

ÜBERSICHTSARBEIT

Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation bei myeloischen Neoplasien

Lutz P. Müller, Carsten Müller-Tidow

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Mit einer Inzidenz von 8,6/100 000 sind myeloische Neoplasien eine wichtige Erkrankungsgruppe. Trotz ihres Toxizitätsrisikos, beispielsweise durch eine Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) und Infektionen, ist die allogene Stammzelltransplantation (SZT) eine wichtige Therapieoption. In Deutschland werden pro Jahr bei circa 1 600 Patienten mit myeloischen Neoplasien allogene SZT durchgeführt. Durch Einführung von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und verbesserte SZT-Methoden haben sich die Indikationen verändert.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche, die ausgehend von nationalen und internationalen Leitlinien auf den Zeitraum ab 2010 fokussiert wurde.

Ergebnisse: Die Entscheidung zur allogenen SZT basiert bei dem einzelnen Patienten auf dem Risiko der Erkrankungsprogression, den Komorbiditäten, dem kurativen Potenzial der Transplantation und dem Toxizitätsrisiko des Eingriffs. Eine hohe Evidenz für die Indikation zur allogenen SZT existiert in folgenden Fällen: bei fortgeschrittener chronischer myeloischer Leukämie (CML) oder deren Nichtansprechen auf TKI, bei Philadelphia-Chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien (Ph⁻-MPN) und beim myelodysplastischen Syndrom (MDS) mit jeweils hohem Progressionsrisiko sowie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) mit Hochrisiko-Zytogenetik oder Rezidiv. Diese Konstellationen betreffen je nach Entität 20–50 % aller Patienten. Eine zunehmend bessere Evidenz liegt für die allogene SZT bei Patienten höheren Alters vor.

Schlussfolgerungen: Aufgrund verbesserter Methoden zur Prognoseabschätzung können differenzierte Indikationen zur allogenen SZT gestellt werden, die die einzige kurative Therapieoption für die Mehrzahl der Patienten mit myeloischen Neoplasien ist. Betroffene bis zu einem Alter von ungefähr 75 Jahren sollten frühzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um mögliche Therapieoptionen zu evaluieren. Ein wichtiges Forschungsziel ist die Toxizitätsreduktion im Zusammenhang mit neuen Therapiekonzepten.

► Zitierweise

Müller LP, Müller-Tidow C: The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 262–70. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0262

Die Proliferationsrate hämatopoetischer Vorläuferzellen geht mit einem hohen Risiko für maligne myeloische Erkrankungen einher. Dazu zählen unter anderem Krankheiten, die zunächst chronisch verlaufen wie die chronische myeloische Leukämie (CML), die Philadelphia-Chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien (Ph⁻-MPN) und die myelodysplastischen Syndrome (MDS). Sie können in eine aggressive Verlaufsform übergehen und sich als Blastenkrise oder akute myeloische Leukämie (AML) manifestieren. Neben der sekundären Genese tritt die AML auch de novo auf. Myeloische Erkrankungen kommen in jedem Lebensalter mit einer Gesamtinzidenz von 8,6/100 000 (1) vor. Die Inzidenz steigt aber mit dem Lebensalter.

Bei der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) (*Kasten*) werden dem Patienten nach der sogenannten Konditionierung hämatopoetische Stammzellen eines anderen Menschen infundiert. Nachdem die Zellen angewachsen sind, übernehmen sie die Blutbildung. Durch gut ausgebaute Spenderdateien lässt sich heute für circa 90 % aller Patienten in Deutschland ein geeigneter Spender (e2) finden.

Der Graft-versus-Malignom (GvM)-Effekt ist entscheidend für das kurative Potenzial der Transplantation. Dieser basiert darauf, dass das vom Spender stammende Immunsystem eine Immunantwort gegen die malignen Zellen des Patienten, also des Empfängers ausbildet.

Die Risiken der allogenen SZT sind unter anderem Infektionen während der Phase des Anwachsens der Stammzellen und medikamentösen Immunsuppressionen. Weiterhin besteht die Gefahr einer als Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) bezeichneten Immunreaktion des Transplantats gegen Gewebe des Empfängers (2).

Diese Risiken der transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität korrelieren neben dem Alter mit den Komorbiditäten des Patienten. Die Indikation für oder gegen eine Transplantation beruht daher im Wesentlichen auf drei Faktoren, die gegeneinander abgewägt werden müssen (*Grafik*). Zum Teil bedingt durch die Komplexität der Therapie existieren nur begrenzt Ergebnisse randomisierter Studien. Viele Daten zur allogenen SZT bei myeloischen Neoplasien entstammen

KASTEN

Typischer Ablauf und wesentliche Charakteristika der allogenen Stammzelltransplantation (SZT)*

- **HLA-Typisierung/Spendersuche (circa Tag –90 bis –60)**
 - bei Geschwistern (Familienspender); wenn erfolglos, Suche in Registern (unverwandter Spender)
 - Typisierung von fünf Genen: HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1: pro Gen je zwei Allele, d. h. zehn Merkmale
 - gut passender Spender, wenn mindestens neun von zehn Merkmalen übereinstimmen ($\geq 9/10$)
 - bei fehlendem passenden Spender ($< 9/10$) ggf. haploidenten Spender (z. B. Kind des Patienten) wählen
- **Spenderauswahl/Voruntersuchung des Spenders (circa Tag –40 bis –20)**
 - primär anhand der HLA-Identität
 - weitere Faktoren (z. B. CMV-Konstellation), wenn mehrere Spender gleicher HLA-Identität vorhanden sind
- **Voruntersuchungen beim Patienten (circa Tag –40 bis –15)**
 - Risiko der TRM auf Basis von Risiko-Scores (z. B. HCT-CI) abschätzen
- **Konditionierung (circa Tag –12 bis –1)**
 - TBI und/oder Chemotherapie zur Suppression der Hämatopoese sowie des Immunsystems des Patienten
 - Formen: myeloablativ (ohne SZT nichtreversible Zytopenie), nichtmyeloablativ (auch ohne SZT stets reversible Zytopenie), dosisreduziert (weder myelo- noch nichtmyeloablativ; ggf. ohne SZT reversible Zytopenie)
- **Stammzellgewinnung vom Spender (Tag –1)**
 - Apherese peripherer Blutstammzellen nach G-CSF-Behandlung oder durch Knochenmarkentnahme
- **Transplantation (Tag 0)**
 - Transfusion des Stammzellpräparats beim Patienten
- **Engraftment (circa Tag +10 bis +20)**
 - „Anwachsen“ der transplantierten Zellen im Körper des Patienten mit Regeneration des Blutbilds
- **medikamentöse Immunsuppression (Tag –3 bis circa Tag +100/+180)**
 - je nach GvHD-Risiko Gabe von Anti-T-Zell-Antikörpern im Rahmen der Konditionierung
 - nach Transplantation Medikation (z. B. Ciclosporin A) bis circa Tag +100/+180
- **GvHD**
 - Reaktion des Spender-Immunsystems gegen Empfängergewebe
 - Risiko u. a. abhängig von der HLA-Identität und der Spenderherkunft (größeres Risiko bei einem unverwandten Spender)
- **transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität**
 - Ursache: insbesondere GvHD, Infektionen und Organtoxizitäten
 - Risiko u. a. abhängig von der Konditionierung, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten

*Die Zeitangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der allogenen SZT. Die Einteilung der Formen der Konditionierung erfolgte gemäß (e1). HLA, humanes Leukozyten-Antigen; CMV, Zytomegalievirus; G-CSF, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; GvHD, Graft-versus-Host-Erkrankung; HCT-CI, „hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index“; TBI, Ganzkörperbestrahlung; TRM, transplantationsassoziierte Mortalität

retrospektiven Analysen. Sofern verfügbar, sollte deswegen die allogene SZT im Rahmen von prospektiven Studien erfolgen.

Mit dem Ziel die Toxizität zu mindern, wurden dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle entwickelt. Neue medikamentöse Therapien wie zum Beispiel Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Behandlungsmöglichkeiten bei bestimmten myeloischen Neoplasien verbessert. Diese beiden Faktoren haben die Indikation

zur allogenen SZT verändert: Einerseits können Patienten, die höheren Alters sind oder an Komorbiditäten leiden, mit einer allogenen SZT behandelt werden; andererseits besteht bei effektiver TKI-Therapie seltener die Indikation zur SZT.

Generell gilt: Je früher das Stadium und je besser der durch konventionelle Therapie erreichte Remissionsstatus, desto höher sind die Aussichten auf eine Heilung durch die Transplantation.

Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Indikation zur allogenen SZT

Diese erfolgt individuell für den einzelnen Patienten und sollte mit ihm sowie seinen Angehörigen gemeinsam besprochen werden.

GvM, Graft-versus-Malignom; HCT-CI, „hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index“; SZT, Stammzelltransplantation

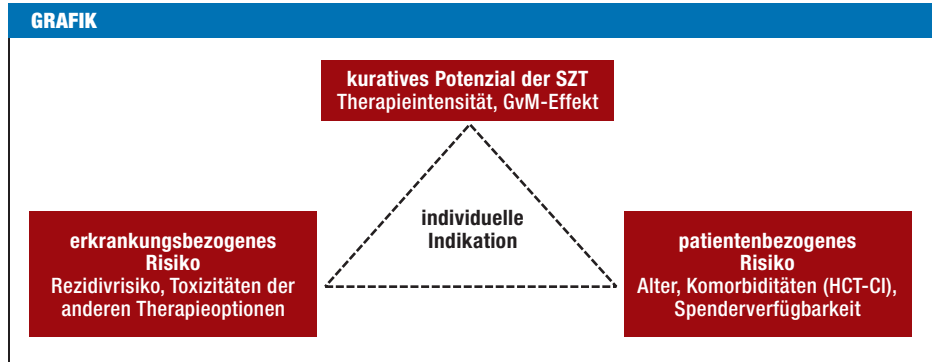


TABELLE 1

Indikation zur Spendersuche und allogenen Stammzelltransplantation bei chronischer myeloischer Leukämie*¹

	bei Erstdiagnose	im Verlauf
HLA-Typisierung des Patienten und Familienspendersuche	<ul style="list-style-type: none"> – AP oder BK – Mutation T315I – „major route“ Aberrationen*² 	<ul style="list-style-type: none"> – Versagen des Erstlinien-TKI – Versagen von zwei TKI – Progress mit AP, BK oder Mutation T315I
Fremdspendersuche	<ul style="list-style-type: none"> – Mutation T315I – AP oder BK 	<ul style="list-style-type: none"> – Versagen von Nilotinib oder Dasatinib als Erstlinien-TKI – Versagen von zwei TKI – Progress mit AP, BK oder Mutation T315I
Indikation zur allogenen SZT	<ul style="list-style-type: none"> – Mutation T315I – BK – AP ohne optimales Ansprechen auf TKI 	<ul style="list-style-type: none"> – Versagen von Nilotinib oder Dasatinib als Erstlinien-TKI – Versagen von zwei TKI – Progress mit AP, BK oder Mutation T315I

*¹ Empfohlen ist ein gestuftes Vorgehen, je nach initialer Risikokonstellation sowie Verlauf der Erkrankung.

*² Klonale chromosomale Aberrationen in den Philadelphia-Chromosom-positiven Zellen, z. B. Trisomie 8, Trisomie Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11)), Isochromosom 17 (i(17)(q10)), Trisomie 19 und ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)

SZT, allogene Stammzelltransplantation; HLA, humanes Leukozyten-Antigen; AP, akzelerierte Phase; BK, Blastenkrise; TKI, Tyrosinkinase-Inhibitoren

Methode

Es erfolgte eine selektive Literatursuche mit den Stichworten „allogeneic“, „transplantation“ und der jeweiligen Erkrankung.

Die 2010 von der Europäischen Fachgesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantationen (EBMT) veröffentlichte und umfassend begründete Indikationsliste (3), die frühere Studien einschließt, markierte dabei einen Ausgangspunkt. Unter Berücksichtigung der neuen Indikationsliste der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) (4) umfasste die Literatursuche den Zeitraum 2010–2014, so dass Änderungen und der aktuelle Status erfasst werden konnten.

Chronische myeloische Leukämie

Bis die TKI eingeführt wurden, war die allogene SZT eine Standardtherapie für Patienten mit CML. Die CML gilt als das Paradebeispiel für die Wirkung des GvM-Effekts (5).

Mit Hilfe von TKI gelingt die Induktion langfristiger Remissionen (6). Die allogene SZT ist jedoch weiterhin die einzige Therapie, die regelmäßig eine langfristige molekulare Remission erzielt, ohne dass fortlaufend

Medikamente eingenommen werden müssen. Gegenüber TKI ist bei allogener SZT die therapieassoziierte Mortalität höher. Daher ist die TKI-Therapie bei neu diagnostizierter CML der Standard (7).

Patienten, die von TKI nicht langfristig profitieren und für die daher eine Transplantation indiziert ist, müssen frühzeitig erkannt werden. Gemäß der aktuellen Leitlinien sollten die Einleitung einer Spendersuche und die Evaluation einer allogenen SZT sowohl bei Erstdiagnose als auch im Verlauf je nach Risiko der Erkrankung erfolgen (7, 8) (Tabelle 1).

Wenn eine TKI-Therapie versagt, eine fortgeschrittene Erkrankung oder eine Mutation T315I, die Resistenzen gegen die Mehrzahl der zugelassenen TKI induziert, bei Erstdiagnose oder im Verlauf vorliegt, muss umgehend ein Spender gesucht werden und eine Transplantation baldmöglichst erfolgen. Auch bei zusätzlichen genetischen Aberrationen, die mit einer schlechten Prognose einhergehen (e3), sollte die Option einer allogenen SZT evaluiert werden (Tabelle 1).

Wenn möglich sollte in der akzelerierten Phase oder während der Blastenkrise mittels noch verfügbaren TKI oder aber Chemotherapie eine zweite chronische Phase

TABELLE 2

Ausgewählte Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) bei akuter myeloischer Leukämie und myeloproliferativer Neoplasie inklusive chronischer myeloischer Leukämie^{*1}

Einschlusskriterien	Studiendesign	Therapie (Patienten, N)	medianes Alter (Jahre) ^{*2}	SZT-Regime	OS (p-Wert) ^{*2}	TRM (%) ^{*2}	Referenz
AML							
< 60 Jahre, 1. CR	matched pair	allo SZT (185) vs. konventionelle CTx (185)	45 vs. 46	MAC/RIC	7 Jahre: 58 % vs. 46 % (0,037)	7 Jahre: 24 % vs. 6 % (< 0,001)	(10)
< 61 Jahre, 1. CR, Hochrisiko	post-hoc-Analyse, prospektiv, multizentrisch	allo SZT (45) vs. konventionelle CTx (62)	48 vs. 54	MAC/RIC	5 Jahre: 19 % vs. 9 % (0,02)	5 Jahre: 15 % vs. 2 % (0,003)	(e4)
< 61 Jahre, 1. CR	prospektiv, multizentrisch	MAC (96) vs. RIC (99)	45 vs. 44	MAC/RIC	3 Jahre: 58 % vs. 61 % (NS)	3 Jahre: 18 % vs. 13 % (NS)	(e5)
≥ 50–70 Jahre, 1. CR	retrospektiv, multizentrisch	allo SZT (152) vs. konventionelle CTx (884)	55 vs. 61	MAC/RIC	3 Jahre: 62 % vs. 51 % (0,012)	3 Jahre: 21 % vs. 3 % (< 0,001)	(e6)
≥ 60 Jahre, 1. CR	prospektiv, multizentrisch	allo SZT (123)	65	RIC	2 Jahre: 46 %	2 Jahre: 14 %	(^{*3})
CML und Ph-MPN							
PMF/post-ET- und post-PV-MF	prospektiv, multizentrisch	allo SZT (103)	55	RIC	5 Jahre: 67 %	1 Jahr: 16 %	(11)
PV oder ET mit Progression (MF oder AML)	retrospektiv, Register	allo SZT (250)	56	RIC/MAC	3 Jahre: 55 %	3 Jahre: 28 %	(e7)
CML mit TKI-Versagen	prospektiv, multizentrisch	allo SZT in 1. CP (37) und allo SZT nach BK/AP (28)	38 und 38	RIC/MAC	3 Jahre: 94 % und 59 %	3 Jahre: 5 % und 18 %	(9)
CML, AP	prospektiv, monozentrisch	allo SZT (45) vs. Imatinib (87)	34 vs. 44	MAC	6 Jahre: 83 % vs. 51 % (0,023)	6 Jahre: 11 % (nur SZT)	(e8)

^{*1} Selektiv aufgenommen wurden aktuelle Studien zum Stellenwert der SZT generell und bei älteren Patienten. Für die Studienlage bei myelodysplastischem Syndrom (MDS) wird auf eine aktuelle Publikation verwiesen (e9).

^{*2} Angegeben sind jeweils in gleicher Abfolge die Werte für die Therapien bzw. die Patientengruppen, die in der Spalte „Therapie“ aufgeführt sind.

^{*3} Devine S, Owzar K, Blum W, et al.: A phase II study of allogeneic transplantation for older patients with AML in first complete remission using a reduced intensity conditioning regimen: results from CALGB 100103/BMT CTN 0502. Blood, ASH Annual Meeting Abstracts 2012; 120: abstract 230.

allo SZT, allogene Stammzelltransplantation; AML, akute myeloische Leukämie; AP, akzelerierte Phase; BK, Blastenkrisis; CML, chronisch myeloische Leukämie; CP, chronische Phase; CR, Komplettermission; CTx, Chemotherapie; ET, essenzielle Thrombozythämie; MAC, myeloablative Konditionierung; MF, Myelofibrose; MPN, myeloproliferative Neoplasie; NS, nicht signifikant; OS, Gesamtüberleben; Ph-MPN, Philadelphia-Chromosom-negative myeloproliferative Neoplasien; PMF, primäre Myelofibrose; PV, Polyzythämia vera; RIC, dosisreduzierte Konditionierung; TKI, Tyrosinkinase-Inhibitoren; TRM, transplantationsassoziierte Mortalität

induziert werden. So verbessert sich die Aussicht auf ein langfristiges Überleben nach der Transplantation deutlich (9) (Tabelle 2). Bei unkontrollierter Blastenkrisis ist die Prognose auch bei allogener SZT mit einem 3-Jahres-Überleben von circa 15 % ungünstig (12). Dennoch bietet die Transplantation damit für einen Teil dieser Patienten eine kurative Chance (7).

Standard der allogenen SZT bei CML ist eine myeloablative Konditionierung. Diese ist jedoch nur bei jüngeren Patienten mit einem akzeptablen Risiko durchführbar. Als maximales Alter erscheinen 45–55 Jahre gerechtfertigt. Aufgrund der Altersinzidenz der Erkrankung besteht damit der Bedarf an Konditionierungskonzepten mit reduzierter Toxizität. Diese ermöglichen ebenfalls hohe Raten anhaltender Remissionen (13). Hieraus leitet sich ab, dass bei der CML keine absolute Altersgrenze für die allogene SZT existiert.

Philadelphia-Chromosom-negative Neoplasien

Angesichts der guten Prognose von Polycythaemia vera und essenzieller Thrombozythämie ist die allogene SZT nur beim Voranschreiten der Erkrankung in eine Myelofibrose oder AML indiziert (14). Dies betrifft circa 2–15 % der Erkrankten (15).

Dagegen ist die allogene SZT weiterhin die einzige kurative Therapieoption für die primäre Myelofibrose. Eingeschränkt wird ihre Anwendung jedoch durch eine hohe transplantationsassoziierte Mortalität bei den zumeist älteren Patienten. Eine Transplantation wird empfohlen, wenn ohne diese ein medianes Überleben von unter fünf Jahren zu erwarten ist (14).

Dieses Risiko kann mit Hilfe verschiedener Modelle abgeschätzt werden. Das neu entwickelte „Dynamic International Prognostic Scoring System plus“ (DIPSS plus) berücksichtigt neben der Zytogenetik auch den

TABELLE 3

Indikation bei primärer Myelofibrose und anderen Philadelphia-Chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien*

	primäre Myelofibrose	Polycythaemia vera/ essenzielle Thrombozythämie
Erstdiagnose	≥ 2 Punkte nach DIPSS plus	keine
Verlauf	≥ 2 Punkte nach DIPSS plus Blastenkrise	Blastenkrise sekundäre Myelofibrose

IPSS – je ein Punkt für:

- Alter > 65 Jahre
- konstitutionelle Symptome (z. B. Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber)
- Hämoglobin < 6,2 mmol/L
- Leukozyten > 25 Gpt/L
- Blasten im peripheren Blut > 1 %

DIPSS plus – zusätzlich je ein Punkt für:

- Thrombozyten < 100 Gpt/L
- Bedarf zur regelmäßigen Erythrozytentransfusion
- ungünstige Zytogenetik (z. B. komplexer Karyotyp oder +8, -7/7q-, -5/5q-)

medianes Überleben gemäß DIPSS plus (16):

0 Punkte („low risk“)	15,4 Jahre	1 Punkt („intermediate-1 risk“)	6,5 Jahre
2 oder 3 Punkte („intermediate-2 risk“)	2,9 Jahre	≥ 4 Punkte („high risk“)	1,3 Jahre

* Während die Indikation bei Polycythaemia vera und essenzieller Thrombozythämie ggf. erst im Verlauf der Erkrankung besteht, ist bei primärer Myelofibrose eine Indikation je nach Konstellation der Prognosemodelle bereits bei Erstdiagnose zu evaluieren.
IPSS, „International Prognostic Scoring System“; DIPSS, „Dynamic International Prognostic Scoring System“

Transfusionsbedarf und ermöglicht es, die Erkrankungsdynamik abzuschätzen (16). Gemäß dieser Modelle ist ein erkrankungsbedingt eingeschränktes Überleben von unter fünf Jahren für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko zu erwarten (Tabelle 3). Das größte Risiko ist die Entwicklung einer Blastenkrise. Daher sollte bei Risikopatienten die allogene SZT zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchgeführt werden. Gleiches gilt für Patienten mit sekundärer Myelofibrose nach Polycythaemia vera oder essenzieller Thrombozythämie. Die bei Ph⁻MPN häufige JAK2V617F-Mutation korreliert nicht mit dem Überleben (17) und ist für die Indikationsstellung zur Transplantation bisher nicht relevant.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben für Patienten mit Myelofibrose, die ein intermediäres oder hohes Risiko aufweisen, beträgt nach allogener SZT circa 30–40 % (11, 18). Gegenüber myeloablativen Protokollen führen dosisreduzierte Konditionierungen zu vergleichbaren Ergebnissen (11) (Tabelle 2). Es existiert keine formelle Altersgrenze für Transplantationen bei Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose.

Mit JAK1/2-Inhibitoren steht eine neue Therapie für einen Teil der Patienten mit Ph⁻MPN zur Verfügung. Hiermit lässt sich eine gute Symptomkontrolle erzielen und in einigen Fällen das Überleben verlängern (19). Der Überlebensvorteil erscheint aber deutlich kleiner als der nach Behandlung mit TKI bei CML. Bei geeigneten Patienten sollte eine Therapie mit JAK1/2-Inhibitoren daher die Entscheidung zur allogenen SZT nicht herauszögern. Da JAK-Inhibitoren konstitutionelle Symptome lindern, kann dadurch jedoch der Allgemeinzustand des Patienten vor der Transplantation verbessert werden.

Wenn sich eine Blastenkrise bei Ph⁻MPN entwickelt, ergibt sich ohne SZT eine sehr schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von drei Monaten (20). Hier sollte eine remissionsinduzierende Chemotherapie mit dem Ziel einer zweiten chronischen Phase und eine allogene SZT erwogen werden (14). Damit lässt sich ein 2-Jahres-Überleben von > 40 % erzielen (21) (Tabelle 2). Ohne erzielte Remission ist die Prognose schlechter, aber auch hier lassen sich mit allogener SZT bei circa 20 % der Patienten langfristige Remissionen erreichen (e10).

Akute myeloische Leukämie

Bei Erstdiagnose einer AML besteht bei Patienten, die hierfür geeignet sind, das Therapieziel in der Remissionsinduktion mittels intensiver Chemotherapie. Da sich andernfalls ein Rezidivrisiko von bis zu 90 % ergibt, ist nachfolgend eine konsolidierende Behandlung erforderlich (22). Hierfür kommen eine konventionelle Chemotherapie und die allogene SZT in Frage.

Das Rezidivrisiko der AML wird hauptsächlich durch das Alter und genetische Veränderungen bestimmt (23). Mehrere Studien zeigen, dass Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko nur durch eine allogene SZT eine realistische Chance auf eine Langzeitremission haben (e11). Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie, die mit Hilfe moderner Therapien zu mehr als 95 % geheilt werden können, erhalten daher nicht in erster Remission eine Transplantation.

Für die große Zahl der Patienten mit intermediärem zytogenetischen Risiko ist unklar, ob die allogene SZT in erster Remission einen Vorteil bietet oder nicht. In Deutschland untersucht derzeit die ETAL-1-Studie diese

TABELLE 4

Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie*

Rezidivrisiko bei konventioneller Konsolidierung in Abhängigkeit ausgewählter Erkrankungscharakteristika	akzeptables SZT-assoziiertes Mortalitätsrisiko für die Durchführung der SZT (z. B. gemäß HCT-CI)
Indikation zur allogenen SZT in erster Komplettremission	
niedriges Rezidivrisiko (35–40 %), z. B.: – t(8;21) mit Leukozyten < 20 Gpt/L – inv(16)/t(16;16) – mutiertes NPM1-Gen ohne Tandemduplikation des FLT3-Gens – (molekulare) Komplettremission nach erster Induktion	niedrig (SZT nur bei Fehlen von Komorbiditäten gerechtfertigt)
mäßiges Rezidivrisiko (50–55 %), z. B.: – t(8;21) mit Leukozyten > 20 Gpt/L – zytogenetisch normal (auch mit Verlust des X- oder Y-Chromosoms) – Leukozyten < 100 Gpt/L mit Komplettremission nach erster Induktion	mäßig (SZT nur bei wenigen Komorbiditäten gerechtfertigt)
hohes Rezidivrisiko (70–80 %), z. B.: – jegliches gutes oder intermediäres zytogenetisches Risiko, aber keine Komplettremission nach erster Induktionstherapie – zytogenetisch normal mit Leukozyten > 100 Gpt/L – jegliche andere zytogenetische Aberration	hoch (SZT auch bei Komorbiditäten erwägen)
sehr hohes Rezidivrisiko (> 90 %), z. B.: – monosomaler Karyotyp – Überexpression des Evi-1 Gen	sehr hoch (SZT auch bei Komorbiditäten erwägen)
Indikation zur allogenen SZT bei einem Rezidiv	
jede Konstellation	nach individueller Einschätzung

*Prinzipiell ist die allogene SZT bei AML in erster Komplettremission eine individuelle Entscheidung. Gute Evidenz gibt es insbesondere für AML mit hohem Rezidivrisiko. Bei intermediärem oder niedrigerem Rezidivrisiko ist die Risikoabschätzung der SZT von besonders großer Bedeutung.
AML, akute myeloische Leukämie; EVI1, „ecotropic viral integration site 1“; HCT-CI, „hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index“; FLT3, Fms-like Tyrosinkinase-Rezeptor 3; NPM1, Nucleophosmin; SZT, Stammzelltransplantation

Fragestellung. Die Daten bisheriger Studien lassen vermuten, dass durch eine allogene SZT der Anteil der Patienten mit einem 5-Jahres-Überleben in dieser Gruppe um absolut 10 % gesteigert werden kann (10, e11).

Neben der Zytogenetik sind molekulare Marker wie zum Beispiel die FLT3- und die NPM1-Mutation mit der Prognose assoziiert. Aufgrund ihres unklaren prädiktiven Werts können diese Marker bisher nur einen kleinen Beitrag zur Entscheidung für eine Transplantation bei AML leisten. Des Weiteren zählen eine fehlende Komplettremission nach erster Induktionstherapie und eine hohe initiale Leukozytenzahl zu den Risikofaktoren für ein Rezidiv.

Unabhängig von anderen Risikofaktoren ist das Alter bei AML entscheidend für die Prognose. Ohne allogene SZT überleben selbst bei intensiver Chemotherapie weniger als 20 % der über 65-jährigen Patienten für fünf Jahre (24). Daher sollte eine Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung individuell ohne feste Altersgrenze evaluiert werden.

Damit hat sich eine zunehmend differenziertere Entscheidungsstrategie zur allogenen SZT bei Patienten mit AML in erster Remission ergeben. Eine an aktuellen Empfehlungen (25) angelehnte Risikostratifizierung findet sich in *Tabelle 4*. Wenn indiziert, sollte die Transplantation möglichst früh in erster Komplettremission erfolgen.

Unklar ist der Stellenwert der allogenen SZT bei Erkrankten mit niedrigerem genetischen Risiko, insbesondere bei ausschließlicher NPM1-Mutation. Aktuelle

Daten zeigen, dass sich für diese Patienten eine schlechtere Prognose ergibt, wenn nach Induktionstherapie die NPM1-Mutation im Knochenmark noch nachweisbar ist (26). In diesen Fällen kann eine Transplantation gegebenenfalls auch schon in erster Remission empfohlen werden.

Bei Erstdiagnose und bei Rezidiven steht für Patienten mit refraktärer AML ein Konzept aus kombinierter zytoreduktiver Chemotherapie mit unmittelbar in Aplasie erfolgreicher Konditionierung zur Verfügung. Damit lässt sich bei 30–50 % dieser Patienten ein Langzeitüberleben erreichen (27).

Die allogene SZT gilt nach wie vor als Standardtherapie bei Patienten mit rezidivierender AML. Es ist unklar, ob bei AML-Rezidiven zunächst, wie in vielen Zentren praktiziert, mittels Chemotherapie eine Remission induziert werden sollte oder ob die zügige Transplantation unabhängig vom Remissionsstatus anzustreben ist. Letzteres kann Toxizitäten vermeiden.

Myelodysplastisches Syndrom

Um die Prognose von Patienten mit MDS und insbesondere das Risiko einer sekundären AML abzuschätzen, steht das „International Prognostic Scoring System“ (IPSS) zur Verfügung. Der neu entwickelte IPSS-R-Score erlaubt eine differenziertere Einteilung unter Berücksichtigung zytogenetischer Aberrationen (28). Die Mehrzahl der Studiendaten basiert noch auf dem IPSS, der daher weiter zur Indikationsstellung für die allogene SZT verwendet wird (29). Aktuelle Daten be-

TABELLE 5

Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei myelodysplastischem Syndrom*

Risiko (Punkte nach IPSS)	Indikation zur allogenen SZT				
niedrig (0)	keine				
intermediär-1 (0,5 oder 1)	in speziellen Fällen: Hochrisiko-Zytogenetik oder schwere Zytopenien				
intermediär-2 (1,5 oder 2)	Standard				
hoch (2,5 bis 3,5)	Standard				
IPSS					
Variable	Punkte				
	0	0,5	1	1,5	2
KM-Blasten	< 5	5–10		11–20	21–30
Zytogenetik	gut	intermediär	schlecht		
Zytopenien	0 oder 1	2 oder 3			
Zytogenetik	gut	normal, nur del(5q), nur del(20q), nur –Y			
	intermediär	alle anderen			
	schlecht	komplex mit > zwei Aberrationen; Anomalien des Chromosoms 7			

*Die Indikation zur allogenen SZT basiert auf Modellen zur Risikoabschätzung der Transformation in eine AML. Bislang wird dafür das IPSS genutzt, wobei mit dem IPSS-R eine verbesserte Ausführung in Zukunft zur Verfügung steht.
IPSS, „International Prognostic Scoring System“; KM, Knochenmark; SZT, Stammzelltransplantation

stätigen die Empfehlung zur Transplantation bei Patienten, die gemäß IPSS den Gruppen Intermediär-2- und Hochrisiko zugeordnet sind (Tabelle 5) (30). Bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS sollte in der Regel nicht sofort, sondern erst bei Progression eine Transplantation erfolgen. Eine remissionsinduzierende Chemotherapie vor geplanter allogener SZT sollte nur durchgeführt werden, wenn sich eine sekundäre AML entwickelt hat.

Aufgrund des meist höheren Alters sind nur wenige Patienten mit MDS für eine myeloablative Konditionierung geeignet. Dosisreduzierte Konditionierungen führen aufgrund ihres etwas höheren Rezidivrisikos, aber ihrer niedrigeren transplantationsassoziierten Mortalität, zu einem ähnlichen Langzeitüberleben (31). Randomisierte Studien zum Vergleich dosisreduzierter und myeloablativer Konditionierungen sind erfolgt; die endgültigen Ergebnisse stehen noch aus. Daher sollte auch bei älteren Patienten die Transplantation als einzige kurative Option individuell erwogen werden.

Für die – gemäß „World Health Organisation“ (WHO) in die Gruppe MDS/MPN kategorisierte – chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) liegen nur wenige Daten vor. Die Indikation zur SZT sollte zunächst weiterhin analog der Risikostratifikation für MDS erfolgen. Neue Analysen zeigen, dass neben dem Alter und den Blutbildveränderungen auch spezifische genetische Aberrationen die Prognose bestimmen (32). Entsprechend erfolgt für Patienten mit CMML die Indikation zur allogenen SZT individuell. Circa 30–40 % der Behandelten überleben mindestens drei Jahre nach der Transplantation (33).

Patienten im Alter über 70 Jahre oder mit Komorbiditäten

Die Anwendung der allogenen SZT ist aufgrund ihrer Toxizität bei älteren Patienten eingeschränkt. Die Optimierung der Konditionierung, der supportiven Therapie, der Immunsuppression und der Spenderauswahl haben die Ergebnisse jedoch deutlich verbessert (34, e12).

Eine Herausforderung ist es, die individuellen Risiken des Patienten zu bestimmen. Mit Hilfe verschiedener Systeme, zum Beispiel des HCT-CI-Score (Kasten), kann die transplantationsassoziierte Mortalität abgeschätzt werden (35, 36). Analysen in speziellen Patientengruppen zeigen jedoch die Limitationen dieser Systeme (37). Die transplantationsassoziierte Mortalität innerhalb von zwei bis fünf Jahren nach SZT beträgt in aktuellen Studien 10–30 % (34, e12) (Tabelle 2). Angesichts der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten ist das numerische Alter nur ein Richtwert. Dies ist insbesondere für myeloische Neoplasien relevant, deren Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt. Eine allogene SZT bei Patienten über 40–55 Jahren sollte mit dosisreduzierter Konditionierung erfolgen; eine Transplantation bei Erkrankten über 70 Jahren kann in Abhängigkeit der Prognose gerechtfertigt sein.

Indikation in Abhängigkeit der Spenderverfügbarkeit

Eine hohe Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Patient und Spender geht mit einem niedrigeren Risiko einer transplantationsassoziierten Mortalität einher (38). Daten bei AML-Patienten zeigen, dass bei

HLA-Identität das Ergebnis einer allogenen SZT bei Familien- und Fremdspender nahezu gleich ist (39). Die Indikation zur Transplantation sollte daher nicht vorrangig auf der Unterscheidung von Familien- und Fremdspender basieren.

Bei nichtverfügbarem HLA-identen Spender kann gegebenenfalls eine Transplantation von einem haploidenten Familienangehörigen erfolgen. Nachdem das Verfahren der haploidenten SZT weiterentwickelt wurde, reduzierte sich deren – gegenüber HLA-identer Transplantation – höhere transplantationsassoziierte Mortalität (40, e13). In Deutschland wird bei erwachsenen Patienten Nabelschnurblut als weitere Alternative nur selten angewendet.

Fazit für die Praxis

Auf Basis der Ergebnisse randomisierter Studien und großer retrospektiver Registeranalysen existiert in folgenden Fällen eine hohe Evidenz für den Einsatz der allogene SZT:

- CML im fortgeschrittenen Stadium oder mit TKI-Versagen
- Hochrisiko-Ph⁻-MPN und -MDS
- Hochrisiko- und rezidierte AML.

Anhand monozentrischer und Register-basierter sowie erster randomisierter Studien liegt eine zunehmend bessere Evidenz für die allogene SZT bei Patienten im Alter von > 60 Jahren vor.

Die Entscheidung zur Transplantation wird in Abwägung des Rezidivrisikos und des Risikos der SZT getroffen. Um dies rechtzeitig zu ermöglichen, sollten alle Patienten mit myeloischer Neoplasie bis zu einem Alter von circa 75 Jahren bei Diagnose in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Hierfür sind zunächst keine weiteren Voruntersuchungen notwendig. In Abstimmung mit dem Patienten, seinen Angehörigen und dem betreuenden Hämatologen sowie Hausarzt kann eine Entscheidung gegen oder für die allogene SZT getroffen werden. Das Zentrum legt dann die gegebenenfalls notwendigen Voruntersuchungen fest, die in Kooperation mit den niedergelassenen Kollegen erfolgen. Hierdurch kann gemeinsam das beste Vorgehen für jeden Patienten individuell festgelegt werden.

Interessenkonflikt

PD Dr. Müller bekam Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung von den Firmen Astellas, Janssen, Sanofi, Gentium und Gilead. Er wurde für Vorträge von den Firmen Novartis, Celgene sowie Pfizer honoriert. Er übte eine Berater-tätigkeit für Celgene und CTI Life Sciences aus.

Prof. Müller-Tidow erhielt Honorare für Beratertätigkeiten (Advisory Board) von der Firma Janssen und für eine Autoren- beziehungsweise Co-Autorenschaft einer Publikation mit Bezug zum Thema von der Firma Celgene. Er bekam Kongressgebührenerstattung von der Firma Novartis. Reisekosten wurden für ihn von den Firmen Novartis und Celgene übernommen. Für Vorträge wurde er von den Firmen Celgene und Janssen honoriert. Studienunterstützung (Dritt-mittel für klinische Auftragsstudien und Sachmittel) wurde ihm zuteil von den Firmen Novartis und Celgene.

Manuskriptdaten

eingereicht: 18. 8. 2014, revidierte Fassung angenommen: 12. 1. 2015

LITERATUR

1. Visser O, Trama A, Maynadie M, et al.: Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3257–66.
2. Wolff D, Bertz H, Greinix H, et al.: The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 732–40.
3. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 219–34.
4. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT): Indikationsliste DAG-KBT. www.dag-kbt.de/content/public/Indikationsliste-DAG.pdf (last accessed on 1 March 2015).
5. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, et al.: Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462–5.
6. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al.: Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–61.
7. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al.: European Leukemia-Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–84.
8. Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, et al.: Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie. www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml (last accessed on 1 March 2015).
9. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 2010; 115: 1880–5.

KERNAUSSAGEN

- Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) sollte vor allem bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, mit myelodysplastischem Syndrom oder Myelofibrose mit jeweils hohem Progressionsrisiko sowie mit fortgeschrittener chronischer myeloischer Leukämie in Betracht gezogen werden.
- Für viele Patienten mit diesen Erkrankungen ist die allogene SZT die einzige kurative Therapieoption.
- Die Indikation wird gestellt, indem die Risiken der Erkrankung und der Komorbiditäten des Patienten gegen das kurative Potenzial und das Risiko der SZT abgewägt werden.
- Die allogene SZT sollte bei Patienten bis zu einem Alter von 75 Jahren evaluiert werden.
- Erkrankte sollten frühzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, damit gemeinsam mit diesen und ihren Angehörigen, dem niedergelassenen Hämatologen und dem Hausarzt die SZT als Therapiemöglichkeit beurteilt werden kann.

10. Stelljes M, Krug U, Beelen DW, et al.: Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32: 288–96.
11. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al.: Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009; 114: 5264–70.
12. Khoury HJ, Kulkreja M, Goldman JM, et al.: Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 810–6.
13. Crawley C, Szydlo R, Lalancette M, et al.: Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 106: 2969–76.
14. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al.: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29: 761–70.
15. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al.: Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2004; 117: 755–61.
16. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al.: DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 392–7.
17. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al.: New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–901.
18. Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, et al.: The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119: 2657–64.
19. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al.: Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood* 2014; 123: 2157–60.
20. Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al.: Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2410–5.
21. Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA, et al.: Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2013; 121: 2725–33.
22. Buchner T, Urbanitz D, Hiddemann W, et al.: Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1583–9.
23. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al.: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453–74.
24. Klepin HD, Rao AV, Pardee TS: Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2541–52.
25. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al.: The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 579–90.
26. Kronke J, Schlenk RF, Jensen KO, et al.: Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2709–16.
27. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, et al.: Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5675–87.
28. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al.: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454–65.
29. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122: 2943–64.
30. Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al.: Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2662–70.
31. Lim Z, Brand R, Martino R, et al.: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 405–11.
32. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al.: Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2428–36.
33. Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, et al.: Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2011; 153: 149–67.
34. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al.: Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010; 363: 2091–101.
35. Gratwohl A, Stern M, Brand R, et al.: Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 2009; 115: 4715–26.
36. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al.: Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912–9.
37. Birninger N, Bornhauser M, Schaich M, et al.: The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation—investigation of potential limitations of the index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1822–32.
38. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, et al.: Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014; 124: 2596–606.
39. Schlenk RF, Dohner K, Mack S, et al.: Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4642–8.
40. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, et al.: Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3497–505.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. Lutz P. Müller
 Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow
 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
 Universitätsklinikum Halle
 Ernst-Grube-Straße 40
 06120 Halle
 lutz.mueller@uk-halle.de
 carsten.mueller-tidow@uk-halle.de

Zitierweise

Müller LP, Müller-Tidow C: The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 262–70. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0262



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1515 oder über QR-Code



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation bei myeloischen Neoplasien

Lutz P. Müller, Carsten Müller-Tidow

eLITERATUR

- e1. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al.: Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1628–33.
- e2. Zentrales Knochenmarkspende-Register Deutschland. www.zkrd.de (last accessed on 3 December 2014).
- e3. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al.: Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011; 118: 6760–8.
- e4. Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WL, et al.: Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2140–6.
- e5. Bornhauser M, Kienast J, Trenschele R, et al.: Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1035–44.
- e6. Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, et al.: Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 401–11.
- e7. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2014; 99: 916–21.
- e8. Jiang Q, Xu LP, Liu DH, et al.: Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood* 2011; 117: 3032–40.
- e9. Germing U, Kobbe G, Haas R, et al.: Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 783–90.
- e10. Alchalby H, Zabelina T, Stubig T, et al.: Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation: a study from the Myeloproliferative Neoplasm Subcommittee of the CMWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 279–81.
- e11. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al.: Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009; 301: 2349–61.
- e12. Jenq RR, van den Brink MR: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: individualized stem cell and immune therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 213–21.
- e13. Fuchs EJ: Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 230–6.