 2834 -2840.

Auerbach, A. D. 2009. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutation Research,* 668**,** 4-10.

Bacigalupo, A., Locatelli, F., Lanino, E., Marsh, J., Socie, G., Maury, S., Prete, A., Locasciulli, A., Cesaro, S. & Passweg, J. 2005. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplantation,* 36**,** 947-50.

Barrett, A. 1999. Total body irradiation. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy,* 4**,** 47-64.

Bazuaye, G. N., Buser, A., Gerull, S., Tichelli, A. & Stern, M. 2012. Prognostic impact of iron parameters in patients undergoing allo-SCT. *Bone Marrow Transplantation,* 47**,** 60 - 64.

Bearman, S. I., Appelbaum, F. R., Buckner, C. D., Petersen, F. B., Fisher, L. D., Clift, R. A. & Thomas, E. D. 1988. Regimen-Related Toxicity in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology,* 6**,** 1562 - 1568.

Beier, R., Schulz, A., Honig, M., Eyrich, M., Schlegel, P. G., Holter, W., Stachel, K. D., Ehlert, K., Greil, J., Nurnberger, W., Wossmann, W., Bader, P., Urban, C., Muller, I., Suttorp, M., Sauer, M., Gruhn, B., Meisel, R., Zimmermann, M. &

Sykora, K. W. 2013. Long-term follow-up of children conditioned with Treosulfan: German and Austrian experience. *Bone Marrow Transplantation,* 48**,** 491-501.

Bensinger, W. I., Martin, P. J., Storer, B., Clift, R. A., Formman, S. J., Negrin, R., Kashyap, A., Flowers, M. E., Lilleby, K., Chauncey, T. R., Storb, R. & Appelbaum, F. R. 2001. Transplantation of Bone Marrow as compared with Peripheral Blood Cells from HLA-identical Relatives in Patients with Hematologic Cancers. *The New England Journal of Medicine,* 344**,** 175 - 181.

Bernardo, M. E., Zecca, M., Piras, E., Vacca, A., Giorgiani, G., Cugno, C., Caocci, G., Comoli, P., Mastronuzzi, A., Merli, P., La Nasa, G. & Locatelli, F. 2008. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major. *British Journal of Haematology,* 143**,** 548-51.

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. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1202**,** 141-8.

Beutler, E., Gaetani, G., der Kaloustian, V., Luzzatto, L., Niwa, S., Pannich, V. & Sodeinde, O. 1989. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bulletin of the World Health Organization.* World Health Organization.

Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. H. & Sibbald, W. J. 1992. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest,* 101**,** 1644-1655.

Boria, I., Garelli, E., Gazda, H. T., Aspesi, A., Quarello, P., Pavesi, E., Ferrante, D., Meerpohl, J. J., Kartal, M., Da Costa, L., Proust, A., Leblanc, T., Simansour, M., Dahl, N., Frojmark, A. S., Pospisilova, D., Cmejla, R., Beggs, A. H., Sheen, M. R., Landowski, M., Buros, C. M., Clinton, C. M., Dobson, L. J., Vlachos, A., Atsidaftos, E., Lipton, J. M., Ellis, S. R., Ramenghi, U. & Dianzani, I. 2010. The ribosomal basis of Diamond-Blackfan Anemia: mutation and database update. *Human Mutatation,* 31**,** 1269-79.

Bortin, M. M. 1970. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation,* 9**,** 571 - 587.

Braun, C. J., Witzel, M., Paruzynski, A., Boztug, K., von Kalle, C., Schmidt, M. & Klein, C. 2014. Gene therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome-Long-term reconstitution and clinical benefits, but increased risk for leukemogenesis. *Rare Diseases* [Online], 2.

Brink, M. H., Ackaert, O., Zwaveling, J., Bredius, R. G. M., Smiers, F. J., den Hartigh, J., Lankester, A. C. & Guchelaar, H.-J. 2014. Pharmacokinetics of Treosulfan in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Therapeutic Drug Monitoring,* 0**,** 1 - 8.

Buckley, R. H. 2000. Primary Immunodeficiency Disease due to Defects in Lymphocytes. *The New England Journal of Medicine,* 343**,** 1313 - 1324.

Bunin, N., Aplenc, R., Kamani, N., Shaw, K., Cnaan, A. & Simms, S. 2003. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplantation,* 32**,** 543-8.

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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation,* 20**,** 1996-2003.

Casper, J., Knauf, W., Kiefer, T., Wolff, D., Steiner, B., Hammer, U., Wegener, R., Kleine, H. D., Wilhelm, S., Knopp, A., Hartung, G., Dolken, G. & Freund, M. 2004. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood,* 103**,** 725-31.

Casper, J., Wolff, D., Knauf, W., Blau, I. W., Ruutu, T., Volin, L., Wandt, H., Schafer-Eckart, K., Holowiecki, J., Giebel, S., Aschan, J., Zander, A. R., Kroger, 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. *Journal of Clinical Oncology,* 28**,** 3344-51.

Ceccarini, M. R., Codini, M., Conte, C., Patria, F., Cataldi, S., Bertelli, M., Albi, E. & Beccari, T. 2018. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences.*

Champlin, R. E., Horowitz, M., van Bekkum, D. W., Camitta, B. M., Elfenbein, G. E., Gale, R. P., Gluckman, E., Good, R. A., Rimm, A. A. & Rozman, C. 1989. Graft Failure Following Bone MArrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia: Risk Factors and Treatment Results. *Blood* 73**,** 606 - 613.

Chapel, H., Geha, R. & Rosen, F. 2003. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clinical and Experimental Immunology,* 132**,** 9 - 15.

Chee, L., Tacey, M., Lim, B., Lim, A., Szer, J. & Ritchie, D. 2017. Pre-transplant ferritin, albumin and haemoglobin are predictive of survival outcome independent of disease risk index following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation,* 52**,** 870 - 877.

Clinton, C. & Gazda, H. T. 2016. Diamond-Blackfan Anemia. *GeneReviews*.

Cooley, S., Weisdorf, D. J. & Guethlein, L. A. 2010. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood,* 116**,** 2411 - 2419.

Corbacioglu, S., Carreras, E., Ansari, M., Balduzzi, A., Cesaro, S., Dalle, J.-H., Dignan, F., Gibson, B., Guengoer, T., Gruhn, B., Lankester, A., Locatelli, F., Pagliuca, A., Peters, C., Richardson, P. G., Schulz, A. S., Sedlacek, P., Stein, J., Sykora, K.-W., Toporski, J., Trigoso, E., Vetteranta, K., Wachowiak, J., Wallhult, E., Wynn, R., Yaniv, I., Yesilipek, A., Mohty, M. & Bader, P. 2018. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation,* 53**,** 138 - 145.

Corbacioglu, S., Cesaro, S., Faraci, M., Valteau-Couanet, D., Gruhn, B., Rovelli, A., Boelens, J. J., Hewitt, A., Schrum, J., Schulz, A. S., Müller, I., Stein, J., Wynn, R., Greil, J., Sykora, K.-W., Matthes-Martin, S., Führer, M., O'Meara, A., Toporski, J., Sedlacek, P., Schlegel, P. G., Ehlert, K., Fasth, A., Winiarski, J., Arvidson, J., Mauz-Körholz, C., Ozsahin, H., Schrauder, A., Bader, P., Massaro, J., D'Agostino, R., Hoyle, M., Iacobelli, M., Debatin, K.-M., Peters, C. & Dini, G. 2012. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet,* 379**,** 1301-1309.

Deeg, H. J., Self, S., Storb, R., Doney, K., Appelbaum, F. R., Witherspoon, R. P., Sullivan, K. M., Sheehan, K., Sanders, J., Mickelson, E. & Thomas, E. D. 1986. Decreased Incidence of Marrow Graft Rejection in Patients With Severe Aplastic Anemia: Changing Impact of Risk Factors. *Blood* 68**,** 1363 - 1368.

Deeg, H. J. & Socie, G. 1998. Malignancies After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Many Questions, Some Answers. *Blood* 91**,** 1833 - 1844.

Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V. (ed.) 2005. *Fanconi Anämie: Ein Handbuch für Eltern, Patienten und ihre Ärzte,* Unna: Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

Dey, B. R., McAfee, S., Colby, C., Sackstein, R., Saidman, S., Tarbell, N., Sachs, D. H., Sykes, M. & Spitzer, T. R. 2003. Impact of prophylactic donor leukocyte infusions on mixed chimerism, graft-versus-host disease, and antitumor response in patients with advanced hematologic malignancies treated with

nonmyeloablative conditioning and allogeneic bone marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation,* 9**,** 320 - 329.

Dignan, F. L., Wynn, R. F., Hadzic, N., Karani, J., Quaglia, A., Pagliuca, A., Veys, P. & M.N., P. 2013. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology,* 163**,** 444 - 457.

Dinur-Schejter, Y., Krauss, A. C., Erlich, O., Gorelik, N., Yahel, A., Porat, I., Weintraub, M., Stein, J., Zaidman, I. & Stepensky, P. 2015. Bone marrow transplantation for non-malignant diseases using treosulfan-based conditioning. *Pediatric Blood & Cancer,* 62**,** 299-304.

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. Epidemiologie und interventionelle Therapiestrategien infektiöser Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. *Deutsche medizinische Wochenschrift,* 126**,** 1278 - 1284.

Epstein, R. B., Storb, R., Ragde, H. & Thomas, E. D. 1968. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation,* 6**,** 45 - 58.

Farmand, S., Baumann, U., von Bernuth, H., Borte, M., Borthe, S., Boztug, K., Förster-Waldl, E., Franke, K., Habermehl, P., Hauck, F., Kapaun, P., Klock, G., Liese, J., Marks, R., Müller, R., Niehues, T., Sack, U., Schulze, I., Schuster, V., Schwarz, K., Renz, H., Warnatz, K., T., W., Witte, T. & Ehl, S. 2017. Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“- Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten. *In:* AWMF (ed.) *Register-Nr. 112-001 Klasse: S2k.*

Fehse, N., Fehse, B., Kröger, N., Zabelina, T., Freiberger, P., Krüger, W., Kabisch, H., Erttmann, R. & A.R., Z. 2003. Influence of Anti-Thymocyte Globulin As Part of the Conditioning Regimen on Immune Reconstitution Following Matched Related Bone Marrow Transplantation. *Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research* 12**,** 237 - 242.

Ferrara, J. L. & Deeg, H. J. 1991. Graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine,* 324**,** 667 - 674.

Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P. & E., H. 2009. Graft-versus-host disease. *Lancet,* 373**,** 1550 - 1611.

Flygare, J., Olsson, K., Richter, J. & Karlsson, S. 2008. Gene therapy of Diamond Blackfan anemia CD34(+) cells leads to improved erythroid development and engraftment following transplantation. *Experimental Hematology,* 36**,** 1428-35.

Fuhrer, M., Rampf, U., Baumann, I., Faldum, A., Niemeyer, C., Janka-Schaub, G., Friedrich, W., Ebell, W., Borkhardt, A. & Bender-Goetze, C. 2005. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood,* 106**,** 2102-4.

Galimi, F., Noll, M., Kanazawa, Y., Lax, T., Chen, C., Grompe, M. & Verma, I. M. 2002. Gene therapy of Fanconi anemia: preclinical efficacy using lentiviral vectors. *Blood,* 100**,** 2732-6.

Gea-Panacloche, J. 2018. Pulmonary infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: a practical guide to clinicians. *Current Opinion in Organ Transplantation,* 23**,** 375 - 380.

Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C. D., Neiman, P. E., Clift, R. A., Lerner, K. E. & Thomas, E. D. 1974. Clinical Manifestations of Graft-Versus-Host-Disease in Human Recipients of Marrow From HLA-Matched Sibling Donors. *Transplantation,* 18**,** 295 - 304.

Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A. & International Consensus Conference on Pediatric, S. 2005. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine,* 6**,** 2-8.

Görg, M., Wilck, W., Granitzny, B., Suerken, A., Lukacs, Z., Ding, X., Schulte-Markwort, M. & Kohlschütter, A. 2007. Stabilization of Juvenile Metachromatic Leukodystrophy After Bone Marrow Transplantation: A 13-Year Follow-up. *Journal of Child Neurology,* 22**,** 1139 - 1142.

Greystoke, B., Bonanomi, S., Carr, T. F., Gharib, M., Khalid, T., Coussons, M., Jagani, M., Naik, P., Rao, K., Goulden, N., Amrolia, P., Wynn, R. F. & Veys, P. A. 2008. Treosulfan-containing regimens achieve high rates of engraftment associated with low transplant morbidity and mortality in children with non-malignant disease and significant co-morbidities. *British Journal of Haematology,* 142**,** 257-62.

Groeschel, S., Kühl, J. S., Bley, A. E., Kehrer, C., Weschke, B., Döring, M., Böhringer, J., Schrum, J., Santer, R., Kohlschütter, A., Krägeloh-Mann, I. & Müller, I. 2016. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurology* 73**,** 1133 - 1140.

Gül, A., Ozdogan, H., Erer, B., Ugurlu, S., Kasapcopur, O., Davis, N. & Sevgi, S. 2015. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Research and Therapy,* 17**,** 1 - 5.

Harteveld, C. L. & Higgs, D. R. 2010. Alpha-thalassaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases,* 5**,** 13.

Henter, J., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R. M., Filipovich, A. H., Imashuku, S., Ladisch, S., McClain, K., Webb, D., Winiarski, J. & G., J. 2007. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer* 48**,** 124 - 131.

Hill, R. S., Petersen, F. B., Storb, R., Appelbaum, F. R., Doney, K., Dahlberg, S., Ramberg, R. & Thomas, E. D. 1986. Mixed Hematologic Chimerism After Allogeneic Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia Is Associated With a Higher Risk of Graft Rejection and a Lessened Incidence of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Blood,* 67**,** 811 - 816.

Hongeng, S., Pakakasama, S., Chuansumrit, A., Sirachainan, N., Kitpoka, P., Udomsubpayakul, U., Ungkanont, A. & Jootar, S. 2006. Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation,* 12**,** 683-7.

Isidori, A., Borin, L., Elli, E., Latagliata, R., Martino, B., Palumbo, G., Pilo, F., Loscocco, F., Visani, G. & Cianciulli, P. 2018. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. *Blood Reviews,* 0.

Janka, G. 2009. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: When the Immune System Runs Amok. *Klinische Pädiatrie,* 221**,** 278 - 285.

Jones, R. J., Lee, K. S., Beschorner, W. E., Vogel, V. G., Grochow, L. B., Braine, H. G., Vogelsang, G. B., Sensenbrenner, L. L., Santos, G. W. & Saral, R. 1987. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 44**,** 778 - 783.

Jönsson, G., Lood, C., Gullstrand, B., Holmström, E., Selander, B., Braconier, J. H., Sturfelt, G., Bengtsson, A. A. & Truedsson, L. 2012. Vaccination against encapsulated bacteria in hereditary C2 deficiency results in antibody response and opsonization due to antibody-dependent complement activation. *Clinical Immunology,* 144**,** 214 - 227.

Kahl, C., Leisenring, W., Deeg, H. J., Chauncey, T. R., Flowers, M. E., Martin, P. J., Sanders, J. E. & Storb, R. 2005. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with

aplastic anaemia: a long-term follow-up. *British Journal of Haematology,* 130**,** 747-51.

Karow, T. & Lang-Roth, R. 2013. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikilogie,* Pulheim, Lehmanns Verlag.

Kashyap, A., Wingard, J., Cagnoni, P., Jones, R., Tarantolo, S. R., Hu, W., Blume, K., Niland, J., Palmer, J. M., Vaughan, W., Fernandez, H., Champlin, R. E., Forman, S. J. & Andersson, B. S. 2002. Intravenous versus Oral Busulfan as Part of a Busulfan / Cyclophosphamide Preparative Regimen for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Decreased Incidence of Hepatic Venoocclusive Disease (HVOD), HVOD-Related Mortality, and Overall 100-Day Mortality. *Biology of Blood and Marrow Transplantation,* 8**,** 493 - 500.

Kitao, H. & Takata, M. 2011. Fanconi anemia: a disorder defective in the DNA damage response. *International Journal of Hematology,* 93**,** 417-424.

Kleinau, I., Perez-Canto, A., Schmid, H. J., Grassot, A., Staab, D., Renz, H., Henze, G., Wahn, U. & Paul, K. 1997. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and chronic graft-versus-host disease in a child after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation,* 19**,** 841 - 844.

Kolb, H.-J., Schattenberg, A. V., Goldman, J. M., Hertenstein, B., Jacobsen, N., Arcese, W., Ljungman, P., Ferrant, A., Verdonck, L., Niederwieser, D., Van Rhee, F., Mittermueller, J., De Witte, T., Holler, E. & Ansari, H. 1995. Graft-Versus-Leukemia Effect of Donor Lymphocyte Transfusions in Marrow Grafted Patients. *Blood* 86**,** 2041 - 2050.

Kolb, H. J. 2008. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood,* 112**,** 4371 - 4383.

Kook, H., Goldman, F., Padley, D., Giller, R. H., Rumelhart, S., Holida, M., Lee, N., Peters, C., Comito, M., Huling, D. & Trigg, M. 1996. Reconstruction of the Immune System After Unrelated or Partially Matched T-cell- Depleted Bone Marrow Transplantation in Children: Immunophenotypic Analysis and Factors Affecting the Speed of Recovery. *Blood* 88**,** 1089 - 1097.

Kröger, N., Zabelina, T. & Berger, J. 2011. Donor KIR haplotype B improves progression-free and overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia,* 25**,** 1657 - 1661.

Laughlin, M. J., Eapen, M., Rubinstein, P., Wagner, J. E., Zhang, M. J., Champlin, R. E., Stevens, C., Barker, J. N., Gale, R. P., Lazarus, H. M., Marks, D. I., van Rood, J. J., Scaradavou, A. & Horowitz, M. 2004. Outcomes after

Transplantation of Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Leukemia. *The New England Journal of Medicine,* 351**,** 2265 - 2275.

Lawitschka, A., Faraci, M., Yaniv, I., Veys, P., Bader, P., Wachowiak, J., Socie, G., Aljurf, M. D., Arat, M., Boelens, J. J., Duarte, R., Tichelli, A. & Peters, C. 2015. Paediatric reduced intensity conditioning: analysis of centre strategies on regimens and definitions by the EBMT Paediatric Diseases and Complications and Quality of Life WP. *Bone Marrow Transplantation,* 50**,** 592-7.

Leclair, B., Fregeau, C. J., Aye, M. T. & Fourney, R. M. 1995. DNA typing for bone marrow engraftment follow-up after allogeneic transplant: a comparative study of current technologies. *Bone Marrow Transplantation,* 16**,** 43 - 55.

Lee, S. E., Yahng, S. A., Cho, B. S., Eom, K. S., Kim, Y. J., Kim, H. J., Min, C. K., Lee, S., Cho, S. G., Kim, D. W., Min, W. S. & Lee, J. W. 2016. Impact of pretransplant red cell transfusion on outcome after allogeneic stem cell transplantation in adult patients with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation,* 51**,** 1323 - 1329.

Leung, A. Y. & Kwong, Y. L. 2010. Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies. *British Medical Bulletin,* 93**,** 85-103.

Li, Y., Duan, F., Xiao, H., Wu, X., Wang, S., Xu, D., Liu, Q., Fan, Z., Nie, D., Lai, Y., Wu, B., Lin, D., Du, X., Weng, J., Du, X., Jiang, Z., Pang, Y., Ouyang, L., Liu, Z., Zhang, L., Han, N., Chen, L. & Y., X. 2018. Therapeutic outcomes of haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia: a multicenter study. *Transplantation,* 102**,** 1724 - 1731.

Lipton, J. M. & Ellis, S. R. 2009. Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis. *Hematology/Oncology clinics of North America,* 23**,** 261-82.

Lucarelli, G., Galimberti, M., Polchi, P., Angelucci, E., Baronciani, D., Giardini, C., Andreani, M., Agostinelli, F., Altertini, F. & Clift, R. A. 1993. Marrow Transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *The New England Journal of Medicine,* 329**,** 840 - 844.

Lucarelli, G., Galimberti, M., Polchi, P., Angelucci, E., Baronciani, D., Giardini, C., Politi, P., Durazzi, S. M., Muretto, P. & Albertini, F. 1990. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *Bone marrow transplantation in patients with thalassemia,* 322**,** 417 - 421.

Lum, L. G. 1987. The Kinetics of Immune Reconstitution After Human Marrow Transplantation. *The Journal of The American Society of Hematology,* 69**,** 369 - 380.

Malaval, C.; 2016. A treosulfan-based toxicity-reduced conditioning regimen is safe and feasible for children with non-malignant diseases but increases rejection rates in stem cell transplantation of hemoglobinopathies. *Haematologica,* 101, 635-636.

Malm, D. & Nilssen, Ø. 2008. Alpha-mannosidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases,* 23**,** 1 - 10.

Maria, B. L., Deidrick, K. M., Moser, H. & Naidu, S. 2003. Leukodystrophies: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions. *Journal of Child Neurology,* 18**,** 578-90.

Mathews, V., George, B., Viswabandya, A., Abraham, A., Ahmed, R., Ganapule, A., Sindhuvi, E., Lakshmi, K. M. & Srivastava, A. 2013. Improved clinical outcomes of high risk beta thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts. *PLoS One,* 8**,** e61637.

McDonald, G., Hinds, M., Fisher, L., Schoch, H., Wolford, J., Banaji, M., Hardin, B., Shulman, H. & Clift, R. 1993. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Annals of Internal Medicine,* 118**,** 255 - 267.

McDonald, G. B., Sharma, P., Matthews, D. E., Shulman, H. M. & Thomas, E. D. 1984. Venocclusive Disease of the Liver after Bone Marrow Transplantation: Diagnosis, Incidence, and Predisposing Factors. *Hepatology,* 4**,** 116 - 122.

Mohty, M. 2007. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia,* 21**,** 1387-94.

Morimoto, A., Nakazawa, Y. & Ishii, E. 2016. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatrics International,* 58**,** 817-25.

Munkelt, D., Koehl, U., Kloess, S., Zimmermann, S. Y., Kalaaoui, R. E., Wehner, S., Schwabe, D., Lehrnbecher, T., Schubert, R., Kreuter, J., Klingebiel, T. & Esser, R. 2008. Cytotoxic effects of treosulfan and busulfan against leukemic cells of pediatric patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology,* 62**,** 821-30.

Mynarek, M., Tolar, J., Albert, M. H., Escolar, M. L., Boelens, J. J., Cowan, M. J., Finnegan, N., Glomstein, A., Jacobsohn, D. A., Kühl, J. S., Yabe, H., Kurtzberg, J., Malm, D., Orchard, P. J., Klein, C., Lücke, T. & Sykora, K. W. 2012. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplantation,* 47**,** 352 - 359.

National Cancer Institute 2009. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.0. *In:* U.S. Department of Health and Human Services (ed.). NIH publication no. 90-5410.

Negre, O., Eggimann, A. V., Beuzard, Y., Ribeil, J. A., Bourget, P., Borwornpinyo, S., Hongeng, S., Hacein-Bey, S., Cavazzana, M., Leboulch, P. & Payen, E. 2016. Gene Therapy of the beta-Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the beta(A(T87Q))-Globin Gene. *Human Gene Therapy,* 27**,** 148-65.

Niethammer, D., Bader, P., Handgretinger, R. & Klingebiel, T. 2013. Stem Cell Transplantation. *Klinische Pädiatrie* 225**,** 94 - 96.

Ottinger, H. D., Beelen, D. W., Scheulen, B., Schaefer, U. W. & Grosse-Wilde, H. 1996. Improved Immune Reconstitution After Allotransplantation of Peripheral Blood Stem Cells Instead of Bone Marrow. *Blood* 88**,** 2775 - 2779.

Pavletic, Z. S., Joshi, S. S., Pirruccello, S. J., Tarantolo, S. R., Kollath, J., Reed, E. C., Bierman, P. J., Vose, J. M., Warkentin, P. I., Gross, T. G., Nasrati, K., Armitage, J. O., Kessinger, A. & Bishop, M. R. 1998. Lymphocyte reconstitution after allogeneic blood stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplantation,* 21**,** 33 - 41.

Peters, C., Steward, C. G., National Marrow Donor, P., International Bone Marrow Transplant, R. & Working Party on Inborn Errors, E. B. M. T. G. 2003. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplantation,* 31**,** 229-39.

Picard, C., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J. L., Chatila, T., Conley, M. E., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Holland, S. M., Klein, C., Nonoyama, S., Ochs, H. D., Oksenhendler, E., Puck, J. M., Sullivan, K. E., Tang, M. L., Franco, J. L. & Gaspar, H. B. 2015. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *Journal of Clinical Immunology,* 35**,** 696-726.

Platzbecker, U., Bornhäuser, M., Germing, U., Stumpf, J., Scott, B. L., Kröger, N., Schwerdtfeger, R., Böhm, A., Kobbe, G., Theuser, C., Rabitsch, W., Valent, P., Sorror, M. L., Ehninger, G. & Deeg, H. J. 2008. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Biology of Blood and Marrow Transplantation,* 14**,** 1217 - 1225.

Rao, V. K. & Oliveira, J. B. 2011. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 118**,** 5741 - 5751.

Ringdén, O., Remberger, M., Svahn, B. M., Barkholt, L., Mattsson, J., Aschan, J., Le Blanc, K., Gustafsson, B., Hassan, Z., Omazic, B., Svenberg, P., Solders, G., von Döbeln, U., Winiarski, J., Ljungman, P. & Malm, G. 2006. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited disorders: experience in a single center. *Transplantation,* 81**,** 718 - 725.

Roberts, M. M., To, L. B., Gillis, D., Mundy, J., Rawling, C., Ng, K. & Juttner, C. A. 1993. Immune reconstitution following peripheral blood stem cell transplantation, autologous bone marrow transplantation and allogeneic bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology,* 12**,** 469 - 475.

Rosenberg, J. B., Kaminsky, S. M., Aubourg, P., Crystal, R. G. & Sondhi, D. 2016. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *Journal of Neuroscience Research,* 94**,** 1169 - 1179.

Rosenberg, P. S., Alter, B. P., Link, D. C., Stein, S., Rodger, E., Bolyard, A. A., Aprikyan, A. A., Bonilla, M. A., Dror, Y., Kannourakis, G., Newburger, P. E., Boxer, L. A. & Dale, D. C. 2008. Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. *British Journal of Haematology,* 140**,** 210-213.

Ruutu, T., Eriksson, B., Remes, K., Juvonen, E., Volin, L., Remberger, M., Parkkali, T., Hägglund, H. & Ringdén, O. 2002. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 100**,** 1977 - 1983.

Schmitz, N., Beksac, M., Hasenclever, D., Bacigalupo, A., Ruutu, T., Nagler, A., Gluckman, E., Russell, N., Apperley, J. F., Gorin, N. C., Szer, J., Bradstock, K., Buzyn, A., Clark, P., Borkett, K., Gratwohl, A., European Group for, B. & Marrow, T. 2002. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood,* 100**,** 761-7.

Schrezenmeier, H., Passweg, J. R., Marsh, J. C., Bacigalupo, A., Bredeson, C. N., Bullorsky, E., Camitta, B. M., Champlin, R. E., Gale, R. P., Fuhrer, M., Klein, J. P., Locasciulli, A., Oneto, R., Schattenberg, A. V., Socie, G. & Eapen, M. 2007. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood,* 110**,** 1397-400.

Scott, M. D., van den Berg, J. M., Repka, T., Beuzard, P. R. & Lubin, B. H. 1993. Effect of Excess a-Hemoglobin Chains on Cellular and Membrane Oxidation in Model f,-Thalassemic Erythrocytes. *Journal of Clinical Investigation,* 91**,** 1706 - 1712.

Shadur, B., Zaidman, I., NaserEddin, A., Lokshin, E., Hussein, F., Oron, H. C., Avni, B., Grisariu, S. & Stepensky, P. 2018. Successful hematopoietic stem cell

transplantation for osteopetrosis using reduced intensity conditioning. *Pediatric Blood & Cancer* [Online], 65.

Sjoo, F., Hassan, Z., Abedi-Valugerdi, M., Griskevicius, L., Nilsson, C., Remberger, M., Aschan, J., Concha, H., Gaughan, U. & Hassan, M. 2006. Myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice. *Exp Hematol,* 34**,** 115-21.

Slatter, M. A., Boztug, H., Potschger, U., Sykora, K. W., Lankester, A., Yaniv, I., Sedlacek, P., Glogova, E., Veys, P., Gennery, A. R., Peters, C., Errors, E. I. & Paediatric Diseases Working, P. 2015. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplantation,* 50**,** 1536-41.

Slavin, S. 1987. Total lymphoid irradiation. *Immunology Today,* 8**,** 88 - 92.

Slavin, S., Nagler, A., Naparstek, E., Kapelushnik, Y., Aker, M., Cividalli, G., Varadi, G., Kirschbaum, M., Ackerstein, A., Samuel, S., Amar, A., Brautbar, C., Ben-Tal, O., Eldor, A. & Or, R. 1998. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation and Cell Therapy as an Alternative to Conventional Bone Marrow Transplantation With Lethal Cytoreduction for the Treatment of Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Blood* 91**,** 756 - 763.

Small, T. N., Keever, C. A., Weiner-Fedus, S., Heller, G., O'Reilly, R. J. & Flomenberg, N. 1990. B-Cell Differentiation Following Autologous, Conventional, or T-cell Depleted Bone Marrow Transplantation: A Recapitulation of Normal B-Cell Ontogeny. 76**,** 1647 - 1656.

Socinski, M. A., Elias, A., Schnipper, L., Cannistra, S. A., Antman, K. H. & Griffin, J. D. 1988. Granulocyte-makrophage colony stimulating factor expands the circulating haematopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet,* 1**,** 1194 - 1198.

Stepensky, P., Shapira, M. Y., Balashov, D., Trakhtman, P., Skorobogatova, E., Rheingold, L., Brooks, R., Revel-Vilk, S., Weintraub, M., Stein, J., Maschan, A., Or, R. & Resnick, I. B. 2011. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation,* 17**,** 1282-8.

Storb, R., Epstein, R. B., Rudolph, R. H. & Thomas, E. D. 1970. The Effect of Prior Transfusion on Marrow Grafts Between Histocompatible Canine Siblings. *The Journal of Immunology,* 105**,** 627 - 633.

Storb R., P. R. L., Thomas E.D., Appelbaum F.R., Deeg H.J., Doney K., Fefer A., Goodell B.W., Mickelson E., Stewart E. 1983. Factors associated with graft

rejection after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 55**,** 573-585.

Strocchio, L., Zecca, M., Comoli, P., Mina, T., Giorgiani, G., Giraldi, E., Vinti, L., Merli, P., Regazzi, M. & Locatelli, F. 2015. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *British Journal of Haematology,* 169**,** 726-36.

Thiede, C., Bornhauser, M. & Ehninger, G. 2004. Evaluation of STR informativity for chimerism testing -- comperative analyses of 27 STR systems in 203 matched related donor recipient pairs. *Leukemia,* 18**,** 43 - 55.

Thornley, I., Lehmann, L., Ferguson, W. S., Davis, I., Forman, E. N. & Guinan, E. C. 2003. Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and postnatal hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation,* 32**,** 341-2.

Wessmann, M., Ruutu, T., Volin, L. & Knuutila, S. 1989. In situ hybridization using a Y-specific probe - a sensitive method for distinguishing residual male recipient cells from female donor cells in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 4**,** 283 - 286.

Zander, A. R., Reuben, J. M., Johnston, D., Vellekoop, L., Dicke, K. A., Yau, J. C. & Hersh, E. M. 1985. Immune recovery following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation,* 40**,** 177 - 183.

Zeidler, C., Welte, K., Barak, Y., Barriga, F., Bolyard, A. A., Boxer, L., Cornu, G., Cowan, M. J., Dale, D. C., Flood, T., Freedman, M., Gadner, H., Mandel, H., O'Reilly, R. J., Ramenghi, U., Reiter, A., Skinner, R., Vermylen, C. & Levine, J. E. 2000. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood,* 95**,** 1195 - 1198.

Abkürzungsverzeichnis

AB:	Antibiotika
AML:	Akute myeloische Leukämie
AR:	Autologe Rekonstitution
ASA:	Arylsulfatase A
ATG:	Antithymozytenglobulin
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BOOP:	Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia
CMV:	Cytomegalovirus
CTCAE:	Common terminology Criteria for Adverse Events
DLI:	Donor lymphozyte infusion
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
EBV:	Eppstein-Barr-Virus
G-CSF:	Granulocyte colony stimulating factor
GOT:	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPOH:	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GPT:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GvHD:	Graft-versus-Host disease
GvL:	Graft versus leukemia
G6PD:	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
Hb:	Hämoglobin

HLA:	Human leukocyte Antigen
HLH:	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
IUIS:	International Union of Immunological Societies
KIR:	Killer cell immunglobulin-like receptor
KOF:	Körperoberfläche
MAHS:	Malignom-assoziiertes hämophagozytisches Syndrom
MAS:	Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom
MC:	Mixed Chimerism
MDS:	Myelodysplastisches Syndrom
MLD:	Metachromatische Leukodystrophie
PCR:	Polymerase chain reaction / Polymerase Ketten Reaktion
PTLD:	Post-transplant lymphoproliferative disorder
RIC:	Reduced intensity conditioning
SCID:	Severe combined immunodeficiency
SIRS:	Systemic Inflammatory Response Syndrome
STR:	Short tandem repeats
SZT:	Stammzelltransplantation
TBI:	Total Body Irradiation
TLI:	Total Lymphoid Irradiation
VNTR:	Variable number of tandem repeats
VOD:	Veno occlusive disease
WHO:	World Health Organisation

ZNS:	Zentrales Nervensystem

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Ein-Jahres-Überleben nach Transplantation 63
Abbildung 3-2: Drei-Jahres-Überleben nach Transplantation..... 63
Abbildung 3-3: Ein-Jahres-Mortalität nach Transplantation..... 65
Abbildung 3-4: Drei-Jahres-Mortalität nach Transplantation..... 66
Abbildung 3-5: Abstoßungsraten Treosulfan vs. Busulfan / TBI. 69
Abbildung 3-6: Abstoßungsraten Treosulfan: Erkrankungen der roten Zellreihe vs. andere Erkrankungen. 70
Abbildung 3-7: Abstoßungsraten Busulfan / TBI: Erkrankungen der roten Zellreihe vs. andere Erkrankungen..... 70
Abbildung 3-8: Patienten mit Take >1000 Leukozyten / µl: Treosulfan vs. Busulfan / TBI..... 72
Abbildung 3-9: Auftreten eines gemischten Chimärismus (MC) > 80 %: Treosulfan vs. Busulfan / TBI. 74
Abbildung 3-10: Auftreten eines gemischten Chimärismus (MC) > 80 % Treosulfan: Erkrankungen rote Zellreihe vs. andere Erkrankungen. 74
Abbildung 3-11: Auftreten eines gemischten Chimärismus >80% Busulfan / TBI: Erkrankungen rote Zellreihe vs. andere Erkrankungen..... 75
Abbildung 3-12: Auftreten einer autologen Rekonstitution: Treosulfan vs. Busulfan/TBI..... 76
Abbildung 3-13: Auftreten einer autologen Rekonstitution Treosulfan: Erkrankungen der roten Zellreihe vs. andere Erkrankungen. 77
Abbildung 3-14: Auftreten einer autologen Rekonstitution Busulfan/TBI: Erkrankungen der roten Zellreihe vs. andere Erkrankungen 77
Abbildung 3-15: Auftreten einer aGvHD: Treosulfan vs. Busulfan / TBI. 79
Abbildung 3-16: Auftreten aGvHD der Haut: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.... 80
Abbildung 3-17: Auftreten aGvHD des Darms: Treosulfan vs. Busulfan / TBI. 80
Abbildung 3-18: Auftreten aGvHD der Leber: Treosulfan vs. Busulfan / TBI.. 81

Abbildung 3-19: Auftreten höhergradige Toxizität: Treosulfan vs. Busulfan / TBI..... 82
Abbildung 3-20: Auftreten von Infektion / Fieber: Treosulfan vs. Busulfan / TBI. 85
Abbildung 3-21: Auftreten einer Reaktivierung CMV, ADV, EBV: Treosulfan vs. Busulfan / TBI..... 86
Abbildung 3-22: Auftreten Stomatitis, Erbrechen und Diarrhoen: Treosulfan vs. Busulfan / TBI..... 88
Abbildung 3-23: Auftreten eines Kreatininanstiegs, einer verminderte Kreatinin-Clearance, einer Hämaturie: Treosulfan vs. Busulfan / TBI..... 89
Abbildung 3-24: Auftreten einer Veno-okklusiven Erkrankung: Treosulfan vs. Busulfan / TBI..... 92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Stadieneinteilung der GvHD nach Glucksberg (modifiziert nach Glucksberg et al. 1974) 39
Tabelle 2-2: Gesamtgrad der GvHD nach Glucksberg (modifiziert nach Glucksberg et al. 1974) 39
Tabelle 2-3: Gradeinteilung der Toxizität (angelehnt an die Common Terminology Criteria for Adverse Events des U.S.Department of health and human services Version 4.0) 42
Tabelle 3-1: Dosierung der Konditionierungsmedikation 56
Tabelle 3-2: Patientencharakteristika 59
Tabelle 3-3: Tabellarische Auflistung des Auftretens einer Toxizität > Grad 2 in Prozent mit Angabe des gemäß dem Comparisons of proportions*: Chi Square* Test *(*X^2 test*)* ermittelten p-Wertes 83

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Kinderklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Tobias Feuchtinger und PD Dr. Michaela Döring durchgeführt.
Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Tobias Feuchtinger.
Die Daten-Recherche wurde durch mich durchgeführt.
Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.
Prof. Tobias Feuchtinger, PD Dr. Michaela Döring und Dr. Karin M. Cabanillas Stanchi haben das Manuskript Korrektur gelesen.

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

Tübingen, den

Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in Form eines Abstracts und eines elektronischen Posters auf dem 21. EHA-Kongress in Copenhagen im Jahr 2016 veröffentlicht:

Malaval, C.; Feucht, J.; Doering, M.; Stanchi, K. M. Cabanillas; Teltschik, H. M.; Mueller, I.; Handgretinger, R.; Lang, P.; Feuchtinger, T. (2016): A treosulfan-based toxicity-reduced conditioning regimen is safe and feasible for children with non-malignant diseases but increases rejection rates in stem cell transplantation of hemoglobinopathies. In: Haematologica, Vol. 101: S. 635-636

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Malaval
Vorname:	Carmen Isolde
Geburtsdatum / -ort	08.01.1992 / Wiesbaden

Schulbildung:

09/1998 – 07/2001	Ameisenberg-Grundschule Stuttgart
09/2001 – 06/2009	Gymnasium Königin-Katharina-Stift Stuttgart
Abschluss:	Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

10/2009 – 06/2016	Studiengang Medizin an der Universität Tübingen
08/2011	1. Ärztliche Prüfung
05/2015	2. Ärztliche Prüfung
06/2016	3. Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang:

Seit 06/2016	als Ärztin in Weiterbildung in der Abteilung 1 der Kinderklinik Tübingen tätig

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger für die Möglichkeit, das sehr interessante und auf vielen verschiedenen Ebenen bereichernde Fachgebiet der Kinderhämatologie und –onkologie in der von ihm geleiteten Abteilung erleben, wertvolle Erfahrungen machen und meine Kenntnisse vertiefen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Tobias Feuchtinger für die Überlassung des Themas und die hilfsbereite Betreuung bei der Arbeit. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Aufrichtig bedanken möchte ich mich außerdem bei PD Dr. med. Michaela Döring für die überaus herzliche Betreuung und hilfreiche Beratung bei dieser Arbeit. Sie weckte durch ihr außergewöhnliches Engagement und ihre Anteilnahme sowohl für den Beruf als Ärztin als auch für die Vollendung dieser Arbeit meine Begeisterung und Motivation.

Dr. Karin M. Cabanillas Stanchi danke ich sehr für die mühevolle Korrekturlesung dieses Manuskripts.

Zutiefst dankbar und tief verbunden bin ich meinem Lebensgefährten Patrick Decker für die große Unterstützung und sein uneingeschränktes Verständnis, welche er mir seit jeher entgegenbringt.

Von Herzen danke ich meinen Eltern Ines Maria und Julio Juan Malaval, welche mir in allen Lebenslagen immer zur Seite stehen und denen ich diese Arbeit widme.