

Aus dem Zentrum für Innere Medizin, Klinik III-Hämatologie/Onkologie/Palliativmedizin der  
Universität Rostock

Leiter: Prof. Dr. med. M. Freund

Betreuer: Prof. Dr. med. C. Junghanß

Das Überleben in Abhängigkeit erhöhter Ferritinwerte bei Empfängern einer hämatopoetischen  
Stammzelltransplantation und Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie sowie  
Myelodysplastischem Syndrom

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Ulrike Frizzi Heyne  
(geb. am 07.05.1984 in Berlin)  
aus Rostock

Rostock 2012

Dekan: Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

1. Gutachter : Prof. Dr. med. C. Junghanß

2. Gutachter: Prof. Dr. med. G Dölken

3.Gutachter: PD Dr. med. W. Bethge

**Datum der Einreichung:** 27.01.2012

**Datum der Verteidigung:** 20.02.2013

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Allgemeiner Teil</b>	<b>5</b>
1.1 Abkürzungsverzeichnis	5
1.2 Einleitung	7
1.2.1 Der physiologische Eisenstoffwechsel und die Eisenüberladung	7
1.2.2 Transfusionstherapie und Transfusionsrichtlinien	8
1.2.3 Möglichkeiten zur Evaluation des Eisenbestandes des Körpers	9
1.2.4 Die sekundäre Eisenüberladung und deren klinische Komplikationen	10
1.2.5 Möglichkeiten der Therapie einer Eisenüberladung	11
1.2.6 Die akute myeloische Leukämie und die hämatopoetische Stammzelltransplantation	15
<b>2. Zielstellung</b>	<b>17</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b>	<b>19</b>
3.1 Patienten	19
3.2 Definitionen	20
3.2.1 Eisenüberladung	20
3.2.2 Zeichen der Herzinsuffizienz	21
3.2.3 Zeichen der Leberbeteiligung	21
3.2.4 Konditionierungsregime	22
3.2.5 Definition der akuten myeloischen Leukämie und des myelodysplastischen Syndromes	22
3.2.6 Graft-versus-Host-Erkrankung	22
3.2.7 Erkrankungsgruppen	23
3.2.8 Definition des Erstereignisses und des 1-Jahres-Ferritinwertes	24
3.2.9 Erfassung des Transfusionsbedarfes bis Erstereignis	24
3.2.10 Erfassung des Transfusionsbedarfes im gesamten Observationszeitraum	25
3.3 Statistische Methoden	26
3.3.1 Deskriptive Statistik	26
3.3.2 Überlebenszeitanalysen	26
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
4.1 Patientencharakteristika	28
4.1.1 Epidemiologische und klinische Patientencharakteristika	28
4.1.2 Transfusionshistorie	32
4.1.3 Organdysfunktion bei Erstereignis und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes	33
4.2 Therapie der Eisenüberladung	37
4.3 Gesamtüberleben der Patienten	38
4.4 Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes	39

## Inhaltsverzeichnis

4.4.1	Überleben bei Erstereignis in Abhängigkeit des Ferritinwertes.....	39
4.4.2	Überleben der allogenen transplantierten Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei HSZT .....	40
4.4.3	Überleben der autolog transplantierten Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei HSZT .....	41
4.4.4	Überleben der AML-/MDS-Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes .....	42
4.4.5	Überleben in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei Erstereignis.....	42
4.4.6	Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Polytransfusionen .....	49
4.4.7	Überleben in Abhängigkeit allgemeiner Patientencharakteristika .....	57
4.4.8	Einflussfaktoren bei allogener HSZT.....	63
4.5	Überleben in Abhängigkeit des 1-Jahres- Ferritinwertes.....	66
4.6	Multivariate Analyse der Überlebenseinflüsse der allgemeinen Einflussfaktoren .....	67
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>69</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>80</b>
<b>7.</b>	<b>Thesen .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>86</b>
<b>9.</b>	<b>Appendix .....</b>	<b>99</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf.....</b>	<b>109</b>
<b>11.</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung .....</b>	<b>111</b>
<b>12.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>112</b>

**1. Allgemeiner Teil****1.1 Abkürzungsverzeichnis**

AA	Aplastische Anämie
ALAT	Alaninaminotransferase
Alb	Albumin
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AraC	Cytosin-Arabinosid
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
DFO	Deferoxamin
DFP	Deferipron
DSX	Deferasirox
EF	Ejektionsfraktion
EKKL	Erythrozytenkonzentratlösung
FAB	French-American-British-Arbeitsgruppe
γ-GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
Gy	Gray
Hb	Hämoglobinwert
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
MM	Multipl. Myelom
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
MW	Mittelwert
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Non-RIC	Nicht-toxizitätsgemindert. Konditionierungsregime
NTBI	Nicht-transferrin-gebundenes Eisen
PTLD	Post-transplant-lymphoproliferative disorder
RIC	Toxizitätsgemindert. Konditionierungsregime
s.c.	subcutan
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device

## Allgemeiner Teil

SPSS	Superior Performing Software System
SW	Spannweite
TK	Thrombozytenkonzentrat
VOD	Veno-occlusive disease/ hepatische Venenverschlusskrankheit
WHO	World Health Organization
4 UNL	vierfacher oberer geschlechtsspezifischer Referenzwert

## 1.2 Einleitung

Eisen ist ein essentielles Spurenelement für den menschlichen Organismus. Dabei wird der Hauptteil (ca. 70%) des Eisens für die Synthese des Hämoglobins verwendet. Für den Muskel, in Form von Myoglobin, werden 10-15% des Eisens benötigt und etwa 2% wird durch Enzymaktivität bei Stoffwechselprozessen verbraucht. Der Gesamtkörpereisenbestand eines durchschnittlichen Erwachsenen (70kg) beträgt etwa 3,0-3,5 mg Eisen. Eisenaufnahme und Eisenausscheidung sind unter physiologischen Bedingungen im Körper ausgeglichen. Durch interne oder externe Einflussfaktoren kann es jedoch schnell zu einem Ungleichgewicht in diesem System, mit Folgen für verschiedene Organe und deren Funktion, kommen. Die iatrogene Eisenüberladung durch Bluttransfusionen ist dabei ein wesentlicher Einflussfaktor, deren Bedeutung, insbesondere bei onkologischen Patienten, bisher unklar ist. Die folgende Arbeit beschäftigt sich daher mit dem Überleben in Abhängigkeit einer Eisenüberladung bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen.

### 1.2.1 Der physiologische Eisenstoffwechsel und die Eisenüberladung

Die Eisenaufnahme des menschlichen Körpers erfolgt im Duodenum über die Enterozyten. Unter physiologischen Bedingungen werden etwa 1-2mg Eisen pro Tag über die Nahrung aufgenommen. Gesteuert wird die Eisenresorption über das Regulatorprotein Hepcidin.<sup>1,2</sup> Bei vollen Eisenspeichern des Körpers hemmt dieses Protein die Aufnahme von Eisen über den Darm. Bei anämischen oder hämolytischen Situationen im menschlichen Organismus oder bei Erkrankungen mit ineffektiver Hämatopoese, wie der Thalassämie oder dem MDS, wird die Eisenaufnahme über den Darm durch dieses negative Regulatorprotein erhöht.<sup>2,3</sup>

Im Körper zirkuliert das Eisen hauptsächlich gebunden an das Transportprotein Transferrin. Überschüssiges Eisen wird in Leberparenchymzellen und im Retikulo-Endotheliales-System gespeichert und kann bei Bedarf aus diesen Zellen wieder frei gegeben werden.

Zur Eisenausscheidung hat der Körper nur passive Mechanismen zur Verfügung. Durch Abschilferung von Mukosa- und Epithelzellen, Schweiß, Urin und Blutverlusten jeglicher Art wird der Eisenbestand des Körpers reduziert.<sup>4</sup>

Wird dem Körper zu viel Eisen zugeführt, ohne dass gegenregulierende Maßnahmen ergriffen werden, kann es zu einer Eisenüberladung aufgrund der fehlenden aktiven Exkretionsmechanismen des Organismus kommen. Dabei wird die Bindungskapazität des Transferrins überschritten und Eisen zirkuliert ungebunden im Plasma. Sind 80% der Plasma-Transferrin-Sättigung erreicht, kommt es zur Entstehung von nicht-Transferrin-gebundenem Eisen (NTBI).<sup>4,5</sup> Dieses vermehrte freie Eisen führt zu unkontrollierter Eisenablagerung in verschiedenen Organen (siehe 1.2.4),<sup>6</sup> sowie zur Entstehung freier Radikale, welche zusätzlich gewebschädigend wirken.<sup>4,7</sup>

Eine Eisenüberladung kann durch primäre oder sekundäre Ursachen entstehen. Krankheitsbilder mit primärer Eisenüberladung entstehen durch einen gestörten Regulationsmechanismus der

intestinalen Eisenresorption, bei dem trotz voller Eisenspeicher die Eisenresorption nicht gehemmt wird. Dazu gehören die verschiedenen genetischen Formen der hereditären Hämochromatose, die afrikanische Eisenüberladung, die Porphyria cutanea tarda, die hereditäre Atransferrinämie und die Acaeruloplasminämie.

Die sekundäre Eisenüberladung kann durch „Iron-loading-anemias“ (mit oder ohne Transfusionen) wie die Thalassämia major, die kongenitale dyserythropoetische Anämie oder die sideroblastische Anämie hervorgerufen werden. Des Weiteren können eine nutritive Eisenüberladung, eine parenterale Eisenüberladung nach intravenöser Eisenapplikation, chronische Lebererkrankungen wie Hepatitis B, Hepatitis C oder alkoholinduzierte Lebererkrankungen zu einer sekundären Eisenüberladung führen. Eine weitere wichtige Ursache sekundärer Eisenüberladung ist die Transfusionssiderose. Diese ist in jüngerer Zeit durch das vermehrte Transfusionsaufkommen, sowie das längere Überleben, z. B. von Tumorpatienten, in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Bei vielen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, wie dem MDS, der Aplastischen Anämie, der Diamond-Blackfan-Anämie, der Sichelzellanämie oder akuten Leukämien und Lymphomen, entsteht durch einen hohen Transfusionsbedarf eine sekundäre Eisenüberladung.<sup>3,8-16</sup> Aus diesem Grund sind klare Transfusionsrichtlinien sinnvoll.

### 1.2.2 Transfusionstherapie und Transfusionsrichtlinien

Bei akuten Leukämien, dem MDS und anderen hämatologischen Erkrankungen (siehe 1.2.1) stellt die Gabe von EKKL einen wichtigen Teil der symptomatischen Therapie dar. In Deutschland werden regelhaft leukozytendepletierte EKKL transfundiert, um die Gefahr einer Hypersensitivitätsreaktion und Alloimmunisierung zu vermindern. Ein EKKL enthält etwa 210-230ml Erythrozytenkonzentrat und besitzt somit einen Eisengehalt von ca. 200-250mg Eisen.<sup>4,17</sup> Der Hämoglobinwert (Hb) kann durch die Transfusion von einem EKKL um 0,62 - 0,93 mmol/l angehoben werden.<sup>18</sup> Bezüglich des anzustrebenden Beginns einer Transfusion existieren Richtwerte. Diese sind jedoch von Faktoren, wie der zur Transfusion führenden Grunderkrankung, den Begleiterkrankungen, der Geschwindigkeit des Blutverlustes und dem Alter des Patienten abhängig.<sup>19</sup> Diese Richtwerte unterscheiden sich auch innerhalb eines Krankheitsbildes zwischen verschiedenen Ländern. Beim MDS beispielsweise liegen die Richtwerte zwischen 3,7 und 6,2 mmol/l, wobei jedoch klinische Symptome einer Anämie, neben den numerischen Richtwerten, ausschlaggebend für den Beginn einer Transfusionstherapie sein sollten.<sup>20-24</sup> Die Italienische Gesellschaft für Hämatologie empfiehlt Transfusionen beim MDS ab einem Hb-Wert von 5,0 mmol/l.<sup>20</sup> Die Nagasaki Gruppe empfiehlt Richtwerte zur Transfusion je nach geographischem Standpunkt (Asiatischer Raum: 3,7 - 5,9 mmol/l, Europa: 5,0 - 6,2 mmol/l; Lateinamerika 4,3 - 6,2 mmol/l),<sup>25</sup> und die britische MDS-Gruppe empfiehlt keinen Richtwert zum Beginn einer Transfusion, sondern den Beginn bei klinisch symptomatischen Patienten.<sup>22</sup> Einigkeit in den



verschiedenen Arbeitsgruppen herrscht jedoch darüber, dass ein zurückhaltendes Transfusionsregime angestrebt werden sollte, um eine Eisenüberladung zu vermeiden.<sup>25</sup>

### 1.2.3 Möglichkeiten zur Evaluation des Eisenbestandes des Körpers

Um den Eisenbestand des Körpers zu evaluieren und eine Eisenüberladung festzustellen, gibt es verschiedene invasive und nicht-invasive Möglichkeiten. Invasive Methoden sind die Leberbiopsie und die Myokardbiopsie. Nicht-invasive Methoden können mittels direkten und indirekten Parametern den Eisenbestand bestimmen. Unter die indirekten Parameter fallen dabei das Serum-Ferritin, die Transferrin-Sättigung, NTBI und Hepcidin. Direkte Parameter sind das Lebereisen, bestimmt durch die SQUID-Biosuszeptometrie oder die Magnetresonanztomographie (MRT-R2) und das Herz-Eisen, welches durch das MRT-T2\* ermittelt wird.

Die Referenzmethode zur Bestimmung des Eisenbestandes des Körpers bei Patienten mit Eisenüberladung ist derzeit die perkutane Leberbiopsie.<sup>3,11,26-28</sup> Für valide Verlaufsbeurteilungen sollten dabei jeweils die gleiche Biopsie-Technik und die Bestimmung im gleichen Labor erfolgen.<sup>29</sup> Problematisch ist diese Methode bei Patienten mit MDS, akuten Leukämien oder anderen hämatologischen Neoplasien, da diese Patienten häufig an einer Neutropenie und einer Thrombozytopenie leiden und somit ein deutlich erhöhtes Punktionsrisiko aufweisen.<sup>30</sup>

Der Lebereisengehalt, der durch perkutane Leberbiopsien bestimmt wurde, stimmt mit dem Lebereisengehalt, der bei diesen Patienten mittels MRT-R2 bestimmt wurde, überein.<sup>31</sup> Neben diesem Verfahren stellt die MRT-T2\*-Technik eine nicht-invasive Möglichkeit zur Eisenbestimmung des Herzens dar. Über die Messung der Relaxationszeit gibt diese Methode Aufschluss über den Eisengehalt und wird als direkter Parameter der Eisenüberladung in Studien eingesetzt.<sup>32,33</sup> Die biomagnetische Lebersuszeptometrie (SQUID-Lebersuszeptometrie) zur Messung des Eisengehaltes der Leber wurde in biologischen Modellen validiert.<sup>34,35</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die Lebereisenkonzentration, gemessen durch Biopsie und SQUID-Lebersuszeptometrie, quantitativ übereinstimmen.<sup>36</sup> Die SQUID-Lebersuszeptometrie bestimmt jedoch nur den Eisengehalt von Leber und Milz.<sup>37</sup>

Eine weit verbreitete und etablierte Möglichkeit der Evaluation des Körper-Eisenbestandes stellt die Bestimmung des Serum-Ferritinwertes dar.<sup>10,11,16,17,27,30,37-40</sup> Bei der Interpretation des Ferritinwertes müssen jedoch Einflussfaktoren, wie Infektionen, Entzündungen, Lebererkrankungen oder Vitamin C Mangel beachtet werden, da die Höhe des Ferritinwertes als Akutes-Phase-Protein durch diese Zustände beeinflusst wird.<sup>27,41</sup> Unter Berücksichtigung dieser Tatsache ist das Serum-Ferritin aufgrund seiner Standardisierung, der niedrigen Kosten und der breiten Verfügbarkeit als Surrogatparameter zur Abschätzung des Eisenbestandes des Körpers geeignet.<sup>8</sup> Besonders bei regelmäßigen Bestimmungen ist dieser Parameter zur Verlaufsbeurteilung und Therapieüberwachung sinnvoll,<sup>10,30,39,42</sup> da bei Transfusionssiderosen eine positive Korrelation

zwischen der Anzahl der verabreichten EKKL und dem Serum-Ferritinwert beobachtet werden konnte.<sup>8,43</sup>

Das Serum-Eisen oder die Transferrin-Sättigung reagieren empfindlich auf eine Erhöhung der Eisenkonzentration im Blut, geben jedoch keinen Aufschluss über den Grad einer bestehenden Eisenüberladung. Der Desferal-Eisen-Urin-Exkretionstest wurde früher häufiger verwendet, konnte sich gegen kritische Prüfungen jedoch nicht behaupten und wird heute nicht mehr angewendet. Dem NTBI, dessen Bestimmung vorwiegend in Studien erfolgt, wird eine Rolle bei der Pathogenese der Eisenüberladung zugeschrieben. Eine Korrelation zwischen NTBI und dem Gesamtspeichereisen besteht offenbar nicht, sodass sich dieser Parameter in der klinischen Routine nicht durchgesetzt hat.<sup>5</sup> Hepcidin zeigt bei Eisenüberladung eine erhöhte Konzentration im Urin.<sup>1</sup> Unklar ist bis jetzt jedoch die Bedeutung dieses Proteins in der Diagnostik und Therapie von primären oder sekundären Eisenüberladungen.

#### 1.2.4 Die sekundäre Eisenüberladung und deren klinische Komplikationen

Es gibt eine Vielzahl an Erkrankungen, die zu einer sekundären Eisenüberladung führen können (siehe 1.2.1). Dabei stellt die sekundäre Eisenüberladung durch regelmäßige Transfusion von EKKL ein häufiges Problem dar, welches besonders durch Langzeitstudien mit Thalassämie- oder Sichelzellanämie-Patienten untersucht wurde.<sup>16,26,39,44-46</sup> Die Eisenüberladung bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien rückte erst in jüngerer Zeit in den Blickpunkt des Interesses.<sup>42</sup>

Aufgrund der passiven Eisenexkretionsmechanismen des menschlichen Körpers kann eine Eisenüberladung bereits nach 10-20 transfundierten EKKL im menschlichen Körper entstehen und die Funktion lebenswichtiger Organe beeinträchtigen.<sup>3,4,17,30</sup> Dabei sind insbesondere die Leber, das Herz, die endokrinen Organe und Gelenke betroffen.<sup>7,47,48</sup>

Bei regelmäßig transfundierten Patienten können Eisenablagerungen im Gewebe bereits nach ein bis zwei Jahren beginnen. Klinisch beweisbare kardiale oder hepatische Dysfunktionen können sich auch erst nach 10-20 Jahren manifestieren.<sup>26,45,47</sup>

**Leber:** Ein großer Anteil des überschüssigen Eisens befindet sich in der Leber. Bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung beläuft sich der in der Leber gespeicherte Anteil des Ganzkörper-Speicher-Eisens auf ca. 80%.<sup>49</sup> Erste Anzeichen einer Beteiligung der Leber äußern sich häufig in einer Erhöhung der Transaminasen.<sup>50-54</sup> Die Speicherung in den Leberparenchymzellen führt ohne gegenregulierende Maßnahmen im Verlauf zu einer portalen Fibrose und einer Leberzirrhose.<sup>3,47</sup>

**Herz:** Neben der Leber spielt die Ablagerung von Eisen in myokardialen Zellen ebenfalls eine entscheidenden Rolle.<sup>39,48</sup> Kardiale Myozyten scheinen eine besondere Empfindlichkeit gegenüber einer Schädigung durch Eisen aufzuweisen.<sup>33</sup> Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sind dabei als Symptome der Herzeisenüberladung beschrieben worden.<sup>48,55</sup> Morphologisch wurde bei symptomatischen Patienten eine kardiale Hypertrophie und Dilatation,

myokardiale Faserdegeneration und sehr selten auch eine Fibrose gefunden.<sup>56</sup> Eine messbare Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion wird häufig auch bei klinisch asymptomatischen Patienten beobachtet.<sup>47</sup> Bei Thalassämie-Patienten stellt Herzversagen durch Eisenüberladung eine häufige, lebensbedrohliche Komplikation der Transfusionstherapie dar.<sup>26,55</sup> Der Anteil des gespeicherten Eisens der Herzmuskelzellen entspricht einem Bruchteil der Menge, des in der Leber gespeicherten Eisens. Eine Korrelation zwischen Eisenspeicherung im Herzen und der Leber konnte nicht nachgewiesen werden und die Eisenentfernung durch Chelatoren aus myokardialen Zellen scheint schwieriger als aus anderen Geweben.<sup>57</sup>

**Endokrine Organe:** Im Pankreas kommt es durch interstitielle Eisenablagerung zu einer Funktionsstörung, die in einem Insulinmangel mit gestörter Glukosetoleranz oder einem Diabetes mellitus resultieren kann.<sup>7,55</sup> Der Hypophysenvorderlappen scheint früh auf toxische Effekte der Eisenablagerung zu reagieren.<sup>55</sup> Hypogonadismus stellt die häufigste endokrine Komplikation der Eisenablagerung bei Thalassämie-Patienten in jungen Jahren dar.<sup>55,58</sup> Durch Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse kann es bei Kindern zu sexuellen Reifungsstörungen, sowie Wachstumssverzögerungen bis hin zu Wachstumsstörungen oder bei Erwachsenen zu sekundärer Amenorrhö kommen.<sup>26,47,59</sup>

Eisenablagerungen in anderen endokrinen Organen mit entsprechender Organdysfunktion wie Schilddrüse, Nebenschilddrüsen und adrenalen Speicherorten, wie dem Nebennierenmark, wurden ebenfalls beschrieben.<sup>47,59</sup>

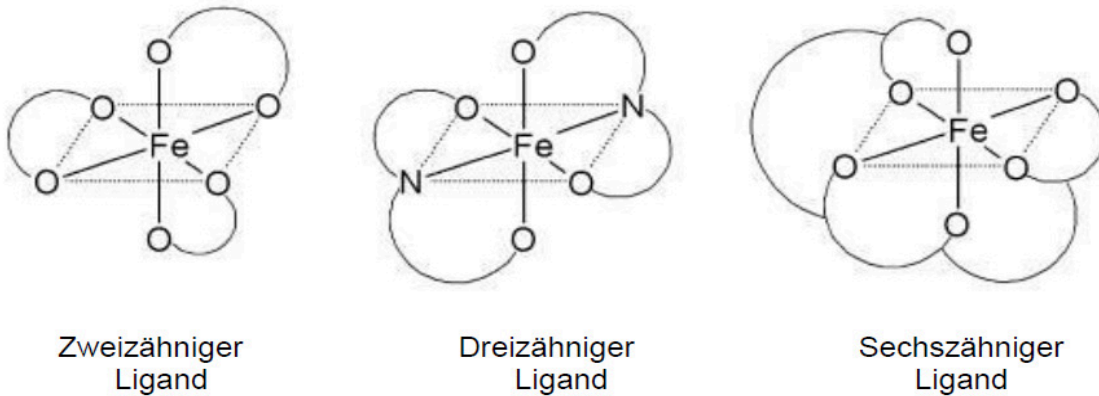
**Haut:** Im Rahmen der hereditären Hämochromatose sind Hautveränderungen wie Hyperkeratosen, Atrophien und Pigmentierungen in der Vergangenheit beschrieben worden.<sup>60,61</sup> Tierexperimentell zeigte sich, dass trotz unveränderter Morphologie Eisenablagerungen in der Dermis und Epidermis nach parenteraler Eisenapplikation auftreten.<sup>61</sup>

### 1.2.5 Möglichkeiten der Therapie einer Eisenüberladung

Um Komplikationen der Eisenüberladung zu vermeiden, gibt es generell zwei verschiedene Therapiemöglichkeiten. Eine Möglichkeit ist die Aderlasstherapie. Bei dieser Methode werden unter Berücksichtigung eines ausreichenden Hb-Wertes alle ein bis zwei Wochen 400-500ml Blut entnommen, bis sich der Ferritinwert wieder im Normbereich befindet.<sup>16</sup> Die Aderlasstherapie wird in der Regel vom Patienten gut vertragen. Dieses Verfahren ist sicher, effektiv und ökonomisch.<sup>11,16,50,62</sup> Der Erfolg der Aderlasstherapie kann indirekt durch eine Normalisierung der Ferritin-Werte oder anderer Parameter wie der Ejektionsfraktion des Herzens oder den Lebertransaminasen objektiviert werden.<sup>16,50,62</sup> Bei Patienten mit niedrigen Hb-Werten, beispielsweise bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, stellt diese Methode jedoch keine geeignete Therapiemöglichkeit dar.

Eine andere Therapieoption ist der Einsatz synthetischer Eisenchelatoren.<sup>28,32,48,55,63-68</sup> Diese „neutralisieren“ freies, reaktives Eisen und entfernen überschüssiges Speichereisen, indem sie sich reversibel als Ligand an die Metallionen binden (Abbildung 1).

**Abbildung 1: Wirkprinzip eines Chelatbildners (modifiziert nach Nielsen 2006<sup>69</sup>)**

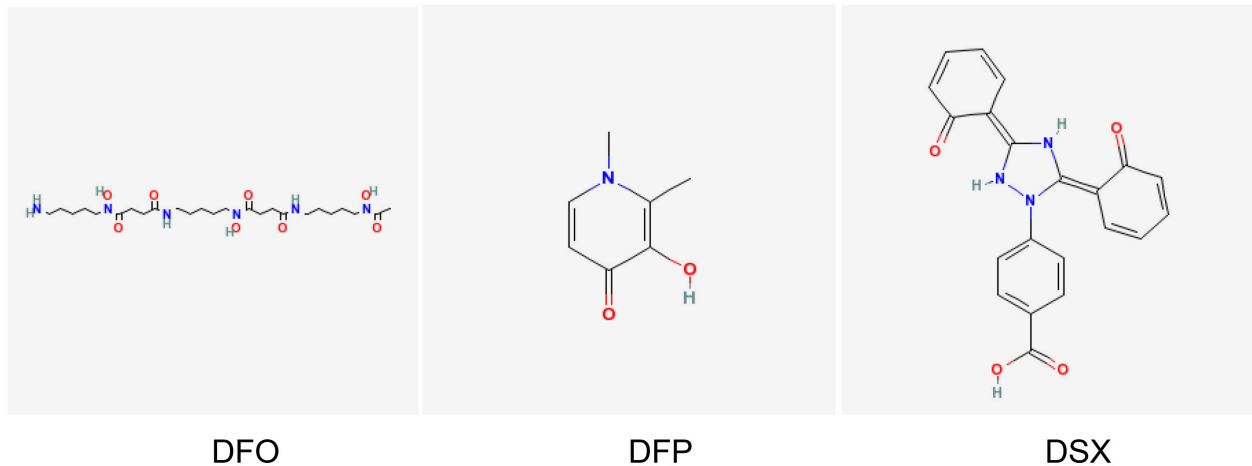


Auf diese Weise kann Eisen aus dem Körper entfernt und eiseninduzierte Zellschäden verhindert bzw. minimiert werden. In der Exkretion zeigen sich Unterschiede bei den eingesetzten Eisenchelatoren mit unterschiedlichen biliären oder renalen Ausscheidungswerten für cheliertes Eisen. Tabelle 1 (Seite 13) gibt einen Überblick über wichtige klinische Daten der drei verschiedenen Chelatoren.

**Tabelle 1: Klinische Merkmale der Eisenchelatoren**<sup>2,67,69</sup>

	Deferoxamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasirox (DSX)
Enterale Absorption	Vernachlässigbar gering	Plasma-Peak nach 45 min	Plasma-Peak nach 90-240 min
Halbwertszeit	34 Minuten	53-166 Minuten	11-19 Minuten
Eisenausscheidung	Leber, Niere	>80% Niere	Leber
Therapeutische Dosis	30-50mg/kg KG/Tag	75-100mg/kg KG/Tag	10-30mg/kg KG/Tag
Nebenwirkungen	Ototoxizität, Retinale Toxizität, lokale und systemische Allergien, Wachstumshemmung	Agranulozytose, Arthropathie, Zinkmangel, gastro-intestinale Beschwerden	Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Hautausschlag, Anstieg Serum-Kreatinin

Die Wirksamkeit der Eisenchelatoren bei Patienten mit regelmäßigem Transfusionsbedarf wurde in vielen Studien gezeigt.<sup>3,48,64,70,71</sup> Im Weiteren werden nur die für den klinischen Einsatz zugelassenen Eisenchelatoren DFO, DFP und DSX (Abbildung 2, Tabelle 1) näher ausgeführt.

**Abbildung 2: Strukturformeln der Eisenchelatoren DFO,<sup>72</sup> DFP,<sup>73</sup> DSX<sup>74</sup>**

**DFO** wurde im Jahre 1962 eingeführt und ist der älteste Eisenchelator. Da es ein vergleichsweise großes Molekül mit 560 KD ist, wird es schlecht enteral absorbiert, sodass nur eine parenterale Applikation (s.c., i.m. oder i.v.) möglich ist. Die kontinuierliche Applikation, besonders als s.c. Anwendung, über 8-12 h zeigt eine hohe Wirksamkeit und konnte in klinischen Studien einen verlängernden Effekt auf das Überleben bei Patienten mit chronischer Transfusionstherapie zeigen.<sup>26,55</sup> Die aufwendige Applikationsart erfordert viel Disziplin und eine hohe Compliance der Patienten, die sich bestenfalls täglich die s.c.-Injektionspumpen anlegen müssen. Schmerzen, Juckreiz und Hautirritationen an der Injektionsstelle sind dabei häufig zu beobachten. Diese lokalen Nebenwirkungen limitieren, neben den systemischen Nebenwirkungen, häufig den Einsatz

## Allgemeiner Teil

durch den Patienten (siehe Tabelle 1). Daneben schränkt die kontinuierliche Applikation die sozialen und physischen Aktivitäten eines Patienten ein, was unter Umständen auch zu emotionalen Problemen führen kann und häufig die Compliance mindert.<sup>75</sup> Im Plasma richtet sich die Wirkung von DFO besonders auf das NTBI.<sup>69</sup>

Patienten, die trotz des s.c. Standard-Regimes eine progrediente Siderose entwickeln, können von einer intravenösen Anwendung deutlich profitieren.<sup>32</sup> Nebenwirkungen des DFO sind von der täglichen Dosis, dem Alter des Patienten und dem Grad der Eisenüberladung abhängig. Um Nebenwirkungen zu vermeiden sollte die Dosis bei Verringerung der Eisenüberladung reduziert werden.<sup>26,55</sup> Prinzipiell sollte eine Therapie mit DFO erst nach dem 3. Lebensjahr begonnen werden.

**DFP** war der erste, für die orale Anwendung zugelassene Eisenchelator. Die notwendige Dosis zur Eisenreduktion bei Patienten mit Transfusionssiderose ist vergleichsweise hoch (siehe Tabelle 1). Dabei unterscheidet sich die Wirksamkeit von DFP durch eine vorangegangene Chelatortherapie. DFP entfernt bei Ferritinwerten unter 2500µg/l geringere Mengen an Eisen als DFO aus dem Körper, insbesondere aus den hepatischen Eisenspeichern.<sup>76,77</sup> Daher ist der Einsatz von DFP auf eine Zweitlinientherapie bei Unverträglichkeit von DFO beschränkt. Es gibt jedoch Hinweise auf eine spezifische Wirkung von DFP auf die Herz-Eisenkonzentration, welche bei DFO-behandelten Patienten nicht nachgewiesen wurde.<sup>39,63,78</sup> In einzelnen Studien wurde eine Kombinationstherapie von DFO und DFP durchgeführt, wenn bei einer Monotherapie kein ausreichend eisensenkender Effekt erzielt wurde.<sup>79</sup>

Die wichtigste und schwerwiegendste Nebenwirkung ist die Agranulozytose. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung liegt bei 0,5% innerhalb eines Patientenjahres und ist bei Absetzen des Medikamentes reversibel, ähnlich den anderen, häufigeren Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1). Über eine potentielle Lebertoxizität dieses Medikamentes wird kontrovers diskutiert.<sup>44</sup> Aufgrund der Nebenwirkung der Agranulozytose ist dieser Chelator nicht optimal für den Einsatz bei MDS-Patienten.

**DSX** ist ein neu entwickelter Eisenchelator, der am 28.08.2006 seine europaweite Zulassung erhielt. Die Elimination dieses Chelators erfolgt über die Leber mit anschließender biliärer Ausscheidung. Die pharmakokinetischen Eigenschaften dieses Präparates zeigen einen 24-stündigen Schutz durch andauernde, therapeutische Plasmaspiegel bei einmaliger, täglicher Einnahme.<sup>80,81</sup> DSX führt zu einer effektiven Senkung des Ferritinwertes einhergehend mit einer signifikanten Senkung der hepatischen und kardialen Eisenkonzentration.<sup>82-85</sup> In den klinischen Phasen der Zulassung von DSX wurden generalisierte Hautausschläge, gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und eine milde, nicht-progrediente Erhöhung des Serum-Kreatininwertes beobachtet. Insgesamt scheint Deferasirox jedoch gut verträglich und weist

eine dosisabhängige Eisenausscheidung auf.<sup>18,84,86,87</sup> Dabei werden in der Regel 30mg/kg KG benötigt, um eine Eisenreduktion des Lebereisengehaltes zu bewirken und 20 mg/kg KG um den Eisengehalt der Leber stabil zu halten.<sup>84</sup>

### **1.2.6 Die akute myeloische Leukämie und die hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Die AML ist durch eine maligne Proliferation eines Zellklones der myeloischen Reihe mit Ausschwemmung von unreifen Zellen (Blasten) ins Blut charakterisiert.<sup>88</sup> Eine Unterteilung in die Subtypen kann nach morphologischen und zytochemischen Kriterien (FAB-Klassifikation) und zusätzlich auch molekularbiologischen und immunphänotypischen Charakteristika (WHO-Klassifikation) erfolgen.<sup>89,90</sup>

Das MDS stellt eine Vorläuferstufe der AML dar und umfasst eine heterogene Gruppe von Stammzellerkrankungen mit qualitativ und quantitativ veränderter Hämatopoese. Je nach Subtyp kann das MDS ähnlich einer AML behandelt werden.<sup>91,92</sup> Der kurative Behandlungsansatz beider Erkrankungen ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). In Abhängigkeit der Prognosegruppen kann bei der AML auch die alleinige Chemotherapie eine kurative Therapieoption darstellen.<sup>93-95</sup>

Die konventionelle Chemotherapie der AML besteht aus der Induktionsphase und einer Konsolidierungsphase. In der Induktionsphase soll eine komplette Remission (CR) der Erkrankung erreicht werden. Die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer CR wird jedoch vom Alter des Patienten beeinflusst.<sup>96-98</sup> Die Konsolidierungsphase soll noch vorhandene Leukämiezellen eliminieren, die trotz klinischer und morphologischer CR persistiert haben können (MRD, minimal residual disease). Ohne Konsolidierung ist das Rezidivrisiko einer AML signifikant erhöht.<sup>99</sup>

Bei der HSZT wird eine autologe und eine allogene Stammzelltransplantation unterschieden. Während bei der autologen HSZT eingelagerte Stammzellen des Patienten reinfundiert werden, werden bei der allogenen HSZT pluripotente, hämatopoetische Stammzellen von einem gesunden Spender (Donor) auf den vorbehandelten Patienten (Empfänger) übertragen.

Der Unterschied zwischen der konventionellen Chemotherapie und der allogenen HSZT ist die Konditionierung vor der Transplantation (myeloablative und nicht-myeloablative Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung) und der „Graft-versus-Tumor-Effekt“. Unter diesem Effekt versteht man eine immunologische Reaktion von Lymphozyten des Transplantatspenders gegen die Grunderkrankung (Synonym auch „Graft-versus-Lymphoma-Effekt“ oder „Graft-versus-Leukemia-Effekt“), welche im besten Fall eine komplette Remission herbeiführen kann.<sup>100-103</sup> Weiterhin beeinflusst dieser Effekt die Rezidivrate.<sup>100,101,104,105</sup> Dies wird erzielt, indem die sonst unerwünschte Immunreaktion des Spenders gegen Oberflächenantigene des Empfängers (Graft-versus-Host-Disease, siehe 3.2.6) genutzt wird.<sup>104,106,107</sup> Eingesetzt wird die allogene HSZT beispielsweise bei der AML, dem MDS, der ALL, Myeloproliferativen Syndromen

## Allgemeiner Teil

(MPS), einigen Lymphomentitäten und einigen soliden Tumoren.<sup>108-110</sup> Durch die Einführung toxizitätsgeminderter Regime ist diese Therapie mittlerweile auch für ältere Patienten möglich.<sup>93,95,107,111</sup>

Im Verlauf dieser intensiven Therapieregime entsteht durch die therapieinduzierte Myeloablation eine Panzytopenie (Thrombopenie, Leukopenie und Anämie) mit erhöhter Infektionsneigung und einem erhöhten Transfusionsbedarf. Zum Zeitpunkt der HSZT haben bereits viele Patienten während der bisherigen Therapien EKKL erhalten. Erste Arbeiten weisen darauf hin, dass die dadurch induzierte Eisenüberladung prognostische Bedeutung für das Überleben nach HSZT haben könnte.<sup>8,11,15,43,112-114</sup>

Auch Patienten mit einem MDS erhalten durch die dauerhafte Anämie häufig bis zum Übergang in eine sekundäre AML zahlreiche EKKL, sodass sie eine Eisenüberladung während der Therapie entwickeln.<sup>3,10,30,38,43,92,94</sup> Die Notwendigkeit des Beginns einer Transfusionstherapie bei MDS-Patienten stellt einen negativer Einflussfaktor auf das Überleben dar.<sup>38,115</sup>

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Patienten mit der Diagnose einer AML bzw. eines MDS und Empfänger einer autologen bzw. allogenen HSZT aufgrund der therapie- und krankheitsbedingten Anämie ein deutlich erhöhtes Risiko für eine sekundäre Eisenüberladung mit entsprechenden Organschäden aufweisen. Es stehen verschiedene Methoden diese Eisenüberladung zu quantifizieren und einige therapeutische Optionen zur Verfügung.



## 2. Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Analyse war es den Grad der Eisenüberladung bei HSZT-Empfängern bzw. bei Patienten mit AML oder MDS zu ermitteln und das Überleben in Abhängigkeit der Eisenüberladung zu evaluieren. Die Eisenüberladung wurde hierzu mittels Ferritinwert quantifiziert. Neben dem Einfluss einer Eisenüberladung auf das Überleben wurden weitere mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben analysiert und in Bezug zu dem potentiellen Risikofaktor Eisenüberladung gesetzt. Dazu wurden folgende Zielstellungen definiert:

1. Retrospektive Analyse aller Patienten, die an der Universität Rostock im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 30.06.2006 eine autologe oder allogene HSZT erhielten, oder bei denen die Diagnose einer AML oder eines MDS gestellt wurde.
2. Erfassung der Transfusionshistorie (Anzahl transfundierter EKKL und Transfusionszeiträume), sowie der Ferritinwerte und anderer Parameter wie CRP, Transaminasen, Albumin und Ejektionsfraktion bei Erstdiagnose bzw. HSZT sowie im Verlauf.
3. Erfassung der Therapie der Eisenüberladung.
4. Risikofaktorenanalyse bei AML-/ MDS-Patienten zur Identifikation von Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben. Folgende Parameter wurden erhoben und analysiert:
  - a) Anzahl erhaltener EKKL bis Erstdiagnose einer AML bzw. vor und/ oder nach Erstdiagnose eines MDS (Erstereignis)
  - b) Dauer der transfusionsbedürftigen Monate bis Erstereignis
  - c) EKKL pro Monat bis Erstereignis
  - d) Gesamtanzahl transfundierter EKKL
  - e) Gesamtdauer der transfusionsbedürftigen Monate
  - f) EKKL pro Monat über den gesamten Beobachtungszeitraum
  - g) Geschlecht
  - h) Zeitpunkt des Erstereignisses
  - i) Alter bei Erstereignis

## Zielstellung

5. Risikofaktorenanalyse für Empfänger einer autologen HSZT zur Identifikation von Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben. Folgende Parameter wurden erhoben und analysiert:
  - a) Anzahl erhaltener EKKL bis HSZT
  - b) Dauer der transfusionsbedürftigen Monate bis HSZT
  - c) EKKL pro Monat bis HSZT
  - d) Gesamtanzahl transfundierter EKKL
  - e) Gesamtdauer der transfusionsbedürftigen Monate
  - f) EKKL pro Monat über den gesamten Beobachtungszeitraum
  - g) Geschlecht
  - h) Zeitpunkt der HSZT
  - i) Alter bei HSZT
  
6. Risikofaktorenanalyse für Empfänger einer allogenen HSZT zur Identifikation von Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben. Folgende Parameter wurden erhoben und analysiert:
  - a) Anzahl erhaltener EKKL bis HSZT
  - b) Dauer der transfusionsbedürftigen Monate bis HSZT
  - c) EKKL pro Monat bis HSZT
  - d) Gesamtanzahl transfundierter EKKL
  - e) Gesamtdauer der transfusionsbedürftigen Monate
  - f) EKKL pro Monat über den gesamten Beobachtungszeitraum
  - g) Geschlecht
  - h) Zeitpunkt der HSZT
  - i) Alter bei HSZT
  - j) Konditionierungsverfahren
  - k) Manifestation einer GvHD
  
7. Multivariate Risikofaktoranalyse unter Berücksichtigung des potentiellen Risikofaktors Eisenüberladung (Ferritinwert).
  
8. Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit bisher publizierten Ergebnissen sowie Interpretation und Darstellung des Stellenwertes der ermittelten Ergebnisse.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung retrospektiv analysiert, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 30.06.2006 eine autologe oder allogene HSZT an der Universität Rostock erhielten. Des Weiteren wurden Patienten eingeschlossen, bei denen in diesem Zeitraum eine AML oder ein MDS diagnostiziert wurde.

Die folgenden Parameter wurden erhoben und das Überleben in Abhängigkeit dieser Parameter mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt: Ferritinwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. HSZT (Erstereignis), Ferritinwert ein Jahr nach Erstdiagnose/ HSZT (1-Jahres-Ferritinwert). Zusätzlich wurden folgende Merkmale erhoben und das Überleben in Abhängigkeit dieser Merkmale untersucht: Anzahl der EKKL bis Erstereignis, Dauer der transfusionsbedürftigen Monate vor Erstereignis, Anzahl der monatlich transfundierten EKKL bis Erstereignis, Anzahl der EKKL während der gesamten Observationsdauer, Anzahl der transfundierten EKKL pro Monat während der gesamten Observationsdauer, Dauer der transfusionsbedürftigen Monate während des gesamten Beobachtungszeitraumes, Geschlecht, Zeitpunkt des Erstereignisses, Alter bei Erstereignis, sowie bei Patienten nach allogener HSZT die Manifestation einer GvHD und das Konditionierungsregime.

Weiterhin wurden Laborparameter wie CRP, ALAT,  $\gamma$ -GT und Albumin, sowie die Ejektionsfraktion des Herzens zum Zeitpunkt des Erstereignisses und des 1-Jahres-Ferritinwertes bestimmt. Darüber hinaus wurde die Häufigkeit einer Chelatortherapie ermittelt.

Die Aktensichtung und Datenauswertung erfolgte mittels des elektronischen Datensicherungssystems der Universität Rostock. Auskünfte aus dem Krebsregister, Informationen durch weiterbehandelnde Ärzte in der Niederlassung, aus anderen Kliniken und von Hausärzten ergänzten die erhobenen Daten. Eingeschlossen wurden in diese retrospektive Arbeit Patienten, bei denen drei und mehr Ferritinwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum bestimmt wurden.

## 3.2 Definitionen

### 3.2.1 Eisenüberladung

Eisenüberladung bzw. eine erhöhte Konzentration von Eisen im Körper wurde durch einen, über dem Normwert liegenden, geschlechtsspezifischen Ferritinwert definiert. Während des Beobachtungszeitraumes fand eine Änderung der Referenzwerte durch das analysierende Labor der Universität Rostock statt (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Ferritinreferenzwerte in  $\mu\text{g/l}$  am Universitätsklinikum Rostock**

Datum	Männer	Frauen*	Frauen**
vor dem 17.11.2004	20 – 250	10 – 120	10 – 120
nach dem 17.11.2004	30 – 400	13 – 150	13 – 300

\* Alter 17-50 Jahre

\*\*Alter  $\geq 50$  Jahre

Das Datum der Referenzwertänderung war der 17.11.2004. Der bis zu diesem Zeitpunkt einheitliche Referenzwert für das weibliche Geschlecht wurde dem Alter nach weiter unterteilt. Grund dieser Änderung des Referenzwertes war ein Methodenwechsel in der Ferritinwertbestimmung am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums (Direktor Prof. Dr. med. P. Schuff-Werner). Statt bisheriger Ermittlung des Ferritinwertes mittels Turbidimetrie, erfolgt seit dem 17.11.2004 die Bestimmung durch einen elektrochemischen Lumineszenzimmunoassay.

Um die Eisenüberladung zu quantifizieren und eine leichte Eisenüberladung von einer klinisch relevanten Eisenüberladung zu unterscheiden, wurden Grenzwerte zur Berechnung der Analysen festgelegt. Diese Grenzwerte wurden für den geschlechtsspezifischen Ferritinwert und den geschlechtsunabhängigen Ferritinwert als absolute Zahl definiert. Die Schwelle der signifikanten Eisenüberladung für den geschlechtsspezifischen Wert wurde bei dem vierfachen oberen geschlechtsspezifischen Referenzwert (4UNL) festgelegt, sodass in der geschlechtsspezifischen Analyse die Gruppen in  $<4\text{UNL}$  und  $\geq 4\text{UNL}$  eingeteilt wurden. Die Unterschiede bezüglich des Alters im Referenzwertbereich wurden bei der Berechnung des geschlechtsspezifischen Grenzwertes berücksichtigt.

Als geschlechtsunabhängiger Ferritiningrenzwert wurde  $1000\mu\text{g/l}$ , in Anlehnung an bereits erfolgte Studien zur Eisenüberladung, festgelegt.<sup>8,31,38,51,53,55,63,116-118</sup> Die Unterteilung wurde in die Gruppen Ferritin  $<1000\mu\text{g/l}$  und Ferritin  $\geq 1000\mu\text{g/l}$  vorgenommen.

Ferritin unterliegt als Akutes-Phase-Protein dem Einfluss von Entzündungen und Lebererkrankungen.<sup>27,119</sup> Um infektionsbedingt erhöhte Ferritinwerte zu detektieren, wurde der CRP-Wert (Norm  $<5\text{mg/l}$ ) zum Zeitpunkt des Ferritinwertes als Indikator für ein entzündliches

Geschehen erfasst.<sup>27</sup> Dabei wurde ein CRP-Wert über 50 mg/l als Hinweis für eine deutliche Entzündung gesehen. Die Bestimmung erfolgte durch einen klinisch chemischen Analyser der Firma Beckmann (Synchron LX 20).

### 3.2.2 Zeichen der Herzinsuffizienz

Die Herzfunktion wurde durch die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre EF aufgrund seiner Objektivität und Quantifizierbarkeit evaluiert.<sup>33</sup> Eine Echokardiographie sieben Tage vor und sieben Tage nach Erstereignis bzw. 1-Jahres-Ferritinwert wurde dabei zur Beurteilung der Herzfunktion dokumentiert. Auch bei Erfassung der Herzfunktion im Verlauf wurde die EF sieben Tage vor oder sieben Tage nach der Bestimmung des Ferritinwertes zur Auswertung herangezogen.

Eine eingeschränkte Herzfunktion wurde als eine EF <40% definiert. Die Echokardiographien wurden im Rahmen der Chemotherapie- und Transplantationsvorbereitung und bei Verdacht auf eine eingeschränkte Herzfunktion in der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Rostock, Direktor Prof. Dr. med. C. A. Nienaber, durchgeführt.

### 3.2.3 Zeichen der Leberbeteiligung

Die Leberdysfunktion im Rahmen einer sekundären Eisenüberladung ist in der Vergangenheit bereits als Hinweis für eine Leberbeteiligung beschrieben worden.<sup>50-53</sup> Um verfälschende Einflüsse zu minimieren, wurden bereits vor Therapiebeginn bzw. bei Erstdiagnose bestehende Leberschädigungen, wie eine Hepatitis B-, eine Hepatitis-C-Infektion und chronischer Alkoholabusus als Risikofaktoren einer Leberfibrose/ -zirrhose dokumentiert. Zur Erfassung einer Leberdysfunktion durch sekundäre Eisenüberladung wurden parallel zu allen Ferritinwerten die Alaninaminotransferase (ALAT), die Gamma-Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT) und das Albumin (Alb) dokumentiert. Lag am Tag der Ferritinwertbestimmung laborchemisch keiner dieser Parameter vor, so wurden diese Parameter, welche innerhalb von sieben Tagen vor oder nach Ferritinwertbestimmung bestimmt wurden, zur Evaluation der Leberfunktion herangezogen.

Bestimmt wurden diese Parameter durch den klinisch chemischen Analyser der Firma Beckmann (Synchron LX 20) im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Rostock (Direktor Prof. Dr. med. P. Schuff-Werner).

### 3.2.4 Konditionierungsregime

Bei den untersuchten Patienten, welche eine allogene HSZT erhielten, wurden die Konditionierungsregime in toxisitätsgeminderte und nicht-toxisitätsgeminderte Regime unterteilt.

*Toxisitätsgeminderte Regime* beinhalteten Treosulfan- basierte Regime,<sup>120-123</sup> auf Ganzkörperbestrahlung-basierte Regime mit einer Gesamtdosis von <4 Gy,<sup>124</sup> sowie die Regime Melphalan/ Fludarabin/ ATG,<sup>125</sup> Fludarabin/ AraC/ Amsacrin und Fludarabin/ AraC/ Mitoxantron.<sup>126</sup>

Als *nicht-toxisitätsgeminderte Regime* wurden Regime basierend auf Ganzkörperbestrahlung von  $\geq 4$  Gy Gesamtdosis<sup>127</sup> isoliert oder in Kombination mit Cyclophosphamid,<sup>127</sup> Cyclophosphamid/ ATG,<sup>127,128</sup> Cyclophosphamid/ Campath; Etoposid/ Campath; sowie Busulfan/ Cyclophosphamid/ ATG<sup>127,128</sup> definiert. Eine Patientin wurde mit Idarubicin (12 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 bis 3) und AraC (1000 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 3, 5 und 7) im Rahmen der AML 96 Studie Block B konditioniert. Die Patientin wurde der nicht-toxisitätsgeminderten Gruppe zugeordnet.

### 3.2.5 Definition der akuten myeloischen Leukämie und des myelodysplastischen Syndromes

Die Diagnosestellung der AML und des MDS erfolgte nach den bestehenden Kriterien der WHO.<sup>45,90,129</sup> Demnach wurde ab >20% Blasten im Knochenmark eine AML diagnostiziert.

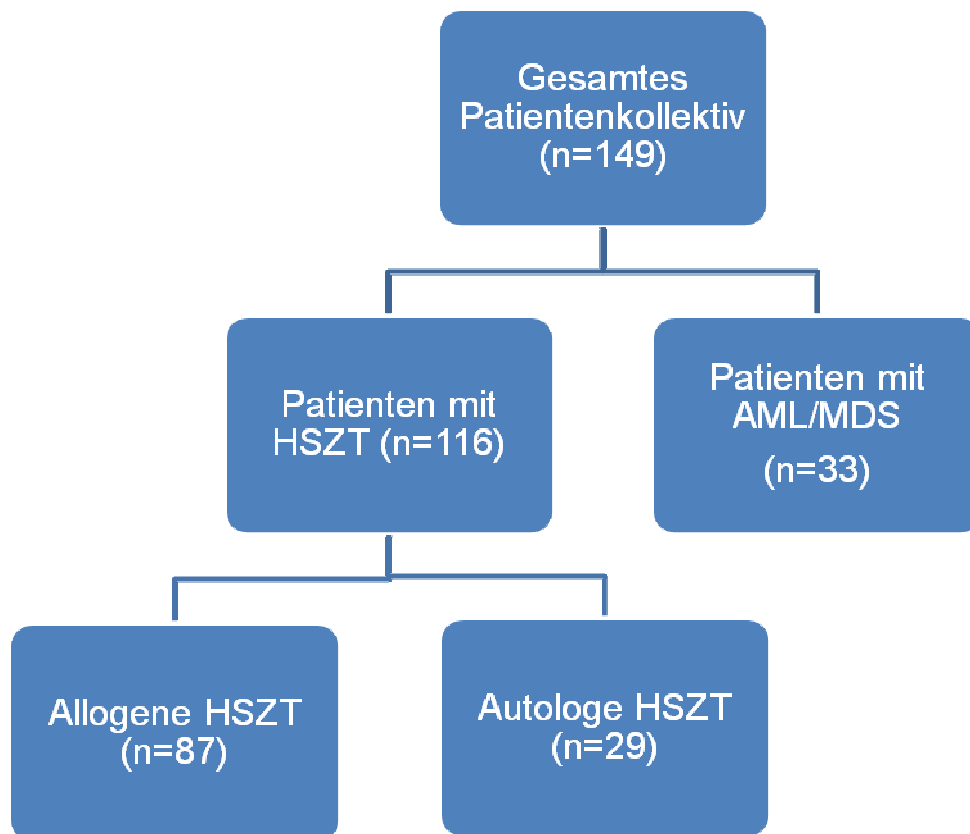
### 3.2.6 Graft-versus-Host-Erkrankung

Die Einteilung der GvHD erfolgte in eine akute und chronische Verlaufsform,<sup>130</sup> welche in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie (Direktor Prof. Dr. med. Freund) diagnostiziert wurden. Dabei wurden immunologische Reaktionen der Spenderzellen, die innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation auftraten und meist Haut, Leber und/ oder Gastrointestinales System betrafen als akute GvHD gewertet.<sup>131,132</sup> Immunvermittelte Reaktionen gegen den Empfänger, die später als 100 Tage nach HSZT auftraten und u.a. Symptome wie trockene Haut- und Schleimhäute, Sicca-Syndrome, Konjunktivitiden, Malabsorptionssyndrome, sklerodermieartige Hautveränderungen, progrediente pulmonale Obstruktion oder andere Autoimmunerscheinungen verursachten, wurden als chronische GvHD eingestuft.<sup>133-135</sup> Eine Unterteilung in die verschiedenen Schweregrade der akuten und chronischen GvHD erfolgte in den Analysen nicht.<sup>132,134,135</sup>

### 3.2.7 Erkrankungsgruppen

Das Patientenkollektiv wurde in Gruppen mit verschiedenen Therapien eingeteilt. Dabei wurde zwischen Patienten unterschieden, welche eine HSZT erhielten und Patienten, denen die Diagnose eines MDS oder einer AML gestellt wurde und die lediglich chemotherapeutisch behandelt wurden. Bei den Patienten, die eine HSZT erhielten, wurde nochmals zwischen einer autologen und einer allogenen HSZT unterschieden (Abbildung 3). Dabei wurden nur Patienten mit einem kurativen Therapieansatz in diese retrospektive Analyse eingeschlossen. Patienten mit supportiven bzw. palliativen Therapieregimen und Patienten mit einem Alter über 80 Jahren wurden nicht erfasst.

**Abbildung 3: Unterteilung in die einzelnen Patientengruppen**



Eine allogene HSZT erhielten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), Chronisch Myeloischer Leukämie (CML), Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL), Chronisch Lymphatischer Leukämie (CLL), Mb. Hodgkin, Multiplem Myelom (MM), Aplastischer Anämie (AA), Akuter Myeloischer Leukämie (AML), Osteomyelofibrose (OMF), Amyloidose und Hämophagozytierender Lymphohistiozytose. Patienten mit MM und NHL erhielten eine autologe HSZT. Ebenfalls wurden jeweils ein Patient mit AML, ein Patient mit CML und ein Patient mit Mb. Hodgkin mit diesem Therapiekonzept behandelt. Patienten mit der Diagnose AML oder MDS wurden als eigene

Patientenuntergruppe gewertet. Erhalten Patienten dieser Untergruppe im Verlauf eine autologe oder allogene HSZT, wurden diese Patienten zum Zeitpunkt der HSZT zensiert und dann als neuer Patient in der jeweiligen Untergruppe (autologe oder allogene HSZT) neu aufgeführt (siehe 3.3.2).

### **3.2.8 Definition des Erstereignisses und des 1-Jahres-Ferritinwertes**

Als Erstereignis ist in dieser retrospektiven Analyse der Ferritinwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Patienten mit der Diagnose einer AML oder eines MDS definiert. Bei Patienten mit einer allogenen oder autologen HSZT ist als Erstereignis der Ferritinwert zum Zeitpunkt der HSZT definiert.

Der 1-Jahres-Ferritinwert ist jener Ferritinwert, der ein Jahr nach Erstereignis bestimmt wurde. Für AML-/ MDS-Patienten ist der 1-Jahres-Ferritinwert somit der Ferritinwert, der ein Jahr nach Diagnosestellung bestimmt wurde. Bei Empfängern einer autologen oder allogenen HSZT entspricht der 1-Jahres-Ferritinwert jenem Ferritinwert, der ein Jahr nach HSZT ermittelt wurde. Dabei wurde ein Ferritinwert sieben Tage vor und sieben Tage nach dem exakten Datum des 1-Jahres-Ferritinwertes bei Fehlen des Ferritinwertes zum exakten Datum akzeptiert.

### **3.2.9 Erfassung des Transfusionsbedarfes bis Erstereignis**

Die Erfassung der transfundierten EKKL bis zum Zeitpunkt des Erstereignisses umfasst die Analyse der Anzahl der erhaltenen EKKL bis Erstereignis, die Dauer der transfusionsbedürftigen Monate bis Erstereignis und die durchschnittliche Anzahl der monatlich benötigten EKKL bis Erstereignis.

Diskrepanzen zwischen der Anzahl der Patienten und der Anzahl der durchschnittlich transfusionsbedürftigen Monate, sowie der Anzahl der ermittelten EKKL pro Monat sind durch statistische Ausfaller bedingt.

Die Anzahl der erhaltenen EKKL bis zum Erstereignis erfasst die Anzahl aller verabreichten EKKL, die der Patient bis zum Zeitpunkt des Erstereignisses erhalten hat (3.2.8). Dabei wurden alle EKKL dokumentiert, die aus der Klinik für Transfusionsmedizin der Universität Rostock, Direktor Prof. Dr. med. V. Kiefel, bis zu diesem Zeitpunkt verabreicht wurden. Des Weiteren wurden EKKL miterfasst, die, basierend auf Aktenlage, bei den ambulant betreuenden Hämatologen (Fr. Dipl.-med. D. Decker, Dr. med. V. Lakner und Fr. Dr. med. P. Bruhn) verabreicht wurden. EKKL, die am Tag des Erstereignisses verabreicht wurden, sind in diesem Wert enthalten.

Die Dauer der transfusionsbedürftigen Monate vor Erstereignis berechnet sich aus dem Zeitraum vom Datum der ersten verabreichten EKKL bis zum Datum der letzten verabreichten EKKL vor bzw. am Tag des Erstereignisses. EKKL, die im ambulanten Bereich bei o.g. Ärzten transfundiert wurden, gingen in die Berechnung mit ein.



Die Anzahl der durchschnittlich transfundierten EKKL pro Monat vor dem Erstereignis wurde ermittelt, indem die Anzahl der transfundierten EKKL bis Erstereignis durch die Dauer der transfusionsbedürftigen Monate vor Erstereignis geteilt wurde. Auch hier wurden ambulant verabreichte EKKL und EKKL am Tag des Erstereignisses mit einbezogen.

### **3.2.10 Erfassung des Transfusionsbedarfes während des gesamten Observationszeitraum**

Die in 3.2.9 untersuchten Werte wurden auch bis zum Datum des letzten Kontaktes für alle Patienten berechnet. So wurde der Transfusionsbedarf für die gesamte Observationsdauer des Patientenkollektivs berechnet.

Für diesen Zeitraum wurden ebenfalls die Anzahl der insgesamt transfundierten EKKL bis zum Datum des letzten Kontaktes, die Dauer der transfusionsbedürftigen Monate und die durchschnittliche Anzahl der monatlich transfundierten EKKL bis zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes erfasst.

Bei Patienten mit AML/ MDS, bei denen im Verlauf eine oder mehrere HSZT durchgeführt wurden, stellt das Datum der HSZT das Datum des letzten Kontaktes und damit den Zeitpunkt der Zensur dar (3.3.2).

Bei der Berechnung der Anzahl der verabreichten EKKL bis zum Zeitpunkt der Zensur wurden alle bis dahin verabreichten EKKL erfasst. Analog zur Berechnung dieses Wertes für den Zeitpunkt des Erstereignisses (siehe 3.2.9) wurden EKKL, die am Datum des letzten Kontaktes verabreicht wurden, mit einbezogen. Auch in diese Berechnung flossen EKKL mit ein, die bei den o.g. niedergelassenen Ärzten transfundiert wurden.

Die Dauer der insgesamt transfusionsbedürftigen Monate berechnet sich wie bereits in Abschnitt 3.2.9. erläutert. Berechnet wird der Zeitraum vom Datum der ersten Transfusion einer EKKL bis zum Datum des letzten Kontaktes. Aus diesem Zeitraum wurde durch Hinzunehmen der insgesamt transfundierten EKKL der gesamt durchschnittliche Bedarf an EKKL pro Monat für die gesamte Observationsdauer ermittelt. Auch bei diesen Berechnungen sind Diskrepanzen zwischen der Anzahl der Patienten und der durchschnittlichen Anzahl der transfusionsbedürftigen Monate, sowie der Anzahl der ermittelten EKKL pro Monat durch statistische Ausfaller bedingt.

### **3.3 Statistische Methoden**

Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock, Direktor Prof. Dr. G. Füllen. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Superior Performing Software System (SPSS) für Windows (Copyright SPSS Inc., Chicago, Vers. 12.0) durchgeführt.

#### **3.3.1 Deskriptive Statistik**

Hierbei wurden die einzelnen qualitativen Merkmale des Patientenkollektives auf ihre absoluten und relativen Häufigkeiten untersucht. Des Weiteren wurden teilweise als quantitative Parameter der Median und die Standardabweichung berechnet. Der Korrelationskoeffizient  $r$  für normalverteilte Merkmale wurde mittels der Korrelationsanalyse nach Pearson bestimmt. Die Regressionsanalyse wurde als einfache, lineare Regression nach der Einschlussmethode berechnet.

#### **3.3.2 Überlebenszeitanalysen**

Überlebenszeitanalysen sind statistische Analysen, bei denen die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses zwischen verschiedenen Gruppen verglichen wird. Damit soll der Einfluss bestimmter Risikofaktoren abgeschätzt werden. Die Überlebenszeitanalysen wurden in dieser Arbeit mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die angewandte Überlebensvariable umfasst die Zeit vom Zeitpunkt des Erstereignisses bis zum Datum des letzten Kontaktes. Patienten, die am Stichtag der Analyse verstorben waren, gelten als statistisch echte Fälle. Die übrigen Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes als zensiert bewertet. Patienten, die im Verlauf eine oder mehrere HSZT (Zweitereignis, Drittereignis) erhielten, wurden zum Datum der HSZT zensiert und als statistisch neuer Fall gewertet. Stichtag dieser Analyse war der 30.06.2006.

#### **Die Kaplan-Meier Methode**

Zur Beurteilung der Überlebensraten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.<sup>136</sup> Aus den Kaplan-Meier-Kurven können zu verschiedenen Zeiten (z.B. ein Jahr nach Erstdiagnose/ HSZT) Überlebenswahrscheinlichkeiten abgelesen werden. Die Signifikanzprüfung der Kaplan-Meier-Methode erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Testes. Ein Signifikanzniveau unter 5% ( $p$ -Wert  $<0,05$ ) wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Analyse des 1-Jahres-Ferritinwertes erfolgte als Landmark-Analyse.

**Die Multivariate Überlebensanalyse nach dem Cox-Regressionsmodell**

Um das Zusammenwirken und die Wechselwirkung von mehreren Risikofaktoren bezüglich ihres Einflusses auf ein Ereignis betrachten zu können, wird eine multivariate Analyse durchgeführt. Dabei betrachtet man nicht nur isoliert eine univariate Variable, sondern mehrere Einflussgrößen gleichzeitig. Erkannt werden soll die Beziehung zwischen einer abhängigen Variable (Überlebenszeit) und mehreren unabhängigen Variablen. Die Cox-Regression wurde für das gesamte Patientenkollektiv durchgeführt, um die Überlebenseinflüsse zu beschreiben.

Es wurden diejenigen Einflussfaktoren eingeschlossen, die im Log-Rank-Test eine Signifikanz von  $p < 0,10$  erreichten. Mit diesen Werten wurden die multivariate Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell und die adjustierten Hazard-Ratios nach der Einschlussmethode berechnet.

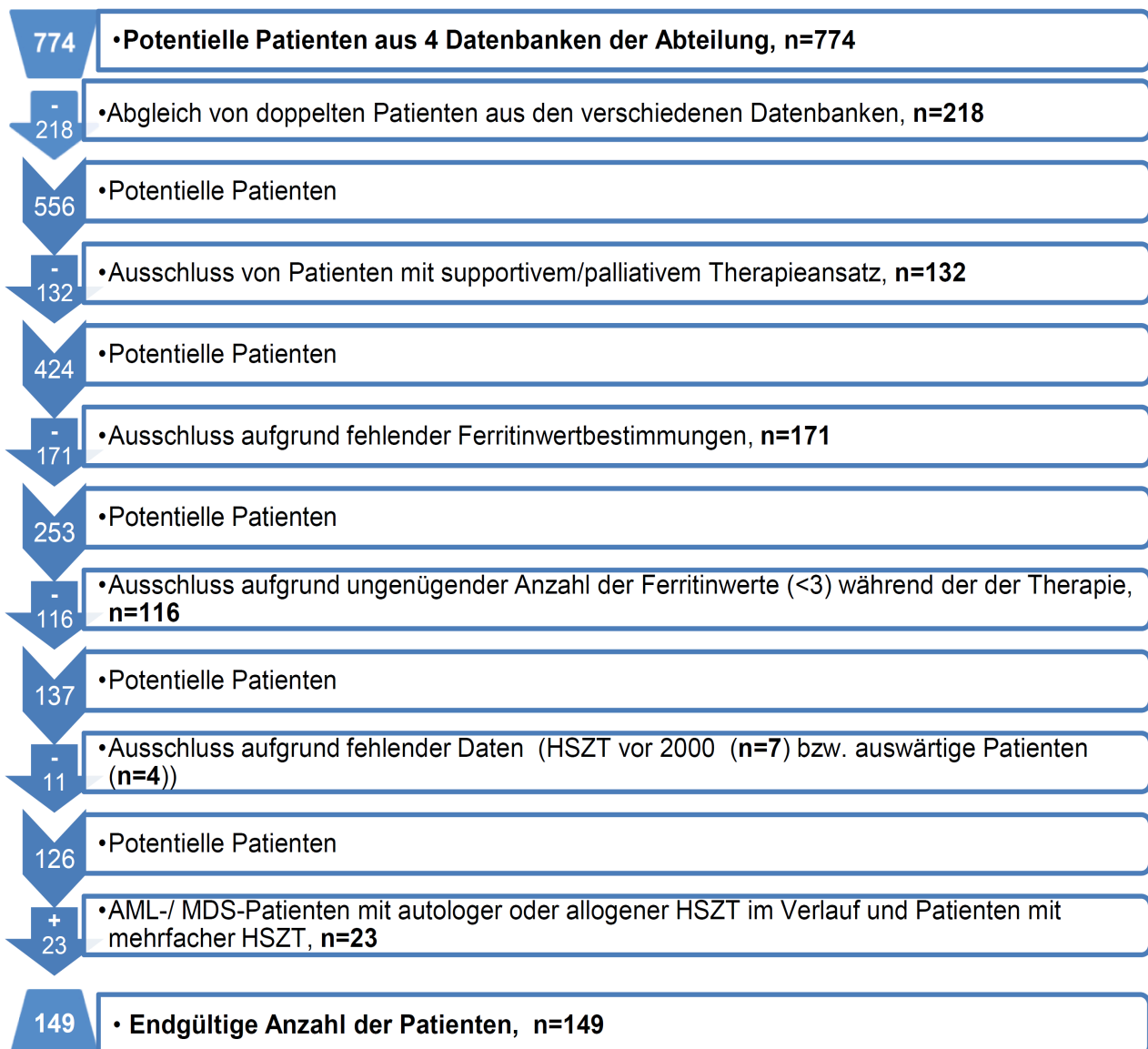
## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Epidemiologische und klinische Patientencharakteristika

In dieser Arbeit wurden insgesamt 149 Patienten aus 4 verschiedenen Datenbanken der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Universität Rostock erfasst, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 30.06.2006 eine autologe oder allogene HSZT erhielten oder bei denen in diesem Zeitraum die Diagnose einer AML oder eines MDS gestellt wurde. Abbildung 4 zeigt die einzelnen Schritte, die zur Patientenauswahl der 149 Patienten führten.

**Abbildung 4: Schritte der Patientenauswahl**



## Ergebnisse

287 Patienten konnten in diese retrospektive Analyse nicht eingeschlossen werden, da entweder kein Ferritinwert oder zu wenig Ferritinwerte vorlagen (Abbildung 4).

Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 24 Monate (Spannweite acht Tage bis 83 Monate). Von den 149 Patienten verstarben im Verlauf des Beobachtungszeitraumes 51 Patienten (34%). Bezogen auf die 98 nicht verstorbenen Patienten betrug der durchschnittliche Beobachtungszeitraum 30 Monate (SW 28 Tage bis 83 Monate). Die Häufigkeiten der zugrunde liegenden Erkrankungen und die allgemeinen Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 aufgelistet. Jeweils ein Patient mit der Grunderkrankung Amyloidose und hämophagozytierende Lymphohistiozytose wurden unter dem Punkt „Andere“ subsummiert.

**Tabelle 3: Patientencharakteristika**

Charakteristika	Gesamtes Patientenkollektiv	Allogene HSZT	Autologe HSZT	AML-/MDS- Patienten
Gesamtanzahl [n]	149	87	29	33
Geschlecht (m/w) [n]	82/67	47/40	18/11	17/16
Alter bei Erstereignis [Jahre] (SW)	48 (11-70)	48 (15-70)	49 (18-64)	50 (11-69)
Grunderkrankung				
ALL	5	5	0	0
AML	53	28	1	24
MDS	17	8	0	9
CML	11	10	1	0
CLL	6	6	0	0
NHL	27	14	13	0
Mb. Hodgkin	2	1	1	0
MM	22	9	13	0
OMF	3	3	0	0
AA	1	1	0	0
Andere	2	2	0	0

In der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten bildeten jene mit einem toxizitätsgeminderten Konditionierungsregime (n=70), gegenüber Patienten ohne ein toxizitätsgemindertes Konditionierungsregime (n=17) die Mehrzahl.

## Ergebnisse

Die Ferritinwerte der Gesamtkohorte und der Patientensubgruppen zum Zeitpunkt des Erstereignisses und ein Jahr nach Erstereignis (1-Jahres-Ferritinwert) sind in Tabelle 4 abgebildet. Ein Jahr nach Erstereignis waren 68 der anfänglich 149 Patienten verstorben oder in der statistischen Analyse zensiert, sodass 81 Patienten zu diesem Zeitpunkt in der Analyse verblieben.

**Tabelle 4: Ferritinwerte bei Erstereignis und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes**

	Gesamtes Patientenkollektiv (n (%))	Allogene HSZT (n (%))	Autologe HSZT (n (%))	AML/ MDS- Patienten (n (%))
<i>Ferritin bei Erstereignis</i>	n=103/149	n=70/87	n=19/29	n=14/33
MW [ $\mu\text{g/l}$ ]	2296	2252	2832	1789
(SW)[ $\mu\text{g/l}$ ]	(20 – 17425)	(20 – 11268)	(99 – 17425)	(154 – 4890)
< 4UNL	45 (44)	33 (47)	6 (32)	6 (43)
$\geq$ 4UNL	58 (56)	37 (53)	13 (68)	8 (57)
<i>1-Jahres-Ferritinwert</i>	n=31/81	n=22/81	n=5/81	n=4/81
MW [ $\mu\text{g/l}$ ]	4207	5029	961	3743
(SW)[ $\mu\text{g/l}$ ]	(122 – 16864)	(122 – 16864)	(366 – 1811)	(1224 – 9219)
< 4UNL	8 (26)	5 (23)	3 (60)	0 (0)
$\geq$ 4UNL	23 (74)	17 (77)	2 (40)	4 (100)

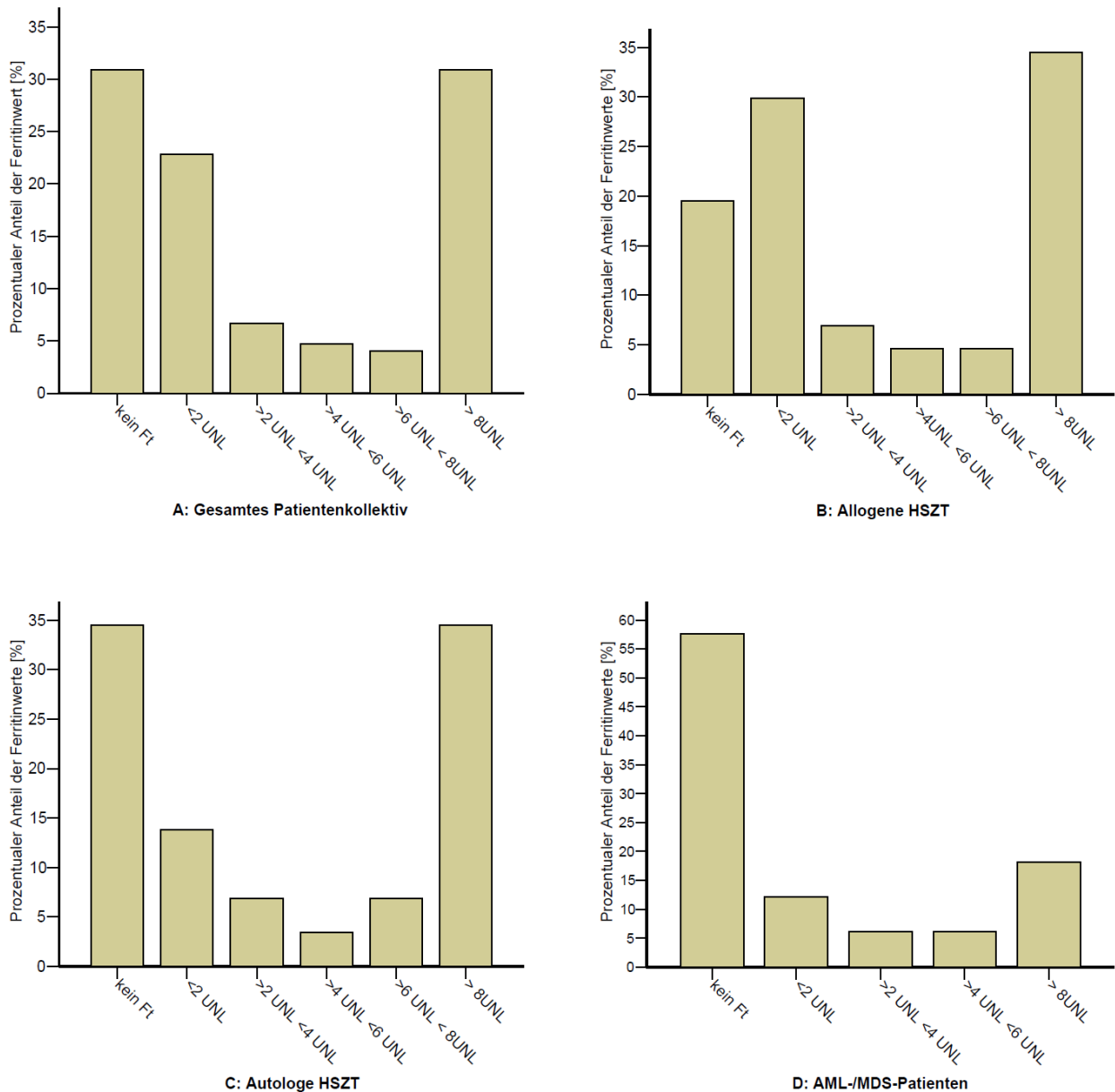
Die Ferritinwerte waren sowohl zum Zeitpunkt des Erstereignisses als auch ein Jahr nach Erstdiagnose bzw. HSZT bei den meisten Patienten deutlich erhöht. Auffallend ist, dass insbesondere zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes die Bestimmung der Ferritinwerte abnimmt und Patienten ohne Ferritinwert zu diesem Zeitpunkt die Mehrheit bilden. Patienten, bei denen der 1-Jahres-Ferritinwert bestimmt wurde, zeigten größtenteils, ähnlich der Verteilung bei Erstereignis, deutlich erhöhte Ferritinwerte.

Die Analyse der Verteilung der Ferritinabsolutwerte bei Erstereignis und 1 Jahr nach Erstereignis ist im Appendix dieser Arbeit zusammengefasst (Anhang 1).

## Ergebnisse

Grafik 1 zeigt die einzelne Aufteilung der geschlechtsspezifischen Ferritinwerte für das gesamte Patientenkollektiv (A) und die einzelnen Patientenuntergruppen (B-D) zum Zeitpunkt des Erstereignisses. Auffallend hoch ist der Anteil an Patienten, bei denen bei Erstereignis kein Ferritinwert bestimmt wurde. Dies gilt sowohl bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektives als auch in den einzelnen Patientenuntergruppen.

**Grafik 1: Aufteilung der Ferritinwerte bei Erstereignis**



Bei Patienten mit allogener HSZT war vor dem Ereignis am häufigsten ein Ferritinwert bestimmt worden, bei Erstdiagnose einer AML/ eines MDS am wenigsten. Bei der Verteilung der Ferritinwerte zeigt sich ein Ungleichgewicht zu Gunsten stark erhöhter Ferritinwerte.

Die Aufteilung der Ferritinwerte bei Erstereignis als Absolutwert für das gesamte Patientenkollektiv und die einzelnen Patientensubgruppen befindet sich ergänzend im Appendix (Anhang 2).

## Ergebnisse

**4.1.2 Transfusionshistorie**

Die Erfassung der transfundierten EKKL zeigte, dass die Transfusionshäufigkeit im analysierten Patientenkollektiv bedeutend war. Der Transfusionsbedarf bis zum Zeitpunkt des Erstereignisses und bis zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (Zensur/Endpunkt) ist in Tabelle 5 dargestellt. Ermittelt wurden die durchschnittlich transfundierten EKKL, die durchschnittliche Transfusionsdauer und der durchschnittliche Bedarf an EKKL pro Monat für die o.g. Zeitpunkte.

**Tabelle 5: Erfassung des Transfusionsbedarfes im Observationszeitraum**

Transfusionshistorie	Gesamtes Patientenkollektiv (n=149)	Allogene HSZT (n=87)	Autologe HSZT (n=29)	AML-/MDS- Patienten (n=33)
<i>Bei Erstereignis</i>				
Transfundierte EKKL (SW)	20,1 (0,0-114,0)	30,0 (0,0-114,0)	11,4 (0,0-56,0)	1,4 (0,0-45,0)
Transfusionsdauer [Monate] (SW)	7,6 (0,0-52,4)	10,5 (0,0-52,4)	6,8 (0,0-28,5)	0,6 (0,0-19,9)
EKKL/Monat (SW)	3,1 (0,0-21,3)	4,4 (0,0-21,3)	3,0 (0,0-8,0)	0,1 (0,0-2,3)
<i>Bei Endpunkt/Zensur</i>				
Transfundierte EKKL (SW)	59,1 (2,0-363,0)	72,6 (2,0-363,0)	34,0 (6,0-101,0)	46,0 (4,0-118,0)
Transfusionsdauer [Monate] (SW)	18,4 (0,3-107,0)	22,1 (0,7-76,6)	12,9 (0,8-34,3)	13,5 (0,3-107,0)
EKKL/Monat (SW)	5,8 (0,4-25,4)	5,4 (0,4-25,4)	3,4 (1,1-11,9)	8,8 (0,9-24,9)

Patienten, welche eine autologe oder allogene HSZT erhielten, hatten vor dieser schon eine deutliche Anzahl an Transfusionen erhalten. Im Durchschnitt bestand die Transfusionsbedürftigkeit über einen kurzen Zeitraum vor HSZT, wodurch eine hohe Transfusionsintensität zu erkennen ist (drei bis vier EKKL pro Monat).

Nach einer autologen oder allogenen HSZT erhöhte sich die Anzahl der transfundierten EKKL in beiden Patientengruppen noch einmal deutlich. Empfänger einer allogenen HSZT erhielten im Mittel 72,6 EKKL und waren durchschnittlich 22,1 Monate transfusionsbedürftig. Empfänger einer autologen HSZT erhielten im Mittel 34,0 EKKL über einen Zeitraum von 12,9 Monaten.

AML-/ MDS-Patienten erhielten im Verlauf im Mittel 46,0 EKKL bei einer durchschnittlichen Transfusionsdauer von 13,5 Monaten. Den größten mittleren Bedarf an EKKL zeigten sowohl zum



## Ergebnisse

Zeitpunkt des Erstereignisses als auch zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (Endpunkt/ Zensur) allogenen transplantierte Patienten. Die durchschnittliche Observationsdauer aller Patienten betrug 24,4 Monate. Patienten mit allogener HSZT zeigten dabei im Mittel die längste Observationsdauer 28,5 Monate, AML-/MDS-Patienten die kürzeste Observationsdauer 15,7 Monate. Patienten mit autologer HSZT wurden im Schnitt 21,6 Monate observiert.

### **4.1.3 Organdysfunktion bei Erstereignis und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes**

#### **4.1.3.1 Die Evaluation der Herzfunktion**

Die Pumpleistung des Herzens ist mittels Echokardiographie erfassbar. Einschränkungen der Pumpfunktion sind so durch Messung der Ejektionsfraktion identifizierbar.

Bei Erstereignis lag bei 52 der 149 Patienten eine echokardiographische Bestimmung der Herzfunktion vor. 51 Patienten (98%) zeigten dabei eine EF über 40%. Von diesen 51 Patienten hatten 29 Patienten einen deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4$ UNL), bei acht Patienten lag kein Ferritinwert vor und 14 Patienten zeigten einen Ferritinwert  $< 4$ UNL.

Bei Erstereignis zeigte ein Patient eine echokardiographisch bewiesene Funktionseinschränkung des Herzens. Dieser Patient bot das Bild einer Mitralinsuffizienz ersten Grades zum Zeitpunkt des Erstereignisses (Ferritinwert  $< 4$ UNL/ 293 $\mu$ g/l).

Zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes lag bei nur sieben von 81 Patienten eine Herzechokardiographie vor. Fünf der Sieben untersuchten Patienten hatten dabei deutlich erhöhte Ferritinwerte ( $\geq 4$  UNL). Dabei konnte bei keinem dieser Patienten eine eingeschränkte Herzfunktion nachgewiesen werden.

Die Ejektionsfraktionen für den Ferritinabsolutwert bei Erstereignis und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes sind im Appendix dargestellt (Anhang 3).

#### 4.1.3.2 Die Evaluation der Leberfunktion

Eine genauere Betrachtung laborchemischer hepatischer Parameter bei Erstereignis zeigt Tabelle 6 und Anhang 4. Dabei wurden die ALAT, die  $\gamma$ -GT und der Serum-Albuminwert untersucht. Diese Parameter wurden ausgesucht, um eine mögliche Schädigung der Leber durch Eisenüberladung aufzudecken. Andere schädigende Einflussfaktoren wurden berücksichtigt.

**Tabelle 6: Die Leberfunktion bei Erstereignis**

Paraklinischer Parameter	Gesamtes Patientenkollektiv (n (%))	Ft <4UNL (n (%))	Ft $\geq$ 4UNL (n (%))
<i>ALAT (n=103) (MW (SW)) [U/l]</i>	60 (8 – 1139)		
ALAT <45 U/l	62 (60)	34 (76)	28 (48)
ALAT $\geq$ 45 U/l	41 (40)	11 (24)	30 (52)
<i><math>\gamma</math>-GT (n=100) (MW (SW)) [U/l]</i>	97 (9- 1210)		
$\gamma$ -GT <55 U/l	64 (64)	30 (71)	34 (59)
$\gamma$ -GT $\geq$ 55 U/l	36 (36)	12 (29)	24 (41)
<i>Albumin (n=102) (MW (SW)) [g/l]</i>	34 (18 – 44)		
Alb >35 g/l	54 (53)	34 (76)	20 (35)
Alb $\leq$ 35 g/l	48 (47)	11 (24)	37 (65)

Zum Zeitpunkt des Erstereignisses zeigten 40% der Patienten eine Erhöhung der ALAT, 36% aller Patienten eine Erhöhung der  $\gamma$ -GT und 47% aller Patienten eine Erniedrigung des Serum-Albuminwertes. Bei zwei Patienten (1%) wurde zum Zeitpunkt des Erstereignisses eine Hepatitis-B-Infektion nachgewiesen. Eine Hepatitis-C-Infektion konnte zu diesem Zeitpunkt bei keinem der Patienten nachgewiesen werden. Chronischer Alkoholabusus war bei Erstereignis bei einem Patienten dokumentiert.

Zur Evaluation der Leberfunktion ein Jahr nach Erstereignis wurden die hepatischen Laborparameter zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes erneut erfasst (Tabelle 7, ergänzend Anhang 5).

Patienten mit einem erhöhten Ferritinwert zeigten sowohl bei Erstereignis, als auch ein Jahr nach Erstereignis keine gleichsinnige Erhöhung der erfassten laborchemischen Parameter.

## Ergebnisse

**Tabelle 7: Die Leberfunktion zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes**

Paraklinischer Parameter	Gesamtes Patientenkollektiv (n (%))	Ft <4UNL (n (%))	Ft ≥4UNL (n (%))
<i>ALAT (n=27) (MW (SW)) [U/l]</i>	84 (14 – 454)		
ALAT <45 U/l	12 (44)	5 (83)	7 (33)
ALAT ≥45 U/l	15 (56)	1 (17)	14 (67)
<i>γ-GT (n=28) (MW (SW)) [U/l]</i>	203 (19 – 1776)		
γ-GT <55 U/l	17 (61)	6 (86)	11 (52)
γ-GT ≥55 U/l	11 (39)	1 (14)	10 (48)
<i>Alb (n=27) (MW (SW)) [g/l]</i>	31 (3 – 44)		
Alb >35 g/l	10 (37)	4 (57)	6 (30)
Alb ≤35 g/l	17 (63)	3 (43)	14 (70)

**4.1.3.3 Ferritinerhöhung und Akute-Phase Reaktion**

Um den Zusammenhang zwischen einem möglichen inflammatorischen Geschehen, im Sinne einer Akuten-Phase-Reaktion, und dem Ferritinwert zu identifizieren, wurde zeitgleich der CRP-Wert der Patienten dokumentiert und mit dem Ferritinwert bei Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes in Korrelation gesetzt (Tabelle 8, Grafik 2, Grafik 3, ergänzend Anhang 6).

**Tabelle 8: CRP-Werte bei Erstereignis und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes**

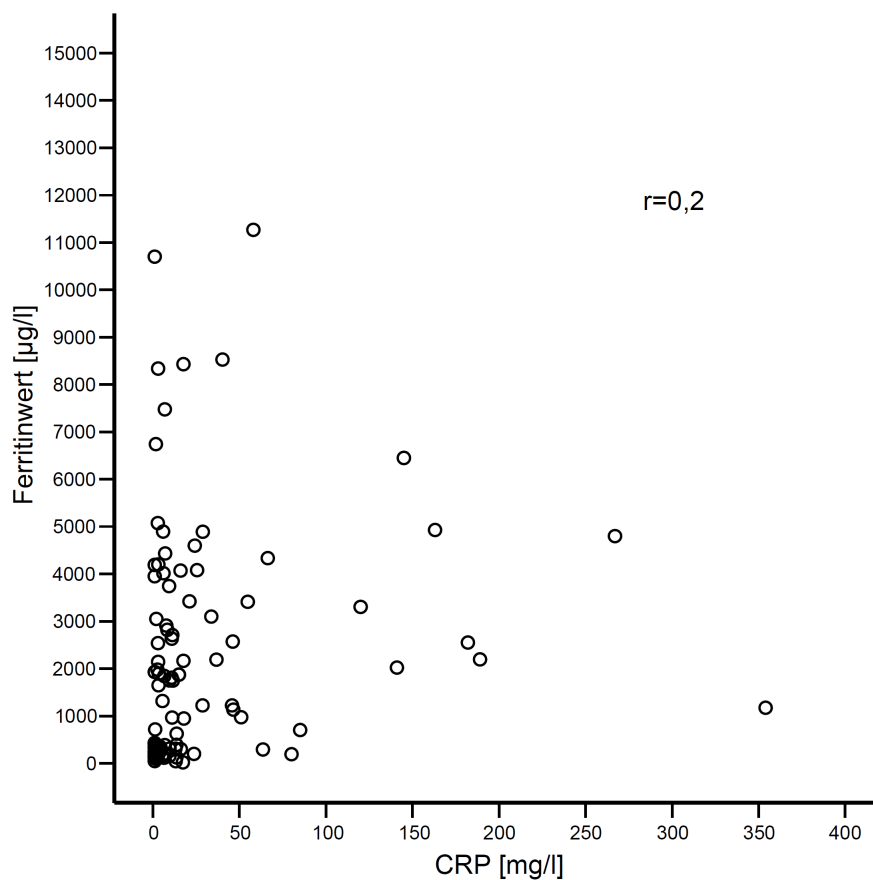
CRP-Wert	Gesamtes Patientenkollektiv n (%)	Ft <4UNL n (%)	Ft ≥4UNL n (%)
<i>Bei Erstereignis (n=102)</i>			
CRP (MW (SW)) [mg/l]	29 (1 - 102)		
CRP <50mg/l	86 (84)	41 (91)	45 (79)
CRP ≥50mg/l	16 (16)	4 (9)	12 (21)
<i>Bei 1-Jahres-Ferritinwert (n=28)</i>			
CRP (MW (SW)) [mg/l]	23 (1 - 195)		
CRP <50mg/l	25 (89)	6 (100)	19 (86)
CRP ≥50mg/l	3 (11)	0 (0)	3 (14)

## Ergebnisse

Bei 102 bestimmten Ferritinwerten zum Zeitpunkt des Erstereignisses wurde bei 16 Patienten (16%) ein CRP-Wert über 50 mg/l gesehen. Bei 79% der Patienten lag zum Zeitpunkt des erhöhten Ferritinwertes ein CRP-Wert vor, der unter 50mg/l lag und somit gegen einen zeitgleichen, ausgeprägten Entzündungsprozess sprach (Tabelle 8).

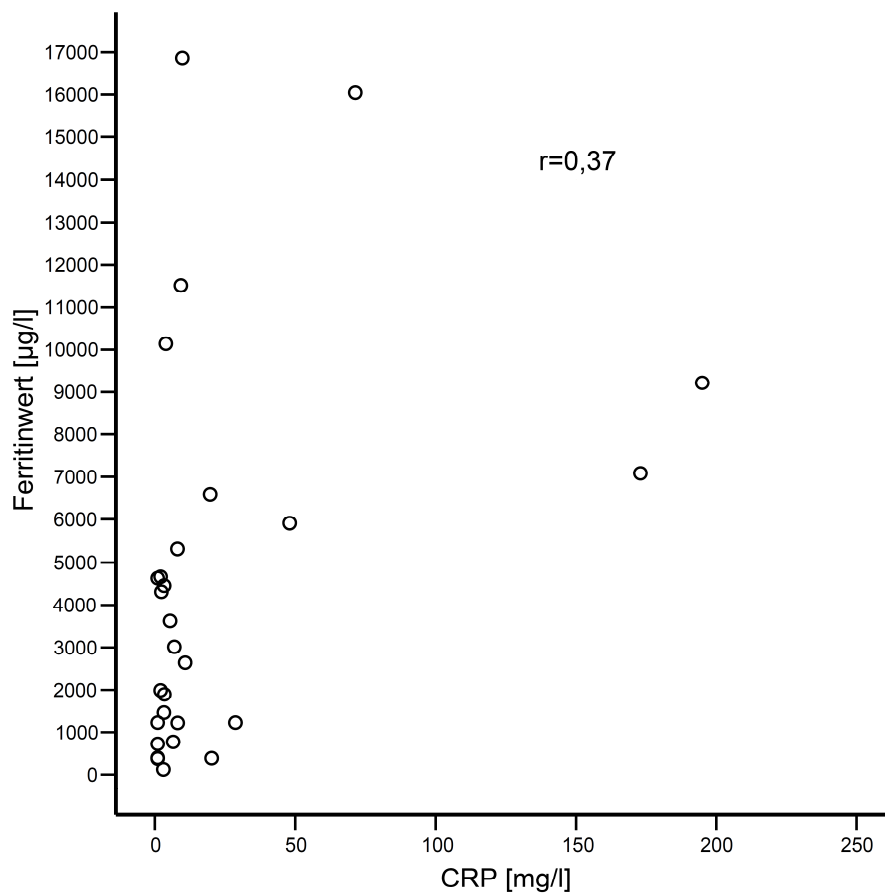
Die Verteilung von CRP- und Ferritinwerten wird in Grafik 2 als Streudiagramm dargestellt und zeigt nur einen geringen Zusammenhang dieser beiden Parameter (Korrelationskoeffizient  $r=0,2$ ). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass viele Patienten, welche einen hohen Ferritinwert aufwiesen, zeitgleich keine CRP-Erhöhung zeigten und somit die Ferritinwerterhöhung nicht als Akute-Phase-Reaktion zu werten ist.

**Grafik 2: Korrelation des CRP- und Ferritinwertes bei Erstereignis**



Ähnlich der Verteilung der Ferritinwerte und der CRP-Werte bei Erstdiagnose verhielt sich auch die Verteilung der Ferritin- und CRP-Werte zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes (Tabelle 8). Die Mehrheit der Patienten (86%) zeigte zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes einen CRP-Wert unter 50 mg/l und somit nur eine geringe Korrelation dieser beiden Parameter ( $r=0,37$ ) (Grafik 3).

## Ergebnisse

**Grafik 3: Korrelation des 1-Jahres-Ferritinwertes und des CRP-Wertes****4.2 Therapie der Eisenüberladung**

Eine Therapie der Eisenüberladung wurde bei 6 Patienten (4%) des gesamten Patientenkollektivs (n=149) durchgeführt. Dabei wurden alle drei derzeit zur Therapie stehenden Substanzen verwendet (Tabelle 9). Eine Aderlasstherapie als therapeutische Möglichkeit der Eisenüberladung wurde bei keinem der Patienten durchgeführt und aus diesem Grund in Tabelle 9 nicht aufgeführt.

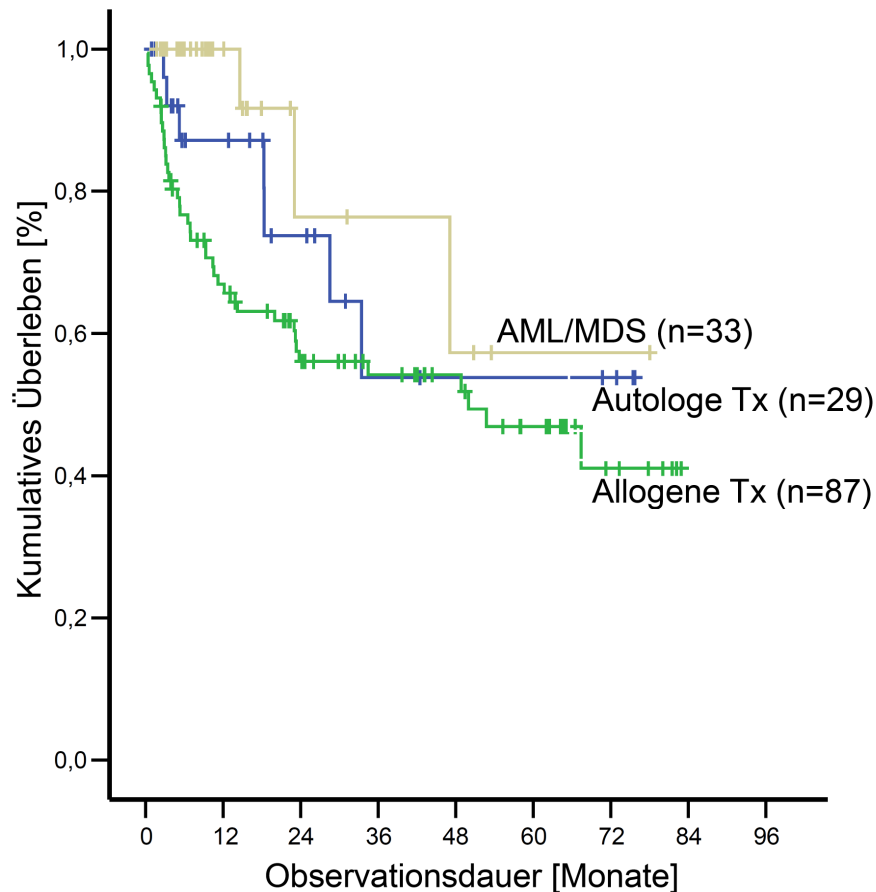
**Tabelle 9: Therapie der Eisenüberladung**

Art der Therapie	Applikation	Anzahl der behandelten Patienten (n (%))
Deferoxamin	s.c.	<b>3</b> (2)
Deferiprone	p.o.	<b>1</b> (1)
Deferasirox	p.o.	<b>2</b> (1)
Keine Therapie		<b>143</b> (96)

### 4.3 Gesamtüberleben der Patienten

Das Überleben der einzelnen Patientengruppen untereinander ist vergleichend in Grafik 4 dargestellt. Das mittlere Überleben der AML-/ MDS-Patienten betrug 16 Monate. Patienten mit einer autologen HSZT überlebten im Mittel 22 Monate und Empfänger einer allogenen HSZT überlebten durchschnittlich 29 Monate.

**Grafik 4: Überleben der einzelnen Patientengruppen**



Zwölf Monate nach Erstereignis lebten noch 117 der 149 Patienten. Von diesen 117 Patienten wurden 35 wegen der Durchführung einer allogenen HSZT vorzeitig zensiert (20 AML-/ MDS-Patienten, zehn Patienten mit vorheriger autologer und fünf Patienten mit vorangegangener allogener HSZT). Aufgrund der Durchführung einer autologen HSZT wurde kein Patient vorzeitig zensiert.

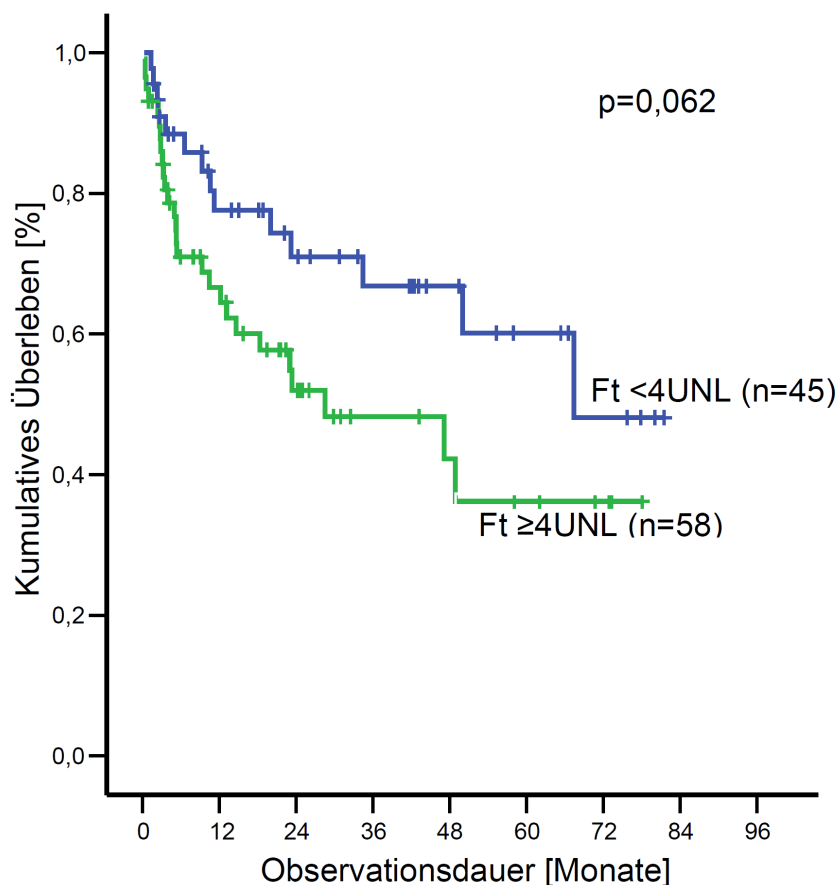
## Ergebnisse

#### 4.4 Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes

##### 4.4.1 Überleben bei Erstereignis in Abhängigkeit des Ferritinwertes

Um das Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes zu analysieren, wurden die Patienten gruppiert (Ferritin  $\geq 4$ UNL vs.  $< 4$ UNL, Ferritin  $\geq 1000\mu\text{g/l}$  vs.  $< 1000\mu\text{g/l}$ , Grafik 5 bzw. Anhang 7). Patienten mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $n=58$  (56%)) zeigten einen Trend zum schlechteren Überleben gegenüber Patienten mit einem niedrigeren Ferritinwert ( $n=45$  (44%),  $p=0,062$ ).

**Grafik 5: Überleben in Abhängigkeit des geschlechtsspezifischen Ferritinwertes bei Erstereignis**



Insbesondere innerhalb der ersten zwölf Monate zeigte sich dieser Unterschied im Überleben. Dabei verstarben neun Patienten mit einem Ferritinwert  $< 4$ UNL (20%) und 19 Patienten mit einem Ferritinwert  $\geq 4$ UNL (33%) innerhalb der ersten zwölf Monate. Insgesamt verstarben im Verlauf 14 Patienten (31%) mit einem Ferritinwert  $< 4$ UNL (elf Patienten (24%) innerhalb der ersten 24 Monate) und 27 Patienten (47%) mit einem Ferritinwert  $\geq 4$ UNL (24 Patienten (41%) innerhalb der ersten 24 Monate).

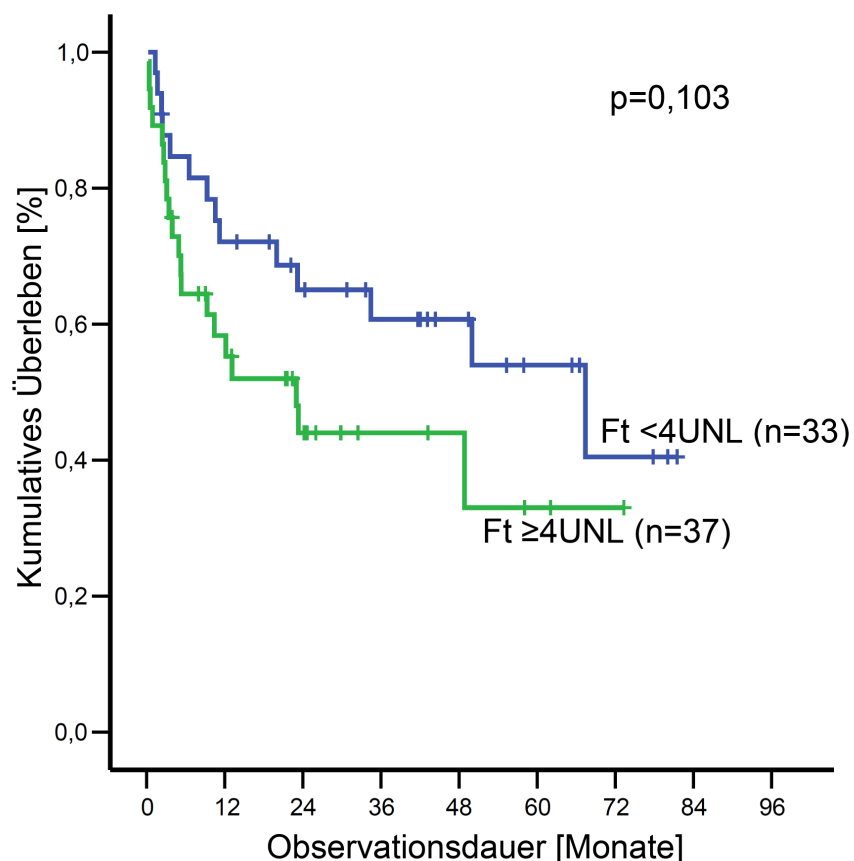
## Ergebnisse

Um zu identifizieren, ob bei einer Patientenuntergruppe eine besonders deutliche Korrelation von einem schlechteren Überleben und stark erhöhten Ferritinwerten ( $\geq 4\text{UNL}$ ) vorlag, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 4.4.2 Überleben der allogenen transplantierten Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei HSZT

Das Überleben der allogenen transplantierten Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei HSZT ist in Grafik 6 und ergänzend Anhang 8 dargestellt. Es zeigt sich eine Tendenz ( $p=0,103$ ) zum besseren Überleben für Patienten mit einem niedrigeren Ferritinwert zum Zeitpunkt der allogenen HSZT. Ein Vergleich der 1- und 2-Jahres-Überlebensraten zeigt, dass insbesondere in der frühen Posttransplantationsphase Patienten mit deutlich erhöhten Ferritinwerten ein schlechteres Überleben haben.

**Grafik 6: Überleben bei allogener HSZT in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei HSZT**



Insbesondere innerhalb der ersten 24 Monate zeigte sich dieser Trend zugunsten der allogenen transplantierten Patienten mit einem Ferritinwert  $<4\text{UNL}$ . In diesem Zeitraum verstarben in dieser Gruppe elf Patienten (33%) (neun Patienten (27%), innerhalb der ersten zwölf Monate). Innerhalb



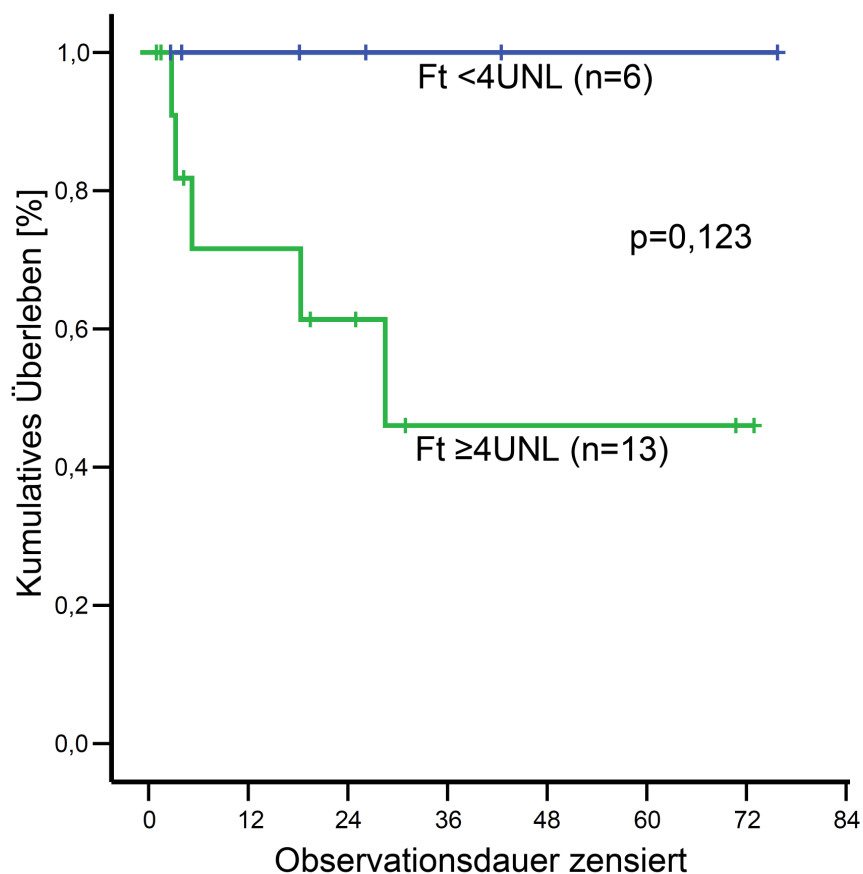
## Ergebnisse

der Patientengruppe mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4\text{UNL}$ ) verstarben 16 Patienten innerhalb der ersten zwölf Monate (43%) und 19 Patienten (51%) innerhalb der ersten 24 Monate. Insgesamt verstarben 34 der 87 allogenen transplantierten Patienten (39%) über die gesamte Observationsdauer ( $\geq 4\text{UNL}$ : 20 Patienten (54%);  $< 4\text{UNL}$ : 14 Patienten (42%)). Die Todesursachen verteilten sich folgendermaßen: vier Patienten verstarben infolge eines Multiorganversagens, zwölf Patienten im Rahmen einer Sepsis, vier Patienten an einer Pneumonie. An einem Rezidiv der Grunderkrankung verstarben sieben Patienten, an einem Leberversagen verstarben zwei Patienten, und jeweils ein Patient verstarb an einer disseminierten Aspergillose, PTLD, GvHD, ARDS und einer cerebralen Raumforderung.

#### 4.4.3 Überleben der autolog transplantierten Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei HSZT

Die Gruppe der autolog transplantierten Patienten war kleiner ( $n=19$ ) als die Gruppe der allogenen transplantierten Patienten ( $n=87$ ), und teilte sich in sechs Patienten mit einem Ferritinwert unter  $4\text{UNL}$  und 13 Patienten mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4\text{UNL}$ ) auf. Patienten mit einem niedrigeren Ferritinwert zeigten ein sehr gutes Gesamtüberleben (Grafik 7, ergänzend Anhang 9).

**Grafik 7: Überleben bei autologer HSZT in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei HSZT**



## Ergebnisse

Auch bei den autolog transplantierten Patienten zeigte sich in der frühen Posttransplantationsphase ein deutlich schlechteres Überleben für Patienten mit stark erhöhten Ferritinwerten. Innerhalb der ersten zwölf Monate verstarben drei Patienten (23%) und innerhalb der ersten 24 Monate vier Patienten (31%). In der Patientengruppe mit einem Ferritinwert kleiner als 4UNL verstarb über den gesamten Beobachtungszeitraum kein Patient, unter den Patienten mit deutlich erhöhten Ferritinwerten insgesamt fünf Patienten (39%). Todesursachen waren bei drei Patienten eine Sepsis, zwei weitere Patienten verstarben an einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung. Insgesamt zeigten sich jedoch niedrige Fallzahlen.

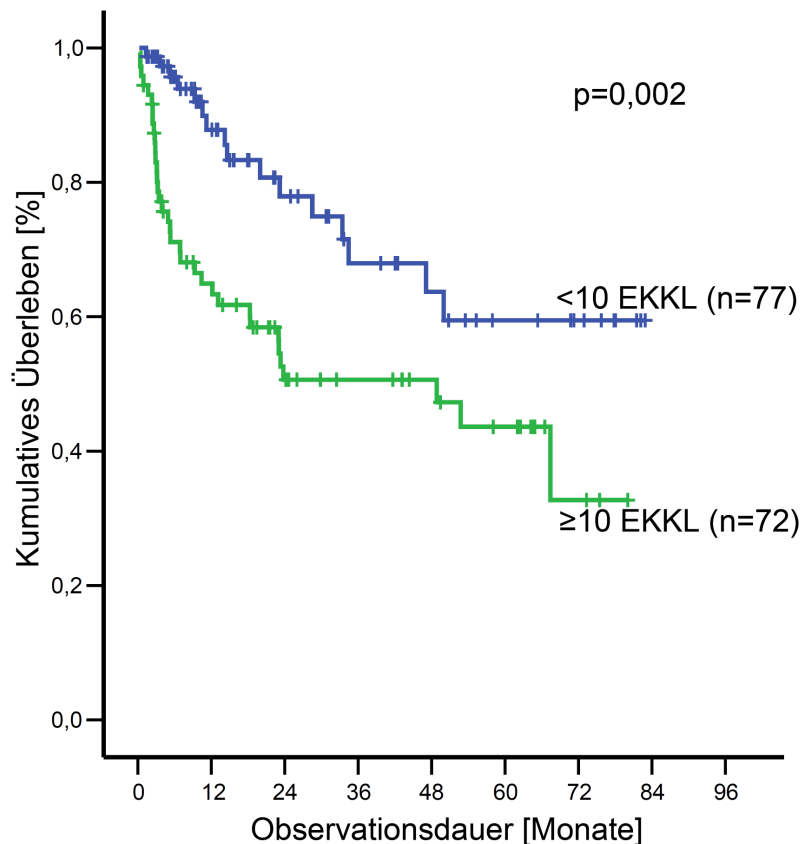
### **4.4.4 Überleben der AML-/ MDS-Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes**

Bei den univariaten Überlebensanalysen der Patienten mit der Diagnose einer AML bzw. eines MDS zeigte sich keine Korrelation zwischen einem deutlich erhöhten Ferritinwert bei Erstdiagnose und einem schlechteren Überleben. Patienten mit einem Ferritinwert unter 4UNL (n=6) und Patienten mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4$ UNL, n=8) zeigten keine Unterschiede im Überleben ( $p=0,655$ ). Von den Patienten mit einem niedrigeren Ferritinwert verstarb kein Patient während der Observationsdauer, bei den Patienten mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4$ UNL) verstarb ein Patient innerhalb der ersten 24 Monate und ein weiterer Patient im gesamten Verlauf. Die Todesursachen waren ein Rezidiv der AML und eine Ösophagusvarizenblutung infolge einer Leberzirrhose. Aufgrund einer folgenden allogenen HSZT wurden zwölf Patienten zensuriert. Im Mittel erfolgte die Zensur 14,7 Monate nach Erstdiagnose.

### **4.4.5 Überleben in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei Erstereignis**

#### **4.4.5.1 Überleben in Abhängigkeit transfundierter EKKL vor dem Erstereignis**

Um eine mögliche Abhängigkeit des Überlebens von der Anzahl der transfundierten EKKL zu ermitteln, wurde eine univariate Analyse mit einem Grenzwert von zehn EKKL durchgeführt. Diese Zahl entsprach der im Mittel transfundierten EKKL vor Erstdiagnose bzw. HSZT. Dabei zeigte sich, dass eine hohe Anzahl an transfundierten EKKL vor HSZT bzw. Erstdiagnose mit einem schlechteren Überleben korreliert. Patienten mit zehn oder mehr transfundierten EKKL vor Erstereignis überlebten signifikant schlechter als Patienten mit weniger als zehn transfundierten EKKL vor Erstereignis ( $p=0,002$ , Grafik 8).

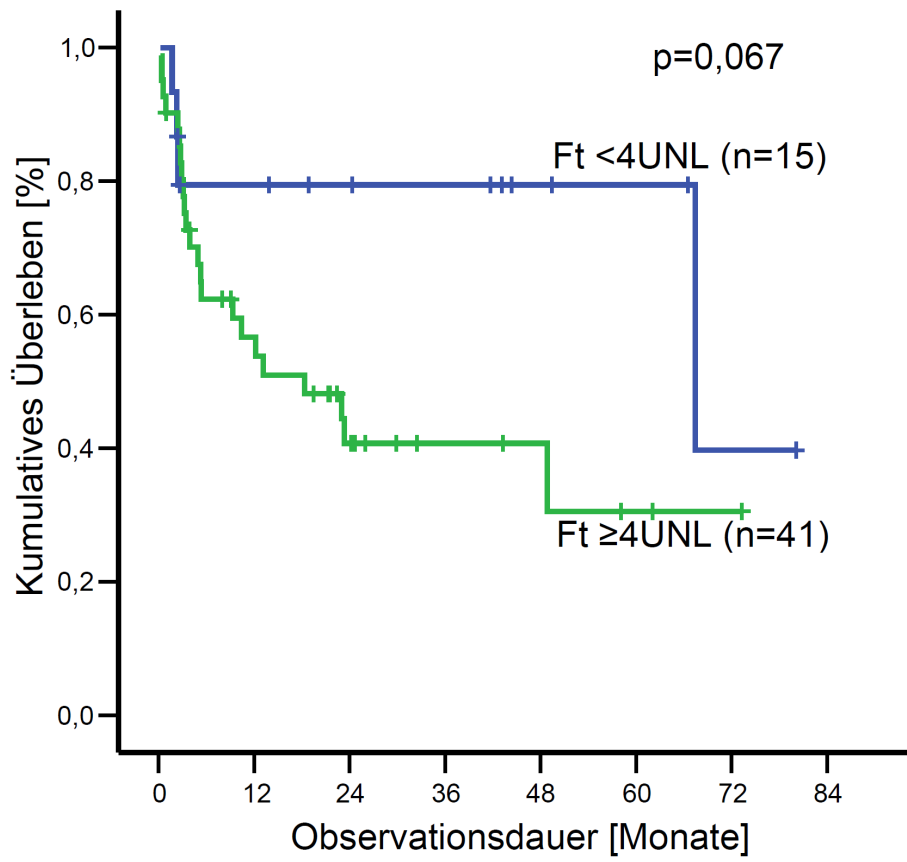
**Grafik 8: Überleben in Abhängigkeit der erhaltenen EKKL vor Erstereignis**

Insgesamt verstarben 51 Patienten während der gesamten Observationsdauer. Von den 77 Patienten, die weniger als zehn EKKL bis zum Erstereignis benötigten, lebten 61 Patienten (79%) am Ende des Beobachtungszeitraumes. Innerhalb der ersten zwölf Monate verstarben sieben Patienten (9%) und innerhalb der ersten 24 Monate verstarben elf Patienten (14%). In der Gruppe der Patienten, die mehr als zehn EKKL bis zum Zeitpunkt des Erstereignisses erhielten, lebten am Ende der Observationsdauer 37 der 72 Patienten (51%). In dieser Patientengruppe verstarb ein Großteil der Patienten innerhalb der ersten zwölf ( $n=24$  (33%)) bzw. 24 Monate ( $n=31$  (43%)).

Innerhalb der Patientenkohorte mit geringem Transfusionsbedarf (<zehn EKKL) konnte mittels des Ferritinwertes keine Risikogruppe identifiziert werden ( $p=0,659$ ).

Bei Patienten, die mehr als zehn EKKL vor Erstdiagnose bzw. HSZT erhielten, konnte durch die Subanalyse des Ferritinwertes die Patientengruppe mit deutlich erhöhten Ferritinwerten ( $\geq 4\text{UNL}$ ) als Risikogruppe identifiziert werden (Grafik 9). Patienten mit Ferritinwerten  $< 4\text{UNL}$  zeigten einen Trend zum besseren Überleben ( $p=0,067$ ). In dieser Gruppe verstarben innerhalb der ersten 24 Monate drei (20%) von insgesamt vier verstorbenen Patienten (27%). Von den 41 Patienten mit einem Ferritinwert  $\geq 4\text{UNL}$  lebten am Ende der Observationsdauer 18 Patienten (44%). Dabei verstarben innerhalb der ersten zwölf Monate 17 Patienten (42%) und innerhalb der ersten 24 Monate 22 Patienten (54%) der insgesamt 23 verstorbenen Patienten (56%).

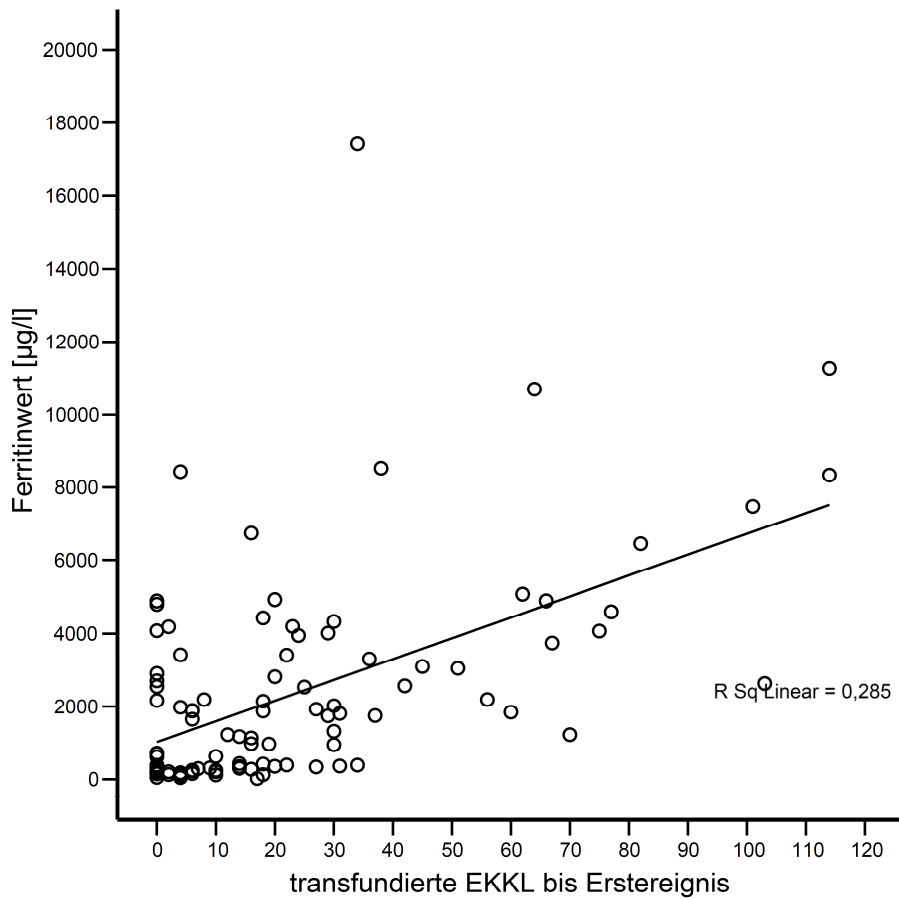
**Grafik 9: Überleben der Patienten mit  $\geq 10$  EKKL vor Erstereignis**



## Ergebnisse

Grafik 10 veranschaulicht als Streudiagramm die Verteilung der verabreichten EKKL bis Erstereignis bezogen auf den Ferritinwert bei Erstereignis. Dabei zeigt sich ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern.

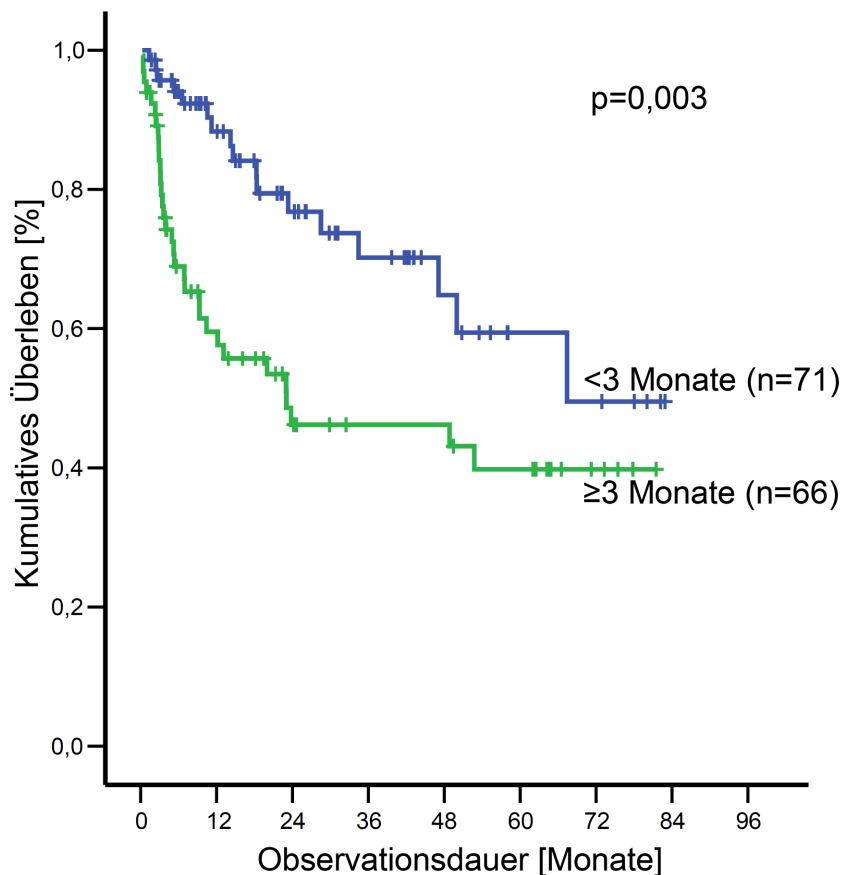
**Grafik 10: Anzahl transfundierter EKKL bis Erstereignis in Korrelation zum Ferritinwert**



#### 4.4.5.2 Überleben in Abhängigkeit der Transfusionsdauer vor Erstereignis

Neben der Anzahl der transfundierten EKKL vor HSZT bzw. Erstdiagnose konnte auch die Transfusionsdauer vor HSZT bzw. Erstdiagnose als negativer Prognosefaktor identifiziert werden (Grafik 11). Patienten mit einer Transfusionsdauer von drei oder mehr Monaten vor Erstereignis zeigten ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit einer geringeren Transfusionsdauer ( $p=0,003$ ).

**Grafik 11: Überleben in Abhängigkeit der Transfusionsdauer vor Erstereignis**



Von 71 Patienten mit einer Transfusionsdauer unter drei Monaten vor Erstereignis lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes 54 Patienten (76%). Sieben Patienten (10%) verstarben innerhalb der ersten zwölf Monate, zwölf Patienten verstarben innerhalb der ersten 24 Monate (17%). Bei Patienten, deren Transfusionsbedürftigkeit drei Monate oder länger dauerte, verstarben 32 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum, sodass insgesamt 34 der 66 Patienten überlebten (52%). Innerhalb der ersten zwölf Monate (24 verstorbene Patienten (37%)) und 24 Monate (29 verstorbene Patienten (44%)) zeigte sich eine besonders hohe Letalität bei Patienten mit einer längeren Transfusionsdauer ( $\geq 3$  Monate).

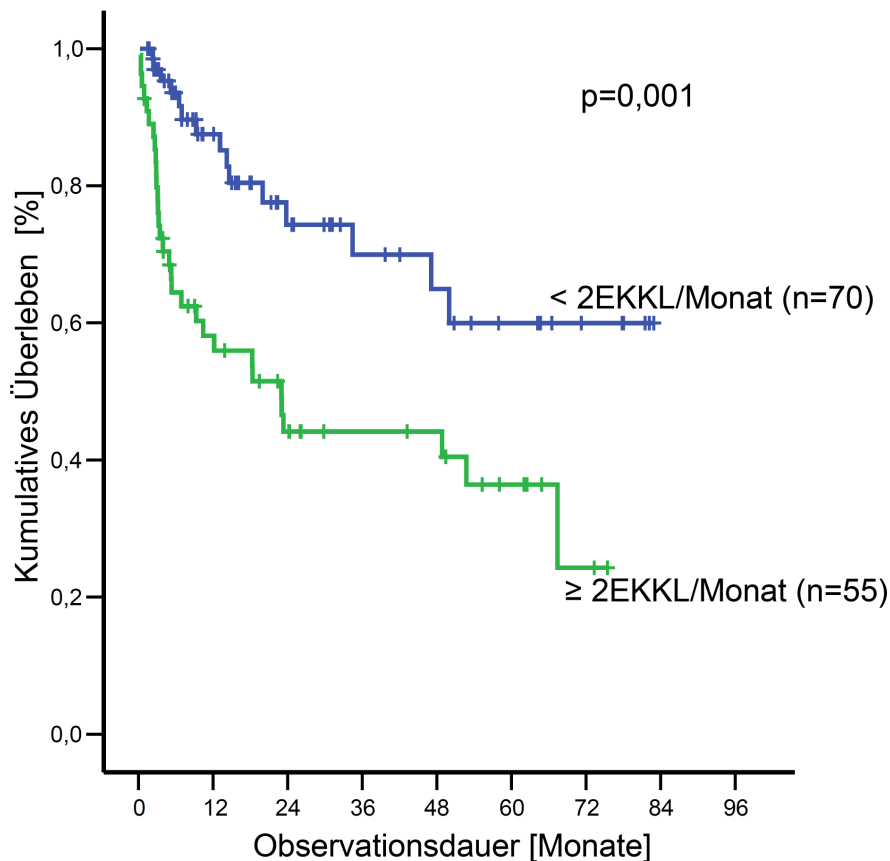
## Ergebnisse

Um einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Ferritinwert und einem möglichen schlechteren Überleben zu untersuchen, erfolgten Subgruppenanalysen, bei denen jedoch keine Risikogruppe ermittelt werden konnte. Sowohl bei Patienten mit einer Transfusionsdauer von drei oder mehr Monaten ( $p=0,341$ ), als auch bei Patienten mit einer Transfusionsdauer von weniger als drei Monaten ( $p=0,460$ ) konnte kein Einfluss des Ferritinwertes ermittelt werden.

#### 4.4.5.3 Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der transfundierten EKKL pro Monat vor Erstereignis

Grafik 12 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der verabreichten EKKL pro Monat vor Erstereignis. Danach konnte die Anzahl der transfundierten EKKL pro Monat vor HSZT bzw. Erstdiagnose als prognostisch negativer Faktor identifiziert werden.

**Grafik 12: Überleben in Abhängigkeit transfundierter EKKL pro Monat vor Erstereignis**



Patienten mit einem geringen monatlichen Bedarf an EKKL (weniger als zwei EKKL pro Monat) zeigten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem höheren monatlichen Transfusionsbedarf ( $p=0,001$ ). In dieser Gruppe lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes 55 von 70 Patienten (79%). Innerhalb der ersten zwölf Monate verstarben sechs Patienten (9%),

## Ergebnisse

innerhalb der ersten 24 Monate elf Patienten (16%) und über den gesamten Beobachtungszeitraum 15 Patienten (21%).

Bei den 55 Patienten mit einem höheren monatlichen Transfusionsbedarf (zwei oder mehr EKKL pro Monat), verstarben über den gesamten Beobachtungszeitraum 31 Patienten (56%), sodass am Ende der Observationsdauer 24 von 55 Patienten lebten (44%). Insbesondere innerhalb der ersten zwölf Monate (23 verstorbene Patienten (42%)) und 24 Monate (28 verstorbene Patienten (53%)) bestand eine hohe Sterblichkeit.

Das Überleben in Abhängigkeit des Ferritinwertes wurde Subgruppenanalysen näher untersucht. Dabei zeigte sich in der Patientengruppe mit einem Bedarf von weniger als zwei EKKL pro Monat vor Erstereignis kein Einfluss des Ferritinwertes ( $p=0,695$ ). Bei Patienten mit einem Transfusionsbedarf von mehr als zwei EKKL pro Monat ( $n=44$ ) konnte ein Trend zu einem besseren Überleben für Patienten mit niedrigeren Ferritinwerten ( $< 4\text{UNL}$ ,  $n=9$ ) identifiziert werden ( $p=0,112$ ).

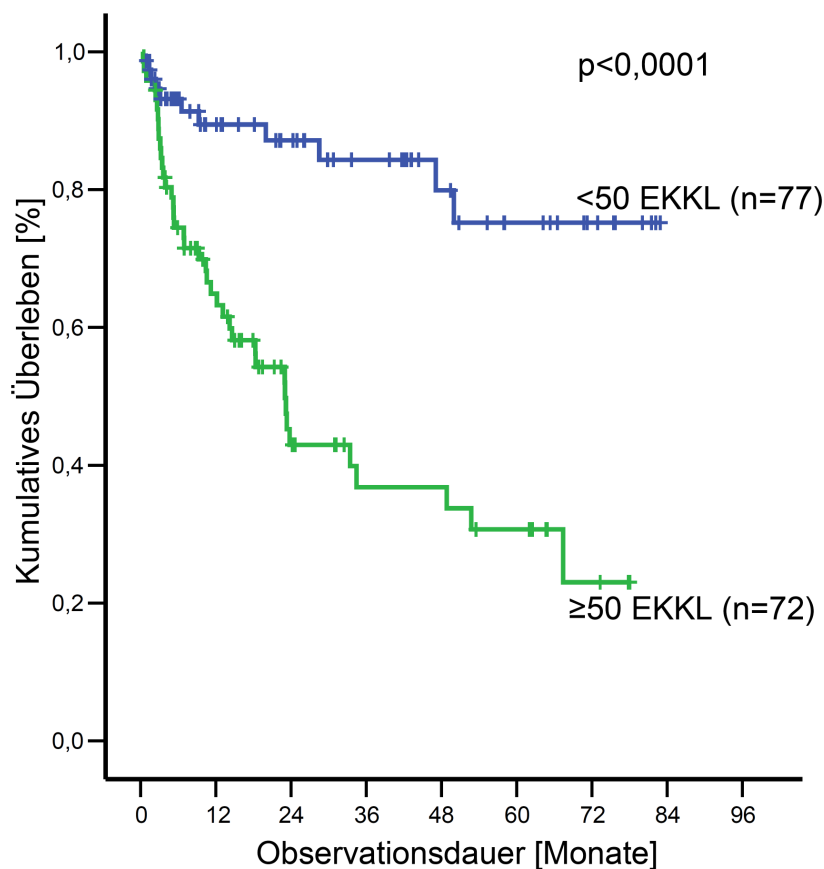


#### 4.4.6 Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Polytransfusionen

##### 4.4.6.1 Überleben in Abhängigkeit der transfundierten EKKL bis zum Datum des letzten Kontaktes

Grafik 13 zeigt das Überleben in Abhängigkeit aller verabreichten EKKL (alle EKKL bis zum Datum des letzten Kontaktes). Eine hohe Anzahl an transfundierten EKKL stellt einen negativen Prognosefaktor für das Überleben dar. Patienten mit weniger als 50 verabreichten EKKL zeigten ein hochsignifikant besseres Überleben ( $p < 0,0001$ ).

**Grafik 13: Überleben in Abhängigkeit der insgesamt transfundierten EKKL**



Bei Patienten, die weniger als 50 EKKL erhielten (n=77), verstarben innerhalb der ersten zwölf Monate sieben Patienten (9%) und innerhalb der ersten 24 Monate acht Patienten (10%). Insgesamt verstarben elf Patienten im Verlauf, sodass am Ende des Beobachtungszeitraumes in dieser Gruppe 66 von 77 Patienten am Leben waren (86%). Bei Patienten, die mehr als 50 EKKL während des gesamten Beobachtungszeitraumes erhielten (n=72), verstarben 40 Patienten im Verlauf, sodass 32 der 72 Patienten am Ende der Observationsdauer lebten (44%). Insbesondere in den ersten zwölf Monaten (25 verstorbene Patienten (35%)) und 24 Monaten verstarb ein Großteil der Patienten in dieser Gruppe (35 Patienten (49%)).

## Ergebnisse

Dieser signifikante Unterschied im Überleben konnte auch bei anderen Einteilungen der transfundierten EKKL bis zum Datum des letzten Kontaktes beobachtet werden (Tabelle 10).

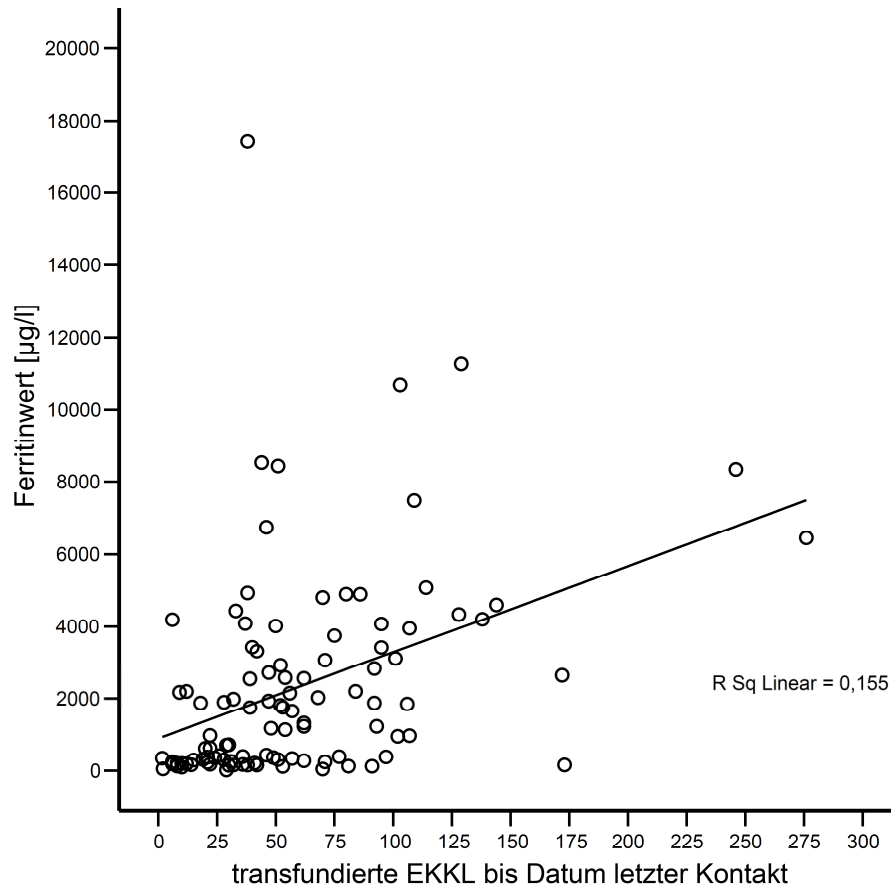
**Tabelle 10: Zusammenfassung der univariaten Analysen der verabreichten EKKL bis zum Datum des letzten Kontaktes**

Anzahl der EKKL bis Datum letzter Kontakt (Diskriminatorwert)	Anzahl der Patienten (n)	Überlebenden Patienten (n (%))	univariater p-Wert
<25 EKKL	37	34 (92)	<b>0,0025</b>
≥25 EKKL	112	64 (57)	
<30 EKKL	49	45 (92)	<b>0,0001</b>
≥30 EKKL	100	53 (53)	
<50 EKKL	77	66 (86)	<b>&lt;0,0001</b>
≥50 EKKL	72	32 (44)	
<60 EKKL	92	74 (80)	<b>&lt;0,0001</b>
≥60 EKKL	57	24 (42)	
<85 EKKL	113	85 (75)	<b>0,0004</b>
≥85 EKKL	36	13 (36)	
<100 EKKL	125	89 (71)	<b>0,0067</b>
≥100 EKKL	24	9 (38)	

## Ergebnisse

Grafik 14 zeigt als Streudiagramm die Anzahl der insgesamt verabreichten EKKL in Bezug auf die Ferritinwerte zum Zeitpunkt des Erstereignisses. Die Regressionsgerade zeigt einen gleichsinnigen Zusammenhang der beiden Parameter.

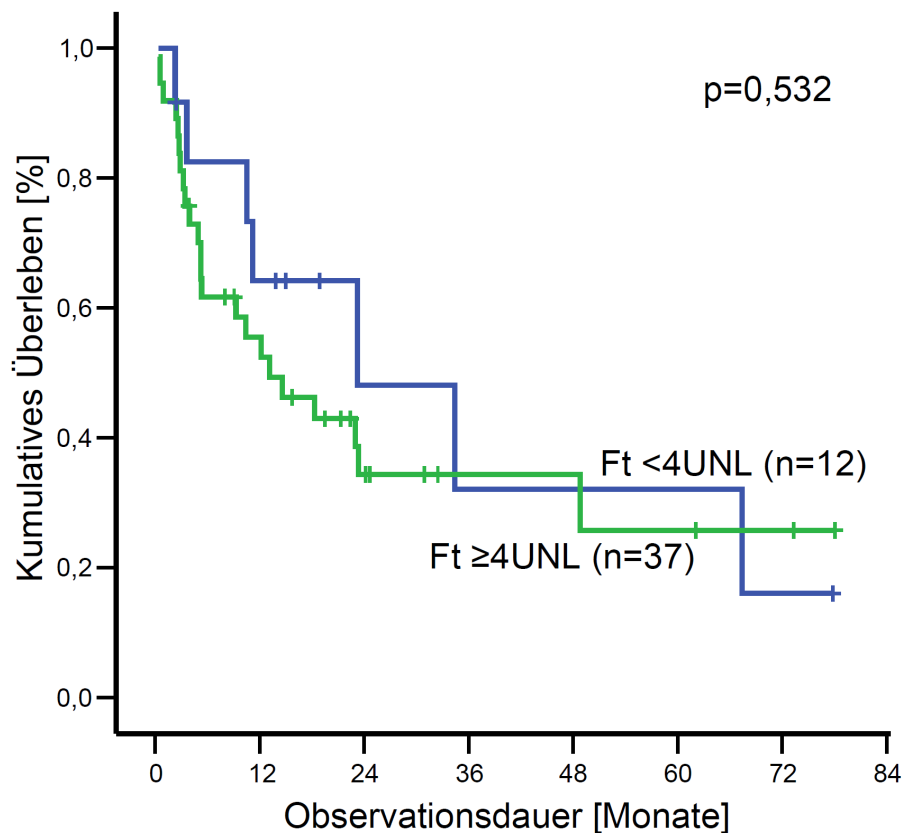
**Grafik 14: Insgesamt transfundierte EKKL in Korrelation zum Ferritinwert**



Um nunmehr zu analysieren inwiefern Polytransfusionen mit erhöhten Ferritinwerten einhergingen, und inwiefern diese prognostische Bedeutung hatten, wurde die Analyse erweitert.

In der Subanalyse für Patienten mit die weniger als 50 EKKL über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten hatten, zeigte sich kein Überlebensunterschied zwischen Patienten mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4\text{UNL}$ ,  $n=21$ ) und Patienten mit einem Ferritinwert unter  $4\text{UNL}$  ( $n=33$ ) ( $p=0,953$ ). Auch in der Subanalyse für Patienten, die 50 oder mehr EKKL bis zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes erhalten hatten, zeigte sich kein Unterschied im Überleben für Patienten in einer der beiden Patientenuntergruppen ( $p=0,532$ ,  $\geq 4\text{ UNL}$ :  $n=37$ ;  $<4\text{UNL}$ :  $n=12$ ;) (siehe Grafik 15).

**Grafik 15: Überleben in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei Patienten, die 50 oder mehr EKKL erhielten**

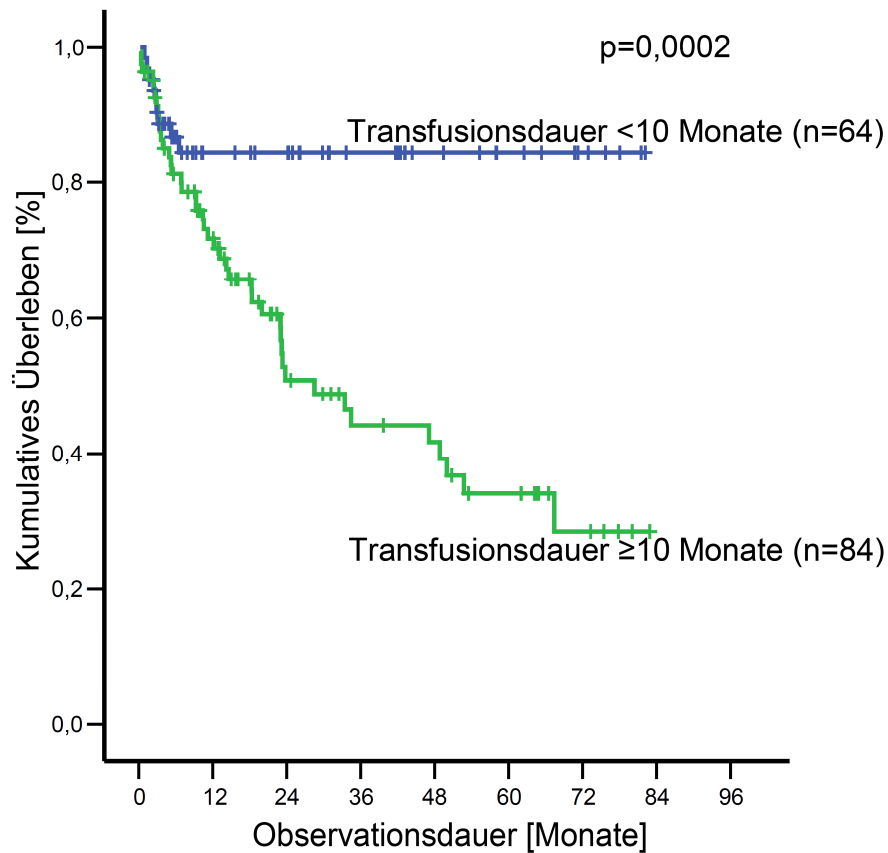


Auffallend zeigte sich ein insgesamt schlechtes Überleben der Patienten mit Polytransfusionen (analog Grafik 13). In der Patientengruppe mit einem Ferritinwert unter 4UNL verstarben sieben Patienten (58%), in der Patientengruppe mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4$ UNL) verstarben 23 Patienten (62%) im Verlauf. Mittels des Ferritinwertes war es bei Patienten mit Polytransfusionen jedoch nicht möglich eine weitere Diskrimination vorzunehmen und somit eine Risikogruppe zu ermitteln.

#### 4.4.6.2 Überleben in Abhängigkeit der gesamten Transfusionsdauer

Neben der Anzahl der transfundierten EKKL über den gesamten Beobachtungszeitraum stellt auch die Dauer der insgesamt transfusionsbedürftigen Monate einen relevanten Prognosefaktor dar.

Die univariate Analyse zeigt einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit der gesamten Transfusionsdauer ( $p=0,0002$ ). Patienten mit einer gesamten Transfusionsdauer von weniger als zehn Monaten ( $n=64$ ) zeigten dabei ein signifikant besseres Überleben gegenüber Patienten mit einer Transfusionsdauer von zehn oder mehr Monaten ( $n=84$ ) (Grafik 16).

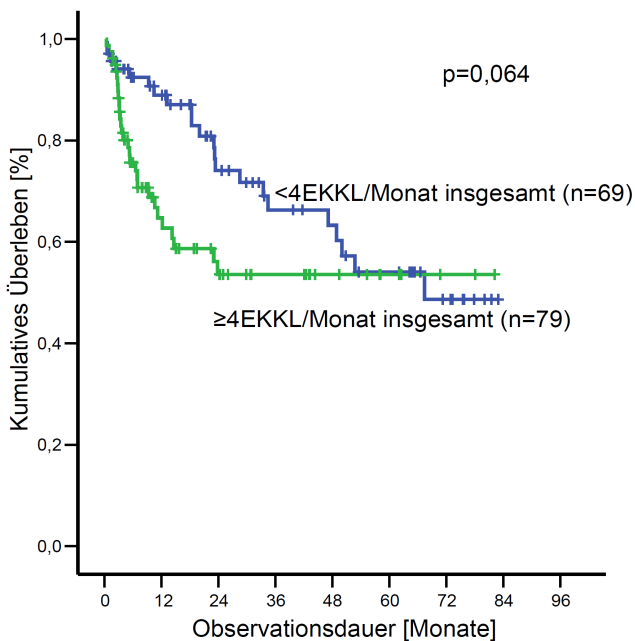
**Grafik 16: Einfluss der gesamten Transfusionsdauer auf das Überleben**

In der Patientengruppe mit einer Transfusionsdauer von weniger als zehn Monaten verstarben während des gesamten Beobachtungszeitraumes neun Patienten (alle innerhalb der ersten zwölf Monate), sodass am Ende 55 von 64 Patienten am Leben waren (86%). Von 84 Patienten mit einer Transfusionsdauer von zehn oder mehr Monaten lebten am Ende 42 Patienten (50%). Die meisten Patienten verstarben innerhalb der ersten zwölf (22 Patienten (26%)) und 24 Monate (33 Patienten (39%)).

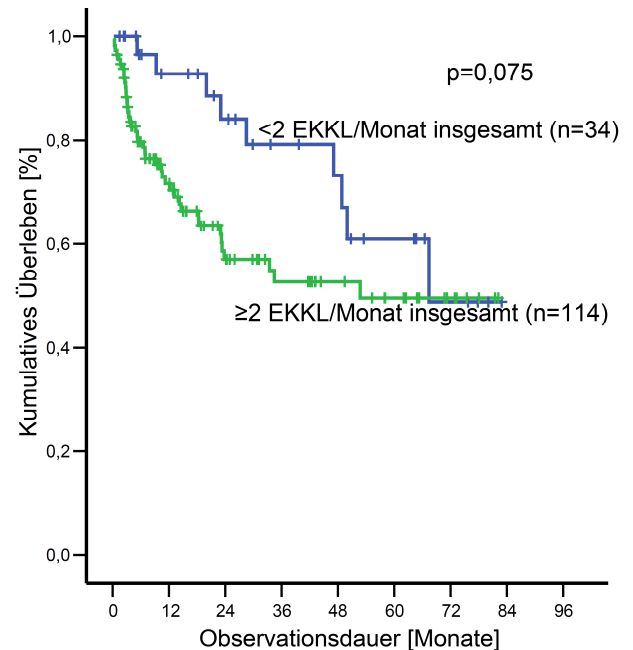
Um zu analysieren, inwiefern ein erhöhter Ferritinwert einen weiteren Diskriminator zur Risikogruppenstratifizierung darstellt, wurde die Analyse erweitert. Dabei zeigte sich jedoch kein Einfluss eines deutlich erhöhten Ferritinwertes auf das Überleben, sowohl bei Patienten mit einer Transfusionsdauer von weniger als zehn Monaten ( $p=0,247$ , <4UNL:  $n=26$ ,  $\geq 4$ UNL:  $n=20$ ), als auch bei einer Transfusionsdauer von zehn oder mehr Monaten ( $p=0,473$ , <4UNL:  $n=18$ ;  $\geq 4$ UNL:  $n=38$ ).

#### 4.4.6.3 Überleben in Abhängigkeit der insgesamt transfundierten EKKL pro Monat

Um eine mögliche Abhängigkeit des Überlebens von der Transfusionshistorie näher zu untersuchen, wurde das Überleben in Abhängigkeit aller während der gesamten Beobachtungsdauer monatlich transfundierten EKKL analysiert. Dabei zeigte sich ein Trend zum besseren Überleben für Patienten mit einer geringeren Anzahl an monatlich transfundierten EKKL, sowohl bei einem Diskriminator von vier EKKL pro Monat (Grafik 17), als auch für zwei EKKL pro Monat (Grafik 18).



**Grafik 17: Überleben in Abhängigkeit der monatlich transfundierten EKKL (<math></math>4 EKKL pro Monat)**



**Grafik 18: Überleben in Abhängigkeit der monatlich transfundierten EKKL (<math></math>2 EKKL pro Monat)**

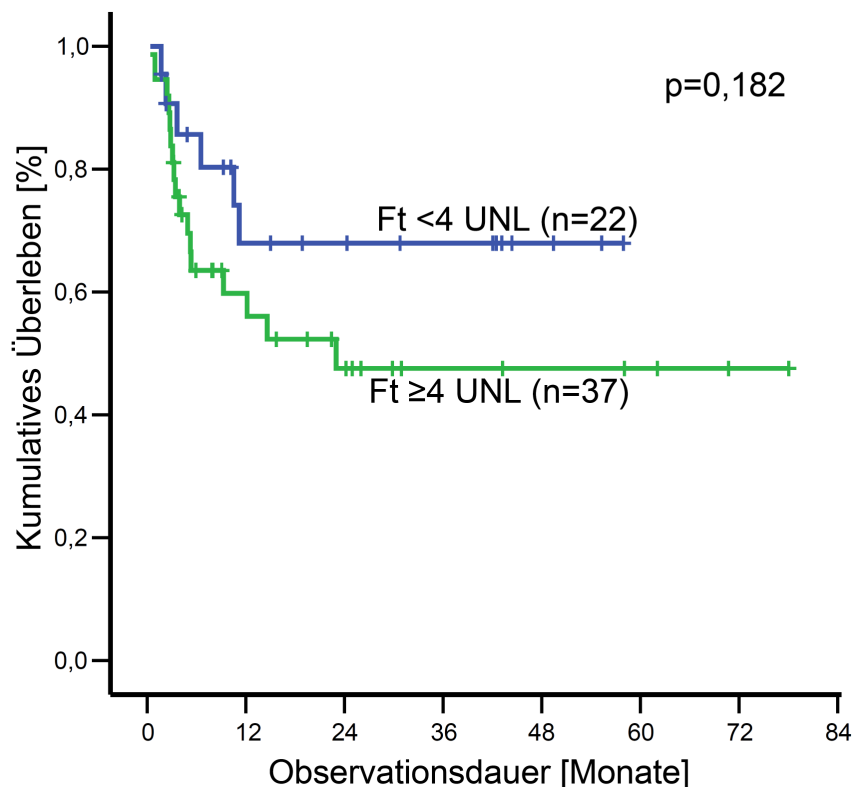
In der Patientengruppe, deren monatlicher Transfusionsbedarf (berechnet über den gesamten Beobachtungszeitraum) unter vier EKKL pro Monat lag ( $n=69$ ), verstarben innerhalb der ersten zwölf Monate sieben Patienten (10%), innerhalb der ersten 24 Monate 14 Patienten (20%) und während des gesamten Beobachtungszeitraumes 22 Patienten (32%). Diese Patienten zeigten ein deutlich besseres Überleben als Patienten mit einem monatlichen Transfusionsbedarf von vier oder mehr EKKL pro Monat ( $n=79$ ), bei denen innerhalb der ersten zwölf Monate 25 Patienten (32%) und während des gesamten Beobachtungszeitraumes 29 Patienten (36%, alle innerhalb der ersten 24 Monate) verstarben.

## Ergebnisse

Der Trend zu einem besseren Überleben für Patienten mit einem Transfusionsbedarf von weniger als zwei EKKL pro Monat ( $p=0,075$ , Grafik 18) zeigte sich, ähnlich der univariaten Analyse für einen Gesamtbedarf von vier EKKL pro Monat (Grafik 17), in den ersten 24 Monaten. In der Patientengruppe mit weniger als zwei benötigten EKKL pro Monat ( $n=34$ ), verstarben innerhalb der ersten zwölf Monate zwei Patienten (6%), innerhalb der ersten 24 Monate vier Patienten (12%) und im gesamten Beobachtungszeitraum neun Patienten (27%). In der Patientengruppe mit einem höheren Transfusionsbedarf (zwei oder mehr EKKL pro Monat) verstarben innerhalb der ersten zwölf Monate 29 Patienten (25%), innerhalb der ersten 24 Monate 38 Patienten (33%) und im gesamten Beobachtungsintervall 42 Patienten (37%).

Um eine mögliche Abhängigkeit des Überlebens vom Ferritinwert als weiteren Risikofaktor bei diesen Patientengruppen zu untersuchen, erfolgten Subanalysen. Grafik 19 zeigt, die um den geschlechtsspezifischen Ferritinreferenzwert erweiterte Analyse für Patienten mit mehr als vier benötigten EKKL pro Monat.

**Grafik 19: Überleben in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei insgesamt vier oder mehr EKKL pro Monat**



Patienten, deren initialer Ferritinwert weniger als 4UNL betrug ( $n=22$ ), wiesen gegenüber Patienten mit einem initial deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4UNL$ ,  $n=37$ ) eine Tendenz zum besseren zum Überleben ( $p=0,182$ ) auf. In der Patientenuntergruppe mit einem Ferritinwert von weniger als 4UNL lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes von 22 Patienten noch 16 Patienten (73%).

## Ergebnisse

Drei Patienten (14%) verstarben innerhalb der ersten zwölf Monate, fünf Patienten (23%) verstarben innerhalb der ersten 24 Monate. Bei Patienten mit einem Ferritinwert von größer oder gleich 4UNL verstarben innerhalb der ersten zwölf Monate fünf Patienten (14%), innerhalb der ersten 24 Monate sechs Patienten (16%) und im gesamten Verlauf 17 Patienten (46%).

Auch bei Patienten mit einem Bedarf von weniger als vier EKKL pro Monat zeigte der geschlechtsspezifische Ferritinwert bei Erstereignis keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p=0,200$ ). In der Patientenuntergruppe mit einem Ferritinwert von weniger als 4UNL verstarben acht von 22 Patienten (36%). Bei Patienten mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4$  UNL) verstarben zehn von 21 Patienten (48%).

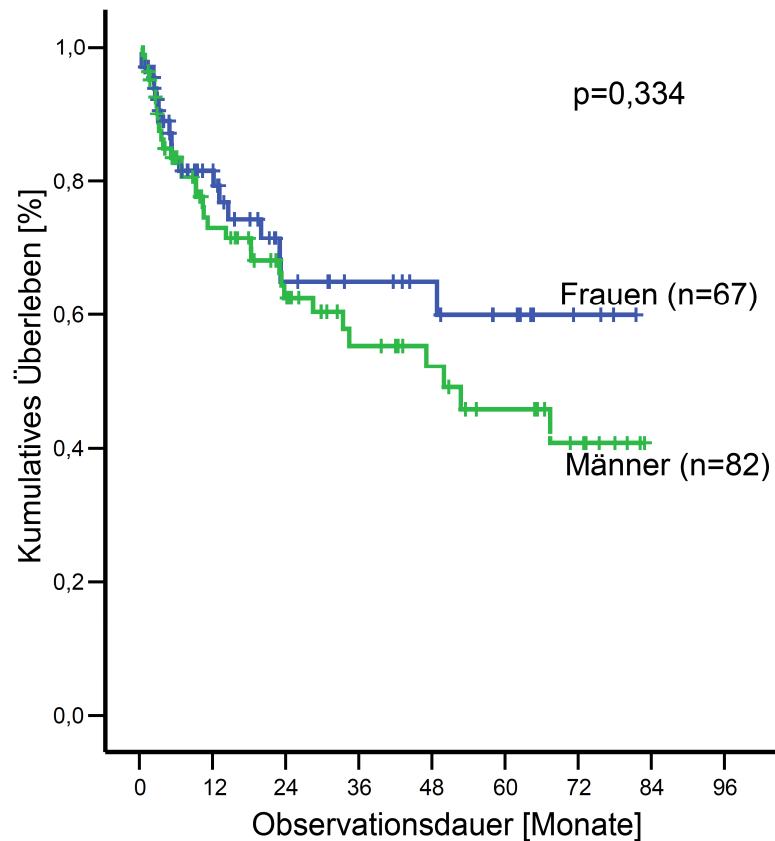


#### 4.4.7 Überleben in Abhängigkeit allgemeiner Patientencharakteristika

##### 4.4.7.1 Überleben in Abhängigkeit des Geschlechtes

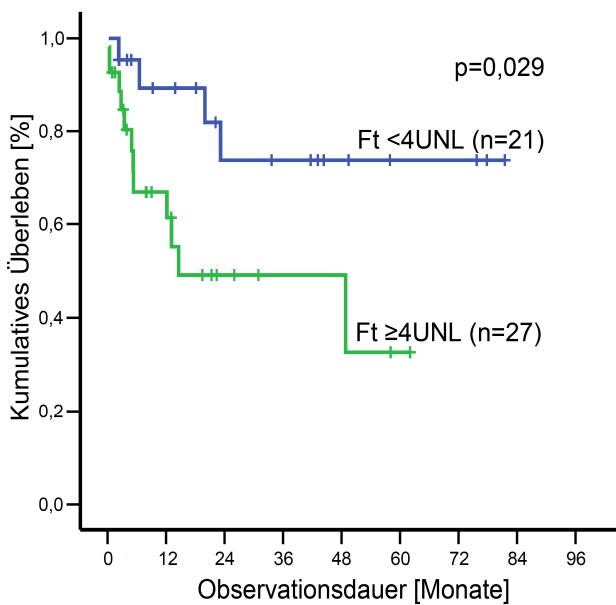
Die 82 männlichen Patienten und 67 weiblichen Patientinnen der Patientenkohorte hatten ein vergleichbares Gesamtüberleben ( $p=0,334$ ) (Grafik 20). Insgesamt verstarben während des gesamten Beobachtungszeitraumes 18 der 67 Frauen (27%) und 33 der 82 Männer (40%).

**Grafik 20: Überleben in Abhängigkeit des Geschlechtes**

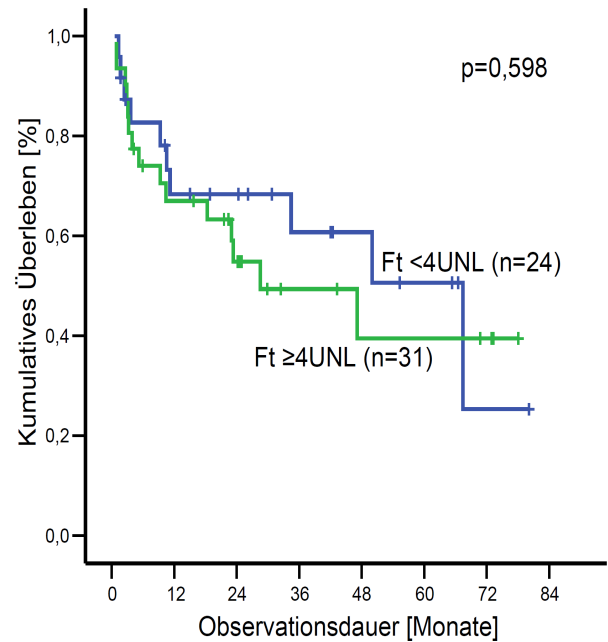


Um zu identifizieren inwiefern ein deutlich erhöhter Ferritinwert ( $\geq 4\text{UNL}$ ) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. HSZT bei den unterschiedlichen Geschlechtern mit dem Gesamtüberleben in Beziehung stand, wurden Subgruppenanalysen vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass bei männlichen Vertretern die Höhe des Ferritinwertes keine Rückschlüsse auf einzelne Risikogruppen zulässt (Grafik 22). Beim weiblichen Geschlecht hingegen zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben bei deutlich erhöhten Ferritinwerten ( $\geq 4\text{UNL}$ ) (Grafik 21, ergänzend Anhang 10).

## Ergebnisse



**Grafik 21: Überleben der weiblichen Patientinnen in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei Erstereignis**



**Grafik 22: Überleben der männlichen Patienten in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei Erstereignis**

Insgesamt wurden 48 Frauen hinsichtlich der Abhängigkeit des Überlebens vom Ferritinwert bei Erstereignis analysiert (Grafik 21, ergänzend Anhang 10). Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten noch 32 der 48 Patientinnen (67%). Frauen mit einem Ferritinwert bei Erstereignis von kleiner 4UNL ( $n=21$ ) zeigten mit vier Todesfällen (19%) während des gesamten Beobachtungszeitraumes (zwei Todesfälle innerhalb der ersten zwölf Monate (10%); alle vier Todesfälle innerhalb der ersten 24 Monate) ein signifikant besseres Überleben ( $p=0,029$ ). Frauen mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4UNL$ ) zeigten insbesondere innerhalb der ersten 24 Monate ein schlechteres Überleben (elf Todesfälle (41%)). Innerhalb der ersten zwölf Monate verstarben neun Patientinnen (33%) und im gesamten Beobachtungszeitraum zwölf Patientinnen (44%).

Beim männlichen Geschlecht wurden 55 Patienten analysiert (Grafik 22). Ein Unterschied im Überleben zwischen Männern mit deutlich erhöhten Ferritinwerten ( $\geq 4UNL$ ) ( $n=31$ ) und Männern mit Ferritinwerten kleiner als 4UNL ( $n=24$ ) zeigte sich nicht ( $p=0,598$ ).

#### 4.4.7.2 Überleben in Abhängigkeit des Zeitpunktes des Erstereignisses

Bei dieser Analyse wurde eine Grenze beim Datum des Erstereignisses am 01.06.2003 festgelegt. Dieses Datum entspricht der Hälfte des Beobachtungszeitraumes.

Patienten, deren Erstdiagnose bzw. HSZT vor dem 01.06.2003 (n=78) stattfand, zeigten ein nicht signifikant besseres Überleben gegenüber Patienten, deren Diagnosestellung bzw. HSZT nach dem 01.06.2003 erfolgte (n=71, p=0,242). Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten 49 der 78 Patienten (63%), deren Erstereignis vor bzw. am 01.06.2003 lag. Von den Patienten, deren Erstereignis nach dem 01.06.2003 stattfand, lebten am Ende der Observationsdauer 49 der 71 Patienten (69%).

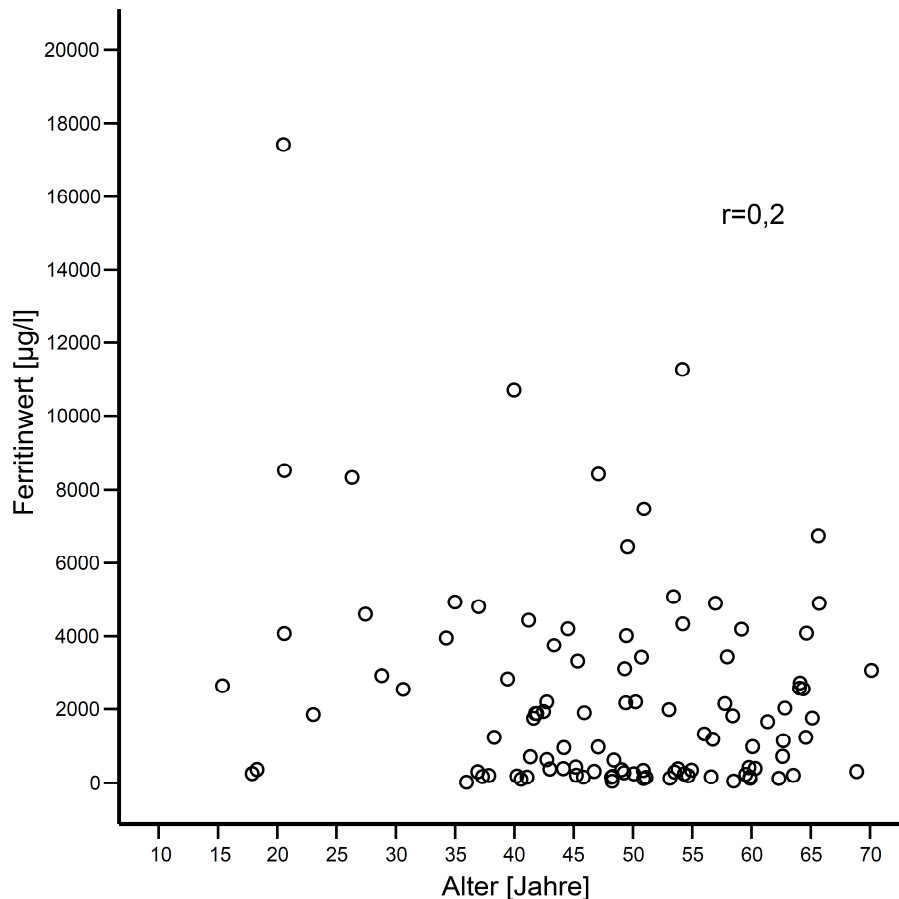
Um das Überleben in Abhängigkeit des Ferritinwertes zum Zeitpunkt des Erstereignisses zu untersuchen, erfolgten Subanalysen. Darin zeigte sich ein tendenziell besseres Überleben für Patienten mit niedrigeren Ferritinwerten bei Erstereignis vor dem 01.06.2003 (n=20) gegenüber Patienten mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert zum Zeitpunkt des Erstereignisses (n=27, p=0,083). Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten 14 der 20 Patienten (70%) mit einem Ferritinwert von weniger als 4UNL bei Erstereignis. In der Gruppe der Patienten mit einem Ferritinwert von 4UNL oder mehr bei Erstereignis lebten zwölf der 27 Patienten am Ende der Observationsdauer (44%).

Bei Erstereignis nach dem 01.06.2003 (n=56) lebten in der Gruppe der Patienten mit einem Ferritinwert von weniger als 4UNL bei Erstereignis 17 von 25 Patienten (68%) und 19 der 31 Patienten (61%) mit einem Ferritinwert von 4UNL oder mehr am Ende des Beobachtungszeitraumes. In der univariaten Überlebensanalyse zeigte sich kein Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,292).

#### 4.4.7.3 Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Erstereignis

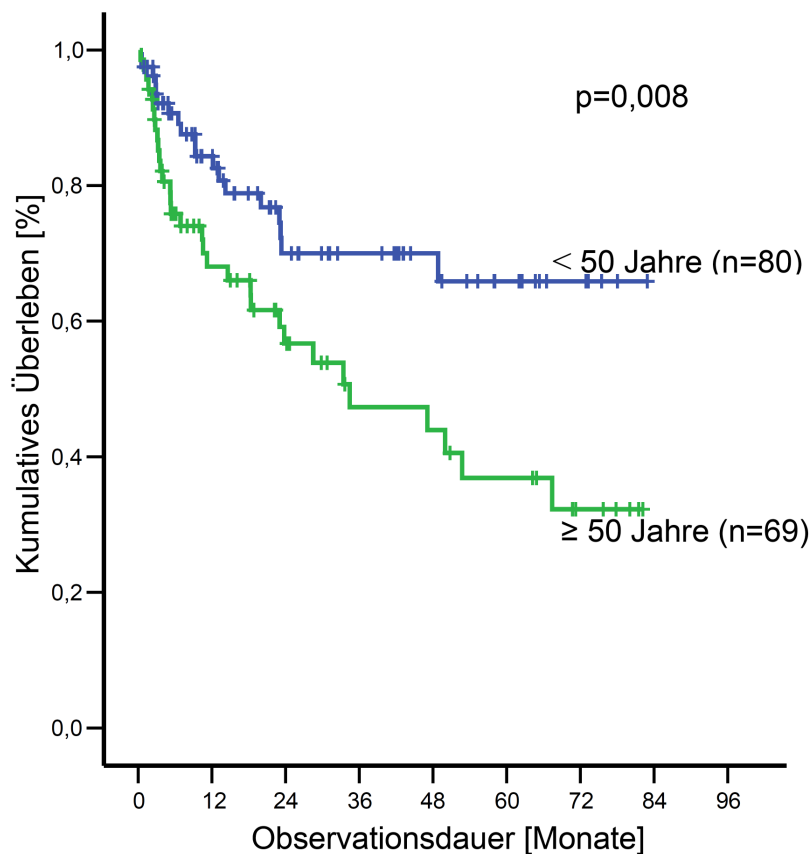
Das mittlere Alter der gesamten analysierten Patientenkohorte bei Erstereignis war 48,0 Jahre. Eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Höhe des Ferritinwertes bestand nicht (Grafik 23,  $r=0,2$ ).

**Grafik 23: Ferritinwerte in Abhängigkeit des Patientenalters**



Grafik 24 vergleicht das Überleben der Patienten bei einer Altersgrenze von 50 Jahren bei Erstereignis. Es zeigt sich, dass Patienten, die zu diesem Zeitpunkt jünger als 50 vollendete Lebensjahre waren ( $n=80$ ), ein signifikant besseres Überleben gegenüber jenen Patienten aufwiesen, die zu diesem Zeitpunkt älter als 50 Jahre waren ( $n=69$ ) ( $p=0,008$ ). Im Verlauf der gesamten Observationsdauer verstarben in der jüngeren Patientengruppe 19 von 80 (24%) Patienten und in der älteren Untergruppe 32 der 69 Patienten (46%).

## Ergebnisse

**Grafik 24: Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Erstereignis**

Bei einem Intervall von < 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre ( $p=0,049$ ) war dieser Überlebensunterschied noch vorhanden. Erweitert man das Intervall auf < 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre zeigt sich ein Trend zu einem schlechteren Überleben der älteren Patienten ( $p=0,062$ ).

Um eine Abhängigkeit des Überlebens der verschiedenen Altersgruppen vom Ferritinwert zu untersuchen, erfolgten Subanalysen für die o.g. Altersintervalle. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

## Ergebnisse

**Tabelle 11: Überleben in den verschiedenen Altersgruppen in Abhängigkeit des Ferritinwertes**

Alter bei Erstereignis [Jahre]	Anzahl der Patienten		Überlebende Patienten		univariater p-Wert
	Ft <4UNL (n (%))	Ft ≥4UNL (n (%))	Ft <4UNL (n (%))	Ft ≥4UNL (n (%))	
<50	21/54 (39)	33/54 (61)	17 (81)	21 (81)	0,157
≥50	24/49 (49)	25/49 (51)	24 (49)	14 (58)	0,080
<55	28/69 (41)	41/69 (59)	20 (71)	23 (56)	0,059
≥55	17/34 (50)	17/34 (50)	11 (65)	8 (47)	0,521
<60	35/82 (43)	47/82 (57)	25 (71)	27 (58)	0,077
≥60	10/21 (48)	11/21 (52)	6 (60)	4 (37)	0,589

Bei den über 50-jährigen Patienten zeigte ein deutlich erhöhter Ferritinwert ( $\geq 4\text{UNL}$ ) bei Erstereignis eine signifikante Korrelation zu einem schlechteren Überleben. Bei Patienten mit einem Alter unter dem 50. vollendeten Lebensjahr zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Ferritinwert und dem Überleben.

Auch bei den Subanalysen mit Grenzwerten von 55 bzw. 60 vollendeten Lebensjahren, zeigte die jeweils jüngere Patientengruppe bei niedrigeren Ferritinwerten ( $< 4\text{UNL}$ ) einen Trend zu einem besseren Überleben. In der älteren Patientenuntergruppe zeigte ein deutlich erhöhter Ferritinwert ( $\geq 4\text{UNL}$ ) keinen signifikanten Überlebenseinfluss (Tabelle 11, ergänzend Anhang 11).

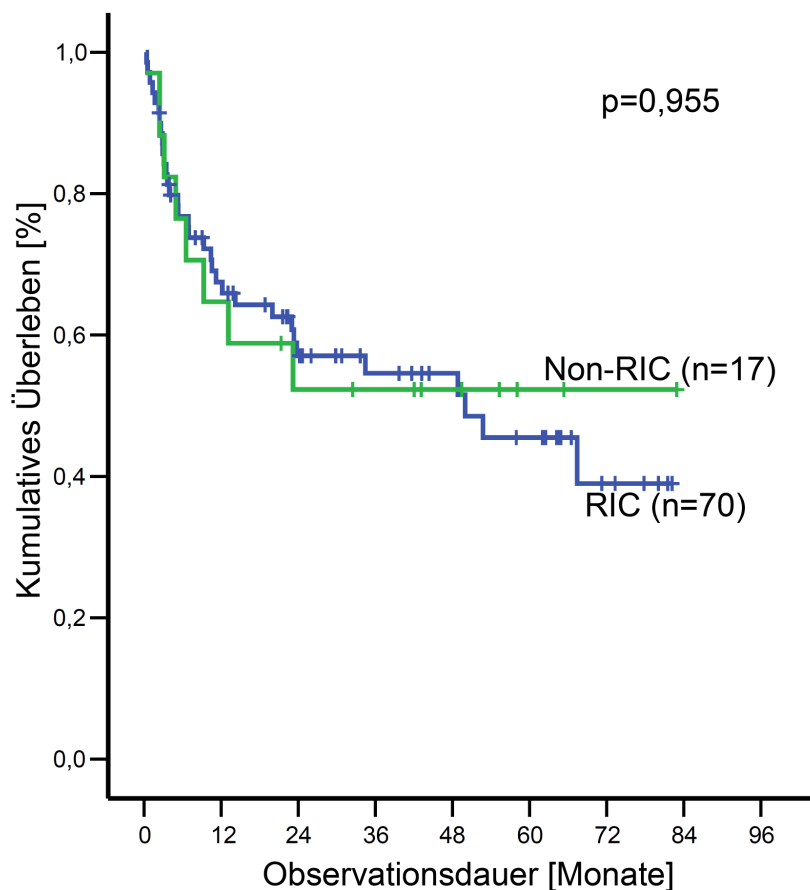
#### 4.4.8 Einflussfaktoren bei allogener HSZT

Innerhalb der Patientenkohorte, die eine allogene HSZT erhielten, wurden weitere, zusätzliche Faktoren bezüglich deren Einflusses auf das Gesamtüberleben analysiert. Untersucht wurden der Einfluss des Konditionierungsregimes und der Einfluss der Manifestation einer GvHD auf das Überleben.

##### 4.4.8.1 Überleben in Abhängigkeit des Konditionierungsverfahrens

Um einen möglichen Einfluss von toxisitätsgeminderten Konditionierungsregimen (RIC) vs. nicht-toxisitätsgeminderten/ konventionellen Konditionierungsregimen (Non-RIC) zu erfassen, erfolgte eine vergleichende univariate Analyse dieser beiden Gruppen (Grafik 25). Ein Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich nicht ( $p=0,955$ ).

**Grafik 25: Überleben in Abhängigkeit des Konditionierungsregimes**



In der Patientengruppe mit konventionellen Konditionierungsregimen verstarben acht der 17 Patienten im Verlauf (47%). Von den Patienten die im Rahmen der Konditionierung ein toxisitätsgemindertes Regime erhielten, verstarben 33 der 70 analysierten Patienten (47%).

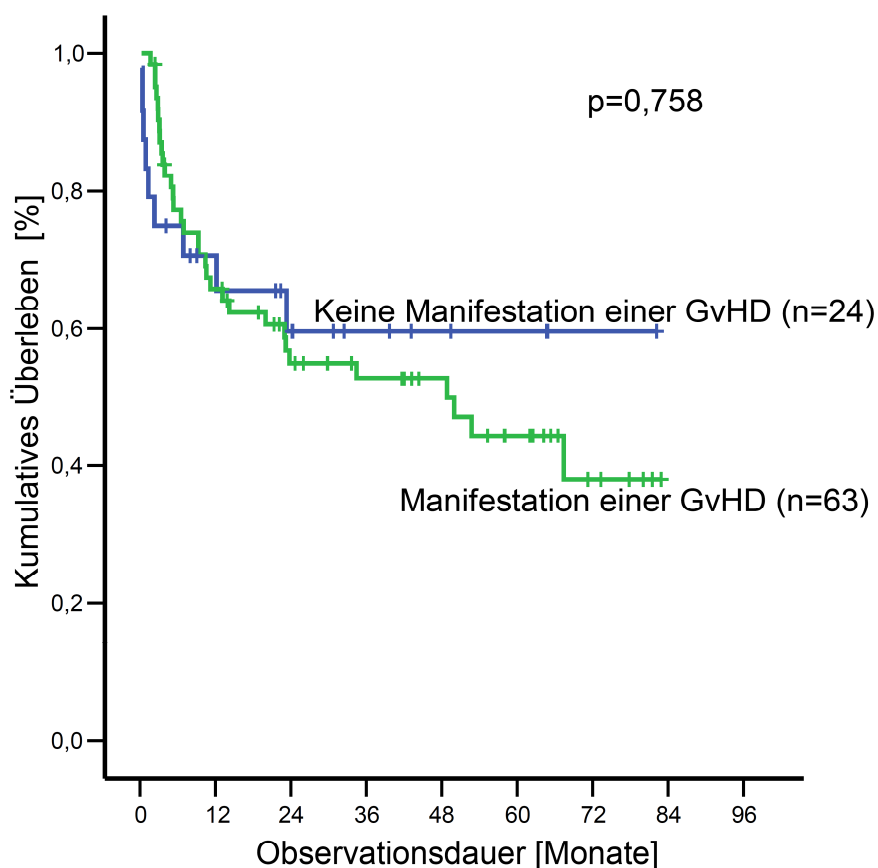
## Ergebnisse

Um eine mögliche Anhängigkeit des Überlebens vom Ferritinwert in einer dieser beiden Gruppen zu detektieren, erfolgten Subanalysen. Dabei zeigte sich weder bei Patienten mit toxisitätsgemindertem Regime ( $p=0,311$ ), noch bei Patienten mit konventioneller Konditionierung ( $p=0,124$ ) ein signifikanter Einfluss eines deutlich erhöhten Ferritinwertes ( $\geq 4\text{UNL}$ ) auf das Überleben. Patienten mit konventionellem Konditionierungsregime zeigten bei einem Ferritinwert weniger als  $4\text{UNL}$  ( $n=$ sieben; verstorben zwei Patienten) ein tendenziell besseres Überleben gegenüber den Patienten mit einem Ferritinwert größer oder gleich  $4\text{UNL}$  ( $n=$ acht, verstorben fünf Patienten). Bei Patienten mit toxisitätsgeminderten Konditionierungsregime blieb ein Ferritinwert unter  $4\text{UNL}$  ( $n=26$ , verstorben zwölf Patienten) gegenüber Patienten mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4\text{UNL}$ ) ( $n=29$ , verstorben 15 Patienten) ohne Einfluss auf das Überleben.

#### 4.4.8.2 Überleben in Abhängigkeit der Manifestation einer GvHD

Um das Überleben in Abhängigkeit der Manifestation einer GvHD zu untersuchen, erfolgte die Einteilung der Patientenkohorte in zwei Gruppen: keine Manifestation einer GvHD vs. Manifestation einer GvHD. Die Gruppe der GvHD umfasst alle Patienten, bei denen eine akute oder chronische GvHD, unabhängig vom Stadium der Erkrankung, diagnostiziert wurde. Die Manifestation einer GvHD konnte in der univariaten Analyse nicht als Risikofaktor identifiziert werden (Grafik 26). Patienten ohne Manifestation einer GvHD ( $n=24$ ) und Patienten mit Manifestation einer GvHD ( $n=63$ ) zeigten keinen Unterschied im Überleben ( $p=0,758$ ).

**Grafik 26: Überleben in Abhängigkeit der Manifestation einer GvHD**





## Ergebnisse

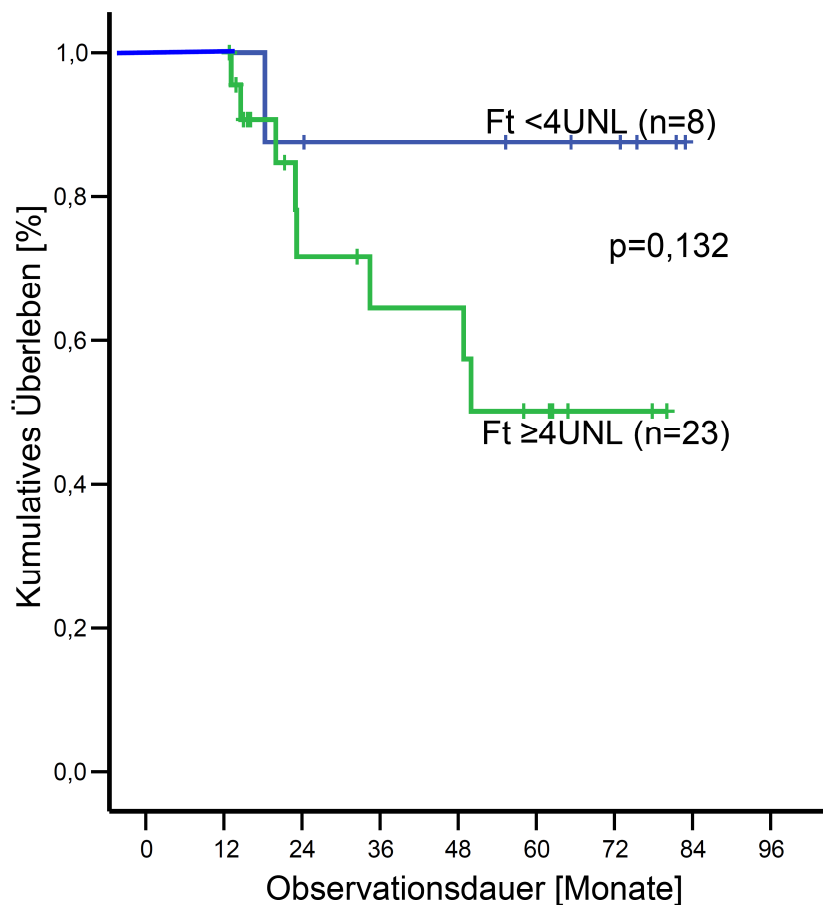
Bei Patienten, bei denen sich im Verlauf eine GvHD entwickelte, überlebten 31 der 63 Patienten (49%). In der Gruppe der Patienten, in der sich keine GvHD manifestierte, lebten 15 der 24 Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes (63%). Auffallend ist die vergleichsweise hohe Anzahl an Patienten, bei denen sich im Verlauf eine GvHD manifestierte.

Zur Beurteilung einer möglichen Abhängigkeit des Überlebens vom Ferritinwert erfolgten Subanalysen für beide Patientengruppen. Bei allogenen transplantierten Patienten ohne Manifestation einer GvHD (n=18) zeigte sich keine Korrelation zwischen einem deutlich erhöhtem Ferritinwert ( $\geq 4$ UNL) und einem schlechteren Überleben ( $p=0,365$ ). Patienten mit einem Ferritinwert kleiner als 4UNL (n=sechs, zwei verstorbene Patienten) zeigten kein besseres Überleben gegenüber jenen Patienten, mit einem Ferritinwert von 4UNL oder mehr (n=12, sechs verstorbene Patienten). Patienten, bei denen sich eine GvHD manifestierte, zeigten bei einem Ferritinwert unter 4UNL (n=27, zwölf verstorbene Patienten) ein nicht signifikant besseres Überleben gegenüber Patienten, mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4$ UNL, n=25, 15 verstorbene Patienten) ( $p=0,165$ ). Die numerische Diskrepanz entsteht dadurch, dass bei einigen Empfängern einer allogenen HSZT zum Zeitpunkt der Transplantation kein Ferritinwert vorlag.

#### 4.5 Überleben in Abhängigkeit des 1-Jahres-Ferritinwertes

Das Überleben der Patienten, welche ein Jahr überlebten und bei denen ein 1-Jahres-Ferritinwert vorlag, wurden speziell mittels einer Landmark-Analyse untersucht (Grafik 27, ergänzend Anhang 12). Es zeigte sich im Trend ein schlechteres Überleben ( $p=0,132$ ) für Patienten mit deutlich erhöhten Ferritinwerten ( $\geq 4\text{UNL}$ ). Der Zeitpunkt der HSZT bzw. Erstdiagnose (Erstereignis) ist durch den Monat null auf der Zeitachse dargestellt.

**Grafik 27: Überleben in Abhängigkeit des 1-Jahres-Ferritinwertes**



In der Patientengruppe mit einem 1-Jahres-Ferritinwert kleiner als 4UNL ( $n=8$ ) war ein Trend zu einem besseren Überleben zu verzeichnen. In dieser Gruppe verstarb ein Patient während des Beobachtungszeitraumes (13%). In der Patientengruppe mit deutlich erhöhten 1-Jahres-Ferritinwerten ( $\geq 4\text{ UNL}$ ) verstarben acht von 23 Patienten (35%).

Aufgrund geringer Fallzahlen und somit eingeschränkter Durchführbarkeit und Aussagefähigkeit der Kaplan-Meier-Analysen wurde auf erweiterte univariate Analysen der einzelnen allgemeinen Einflussfaktoren und Patientengruppen mit dem Ferritinwert zum Zeitpunkt des Folgeereignisses, wie unter 4.4.1 durchgeführt, verzichtet.

#### 4.6 Multivariate Analyse der Überlebenseinflüsse der allgemeinen Einflussfaktoren

Um unabhängige Überlebenseinflüsse zu identifizieren, wurde eine multivariate Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt Tod durchgeführt. Die Faktoren geschlechtsspezifischer Ferritinwert bei Erstereignis (4UNL), Ferritinabsolutwert bei Erstereignis, Alter bei Erstereignis, Anzahl der transfundierten EKKL bis Erstereignis (EKKL bis Erstereignis), Dauer der transfusionsbedürftigen Monate bis Erstereignis (Transfusionsdauer bis Erstereignis), EKKL pro Monat vor Erstereignis, Anzahl der transfundierten EKKL bis zum Datum des letzten Kontaktes (Gesamtsumme transfundierter EKKL), Dauer der transfusionsbedürftigen Monate über die gesamte Observationsdauer (durchschnittliche Transfusionsdauer), sowie die Anzahl der EKKL pro Monat während der gesamten Observationsdauer (Gesamtdurchschnitt EKKL/ Monat) wurden in die Analyse einbezogen. Die Berechnung der adjustierten Hazard-Ratios erfolgte nach der Einschlussmethode. Die Details sind in Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12: Multivariate Analyse der Überlebenseinflüsse**

Merkmal	Univariater p-Wert	Multivariate Analyse		
		Adj. HR	95% CI für adj. HR	p-Wert
Ferritinwert bei Erstereignis Ft <4 UNL vs. ≥ 4 UNL*	0,062	0,804	0,168 – 3,847	0,784
Ferritinabsolutwert bei Erstereignis Ft ≥1000µmol/l vs. Ft <1000µmol/l*	0,082	1,534	0,371 – 6,335	0,554
EKKL bis Erstereignis <10 EKKL vs. ≥10EKKL*	0,002	0,793	0,206 – 3,049	0,739
Transfusionsdauer bis Erstereignis ≥3 Mon. vs. <3 Mon.*	0,003	1,795	0,784 – 4,111	0,166
EKKL/ Monat bis Erstereignis ≥2 EKKL/ Mon. vs. <2 EKKL/ Mon*	0,0005	2,384	0,706 – 8,049	0,162
Gesamtsumme transfundierter EKKL ≥50 EKKL vs. <50 EKKL*	<0,0001	0,859	0,298 – 2,474	0,778
durchschnittliche Transfusionsdauer ≥10 Mon. vs. <10 Mon.*	0,0002	2,871	0,935 – 8,815	0,065
Gesamtdurchschnitt EKKL/ Monat ≥4 EKKL/ Mon vs. < 4EKKL/ Mon*	0,064	1,576	0,683 – 3,636	0,286
Alter bei Erstereignis ≥50 Jahre vs. <50 Jahre*	0,008	2,430	1,129 – 5,230	<b>0,023</b>

\*Referenzkategorie

## Ergebnisse

Ein signifikant besseres Überleben zeigte sich auch in der multivariaten Analyse für Patienten mit einem Alter von weniger als 50 Jahren gegenüber Patienten mit einem Alter von über 50 Jahren bei Erstdiagnose bzw. HSZT. Einen Trend zum schlechteren Überleben zeigten Patienten, die vor Erstereignis über drei Monate transfusionsbedürftig waren oder über zwei EKKL pro Monat vor Erstereignis benötigten. Weiterhin tendierten Patienten zu einem besseren Überleben, wenn die Transfusionsdauer über den gesamten Observationszeitraum zehn Monate nicht überschritt. Ein Überlebenseinfluss der anderen analysierten Faktoren konnte in der multivariaten Analyse nicht gezeigt werden.

## 5. Diskussion

Eisenüberladung durch Transfusionen von EKKL ist ein bekannter Einflussfaktor auf das Überleben von Patienten mit Hämoglobinopathien wie der Thalassämie. Der Einfluss von Eisenüberladung durch Transfusionen von EKKL bei hämatologischen Neoplasien und HSZT ist erst in den letzten Jahren in den Fokus der Wissenschaft gerückt und weist auf eine mögliche Bedeutung der Eisenüberladung bei diesen Patienten hin.

In der vorliegenden retrospektiven, unizentrischen Datenanalyse wurde der Einfluss der Ferritinwerte als Ausdruck einer Eisenüberladung auf das Überleben von Patienten mit HSZT und Patienten mit AML und MDS untersucht.

Auffallend hoch zeigte sich schon bei der Auswahl des Patientenkollektives (siehe 4.1.1), die Anzahl jener Patienten, bei denen zu wenig Ferritinwerte (weniger als drei Ferritinwerte im Verlauf, n=116) oder gar keine Ferritinwerte (n=171) zum Zeitpunkt der HSZT bzw. Diagnosestellung sowie im Krankheitsverlauf bestimmt wurden. Die geringe Anzahl der Ferritinwerte der vorliegenden Arbeit mag zum einen dem retrospektiven Charakter dieser Arbeit geschuldet sein, zum Anderen könnte der Umstand dazu beitragen, dass das Problem der Eisenüberladung bei AML-/ MDS-Patienten und Patienten mit HSZT erst in den letzten Jahren zunehmend in den Blickpunkt des klinischen Interesses rückte.<sup>8,11,14-16,38,42,113,137,138</sup>

Das Problem einer möglichen unterschätzten Eisenüberladung bei diesen Patienten wurde bereits von Lichtmann et al. gesehen und Empfehlungen zu regelmäßigen Kontrollen des Ferritinwertes zur Vermeidung von Komplikationen durch einige Autoren ausgesprochen.<sup>42,44,139</sup> Ob und wieviele Patienten in vorangegangenen Studien aufgrund fehlender bzw. zu weniger Ferritinwerte nicht eingeschlossen werden konnten, bleibt häufig unerwähnt. Jedoch fehlt in der retrospektiven Studie von Alessandino et al. bei 35% der Patienten der Ferritinwert vor HSZT, was darauf hindeuten könnte, dass eine geringe oder fehlende Ferritinwertbestimmung ein häufiges Problem im klinischen Alltag darstellt.<sup>140</sup>

Ferritin als Marker für eine Eisenüberladung wird von einigen Autoren kritisch bewertet. Sie propagieren die Leberbiopsie als Goldstandard zur Diagnosestellung einer Eisenüberladung.<sup>3,26,27</sup>

In dieser Arbeit wurde bei einer Patientin eine Eisenüberladung mittels Biopsie diagnostiziert. Die Biopsie wurde aufgrund suspekter Leberherde im CT durchgeführt und ergab eine hepatolienale Candidose und eine Siderose Grad 4. Die Leberbiopsie ist bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, wie Patienten unseres Kollektivs, mit vielen Risiken, wie Infektionen bei Immunsuppression oder erhöhter Blutungsneigung durch Thrombozytopenie, behaftet. Für eine Verlaufskontrolle müssten dann wiederholte Biopsien durchgeführt werden, was für den Patienten neben den o.g. Komplikationen eine schmerzhaft und belastende Prozedur darstellen würde. Andere nicht-invasive Methoden zur Diagnosestellung einer Eisenüberladung wie MRT-R2, MRT-

T2\* oder der SQUID-Lebersuszeptometrie waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung an diesem Zentrum nicht verfügbar, sodass in dieser Arbeit der Ferritinwert als gängiger, klinisch gut einsetzbarer und verlässlicher Parameter zur Eisenbestimmung des Körpers herangezogen wurde.<sup>10,11,16,17,27,30,37,39,40</sup> Dabei wurde ein geschlechtsspezifischer Ferritinwert (vierfaches des geschlechtsspezifischen oberen Normwertes, 4UNL) zur Berechnung der Analysen gewählt. Eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Referenzwerte für Frauen und Männer wurde nur in sehr wenigen Studien über sekundäre Eisenüberladung erwähnt, und wurde, im Gegensatz zu dieser Arbeit, bei der Berechnung der Analysen vorangegangener Studien nicht berücksichtigt.<sup>16,118</sup> Parallel wurden alle Analysen der vorliegenden Arbeit auch mit einem Ferritinabsolutwert von 1000µg/l durchgeführt, welcher in der Literatur als gängiger Grenzwert einer Eisenüberladung in vorangegangenen Studien eingesetzt wurde, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Arbeiten zu gewährleisten.<sup>8,12,14,18,31,38,53,55,63,71,112,116-118,141-144</sup>

Über 50% unserer Patienten zeigten sowohl zum Zeitpunkt des Erstereignisses, als auch zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes einen erhöhten Ferritinwert. Diese Verteilung der Ferritinwerte wird auch bei Aufteilung in die einzelnen Patientenuntergruppen zum Zeitpunkt des Erstereignisses beobachtet. AML-/ MDS-Patienten zeigten zum Zeitpunkt des Erstereignisses die niedrigsten Ferritinwerte im Vergleich der drei Subgruppen untereinander (Tabelle 4, Grafik 1, Anhang 1, Anhang 2). Dies erklärt sich dadurch, dass Patienten mit autologer oder allogener HSZT bereits vor HSZT im Rahmen vorangegangener Therapien EKKL erhalten haben und damit einen längeren Krankheitsverlauf aufweisen. AML-/ MDS-Patienten haben bei Erstdiagnose einen kurzen Krankheitsverlauf und damit eine geringere Transfusionshäufigkeit.

Genanalysen um Träger der hereditären Hämochromatose zu identifizieren, wurden in dieser Arbeit, aufgrund des retrospektiven Charakters, nicht durchgeführt. Es zeigte sich jedoch auch in bisher durchgeführten Studien kein signifikanter Einfluss bei Nachweis von Genträgern einer hereditären Hämochromatose bei transfusionsbedingter Eisenüberladung.<sup>139,145</sup>

Um die Substitution der EKKL möglichst genau zu erfassen, erfolgte neben der Berechnung der Gesamtanzahl der benötigten EKKL ebenfalls eine Berechnung der monatlich benötigten EKKL sowie der Zeitraum der transfusionsbedürftigen Monate. Durchschnittlich wurden 20,1 EKKL bis zum Erstereignis und 59,1 EKKL während der gesamten Observationsdauer transfundiert. Insbesondere zum Zeitpunkt des Erstereignisses schwankt bei Aufteilung in die einzelnen Patientenuntergruppen die durchschnittliche Anzahl der bis dahin transfundierten EKKL. Patienten mit einer allogenen HSZT erhielten bis zum Zeitpunkt der HSZT durchschnittlich 30,0 EKKL, Patienten mit der Diagnose einer AML bzw. eines MDS erhielten 1,4 EKKL. Auch dies ist durch die Definition des Erstereignisses zu erklären, da Patienten bis zur Diagnose einer AML/ eines MDS einen kürzeren Krankheitsverlauf mit entsprechend kürzerer Transfusionsbedürftigkeit aufweisen, als Patienten mit einer allogenen oder autologen HSZT mit bereits erfolgten intensiven

## Diskussion

Therapieregimen. Korrelierend zur Anzahl der durchschnittlichen transfundierten EKKL bis zum Erstereignis, zeigen Patienten mit der Diagnose AML/ MDS bei Diagnosestellung die kürzeste Transfusionsdauer und die geringste Anzahl an durchschnittlich transfundierten EKKL pro Monat. Patienten mit allogener HSZT zeigen auch dort die höchsten Werte, was wiederum durch den langen Beobachtungszeitraum infolge der Therapie erklärt werden kann.

Bei Betrachtung der Aufteilung der EKKL über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigen Patienten mit allogener HSZT ebenfalls den höchsten Bedarf an EKKL. AML-/ MDS-Patienten zeigen einen ähnlichen Bedarf wie Patienten mit autologer HSZT, jedoch eine geringere Transfusionsdauer, was am ehesten durch die Zensur von AML-/ MDS-Patienten im Verlauf bedingt ist. Einen geringeren Bedarf an EKKL von Patienten mit autologer HSZT als Patienten mit allogener HSZT beobachtete auch Majhail et al.<sup>112</sup>

Die Herzfunktion, erfasst durch die Ejektionsfraktion, zeigte bei erhöhten Ferritinwerten keine Hinweise auf eine Schädigung durch Eisenüberladung.<sup>32,57,146</sup> Nur ein Patient (2%) wies eine eingeschränkte Pumpfunktion bei Erstereignis auf, ohne dabei deutlich erhöhte Ferritinwerte ( $\geq 4$ UNL) zu haben. Dieser Patient hatte ein aktenkundig dokumentiertes Vitium in der Anamnese. Neben diesen Faktoren muss auch eine mögliche kardiale Dekompensation im Rahmen hoher Volumenbelastungen bei Chemotherapie-Protokollen berücksichtigt werden. Auf unspezifische Symptome wie Orthopnoe/ Dyspnoe, Lungenödem, Zyanose, Pleuraergüsse, Tachy-/ Bradykardien, periphere Ödeme, Jugularvenenstauung oder Hepatomegalie wurde zur Erfassung der Herzfunktion aufgrund vielfältiger ätiologischer Ursachen und schlechter quantitativer Messung verzichtet. Die Evaluation einer kardialen Eisenüberladung mittels MRT konnte durch den retrospektiven Charakter dieser Studie nicht durchgeführt werden.<sup>33,37</sup>

Bei der Auswertung der Transaminasen als Beurteilung der Leberfunktion bei Eisenüberladung zeigten sich erhöhte Transaminasen bei 41-65 % der Patienten mit erhöhtem Ferritinwert bei Erstereignis.<sup>16,53,54</sup> Die Auswertung der kardialen Funktion ein Jahr nach Erstereignis zeigte bei allen analysierten Patienten eine regelrechte Herzfunktion (n=7). Bei Auswertung der Leberfunktion ein Jahr nach Erstereignis zeigten 48-70% der Patienten mit erhöhten Ferritinwerten eine Erhöhung der ALAT und eine Erniedrigung des Albumins. Die Erhöhung der Leberenzyme kann ätiologisch vieldeutig sein.

Die hepatotoxische Wirkung chemotherapeutischer Substanzen ist vielfältig und kaum umgebar.<sup>147-150</sup> Ebenso können Infektionen, insbesondere durch Viren, oder auch andere toxische Einflüsse, wie z.B. Alkohol, einen Anstieg der Transaminasen bzw. eine Einschränkung der Leberfunktion hervorrufen.<sup>151,152</sup> In dieser Arbeit wurde versucht Einflussfaktoren wie Hepatitis B (festgestellt bei zwei Patienten (1%)), Hepatitis C (festgestellt bei keinem Patienten dieses Kollektivs) oder alkoholtoxische Einflüsse (bei einem Patienten in der Anamnese eruiert (1%)) zu identifizieren. Trotz möglicher therapieinduzierter Leberschädigungen, ist der beobachtete

## Diskussion

Transaminasenanstieg durch eine sekundäre Eisenüberladung möglich und von einigen Autoren bereits als häufige Komplikation beschrieben.<sup>12,42,50</sup> Innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren wurden bei transfundierten Patienten eine Kollagenentwicklung und Leberfibrose beobachtet und objektivierbare Eisenüberladungen in Geweben konnte bereits ein bis zwei Jahre nach Transfusionsbeginn gezeigt werden.<sup>45,47,153,154</sup> Somit wäre die sekundäre Eisenüberladung durch vorangegangene Transfusionen eine plausible Ursache für die nicht sicher zuzuordnenden Transaminasenerhöhungen. Die nicht beeinträchtigte Herzfunktion könnte möglicherweise mit dem Verteilungsmuster von Eisen bei sekundärer Eisenüberladung erklärt werden, bei dem erst eine Eisenüberladung in der Leber und dann in anderen Organen, beispielsweise dem Herzen auftritt.<sup>4,155,156</sup> So mag hinsichtlich der Evaluation der kardialen Funktion der Zeitpunkt zur Detektion einer eiseninduzierten Organschädigung zu früh gewählt sein. Bei Patienten mit laufender Chelatortherapie können Dysfunktionen aufgrund einer Eisenüberladung auch erst nach 10-20 Jahren auftreten.<sup>4,17,30,39</sup> Weiterhin ist die Aussagekraft, insbesondere der linksventrikulären Funktion, ein Jahr nach Erstereignis durch die geringe Fallzahl (n=7) beeinträchtigt.

Als weiterer paraklinischer Parameter wurde der CRP-Wert erhoben um falsch positive Ferritinwerte bei Entzündung zu detektieren.<sup>47</sup> Nur 21% der Patienten mit erhöhten Ferritinwerten zeigten zeitgleich ein erhöhtes CRP. Ein enger Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden, sodass eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Entzündung nur einen marginalen Effekt haben sollte.

Den Überblick und das Bewusstsein im klinischen Alltag eine mögliche Eisenüberladung der Patienten im Auge zu behalten, scheint schwierig. Darauf deuten die auffallend geringen Zahlen von Ferritinwerten, die im Verlauf und ein Jahr nach Diagnosestellung bzw. HSZT bestimmt wurden, hin. Dabei ist die Überwachung einer möglichen Eisenüberladung wichtig, da Mahesh et al. und Barton et al. Hinweise auf Organschädigungen durch sekundäre Eisenüberladung bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Stammzelltransplantationen fanden.<sup>3,16</sup> Auch die Überwachung der kardialen Funktion ist wichtig, da bei Thalassämie-Patienten kardiale Todesursachen durch Eisenüberladung führend sind und myokardiale Eisenüberladung auch bei MDS-Patienten und Patienten mit hämatologischen Neoplasien beobachtet wurden und Eisenüberladungen bereits nach 10-20 EKKL auftreten können.<sup>17,55,56,157,158</sup>

Auffallend hoch zeigte sich auch die Anzahl jener Patienten ohne eine Chelatortherapie (96%). Dies ist am ehesten durch die zu geringe Ferritinwertbestimmung bei fehlendem Bewusstsein einer möglichen Eisenüberladung bedingt. Ursächlich mag die Brisanz hämatologischer Neoplasien sein, die, in den intensiven Therapiephasen, mit zum Teil lebensbedrohlichen Therapiekomplikationen und Nebenwirkungen, den behandelnden Arzt nicht gleich an eine Eisenüberladung als Langzeitkomplikation denken lassen. Bei erfolgreicher Therapie mit guter Prognose sollte allerdings die Möglichkeit einer sekundären Eisenüberladung, und deren



## Diskussion

Möglichkeit der Therapie in Betracht gezogen werden und durch regelmäßige Ferritinwertbestimmungen gebahnt werden.<sup>37</sup> Erste wenige Daten zur Prognoseverbesserung bei Etablierung einer Chelatortherapie bei MDS-Patienten und Patienten mit HSZT liegen vor.<sup>71,159</sup> Weiterhin existieren bereits Richtlinien zum Management von sekundärer Eisenüberladung, die den Einsatz von Chelatoren empfehlen.<sup>24,160-162</sup>

Das Gesamtüberleben der Patienten mit autologer und allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation wies im Vergleich durch die Kaplan-Meier-Methode einen ähnlichen Verlauf auf. Bei allogenen-transplantierten Patienten zeigte sich besonders in den ersten zwei Jahren und ab dem vierten Jahr eine höhere Mortalität. Dies mag zum Einen an der intensiveren Therapie, verbunden mit einer höheren Rate an Komplikationen wie Infektionen, Organversagen oder Entwicklung einer GvHD liegen. Zum anderen könnte die Tatsache eine Rolle spielen, dass Patienten, die eine allogene HSZT erhalten haben, häufig an Neoplasien mit einer Hoch-Risiko-Konstellation erkrankt waren. Diese sind in der Dynamik solcher Erkrankungen per se mit einer erhöhten Letalität verbunden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten zwischen Patienten mit der Diagnose AML/ MDS und einer allogenen HSZT. Dies kann durch den Einfluss des MDS mit seinen unterschiedlichen, zum Teil milden Verlaufsformen bedingt sein. Insgesamt ist ein Vergleich der einzelnen Patientengruppen jedoch nur eingeschränkt möglich.

Der Zusammenhang von Ferritinwerten und deren Einfluss auf das Überleben bei häufig transfundierten Patienten wurde im Rahmen von Studien bei Thalassämie-Patienten und Sichelzellanämien häufig untersucht. Für diese Patienten wurde ein signifikant vermindertes Gesamtüberleben bei Vorliegen erhöhter Ferritinwerte als Zeichen der Eisenüberladung ermittelt und somit die prognostische Bedeutung dieses Parameters gezeigt.<sup>26,29,39,47,55</sup>

Erst in den letzten Jahren wurde das Thema der Eisenüberladung durch häufige Transfusionen bei hämatologischen Neoplasien wissenschaftlich näher erörtert.<sup>3,9,10,14,16,30,38,43,117</sup> Dabei wurde, wie in der vorliegenden Arbeit, ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten Ferritinwerten und einem verminderten Gesamtüberleben gesehen und wie in vorangegangenen Studien, dem Ferritinwert, auch bei diesen Krankheitsentitäten, als prognostischer Parameter Bedeutung zugesprochen.<sup>8,14,15,43,117,138,141,163</sup> Als alleiniger Einflussfaktor auf das Überleben zeigte sich der Ferritinwert, ob als Vielfaches des geschlechtsspezifischen Referenzwertes (4UNL) oder als Absolutwert (1000µg/l) relevant für das Gesamtüberleben im Verlauf. In den univariaten Analysen der einzelnen Patientenuntergruppen konnte ein Einfluss des Ferritinwertes auf das Überleben für Patienten, die eine HSZT erhielten, ähnlich Majhail et al. und Pullarkat et al., belegt werden.<sup>8,112</sup> In diesen Analysen zeigte sich der Einfluss auf das Überleben unserer Patienten mit HSZT im Gegensatz zu anderen Studien nicht signifikant, sondern mit einem Trend und bestätigt damit

## Diskussion

Ergebnisse von Pullarkat et al., Armand et al., Malcovati et al., Alessandrino et al. oder Altès et al.<sup>8,15,30,38,43,140</sup> Der negative Überlebenseinfluss von deutlich erhöhten Ferritinwerten bei Patienten mit der Diagnose eines AML/ MDS in Studien von Malcovati et al. konnte in unserer Arbeit nicht belegt werden.<sup>30,115</sup> Dabei könnten die geringe Fallzahl von Patienten mit AML-/ MDS sowie die kurzen Follow-up-Zeiten dieser Subgruppe als Ursache in Betracht kommen.

Die Anzahl der verabreichten EKKL bis zum Zeitpunkt des Erstereignisses zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten dieser Arbeit. Dabei wurde ein Diskriminator von zehn EKKL bei der Analyse eingesetzt, welches den berechneten Mittelwert der EKKL vor HSZT bzw. Diagnosestellung darstellt. Bei dieser Anzahl kann eine Eisenüberladung beginnen und mehr als zehn EKKL vor Erstereignis stellten in der univariaten Analyse einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben dar.<sup>17</sup> Patienten, die über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten Transfusionen benötigten, sowie Patienten, die monatlich mehr als zwei EKKL benötigten, zeigten in der univariaten Analyse ebenfalls ein signifikant schlechteres Überleben. Diese berechneten Parameter bestätigen damit Studien, die ein schlechteres Überleben bei Patienten mit hoher Transfusionsbedürftigkeit gesehen haben.<sup>9,30,38,115,140</sup> In den Subanalysen zeigte sich bei der Patientengruppe mit einem geringeren Bedarf an Transfusionen zum Zeitpunkt des Erstereignisses (<10 EKKL bis Erstereignis, Transfusionsdauer <3 Monate bis Erstereignis, <2 EKKL pro Monat) kein Einfluss des Ferritinwertes auf das Überleben. In Patientengruppen, welche hingegen einen hohen Bedarf an Transfusionen zum Zeitpunkt des Erstereignisses aufwiesen (Patienten mit einem Transfusionsbedarf  $\geq 10$  EKKL bis Erstereignis, Transfusionsdauer  $\geq 3$  Monaten bis Erstereignis,  $\geq 2$  EKKL pro Monat vor Erstereignis), zeigte sich ein tendenziell besseres Überleben bei niedrigeren Ferritinwerten. Diese Ergebnisse bekräftigen Beobachtungen von Armand et al., Pullarkat et al., oder Altès et al., die ein schlechteres Gesamtüberleben bei initial erhöhtem Ferritinwert bei Stammzelltransplantationen beobachteten.<sup>8,15,43</sup>

Ferritinwerte und transfundierte EKKL, sowohl zum Zeitpunkt des Erstereignisses, als auch als Gesamtanzahl der EKKL, zeigten im Streudiagramm eine gleichsinnige Erhöhung. Eine positive Korrelation dieser beiden Parameter wird in vorangegangenen Arbeiten bestätigt.<sup>8,43</sup>

Die Transfusionsbedürftigkeit für den gesamten Zeitraum der Observationsdauer bestätigt ebenfalls vorliegende Daten, die ein schlechteres Überleben bei lange bestehender Transfusionsbedürftigkeit sehen.<sup>9,30,38,115,140</sup> Die Anzahl der verabreichten EKKL hatte signifikanten Einfluss auf das Überleben. Patienten, die mehr als 50 EKKL erhalten hatten, zeigten ein hochsignifikant schlechteres Überleben als Patienten, die weniger als 50 transfundierte EKKL aufwiesen. Ab insgesamt 25 transfundierten EKKL konnte ein signifikanter Unterschied im Überleben zu Ungunsten der höher transfundierten Gruppen beobachtet werden und stimmt mit Beobachtungen

## Diskussion

von Alessandrino et al. überein.<sup>140</sup> Auch die Dauer der transfusionsbedürftigen Monate für den gesamten Zeitraum zeigte einen hochsignifikanten Unterschied im Überleben. Die univariate Analyse der durchschnittlich transfundierten EKKL pro Monat zeigte einen Trend zum besseren Überleben für Patienten, die weniger als vier EKKL bzw. weniger als zwei EKKL im Monat benötigten und als nicht schwer transfusionsbedürftig eingestuft wurden.<sup>145</sup> Das bessere Überleben dieser Patienten bestätigen ebenfalls die von Malcovati et al., Cazzola et al. und Alessandrino et al. gemachten Beobachtungen.<sup>9,30,38,140</sup>

In den um den Ferritinwert erweiterten Subanalysen konnte nur bei der durchschnittlichen Anzahl von weniger als vier transfundierten EKKL pro Monat ein tendenziell besseres Überleben bei niedrigeren Ferritinwerten ermittelt werden. Dies unterstützt die Ergebnisse von Armand et al. und Pullarkat et al.<sup>8,15</sup> Bei MDS Patienten wurde die Transfusionsabhängigkeit als unabhängiger Risikofaktor identifiziert und in einem neuen, auf den WHO-Kriterien basierenden, Risikoscore (WPSS) berücksichtigt.<sup>38</sup> Das schlechtere Gesamtüberleben von transfusionsabhängigen Patienten kann durch einen komplizierteren Krankheitsverlauf, einhergehend mit einem hohen Transfusionsbedarf, in Verbindung gebracht werden. Man geht davon aus, dass Patienten, welche einen hohen Bedarf an Blutprodukten haben, mehr Komplikationen, wie zum Beispiel verlängerte Knochenmarkdepression nach Chemotherapie, im Therapieverlauf zeigen. Diese Patienten haben in der Regel ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Einhergehend mit erhöhtem Transfusionsbedarf steigen auch die Ferritinwerte und somit sinkt das Gesamtüberleben, wie in oben genannten Arbeiten beschrieben.<sup>113</sup> Weiterhin wurde bei erhöhten Ferritinwerten vor HSZT ein erhöhtes Infektionsrisiko beobachtet.<sup>8,114,164,165</sup> Dies könnte eine weitere Erklärung für das schlechtere Gesamtüberleben sein. Auch ist eine erhöhte Mortalität durch die Manifestation einer GvHD und deren Komplikationen bei Patienten mit allogener HSZT, sowie das Auftreten der hepatischen Venenverschlusskrankheit (VOD) zu berücksichtigen. Das Auftreten einer VOD wurde in dieser Arbeit nicht gesondert untersucht. Von einigen Autoren wurde ein erhöhtes Risiko einer VOD bei erhöhten Ferritinwerten vor HSZT beobachtet.<sup>137,166,167</sup>

Gesondert müssen Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom betrachtet werden, da bei dieser Gruppe durch Malcovati et al. gezeigt wurde, dass besonders die „milderen“ Formen eines MDS (wie die Refraktäre Anämie oder die Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten) bei Transfusionsabhängigkeit ein schlechteres Gesamtüberleben aufweisen.<sup>30,38</sup> Erklärt werden diese Ergebnisse mit der Hypothese, dass diese Formen mit einem längerem medianen Überleben einhergehen, und sich somit die toxischen Effekte des überschüssigen Eisens in den Organen des Körpers manifestieren können.<sup>38</sup> Inwieweit diese Hypothese auch auf die Patienten unseres Patientenkollektivs zutrifft, ist nicht klar, da MDS- und AML-Patienten zusammen in einer Gruppe dokumentiert (n=33 (22%)) und ausgewertet wurden und keine Überlebensanalyse der MDS Subgruppen, aufgrund zu geringer Fallzahlen (n=9), erfolgte.

## Diskussion

Frauen zeigten in der univariaten Analyse einen Trend zu einem besseren Überleben, wie er auch von Greenberg et al. beobachtet wurde.<sup>91</sup> Borgna-Pignatti et al. beschrieben ein signifikant besseres Überleben von Frauen.<sup>55</sup>

Auffallend ist jedoch, dass Frauen mit einem niedrigeren Ferritinwert ( $<4$  UNL bzw.  $< 1000\mu\text{g/l}$ ) ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu Frauen mit einem deutlich erhöhten Ferritinwert ( $\geq 4$  UNL bzw.  $\geq 1000\mu\text{g/l}$ ) aufwiesen. Im Gegensatz dazu wurden beim männlichen Geschlecht keine negativen Auswirkungen eines deutlich erhöhten Ferritinwertes ( $\geq 4$  UNL bzw.  $\geq 1000\mu\text{g/l}$ ) auf das Überleben beobachtet. Der Gedanke, dass Frauen aufgrund regelmäßiger Menstruationsblutungen eine Art „natürlichen Aderlass“ besitzen und so einer Eisenüberladung entgegen wirken, haben sich in dieser Arbeit nicht bestätigt. Fraglich ist auch, ob bei einer Eisenüberladung durch regelmäßige Transfusion eine Menstruationsblutung von ca. 40-80 ml Volumen einen kompensatorischen Effekt zeigen würde. Barton et al. führte zur Therapie der sekundären Eisenüberladung einen Aderlass von 400-500ml (entspricht etwa einer Reduktion von ca. 200mg Eisen) pro Woche durch, bis der Ferritinwert wieder im Normbereich war.<sup>16</sup> Unter diesem Gesichtspunkt scheint der Effekt der Regelblutung auf die Verminderung des Körpereisens bei sekundärer Eisenüberladung marginal. Warum und ob Eisenüberladung bei Frauen signifikante Auswirkungen auf das Überleben hat, sollte in folgenden Studien näher geprüft werden.

Patienten mit einer HSZT bzw. Erstdiagnose einer AML/ eines MDS vor dem 01.06.2003 zeigten ein nicht signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem Erstereignis nach dem 01.06.2003. Der Einsatz neuerer Medikamente und die Entwicklung toxizitätsgeminderter Regime, insbesondere im Bereich der HSZT, würden ein verbessertes Überleben nach dem 01.06.2003 erwarten lassen. Möglicherweise spielt jedoch die Zunahme von multiresistenten Keimen, sowie der Zuwachs an älteren Patienten, gemäß der demographischen Struktur, mit einer höheren Anzahl an Komorbiditäten eine größere Rolle. Die Einsparung an Personal aus finanziellen Zwängen heraus sollte als Einflussfaktor ebenfalls, neben den medizinischen Fakten, als mitwirkende sozio-ökonomische Variable nicht außer Acht gelassen werden.

Bezüglich des Einflusses eines deutlich erhöhten Ferritinwertes, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben, sowohl bei Patienten mit einem Erstereignis vor dem 01.06.2003, als auch bei Patienten mit einem Erstereignis nach dem 01.06.2003.

Prinzipiell kann man vermuten, dass der Einsatz von Eisenchelatoren den fehlenden negativen Einfluss eines erhöhten Ferritinwertes bedingen könnte. Dies wurde in Studien bereits von Olivieri et al. und Brittenham et al. in der Vergangenheit gezeigt.<sup>26,39,44,48</sup> Jedoch ist die geringe Anzahl von Patienten ( $n=6$  (4%)) mit einer Chelatortherapie in der vorliegenden Arbeit zu beachten, die den fehlenden Einfluss hoher Ferritinwerte nicht ausreichend erklärt.

## Diskussion

Das Alter zum Zeitpunkt des Erstereignisses (Altersgrenze 50 Jahre und 55 Jahre) ist in der univariaten Analyse dieser Arbeit ein unabhängiger Einflussfaktor auf das Überleben, welcher sich auch in der multivariaten Analyse als signifikant bestätigt hat. Das Alter des Patienten bei Diagnosestellung ist in der Therapie von Neoplasien entscheidend und ist auch in anderen Studien als unabhängiger, prognostischer Einflussfaktor identifiziert worden,<sup>168-170</sup> sodass bei Transplantations-Regimen und Chemotherapie-Protokollen für ältere Patienten verträglichere Protokolle (Anhang 13, Anhang 14) entworfen wurden.<sup>102</sup> Der Einfluss des Ferritinwertes bei den einzelnen Altersgruppen zeigt für die jeweilige Analyse der jüngeren Gruppe ein tendenziell besseres Überleben bei niedrigeren Ferritinwerten. In der älteren Subgruppe (über 55-jährige und über 60-jährige) bleibt der Ferritinwert ohne Einfluss auf das Überleben. Dies kann durch eine erhöhte Inzidenz von Komorbiditäten und eine, durch höheres Alter bedingte Mortalität, verursacht sein und somit die Ergebnisse dieser Analyse erklären. Ausgenommen davon ist die Gruppe der über 50-jährigen, bei denen ein niedrigerer Ferritinwert einen besseren Trend zum Überleben anzeigte. Dies kann durch die Verteilung der Altersgruppen begründet sein, da in der Gruppe der über 50-jährigen solche Patienten einbegriffen sind, die bei anderer Aufteilung der Altersgruppen in der Gruppe der unter 55- und unter 60-jährigen erscheinen. In diesen Altersgruppen zeigte sich bei niedrigeren Ferritinwerten (< 4UNL bzw. <1000µg/l) ein Trend zum besseren Überleben.

Die Manifestation einer GvHD zeigte in der univariaten Analyse keinen Einfluss auf das Überleben, wobei zwischen einer akuten und chronischen GvHD in der vorliegenden Arbeit nicht unterschieden wurde. In den erweiterten Analysen zeigte der Ferritinwert nur bei Patienten mit Manifestation einer GvHD einen nicht signifikanten Einfluss auf das Überleben. Eine Verbindung von Eisenüberladung und GvHD ist bis jetzt nur in sehr wenigen Arbeiten publiziert worden mit widersprüchlicher Datenlage: Platzbecker et al. und Pullarkat et al. zeigten eine erhöhte Inzidenz von GvHD bei erhöhten Ferritinwerten vor HSZT,<sup>8,14</sup> wohingegen die Arbeiten von Armand et al. und Mahindra et al. dies nicht sahen.<sup>15,171</sup> Neben der Manifestation einer GvHD wurde auch der Einfluss des Konditionierungsverfahrens auf das Überleben bei allogenen transplantierten Patienten untersucht. Ein Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit einem toxizitätsgeminderten und konventionellen Konditionierungsverfahren zeigte sich nicht. Der Ferritinwert zeigte nur bei Patienten, die eine konventionelle Konditionierung erhielten einen nicht signifikanten Einfluss auf das Überleben zu Gunsten der Patienten mit einem niedrigeren Ferritinwert (<4 UNL bzw. <1000µg/l) bei HSZT. Der ätiologische Zusammenhang ist unklar. Möglicherweise besteht ein komplikationsreicherer Verlauf aufgrund einer intensiveren Konditionierung und dadurch eine erhöhte Gesamtmortalität.

Die Analyse des 1-Jahres-Ferritinwerte zeigte in der univariaten Analyse einen Trend zu einem besseren Gesamtüberleben bei niedrigeren Ferritinwerten. Auffallend ist jedoch die geringe Anzahl

## Diskussion

der Patienten, bei denen ein Jahr nach Diagnosestellung bzw. HSZT ein Ferritinwert bestimmt wurde. Dies schränkt die Aussagekraft dieser Analyse, verglichen mit den vorangegangenen Analysen, ein. Des Weiteren zeigt es erneut auf, dass Ferritin im klinischen Alltag nur selten bestimmt wird und die Gefahr einer Eisenüberladung durch intensive Transfusionsregime im klinischen Alltag nicht allgegenwärtig ist. Dabei scheinen die Ferritinwertkontrollen im Verlauf, auch bei transfusionsunabhängigen Patienten wichtig, da Eisenüberladung auch noch Jahre nach HSZT im Körper persistiert und hohe Ferritinwerte auch noch bei Patienten beobachtet werden, deren Transfusionsabhängigkeit Jahre zurück liegt.<sup>11,40,42,50</sup>

In der multivariaten Analyse bestätigt sich das Alter als unabhängiger prognostischer Einflussfaktor auf das Überleben der untersuchten Patienten. Einen Trend zum besseren Überleben zeigten Patienten mit einer Dauer der transfusionsbedürftigen Monate unter drei Monaten vor Erstereignis, einem Bedarf von weniger als zwei EKKL pro Monat vor Erstereignis und einer Gesamtdauer der transfusionspflichtigen Monate unter zehn Monaten, sodass der Einfluss der Transfusionsbedürftigkeit auf das Überleben bestätigt wird.

Betrachtet man die, um die Ferritinwerte erweiterten Unteranalysen zusammenfassend, so lässt sich eine generelle Tendenz zum besseren Überleben bei niedrigeren Ferritinwerten ableiten. Ein hoher Ferritinwert stellte sich in keiner der durchgeführten Analysen als positiver Einfluss auf das Überleben dar. Weiterhin zeigt sich insbesondere innerhalb der ersten zwölf und 24 Monate eine erhöhte Sterblichkeit von Patienten mit erhöhten Ferritinwerten.

Es scheint nach den Ergebnissen dieser Arbeit keinen großen Unterschied zu machen, ob man sich in den Analysen auf einen Ferritin-Absolutwert ohne Berücksichtigung der verschiedenen Geschlechter oder ein geschlechtsspezifisches Vielfaches des oberen Normwertes in den Analysen bezieht. Die Ergebnisse in beiden Unteranalysen stellten sich stets gleichsinnig dar. Aus diesem Grund wurde in der Diskussion auf eine weitere Beschreibung der Ferritin-Subanalysen verzichtet. Einzelne Autoren, die einen unterschiedlichen Referenzwert für beide Geschlechter in ihren Studien erwähnten, berücksichtigten diesen jedoch nicht in ihren Analysen.<sup>16,118</sup> Ob eine Unterscheidung des Ferritinwertes unter Berücksichtigung der unterschiedlichen, geschlechtsspezifischen Referenzwerten ohne Auswirkung auf das Überleben bleibt, sollte in größeren, idealerweise multizentrischen, Studien überprüft werden. Somit könnte eine Notwendigkeit dieser Unterteilung geprüft oder widerlegt werden und damit die Identifizierung von Risikopatienten ggf. erleichtern.

Ferritin wurde in vorangegangenen Studien als ein prognostischer Faktor für das Überleben bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen und Stammzelltransplantationen identifiziert.<sup>8,9,11,14,15,30,38,43,112,115,163</sup> Dies kann in dieser Arbeit bestätigt werden, auch wenn der Ferritinwert in der multivariaten Analyse dieser Arbeit keine Signifikanz erreichte. Parameter der

## Diskussion

Transfusionsbedürftigkeit zeigten in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss und in der multivariaten Analyse Tendenzen zum besseren Überleben für Patienten mit nur geringer Transfusionsbedürftigkeit auf und bestätigen damit vorangegangene Arbeiten.<sup>9,30,38,115,140</sup>

Ferritin, als indirekter Parameter einer Eisenüberladung,<sup>17</sup> zeigten in vorangegangenen Studien eine direkte Korrelation zur Anzahl transfundierter EKKL.<sup>38</sup> Auch in dieser Arbeit konnte ein gleichsinniger Zusammenhang von transfundierten EKKL und der Höhe des Ferritinwertes gezeigt werden. Nach 20 transfundierten EKKL kann eine Eisenüberladung auftreten.<sup>17</sup> Diese Anzahl verabreichter EKKL zeigte bereits bei Alessandrino et al. und auch in dieser Arbeit (hier 25 EKKL) einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben.<sup>140</sup>

Der Sinn und die Notwendigkeit regelmäßiger Ferritinkontrollen bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Stammzelltransplantationen, wie sie schon in vorangegangenen Studien empfohlen wurde, wird durch die vorliegende Arbeit verdeutlicht.<sup>10,30,37,38,113</sup> Gerade durch die billige, schnelle und im klinischen Alltag gut anwendbare Praxis sollte Ferritin als indirekter Parameter der Eisenüberladung in den klinischen Alltag Einzug halten, um eine frühe Chelatortherapie zu etablieren und Komplikationen und ein schlechteres Überleben durch Eisenüberladung aufgrund regelmäßiger Transfusionen zu vermeiden.<sup>8,10,12,16,17,27,30,37-40</sup> Weiterhin sollte in Zukunft die Möglichkeit des MRT-T2\* bei zunehmender Verfügbarkeit genutzt werden, um nicht-invasiv den Lebereisengehalt als Indikator einer Eisenüberladung zu bestimmen.

Ein signifikant positiver Einfluss einer Chelatortherapie auf das Überleben ist bei Thalassämie-Patienten lange bekannt und sollte in weiteren Studien auch für Patienten mit hämatologischen Neoplasien und HSZT geprüft werden.<sup>39,48</sup> Der positive Einfluss auf das Überleben bei MDS-Patienten deutete sich in einigen Studien bereits an.<sup>70,71,159</sup> Ob der Beginn einer Chelatortherapie vor HSZT durch Senken des Ferritinwertes vor HSZT einen Überlebensbenefit mit sich bringt, wie Lee et al. es beobachteten, sollte ebenfalls in weiteren Studien untersucht werden.<sup>172</sup>

Insgesamt verdeutlicht die vorliegende Arbeit den Einfluss von intensiven Transfusionsregimen auf die Morbidität und Mortalität. Bei entsprechendem Patientenkollektiv sollte im klinischen Alltag bei Vorliegen beschriebener Symptome oder/und Laborparameter auch eine sekundäre Eisenüberladung als mögliche Differentialdiagnose erwogen werden.

## 6. Zusammenfassung

Eisenüberladung und das Überleben häufig transfundierter Patienten zeigen eine negative Korrelation auf. Dies wurde für die Thalassämie und Sichelzellanämie in vielen Studien gezeigt. Daten über den Einfluss von Eisenüberladung bei HSZT und Patienten mit AML oder MDS sind seltener. In der vorliegenden Arbeit wurde das Überleben von 149 konsekutiven Patienten, bei denen zwischen Januar 2000 und Juni 2006 die Diagnose einer AML oder eines MDS gestellt wurde oder die innerhalb dieses Zeitraumes eine autologe oder allogene HSZT erhielten, in Abhängigkeit von erhöhten Ferritinwerten untersucht. Zusätzlich analysierte Faktoren mit einem möglichen Einfluss auf das Überleben waren Patientencharakteristika und die Transfusionshistorie. Zudem wurde das Überleben in Abhängigkeit des Ferritinwertes als geschlechtsspezifisches, vierfaches des oberen Normwertes und als Ferritinabsolutwert, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv und die o.g. Faktoren untersucht. Grunderkrankungen waren vorwiegend AML, MDS, lymphatische und Plasmazellneoplasien und chronische Leukämien. Bei 69% der Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose/ HSZT ein Ferritinwert vor. Ein Jahr nach Erstdiagnose/ HSZT wurde bei nur 38% der Patienten ein Ferritinwert bestimmt. Viele Patienten mussten aus dieser Analyse ausgeschlossen werden, da kein oder zu wenig Ferritinwerte vorlagen. Auch im Verlauf dieser Studie zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Ferritinwertbestimmungen, der insbesondere die Analyse des 1-Jahres-Ferritinwertes kompromittierte.

Die univariaten Analysen des Überlebens in Abhängigkeit des Ferritinwertes als Indikator einer Eisenüberladung zeigten zum Zeitpunkt des Erstereignisses und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes ein nicht signifikant besseres Überleben zu Gunsten der Patienten mit einem niedrigeren Ferritinwert.

Patienten mit allogener HSZT zeigten den höchsten Bedarf an EKKL. Eine gleichsinnige Erhöhung von Transaminasen und Ferritinwerten wurde zum Zeitpunkt des Erstereignisses bei 41-65% der Patienten und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes bei 48-70% der Patienten beobachtet.

Im Vergleich des Überlebens der einzelnen Patientensubgruppen zeigten AML-/ MDS-Patienten ein besseres Überleben als Patienten nach allogener HSZT.

Als signifikante Einflussfaktoren des untersuchten Patientenkollektivs stellten sich in den univariaten Analysen das Alter bei Erstereignis, die Anzahl transfundierter EKKL bis Erstereignis, die Transfusionsdauer bis Erstereignis, durchschnittlich transfundierte EKKL pro Monat vor Erstereignis, sowie die insgesamt verabreichten EKKL über die gesamte Observationsdauer und die Transfusionsdauer über den gesamten Beobachtungszeitraum dar.

In den um den Ferritinwert erweiterten Überlebensanalysen bei Erstereignis zeigten Frauen ein signifikant besseres Überleben bei einem niedrigeren Ferritinwert. Ein tendenziell besseres



## Zusammenfassung

Überleben bei niedrigeren Ferritinwerten zeigten Patienten nach allogener und autologer HSZT. Weiterhin korrelierte in den Patientenuntergruppen der Patienten mit mehr als zehn verabreichten EKKL bis Erstereignis, der Patienten mit mehr als zwei EKKL pro Monat vor Erstereignis, der Patienten mit mehr als vier EKKL pro Monat über die gesamte Observationsdauer, der Patienten mit Erstereignis vor dem 01.06.2003, sowie der Patienten über 50 Jahren, unter 55 Jahren und unter 60 Jahren ein niedriger Ferritinwert mit einem tendenziell besseren Überleben.

In der multivariaten Überlebensanalyse aller Patienten bestätigte sich das Alter unter 50 Jahren bei Erstereignis als unabhängiger Risikofaktor. Patienten mit weniger als drei transfusionsbedürftigen Monaten vor Erstereignis, einem Bedarf von weniger als zwei EKKL pro Monat vor Erstereignis und einer Gesamtdauer der transfusionspflichtigen Monate unter zehn Monaten zeigten in der multivariaten Analyse ein tendenziell besseres Überleben. Der Einfluss der anderen Faktoren erwies sich als nicht signifikant.

Abschließend kann festgestellt werden, dass hohe Ferritinwerte bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, die konventionell oder mit HSZT therapiert wurden, zum Teil signifikant mit einem schlechteren Überleben korrelieren. Weiterhin stellt die Transfusionsbedürftigkeit einen prognostischen Faktor für das Überleben von Patienten mit der Diagnose einer AML oder eines MDS und bei Patienten mit HSZT dar. Eine regelmäßige Kontrolle der Ferritinwerte im Verlauf ist notwendig um eine Eisenüberladung rechtzeitig zu erkennen und eine frühzeitige Chelatortherapie etablieren zu können.

## 7. Thesen

1. Basierend auf den bisher publizierten Daten wird die Hypothese aufgestellt, dass Eisenüberladung, repräsentiert durch einen hohen Ferritinwert, mit einem schlechteren Überleben von Patienten mit AML oder MDS, sowie von Patienten nach autologer oder allogener HSZT korreliert. Bestimmt wurde der Ferritinwert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer AML oder eines MDS bzw. zum Zeitpunkt der HSZT (Erstereignis), sowie ein Jahr nach Diagnosestellung bzw. HSZT (1-Jahres-Ferritinwert).
2. Es wird weiterhin angenommen, dass das Gesamtüberleben in Abhängigkeit verschiedener Faktoren, wie der Anzahl transfundierter EKKL vor Erstereignis, der durchschnittlichen Dauer transfusionsbedürftiger Monate vor Erstereignis, der durchschnittlichen Anzahl transfundierter EKKL pro Monat vor Erstereignis, der Anzahl transfundierter EKKL während der gesamten Observationsdauer, der Dauer der transfusionsbedürftigen Monate während des gesamten Observationszeitraumes, der gesamt durchschnittlichen Anzahl transfundierter EKKL pro Monat während der gesamten Observationsdauer, dem Geschlecht, dem Zeitpunkt des Erstereignisses und dem Alter bei Erstereignis steht. Für allogene transplantierte Patienten wird zudem angenommen, dass eine Abhängigkeit zwischen Gesamtüberleben und der Manifestation einer GvHD sowie dem Konditionierungsregime besteht.
3. Um die oben genannten Thesen zu prüfen, erfolgte eine retrospektive Analyse von 149 Patienten, die in der Abteilung für Hämatologie/ Onkologie des Zentrums für Innere Medizin III im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 30.06.2006 eine autologe oder allogene HSZT erhielten oder bei denen in diesem Zeitraum die Diagnose einer AML oder eines MDS gestellt wurde.
4. 287 Patienten wurden ausgeschlossen, da entweder zu wenig (n=116) oder keine Ferritinwerte (n=171) bestimmt wurden.
5. Bei 69% der Patienten (n=103) wurde zum Zeitpunkt des Erstereignisses ein Ferritinwert bestimmt. 56% dieser Patienten (n=58/103) wiesen einen erhöhten Ferritinwert auf. Der 1-Jahres-Ferritinwert wurde nur bei 38% (n=31/81) der zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten bestimmt. Davon zeigten 74% (23/31) dieser Patienten einen erhöhten Ferritinwert.
6. Die Transaminasen zeigten sich bei 41-65% der Patienten mit einem erhöhten Ferritinwert bei Erstereignis und bei 48-70% der Patienten zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes gleichsinnig erhöht.
7. Im Vergleich der Patienten nach autologer oder allogener HSZT und AML-/ MDS-Patienten, zeigten AML-/ MDS-Patienten die kürzeste mittlere Überlebensdauer.

8. Der Ferritinwert bei Erstereignis wies einen Trend zu einem besseren Gesamtüberleben bei einem Ferritinwert unterhalb des vierfachen, geschlechtsspezifischen oberen Normwertes auf ( $p=0,062$ ).
9. Ein erhöhter Ferritinwert wirkte sich bei Patienten nach allogener oder autologer HSZT nicht signifikant negativ auf das Überleben aus ( $p=0,103$  bzw.  $p=0,123$ ). Bei AML-/ MDS-Patienten zeigte ein deutlich erhöhter Ferritinwert keine Korrelation zu einem schlechteren Überleben ( $p=0,655$ ).
10. Eine signifikant negative Korrelation zeigte sich zwischen dem Gesamtüberleben und der Anzahl der verabreichten EKKL vor Erstereignis ( $p=0,002$ ). Patienten mit einem höheren Transfusionsbedarf ( $\geq 10$  EKKL vor HSZT bzw. Erstdiagnose) zeigten ein tendenziell besseres Überleben bei niedrigeren Ferritinwerten ( $<4$  UNL,  $p=0,067$ ). Bei Patienten mit einem Bedarf von weniger als zehn EKKL vor Erstereignis zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Ferritinwert und dem Gesamtüberleben ( $p=0,720$ ).
11. Eine Transfusionsdauer von drei oder mehr Monaten korrelierte in der univariaten Analyse ebenfalls signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben ( $p=0,003$ ). In den Ferritin-Untersuchungen blieben die Ferritinwerte ohne Einfluss auf das Überleben.
12. Eine durchschnittliche Anzahl von weniger als zwei transfundierten EKKL pro Monat korrelierte mit einem signifikant besseren Überleben ( $p=0,0005$ ). In den Ferritin-Subanalysen für die Patientengruppe mit einem Transfusionsbedarf von weniger als zwei EKKL pro Monat konnte keine Abhängigkeit des Überlebens vom Ferritinwert herausgearbeitet werden ( $p=0,695$ ). Patienten mit einem Transfusionsbedarf von zwei oder mehr EKKL pro Monat zeigten bei einem niedrigeren Ferritinwert einen Trend zu einem besseren Überleben ( $p=0,112$ ).
13. Die Anzahl der insgesamt während der Observationsdauer transfundierten EKKL zeigte eine hochsignifikante Korrelation mit einem besseren Gesamtüberleben bei einem Diskriminator von 50 EKKL ( $p<0,0001$ ). Signifikante Werte konnten ab einer Anzahl von 25 transfundierten EKKL beobachtet werden ( $p=0,003$ ). Weder in der Patientenuntergruppe mit einem Transfusionsbedarf von weniger als 50 EKKL, noch bei Patienten mit 50 oder mehr verabreichten EKKL wurde ein Überlebensunterschied in Abhängigkeit des Ferritinwertes ermittelt ( $p=0,953$  bzw.  $p=0,532$ ).

14. Die Dauer der transfusionsbedürftigen Monate während der gesamten Observationsdauer wurde ebenfalls als hochsignifikanter Risikofaktor identifiziert ( $p=0,0002$ ). In den Ferritin-Subanalysen konnte sowohl für Patienten mit einer gesamten Transfusionsdauer von zehn oder mehr Monaten, als auch für Patienten mit einer Transfusionsdauer unter zehn Monaten keine Korrelation von Gesamtüberleben und Ferritinwerten ermittelt werden ( $p=0,247$  bzw.  $p=0,473$ ).
15. Patienten, die während der gesamten Observationsdauer eine geringere Anzahl an durchschnittlich transfundierten EKKL ( $<2$  EKKL pro Monat;  $<4$  EKKL pro Monat) erhielten, zeigten ein tendenziell besseres Überleben auf ( $p=0,075$  bzw.  $p=0,064$ ). Ferritinwert und Gesamtüberleben zeigten in den Unteranalysen der Patienten mit weniger als vier transfundierten EKKL pro Monat keine signifikante Korrelation ( $p=0,182$  bzw.  $p=0,200$ ).
16. Frauen und Männer zeigten in der univariaten Analyse keinen Unterschied im Überleben ( $p=0,334$ ). Ein erhöhter Ferritinwert wirkte sich bei Frauen signifikant negativ auf das Gesamtüberleben aus, wohingegen der Ferritinwert bei Männern ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben blieb ( $p=0,029$  bzw.  $p=0,598$ ).
17. Der Zeitpunkt des Erstereignisses zeigte keine Korrelation mit dem Gesamtüberleben der Patienten der vorliegenden Arbeit ( $p=0,242$ ). Bei Patienten mit einem Erstereignis vor dem 01.06.2003 zeigten Patienten mit niedrigeren Ferritinwerten ein tendenziell besseres Überleben ( $0,083$ ). Bei Erstereignis nach dem 01.06.2003 zeigte sich kein Unterschied des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des Ferritinwertes ( $p=0,292$ ).
18. Das Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Erstereignis zeigte eine signifikante Korrelation. Patienten unter 50 Jahren wiesen in der univariaten Analyse ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf ( $p=0,008$ ). Bei Ferritinwerten unter 4UNL zeigten Patienten über 50 Jahren, Patienten unter 55 Jahren und unter 60 Jahren ein nicht signifikant besseres Überleben ( $p=0,080$ ,  $p=0,059$  bzw.  $p=0,077$ ). In den anderen Patientenuntergruppen zeigte sich kein Überlebensunterschied in Abhängigkeit des Ferritinwertes.
19. Ein Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und der Manifestation einer GvHD zeigte sich nicht ( $p=0,758$ ). Patienten ohne Manifestation einer GvHD profitierten nicht von einem niedrigeren Ferritinwert ( $p=0,365$ ). Bei Patienten mit Manifestation einer GvHD wurde ein nicht signifikant besseres Überleben ermittelt, wenn der Ferritinwert unter 4UNL lag ( $p=0,165$ ).

## Thesen

20. Zwischen dem Konditionierungsregime bei allogener HSZT und dem Gesamtüberleben zeigte sich ebenfalls keine Korrelation ( $p=0,955$ ). Patienten, die eine konventionelle Konditionierung erhielten, zeigten bei niedrigeren Ferritinwerten einen Trend zum besseren Überleben ( $p=0,124$ ). Bei Patienten, die ein toxizitätsgemindertes Konditionierungsregime erhielten, wurde in Abhängigkeit des Ferritinwertes kein Unterschied im Überleben ermittelt ( $p=0,311$ ).
21. Zwischen dem 1-Jahres-Ferritinwert und dem Gesamtüberleben zeigte sich in der univariaten Analyse ein nicht signifikant besseres Überleben der Patienten mit Ferritinwerten unter 4UNL ( $p=0,132$ ).
22. Die multivariate Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell ergibt ein signifikant schlechteres Überleben für Patienten, die bei Erstereignis ein Alter über 50 Jahren aufwiesen. Einen Trend zu schlechterem Überleben zeigten Patienten, die vor Erstereignis drei oder mehr Monate transfusionsbedürftig waren und bis Erstereignis durchschnittlich zwei oder mehr EKKL pro Monat benötigten. Ebenso wiesen Patienten mit einem Bedarf von 50 oder mehr EKKL während der gesamten Observationsdauer einen Trend zu einem schlechteren Überleben auf.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Papanikolaou G TM, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, Goldberg YP, Sakellaropoulos N, Ganz T, Nemeth E. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005;105(10).
2. Hershko C. Treating iron overload: the state of the art. *Semin Hematol*. Apr 2005;42(2 Suppl 1):2-4.
3. Mahesh S GY, Verma A. Iron overload in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(3):427-438.
4. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. Dec 1999;341(26):1986-1995.
5. Sahlstedt L EF, von Bonsdorff L, Parkkinen J, Ruutu T. Non-transferrin-bound iron during allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001;113(3):836-838.
6. Pootrakul P BW, Sametband M, Sirankapracha P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelatable plasma redox activity in iron-overloaded beta-thalassemia/HbE patients treated with an oral chelator. *Blood*. 2004;104(5):1504-1510.
7. G. Panikolaou KP. Iron metabolism and toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005;202:199-211.
8. Pullarkat V BS, Tegtmeier B, Dagens A, Patane K, Ito J, Forman SJ. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(12):799-805.
9. Cazzola M ML. Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med*. 2005;352(6):536-538.
10. Valent P KO, Stauder R, Wimazal F, Nösslinger T, Sperr WR, Sill H, Bettelheim P, Pfeilstöcker M. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS) - diagnosis, management, and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(3):143-149.
11. Majhail NS LH, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(12):997-1003.
12. Majhail NS DT, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(7):790-794.
13. Joachim Deeg H SE, Shulman HM. Iron overload, hematopoietic cell transplantation, and graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(10):1566-1572.
14. Platzbecker U BM, Germing U, Stumpf J, Scott BL, Kröger N, Schwerdtfeger R, Böhm A, Kobbe G, Theuser C, Rabitsch W, Valent P, Sorrow ML, Ehninger G, Deeg HJ. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(11):1217-1225.
15. Armand P KH, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(10):4586-4588.

16. Barton JC BL. *Transfusion iron overload in adults with acute leukemia: manifestations and therapy.* *Am J Med Sci.* 2000;319(2):73-78.
17. Porter JB. *Practical management of iron overload.* *Br J Haematol.* Nov 2001;115(2):239-252.
18. Jabbour E, Garcia-Manero G, Taher A, Kantarjian HM. *Managing iron overload in patients with myelodysplastic syndromes with oral deferasirox therapy.* *Oncologist.* May 2009; 14(5):489-496.
19. Kubanek BW, F. *Therapie mit Erythrozyten Transfusionsmedizin,* Springer Verlag Berlin. 1996;2. Auflage:321-338.
20. Alessandrino EP AS, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Rebullà P, Visani G, Tura S; *Italian Society of Hematology. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology.* *Haematologica.* 2002 Dec. 2002;87(12):1286-1306.
21. Network NCC. *NCCN Clinical practise guidelines in Oncology-1.2008: Myelodysplastic Syndromes.* 2008.
22. Bowen D CD, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, Parker J; *UK MDS Guidelines Group. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes.* *Br J Haematol.* 2003 Jan. 2003;120(2):187-200.
23. Gattermann N. *Guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload.* *Leuk Res.* 2007 Dec. 2007;31 (Suppl 3):10-15.
24. *Overload. BJMFsWGoTI. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes.* *Am J Hematol.* 2008 Nov. 2005;83(11):858-861.
25. Gattermann N. *Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload.* *Int J Hematol.* 2008 Jul. 2008;88(1):24-29.
26. Olivieri NF BG. *Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia.* *Blood.* 1997;89(3):739-761.
27. Hollán SR. *Transfusion-associated iron overload.* *Curr Opin Hematol.* Nov 1997;4(6):436-441.
28. Cunningham MJ ND. *New developments in iron chelators.* *Curr Opin Hematol.* 2005; 12(2):129-134.
29. Telfer PT PE, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. *Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major.* *Br J Haematol.* 2000;110(4):971-977.
30. Malcovati L. *Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes.* *Leuk Res.* 2007;Suppl 3:2-6.
31. St Pierre TG CP, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. *Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance.* *Blood.* 2005;105(2):855-861.

32. Anderson LJ WM, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, Porter JB, Walker JM, Pennell DJ. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2\* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol.* 2004;127(3):348-355.
33. Anderson LJ WB, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet.* 2002;360(9332):516-520.
34. Brittenham GM FD, Harris JW, Feldman ES, Danish EH, Muir WA, Tripp JH, Bellon EM. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med.* 1982;307(27):1671-1675.
35. Fischer R PA, Harmatz P, Nielsen P. Monitoring long-term efficacy of iron chelation treatment with biomagnetic liver susceptometry. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:350-357.
36. Brittenham GM SS, Allen CJ, Farrell DE. Noninvasive methods for quantitative assessment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2001;38(1 Suppl 1):37-56.
37. Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging. *Am J Hematol.* Dec 2007;82(12 Suppl):1132-1135.
38. Malcovati L PM, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7594-7603.
39. Olivieri NF ND, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 1994;331(9):574-578.
40. Butt NM CR. Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(9):909-913.
41. Franchini M GG, Veneri D, de Matteis G, Federici F, Solero P, Aprili G. Efficacy and safety of phlebotomy to reduce transfusional iron overload in adult, long-term survivors of acute leukemia. *Transfusion.* 2004;44(6):833-837.
42. Lichtman SM AL, Goldman IS, Schuster MW, Buchbinder A. Secondary hemochromatosis as a long-term complication of the treatment of hematologic malignancies. *Am J Hematol.* 1999;61(4):262-264.
43. Altès A RA, Sureda A, Martino R, Briones J, Canals C, Brunet S, Sierra J, Gimferrer E. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(12):987-989.
44. Olivieri NF BG, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, Burt AD, Fleming KA. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med.* 1998;339(7):417-423.
45. Alessandrino EP DPM, Bacigalupo A, Van Lint MT, Falda M, Onida F, Bernardi M, Iori AP, Rambaldi A, Cerretti R, Marengo P, Pioltelli P, Malcovati L, Pascutto C, Oneto R, Fanin R, Bosi A; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a



study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2008;112(3):895-902.

46. Harmatz P BE, Quirolo K, Williams R, Ferrell L, Moyer T, Golden D, Neumayr L, Vichinsky E. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood*. 2000;96(1):76-79.
47. Kushner JP PJ, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:47-61.
48. Brittenham GM GP, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1994;331(9):567-573.
49. Fischer R TC, Engelhardt R, Nielsen P, Dürken M, Gabbe EE, Janka GE. Assessment of iron stores in children with transfusion siderosis by biomagnetic liver susceptometry. *Am J Hematol*. 1999;60(4):289-299.
50. McKay PJ MJ, Cameron S, Burnett AK, Campbell M, Tansey P, Franklin IM. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(1):63-66.
51. Jensen PD JF, Christensen T, Nielsen JL, Ellegaard J. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*. 2003;101(1):91-96.
52. Harrison P NJ, Marwah SS, Madden L, Bareford D, Milligan DW. Role of non-transferrin bound iron in iron overload and liver dysfunction in long term survivors of acute leukaemia and bone marrow transplantation. *J Clin Pathol*. 1996;49(10):853-856.
53. Ho GT PA, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(2):157-162.
54. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Karakan T, Akyol G. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated? *Bone Marrow Transplant*. Oct 2008;42(7):461-467.
55. Borgna-Pignatti C RS, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187-1193.
56. Buja LM RW. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med Sci*. 1971;51(2):209-221.
57. Anderson LJ HS, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-2179.
58. Cario H SK, Sander S, Kohne E. Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. *Ann Hematol*. . 2000;79(1):7-12.

59. Jensen CE TS, Old J, Morris RW, Yardumian A, De Sanctis V, Hoffbrand AV, Wonke B. Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with beta-thalassaemia. *Eur J Haematol.* 1997;59(2):76-81.
60. Cawley EP HY, Wood BT, Weary PE. Hemochromatosis and the skin. *Arch Dermatol.* 1969;100(1):1-6.
61. Adams BD LR, Andrews NC, Milstone LM. Iron in skin of mice with three etiologies of systemic iron overload. *J Invest Dermatol.* 2005;125(6):1200-1205.
62. Mariotti E AE, Agostini A, Baronciani D, Sgarbi E, Lucarelli G. Evaluation of cardiac status in iron-loaded thalassaemia patients following bone marrow transplantation: improvement in cardiac function during reduction in body iron burden. *Br J Haematol.* 1998;103(4):916-921.
63. Borgna-Pignatti C CM, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood.* 2006;107(9):3733-3737.
64. Nisbet-Brown E ON, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Séchaud R, Krebs-Brown AJ, Anderson JR, Alberti D, Sizer KC, Nathan DG. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet.* 2003;361(9369):1597-1602.
65. Kersten MJ LR, Smeets ME, Vreugdenhil G, Roozendaal KJ, Lameijer W, Goudsmit R. Long-term treatment of transfusional iron overload with the oral iron chelator deferiprone (L1): a Dutch multicenter trial. *Ann Hematol.* 1996;73(5):247-252.
66. Hoffbrand VA. Deferiprone therapy for transfusional iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(2):299-317.
67. Kwiatkowski JL CA. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18(6):1355-1377.
68. Davis BA PJ. Results of long term iron chelation treatment with deferoxamine. *Adv Exp Med Biol.* 2002(509):91-125.
69. Nielsen P, ed *Therapieoptionen bei Eisenüberladungserkrankungen.* 1. Auflage ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2006.
70. Jensen PD HL, Pedersen B, Bendix-Hansen K, Jensen FT, Christensen T, Boesen AM, Ellegaard J. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol.* 1996;94(2):288-299.
71. Leitch H. Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload using iron chelation therapy. *Leuk Res.* 2007;Suppl 3(7-9).
72. <http://de.wikipedia.org/wiki/Deferoxamin> [Stand 28.09.2011].
73. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Deferipron> [Stand 28.09.2011].
74. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Deferasirox>. [Stand 29.09.2011].
75. Thuret I HM, Pégourié-Bandelier B, Gardembas-Pain M, Bisot-Locard S, Merlat-Guitard A, Bachir D. Socio-psychological impact of infused iron chelation therapy with deferoxamine in metropolitan France: ISOSFER study results. *Hematology.* 2009;14(6):315-322.

76. Cohen AR GR, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol.* 2000;108(2):305-312.
77. Hoffbrand AV A-RF, Davis B, Siritanakatkul N, Jackson BF, Cochrane J, Prescott E, Wonke B. Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood.* 1998;91(1):295-300.
78. Fischer R ER. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassaemia, and T2\* validation and utility. *Lancet.* 2003;361(9352):182-183.
79. Tsironi M PK, Deftereos S, Farmakis D, Andriopoulos P, Moysakis I, Aessopos A. Transfusional hemosiderosis and combined chelation therapy in sickle thalassaemia. *Eur J Haematol.* 2005;75(4):355-358.
80. Galanello RC S, Origa R. Deferasirox : pharmacokinetics and clinical experience. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(1):123-134.
81. Galanello RP A, Alberti D, Rouan MC., Bigler H, Séchaud R. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassaemia. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(6):565-572.
82. Merchant RA J, Krishnan P, Jankharia B. Efficacy and Safety of Deferasirox for Reducing Total Body and Cardiac Iron in Thalassaemia. *Indian Pediatr.* 2011.
83. Cappellini MDB M, Agaogl, L, Canatan D, Capra M, Cohen A, Drelichman G, Economou M, Fattoum S, Kattamis A, Kilinc Y, Perrotta S, Piga A, Porter J.B, Griffel L, Dong V, Clar J, Aydinok Y. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassaemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood.* 2011;118(4):884-893.
84. Cappellini MD CA, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, Aydinok Y, Kattamis A, Kilinc Y, Porter J, Capra M, Galanello R, Fattoum S, Drelichman G, Magnano C, Verissimo M, Athanassiou-Metaxa M, Giardina P, Kourakli-Symeonidis A, Janka-Schaub G, Coates T, Vermynen C, Olivieri N, Thuret I, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Marks P, Alberti D. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassaemia. *Blood.* 2006;107(9):3455-3462.
85. Sivgin SE, B, Bahcebasi S, Kaynar L., Kurnaz F., Uzer E., Pala C, Deniz K, Ozturk A, Cetin M, Unal A. Efficacy and safety of oral deferasirox treatment in the posttransplant period for patients who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). *Ann Hematol.* 2011. Nov 4. [Epub ahead of print]
86. Cappellini MD. Iron-chelating therapy with the new oral agent ICL670 (Exjade). *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(2):289-298.
87. Porter J, Galanello R, Saglio G, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol.* Feb 2008;80(2):168-176.
88. Stone RM ODM, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2004. 2004:98-117.
89. Bennett JM CD, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et, al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-458.

90. Vardiman JW HN, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;Oct1;100(7):2292-2302.
91. Greenberg P CC, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;91(3):1100.
92. Greenberg PL AE, Battiwalla M, Bennett JM, Bloomfield CD, DeCastro CM, Deeg HJ, Erba HP, Foran JM, Garcia-Manero G, Gore SD, Head D, Maness LJ, Millenson M, Nimer SD, O'Donnell MR, Saba HI, Shami PJ, Spiers K, Stone RM, Tallman MS, Westervelt P. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(9):902-926.
93. Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. *Blood*. Feb 2000;95(4):1188-1194.
94. de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. Sep 2000;110(3):620-630.
95. Sierra J, Pérez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. Sep 2002;100(6):1997-2004.
96. Tallman MS GD, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106(4):1154-1163.
97. Grimwade D WH, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001;98(5):1312-1320.
98. Goldstone AH BA, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001;98(5):1302-1311.
99. Büchner T KU, Berdel WE, Heinecke A, Sauerland MC, Wörmann B, Hiddemann W. Maintenance for acute myeloid leukemia revisited. *Curr Treat Options Oncol*. 2007;8(4):296-304.
100. Weiden PL SK, Flournoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1981;304(25):1529-1533.
101. Horowitz MM GR, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA, Ringdén O, Rozman C, Speck B, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. . 1990;75(3):555-562.
102. de Lima M AA, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, Andersson BS, Gajewski J, Couriel D, Cortes J, Donato M, Neumann J, Champlin R, Giralt S. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104(3):865-872.

- 103.** Sullivan KM WP, Storb R, Witherspoon RP, Fefer A, Fisher L, Buckner CD, Anasetti C, Appelbaum FR, Badger C, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood*. 1989;73(6):1720-1728. .
- 104.** Giralt S EE, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiorka D, Koller C, Kornblau S, Kørbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 1997;89(12):4531-4536.
- 105.** Maris MB ND, Sandmaier BM, Storer B, Stuart M, Maloney D, Petersdorf E, McSweeney P, Pulsipher M, Woolfrey A, Chauncey T, Agura E, Heimfeld S, Slattery J, Hegenbart U, Anasetti C, Blume K, Storb R. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003;102(6):2021-2030.
- 106.** Champlin R KI, Shimoni A, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, Ueno N, Giralt S, Anderlini P. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol*. 2000;111(1):18-29.
- 107.** Feinstein L SB, Maloney D, McSweeney PA, Maris M, Flowers C, Radich J, Little MT, Nash RA, Chauncey T, Woolfrey A, Georges G, Kiem HP, Zaucha JM, Blume KG, Shizuru J, Niederwieser D, Storb R. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Replacing high-dose cytotoxic therapy by the graft-versus-tumor effect. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 938:328-337:.
- 108.** Goldman JM SN, Niethammer D, Gratwohl A. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(1):1-7.
- 109.** Ljungman P BM, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. . 2010;45(2):219-234.
- 110.** Ljungman P U-IA, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J; European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant*. . 2006;37(5):439-449.
- 111.** McSweeney PA ND, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, Chauncey TR, Gooley TA, Hegenbart U, Nash RA, Radich J, Wagner JL, Minor S, Appelbaum FR, Bensinger WI, Bryant E, Flowers ME, Georges GE, Grumet FC, Kiem HP, Torok-Storb B, Yu C, Blume KG, Storb RF. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*. . 2001;97(11):3390-3400.
- 112.** Majhail NS DT, Lazarus HM, Burns LJ. Iron-overload after autologous hematopoietic cell transplantation. *Leuk Res*. 2009;33(4):578-579.

113. Pullarkat V. *Iron overload in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Adv Hematol.* 2010;. Epub 2010 Sep 8
114. Altes A, Remacha AF, Sarda P, et al. *Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study. Ann Hematol.* Jun 2007;86(6):443-447.
115. Malcovati L DPM, Cazzola M. *Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica.* 2006;91(12):1588-1590.
116. Franchini M GG, de Gironcoli M, Vassanelli A, Borgna-Pignatti C, Aprili G. *Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload. Blood.* 2000 95(9):2776-2779.
117. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al. *Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia. Pretreatment variables and outcome. Ann Intern Med.* Apr 1990; 112(8):590-597.
118. Halonen P MJ, Suominen P, Ruuska T, Salo MK, Mäkipernaa A. *Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. Pediatrics.* 2003;111(1):91-96.
119. Beutler E HA, Cook JD. *Iron deficiency and overload. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:40-61.
120. Casper J FM. *Treosulfan based conditioning for autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Clin Pharmacol* 2004;42(11):661-662.
121. Casper J KW, Kiefer T, Wolff D, Steiner B, Hammer U, Wegener R, Kleine HD, Wilhelm S, Knopp A, Hartung G, Dolken G, Freund M. *Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood.* 2004;103(2):725-731.
122. Casper J WS, Steiner B, Wolff D, Grobe N, Hahling D, Hartung G, Hilgendorf I, Luck A, Junghanss C, Kahl C, Baumgart J, Pichlmeier U, Freund M. *Allogeneic blood stem cell transplantation in high-risk patients after conditioning with treosulfan and fludarabine. Dtsch Med Wochenschr.* 2005; 130(38):2125-2129.
123. Kroger N SA, Zabelina T, Schieder H, Panse J, Ayuk F, Wolschke C, Renges H, Dahlke J, Atanackovic D, Nagler A, Zander A. *Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). Bone Marrow Transplant.* 2006;37(4):339-344.
124. Grosskreutz C RV, Scigliano E, Fruchtman S, Isola L. *Low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin conditioning for nonmyeloablative allogeneic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant.* 2003 9(7):453-459.
125. Giralt S TP, Khouri I, Wang X, Braunschweig I, Ippolitti C, Claxton D, Donato M, Bruton J, Cohen A, Davis M, Andersson BS, Anderlini P, Gajewski J, Kornblau S, Andreeff M, Przepiorka D, Ueno NT, Molldrem J, Champlin R. *Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. Blood.* 2001;97(3):631-637.
126. Giebel S K-KM, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, Dmoszynska A, Skotnicki A, Nowak K, Holowiecki J. *Fludarabine, cytarabine, and*

mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol.* 2006;85(10):717-722.

127. Atkinson K CR, Ritz J Fibbe WE, Ljungmann P, Brenner MK. High-dose chemotherapy and chemradiotherapy preparative regimens. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation, 3rd Edition, Cambridge University Press 2004:337-349.*
128. Hirabayashi N GS, Ishii M, Yuge M, Mitsuma A, Noda N. Busulfan, cyclophosphamide and total body irradiation as conditioning for allogeneic bone marrow transplantation for acute and chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1998 21(11):1079-1083.
129. Haus O K-HS, Potoczek S, Czarnecka M, Duszenko E, Makowska I, Mirowska N, Kuliczowski K. Myelodysplastic syndromes according to FAB and WHO classification. Single center experience. *Neoplasma.* 2006;2(53):136-143.
130. Couriel DR SR, Giralt S, Khouri I, Andersson B, de Lima M, Hosing C, Anderlini P, Donato M, Cleary K, Gajewski J, Neumann J, Ippoliti C, Rondon G, Cohen A, Champlin R. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(3):178-185.
131. Jacobsohn DA VG. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* . 2007;2(35).
132. Glucksberg H SR, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974;18(4):295-304.
133. Higman MA VG. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol.* 2004;125(4):435-454.
134. Lee SJ VG, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(4):215-233.
135. Shulman HM SK, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med.* . 1980;69(2):204-217.
136. Kaplan EL MP. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J of Am Stat Ass.* 1958;58:457-481.
137. Altès A RA, Sureda A, Martino R, Briones J, Canals C, Brunet S, Sierra J, Gimferrer E. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(12):987-989.
138. Mahindra A, Sobecks R, Rybicki L, et al. Elevated pretransplant serum ferritin is associated with inferior survival following nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Dec 2009;44(11):767-768.
139. Veneri D FM, Zanetti F, Krampera M, de Matteis G, Pizzolo G. Iron overload in acute myeloid leukemia patients is not related to HFE and TFR2 gene mutations. *Haematologica.* 2003;88(9):1069-1070.
140. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica.* Mar 2010;95(3):476-484.

141. Kim YR KJ, Cheong JW, Song JW, Min YH. Transfusion-associated iron overload as an adverse risk factor for transplantation outcome in patients undergoing reduced-intensity stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Acta Haematol.* 2008;120(3):182-189.
142. Chotsampancharoen T GK, Kasow KA, Barfield RC, Hale GA, Leung W. Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2009;13(3):348-352.
143. Jabbour E KH, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2008;112(5):1089-1095.
144. Leitch HA VL. Supportive care and chelation therapy in MDS: are we saving lives or just lowering iron? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:664-672.
145. Parkkila S, Niemelä O, Savolainen ER, Koistinen P. HFE mutations do not account for transfusional iron overload in patients with acute myeloid leukemia. *Transfusion.* Jun 2001; 41(6):828-831.
146. Jensen PD ON, Bagger JP, Jensen FT, Christensen T, Ellegaard J. Cardiac function during iron chelation therapy in adult non-thalassaemic patients with transfusional iron overload. *Eur J Haematol.* 1997;59(4):221-230.
147. Colsky J, Greenspan EM, Warren TN. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. *AMA Arch Pathol.* Feb 1955;59(2):198-206.
148. Nesbit M, Krivit W, Heyn R, Sharp H. Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary, and skeletal systems. *Cancer.* Feb 1976;37(2 Suppl):1048-1057.
149. Perry MC. Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity. *Semin Oncol.* Oct 1992;19(5):551-565.
150. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapeutic and oncologic agents. *Gastroenterol Clin North Am.* Dec 1995;24(4):969-990.
151. Guido M, Rossetti F, Rugge M, et al. Leukemia and liver disease in childhood: clinical and histological evaluation. *Tumori.* Aug 1991;77(4):319-322.
152. Ljungman P, Johansson N, Aschan J, et al. Long-term effects of hepatitis C virus infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood.* Aug 1995;86(4):1614-1618.
153. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci.* Jun 1998;850:191-201.
154. Thakerngpol K, Fucharoen S, Boonyaphipat P, et al. Liver injury due to iron overload in thalassemia: histopathologic and ultrastructural studies. *Biometals.* Apr 1996;9(2):177-183.
155. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta.* Jul 2006;1763(7):690-699.
156. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996;95(1):26-36.
157. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen JL. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with



deferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood*. Jun 2003;101(11):4632-4639.

158. Lutz K, von Komorowski G, Dürken M, Engelhardt R, Dinter DJ. Myocardial iron overload in transfusion-dependent pediatric patients with acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Nov 2008;51(5):691-693.
159. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res*. Jul 2010;34(7):864-870.
160. Bennett JM, Overload MFsWGoTI. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. Nov 2008;83(11):858-861.
161. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant*. Feb 2006;37(3):249-261.
162. Wells RA, Leber B, Buckstein R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leuk Res*. Sep 2008;32(9):1338-1353.
163. Mahindra A BB, Sobecks R, Rybicki L, Pohlman B, Dean R, Andresen S, Sweetenham J, Kalaycio M, Copelan E. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2009;146(3):310-316.
164. Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. Feb 2009;15(2):195-204.
165. Altes A RA, Sarda P, Sancho FJ, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, Canals C, Sierra J. Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(6):505-509.
166. Morado M, Ojeda E, Garcia-Bustos J, et al. BMT: Serum Ferritin as Risk Factor for Venooclusive Disease of the Liver. *Prospective Cohort Study*. *Hematology*. 2000;4(6):505-512.
167. Maradei SC, Maiolino A, de Azevedo AM, Colares M, Bouzas LF, Nucci M. Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. Aug 2009;114(6):1270-1275.
168. Appelbaum FR GH, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, Anderson JE, Petersdorf SH. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-3485.
169. Kantarjian H ObS, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Wierda W, Pierce S, Shan J, Estey E. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090-1098.
170. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. Jan 2008;14(1):28-35.

## Literaturverzeichnis

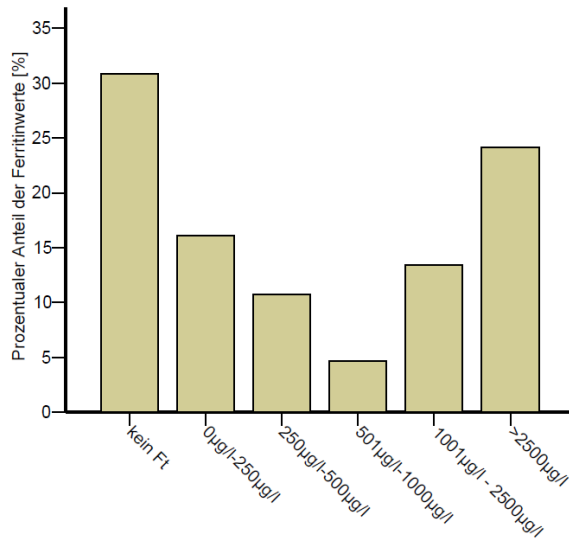
- 171.** Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* Aug 2009;146(3):310-316.
- 172.** Lee JW, Kang HJ, Kim EK, Kim H, Shin HY, Ahn HS. Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* Dec 2009;44(12):793-797.

## 9. Appendix

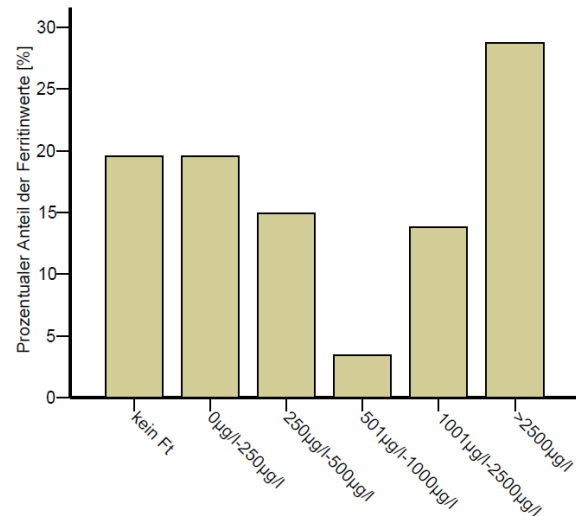
### Anhang 1: Ferritinabsolutwert bei Erstereignis und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes

	Gesamtes Patientenkollektiv (n (%))	Allogene HSZT (n (%))	Autologe HSZT (n (%))	AML-/ MDS- Patienten (n (%))
<i>Ferritin bei Erstereignis</i>	n=103/149	n=70/87	n=19/29	n=14/33
MW [ $\mu\text{g/l}$ ]	2296	2252	2832	1789
(SW)[ $\mu\text{g/l}$ ]	(20 – 17425)	(20 – 11268)	(99 – 17425)	(154 – 4890)
<1000 $\mu\text{g/l}$	47 (46)	33 (47)	6 (32)	8 (57)
$\geq$ 1000 $\mu\text{g/l}$	56 (54)	37 (53)	13 (68)	6 (43)
<i>1-Jahres-Ferritinwert</i>	n=31/81	n=22/81	n=5/81	n=4/81
MW [ $\mu\text{g/l}$ ]	4207	5029	961	3743,25
(SW)[ $\mu\text{g/l}$ ]	(122 – 16864)	(122 – 16864)	(366 – 1811)	(1224 – 9219)
<1000 $\mu\text{g/l}$	8 (26)	5 (23)	3 (60)	0 (0)
$\geq$ 1000 $\mu\text{g/l}$	23 (74)	17 (77)	2 (40)	4 (100)

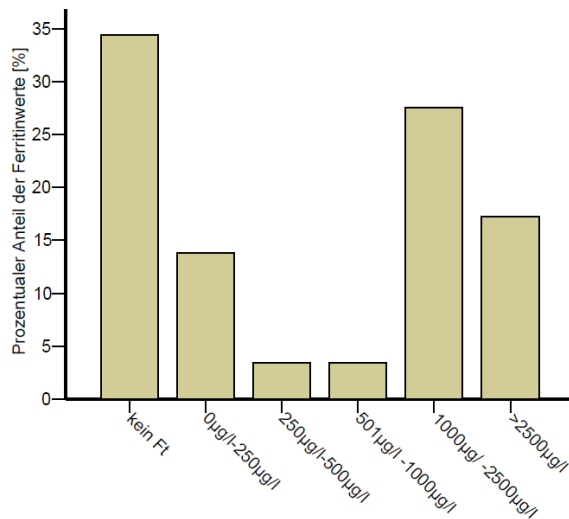
## Appendix

**Anhang 2: Aufteilung der Ferritinabsolutwerte bei Erstereignis**

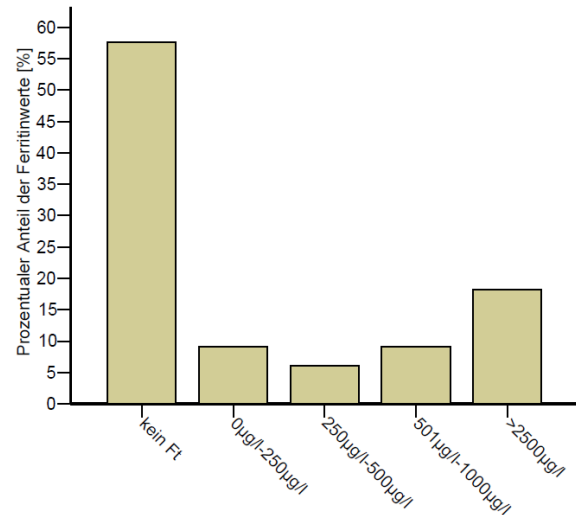
A: Gesamtes Patientenkollektiv



B: Allogene HSZT



C: Autologe HSZT



D: AML-/MDS-Patienten

**Anhang 3: EF bei Erstereignis und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwertes**

Ejektionsfraktion des Herzens	Gesamtes Patientenkollektiv (n (%))	Kein Ft-Wert (n (%))	Ft <1000µg/l (n (%))	Ft ≥1000µg/l (n (%))
<i>Bei Erstereignis</i>				
< 40%	1 (2)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
≥ 40%	51 (98)	8 (100)	17 (94)	26 (100)
<i>Bei 1-Jahres-Ferritinwert</i>				
< 40%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≥ 40%	7 (100)	1 (100)	1 (100)	5 (100)

## Appendix

**Anhang 4: Die Leberfunktion bei Erstereignis**

Paraklinischer Parameter	Gesamtes Patientenkollektiv (n (%))	Ft <1000µg/l (n (%))	Ft ≥1000µg/l (n (%))
<i>ALAT (n=103) (MW(SW)) [U/l]</i>	60 (8 – 1139)		
ALAT <45 U/l	62 (60)	34 (72)	28 (50)
ALAT ≥45 U/l	41 (40)	13 (28)	28 (50)
<i>γ-GT (n=100) (MW (SW)) [U/l]</i>	97 (9- 1210)		
γ-GT <55 U/l	64 (64)	32 (73)	32 (57)
γ-GT ≥55 U/l	36 (36)	12 (27)	24 (43)
<i>Albumin (n=102) (MW (SW)) [g/l]</i>	34 (18 – 44)		
Alb >35 g/l	54 (53)	38 (81)	16 (29)
Alb ≤35 g/l	48 (47)	9 (19)	39 (71)

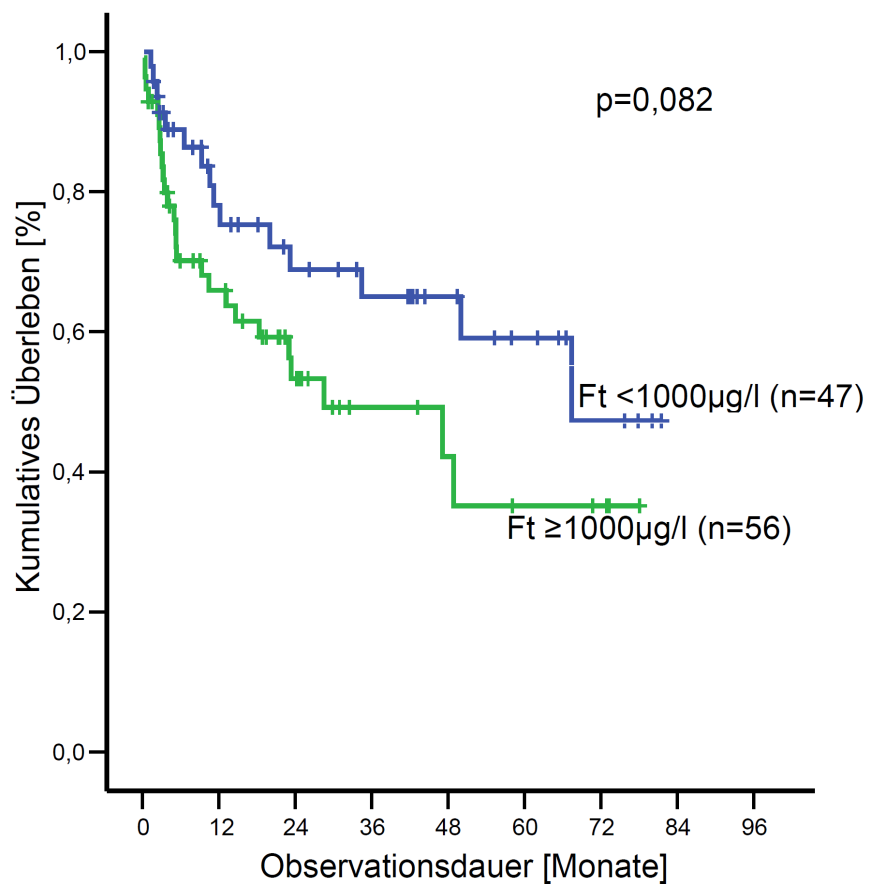
**Anhang 5: Die Leberfunktion zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwert**

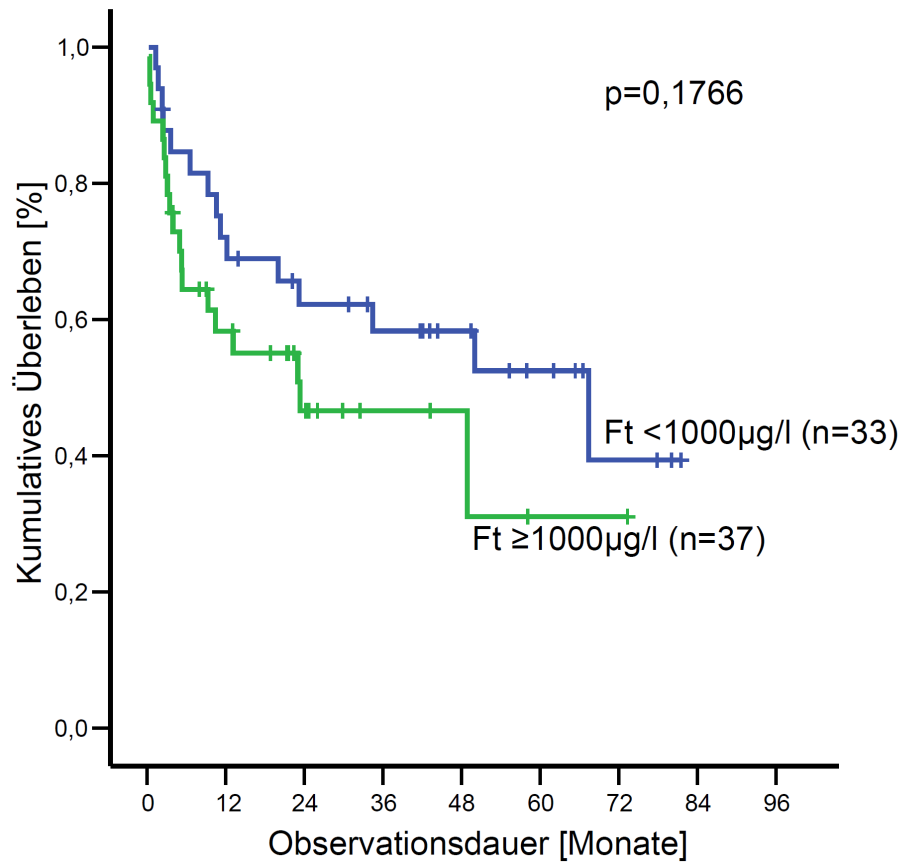
Paraklinischer Parameter	Gesamtes Patientenkollektiv (n (%))	Ft <1000µg/l (n (%))	Ft ≥1000µg/l (n (%))
<i>ALAT (n=27) (MW (SW)) [U/l]</i>	84 (14 – 454)		
ALAT <45 U/l	12 (44)	5 (83)	7 (33)
ALAT ≥45 U/l	15 (56)	1 (17)	14 (67)
<i>γ-GT (n=28) (MW (SW)) [U/l]</i>	203 (19 – 1776)		
γ-GT <55 U/l	17 (61)	6 (86)	11 (52)
γ-GT ≥55 U/l	11 (39)	1 (14)	10 (48)
<i>Alb (n=27) (MW (SW)) [g/l]</i>	31 (3 – 44)		
Alb >35 g/l	10 (37)	4 (57)	6 (30)
Alb ≤35 g/l	17 (63)	3 (43)	14 (70)

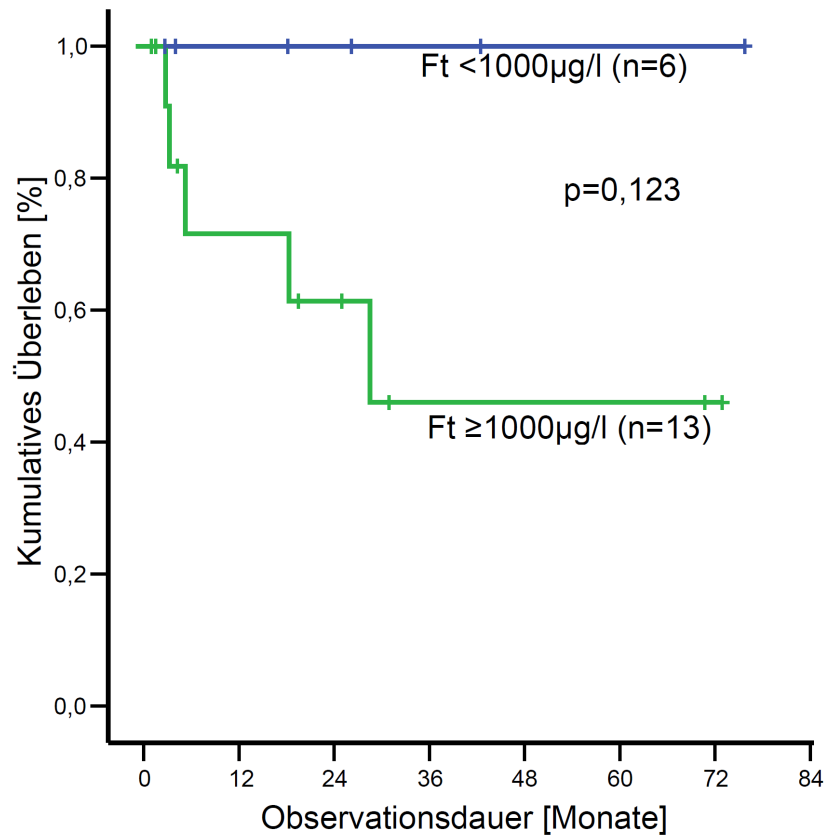
## Appendix

**Anhang 6: CRP-Werte bei Erstereignis und zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Ferritinwert**

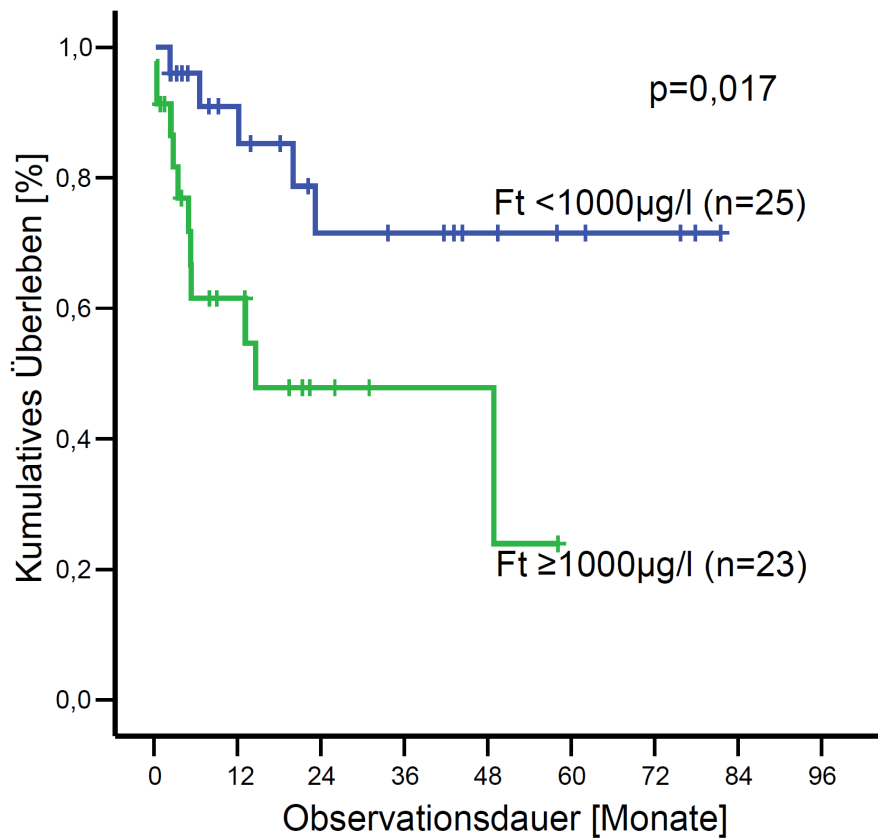
CRP-Wert	Gesamtes Patientenkollektiv (n (%))	Ft <1000µg/l (n (%))	Ft ≥1000µg/l (n (%))
<i>Bei Erstereignis (n=102)</i>			
(MW (SW)) [mg/l]	29 (1 -102)		
CRP <50mg/l	86 (84)	42 (91)	44 (79)
CRP ≥50mg/l	16 (16)	4 (9)	12 (21)
<i>Bei 1-Jahres-Ferritinwert (n=28)</i>			
MW (SW) [mg/l]	23 (1- 195)		
CRP <50mg/l	25 (89)	6 (100%)	19 (86)
CRP ≥50mg/l	3 (11)	0 (0%)	3 (14)

**Anhang 7: Überleben in Abhängigkeit des Ferritinabsolutwertes bei Erstereignis**

**Anhang 8: Überleben nach allogener HSZT in Abhängigkeit des Ferritinabsolutwertes bei HSZT**

**Anhang 9: Überleben nach autologer HSZT in Abhängigkeit des Ferritinwertes bei HSZT**

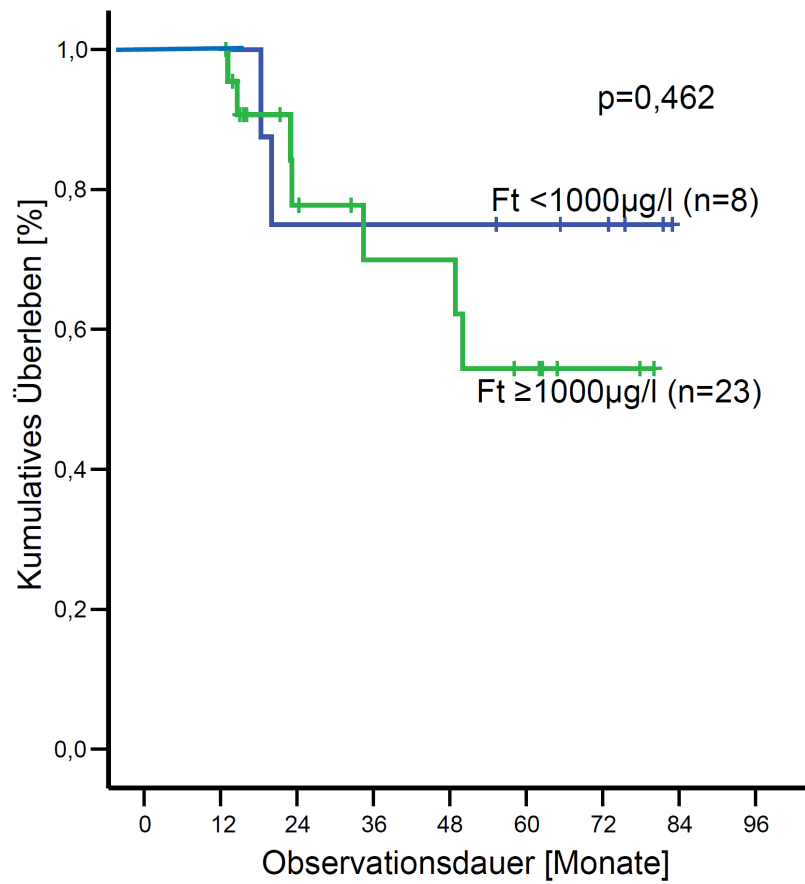


**Anhang 10: Überleben der weiblichen Patienten in Abhängigkeit des Ferritinabsolutwertes****Anhang 11: Überleben in Abhängigkeit des Ferritinabsolutwertes in den verschiedenen Altersgruppen**

Alter bei Erstereignis [Jahre]	Anzahl der Patienten		Überlebende Patienten		univariater p-Wert
	Ft <1000µg/l (n (%))	Ft ≥1000µg/l (n (%))	Ft <1000µg/l (n (%))	Ft ≥1000µg/l (n (%))	
<50	25/54 (46)	29/54 (54)	20 (80)	18 (62)	0,165
≥50	22/49 (45)	27/49 (55)	12 (55)	12 (44)	0,210
<55	32/69 (46)	37/69 (54)	23 (72)	20 (54)	0,045
≥55	15/34 (44)	19/34 (56)	9 (60)	10 (53)	0,988
<60	38/82 (46)	44/82 (54)	27 (71)	25 (57)	0,083
≥60	9/21 (43)	12/21 (57)	5 (56)	5 (42)	0,936

## Appendix

## Anhang 12: Überleben in Abhängigkeit des 1-Jahres-Ferritinabsolutwertes



## Anhang 13: OSHO-Protokoll für über 60-jährige Patienten mit palliativem Therapieansatz

AML '97 > 60 Jahre : "**palliative**" **Behandlung**( *de novo* und sekundäre AML )

Behandlungsalternativen ( wegen der ausschließlichen oralen Therapie sollte das Schema 1 bevorzugt eingesetzt werden ) :

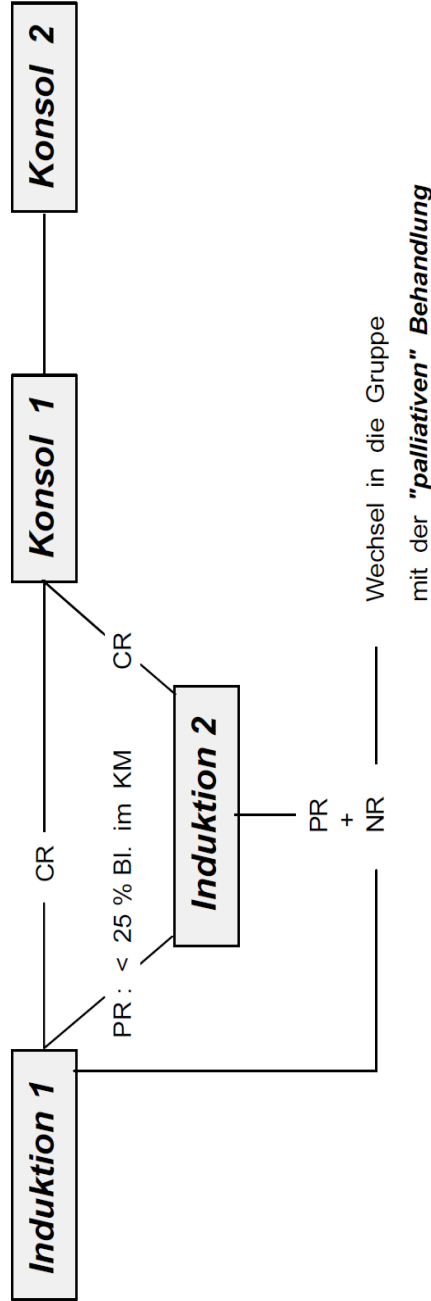
1.	<b>Idarubicin</b>	10 mg	abs.	po	d 1
	<b>Thioguanin</b>	40 mg	abs.	po	d 1 - 5
	<b>Prednisolon</b>	100 mg	abs.	po	d 1 - 5
2.	<b>Idarubicin</b>	10 mg	abs.	po	d 1
	<b>Ara-C</b> ( 12stdl. 40 mg empfohlen )	80 mg	abs.	sc	d 1 - 5
	<b>Prednisolon</b>	100 mg	abs.	po	d 1 - 5
3.	<b>Idarubicin</b>	10 mg	abs.	po	d 1
	<b>Etoposid</b>	100 mg	abs.	po	d 1 - 5
	<b>Prednisolon</b>	100 mg	abs.	po	d 1 - 5

Die Therapie ist hinsichtlich der jeweiligen Medikamentenkombination obligat, in ihrer Wahl, in der Dosierung und ihrer zeitlichen Wiederholung frei. Sie sollte keine Aplasie hervorrufen.

Anhang 14: OSHO-Protokoll für über 60 jährige Patienten mit kurativem Therapieansatz

AML '97 > 60 Jahre : "kurativer" Therapieansatz

( de novo und sekundäre AML )



**Ara - C :**

1 g/m<sup>2</sup> 12stdl., 3h Inf. wie Induktion 1 wie Konsol 1  
 d 1 + 3 + 5 + 7 d 1 - 5

**Mitoxantron :**

10 mg/m<sup>2</sup> 30min Inf. wie Induktion 1 wie Konsol 1  
 d 1 - 3 d 1 + 2

**Mitoxantron :**

10 mg/m<sup>2</sup> 30min Inf. wie Konsol 1  
 d 1 + 2

**10. Tabellarischer Lebenslauf****Geburtsdatum:** 7. Mai 1984**Geburtsort:** Berlin**Schulbildung:**

09/1990 - 07/1996: 29. Grundschule Berlin Hellersdorf, 12619 Berlin

09/1996 - 07/2000: Leonard-Bernstein-Oberschule Gymnasium, 12627 Berlin

09/2000 - 07/2001 Fearnhead College, Warrington, England WA2 0LN

07/01 Abschluss: AS Level in English language, Business Studies und Drama

09/2001 – 07/2003 Leonard-Bernstein-Oberschule Gymnasium, 12627 Berlin

07/2003 Abschluss: Abitur

**Studium:**

10/2003 - 12/ 2009: Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

08/05 1. Staatsexamen

10/09 2. Staatsexamen

**Famulaturen:**

02/2006: Onkologie am Klinikum Südstadt Rostock

08/2006: Orthopädie in der Gemeinschaftspraxis Jeske und Abu-Dakah in Berlin-Hellersdorf

02/2007: Neurologie am Unfallklinikum Berlin-Marzahn

08/2007: Neurochirurgie am Universitätsklinikum Rostock

02/2008: Innere Medizin in der Notaufnahme am Klinikum Südstadt Rostock

**Praktisches Jahr:**

08/2008 - 07/2009 1.Tertial: Allgemein und Viszeralchirurgie am Klinikum Südstadt Rostock

2.Tertial: 8 Wochen Innere Medizin (Hämatologie/Onkologie) an der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock

8 Wochen Innere Medizin (Endokrinologie) am Eric Williams Medical Science Complex, Mt. Hope Campus, Trinidad and Tobago

## Tabellarischer Lebenslauf

3.Tertial: Neurologie an der Klinik für Neurologie der Universität Rostock

**Berufspraxis:**

01/2010 -06/2010

Assistenzärztin in der Abteilung für Hämatologie/Onkologie des Zentrums für Innere Medizin III der Universität Rostock

Seit 07/2010

Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie des Zentrums für Nervenheilkunde der Universität Rostock

**Veröffentlichungen****(Poster):**

U. Heyne, M. Leithäuser, C. Neugebauer, K. Jost, I. Hilgendorf, C. Kahl, D.Wolff, S. Ruck, S. Rohde, J. Casper, M. Freund, C. Junghanß: Eisenüberladung bei Patienten mit akuter Leukämie oder Stammzelltransplantation, Onkologie 2007, 30(Suppl.3), S. 801. (Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie/Onkologie, Basel 2007)

Rostock, den 26.01.2012

---

(Ulrike Frizzi Heyne)

## Selbstständigkeitserklärung

**11. Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Ulrike Frizzi Heyne, dass ich die vorliegende Promotion mit dem Titel „ Das Überleben in Abhängigkeit erhöhter Ferritinwerte bei Empfängern einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation und Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie sowie Myelodysplastischem Syndrom“ selbstständig und nur unter Verwendung der angegeben Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Rostock, den 26.01.2012

---

(Ulrike Frizzi Heyne)

## Danksagung

### **12. Danksagung**

Zunächst bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. C. Junghanß für die Vergabe des Themas, die lange Betreuung und das herzliche und produktive Arbeitsklima. Vielen Dank an Prof. Dr.-Ing. G. Kundt für den Beistand bei Problemen in der statistischen Auswertung. Vielen Dank auch an meine Eltern für die moralische Unterstützung sowie für das Korrekturlesen. Ebenso möchte ich meinen Großeltern für das Korrekturlesen danken, sowie meinem Freund Sebastian Rohde. Ihm gilt großer Dank, insbesondere für seine konstruktive Kritik, die Liebe zum Detail und die viele Geduld.