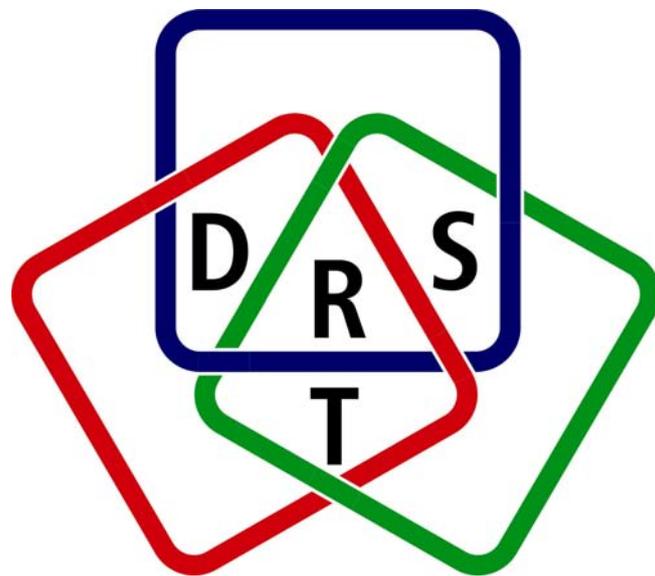


Jahresbericht 2008



**Deutsches Register für
Stammzelltransplantationen**

1. Vorsitzender:

Prof. Dr. H. Schrezenmeier
Institut für Klinische Transfusionsmedizin
und Immungenetik
DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg – Hessen und
Universitätsklinikum Ulm
Postfach 1564, 89005 Ulm
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm

Telefon: (0731) 150-550
Fax: (0731) 150-500
E-Mail: h.schrezenmeier@blutspende.de

DRST-Sekretariat

c/o KMT Klinik
Universitätsklinikum Essen

Hufelandstr. 55
45122 Essen

Ärztl. Administrator:
PD Dr. H. Ottinger
Telefon: (0201) 723-4341 (oder -3732)
Fax: (0201) 723-4354
E-Mail: ottingerdrst@uni-essen.de

2. Vorsitzender:

Prof. Dr. D. W. Beelen
Hämatologie/Onkologie
KMT Klinik

Hufelandstr. 55
45122 Essen

Telefon: (0201) 723-3731
Fax: (0201) 723-3734
E-Mail: dietrich.beelen@uni-essen.de

DRST-Datenzentrale

c/o ZKRD Zentrales Knochenmarkspender-
Register für die Bundesrepublik
Deutschland gGmbH
Postfach 4244, 89032 Ulm
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm

Ärztl. Administrator:
Dr. Dr. C. Müller
Telefon: (0731) 1507-62
Fax: (0731) 1507-50
E-Mail: drst@drst.de
Web: www.drst.de/

PRST Päd. Register für Stammzelltransplantation

c/o Universitätsklinikum
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin -
Klinik III
Päd. Hämatologie, Onkologie,
Hämostaseologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Leitung:
Prof. Dr. Thomas Klingebiel
E-Mail: tklingebiel@zki.uni-frankfurt.de

Medizinische Dokumentation:
Kirsten Bergmann
Telefon: (069) 6301-83326
E-Mail: kbergmann@zki.uni-frankfurt.de

c/o Universitätsklinikum Essen

Hufelandstr. 55
45122 Essen

Ärztl. Administrator:
Dr. med. Oliver Basu
E-Mail: O.Basu@uk-essen.de

technische Betreuung:
Volker Hilger
E-Mail: Volker.Hilger@uk-essen.de

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort.....	1
2	Personalia	3
3	Arbeitsbericht 2008.....	4
3.1	Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten	4
3.2	Förderung nationaler klinischer Studien	9
3.2.1	Ergebnisse der Allogenen Stammzelltransplantation bei Chronischer Myeloischer Leukämie (CML)	9
3.2.2	Untersuchungen zum Einsatz verschiedener Konditionierungs- verfahren und Einfluss der Bestrahlungstechnik bei Patienten mit CML in 1. chronischer Phase vor allogener Transplantation: eine retrospektive Analyse des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen.....	10
3.2.3	Bedeutung der Stammzellquelle und des Spendertyps für die Ergebnisse allogener Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie	11
3.2.4	Allogen transplantierte Patienten mit AML der AMLCG-99-Studie	13
3.2.5	Retrospektive Studie zu allogener Zweittransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie und Rezidiv nach allogener Ersttransplantation	15
3.2.6	Abgleich der GMALL-Studiendaten mit dem DRST	18
3.2.7	Überprüfung der Repräsentativität von Studiendaten zur chronischen myeloischen Leukämie	20
3.2.8	Retrospektive Analyse zum Einsatz verschiedener Konditionierungsverfahren vor allogener Transplantation bei Patienten mit Follikulärem Lymphom.....	21
3.2.9	Zweite allogene Stammzelltransplantation bei Kindern mit akuter Leukämie und myelodysplastischem Syndrom; eine retrospektive Analyse des Deutschen Registers für Pädiatrische Stammzelltransplantationen (PRST).....	22
4	Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2008	24
4.1	Allogene Transplantationen in Deutschland	25
4.1.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein	25
4.1.2	Indikationen	26
4.1.3	Spendertypen und Stammzellquellen	28
4.1.4	Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Dosisintensität.....	32
4.1.5	Spenderlymphozyteninfusionen (DLI).....	33
4.2	Autologe Transplantationen in Deutschland	34
4.2.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein	34
4.2.2	Indikationen	34
4.3	Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern	35
4.3.1	Blutstammzelltransplantationen insgesamt	36
4.3.2	Allogene Transplantationen	36
4.3.3	Autologe Transplantationen.....	39
5	Danksagungen.....	40
6	Anlagen.....	I

1 Vorwort

Eigentlich dürfte es diesen Jahresbericht ja gar nicht mehr geben, und wenn, dann allenfalls als „Notausgabe“. Und das liegt nicht in erster Linie daran, dass Sandra Allgaier und Anja Siebinger sich innerhalb von weniger als 10 Monaten beide in ihre Elternphase verabschiedet haben. Das war zwar ein herber – und hoffentlich auch nur temporärer – Verlust für das DRST, nicht zuletzt, weil die beiden viele Jahre lang die Hauptlast bei der Erstellung des Jahresberichtes getragen haben. Aber gerade im Auffangen dieses Verlustes zeigte sich, wie gut es ist, dass die DRST-Datenzentrale im ZKRD geführt wird und von der kollegialen Unterstützung und dem kollektiven Gedächtnis eines viel größeren Teams profitiert.

Nein, der Grund für eine Notausgabe wäre in allererster Linie in der seit Anfang 2008 fehlenden Finanzierung für die Routineaufgaben des DRST zu suchen. Aktuell gibt es zwar noch eine Unterstützung durch die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung. Diese ist aber nur für eine retrospektive Studie zu akuten Leukämien gedacht und deswegen auch deutlich geringer als in den früheren Jahren. Die Routineaufgaben – Datenerfassung, Qualitätskontrolle, Betreuung der Zentren, Schulungen, Zusammenarbeit mit der EBMT usw. – erfolgt inzwischen ausschließlich mit Ressourcen der Träger, die hierfür nicht dauerhaft gebunden werden können. Dass sich dieser Zustand in den letzten Jahren kontinuierlich verschlimmert statt verbessert hat, macht eine schnelle und nachhaltige Lösung umso drängender.

Paradoxerweise hat sich mit schwindenden Ressourcen die Nutzung des DRST ganz erfreulich entwickelt. Nicht nur für Forschungsvorhaben wird immer aktiver und erfolgreicher auf Daten und Unterstützung des DRST zurückgegriffen, sondern öffentliche Stellen betrachten das DRST zunehmend als eine selbstverständliche und frei verfügbare Ressource. Der alte Spruch der Öko-Idealisten „Wozu Kraftwerke – der Strom kommt doch aus der Steckdose“ ließe sich gar treffend auf das DRST umprägen.

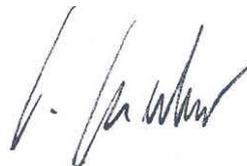
Um dieses Thema kreiste die Arbeit des Vorstands im vergangenen Jahr unermüdlich. Die allerorten herrschende Geldknappheit, das komplexe Umfeld zwischen den beteiligten Interessensgruppen und die unüberschaubaren Tücken des deutschen Gesellschafts- und Steuerrechts haben aber eine definitive Lösung bisher verzögert. Im Interesse wirklich aller – von den Patienten über die teilnehmenden Zentren und Kostenträger bis hin zu staatlichen Stellen und den unmittelbar im und für das DRST Arbeitenden – muss diese aber nun bald erreicht werden, wenn nicht ein Jahrzehnt harter Arbeit auf dem Spiel stehen soll.

Wir hoffen, dass wir in dieser Frage ebenso wie in der Weiterführung der Dokumentation und in vielen wissenschaftlichen Auswertungen weiterhin die Unterstützung der deutschen Transplantationszentren haben werden.

Ulm und Essen im August 2009



Prof. Dr. H. Schrezenmeier



Prof. Dr. D. W. Beelen



Dr. Dr. Carlheinz Müller



PD Dr. Hellmut Ottinger

2 Personalia

1. Vorsitzender: Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier

2. Vorsitzender: Prof. Dr. Dietrich W. Beelen

Weitere Vorstandsmitglieder:

Prof. Dr. Gerhard Ehninger, Dr. Dr. Carlheinz Müller und PD Dr. Hellmut Ottinger

Satzungsgemäß gehört Herr Prof. Dr. Jürgen Finke als Sprecher der DAG-KBT ebenfalls dem Vorstand des DRST an.

Liste der weiteren Mitglieder:

Prof. Dr. Renate Arnold,
Prof. Dr. Wolfram Ebell,
Prof. Dr. Shraga Goldmann,
Prof. Dr. P. Horn,
Prof. Dr. Thomas Klingebiel,
Prof. Dr. Bernhard Kremens,
Prof. Dr. Norbert Schmitz,
Dipl.-Volkswirt Manfred Stähle

Prof. Dr. Donald Bunjes,
Dipl. Inf. med. Hans-Peter Eberhard,
Prof. Dr. Hans Grosse-Wilde,
Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel,
Prof. Dr. Hans-Jochem Kolb,
PD. Dr. Joannis Mytilineos,
Prof. Dr. Siegfried Seeber,

Während im Sekretariat Essen mit Frau Karin Fuchs und im PRST in Frankfurt mit Frau Kirsten Bergmann personell alles beim Alten blieb, gab es in der Datenzentrale Ulm einige Veränderungen. Nachdem bereits Ende 2007 Frau Anja Siebinger in Mutterschutz gegangen war, verabschiedete sich im Herbst 2008 Frau Sandra Allgaier ebenfalls in Mutterschutz. Im August wurde das Team daher durch Frau Ulrike Feldmann verstärkt, die sich nun zusammen mit Frau Helga Neidlinger um die Belange des DRST kümmert.

3 Arbeitsbericht 2008

3.1 Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten

2008 wurden über 75% der 6218 neu erfassten Transplantationen von den Datenmanagern der Zentren selbst erfasst. Der im Jahresbericht 2007 dargestellte Rückgang neu erfasster Transplantationen im Jahr 2007 hat sich als Abfragefehler herausgestellt. Die Zahl neu erfasster Follow-Ups ist erneut gestiegen, auch hier wurden über 75% der Eingaben durch die Datenmanager der Zentren direkt vorgenommen.

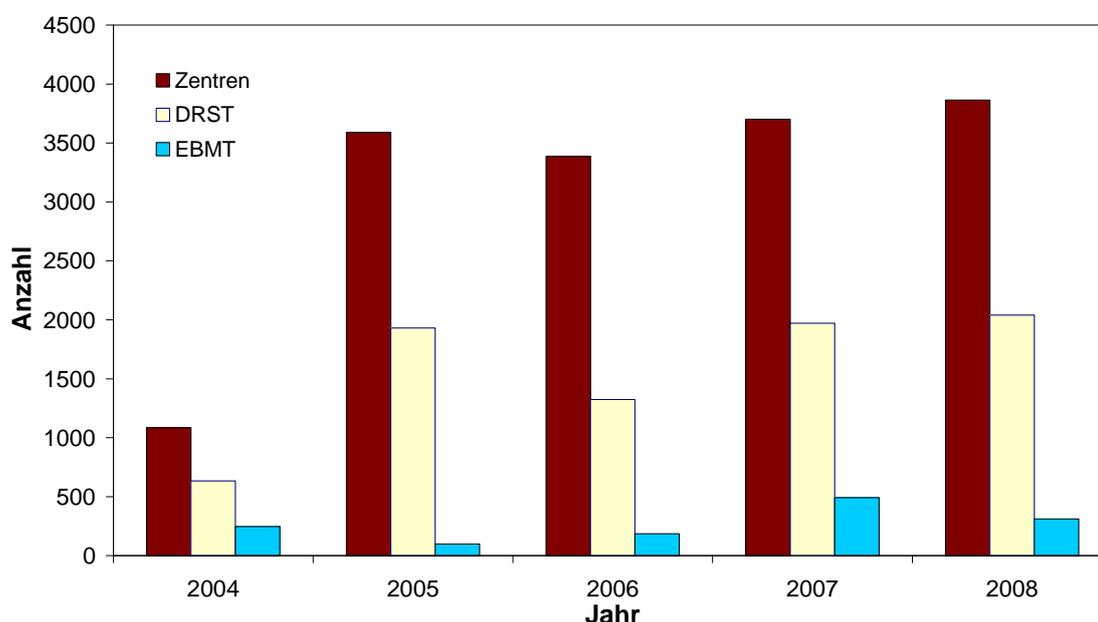


Abbildung 1: Erfassung neuer Transplantationen in den Jahren 2004 bis 2008, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:

Zentren - Eingabe der Daten in ProMISe durch die Zentren selbst,
 DRST - Übertragen der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST-Sekretariat,
 EBMT - Übertragen spezieller Diagnosebögen in ProMISe durch die EBMT-Working Parties.

	2004	2005	2006	2007	2008
DRST	769	2702	3009	4387	3695
Zentren	2018	7758	7910	7756	9329
EBMT	535	381	695	1570	886
Gesamt	3322	10841	11614	13713	13910

Tabelle 1: Erfassung neuer Follow-Ups in den Jahren 2004 bis 2008, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:

Zentren - Eingabe der Daten in ProMISe durch die Zentren selbst,
 DRST - Übertragen der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST-Sekretariat,
 EBMT - Übernahme von Studiendaten nach ProMISe.

Im „DRST-Survey-Projekt“ wurden wieder mit einem Formblatt die Transplantationsaktivitäten der Zentren im Jahr 2008 abgefragt. Der hierbei verwendete Meldebogen und die zugehörigen

Instruktionen wurden nach den Vorgaben der EBMT (Prof. Dr. A. Gratwohl, EBMT Activity Center, Basel) gestaltet und sind diesem Jahresbericht als Anlage beigefügt.

Fast ein Viertel der meldenden Zentren nutzte die Eingabe der Surveydaten über die 2006 entwickelte Internetanwendung.

Diese Umfrage liefert zeitnah wichtige Daten über die Gesamtzahl der an den deutschen Transplantationszentren durchgeführten allogenen und autologen Transplantationen bei verschiedenen Indikationen einschließlich der Art des Spenders und der gewählten Stammzellquelle. Damit stehen wichtige Referenzgrößen zur Beurteilung der Vollständigkeit der detaillierten ProMISe-Datenbank (s. Abbildung 2 und Abbildung 3) wie auch zur Planung weiterer Aktivitäten und Studien zur Verfügung (s. Tabelle 1 und Tabelle 2).

Die wichtigsten Ergebnisse der Erhebung werden im Kapitel 4 (Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2008) in Form von Sammelstatistiken dargestellt.

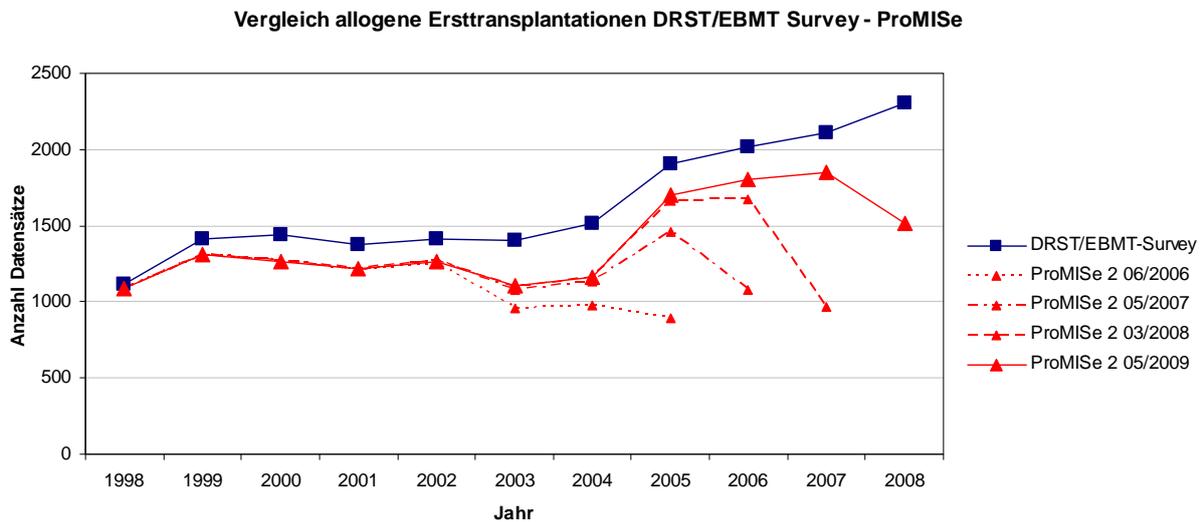


Abbildung 2: Stand der Datenerfassung in ProMISe für allogene Ersttransplantationen, die im Zeitraum vom 01.01.1998 – 31.12.2008 durchgeführt wurden. Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey 1998 - 2008 (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in der ProMISe-Datenbank der EBMT (Ist-Werte).

Vergleich autologe Ersttransplantationen DRST/EBMT Survey - ProMISe

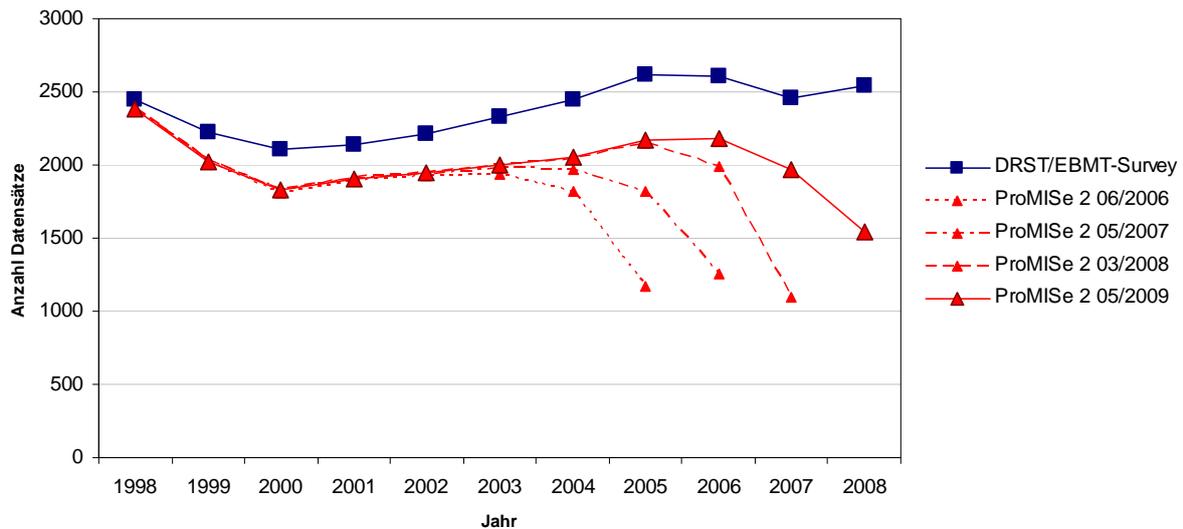


Abbildung 3: Stand der Datenerfassung in ProMISe für autologe Ersttransplantationen, die im Zeitraum 01.01.1998 – 31.12.2008 durchgeführt wurden. Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey 1998 - 2008 (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in der ProMISe-Datenbank der EBMT (Ist-Werte).

Auch wenn nicht für alle Transplantationen aktuelle Follow-Ups vorliegen, so ist doch der Datenbestand (mit insgesamt 57.095 Transplantationsdatensätzen) durchaus ein Anreiz, diesen zu Studienzwecken zu nutzen und zumindest eine große Grundpopulation zu gewinnen, auf deren Basis in Zusammenarbeit mit den Zentren Studien betrieben werden können. Das belegen die folgenden Tabellen, die auf der Zahl der zum 11.05.2009 in der ProMISe-Datenbank der EBMT dokumentierten deutschen Fälle beruhen.

Diagnose	Familienspender				Geschwisterspender				Zwilling		Fremdspender				Gesamt
	KM	PB	CB	SC	KM	PB	CB	MC	KM	PB	KM	PB	CB	SC	
Akute Leukämie (nicht näher klass.)	18	24			7	57				1	23	106			236
ALL	36	185	3	1	167	533	5		2	4	413	1057	7		2413
AML	38	348	1		223	1618			4	19	404	2475	8	1	5139
Andere Diagnose	3	13			3	11			1		13	13	2	1	60
Angeborene Defekte	8	22			16	2					35	22	2		107
Aplastische Anämie	18	24			106	96		1	4	3	70	110	1		433
Chronische Leukämie (nicht näher klass.)	1	6			5	12					5	35			64
CLL	1	19			6	163				4	25	267			485
CML	46	110			203	496			6	4	423	695	1		1984
Hämoglobinopathie	15	7			31	8	3	2			8	15			89
Immundefekt	17	46			26	10	1				37	21	5		163
Lymphome (nicht näher klass.)	2	2			2	10					3	13			32
M. Hodgkin	1	10			2	66				2	12	74			167
MDS/MPS (außer CML)	29	100	1	1	92	603				5	202	1312	4		2349
Myelom		36			13	373			1	10	63	454	1		951
NHL	9	67			34	421			1	15	72	570	4		1193
Solide Tumore	2	46			5	67			1	4		24			149
Gesamt	244	1065	5	2	941	4546	9	3	19	72	1808	7263	35	2	16014

Tabelle 2: Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der EBMT registrierten allogenen Ersttransplantationen in Deutschland zwischen 1998 und 2008, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle. Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder dem Spendertyp und/oder der Diagnose (n=202). KM = Knochenmark, PB = periphere Blutstammzellen, CB = Nabelschnurblut, MC = KM + CB, SC = PB + CB.

Diagnose	Ersttransplantation					Folgetransplantation				Gesamt
	KM	PB	CB	unbek. oder kombiniert	Summe	KM	PB	unbek. oder kombiniert	Summe	
Akute Leukämie (nicht näher klass.)	1	25		1	27		2		2	29
ALL	10	186		3	199	2	23	2	27	226
AML	30	995		13	1038		60	5	65	1103
Anderer Diagnose	1	18		1	20		3		3	23
Aplastische Anämie	1				1	1			1	2
Autoimmunerkrankung	3	106		3	112		1		1	113
Chronische Leukämie (nicht näher klass.)	1	41		1	43		9		9	52
CLL	1	328		1	330		8		8	338
CML	14	89			103	1	12		13	116
Immundefekt		4			4				0	4
Lymphom (nicht näher klass.)		81		2	83		24		24	107
M. Hodgkin	12	1286		18	1316	1	124	2	127	1443
MDS/MPS (außer CML)	2	59		1	62		10	1	11	73
Myelom	20	8169		41	8230	9	4110	32	4151	12381
NHL	38	6692		43	6773	5	1302	22	1329	8102
Solide Tumore	40	3477	1	121	3639	4	2308	73	2385	6024
Gesamt	174	21556	1	249	21980	23	7996	137	8156	30136

Tabelle 3: Anzahl der in der ProMISE-Datenbank der EBMT registrierten autologen Transplantationen in Deutschland zwischen 1998 und 2008, aufgeschlüsselt nach Diagnose und Stammzellquelle. Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Transplantationsnummer (n=33).

Da viele Studien zwischen erwachsenen Patienten und Kindern unterscheiden, soll mit nachfolgenden Statistiken der Datenbestand selektiv für beim PRST registrierte Patienten dargestellt werden. Die Auswertungen wurden zum Datenbankstand 25.05.2009 erstellt.

Diagnose	HLA-ID Geschwister			Nicht-ID verwandt			Zwilling		Nicht verwandt			autolog			Gesamt		
	BM	PBSC	CB	BM	PBSC	CB	BM	PBSC	BM	PBSC	CB	BM	PBSC	CB	Allo	Auto	Total
AML	5	1		1	6				5	6					24	0	24
ALL	12	2		1	7				18	12					52	0	52
CML									2						2	0	2
MDS inkl. Sek AL	4	1			1				11	4					21	0	21
MPS															0	0	0
CLL															0	0	0
Myelom															0	0	0
Anderer Plasmazellerkrankungen																	
Morbus Hodgkin		1			1				1				3		3	3	6
NHL		1							1						2	0	2
Neuroblastom					1								28		1	28	29
Weichteilsarkom															0	0	0
Keimzelltumor															0	0	0
Ewing's Sarkom					2								10		2	10	12
Anderer Solide Tumore	2									1			13		3	13	16
Schwere Aplastische Anämie	1	1							5	2					9	0	9
Aplastische Anämie/sonst.	2			1					1	1					5	0	5
Hämoglobinopathie/Thalassämie	1			1	1										3	0	3
Hämoglobinopathie/andere	2									1					3	0	3
Immundefekte	5		1		5				2	6					19	0	19
Angeb. Defekte/Stoffwechselst.	1								2	1					4	0	4
Autoimmunerkrankungen													1		0	1	1
Anderer	4				1				7				3		12	3	15
Gesamt (Patienten)	39	7	1	4	25	0	0	0	55	35	0	0	58	0	166	58	224

Tabelle 4: Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantationen 2008 bei Kindern, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle. Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zu Spendertyp oder Stammzellquelle. BM = Knochenmark, PBSC = Periphere Blutstammzellen, CB = Nabelschnurblut.

	2005	2006	2007	2008
Transplantationsart				
auto	89	120	79	60
allo	245	221	210	167
unbekannt	45	20	6	3
Spendertyp				
verwandt	124	85	92	75
nicht verwandt	112	121	111	90
unbekannt	9	15	7	2
Stammzellquelle allo				
BM	132	118	125	100
PBSC	103	84	75	65
CB	2	4	3	0
BM+PBSC	0	0	1	0
BM+CB	2	0	0	0
PBSC+CB	0	1	0	0
unbekannt	6	14	6	2

Tabelle 5: Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantationen 2005 bis 2008 unterteilt nach Transplantationsart, Spendertyp und Stammzellquelle bei allogener Transplantation. Die Gesamtanzahl der Ersttransplantationen in der Diagnosetabelle für 2008 (Tabelle 4) entspricht nicht derjenigen in Tabelle 5, da die Patienten mit fehlender transplantierte Zellzahl nicht enthalten sind (in Tabelle 4 fehlen 6 Patienten).

3.2 Förderung nationaler klinischer Studien

Auf der Basis der DRST Daten wurden im letzten Jahr wieder mehrere Auswertungen durchgeführt. Die folgenden Projekte sind im Jahre 2008 aktiv gewesen. Alle Projekte wurden von der Datenzugriffskommission bewilligt.

Projekt	Antragsteller
Allogene Transplantation bei CML.	Prof. Dr. Zander Prof. Dr. Kröger Dr. U. Bacher (Hamburg) Prof. Dr. D. Beelen (Essen)
TBI-basierte kombinierte Konditionierung vs. alleinige Chemokonditionierung.	Dr. Frank Heinzelmann Prof. Dr. C. Belka (Tübingen)
Vergleich von Stammzellquellen (Knochenmark vs. Blutstammzellen) und Spendertyp (HLA-identer Familienspender vs. unverwandter Spender) zur allogenen Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie.	Prof. Dr. H. Schrezenmeier (Ulm)
Übersicht über allogenen transplantierte Patienten mit AML ab Januar 1999.	Dr. M. Stelljes und Prof. Dr. J. Kienast (Münster)
Retrospektive multizentrische Analyse der Modalitäten sowie der Effektivität und Toxizität einer zweiten allogenen Stammzelltransplantation zur Behandlung des Rezidivs einer akuten Leukämie nach erster allogener Stammzelltransplantation bei Erwachsenen.	Dr. Christoph Schmid (Augsburg)
Vergleich der Stammzelltransplantationsergebnisse aus den GMALL-Studien mit den im DRST erfassten Transplantationen (01.01.1998 – 31.12.2007).	Prof. Dr. Renate Arnold (Berlin) Dr. N. Gökbuget (Frankfurt) Prof. Dr. D. Beelen (Essen) GMALL-Studiengruppe
Transplantation bei CML: Vergleich der im DRST erfassten Transplantationen mit den CML-III- und CML-III A-Studienergebnissen.	Dr. Markus Pffirmann (München) für die deutsche CML-Studiengruppe
Retrospektive Analyse bei Patienten mit follikulärem Lymphom bei Erwachsenen (> 18 Jahre).	Dr. Frank Heinzelmann (Tübingen)
Retrospektive Analyse: Allogene Transplantation beim Multiplen Myelom in Deutschland.	Prof. Dr. H. Einsele (Würzburg) Prof. Dr. H. Martin (Frankfurt) Prof. Dr. H. Goldschmidt (Heidelberg)

In den folgenden Kapiteln finden Sie eine kurze Zusammenfassung zum aktuellen Stand der jeweiligen Projekte.

3.2.1 Ergebnisse der Allogenen Stammzelltransplantation bei Chronischer Myeloischer Leukämie (CML)

Diese retrospektive Analyse umfasste 1.716 Patienten mit CML welche zwischen 1998 und 2004 eine allogene Transplantation von einem unverwandten (n = 767) oder verwandten Spender (n = 938) erhalten hatten und im DRST registriert waren. Eine myeloablative Konditionierung wurde bei 724/871 der Fälle (83%), und eine dosisreduzierte Konditionierung bei 147/871 (17%) durchgeführt. Während der Auswertungsperiode ging die jährliche Zahl der

Transplantationen in dieser Indikation von 357 auf 98 (28%) zurück, jedoch stieg der Anteil der Patienten, welche in fortgeschrittenen Stadien transplantiert wurden, von 32% (112/346) auf 53% (50/94) der Transplantationen. Stadium der Erkrankung, Intervall von Diagnose bis Transplantation und Alter des Patienten waren unabhängige prognostische Parameter. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen peripheren Blutstammzellen / unverwandten Spendern und Knochenmark / verwandten Spendern. Diese Studie zeigte, dass die allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit fortgeschrittener CML immer noch eine Rolle spielt. Für weitere Details wird auf die zwischenzeitlich erschienene Publikation der Studie verwiesen (Bacher et al., Ann. Hematol.; prepublished ahead of print, 25. März 2009).

3.2.2 Untersuchungen zum Einsatz verschiedener Konditionierungsverfahren und Einfluss der Bestrahlungstechnik bei Patienten mit CML in 1. chronischer Phase vor allogener Transplantation: eine retrospektive Analyse des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen

Durch Anwendung des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib wird im Rahmen der Erstlinientherapie von Patienten mit CML in erster chronischer Phase (1. CP) eine hohe Remissionsrate erzielt. Daraus resultierte eine signifikante Abnahme allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantationen (allogene HSCT), die mit relevanter Mortalität/Morbidität assoziiert sind. Aktuell wird jedoch trotz guter Verträglichkeit, mildem Nebenwirkungsprofil und hoher Wirksamkeit von Imatinib die allogene Transplantation als die einzige kurative Therapieoption bei Patienten mit CML erachtet.

Nachdem in den bisher durchgeführten Studien keine klare Empfehlung bezüglich der Konditionierung vor allogener Ersttransplantation bei erwachsenen Patienten mit CML in erster chronischer Phase vorliegt, wird derzeit im Rahmen einer retrospektiven Studie des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) der Stellenwert myeloablativer bzw. dosisreduzierter Konzepte mit nachfolgender allogener HSCT überprüft. Zur Auswertung wird dabei der dem DRST vorliegende MED A-Datensatz verwendet, so dass sowohl die Eingangskriterien (Patientenalter, Spender, Stammzellquelle, Dauer bis zur Ersttransplantation, Krankheitsstatus vor Transplantation, Durchführung Graft-Manipulation (z.B. T-Zell-Depletion), TBI-basierte Konditionierung versus Chemokonditionierung, myeloablative versus dosisreduzierte Konditionierung) als auch das Therapieergebnis (Engraftment, Inzidenz Transplantatversagen, Auftreten GvHD / Pneumonitis / Infektion, Krankheitsstatus nach Transplantation, Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben) standardisiert ausgewertet werden können. In einem zweiten Schritt wird der Einfluss verschiedener Bestrahlungstechniken der Ganzkörperbestrahlung (TBI) bezüglich o. g. Untersuchungsendpunkte analysiert.

Im Rahmen der ersten orientierenden Auswertung wurden 1003 Patienten mit CML in erster chronischer Phase ermittelt (585 Männer (58,3%) und 418 Frauen (41,7%)), die an insgesamt 16 Zentren transplantiert wurden. Der Altersmedian liegt bei ca. 40 Jahren (range: 17-75 Jahre), wobei eine Gaußsche Altersverteilung nachgewiesen werden konnte. Ca. 60% (n=542) der Spender waren männlich und 40% (n=362) weiblich (n= 99 fehlende Angabe). Als vorrangige Stammzellquelle wurden periphere Blutstammzellen verwendet (n=609 (60,8%) vs. n=393 Knochenmarksstammzellen (39,2%)). Eine ex vivo Manipulation des allogenen Grafts wurde selten (n=125 (ca. 13%)), eine myeloablative Konditionierung (n=530 vs. n=73 non-myeloablative, n=400 fehlende Angabe) vor allogener Transplantation häufig eingesetzt. Die allogene Ersttransplantation wurde nach einem Median von 357d (range: 27-7696d) durchgeführt. Eine TBI-basierte Konditionierung wurde bei ca. 58% (n=576) und eine alleinige Chemokonditionierung bei 42% (n=415) gewählt (n=12 fehlende Angabe).

Ein erfolgreiches Engraftment wurde bei > 95% der Patienten nachgewiesen, wobei die mediane Dauer bis zum Engraftment 17d (range: 4-91d) beträgt. Bei ca. 2/3 der Patienten kam es zu einer akuten bzw. chronischen GvHD. Das Gesamtüberleben der Patienten nach 24/60 Monaten beträgt ca. 75%/70%, wobei das mediane Überleben bislang noch nicht erreicht wurde. Das rückfallfreie Überleben nach 2/5 Jahren beträgt ~95%/~85%, und das mittlere rückfallfreie Überleben beträgt ca. 106 Monate.

Eine erste Analyse zum Einfluss der TBI-basierten gegenüber der alleinigen Chemokonditionierung auf das Gesamtüberleben ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit der TBI-basierten Konditionierung bezüglich des Gesamtüberlebens nach 2/5 Jahren (76% vs. 72% bzw. 74% vs. 68%). Dieser Vorteil konnte bei der Bestimmung des rezidivfreien Überlebens bisher nicht nachgewiesen werden.

3.2.3 Bedeutung der Stammzellquelle und des Spendertyps für die Ergebnisse allogener Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie

Diese Auswertung, welche von Prof. Dr. Schrezenmeier mit Unterstützung der DRST-Datenzentrale und der Transplantationszentren durchgeführt wird, hat das Ziel die Ergebnisse mit verschiedenen Stammzellquellen (Knochenmark vs. Blutstammzellen) und Spendertypen (HLA-identer Familienspender vs. unverwandter Spender) bei allogener Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie zu vergleichen.

Für die aplastische Anämie gibt es evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Auswahl und Reihenfolge der verfügbaren Therapieoptionen und bei der allogenen Transplantation insbesondere auch zur Konditionierung und GvHD-Prophylaxe (Bacigalupo et al., Semin Hematol., 2000; Schrezenmeier et al., EBMT-Handbook, 2004). Dagegen vollzog sich die Entwicklung hin zu einem höheren Anteil an PBSZT entsprechend des allgemeinen Trends zur Präferie-

rung dieser Stammzellquelle ohne Untersuchung, welche die Äquivalenz oder Überlegenheit dieser neuen Stammzellquelle gegenüber Knochenmark in der spezifischen Indikation aplastische Anämie belegt.

Die in der Vergangenheit publizierten Daten zu den Ergebnissen unverwandter Transplantation bei aplastischer Anämie waren sehr unbefriedigend mit Überlebenswahrscheinlichkeiten unter 50%. Allerdings weisen neuere Untersuchungen darauf hin, dass die Ergebnisse wesentlich vom Zeitpunkt der Transplantation und vom Grad der Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger und entsprechend dem Auflösungsgrad der HLA-Typisierung abhängen (Deeg et al., Blood, 1999).

Vor diesem Hintergrund wurde daher in der DRST-Datenzugriffskommission ein Antrag bewilligt, welcher zum Ziel hatte, mit den von 1998 bis 2008 registrierten Transplantationen bei erworbener aplastischer Anämie folgende Fragestellungen auszuwerten:

- Vergleich der HLA-identen Geschwisterspendertransplantation und unverwandter Transplantation mit entweder Knochenmark oder PBSZ,
- Vergleich von HLA-identer Geschwisterspendertransplantation mit Transplantation von unverwandten Spendern oder Familienspendern außer HLA-identen Geschwistern (im Folgenden zusammengefasst als "alternative Spender").

Eine erste Analyse wurde im Kontext der schriftlichen Anhörung zum IQWiG-Vorbericht zur Transplantation bei aplastischer Anämie erstellt und zeigte das Potential des DRST, in wichtigen Fragen kurzfristig Analysen zur Verfügung zu stellen. Trotz der geringen Häufigkeit der aplastischen Anämie, welche mit einer Inzidenz von 2 bis 3 Neuerkrankungen pro 1 Mio. Menschen und Jahr ein Prototyp einer seltenen Erkrankung ist, konnten durch konsequente Datenerfassung über mehrere Jahre auch in dieser seltenen Indikation 366 allogene Transplantationen bei aplastischer Anämie erfasst werden.

Einfluss des Spendertyps auf das Überleben

Das Überleben nach HLA-identer Geschwistertransplantation war bei Betrachtung aller im DRST dokumentierten Transplantationen signifikant besser als nach Transplantation von einem unverwandten Spender (5-Jahresüberleben). Vergleicht man nur die Transplantationen seit 2003 ist kein Unterschied mehr in der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation von einem Geschwisterspender oder von einem unverwandten Spender ohne Mismatch nachweisbar. Der Vergleich muss berücksichtigen, dass das Intervall zwischen Diagnose und Transplantation bei den von einem unverwandten Spender transplantierten Patienten signifikant länger war als bei den HLA-identen Geschwisterspendern.

Einfluss der Stammzellquelle auf das Überleben

Die Verwendung der Stammzellquellen Knochenmark und PBSZ sind bei den einzelnen Spendertypen unterschiedlich. Bei HLA-identen Geschwisterspendern ist das Verhältnis ausgeglichen, bei Familienspendern ohne Mismatch wurde Knochenmark bevorzugt, bei Familienspendern mit Mismatch und unverwandten Spendern wurden PBSZ bevorzugt. Das Überleben nach HLA-identer Geschwisterspendertransplantation war mit Knochenmark besser als mit PBSZ. Bei HLA-identischen unverwandten Spendern bestand dagegen kein Unterschied in der Überlebenschance nach Knochenmarktransplantation im Vergleich zur PBSZT.

Der Unterschied ist im Wesentlichen auf eine signifikante Differenz in chronischer GvHD zurückzuführen: Bei HLA-identer Geschwisterspendertransplantation ist die kumulative cGvHD-Inzidenz nach Knochenmarktransplantation deutlich höher als nach PBSZT, bei unverwandter Transplantation besteht dagegen kein Unterschied.

Mehrere Analysen zeigten, dass sich die Überlebenschance nach allogener Transplantation bei vielen Indikationen in den letzten 20 Jahren kontinuierlich verbesserte. Das ist eine Entwicklung, welche multifaktoriell auf verbesserte Spenderauswahl, bessere Diagnose- und Therapiemöglichkeiten von Infektionskomplikationen und neue Therapieoptionen zur Behandlung der GvHD zurückzuführen ist. Wir hatten daher die Frage gestellt, ob eine solche Entwicklung auch für die Transplantation bei aplastischer Anämie nachzuweisen ist. Es wurden die Zeitabschnitte 1998 bis 2002 und seit 2003 verglichen. Das Gesamtüberleben für die Kohorte 2003 bis 2008 hat sich in der HLA-identen Geschwisterspendertransplantation sogar tendenziell verschlechtert, während sich die Ergebnisse bei unverwandter Transplantation tendenziell verbessert haben. In der Konsequenz ergibt sich, dass für den Zeitabschnitt ab 2003 bei den im DRST registrierten Transplantationen das Überleben nach HLA-identer Geschwisterspendertransplantation und nach einer Transplantation von einem unverwandtem Spender ohne Mismatch sogar identisch war.

Diese Auswertungen bei aplastischer Anämie zeigen modellhaft, dass es durch konsequente, über mehrere Jahre durchgeführte Datensammlung in einem nationalen Register möglich ist, selbst für seltene Indikationen relevante Auswertungen durchzuführen.

3.2.4 Allogen transplantierte Patienten mit AML der AMLCG-99-Studie

Für die zum Teil weitgehend abgeschlossene retrospektive Studienauswertung, durch Herrn Dr. Stelljes und Herrn Prof. Kienast im Namen der AMLCG und der beteiligten Transplantationszentren durchgeführt, von knapp 3000 Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie, die in der AMLCG-99-Studie behandelt wurden, ist es von zentralem Interesse, möglichst alle Patienten zu identifizieren, die allogen transplantiert wurden. Dies gilt insbesondere für die Beurteilung der Langzeitverläufe sowie für vergleichende Untersuchungen von konventioneller

Chemotherapie versus allogener Blutstammzelltransplantation als Postremissionstherapie. Mit Hilfe der vom DRST zur Verfügung gestellten Daten von 35 Transplantationszentren war es möglich, die Dokumentationsqualität der Studienpatienten im Verlauf weiter zu verbessern und entsprechende zukünftige Publikationen zu ermöglichen.

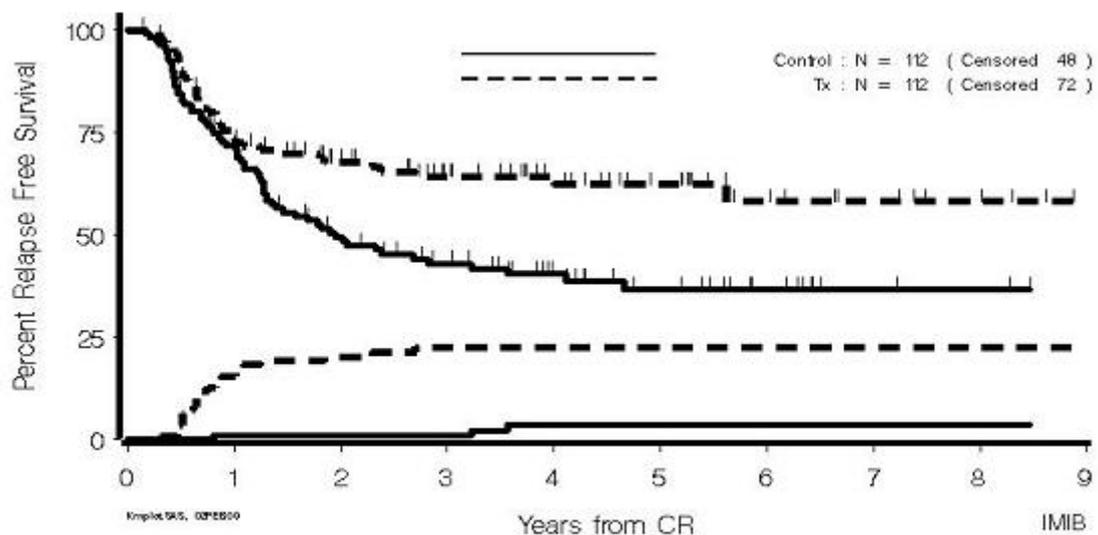
Folgende transplantationsassoziierte Fragestellungen werden derzeit untersucht:

1) Stellenwert der allogenen Blutstammzelltransplantation von verwandten und unverwandten Spendern bei Patienten mit Hochrisiko-AML in erster kompletter Remission.

Für diese Studie konnten 243 Patienten mit prognostisch ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil identifiziert werden, von denen wiederum 111 Patienten eine komplette Remission erreichten. Eine genauere Betrachtung der 55 allogenen transplantierten Patienten zeigte eine deutliche Überlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation als Postremissionstherapie sowohl für Patienten mit verwandtem als auch mit unverwandtem Spender. Ein Update dieser Analyse ist Anfang 2009 erfolgt, eine entsprechende Publikation befindet sich in Vorbereitung.

2) Allogene Blutstammzelltransplantation versus konventionelle Postremissionstherapie bei Patienten mit AML in erster kompletter Remission.

Der Stellenwert der allogenen Blutstammzelltransplantation, insbesondere bei der Standard-Risiko AML ist weiterhin umstritten. Aus der Patientenkohorte der AMLCG konnten bis Oktober 2008 124 Patientenpaare mit Standardrisiko-AML für eine „Matched Pair“ Analyse für einen Vergleich der allogenen Blutstammzelltransplantation gegenüber konventioneller Postremissionstherapie identifiziert werden. Diese laufende Analyse zeigt einen deutlichen Unterschied zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation insbesondere im rezidivfreien Überleben (Abbildung 4). Ein Update des Follow-Ups mit Erweiterung der Patientenzahlen ist im Frühjahr 2009 vorgesehen, eine entsprechende Publikation der Daten ist für Ende 2009 geplant. Zusätzlich sind die Daten dieser Auswertung eine der Grundlagen bezüglich der Entwicklung des ETAL-Studienkonzeptes (Abbildung 5).



(Control : 24 Mon., 36.6 %. Tx : 58.2 %, p = 0.00315)

Abbildung 4

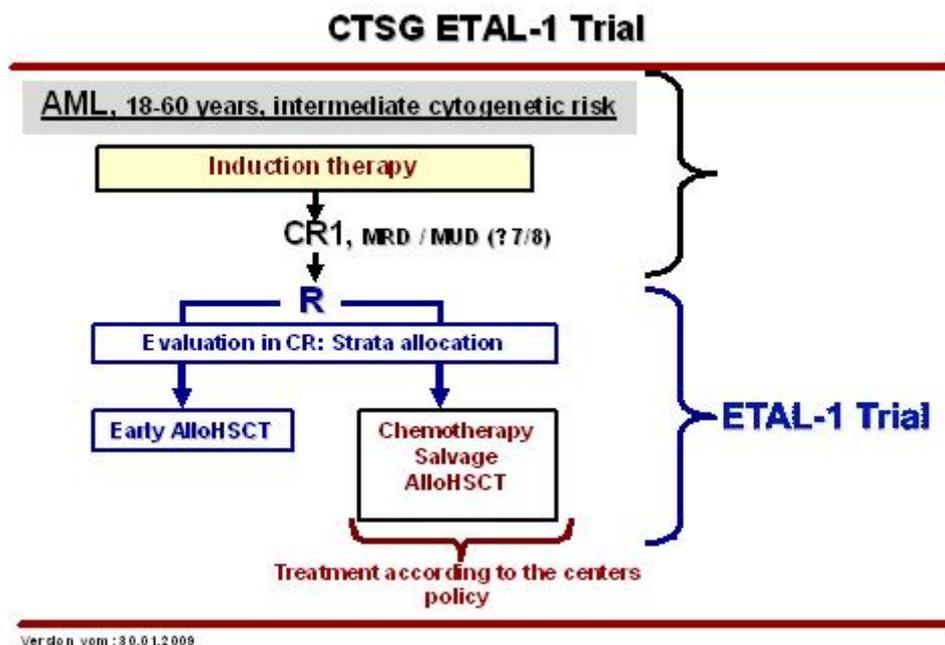


Abbildung 5

3.2.5 Retrospektive Studie zu allogener Zweittransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie und Rezidiv nach allogener Ersttransplantation

Diese Analyse wird von Herrn Dr. Christoph Schmid, Augsburg, sowie von Herrn Dr. Max Christopeit, Halle, in enger Zusammenarbeit mit der DRST-Datenzentrale und 24 Transplantationszentren durchgeführt.

Bis heute ist für die Behandlung des hämatologischen Rezidivs nach allogener Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer und lymphatischer Leukämie (AML, ALL) kein Stan-

dardvorgehen definiert. Die Transfusion von Spenderlymphozyten (DLT) ist bei den akuten Leukämien (AL) wesentlich weniger effektiv als bei der chronischen myeloischen Leukämie, wie erst kürzlich in einer großen retrospektiven Analyse der EBMT Working Party Acute Leukaemia gezeigt werden konnte. Die erneute allogene Stammzelltransplantation vom gleichen oder einem anderen Spender stellt eine weitere Möglichkeit dar, deren Potential bislang nur ansatzweise studiert wurde. Insbesondere für die Transplantation vom unverwandten Spender.

Fragestellung

Die retrospektive Untersuchung soll daher folgende Fragestellungen untersuchen:

- Ergebnisse der Zweittransplantation in der Rezidivtherapie akuter Leukämien nach allogener Stammzelltransplantation, insbesondere auch für die Subgruppen:
 - mit Blutstammzelltransplantation,
 - mit Konditionierung reduzierter Intensität,
 - mit unverwandten Spendern.
- In der ersten Linie Untersuchung des Einflusses folgender Variablen auf Wirksamkeit und Sicherheit der Zweittransplantation bei Rezidiv einer akuten Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation:
 - Therapienintervall zwischen Rezidiv, Diagnose und Zweittransplantation,
 - Konditionierung,
 - Immunsuppression,
 - Spendertyp (verwandter vs. unverwandter Spender, gleicher Spender wie bei der Ersttransplantation oder Spenderwechsel),
 - Stammzellquelle.

Einschlusskriterien

In diese Studie wurden alle erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit hämatologischem Rezidiv einer akuten Leukämie einbezogen, welche zwischen 1998 und 2008 eine an das DRST berichtete zweite allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten.

Als zweite allogene Stammzelltransplantation wurde jede Gabe von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark oder peripherem Blut nach Konditionierung (Standard, reduzierte Intensität oder intermediäre Intensität) erhalten hatten, gefolgt von einer prophylaktischen Immunsuppression. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben nach allogener Zweittransplantation. Sekundäre Endpunkte der Analyse waren Ansprechrate, krankheitsfreies Überleben, Toxizität und Nicht-Rezidiv-Mortalität nach Zweittransplantation.

Im Herbst 2008 / Frühjahr 2009 wurde ein zweiter Fragebogen an die beteiligten Transplantationszentren verschickt, um detailliertere Informationen zu bislang nicht vollständig dokumentierten Variablen wie Konditionierungsintensität, Spendercharakteristika und Vortherapien zu

komplettieren. Mit Stand 01.05.2009 ist die Dokumentation mit Ausnahme einiger weniger Patienten aus zwei Zentren abgeschlossen. Die endgültige Schließung der Dateneingabe ist für den 01.07.2009 vorgesehen.

Ergebnisse

Auf der Basis der zum 01.05.2009 vorliegenden Daten wurde eine erste Fassung der Endauswertung erstellt. Insgesamt konnten 214 Patienten mit Rezidiv (96%) oder Blastenpersistenz (4%) einer akuten Leukämie (ALL=31%, AML=69%) nach erster allogener Stammzelltransplantation (Tx1) in die Auswertung eingeschlossen werden, die als Salvage-Therapie eine zweite allogene Transplantation (Tx2) erhalten hatten. Das mediane Alter bei Tx1 lag bei 37 Jahren, das mediane Transplantationsjahr war 2002 (1998-2008). Bei Tx1 hatten 41% einen HLA-identischen Familien-, 39% einen gematchten Fremdspender, 17% erhielten ein Transplantat mit mindestens einem Mismatch und 3% hatten einen syngenen Zwillingsspender. Die Konditionierungsintensität bei Tx1 war standard/myeloablativ in 61%, intermediär in 20%, und reduziert gemäß der Definition der EBMT in 19%.

Die mediane Remissionsdauer nach Tx1 lag bei 212 Tagen, in 46% betrug sie weniger als 6 Monate, in 21% zwischen 6 und 12 Monaten, und in 35% über 12 Monate. Die mediane Zeit von Rezidiv bis zur Tx2 betrug 73 Tage.

Bei Tx2 waren 4% der Patienten aplastisch nach vorheriger Chemotherapie, 20% in CR und 76% wurden mit aktiver Erkrankung transplantiert. 61% wurden vom gleichen Spender retransplantiert, in 39% erfolgte ein Spenderwechsel, meist vom Familien- zum Fremdspender. Bezüglich der Konditionierungsintensität von Tx1 und Tx2 wurden 4 Gruppen identifiziert: 8% der Patienten erhielten 2 x eine Standardkonditionierung, eine im Vergleich zu Tx1 mildere Konditionierung bei Tx2 erhielten 71%, eine eskalierte Intensität erhielten 3%, während 19% zwei Mal mit reduzierter Intensität konditioniert wurden.

Das mediane Follow-Up nach Tx2 betrug 23 Monate. 58% der Patienten erreichten eine komplette Remission nach CR2, 81% von ihnen erlitten ein erneutes Rezidiv. Das mediane Überleben lag bei 117 Tagen. Zwei Jahre nach Tx2 waren noch 13% der Patienten am Leben, Leukämie war die häufigste Todesursache.

In der univariaten Analyse von Risikofaktoren bzgl. des Gesamtüberlebens (log rank Test) zeigten folgende Faktoren ein signifikantes Ergebnis: Stadium bei Tx1 (CR vs. aktive Erkrankung; $p=0.001$), Remissionsdauer nach Tx1 (≤ 6 Mo vs. 6-12 Mo vs. > 12 Mo; $p<0.001$; 1y OS bei ≤ 6 Mo: 7%, bei 6-12 Mo 23%, bei > 12 Mo 38%), Stadium bei Tx2 (CR vs. aplastisch oder aktive Erkrankung) $p=0.028$. Die Konstellation einer Standardkonditionierung bei Tx1, gefolgt von einer reduzierten Konditionierung bei Tx2, zeigte einen grenzwertigen Vorteil gegenüber anderen Konstellationen der Konditionierungsintensität ($p=0.16$). KEIN signifikanter Unterschied konnte gezeigt werden für die folgenden Faktoren: Alter ($<>$ median), AML vs. ALL, Switch auf

neuen Spender vs. Zweit-Tx vom Spender der Tx1, Familien- vs. Fremdspender, Zeitpunkt der Tx1 (vor 2002 vs. in 2002/später).

In der multivariaten Analyse (Cox Regression Model) erwies sich die Remissionsdauer nach der ersten Tx als der einzig signifikante Faktor ($p < .001$, hazard ratio .61 mit 95%CI .49-.76).

Bewertung

Die Ergebnisse sind eine wichtige Standortbestimmung der Zweittransplantation nach AML-Rezidiv nach erster allogener Transplantation. Die Ergebnisse haben sich im letzten Jahrzehnt nicht verbessert. Entscheidender Faktor für das Überleben ist nach wie vor die Remissionsdauer nach der ersten allogenen Transplantation; Patienten, die früher als 6 Monate nach Tx1 rezidivieren, haben nach wie vor nur äußerst geringe Überlebenschancen.

Der Wechsel auf einen alternativen Spender erbrachte keinerlei Verbesserung des Gesamtüberlebens. Dagegen zeigte eine reduzierte Konditionierung bei Tx2 nach initialer Standardkonditionierung einen grenzwertigen Vorteil auf. Da diesbezüglich noch einige Datensätze unvollständig waren, wird eine definitive Aussage erst im Rahmen der endgültigen Auswertung möglich sein. Die Induktion einer Remission vor Tx2 mittels Chemotherapie vor der erneuten Transplantation erscheint aufgrund der vorliegenden Daten sinnvoll, auch wenn der Remissionsstatus bei Tx2 in der multivariaten Analyse keine Signifikanz erlangte. Evtl. werden Subgruppenanalysen Patienten identifizieren, die in besonderem Maße von der Remissionsinduktion profitieren.

Ausblick

Wie oben erwähnt soll die Datenerhebung bis Mitte Juni 2009 abgeschlossen sein. Die Endauswertung wird im Sommer/Herbst 2009 erfolgen; dann werden auch zeitabhängige Kovariablen wie das Auftreten einer GvHD nach Tx2 analysiert werden. Die Ergebnisse der ersten Fassung der Endauswertung, Stand 01.05.2009, wurden als Abstract für die DGHO-Jahrestagung eingereicht. Die Einreichung eines Manuskripts mit den Ergebnissen der Endauswertung ist ebenfalls im Jahre 2009 vorgesehen.

3.2.6 Abgleich der GMALL-Studiendaten mit dem DRST

Seit 1998 erfasst das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) alle in Deutschland durchgeführten Stammzelltransplantationen.

Im Rahmen der GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)-Studiengruppe werden ca. 80% der in Deutschland neu diagnostizierten erwachsenen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie behandelt; seit 1981 wurden bisher sieben konsekutive Therapieoptimierungsstudien durchgeführt.

Die aktuellen Studienprotokolle sehen für Hoch- und Höchstisiko-Patienten die Durchführung einer Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission vor. Die Transplantation wird im Rahmen der Studie dokumentiert.

Der geplante Abgleich der GMALL-Studiendaten mit den im Register erfassten Stammzelltransplantationen bei ALL soll in erster Linie dazu dienen, den Anteil der innerhalb der Studien GMALL 06/1999 und GMALL 07/2003 behandelten Patienten an allen dem DRST gemeldeten Transplantationen abzuschätzen und Gründe möglicher Abweichungen zu analysieren.

Die Datenzugriffskommission des DRST stellte nach entsprechendem Antrag die dort vorhandenen Datensätze zur SZT bei ALL zur Verfügung.

Der aktuell vorgenommene erste Abgleich bezog sich auf die Patientenkohorte im Alter von 18 bis 65 Jahren, die zwischen den Jahren 2000 und 2007 eine Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission erhalten haben. Das entspricht der GMALL-Studiengeneration 06/99 und 07/2003.

Als Parameter für den Abgleich beider Datenbanken (Identifikationsparameter) wurden Geburtsdatum und Initialen, das Datum der SZT, der Erstdiagnose sowie ggf. Rezidiv- oder Todesdatum hinzugezogen. Das DRST enthält 759 Datensätze, die den o. g. Kriterien entsprechen. 82% der Patienten konnten in der GMALL-Datenbank identifiziert werden.

Die Identifizierung scheiterte bisher bei 18%. Hierfür gibt es technische und inhaltliche Gründe. Die Überprüfung der Stichprobe eines großen Transplantationszentrums zeigte, dass fehlerhafte Identifikationsparameter, Patienten mit Ausschlussgründen für eine Studienteilnahme sowie nicht für die Studie gemeldete Patienten mit unbekanntem Einschlusskriterien zu gleichen Teilen in dieser Gruppe enthalten sein könnten.

Erstes Fazit

Der Anteil transplantierte Patienten, die nicht in die GMALL-Studien eingebracht wurden, ist noch nicht genau bestimmbar; eine höhere Rate an identifizierten Patienten ist durch Datenabgleich der Identifikationsvariablen mit den Transplantationszentren möglich. Dies soll anhand einer Stichprobe größerer Zentren erfolgen.

Weitere Planung

Das kurzfristige weitere Ziel ist, die jetzt gefundenen relevanten Widersprüche und Fehler so weit wie möglich abzuklären. Es wird allerdings keine 100%ige Identifizierung angestrebt und erwartet. In der dann definierten Kohorte wird mittelfristig der Abgleich qualitativer Parameter im Sinne einer externen Validierung der Studiendaten durchgeführt.

3.2.7 Überprüfung der Repräsentativität von Studiendaten zur chronischen myeloischen Leukämie

Im Rahmen zweier Studien zur chronischen myeloischen Leukämie (CML) der deutschen CML-Studiengruppe unter dem Leiter Rüdiger Hehlmann vom Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg wurde beobachtet, dass sich die Ergebnisse der hämatopoetischen allogenen Stammzelltransplantationen (HSZT), auch beim Adjustieren nach prädiktiven Faktoren, hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten unterscheiden. Aus diesem Grund wurde Markus Pfirrmann vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie – IBE der Ludwig-Maximilians-Universität München beauftragt, zu untersuchen, ob die Transplantationsdaten in den beiden Studien für Transplantationsdaten in der CML in Deutschland und der Schweiz repräsentativ sind.

Deutschland und die Schweiz sind die beiden Länder, in welchen die an den beiden Studien beteiligten Patienten in den Jahren 1995 bis einschließlich 2004 fast ohne Ausnahme transplantiert wurden. Aus diesem Grund war es sinnvoll, als übergeordnete Stichprobe die in den Jahren 1995 bis 2004 in beiden Ländern transplantierten Patienten zu wählen. Die Daten der in Deutschland transplantierten Patienten werden beim DRST gesammelt, die Schweizer Daten bei der „Swisstransplant Arbeitsgruppe für Blood and Marrow Transplantation“ (STABMT). Die Einholung der Daten beider Institutionen ermöglicht die Projektdurchführung, d. h. die angestrebte Überprüfung der Repräsentativität.

Die zuständigen Datenzugriffskommissionen beider Länder haben ihre Zustimmung zum geplanten Projekt gegeben. Seit November 2008 liegen die Daten zu 2406 bei der Diagnose CML vorgenommenen Transplantationen des DRST vor.

Uns interessieren vordringlich die Daten zur ersten Transplantation der Patienten. Entsprechend den aus den beiden deutschen Studien stammenden Patienten sollte sich die übergeordnete Stichprobe aus Patienten zusammensetzen, welche folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen: die erste HSZT des Patienten in den Jahren 1995 bis 2004 bei Diagnose der CML zwischen Dezember 1994 und Dezember 2004, im Alter ab 12 Jahren, mit der Stammzellquelle peripheres Blut oder Knochenmark. Damit liegen Daten zu 1837 Patienten vor.

Die verbliebene Stichprobe des DRST gilt es nun weiter um jene Patienten zu reduzieren, die an der Studie CML III oder IIIA teilnahmen. Aus den verbleibenden Patienten werden – nach Programmierung des Vorgehens – nun Unterstichproben gezogen, die in ihrer Zusammensetzung hinsichtlich des Transplantationsjahres und der Verteilung des Gratwohl-Scores oder anderer möglicher für Überlebenswahrscheinlichkeiten prädiktiver Variablen den Stichproben aus den Studien CML III und IIIA entsprechen. Durch wiederholtes Ziehen von solchen Unterstichproben („Bootstrap resampling“) können die Überlebenswahrscheinlichkeiten wiederholt geschätzt und dadurch eine „mittlere“ stabile Schätzung mit zuverlässigen

Konfidenzintervallen gewonnen werden. Mit dem anschließenden Vergleich der Daten unserer Stichproben mit den aus den Unterstichproben geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten ließen sich unsere Daten wissenschaftlich fundiert interpretieren.

Das DRST hat Daten zu folgenden Variablen zur Verfügung gestellt: Zentrum, Patientenummer, Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnosedatum des Patienten, Transplantationszentrum, Konditionierung, Datum der Transplantation, Nummer der Transplantation pro Patient, Krankheitsphase zum Transplantationszeitpunkt, Spendertyp, Spendergeschlecht, Herkunft der Stammzellen, T-Zell-Depletion, Datum des Rezidivs, das jüngste Datum zu dem der Patient sicher noch am Leben war bzw. das Todesdatum, der beste Status nach Transplantation und ggf. die Todesursache.

Dadurch liegen u. a. der EBMT-Prognose-Score, das Transplantationsjahr, welches generell das zeitgemäße Vorgehen bei der Transplantation subsumiert, und die Überlebenswahrscheinlichkeiten berechenbar vor.

Nach Erhalt der endgültigen, zur Analyse aufbereiteten Datensätze aus dem DRST und der STABMT und der Identifikation aller wichtiger prädiktiver Faktoren, auch in unseren Datensätzen, werden wir mit der Programmierung und Durchführung des Bootstrap resampling Verfahrens beginnen und die Ergebnisse berichten.

3.2.8 Retrospektive Analyse zum Einsatz verschiedener Konditionierungsverfahren vor allogener Transplantation bei Patienten mit Follikulärem Lymphom

Für Patienten mit Rezidiv bzw. chemorefraktärer Erkrankung eines fortgeschrittenen Follikulären Lymphoms (FL) stellt die allogene hämatopoetische Blutstammzelltransplantation (allogene HSCT) eine kurative Behandlungsoption dar. In den bisher publizierten Arbeiten wurde ein krankheitsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben von ~40-80% mit einer allerdings hohen therapieassoziierten Mortalität von bis zu 40% berichtet. Leider liegen bisher keine randomisierten Vergleiche und Therapieempfehlungen zum Einsatz der verschiedenen myeloablativen Konditionierungsprotokolle (TBI-basierte versus alleinige Chemokonditionierung) bzw. ein randomisierter Vergleich mit dosisreduzierten Konzepten vor allogener HSCT vor.

Aus diesem Grunde wird im Rahmen einer Studie des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) eine retrospektive Analyse durchgeführt, die flächendeckend den Stellenwert bzw. den Bedarf von Hochdosis Konzepten und dosisreduzierten Konzepten mit nachfolgender allogener HSCT in Deutschland bei erwachsenen Patienten (> 18 Jahre) untersucht. Dazu wird der dem DRST vorliegende MED A-Datensatz verwendet, so dass sowohl die Eingangskriterien (Patientenalter, Spender, Stammzellquelle, T-Zell-Depletion, Vortherapien incl. autologe Transplantation, Zeitintervall Diagnose bis Transplantation, verwendete Chemotherapie im Rahmen der Konditionierung, Krankheitsstatus vor Transplantation) als auch

das Therapieergebnis (Engraftment, Inzidenz Transplantatversagen, Auftreten einer GvHD / Pneumonitis / VOD / Infektionen, Krankheitsstatus nach Transplantation, Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben) standardisiert ausgewertet werden können.

In einem zweiten Schritt werden mögliche Einflussfaktoren wie z.B. Vortherapien, Spendertyp, Stammzellquelle und Alter des Patienten auf die Verwendung der jeweiligen Konditionierung (TBI-basierte Konditionierung versus Chemokonditionierung bzw. dosisreduzierte Protokolle) vor allogener HSCT überprüft. Weiterhin erfolgt ein Vergleich der TBI-basierten Konditionierung versus alleiniger Chemokonditionierung und ein Vergleich von myeloablativer und dosisreduzierter Konditionierung bezüglich der Untersuchungsendpunkte Engraftment / Transplantatversagen, Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Auftreten einer akuten / chronischen GvHD, Inzidenz von Infektionen, Auftreten einer Pneumonitis / VOD und Krankheitsstatus nach Transplantation.

Die anhand der bisher vorliegenden Daten durchgeführte vorläufige Auswertung ergab, dass im Zeitraum 1998-2007 insgesamt 226 Patienten (Männer: n=139 (61%); Frauen: n=85 (39%), n=2 keine Angabe) allogene transplantiert wurden. Das mediane Alter der Patienten bei Transplantation beträgt 49 Jahre (range 26-71 Jahre). Ca. 2/3 der Spender waren männlich (n=143) 1/3 weiblich (n=73; n=13 fehlende Angaben). Eine T-Zell-Depletion des allogenen Grafts wurde bei < 5% durchgeführt. Etwa 43% der Patienten wurden vor allogener Transplantation bereits autolog transplantiert. Eine TBI-basierte Konditionierung wurde bei ~40% und eine alleinige Chemokonditionierung bei ~60% der Patienten angewandt. Ca. 50% der Patienten erhielten eine dosisreduzierte (n=100) bzw. myeloablativ Konditionierung (n=96) vor allogener HSCT (n=30 fehlend). Ein Engraftment wurde bei > 95% der allogene transplantierten Patienten nachgewiesen.

3.2.9 Zweite allogene Stammzelltransplantation bei Kindern mit akuter Leukämie und myelodysplastischem Syndrom; eine retrospektive Analyse des Deutschen Registers für Pädiatrische Stammzelltransplantationen (PRST)

Trotz erheblicher Verbesserung der Transplantationsverfahren und der Transplantationsergebnisse bleiben Rückfälle bei Kindern und Jugendlichen mit akuten Leukämien und myelodysplastischem Syndrom eine erhebliche Herausforderung. Die Behandlung eines Rückfalls nach erfolgter allogener und autologer Stammzelltransplantation ist schwierig und eine lang anhaltende erneute Remission wird oft erst nach einer zweiten allogenen Transplantation erreicht. Allerdings birgt dieses Verfahren das erhebliche Risiko einer hohen transplantationsbedingten Mortalität. Daher ist es für den klinischen Alltag wichtig, den richtigen Zeitpunkt, den richtigen Spender und das richtige Konditionierungsregime für eine solche Maßnahme zu kennen. Wir haben in zehn pädiatrischen Transplantationszentren in Deutschland und Österreich

zwischen Januar 1990 und Dezember 2005 106 Kinder und Jugendliche mit akuten lymphatischen Leukämien (n=48), akuten myeloischen Leukämien (n=34) und MDS (n=24) identifiziert, die eine zweite allogene Transplantation nach einem Rückfall nach erster Transplantation erhalten haben. Das mediane Alter war 10,5 Jahre. Alle Patienten waren ursprünglich im PRST registriert und wurden retrospektiv in diese Studie aufgenommen. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (pEFS) für alle Patienten betrug 0,15; das Überleben in den verschiedenen Erkrankungsgruppen war nicht statistisch unterschiedlich. Von 48 Patienten mit ALL waren 11, von 34 Patienten mit AML 10 und von 24 Patienten mit MDS 12 zum Zeitpunkt der Analyse am Leben. Für das Ergebnis nicht relevant waren das Erreichen einer erneuten Remission, das Konditionierungsregime, der Spender oder die Stammzellquelle. Allerdings zeigte sich, dass für Patienten, die mehr als 200 Tage nach erster Transplantation transplantiert wurden, das pEFS 0,24 betrug und sich statistisch signifikant ($p=0,05$) von Patienten mit einer Zweittransplantation vor diesem Zeitraum unterschied. Patienten, die nach 2003 transplantiert wurden, hatten ebenfalls ein deutliches besseres pEFS (0,33 vs. 0,09). Damit konnte gezeigt werden, dass Patienten durchaus erfolgreich mit einer zweiten allogenen Transplantation behandelt werden können, wenn sie nach 200 Tagen nach Ersttransplantation erfolgt; ob Tendenzen, die anzeigen, dass eine haploidentische Transplantation mit T-Zell Reduktion und reduzierter Konditionierung zu besseren Ergebnissen führt, müssen weitere Analysen ergeben.

4 Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2008

Der Datenbestand des DRST ermöglicht es zu dokumentieren, wie sich Deutschland als Standort für allogene und autologe Transplantationen von blutbildenden Stammzellen in den zurückliegenden Jahren entwickelt hat.

Diese Darstellung beruht auf der jährlichen Abfrage der durchgeführten Transplantationen – “DRST/EBMT Survey on Transplant Activity“.

Makrozensus. Für beide Transplantationsmodalitäten werden eingangs Sammelstatistiken gezeigt, die größtenteils den gesamten Zeitraum von 1998 bis 2008 abdecken. Traditionsgemäß wird auf Ebene der Einzelzentren kein Vergleich mit Leistungen aus den Vorjahren unternommen. Anschließend werden die Transplantationsaktivitäten von Deutschland mit denen von sieben anderen europäischen Nationen für den Zeitraum von 2003 bis 2007 verglichen.

Mikrozensus. Zentrumsbezogene Detailstatistiken über allogene und autologe Transplantationen für das Jahr 2008, die zur Planung nationaler klinischer Studien herangezogen werden sollen, können auf Antrag an die Datenzugriffskommission zur Verfügung gestellt werden.

Definitionen. Bei der Darstellung der Daten von allogenen und autologen Transplantationen wird zwischen Erst-, Re- und zusätzlichen Transplantationen unterschieden.

Um eine *Ersttransplantation* handelt es sich, wenn der Patient bisher noch nie in irgendeiner Form mit blutbildenden Stammzellen transplantiert wurde. Auch eine allogene Transplantation nach autologer, oder eine autologe nach vorangegangener allogener wird als Ersttransplantation gewertet (im Zeitraum von 2001 bis 2004 wurden diese Transplantationen nicht zu den Erst- sondern zu den zusätzlichen Transplantationen gezählt). Ebenso wird die erstmalige Transplantation in einem anderen Zentrum als Ersttransplantation gezählt.

Eine *Retransplantation* liegt vor, wenn ein bereits transplantiertes Patient außerplanmäßig, d. h. wegen eines Rezidivs oder eines Transplantatversagens erneut transplantiert werden muss.

Von einer *zusätzlichen Transplantation* hingegen spricht man, wenn ein Patient im Rahmen eines Therapieprotokolls, das Mehrfachtransplantationen vorsieht, seine zweite oder folgende Transplantation erhält (Bsp.: autologe “Tandem“-Protokolle, sequentielle Allo-nach-Auto-Protokolle).

4.1 Allogene Transplantationen in Deutschland

4.1.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

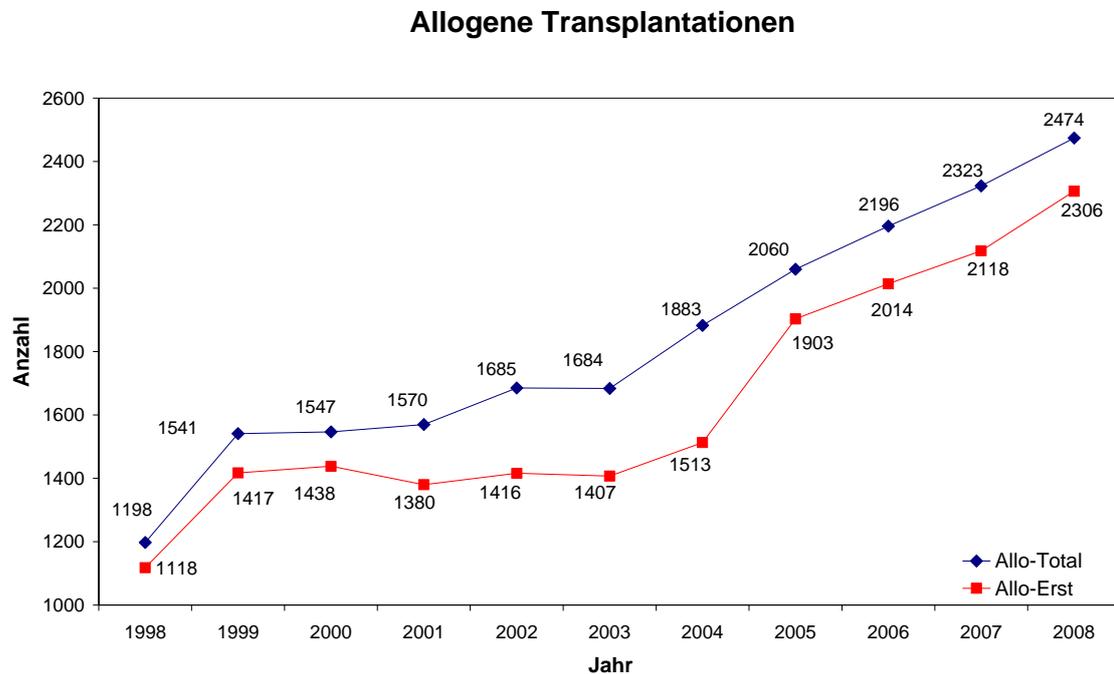


Abbildung 6: Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Transplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland für den Zeitraum 1998 – 2008. Angegeben sind für jedes Transplantationsjahr die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl der Transplantationen (Allo-Total) d. h. die Summe von Erst-, Re- und zusätzlichen Transplantationen. Beachte: Von 2001 bis 2004 wurden allogene Transplantationen nach vorangegangener autologer Transplantation nicht als allogene Ersttransplantationen erfasst, sondern als zusätzliche allogene Transplantationen.

4.1.2 Indikationen

Die folgende Übersichtstabelle zeigt die absoluten Fallzahlen sowie die zugehörigen Prozentsätze der Indikationen zur allogenen Ersttransplantation für die Transplantationsjahre 2004 - 2008.

Jahr Diagnose/ Stadium	2004		2005		2006		2007		2008	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AML 1. CR	289	19,1	281	14,8	281	14,0	321	15,2	318	13,8
nicht 1. CR	301	19,9	402	21,1	414	20,6	398	18,8	504	21,9
ALL 1. CR	149	9,8	159	8,4	160	7,9	178	8,4	171	7,4
nicht 1. CR	114	7,5	140	7,4	150	7,4	147	7,0	124	5,4
CML 1. CP	73	4,8	59	3,1	49	2,4	33	1,6	28	1,2
nicht 1. CP	65	4,3	47	2,5	56	2,8	45	2,1	42	1,8
MDS incl. sek. AL (+ MPS) *	198	13,1	266	14,0	369	18,3	434	20,5	450	19,5
CLL	49	3,2	70	3,7	60	3,0	88	4,2	100	4,3
Plasmazell-Erkrankung (MM u. a.)	21	1,4	144	7,6	114	5,7	117	5,5	139	6,0
M. Hodgkin	6	0,4	15	0,8	16	0,8	23	1,1	34	1,5
NHL	103	6,8	163	8,6	181	9,0	179	8,5	216	9,4
Weichteil-Tumor	0	0,0	10	0,5	7	0,3	5	0,2	0	0,0
Mamma-Karzinom ****	0	0,0	0	0,0	3	0,1	0	0,0	1	0,0
Ewing-Sarkom	0	0,0	2	0,1	3	0,1	3	0,1	4	0,2
andere solide Tumore	6	0,4	10	0,5	10	0,5	9	0,4	5	0,2
KM-Aplasie (SAA, FA** u. a.)	54	3,6	56	2,9	52	2,6	59	2,8	73	3,2
Hämoglobinopathien (Thalassämie u. a.)	19	1,3	11	0,6	18	0,9	4	0,2	17	0,7
prim. Immundefekte (SCID*** u. a.)	35	2,3	35	1,8	41	2,0	44	2,1	42	1,8
angeb. Metabolismus-Defekte	15	1,0	13	0,7	15	0,7	16	0,8	16	0,7
Andere	16	1,1	20	1,1	15	0,7	15	0,7	22	1,0
Summe	1513	100,0	1903	100,0	2014	100,0	2118	100,0	2306	100,0

* ab 2002 MDS + MPS, ** ab 2004: Knochenmarkversagen (Bone marrow failure – SAA), *** ab 2004 Immundefekte, **** ab 2008: metastasierend

Abkürzungen:

Leukämien: AML: akute myeloische, ALL: akute lymphatische, CML: chronisch myeloische, CLL: chronische lymphatische, MDS: Myelodysplasie, MPS: Myeloproliferatives Syndrom (Osteomyelofibrose u. a.), NHL: Non-Hodgkin Lymphom, MM: Multiples Myelom, SAA: Schwere aplastische Anämie, FA: Fanconi Anämie, SCID: angeborene schwere kombinierte Immundefizienz
1. CR: 1. komplette Remission, 1. CP: erste chronische Phase

Tabelle 6: Verteilung der Diagnosen, die in Deutschland in den Jahren 2004 bis 2008 Anlass zur allogenen Ersttransplantation von blutbildenden Stammzellen gaben.

Zur besseren Veranschaulichung wird nachfolgend die Entwicklung der Fallzahlen im Beobachtungszeitraum für die drei Hauptentitäten AML, ALL und CML, stratifiziert nach frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadien, zusätzlich auch graphisch dargestellt.

Bei der AML nahm die Zahl allogener Ersttransplantationen in 1. CR in 2008 leicht ab, während in fortgeschrittenen Krankheitsstadien wieder deutlich mehr transplantiert wurde. Die Zahl allogener Ersttransplantationen bei ALL und CML nahm in allen Krankheitsstadien ab.

Allogene Ersttransplantationen bei AML

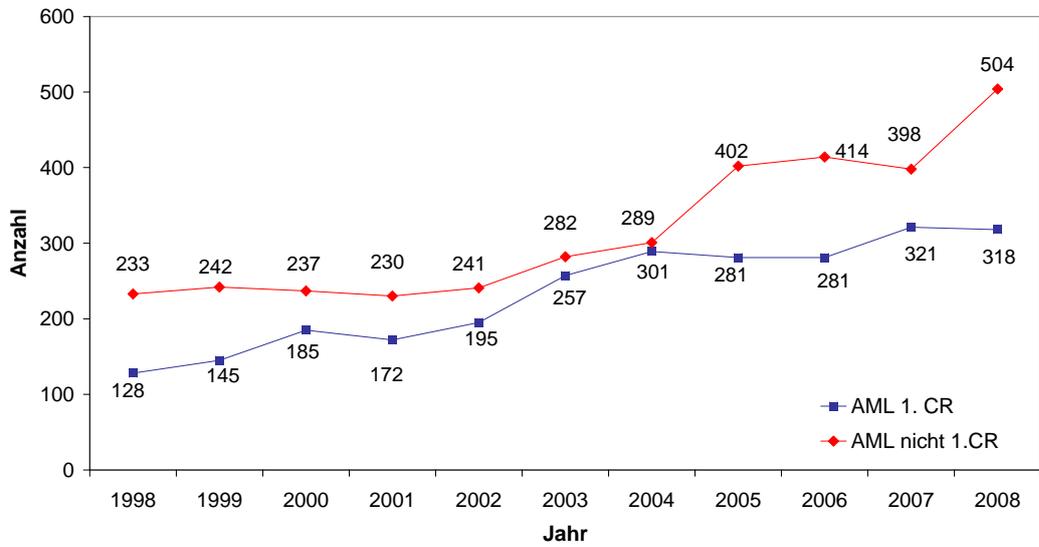


Abbildung 7: Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Ersttransplantationen bei Patienten mit AML in frühem (1. CR) und fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium.

Allogene Ersttransplantationen bei ALL

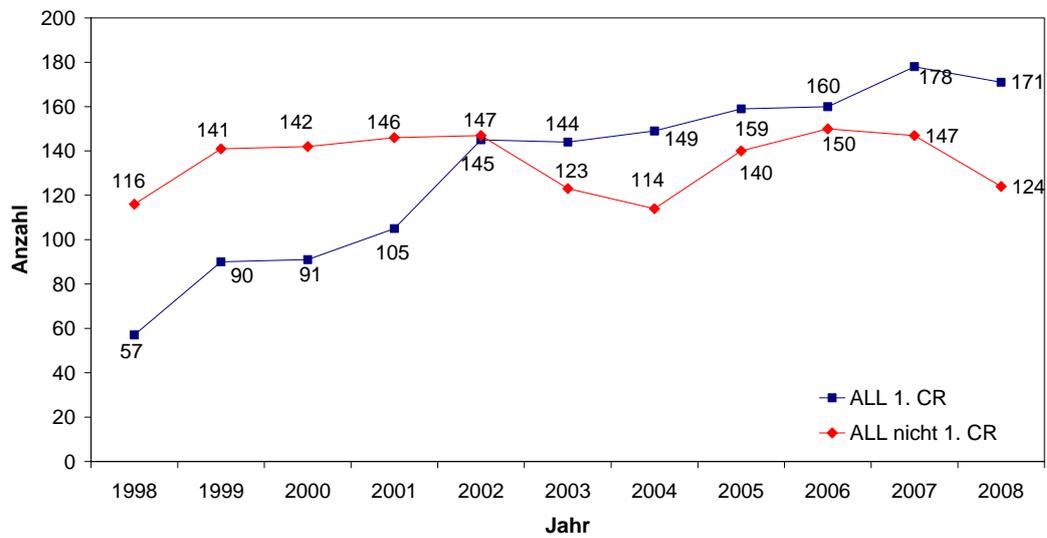


Abbildung 8: Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Ersttransplantationen bei Patienten mit ALL in frühem (1. CR) und fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium.

Allogene Ersttransplantationen bei CML

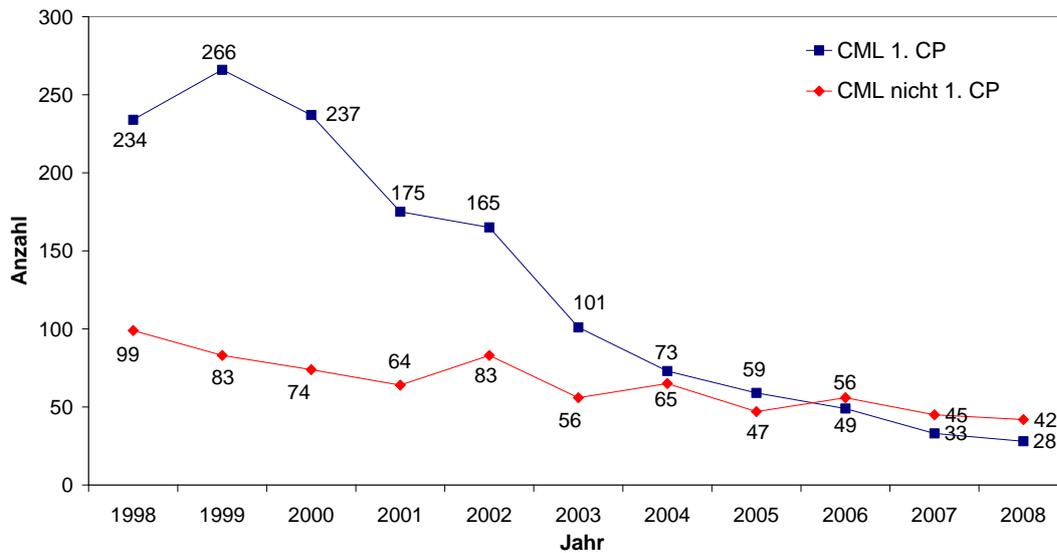


Abbildung 9: Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Ersttransplantationen bei Patienten mit CML in frühem (1. CP) und fortgeschrittenem (nicht 1. CP) Stadium.

4.1.3 Spendertypen und Stammzellquellen

Tabelle 7 zu Spendertyp und Stammzellquelle bei allogener Ersttransplantation zeigt die kontinuierliche Zunahme des Anteils der Transplantationen von unverwandten Spendern und die zunehmende Nutzung von Blutstammzellen als Stammzellquelle. Zur besseren Veranschaulichung werden die wesentlichen Entwicklungen bezüglich Spendertyp und Stammzellquelle in Abbildung 10 bis Abbildung 12 auch graphisch dargestellt.

Jahr	Spendertyp und Stammzellquelle									Total	
				verwandt		Zwilling		unverwandt			
	KM	HLA-id PB	CB	KM	PB	KM	PB	KM	PB		CB
1998	223	298		21	123	6	5	309	133		1118
1999	203	457		16	111	4	11	298	317		1417
2000	160	502		9	72	2	13	212	468		1438
2001	130	437		14	64	2	9	183	541		1380 *
2002	123	437		10	60	3	9	180	594		1416 *
2003	132	412		5	55	2	4	175	622		1407 *
2004	125	369		11	68	1	7	149	783		1513 *
2005	106	533		7	89	0	6	176	986		1903
2006	84	509	2	5	98	3	12	174	1118	9	2014
2007	99	530	1	9	114	3	3	153	1200	6	2118
2008	102	530		8	91	1	4	203	1348	19	2306
Total	1487	5014	3	115	945	27	83	2212	8110	34	18030

* von 2001 bis 2004 wurden allogene Transplantationen nach vorangegangener autologer Transplantation nicht als allogene Ersttransplantationen erfasst, sondern als zusätzliche allogene Transplantationen

Nabelschnurvenenblut (Cord Blood) -Transplantationen wurden bis 2005 unter PB subsumiert.

Tabelle 7: Frequenzen der allogenen Ersttransplantationen in Deutschland 1998 – 2008, aufgeschlüsselt nach Spendertyp und Stammzellquelle. HLA-id: HLA-identisches Geschwister, HLA-MM: partiell HLA-identischer verwandter Spender, Zwilling: eineiiger Zwilling, unverwandt: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender. (KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, CB: Nabelschnurvenenblut)

Allogene Ersttransplantationen: Nutzung verwandter und unverwandter Spender

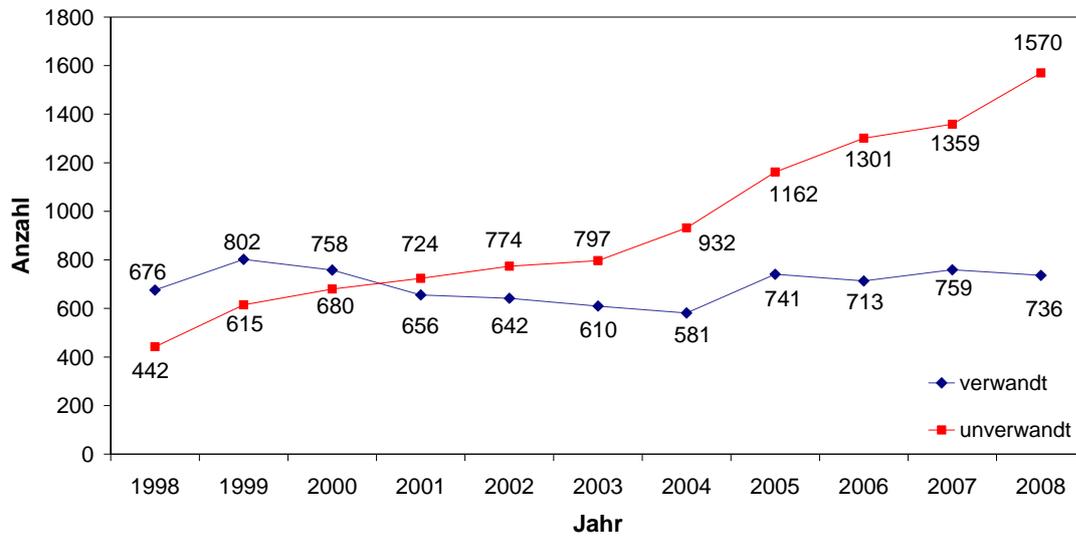


Abbildung 10: Transplantation von verwandten und unverwandten Spendern bei allogenen Ersttransplantationen zwischen 1998 und 2008.

Allogene Ersttransplantationen: Nutzung von Knochenmark (KM) und peripherem Blut (PB) als Stammzellquelle

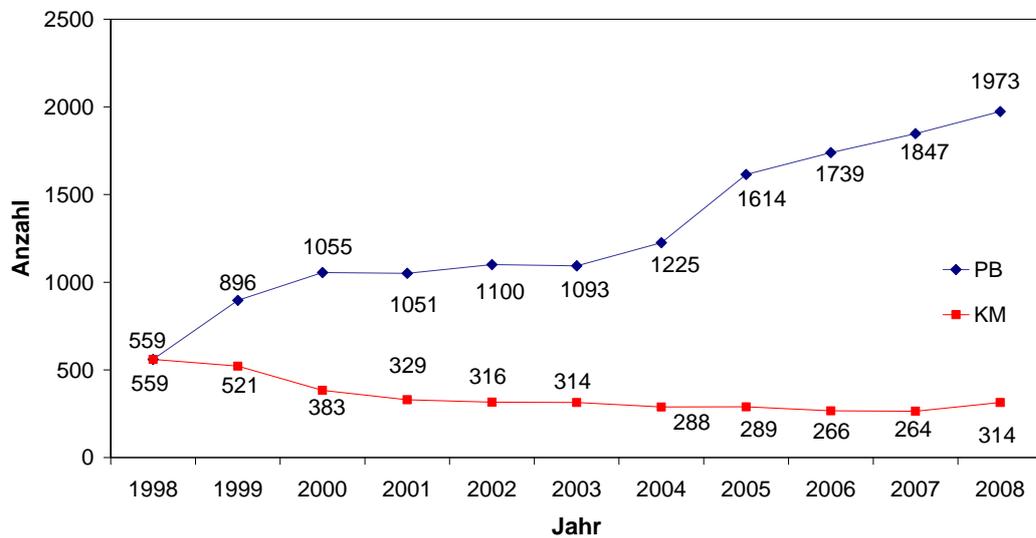


Abbildung 11: Nutzung von Knochenmark und peripherem Blut als Stammzellquelle bei allogenen Ersttransplantationen zwischen 1998 und 2008.

Nutzung von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle

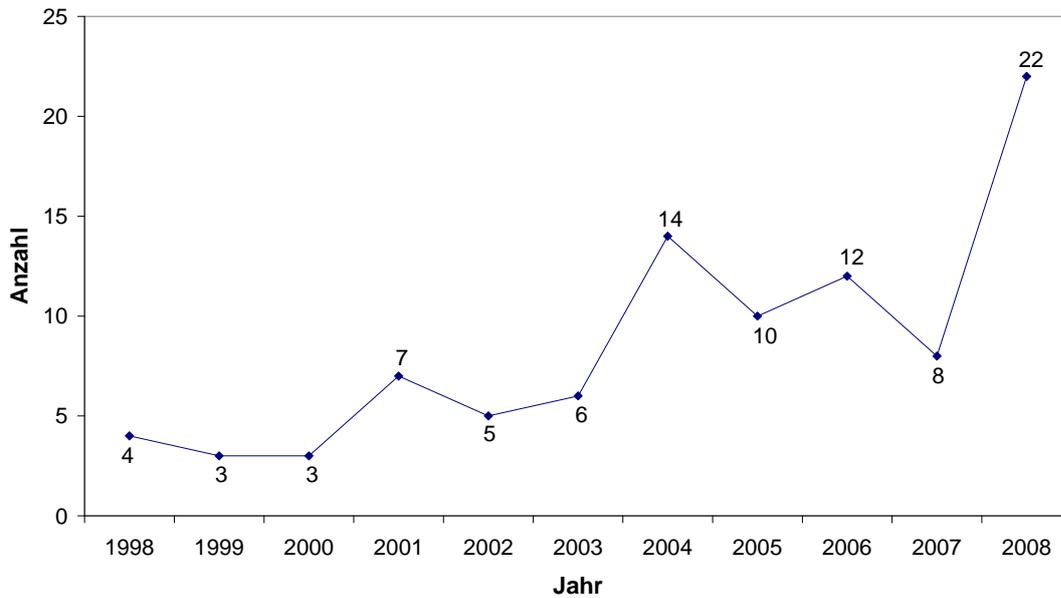


Abbildung 12: Einsatz von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle (Erst- und Re-Transplantationen).

CIC	PLZ	Stadt	Pat.	N
401	40225	Düsseldorf	E	5
812	81377	München (Großhadern)	E	3
971	97070	Würzburg	E	3
861	86156	Augsburg	E	2
011	01307	Dresden	E	2
201 + 203	20246	Hamburg (UKE)	E	1
302	30623	Hannover	E	1
722	72076	Tübingen	E	1
201 + 203	20246	Hamburg (UKE)	K	1
552 + 553	55743	Idar-Oberstein	K	1
791	79106	Freiburg	K	1
804	80804	München (Schwabing)	K	1

Tabelle 8: Deutsche Einheiten, an denen im Jahre 2008 Nabelschnurvenenblut-Transplantationen bei Kindern (K) bzw. Erwachsenen (E) durchgeführt wurden.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass der Anteil von peripheren Blutstammzellen als Stammzellquelle bei allogener Transplantation deutliche Diagnose-abhängige Unterschiede aufweist mit einer Schwankungsbreite von > 90% Anteil der Transplantationen mit peripheren Blutstammzellen bei fortgeschrittenen Leukämien und Lymphomen bis zu < 50% bei nicht-malignen Erkrankungen wie Aplastischer Anämie, Thalassämien und Immundefekten.

Diagnose/ Stadium	KM		PB		CB		Gesamt
	Total	%	Total	%	Total	%	
AML 1. CR	21	6,6%	295	92,8%	2	0,6%	318
nicht 1. CR	37	7,3%	463	91,9%	4	0,8%	504
ALL 1. CR	45	26,3%	126	73,7%		0,0%	171
nicht 1. CR	32	25,8%	89	71,8%	3	2,4%	124
CML 1. CP	9	32,1%	19	67,9%		0,0%	28
nicht 1. CP	3	7,1%	39	92,9%		0,0%	42
MDS incl. sek. AL + MPS	43	9,6%	400	88,9%	7	1,6%	450
CLL	4	4,0%	96	96,0%		0,0%	100
Plasmazell-Erkrankung (MM u. a.)	7	5,0%	132	95,0%		0,0%	139
M. Hodgkin	1	2,9%	33	97,1%		0,0%	34
NHL	13	6,0%	202	93,5%	1	0,5%	216
Mamma-Karzinom		0,0%	1	100,0%		0,0%	1
Ewing-Sarkom	1	25,0%	3	75,0%		0,0%	4
andere solide Tumore	1	20,0%	4	80,0%		0,0%	5
KM-Aplasie (SAA, FA u. a.)	43	58,9%	29	39,7%	1	1,4%	73
Hämoglobinopathien (Thalassämie u. a.)	13	76,5%	3	17,6%	1	5,9%	17
prim. Immundefekte (SCID u. a.)	22	52,4%	20	47,6%		0,0%	42
angeb. Metabolismus-Defekte	13	81,3%	3	18,8%		0,0%	16
Andere	6	27,3%	16	72,7%		0,0%	22
Total	314	13,6%	1973	85,6%	17	0,7%	2306

Tabelle 9: Stammzellquelle aufgeschlüsselt nach Diagnosen für die im Jahr 2008 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

4.1.4 Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Dosisintensität

Allogene Transplantationen mit klassischer (Standard) und reduzierter (RIC) Konditionierungsintensität

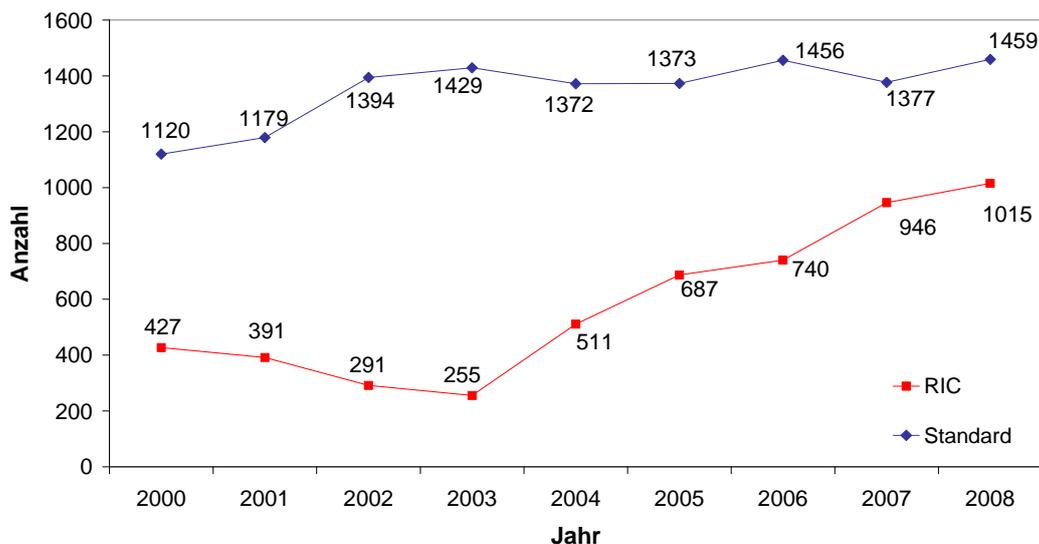


Abbildung 13: Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit verschiedener Intensität

4.1.5 Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)

Die Zahl der Patienten, welche eine Spenderlymphozyteninfusion erhalten, nahm 2008 zwar nur wenig, aber doch kontinuierlich zu.

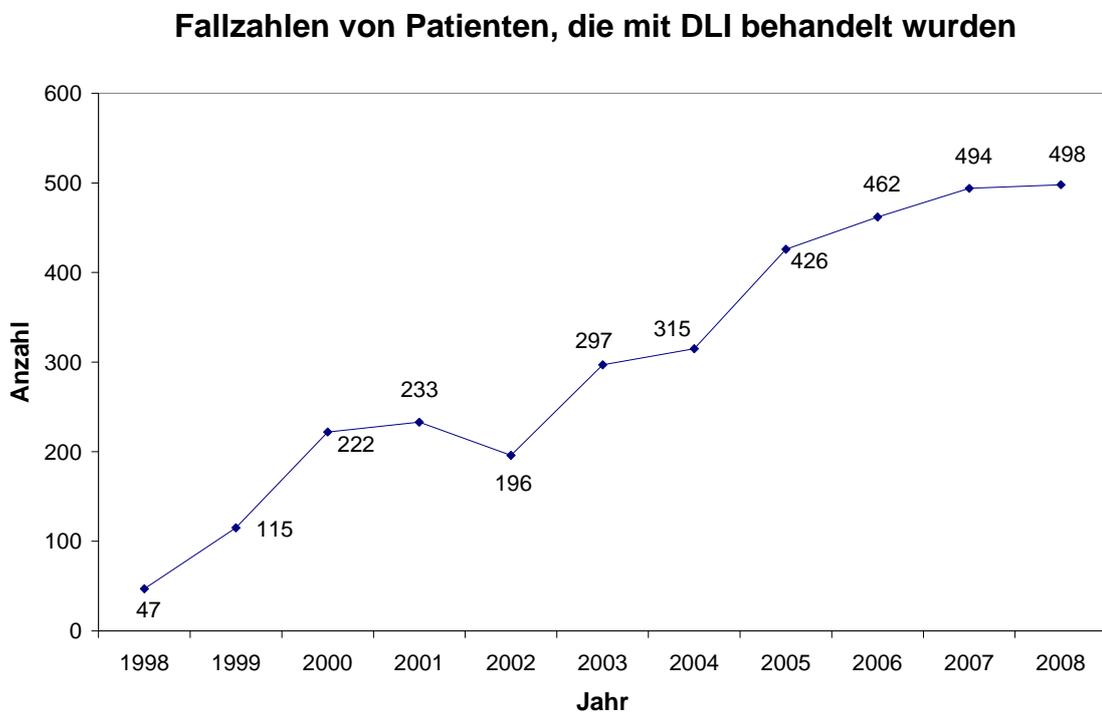


Abbildung 14: Nachbehandlung von Patienten mit Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) bei allogenen Transplantationen zwischen 1998 und 2008.

4.2 Autologe Transplantationen in Deutschland

4.2.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

Nachdem die Zahl der autologen Ersttransplantationen in den Jahren 2006 und 2007 rückläufig war, ist im Jahr 2008 wieder ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen.

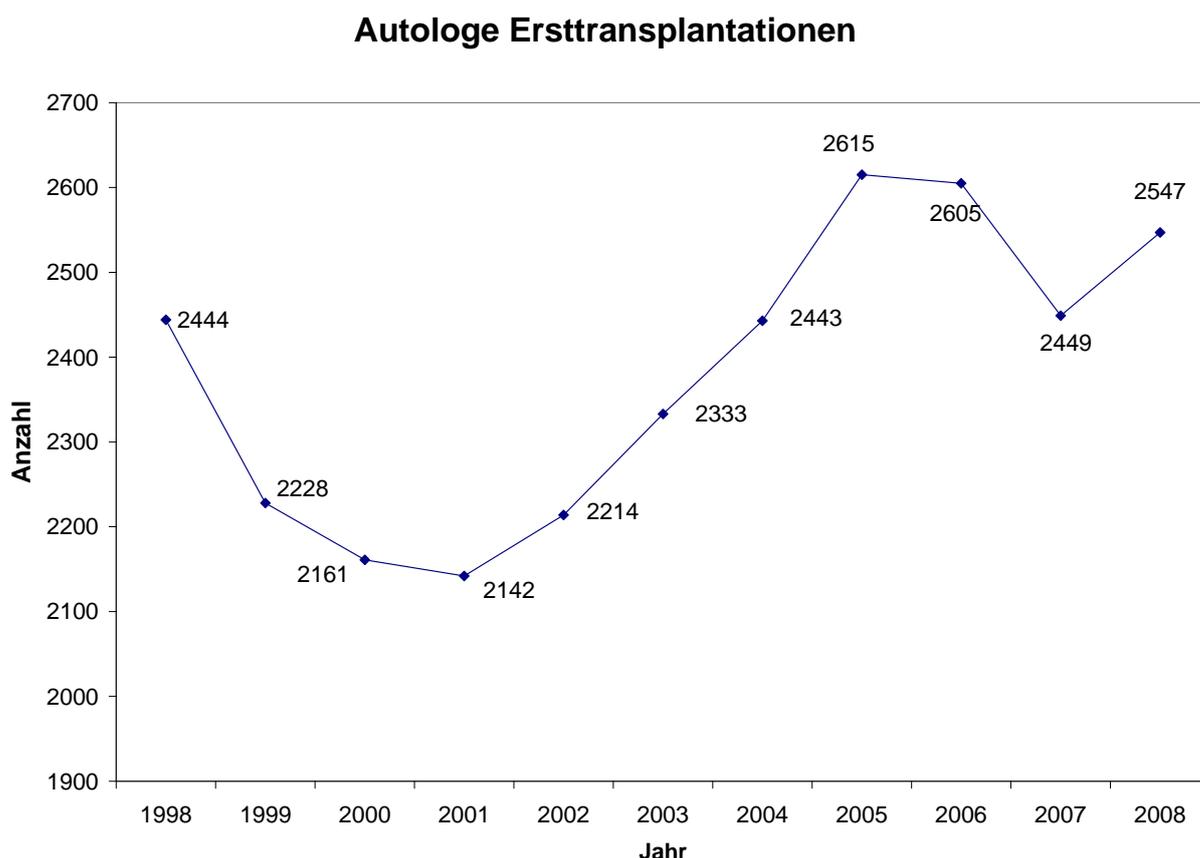


Abbildung 15: Entwicklung der Fallzahlen von autologen Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland für den Zeitraum 1998 – 2008.

4.2.2 Indikationen

Tabelle 10 zeigt, dass auch 2008 das Multiple Myelom mit etwa der Hälfte aller Transplantationen die eindeutig führende Indikation für autologe Transplantationen darstellte. 85% der autologen Transplantationen entfielen auf Plasmazytome, Non-Hodgkin-Lymphome und M. Hodgkin.

Die Zahl der autologen Transplantationen bei AML ging weiter zurück und die Zahl autologer Transplantationen bei soliden Tumoren außer Keimzelltumoren blieb weiter niedrig (s. a. Abbildung 16).

Jahr Diagnose/ Stadium	2004		2005		2006		2007		2008	
	N	%	N	%	N	%	N	%	Total	%
AML 1. CR	104	4,3	54	2,1	42	1,6	35	1,4	33	1,3
nicht 1. CR	18	0,7	18	0,7	14	0,5	12	0,5	7	0,3
ALL 1. CR	12	0,5	8	0,3	12	0,5	5	0,2	7	0,3
nicht 1. CR	9	0,4	3	0,1	8	0,3	8	0,3	6	0,2
CML 1. CP	1	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0
nicht 1. CP	1	0,0	0	0,0	3	0,1	1	0,0	0	0
MDS incl. sek. AL + MPS	7	0,3	7	0,3	8	0,3	6	0,2	5	0,2
CLL	21	0,9	20	0,8	15	0,6	8	0,3	7	0,3
Plasmazell-Erkrankung (MM u. a.)	1088	44,6	1284	49,1	1288	49,4	1209	49,4	1225	48,1
Morbus Hodgkin	139	5,7	143	5,5	161	6,2	117	4,8	145	5,7
NHL	720	29,5	772	29,5	724	27,8	758	31,0	821	32,2
Neuroblastom	74	3,0	37	1,4	60	2,3	48	2,0	47	1,8
Weichteiltumore	18	0,7	32	1,2	25	1,0	21	0,9	21	0,8
Keimzelltumore	121	5,0	115	4,4	111	4,3	102	4,2	112	4,4
Mamma Ca	2	0,1	4	0,2	0	0,0	3	0,1	5	0,2
Ewing-Sarkom	28	1,1	33	1,3	48	1,8	43	1,8	41	1,6
andere solide Tumore	53	2,2	64	2,4	62	2,4	51	2,1	44	1,7
Autoimmunerkrankungen	12	0,5	8	0,3	13	0,5	18	0,7	12	0,5
Andere	14	0,6	12	0,5	11	0,4	4	0,2	9	0,4
Summe	2442	100,0	2615	100,0	2605	100,0	2449	100,0	2547	100,0

Tabelle 10: Verteilung der Diagnosen bei den in Deutschland in den Jahren 2004 – 2008 durchgeführten autologen Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen.

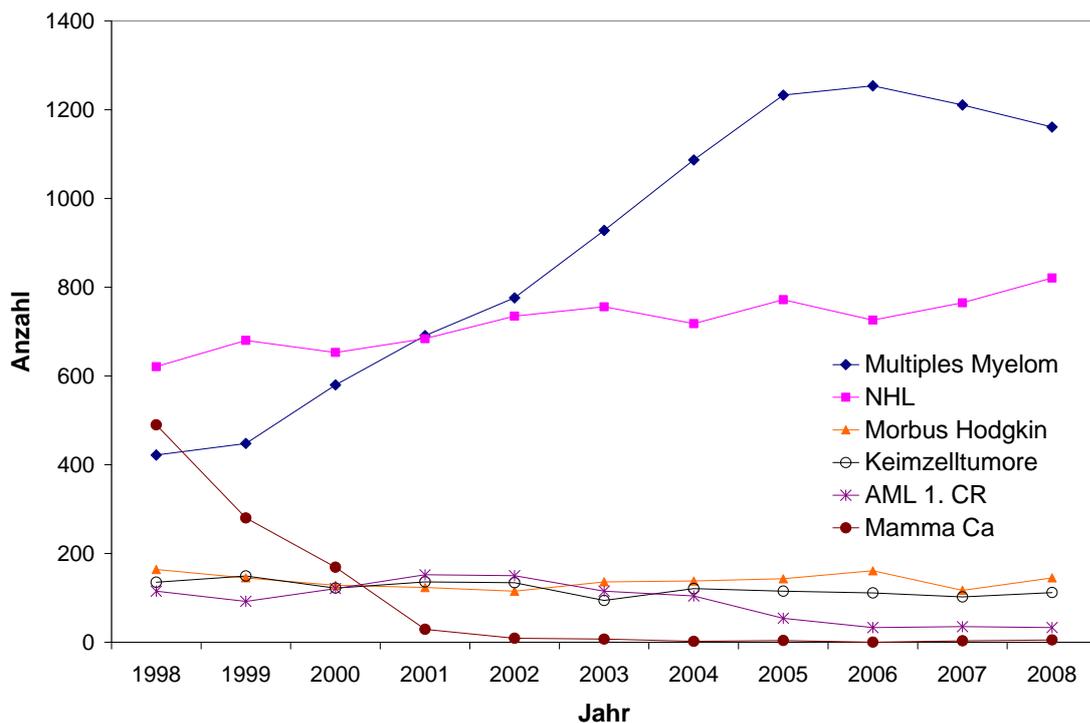


Abbildung 16: Entwicklung der Fallzahlen für die 6 Entitäten, die in Deutschland im Zeitraum 1998 bis 2008 am häufigsten Anlass zur Durchführung einer autologen Ersttransplantation gaben.

4.3 Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern

Die den nachfolgenden Abbildungen zugrunde liegenden Daten wurden dem DRST freundlicherweise vom EBMT Transplant Activity Center in Basel (Prof. Dr. A. Gratwohl, Frau H. Baldomero) zur Verfügung gestellt.

4.3.1 Blutstammzelltransplantationen insgesamt

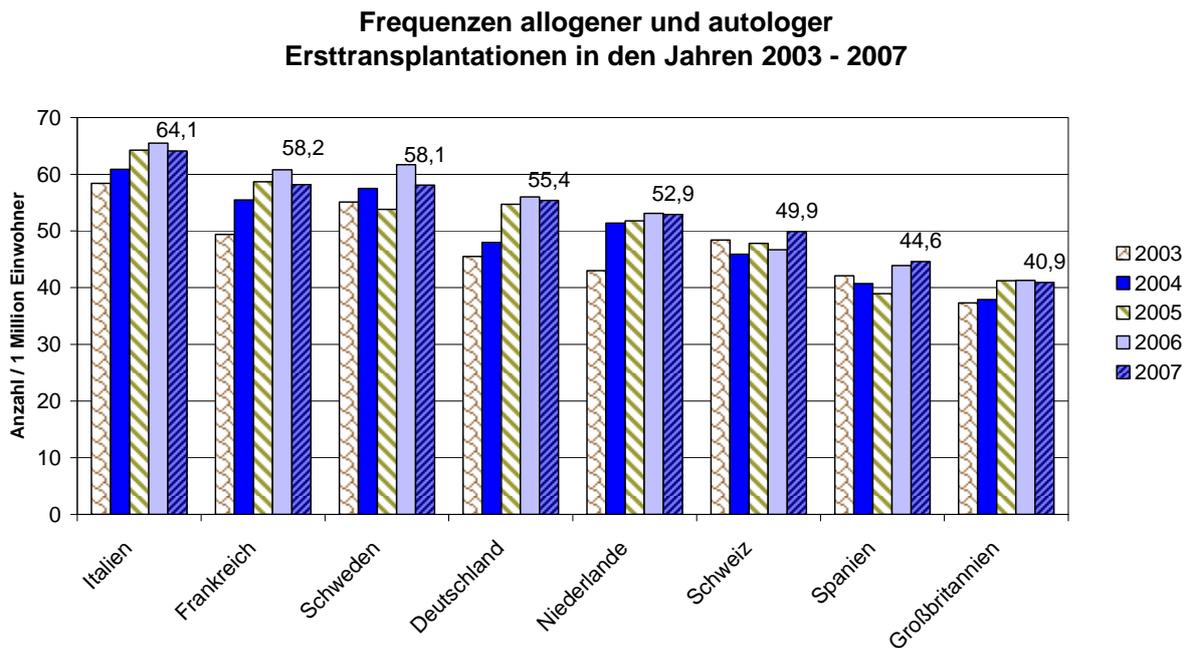


Abbildung 17: Entwicklung der Frequenzen aller allogenen und autologen Stammzelltransplantationen insgesamt pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner. Darstellung der Entwicklung der Jahre 2003 bis 2007 in acht europäischen Ländern. Der angegebene Zahlenwert bezieht sich auf das Jahr 2007.

4.3.2 Allogene Transplantationen

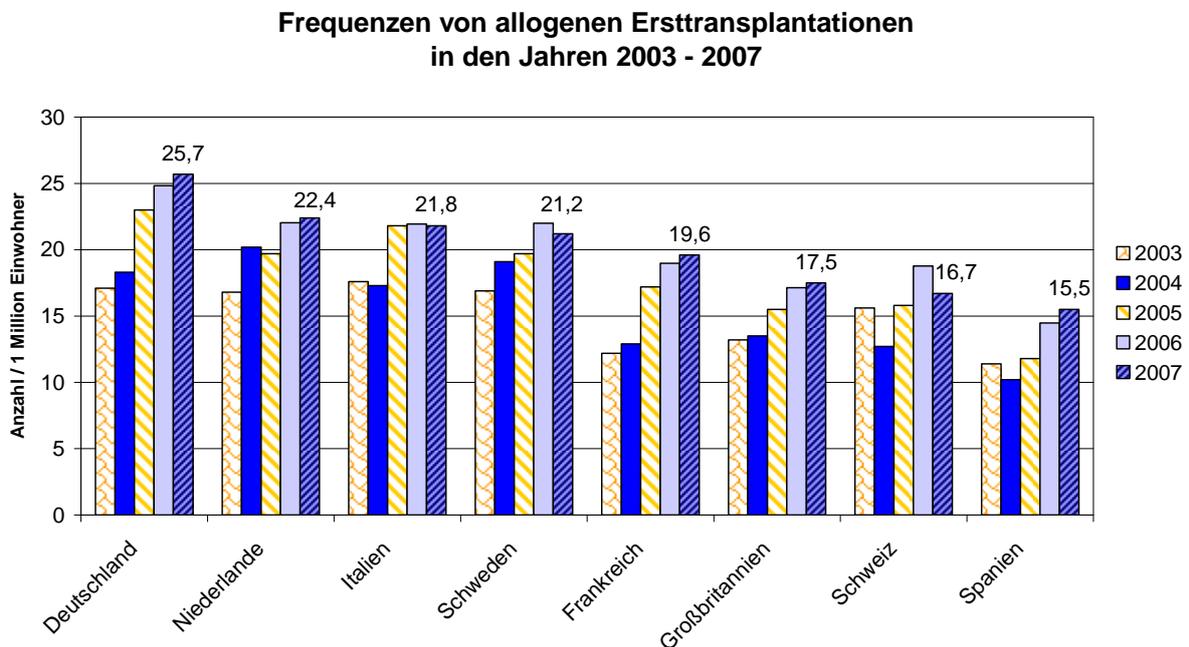


Abbildung 18: Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2003 bis 2007. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz allogener Transplantationen pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner. Für 2007 ist über den Säulen auch der für jede Nation errechnete Quotient angezeigt.

Anteil der allogenen Transplantationen mit reduzierter Konditionierungsintensität in den Jahren 2003 -2007

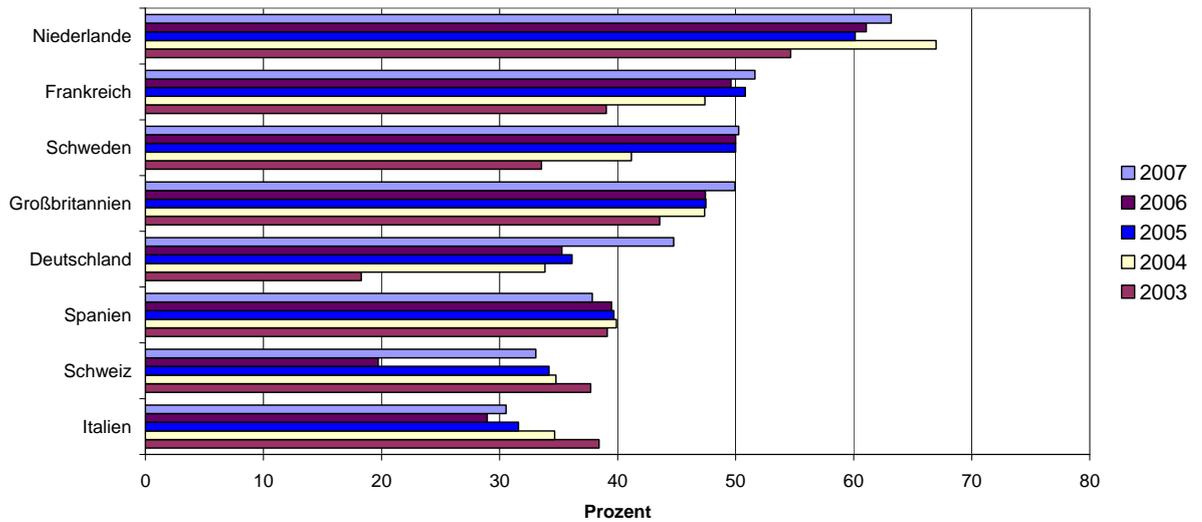


Abbildung 19: Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit reduzierter Dosisintensität bei allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2003 bis 2007. Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

Allogene Transplantationen: Anteil der mit DLI nachbehandelten Patienten in den Jahren 2003 - 2007

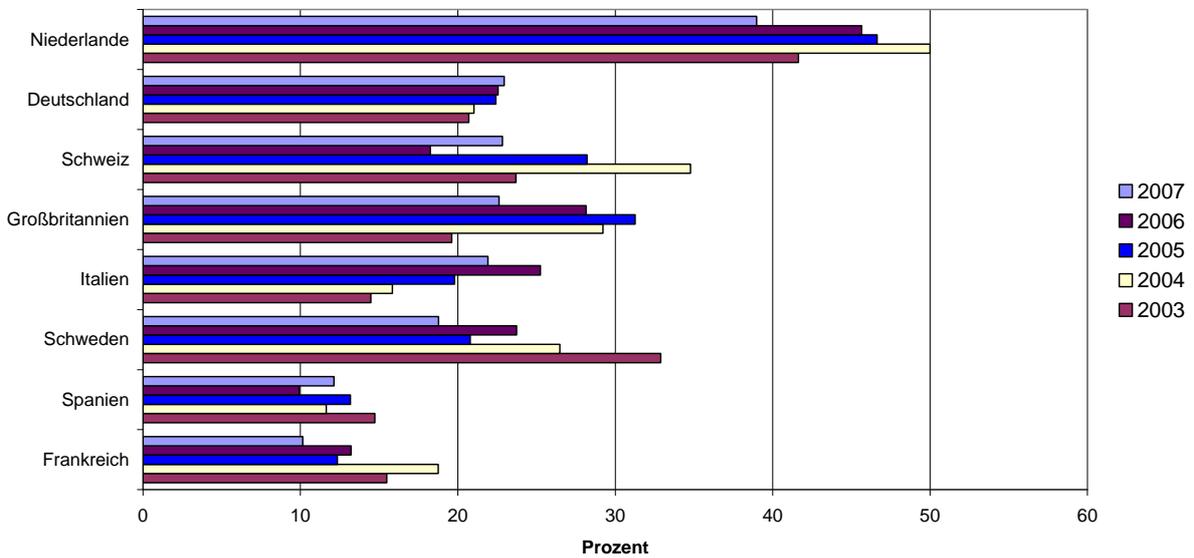


Abbildung 20: Einsatz von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) nach allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2003 bis 2007. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die nach allogener Ersttransplantation mit DLI nachbehandelt wurden.

Stammzellquellen für allogene Transplantationen mit unverwandten Spendern im Jahre 2007

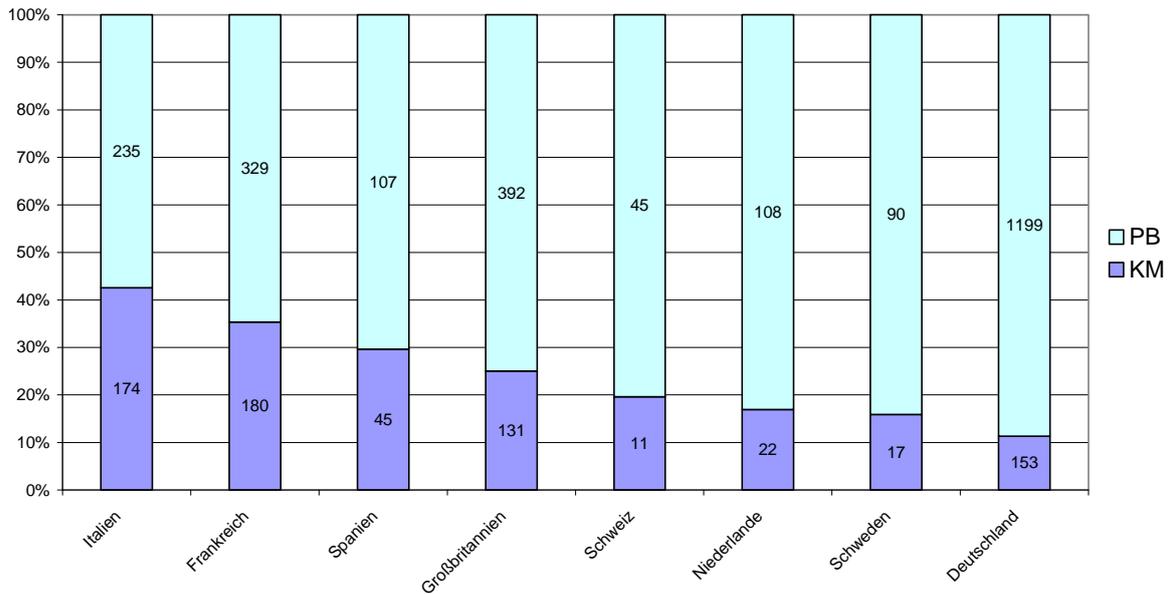


Abbildung 21: Bevorzugte Stammzellquellen für allogene Ersttransplantationen im Jahre 2007 in acht europäischen Ländern. PB = Peripheres Blut. KM = Knochenmark. Die absoluten Fallzahlen für beide Stammzellquellen sind zusätzlich genannt.

Nutzung von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle in Europa 2007

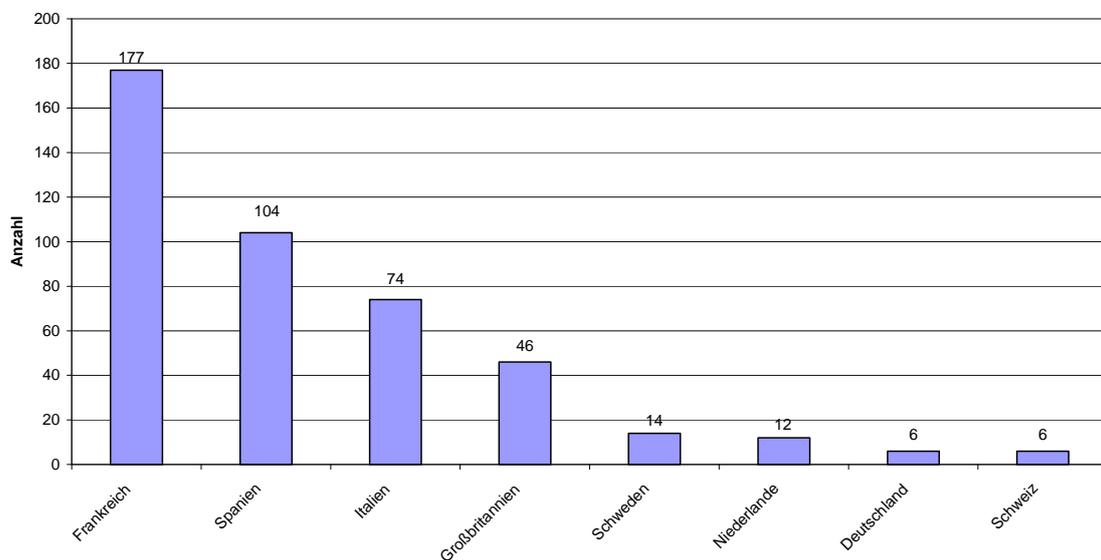


Abbildung 22: Einsatz von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle in Europa.

4.3.3 Autologe Transplantationen

Frequenzen von autologen Ersttransplantationen
in den Jahren 2003 - 2007

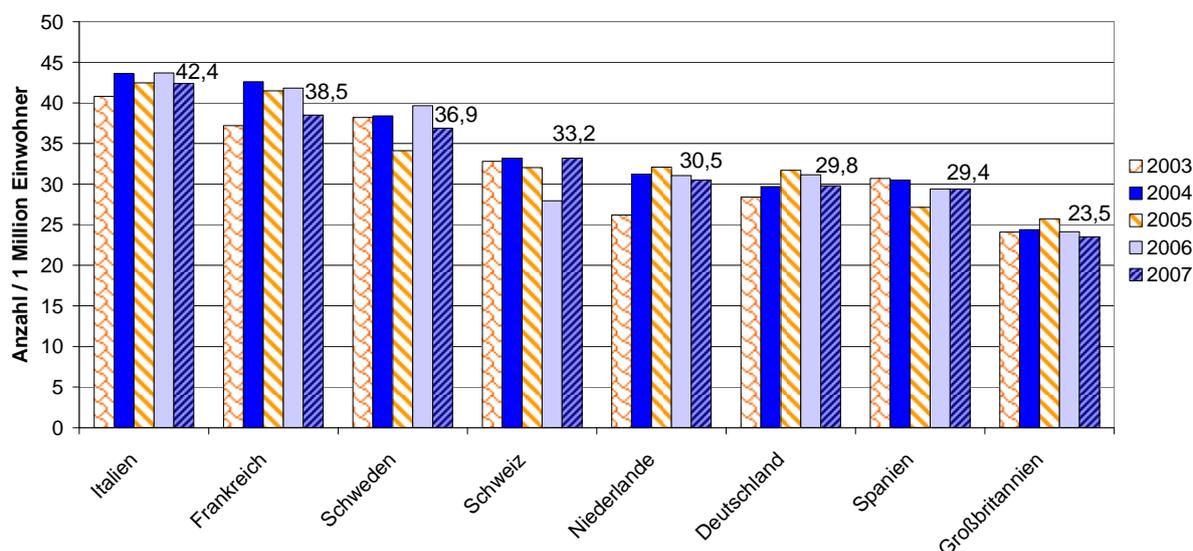


Abbildung 23: Entwicklung der Frequenzen autologer Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2003 bis 2007. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz autologer Ersttransplantationen pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner. Für 2007 ist über den Säulen auch der für jede Nation errechnete Quotient angezeigt.

Jahr/Land	auto KM					auto PB				
	2003	2004	2005	2006	2007	2003	2004	2005	2006	2007
Deutschland	6	9	17	11	15	2338	2435	2590	2559	2439
Frankreich	35	40	25	25	51	2150	2481	2489	2476	2403
Großbritannien	53	34	47	22	24	1371	1398	1497	1409	1402
Italien	80	97	87	79	68	2244	2426	2397	2438	2394
Niederlande	7	10	18	3	7	412	490	505	500	499
Schweden	8	3	3	1	2	328	339	304	356	341
Schweiz	1	2	1	2	1	239	237	236	202	251
Spanien	20	17	16	13	9	1202	1237	1151	1195	1168
	210	212	214	156	177	10284	11043	11169	11135	10897

Tabelle 11: Bevorzugte Stammzellquellen für autologe Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2003 – 2007.

5 Danksagungen

Unser Dank gilt:

- **den lokalen Datenmanagern und den Leitern der Transplantationseinheiten**
für die sehr konstruktive Zusammenarbeit mit dem Sekretariat Essen, der Datenzentrale Ulm sowie dem PRST
- **der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung**
für Personalmittel zur Unterstützung spezifischer Projekte seit Januar 2004
- **dem Uniklinikum Essen und dem Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) als lokalen Trägern des DRST sowie dem Uniklinikum Frankfurt als lokalem Träger des PRST**
- **der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS)**
für die Förderung des PRST
- **der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT e. V.)**
- **der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)**
vor allem Frau Carmen Ruiz, Frau Shelley Hewerdine, Herrn Ronald Brand, Frau Helen Baldomero und Herrn Prof. Dr. Alois Gratwohl
für die gute Zusammenarbeit.

6 Anlagen

I Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT - Survey on Transplant Activity" 2008

II Publikationen unter Beteiligung des DRST/PRST im Jahre 2008/2009

**III Detailstatistiken für Deutschland: Allogene und autologe Transplantationen
2008**

I Meldebögen und Richtlinien

“DRST/EBMT - Survey on Transplant Activity“ 2008

DRST-EBMT Activity Survey Erhebungsbogen 2008



SURVEY ON TRANSPLANT ACTIVITY 2008

Table 1: Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2008. Include the first allogeneic and/or first autologous transplant per patient according to indication and stem cell source. Other 'non first transplants' should be reported below in table 2 (allogeneic) or table 3 (autologous). Help with entering your data and other general information can be found in the guidelines. Non-id* = any family member (matched or mismatched) other than HLA - id sibling or twin.

Table 1 Indication	NUMBER OF PATIENTS RECEIVING FIRST TRANSPLANTS ONLY IN 2008																	Total allo after auto		
	allogeneic									autologous			Total							
	HLA - id sibling			family			unrelated													
	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	Allo	auto	Total					
Leukemias	AML 1st CR																			
	non 1st CR																			
	ALL 1st CR																			
	non 1st CR																			
	CML 1st cP																			
	not 1st cP																			
	MDS incl. Sec AL																			
MPS																				
CLL incl. PLL																				
LPD	PCD - Myeloma																			
	PCD - other																			
	HD																			
	NHL																			
Solid tumors	Neuroblastoma																			
	Soft tissue																			
	Germ cell tumors																			
	Breast Ca.																			
	Ewing																			
	Renal Ca.																			
	Melanoma																			
	Colon Ca.																			
	Other solid tumors																			
Non - Malignant disorders	BM aplasia - SAA																			
	BM aplasia - other																			
	Hemoglob-thalassemia																			
	Hemoglob- other																			
	Prim. Immune deficiencies																			
	Inherit.dis of metabolism																			
	Auto immune disease																			
Others																				
TOTAL (1st transplants)																				

Table 2: Allogeneic Transplants (non first TX)	BM	PBSC	Cord
Retransplants: allogeneic in 2008			
Additional transplants: allogeneic in 2008			

Table 3: Autologous Transplants (non first TX)	BM	PBSC
Retransplants: autologous in 2008		
Additional transplants: autologous in 2008		

Table 4: General Information	ALLO	AUTO
Cord Blood transplants in 2008		
Reduced Intensity Conditioning transplants in 2008		X
Patients receiving Donor Lymphocyte Infusions (DLI) in 2008		X
Patients receiving Mesenchymal stromal cells (MSC) in 2008		
Patients receiving Hematopoietic Stem Cells(HSC) for non hematopoietic use in 2008		
	cardiovascular	
	neurological	
	tissue repair	

Table 5: Totals	ALLO	AUTO	TOTAL
TOTAL number of all TRANSPLANTS in 2008			

Einsender: DRST-Zentrums-Nr.:

Data-Manager (Name in Blockschrift)

Stempel der meldenden Einheit:

DRST-Sekretariat Essen. E-mail: ottingerdrst@uni-essen.de

Please return by 26.01. 2009. Fax: 0201-723-4354 PD Dr. H.Ottinger,

Guidelines for reporting data to the EBMT Activity Survey 2008.

Table 1: Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2008. Report the first allogeneic transplant and/or first autologous transplant per patient according to disease indication, donor type and stem cell source as outlined in Table 1. You may include the same patient twice as long as the first occurrence of each type of transplant took place in 2008.

The following EBMT/JACIE/FACT definitions for 'first transplants' apply:

- first transplant (new patient, never transplanted before)
- first allograft (after a previous autograft) or first autograft (after a previous allograft)
- first allograft or first autograft in your centre after a previous transplant in a different centre.

The column '**total allo after auto**' refers to patients with their disease treatment in a planned 'allo after auto' transplant programme. Enter these patients in both the respective allogeneic or autologous transplant section in the main table **and** in the column '*total allo after auto*' on the right side.

The following definitions for donor type and stem cell source apply:

- Non-id = any family member (matched or mismatched) other than HLA-identical sibling or twin.

For combinations of stem cell products / donor types:

- Bone marrow and peripheral blood = peripheral blood stem cell transplant - enter as PBSC
- Bone marrow and cord blood = cord blood transplant - enter as Cord
- Peripheral blood and cord blood = cord blood transplant - enter as Cord
- Bone marrow and peripheral blood + cord blood = cord blood transplant - enter as Cord
- Autologous stem cells given together with an allogeneic transplant within 7 days = allogeneic transplant
- Multiple infusions, e.g. double cord, multiple cord, multiple PBSC within one week are reported as **one transplant only**.

Table 2: Report the total number of retransplants and additional (non-first) transplants performed with allogeneic BM, PBSC or Cord blood in 2008.

Table 3: Report the total number of retransplants and additional (non first) transplants performed with autologous BM, PBSC or Cord blood in 2008

The following definitions for table 2 and 3 apply only if the rules for 1st transplants do not apply:

- A **Retransplant** is an unplanned transplant performed due to relapse, rejection of the first transplant or for any other secondary malignancy.
- An **Additional transplant** (non-first transplant) is when a double, triple or more 'multiple graft programme' is planned from the beginning of the treatment protocol.
- **Re-infusion of allogeneic stem cells** for graft failure is considered to be a retransplant. Enter in **Table 2** as a **retransplant**.
- **Re-infusion of autologous stem cells** for non-engraftment is considered to be a boost and is **not a transplant**.

Table 4: collects generic information (i.e. total numbers only) on additional cellular therapies or technologies.

- **Cord Blood:** enter the total number of all cord blood transplants performed in 2008.
- **RIC** (Reduced Intensity Conditioning transplants): enter the total number of all RIC transplants performed in 2008 (this includes first HSCT from Table 1 and/or re- or additional HSCT from Table 2). The RIC definitions document can be viewed on the EBMT website under the 'Registry - Transplant Activity survey' link.
- **DLI** (Donor Lymphocyte Infusions): enter the total number of patients receiving DLI in 2008. The year of transplant does not effect the DLI reporting.
- **MSC** (Mesenchymal stromal cells): enter the total numbers on MSC stromal cell transplants performed in 2008.
- **Cell transplants for non-hematopoietic use:** enter the number of patients receiving cell transplants for NON-hematopoietic use in 2008.

Please note that in 2008 the EBMT and TERMIS-EU (European Chapter of Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society) are collecting information on cell transplants with non-hematopoietic cells and /or hematopoietic cells for non-hematopoietic use.

The separate TERMIS-EU activity survey is enclosed. If you have performed such transplants, report them on the TERMIS-EU survey. If you know of departments within your centre performing such transplants, please contact your colleagues and coordinate the TERMIS-EU survey with them.

Table 5: To calculate the total number of transplants in 2008: add together the total number of allogeneic transplants from Table 1 + Table 2 = **Total allo HSCT** and the total number of autologous transplants from Table 1 + Table 3 = **Total auto HSCT** to provide the total number of **ALL TRANPLANTS** performed in 2008..

Disease classification dictionary: the classification of diseases for the survey follows the EBMT disease classification dictionary, which can be found at: www.ebmt.org - Registry - Transplant Activity survey – Alphabetical list of Disease Classifications.

Please note that reporting to the activity survey does not substitute for sending the MED-A data to the EBMT registry.

For further information please contact Helen Baldomero (baldomero@uhbs.ch), Tel: 00 41 61 265 3203, FAX: 00 41 61 265 2735 or PD Dr. H. Ottinger, Tel: 0201-723-3732, FAX: 0201-723-3734

II Publikationen unter Beteiligung des DRST/PRST in den Jahren 2008 und 2009

Bacher U, Klyuchnikov E, Zabelina T et al: **The changing scene of allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia - a report from the German Registry covering the period from 1998 to 2004.** *Annals of hematology* 2009, online veröffentlicht am 25. März 2009

Bacher U, Zabelina T, Ottinger H et al: **Allogeneic stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia within the German Register of Stem Cell Transplantation (DRST) 1998-2004.** *Bone Marrow Transplantation* 2008, Volume 41, Supplement 1, S. S304

Ottinger HD, Mueller C, Beelen DW et al: **Allogeneic blood stem cell transplantations performed for Malignant Lymphomas in Germany - A report from the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST) covering the period from 1998 - 2006.** *Onkologie* 2008, Volume 31, Supplement 4, S. 10

Ottinger HD, Mueller C, Schrezenmeier H et al: **Allogeneic blood stem cell transplantations performed for malignant lymphomas in Germany: Report from the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST) covering the period from 1998 - 2006.** *Bone Marrow Transplantation* 2008, Volume 41, Supplement 1, S. S245

Matthes-Martin S, Pötschger U, Bermann K et al: **Risk-adjusted outcome measurement in pediatric allogeneic stem cell transplantation.** *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; Volume 14, Issue 3, S. 335-343

Matthes-Martin S, Pötschger U, Frommlet F et al: **Risk-adjusted outcome measurement in pediatric allogeneic stem cell transplantation.** *Bone Marrow Transplantation* 2008; Volume 42, Supplement 2, S. S111

Schrezenmeier H, Fuehrer M, Ottinger H et al: **Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acquired Aplastic Anemia: Results of a Retrospective Analysis of Transplants Reported to the German Registry of Stem Cell Transplantation.** *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2008; Volume 35, Supplement 1, S. 27

Soerensen J, Borkhardt A, Peters C et al: **Second allogeneic stem cell transplantation in children with acute leukaemia and myelodysplastic syndromes – A retrospective analysis of behalf of the German Registry for Pediatric Stem Cell Transplantation (PRST).** *Bone Marrow Transplantation* 2009; Volume 43, Supplement 1, S. S41

Verbeek M, Bornhaeuser M, Finke J et al: **Second transplant in the management of AML relapse after first allogeneic stem cell transplantation: Results from a retrospective analysis by the German transplant cooperative group and the German registry for stem cell transplantation (DRST).** *Bone Marrow Transplantation* 2008, Volume 41, Supplement 1, S. S103

III Detailstatistiken für Deutschland: Allogene und autologe Transplantationen 2008

Zentrumsbezogene Detailstatistiken zu den in Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 9 und Tabelle 10 dieses Jahresberichtes gezeigten Sammelstatistiken stehen **den mit dem DRST kooperierenden Transplantationseinheiten** auf Antrag an die Datenzugriffskommission zur Verfügung, wenn diese Daten für die Planung klinischer Studien, retrospektive Auswertungen etc. benötigt werden. Anfragen hierzu richten Sie bitte an Herrn Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier oder besser per E-Mail an dzk@drst.de.