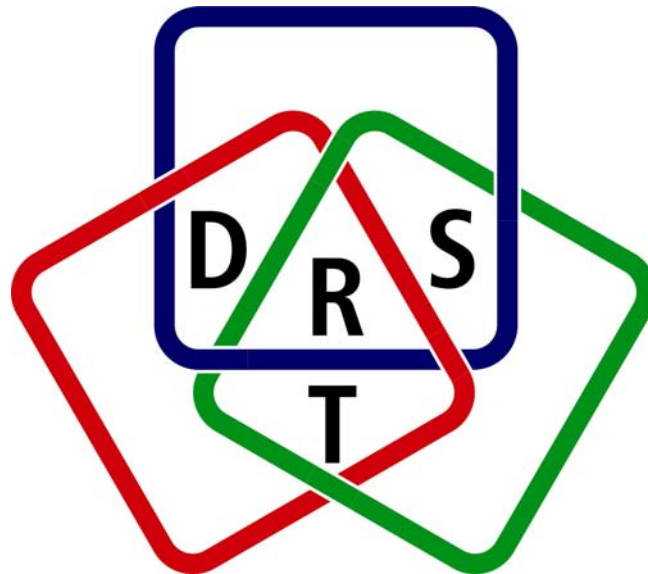


Jahresbericht 2006

Öffentlicher Teil



Deutsches Register für Stammzelltransplantationen

Gefördert durch die

Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung und die

“Aktion Kampf dem Krebs“ der Deutschen Krebsgesellschaft

1. Vorsitzender:

Prof. Dr. H. Schrezenmeier
Abteilung für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Ulm

Postfach 1564
Helmholtzstr. 10
89005 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) 723-4342 (oder -3732)
Fax: (0201) 723-4354
E-Mail: ottingerdrst@uni-essen.de
Web: www.uni-essen.de/drst/

2. Vorsitzender:

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

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) 1507-00
Fax: (0731) 1507-50
E-Mail: drst@drst.de
Web: www.drst.de/

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	1
2	Personalia	3
3	Arbeitsbericht 2006	4
3.1	Jährliche Abfrage der Transplantationsaktivitäten in Deutschland ("DRST/EBMT Survey on Transplant Activity 2006").....	4
3.2	Das MED-A Projekt: Stand der Dokumentation im DRST	5
3.2.1	Erfassung neuer Transplantationen	5
3.2.2	Vollständigkeit der Dokumentation.....	6
3.2.3	ProMISe 2 - Aufbauschulungen	8
3.2.4	Detailstatistiken über den Datenbestand für ausgewählte Entitäten zur Erleichterung von Studienplanungen	10
3.2.5	Detailstatistiken über den Datenbestand des PRST	12
3.3	Förderung nationaler klinischer Studien.....	13
3.3.1	Allogene transplantierte Patienten mit AML ab 01/1999.....	13
3.3.2	Retrospektive Analyse: Allogene Transplantation beim Multiplen Myelom in Deutschland	14
3.3.3	Vergleich von autologer, gefolgt von dosis-reduzierter allogener Tandem-Transplantation für Patienten mit neu-diagnostiziertem Multiplen Myelom.....	14
3.3.4	Vergleich von Ergebnissen der allogenen Familien- und Fremdspendertransplantation bei chronischer myeloischer Leukämie.....	15
3.3.5	Vergleich von Stammzellquellen (Knochenmark vs. Blutstammzellen) und Spendertyp (HLA-identer Familienspender vs. unverwandter Spender) zur allogenen Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie	19
3.3.6	Retrospektive Analyse zur allogenen Zweittransplantation bei akuter Leukämie.....	21
3.4	IQWiG: Stellungnahmen des DRST.....	22
3.4.1	Stellungnahme zum Vorbericht ALL/AML	22
3.4.2	Stellungnahme zum Vorbericht SAA.....	22
3.5	Anfragen an die Datenzugriffskommission.....	22
3.6	Öffentlichkeitsarbeit.....	23
4	Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2006	24
4.1	Allogene Transplantationen in Deutschland.....	25
4.1.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein	25
4.1.2	Indikationen	25
4.1.3	Spendertypen und Stammzellquellen	29
4.1.4	Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Dosisintensität	33
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.....	36
4.3.1	Blutstammzelltransplantationen insgesamt.....	36
4.3.2	Allogene Transplantationen	37
4.3.3	Autologe Transplantationen	39
5	Danksagungen	40
6	Anlagen	

1 Vorwort

In diesen Tagen des G8-Gipfels von Heiligendamm reden alle vom Klimawandel. Im Gesundheitswesen spüren wir den Klimawandel immerhin seit mindestens 15 Jahren mit zunehmender Deutlichkeit. Auch hier sind die begrenzten Ressourcen der Knackpunkt, wobei es mehr ums Geld als um Rohstoffe und Immissionen geht. Da jonglieren seit langem die Gesundheitspolitiker mit unterschiedlichem Geschick mit den Finanzen und beschäftigen die betroffenen Ärzte und Patienten regelmäßig mit Anstrengungen zur Schadensbegrenzung. Dem „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“, kurz IQWiG genannt, ist es nun zu verdanken, dass zumindest in der Stammzelltransplantation die Steigerung vom Klimawandel zur Klimakatastrophe droht.

Zwei präzise ins Sommerloch positionierte Vorberichte zu Aspekten der Blutstammzelltransplantation bei akuten Leukämien und schweren aplastischen Anämien haben einen einhelligen Aufschrei der ganzen Fachwelt ausgelöst. Das DRST hat in der breiten Front heftiger Kritik an den mit schwersten inhaltlichen und methodischen Mängeln behafteten Vorberichten einen wichtigen Platz eingenommen. Es hat nicht nur eigene, mit aktuellen Daten untermauerte Stellungnahmen abgegeben, sondern auch andere Fachgruppen mit Ad-Hoc-Analysen unterstützt. Das war ein enormer, außerplanmäßiger Aufwand, bei dem sich unsere wachsende Routine mit studien- und krankheitsbezogenen Datenbereitstellungen und Auswertungen ausgezahlt hat.

Die vom IQWiG ausgelösten Aktivitäten haben allerdings deutlich gemacht, dass das DRST eine unverzichtbare Funktion in unserem fachlichen Umfeld hat und kompetent erfüllt. Umso wichtiger wäre es, dass die seit einem Jahr verstärkten Bemühungen um eine dauerhafte und solide finanzielle Basis bald von Erfolg gekrönt werden. Ein mögliches Finanzierungskonzept, welches in enger Abstimmung mit dem Vorstand der DAG-KBT entwickelt wurde, stellt eine gute Diskussionsgrundlage für die Meinungsbildung unter den beteiligten Arbeitsgruppen und Transplantationseinheiten dar. Dabei ist es das Ziel des DRST, die Dienstleistung für seine klinischen Partner weiter zu verbessern, aber gleichzeitig nicht mehr alle Informationen öffentlich zugänglich zu machen. Wir erleben wie mit großer Selbstverständlichkeit auf die bislang in den Jahresberichten verfügbaren Daten zugegriffen wird, obwohl keine Regelfinanzierung besteht. Darum werden Sie in dieser Internet-Version des Jahresberichtes bestimmte, in früheren Jahresberichten verfügbare Informationen, vermissen. Den zum DRST beitragenden Transplantationszentren stehen diese Informationen selbstverständlich weiterhin zu Verfügung. Ein solches Vorgehen sollte letztlich im Interesse aller sein.

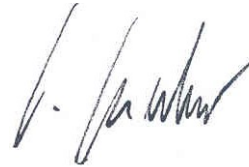
Angesichts solch wichtiger Aktivitäten und Entwicklungen treten in der Erinnerung die alltäglichen und die alljährlichen Arbeiten in den Hintergrund. Natürlich haben wir in

vielfältiger Weise weiter an der Vervollständigung und Verbesserung des Datenbestandes gearbeitet. Der Erfolg dieser Arbeit zeigt sich an zahlreichen Stellen dieses Berichtes, aber an diesem Erfolg waren viele beteiligt. Wir danken deshalb an dieser Stelle den zahlreichen Kolleginnen und Kollegen in den Transplantationszentren, der EBMT und der DAG-KBT für die stets reibungslose und konstruktive Zusammenarbeit sowie vor allem der Deutschen José Carreras Leukämie Stiftung, die die Arbeit des DRST wesentlich unterstützt.

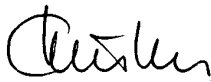
Ulm und Essen im Juni 2007



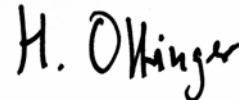
Prof. Dr. H. Schrezenmeier



Prof. Dr. D. W. Beelen



Dr. Dr. Carlheinz Müller



PD Dr. Hellmut Öttinger

2 Personalia

1. Vorsitzender: Professor Dr. Hubert Schrezenmeier

2. Vorsitzender: Professor Dr. Dietrich W. Beelen

Weitere Vorstandsmitglieder:

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

Satzungsgemäß gehört Herr Professor Dr. Axel Zander als Sprecher der DAG-KBT ebenfalls dem Vorstand des DRST an.

Liste der weiteren Mitglieder:

Prof. Dr. Renate Arnold, Prof. Dr. Donald Bunjes, Prof. Dr. Wolfram Ebell, Dipl. Inf. med. Hans-Peter Eberhard, Prof. Dr. Shraga Goldmann, Prof. Dr. Hans Grosse-Wilde, Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel, Prof. Dr. Thomas Klingebiel, Prof. Dr. Hans-Jochem Kolb, Prof. Dr. Bernhard Kremens, PD. Dr. Joannis Mytilineos, Prof. Dr. Norbert Schmitz, Prof. Dr. Siegfried Seeber, Dipl.-Volkswirt Manfred Stähle

Erfreulicherweise standen dem DRST auch im Jahre 2006 seine bewährten Mitarbeiterinnen Frau Karin Fuchs im Sekretariat Essen, Frau Sandra Allgaier und Frau Anja Müller in der Datenzentrale Ulm sowie Frau Kirsten Bergmann dem PRST in Frankfurt zur Verfügung.

3 Arbeitsbericht 2006

3.1 Jährliche Abfrage der Transplantationsaktivitäten in Deutschland (“DRST/EBMT Survey on Transplant Activity 2006”)

Im „DRST-Survey-Projekt“ wurden wieder mit einem Formblatt die Transplantationsaktivitäten der Zentren im Jahre 2006 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.

Erstmals bot die DRST-Datenzentrale Ulm den DRST-EBMT Surveybogen 2006 auch in elektronischer Form an. Dies sollte zum einen die Auswertbarkeit durch PC-Ausgefüllte Faxe erleichtern, aber zum anderen auch dem Benutzer die mühsame Summenbildung ersparen. Immerhin 25 von 108 meldenden Zentren haben dieses Angebot genutzt und ihre Survey-Daten online erfasst.

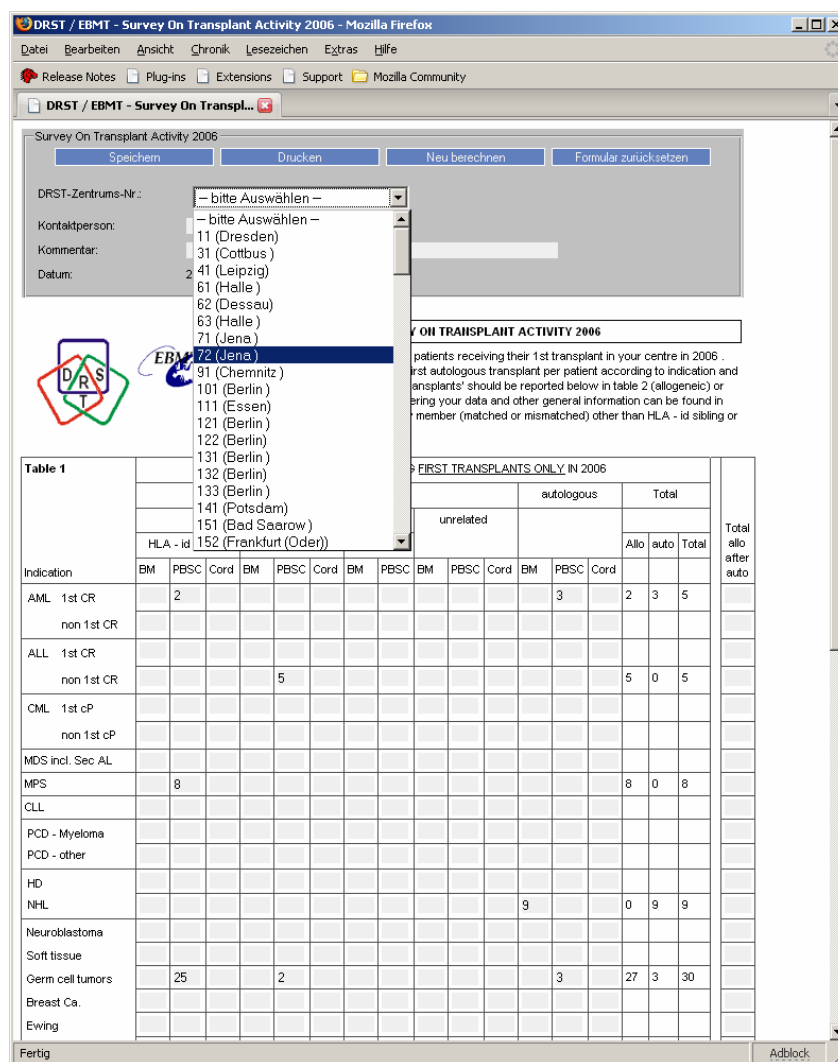


Abbildung 1: Onlineformular zur Erfassung der DRST-EBMT Survey-Daten des Jahres 2006.

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 DRST-Datenbank wie auch zur Planung weiterer Aktivitäten und Studien zur Verfügung.

Die wichtigsten Ergebnisse der Erhebung werden im Kapitel 4 (Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2005) in Form von Sammelstatistiken dargestellt.

Zentrumsbezogene Detailstatistiken für das Jahr 2006, die zur Planung nationaler klinischer Studien herangezogen werden können, werden auf Anfrage nach Entscheidung der Datenzugriffskommission zur Verfügung gestellt (s. Kap. 8.5).

Die Mitarbeit der lokalen DRST-Datenmanager an dieser nationalen Erhebung war nach wie vor vorbildlich. Ihnen und den Leitern der Transplantationseinheiten gilt unser besonderer Dank.

3.2 Das MED-A Projekt: Stand der Dokumentation im DRST

3.2.1 Erfassung neuer Transplantationen

Wie schon in 2005 wurden auch in 2006 wieder zwei Drittel der neuen Transplantationen von den Datenmanagern in den deutschen Transplantationseinheiten selbst in ProMISe eingegeben. Dabei wurden die Datenmanager vom DRST-Sekretariat und der DRST-Datenzentrale unterstützt, welche zusätzlich ein Drittel der von den Zentren auf den Papierformularen dokumentierten neuen Transplantationen nach ProMISe übertragen haben. Auffällig ist allerdings, dass das DRST-Sekretariat seit 2006 vermehrt Follow Ups von den Zentren auf Papierbogen erhält, um diese dann in ProMISe einzutragen, während der Anteil der von den Zentren selbst in ProMISe eingetragenen Follow Ups rückläufig ist (siehe Abbildung 2). Möglicherweise deutet das darauf hin, dass der Follow Up – Reminder von Zentren, die auf Papier dokumentieren, besser angenommen wurde bzw. die Rückmeldung schneller erfolgte.

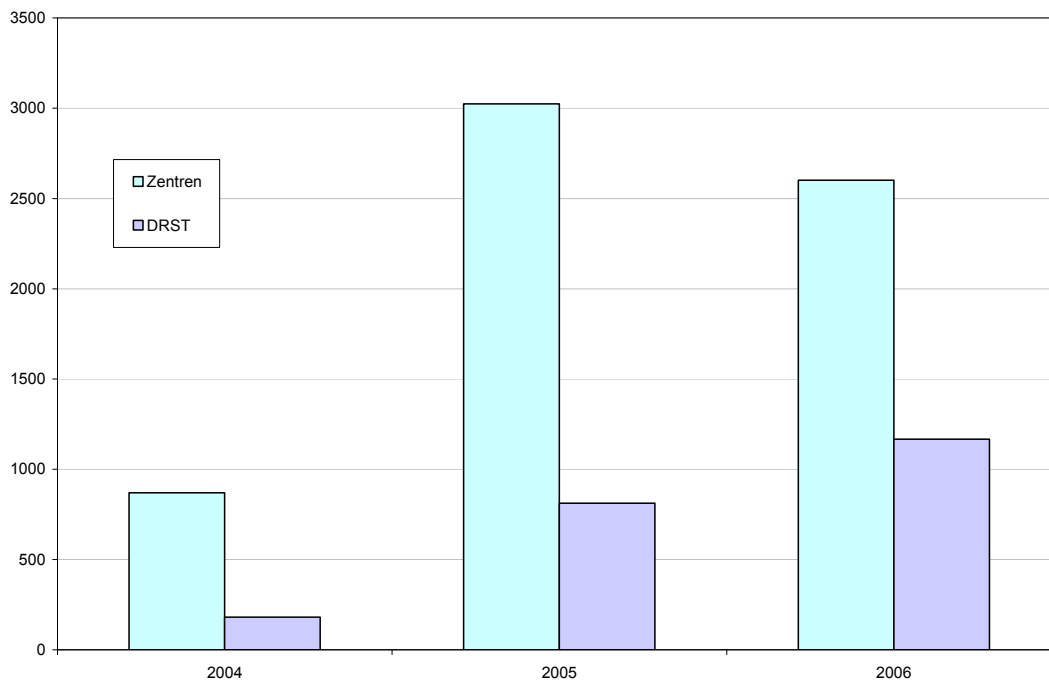


Abbildung 2: Erfassung neuer Follow Ups in den Jahren 2004, 2005 und 2006, wobei nach 2 Erfassungswegen unterschieden wird: Zentren - Eingabe der Daten in ProMISe durch die Zentren selbst, DRST - Übertragen der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST-Sekretariat.

3.2.2 Vollständigkeit der Dokumentation

Alljährlich wird die Vollständigkeit der Dokumentation durch einen Vergleich der Daten des kumulativen DRST/EBMT Transplant Activity Survey mit den tatsächlichen Einträgen in der ProMISe-Datenbank abgeschätzt. Besonders erfreulich ist in diesem Jahr der Sprung der erfassten Daten für allogene Ersttransplantationen für 2004 auf 75% und für 2005 auf 77%. Für das Jahr 2005 bedeutet das, dass 562 allogene Ersttransplantationen nachgetragen worden sind. Hinzu kommt, dass bereits 1081 Ersttransplantationen von 2006 erfasst worden sind.

Auch bei den autologen Ersttransplantationen konnte der Dokumentationsrückstand etwas aufgeholt werden, so dass für das Jahr 2005 immerhin 70% der Transplantationen – das sind 650 Datensätze, die hinzukamen - erfasst sind. Auch hier scheint, so wie bei den allogenen Transplantationen, eine sehr hohe Motivation vorhanden zu sein, die Daten zeitnah in die Datenbank zu speichern.

Bei mehr als 3550 erfassten Datensätzen, davon 2450 von 51 Benutzern in 45 Zentren, kann optimistisch in die Zukunft geschaut werden und darauf gehofft werden, dass in 2007 der Rückstand weiter aufgeholt wird und auch die Daten von 2006 vollständig eingetragen werden.

Aus manchen Transplantationszentren ist dem DRST bekannt, dass in den Jahren 2003 bis 2005 die Dokumentation brach lag und erst wieder durch das Einstellen neuer Mitarbeiter

mit der Erfassung der Transplantationen von 2006 begonnen wurde. Diesen Zentren bietet das DRST Unterstützung bei der Übertragung der Daten nach ProMISe an, was – wie sich das DRST auch bewusst ist – natürlich aber nur ein kleiner Teil der Aufarbeitung ist. Der größere und wesentlich aufwändigere Teil ist die Daten aus den Patientenakten zusammenzutragen.

Vgl. allogene Ersttransplantationen DRST/EBMT Survey - ProMISe

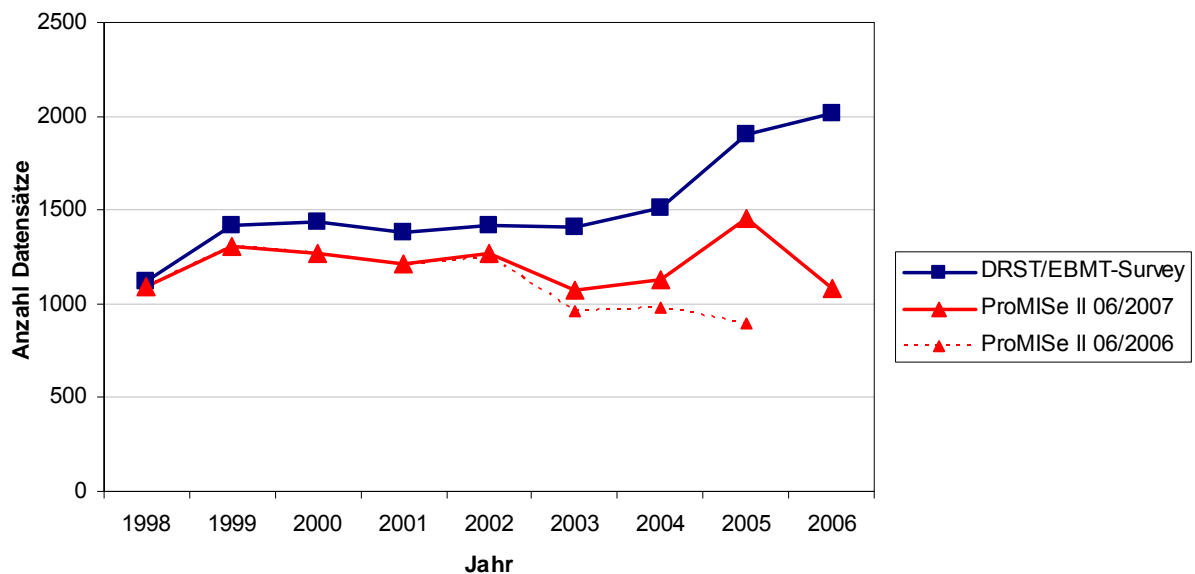


Abbildung 3: Stand MED-A-Datenerfassung im DRST (Stichtag: 03.05.2007) für allogene Ersttransplantationen, die im Zeitraum vom 01.01.1998 - 31.12.2006 durchgeführt wurden. Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey 1998 - 2006 (Soll-Werte), Einträge in der DRST-ProMISe-Datenbank (Ist-Werte)

Vgl. autologe Ersttransplantationen DRST/EBMT Survey - ProMISe

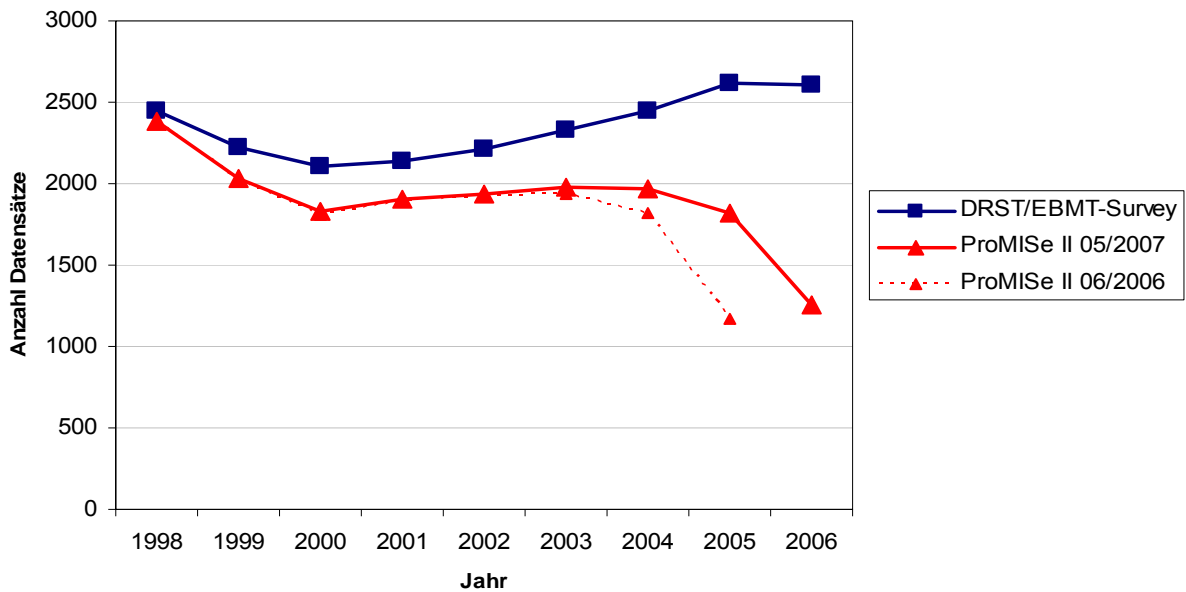


Abbildung 4: Stand MED-A-Datenerfassung im DRST (Stichtag: 03.05.2007) für autologe Ersttransplantationen, die im Zeitraum 01.01.1998 - 31.12.2006 durchgeführt wurden. Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey 1998 - 2006 (Soll-Werte), Einträge in der DRST-ProMISe-Datenbank (Ist-Werte).

Anstoß und Motivationsschub zur Dateneingabe konnten sicherlich die in 2006 abgehaltenen Schulungen geben, mit denen in Ulm 16 und in Essen 18 Datenmanager erreicht werden konnten.

3.2.3 ProMISe 2 - Aufbauschulungen

Fast auf den Tag genau zwei Jahre nach den ersten ProMISe-Schulungen im Jahr 2004 fanden am 05.09.2006 in Ulm und am 14.09.2006 in Essen ProMISe 2 – Aufbauschulungen statt, an denen insgesamt 34 Datenmanager oder dokumentierende Ärzte aus 30 verschiedenen Transplantationszentren teilnahmen. Viele Nachfragen bezüglich der Dateneingabe und Datenmodifikationen aber auch speziell zur Erstellung von Berichten mit ProMISe, was am Telefon nur schwer zu erklären ist, hatten den Anlass gegeben, weitere Schulungen zu organisieren.

Die jeweils eintägigen Schulungen bestanden somit aus einem praktischen Teil in dem das Erstellen von Berichten gezeigt und gemeinsam geübt wurde. Für die erfahrenen ProMISe-Benutzer zur Wiederholung und für die neuen Benutzer zum Einstieg gab es jedoch zu Anfang auch noch einmal einen Exkurs durch die Dateneingabe, eine Übersicht über besonders häufig gestellte Fragen und deren Antworten und einen ausführlichen Beitrag zum Thema Datenmodifikation und Datenlöschung. Letzteres sollte dazu beitragen, dass

der Qualitätsreport, der nach Abschluss der Umstellungsphase auf die ProMiSe 2 – Datenbankstruktur an die Zentren verschickt werden wird, einfacher zu bearbeiten ist bzw. Änderungen, die dadurch notwendig werden, leichter in ProMiSe von den Datenmanagern selbst zu machen sind. Neben ProMiSe war die Einverständniserklärung von Patienten ein weiteres großes Thema, da in Deutschland nicht alle Transplantationseinheiten von Beginn an eine Unterschrift für die Weitergabe der Daten an das DRST von den Patienten erfragt hatten. Nach entsprechender Nachfrage bei der EBMT und Rückmeldung an die Zentren konnte aber mittlerweile für mehr Klarheit gesorgt werden.

Die Schulungen wurden von Sandra Allgaier, Anja Müller und Karin Fuchs vom nationalen Register durchgeführt. Die Vorbereitungen erfolgten in enger Zusammenarbeit mit Carmen Ruiz und Shelley Hewerdine von der EBMT in London. Dort war bereits im Juni 2005 eine Fortbildung für ProMiSe-Trainer angeboten worden, an der Anja Müller und Sandra Allgaier teilgenommen hatten.

Ein ganz wichtiger Aspekt war auch bei diesen Schulungen wieder, dass der persönliche Kontakt aufgefrischt oder hergestellt wurde und somit die seit jeher sehr gute Zusammenarbeit zwischen den Datenmanagern und dem DRST aber auch den Datenmanagern untereinander noch enger und freundschaftlicher wird. Die Lernatmosphäre war in beiden Schulungen sehr gut und die Rückmeldungen, die das DRST erreichten, durchweg positiv.

ProMiSe 2 – Aufbauschulung in Ulm am 05.09.2006





Das DRST wurde gebeten, über die Schulungen in Deutschland für die EBMT-News zu berichten. Der Artikel kann unter http://www.ebmt.org/enev/noviembre2006/t_registry.htm gelesen werden.

Die Schulungen bieten nun die Grundlage, um auch mit nur telefonischer Unterstützung Daten ändern oder Berichte mit ProMISe erstellen zu können. Für Neueinsteiger besteht auch weiterhin die Möglichkeit, ProMISe in einer Einzelschulung in Essen oder Ulm kennen zu lernen.

3.2.4 Detailstatistiken über den Datenbestand für ausgewählte Entitäten zur Erleichterung von Studienplanungen

Der hohe Anstieg der neu erfassten Datensätze spiegelt sich in der Detailstatistik ebenfalls wieder. Nun können noch mehr Datensätze pro Diagnose als Ausgangsbasis für Studien zur Verfügung gestellt werden. Außerdem wurden in diesem Bericht die Datensätze des Vorjahres berücksichtigt, da bei steigender Transplantationsaktivität speziell in den allogenen transplantierenden Zentren bereits über 50% der Daten in ProMISe erfasst waren.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen zunächst wieder die Anzahl der im DRST erfassten allogenen Ersttransplantationen (Tabelle 1) und dann die Anzahl der erfassten autologen Transplantationen (Tabelle 2). Allogene Transplantationen nach vorangegangener autologer

Stammzelltransplantation werden, wie auch im vorherigen Jahresbericht, als Ersttransplantation gezählt.

Tabelle 1: Anzahl aller in der DRST-Datenbank registrierten allogenen Ersttransplantationen (Stichtag 01.06.2007) zwischen 1998 und 2006, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle ohne Berücksichtigung des Patientenalters. Diese Darstellung berücksichtigt keine Folgetransplantationen und Fälle mit unvollständigen Informationen zu Transplantationsnummer, Spendertyp oder Stammzellquelle (n=206). KM = Knochenmark, PB = Periphere Blutstammzellen, CB = Nabelschnurblut, MC = KM + PB, SC = PB + CB.

Diagnose	Verw., HLA-ident.			Fremd, HLA-ident.			Geschw., HLA-ident				Verw., HLA-diff.				Fremd, HLA-diff.				Zwillinge		Gesamt
	KM	PB	CB	KM	PB	CB	KM	PB	CB	MC	KM	PB	CB	SC	KM	PB	CB	SC	KM	PB	
Akute Leukämie (nicht näher klass.)	3	5		17	70		9	64			3	7			10	28				1	217
ALL	20	23	1	241	593	1	122	439	3		8	99	2	1	68	170	5		2	4	1802
AML	18	56		232	1226	2	188	1194			11	169		2	100	352	2		3	18	3573
Andere Diagnosen		1		1	8		1	10				1				1					23
Aplastische Anämie	23	8		40	64		75	72			2	12			5	12	1		1	2	317
Autoimmun-Erkrankungen					1			1								1					3
Chronische Leukämie (nicht näher klass.)		1		9	28		9	31			3	4			3	6					94
CLL	1	8		15	126		6	122				8			5	36				4	331
CML	29	35		335	462		187	437			13	64			66	138	1		5	5	1777
Diagnose nach Transplantation	3			6	4		4	4	1			2			2	2					28
Hämoglobinopathie	13	2		1	4		25	8	2	2	2	2			4	7					72
Immundefekt	15	12		39	24	2	27	11	1		7	36			8	7	2	1			192
Lymphome (nicht näher klass.)	2	2		4	8		2	12			1				1	5					37
M. Hodgkin	1	5		11	39		2	52				4			1	9				1	125
MDS/MPS (außer CML)	20	35		116	587	1	66	404			6	26			48	155	1			4	1469
Myelom	1	11		44	263	1	10	283				15			8	46			1	7	690
NHL	5	20		43	260		28	316			1	26			14	68	2		1	11	795
Solide Tumore	1	7			18		4	64				13			1	1	1		1	4	114
Gesamt	155	231	1	1154	3785	7	765	3524	7	2	57	488	2	3	343	1044	15	1	14	61	11659

Tabelle 2: Anzahl aller in der DRST-Datenbank registrierten autologen Transplantationen (Stichtag 01.06.2007) zwischen 1998 und 2006, aufgeschlüsselt nach Diagnose und Stammzellquelle ohne Berücksichtigung des Patientenalters.

Diagnose	Ersttransplantation					Folgetransplantation				Gesamt
	KM	PB	CB	unbek. oder kombiniert	Summe	KM	PB	unbek. oder kombiniert	Summe	
Akute Leukämie (nicht näher klass.)	1	34			37		2		2	39
ALL	10	154		4	168	2	21	2	25	193
AML	31	903		17	951		57	6	63	1014
Andere Diagnosen			22	2	24		4		4	28
Aplastische Anämie	1	1			2	1			1	3
Autoimmun-Erkrankungen		69		3	72		1		1	73
Chronische Leukämie (nicht näher klass.)	1	47		2	50		15	1	16	66
CLL	1	317		1	319		8		8	327
CML	13	87		1	101	1	11		12	113
Diagnose nach Transplantation	2	27			29		5	2	7	36
Hämoglobinopathie			1		1					1
Immundefekt			4		4					4
Lymphom (nicht näher klass.)		83		3	86		24		24	110
M. Hodgkin	11	1048		21	1080	1	112	5	118	1198
MDS/MPS (außer CML)	1	41		1	43		8		8	51
Myelom	15	5774		44	5833	6	2749	33	2788	8621
NHL	34	5212		65	5311	4	1128	29	1161	6472
Solide Tumore	33	2955	2	152	3142	5	1961	92	2058	5200
Gesamt	154	16779	2	318	17253	20	6106	170	6296	23549

3.2.5 Detailstatistiken über den Datenbestand des PRST

Da viele Studien zwischen erwachsenen Patienten und Kindern unterscheiden, soll mit nachfolgenden Statistiken der Datenbestand selektiv für beim PRST registrierte Patienten dargestellt werden.

Tabelle 3: Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantationen 2005 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.

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	3	2		2	10				10	7					34	0	34
ALL	11	3		3	11				19	9		1			56	1	57
CML	1								2	2					5	0	5
MDS inkl. Sek. AL	10			1	3				9	10					33	0	33
MPS															0	0	0
CLL															0	0	0
Myelom															0	0	0
Andere Plasmazellerkrankungen															0	0	0
Morbus Hodgkin													3		0	3	3
NHL									1				2		1	2	3
Neuroblastom					4								2	27	4	29	33
Weichteilsarkom															0	0	0
Keimzelltumor													1		0	1	1
Ewing's Sarkom					1								17		1	17	18
Andere Solide Tumore	1				7					2		1	35	1	10	37	47
Aplastische Anämie	4		1	1	3				3	2		1			14	1	15
Hämoglobinopathie/Thalassemie	1		1	1	2				1	2					8	0	8
Hämoglobinopathie andere	2	1													3	0	3
Immundefekte	6	1		1	9				9	4					30	0	30
Angeborene Defekte/ Stoffwechselstörungen	1								1	4					6	0	6
Autoimmunerkrankungen													2		0	2	2
Andere	8				1				4	8			3		21	3	24
Gesamt (Patienten)	48	7	2	9	51	0	0	0	59	50	0	5	90	1	226	96	322

Tabelle 4: Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantationen 2005 bei Kindern, aufgeschlüsselt nach Stammzellquelle bzw. Spender. Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zu Stammzellquelle bzw. Spender. BM = Knochenmark, PBSC = Periphere Blutstammzellen, CB = Nabelschnurblut.

	Gesamt:	nur KM	nur PBSC	nur CB	KM + PBSC	KM + CB	PBSC + CB	KM + PBSC + CB
Gesamtzahl Autologe SZT	96	5	87	0	4	0	0	0
Gesamtzahl Allogene SZT	234	117	114	2	0	1	0	0
Gesamtzahl unbekannte SZT	3	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 5: Verteilung der Spender der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantationen 2005 bei Kindern. Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zu Stammzellquelle bzw. Spender.

	Gesamt	syngen	identisch	nicht identisch
Verwandte Spender	118	0	63	55
nicht verwandte Spender	110	0	67	42

3.3 Förderung nationaler klinischer Studien

Die Daten im DRST werden zunehmend für wissenschaftliche Auswertungen genutzt. Bereits abgeschlossen und im letzten Jahresbericht schon vorgestellt, sind die Studien:

Immunbiologische Bedeutung von HLA-Differenzen für die allogene Blutstammzelltransplantation

Ganzkörperbestrahlung (TBI) vor Stammzelltransplantation: Rolle und Indikation

Im Folgenden werden die von der Datenzugriffskommission genehmigten, derzeit laufenden Projekte kurz vorgestellt.

3.3.1 Allogen transplantierte Patienten mit AML ab 01/1999

Antragsteller: Dr. M. Stelljes, Prof. Dr. J. Kienast, Münster

Für eine aktuelle Auswertung der Daten der AMLCG 99-Studie mit weit über 1000 eingeschlossenen Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie ist es von großem Interesse, den Anteil der allogen transplantierten Patienten in den verschiedenen Studienarmen zu bestimmen. Zur Überprüfung der bisherigen Dokumentation sowie zur Identifizierung von Patienten, für die es noch keine Dokumentation bezüglich einer Transplantation gab, wurden die rudimentären Daten aller allogen transplantierten Patienten mit AML ab 01.1999 an die Antragsteller übermittelt. Mit Hilfe der DRST-Daten von 35 Transplantationszentren mit über 2300 allogen transplantierten AML-Patienten konnten zusätzliche Patienten aus der AMLCG-Studie identifiziert werden, die allogen transplantiert wurden. Dies ermöglichte insbesondere eine vollständige Auswertung der AML-Patienten mit komplexen Karyotyp, die von Prof. Kienast koordiniert wurde, und Gegenstand der schriftlichen Stellungnahmen zum IQWiG-Bericht war. Diese Analyse einer prospektiven Studie nach Spenderverfügbarkeit (allogene SZT mit verwandtem oder unverwandtem Spender bei Hochrisiko-AML in erster CR) versus konventionelle Therapie (bei fehlendem Spender) zeigt deutlich die signifikante Überlegenheit der allogenen SZT auf einem hohen Evidenzlevel (quasi randomisierte Studie mit Landmark-Analyse). Die Studienergebnisse sind im IQWiG-Abschlußbericht zwar erwähnt aber inhaltlich nicht berücksichtigt worden. Eine entsprechende Publikation wird in den nächsten Monaten folgen.

Weiter läuft eine matched pair Analyse mit den Daten der AMLCG-Studie – auch hier dienen die DRST-Daten dazu, Studienpatienten zu identifizieren, die transplantiert wurden aber nicht entsprechend gemeldet wurden. Die Datenerhebungen und die Auswertungen laufen noch, Ergebnisse sind hier ebenfalls in den nächsten Monaten zu erwarten.

3.3.2 Retrospektive Analyse: Allogene Transplantation beim Multiplen Myelom in Deutschland

Antragsteller: PD. Dr. H. Martin, Frankfurt/Main; Prof. Dr. H. Goldschmidt, Heidelberg;
Prof. Dr. H. Einsele, Würzburg

Ziel der Studie sind deskriptive Statistiken der allogenen Transplantation beim Multiplen Myelom, da die Mehrzahl der allogenen Transplantationen meist keine Ersttransplantationen sind und dadurch mittels des jährlichen DRST/EBMT Survey-Bogens keine Details wie Stammzellquelle etc. erfasst werden. Neben den Gesamtzahlen sollen Angaben zu Alter und Geschlecht sowie Primärtherapie oder Rezidivtherapie ausgewertet werden. Auch die Transplantationsassoziierte Mortalität und Gesamtüberleben ab Erstdiagnose und ab Transplantation werden berechnet, zum Teil in Alterskohorten (< 50 Jahre, 50-60 Jahre, > 60 Jahre).

Sicherlich interessant wird auch im Hinblick auf zukünftige IQWiG-Vorberichte der geplante Vergleich des Outcomes zwischen Familienspender versus Fremdspender werden.

Da im Bereich des Multiplen Myeloms auch prospektive Studien laufen, wurde das Patientenkollektiv der ab 1998 allogenen transplantierten Patienten aufgeteilt, so dass für diese Studie letztlich Daten von ca. 450 Patienten, zum Teil mit mehreren Transplantationen untersucht werden können.

3.3.3 Vergleich von autologer, gefolgt von dosis-reduzierter allogener Tandem-Transplantation für Patienten mit neu-diagnostiziertem Multiplen Myelom

Antragsteller: PD. Dr. N. Kröger, Hamburg-Eppendorf

Innerhalb des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen sollen von 1998 ab die Patienten mit Multiplem Myelom verglichen werden, die sich entweder einer Tandem-Autolog-Transplantation oder einer autologen Transplantation, gefolgt von reduzierten allogenen Stammzelltransplantation unterzogen. Die primären Studienziele sind der Vergleich der therapiebedingten Mortalität an Tag 100 und nach einem Jahr, der Rezidivrate nach zwei Jahren sowie der Vergleich von krankheitsfreiem und Gesamtüberleben nach zwei bzw. drei Jahren. Im speziellen sollen auch Risikofaktoren für Rückfall und Gesamtüberleben identifiziert werden.

Auch in dieser Myelom-Studie wurden nur Patienten erfasst die an keiner prospektiven Studie teilnehmen, so dass für diese Auswertung Daten von knapp 4000 Patienten zur Verfügung stehen.

3.3.4 Vergleich von Ergebnissen der allogenen Familien- und Fremdspendertransplantation bei chronischer myeloischer Leukämie

Ulrike Bacher, Tatjana Zabelina, Nicolaus Kröger, Axel Zander, Hamburg-Eppendorf

Hintergrund, Design und Ziele der Studie

Während der letzten Jahre war die allogene Stammzelltransplantation bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) vielen Wandlungen unterworfen: Durch Einführung der dosisreduzierten Konditionierung hat sich das Spektrum der Konditionierungsstrategien diversifiziert; ferner hat sich nach Einführung der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren der Schwerpunkt der Transplantation bei der CML zu den fortgeschrittenen Krankheitsstadien und zu Fällen von Tyrosinkinaseinhibitorresistenz hin verschoben. Die hier vorgestellte retrospektive Multicenteranalyse soll eine Übersicht über die Ergebnisse der allogenen Familien- und Fremdspendertransplantation innerhalb des Deutschen Stammzellregisters (DRST) aus den letzten Jahren verschaffen und insbesondere auch zum Vergleich verschiedener Konditionierungsstrategien bei der CML beitragen.

Insgesamt wurden 1716 Patienten in verschiedenen Stadien der CML eingeschlossen, welche im Zeitraum Januar 1998 – Dezember 2004 in 30 Zentren innerhalb des DRST vom Familien- oder Fremdspender stammzelltransplantiert wurden. Neben der Analyse von Risikofaktoren im Rahmen der Transplantation und der Erfassung der Ergebnisse lag ein besonderer Augenmerk auf dem Vergleich von dosisreduzierter Konditionierung (RIC) und Standardkonditionierung, auf der Rolle der Ganzkörperbestrahlung (TBI), ferner auf dem Vergleich der Transplantation von Knochenmark (KM) und peripheren Blutstammzellen (PBSCT), sowie der Familien- und Fremdspendertransplantation bei der CML.

Patienten

Von 1716 Patienten waren 1014 (59,1%) männlichen und 701 (40,9%) weiblichen Geschlechts (Angabe fehlend bei 1/1716; 0,1%). Das mediane Alter betrug 40 Jahre (r: 1 – 68). Die Patienten waren in folgende Altersgruppen verteilt: 1-19 Jahre (n=122), 20-39 Jahre (n=681), 40-59 Jahre (n=847), älter als 59 Jahre (n=66). Bei 1626 (95%) Patienten war das Stadium der Erkrankung bei Transplantation bekannt: die Mehrheit (1084; 67%) war in erster chronischer Phase, 203 Patienten (12%) waren in 2./3. chronischer Phase, und 339 (21%) zeigten eine Akzeleration oder Blastenkrise. 856/1716 (50%) Patienten wurden im ersten Jahr nach der Diagnose transplantiert. (Angaben über erste oder mehrfache Transplantationen wurden hier nicht berücksichtigt.) Stammzellquelle war bei 640/1709 (37%) Patienten Knochenmark (KMT), bei 1069/1709 (63%) Patienten periphere Stammzellen (PBSCT). Einen unverwandten Fremdspender hatten 932/1705 (54,7%) Patienten, 765/1705 (44,8%) einen Geschwisterspender, bei 8/1705 Patienten (0,5%) wurde die Transplantation vom Zwilling durchgeführt. 1447/1705 Patienten (85%) waren HLA-identisch mit dem Spender, 258/1705 (15%) hatten einen HLA-nichtidenten Spender. Das

Spendergeschlecht war in 1566 Fällen bekannt: es waren 624 (40%) weibliche und 942 (60%) männliche Spender. Bei 842/1716 (49%) Patienten wurde eine Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung (TBI) durchgeführt, in 846 Fällen (49%) wurde die Chemotherapie ohne TBI verabreicht (bei 28 Patienten (2%) fehlten die Angaben). Zur Intensität der Konditionierung lagen in 903 Fällen Angaben vor: eine dosisreduzierte Konditionierung (RIC) erhielten 156 Patienten (17%). Die 747 (83%) Patienten, welche keine RIC erhielten, wurden im Folgenden unter dem Begriff „Standardkonditionierung“ subsumiert.

Methode

Endpunkt der Auswertung war das Gesamtüberleben. Anhand der Kaplan-Meier-Methode und des Logrank-Tests wurden folgende Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben untersucht: Patientenalter, Patienten- und Spendergeschlecht, Krankheitsstatus vor SCT, Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Transplantation, Spendertyp, HLA-Übereinstimmung zwischen Patient und Spender, Konditionierung mit/ohne TBI, dosisreduzierte Konditionierung oder Standardkonditionierung. Bezüglich der univariat signifikanten Parameter waren die Datensätze der 1716 Fälle teilweise noch nicht komplett.

Es folgte die Auswahl der prognostischen Parameter für die multivariate Analyse: In der Modellbildung wurden zunächst alle Parameter einbezogen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert $\leq 0,05$ aufwiesen. Die Analyse wurde mit der Cox-Regressions-Methode (vorwärts schrittweise) durchgeführt. Die Konditionierungsstrategie (Standard- vs. dosisreduzierte Konditionierung) wurde noch nicht in die multivariate Analyse einbezogen, da zum jetzigen Zeitpunkt die Daten nur von 903/1716 (52%) Patienten vorlagen.

Vorläufige Ergebnisse

1. Entwicklung der Stammzelltransplantation bei der CML innerhalb des DRST

Im Zeitraum 1998 – 2004 war ein absoluter Rückgang von 346 auf 95 jährlich durchgeführte Transplantationen zu verzeichnen (entsprechend 27% des Ausgangswerts). Jedoch betraf dieser vorwiegend Patienten in erster chronischer Phase (1998: 223 jährliche Transplantationen; 2004: 45 jährliche Transplantationen entsprechend 19% des Ausgangswerts). Bei den fortgeschrittenen Stadien war der Rückgang dezenter: von 112 im Jahre 1998 auf 50 im Jahre 2004, was immerhin 45% des Ausgangswertes entsprach. Korrelierend damit ließ sich eine Verschiebung des Schwerpunkts der Stammzelltransplantation bei der CML beobachten: So nahm der relative Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen Stadien (2./3. chronische Phase, Akzeleration und Blastenkrise) von 32% (112/346) im Jahre 1998 auf 53% (542/1084) im Jahre 2004 zu.

2. Verlauf und Komplikationen nach Transplantation

5 Jahre nach Transplantation waren 1066 von 1716 Patienten (62%) am Leben, verstorben waren 605 (35%) (Datenangaben zum Langzeitverlauf fehlten bei 46 der 1716 Patienten).

Angaben zum Leukozyten-Engraftment waren bei 1426 Patienten vorhanden. In 26 Fällen war das Engraftment nicht sicher evaluierbar, da der Engraftmenttag zwischen Tag 0 und Tag +7 nach Transplantation angegeben wurde. Das mediane Intervall bis zum Leukozytenengraftment ($>1000/\mu\text{l}$) war 16 Tage (r: 0 – 69).

Eine akute GvHD \geq Grad 2 wurde bei 39% aller Patienten festgestellt (Grad 2: 20%, Grad 3: 11%, Grad 4: 8%).

3. Auswertung der Risikofaktoren hinsichtlich der Beeinflussung der Prognose

Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 6 aufgeführt. Hier zeigte sich für folgende Parameter ein signifikant besseres Gesamtüberleben: Männliches Patientengeschlecht, Transplantation vom verwandten Spender, Transplantation vom HLA-gematchten Spender, Transplantation in erster chronischer Phase und im ersten Jahr nach der Diagnosestellung, Knochenmark als Stammzellquelle, Patientenalter 20-40 Jahre. In der univariaten Analyse zeichnete sich ferner ein signifikant besseres Langzeitgesamtüberleben bei Standardkonditionierung (66%) gegenüber dosisreduzierter Konditionierung (50%) ($p<0.0001$) ab: dieser Parameter wurde allerdings noch nicht in die multivariate Analyse einbezogen, da hier die Datenvervollständigung abgewartet werden soll.

Die multivariate Analyse (Tabelle 7) zeigte ein signifikant besseres Überleben in Abhängigkeit von folgenden Faktoren: Jüngerer Patientenalter, Transplantation in erster chronischer Phase, Transplantation vom HLA-identen Spender, Transplantation innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Hingegen zeigte die multivariate Analyse keinen signifikanten Einfluss von Patientengeschlecht, Stammzellquelle (Knochenmark vs. PBSC) und der Spendertyp (Familien- oder Fremdspendertransplantation) auf das Überleben.

Aktueller Auswertungsstand und Planung

Ein Schwerpunkt lag in dieser Analyse auf der Entwicklung und den Ergebnissen der allogenen Stammzelltransplantation bei der CML innerhalb des DRST in den letzten Jahren. Um den breiteren Möglichkeiten der Konditionierungsstrategien gerecht zu werden, ist aber im Weiteren besonders der Vergleich dosisreduzierter Konditionierungskonzepte mit der Standardkonditionierung das wesentliche Ziel dieser Studie. Allerdings ist hier noch eine Komplettierung der Datenerfassung bei den teilnehmenden Studienzentren notwendig und bereits in Planung. Ferner ist die Analyse homogenerer Subgruppen etwa in Abhängigkeit vom Remissionsstatus bei Transplantation vorgesehen.

Tabelle 6: Ergebnisse der univariaten Analyse (M: männlich, F: weiblich; OS: overall survival; Gesamtüberleben; CP1: 1. chronische Phase; ED: Erstdiagnose; SCT: Stammzelltransplantation; KM: Knochenmark; PBSC: periphere Blutstammzellen; RIC: dosisreduzierte Konditionierung; TBI: total body irradiation; Ganzkörperbestrahlung)

Parameter	n	5-Jahres-OS	p
Patientengeschlecht			
M	683	62%	0.05
F	988	55%	
Patientenalter			
1-19	119	47%	<0.001
20-39	661	67%	
40-59	829	54%	
>59	62	37%	
Alter			
< 40 Jahre	780	64%	<0.001
>= 40 Jahre	891	53%	
Remissionsstatus			
CP1	1058	70%	<0.001
andere	529	34%	
Intervall ED bis SCT			
<=1 Jahr	838	66%	<0.001
> 1 Jahr	833	50%	
Spendertyp			
unverwandt	914	55%	0.004
verwandt	748	61%	
Spendergeschlecht			
M	917	58%	0.29
F	609	55%	
HLA-Kompatibilität			
HLA-match	1407	60%	<0.001
HLA-mismatch	255	45%	
Stammzellquelle			
KM	626	64%	0.007
PBSC	1039	54%	
Konditionierung			
RIC	147	42%	<0.001
Standard	724	62%	
TBI			
mit TBI	823	58%	0.076
ohne TBI	823	56%	
Transplantationsjahr			
1998 (2-3-5 Jahre)	356	62-60-58%	0.16
1999 (2-3-5 Jahre)	367	59-54-52%	
2000 (2-3-5 Jahre)	253	63-61-61%	
2001 (2-3-5 Jahre)	239	63-60-57%	
2002 (2-3-5 Jahre)	236	62-60%	
2003 (2 Jahre)	126	64%	
2004 (2 Jahre)	94	51%	

Tabelle 7: Ergebnisse der multivariaten Analyse (CP1: 1. chronische Phase; ED: Erstdiagnose; SCT: Stammzelltransplantation; CI: Konfidenzintervall)

Parameter	n	Relatives Risiko	95% CI	p
Remissionsstatus				<0.001
CP1	1050	1	2.04-2.86	
andere	526	2,41		
Intervall ED bis SCT				< 0.001
≤ 1 Jahr	795	1	1,23-1,73	
> 1 Jahr	781	1,46		
HLA-Kompatibilität				<0.001
HLA-match	1343	1	1,26-1,91	
HLA-mismatch	255	1,55		
Alter				<0.001
kontinuierlich	1576	1,009	1,002-1,016	

3.3.5 Vergleich von Stammzellquellen (Knochenmark vs. Blutstammzellen) und Spendertyp (HLA-identer Familienspender vs. unverwandter Spender) zur allogenen Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie

Antragsteller: Prof. Dr. H. Schrezenmeier, Ulm und M. Führer, München unter Mitarbeit weiterer Transplantationszentren, u.a. M. Eder, Hannover

Mehrere retrospektive Auswertungen zeigten, dass sich die Ergebnisse allogener Stammzelltransplantation bei schwerer aplastischer Anämie in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert haben. Es waren auch deutliche Trends im Hinblick auf Stammzellquelle (deutliche Zunahme von PBSC vs. Knochenmark), Spendertyp (verwandt vs. unverwandt), Grad der HLA-Übereinstimmung bei unverwandter Transplantation, Alter der Patienten zu beobachten. Es gibt zwar für die aplastische Anämie Therapieempfehlungen zur Auswahl und Reihenfolge der verfügbaren Therapieoptionen (siehe z. B. Bacigalupo et al., Bone Marrow Transplantation 2005, 36: 947-950 oder zuletzt Marsh J., Hematology 2006, 78-85). Vor dem Hintergrund der oben angesprochenen Veränderungen ist es jedoch dringend erforderlich diese Algorithmen periodisch neu zu bewerten. Insbesondere ist dabei die Auswahl der Stammzellquelle und der Spendertyp zu berücksichtigen, da in anderen Studien zunehmend vorgeschlagen wird, unverwandte Transplantation bei Verfügbarkeit eines in der hochauflösenden Typisierung vollidenten Spenders in der Therapiesequenz früher zu platzieren.

Innerhalb des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation sollen daher für die von 1998 bis 2004 durchgeführten Transplantationen bei erworbener aplastischer Anämie folgende Fragestellungen ausgewertet werden:

- Vergleich der HLA-identen Geschwisterspendertransplantation und unverwandter Transplantation mit entweder Knochenmark oder Blutstammzellen,

- Vergleich der HLA-identen Geschwisterspendertransplantation mit Transplantation von unverwandten Spendern oder Familienspendern außer HLA-identen Geschwistern (im Folgenden zusammengefasst als "alternative Spender").

Für die Jahre 1998 – 2004 waren zum Zeitpunkt des Datendownloads für diese Studie 181 allogene Ersttransplantationen bei erworbener aplastischer Anämie registriert (82 weibliche, 99 männliche Patienten; medianes Alter: 18 Jahre; 23 Jahre bei HLA-identen Geschwistertransplantationen; 11 Jahre bei anderen Familienspendern, und 22 Jahre bei passenden unverwandten Spendern). In 79 Fällen wurde Knochenmark und in 81 Blutstammzellen als Stammzellquelle verwendet, in 21 Fällen ist die Stammzellquelle bisher unbekannt.

88 Transplantationen wurden von HLA-identen Geschwisterspendern und 38 von passenden unverwandten Spendern durchgeführt. Die übrigen Transplantationen verteilten sich auf syngene Spender (2 SCT), passende Familienspender (außer Geschwister) (22 SCT), Familienspender mit einem Mismatch (10 SCT) und unverwandte Spender mit Mismatch (4 SCT). Bei 17 SCT müssen noch Daten zum Grad der Übereinstimmung vom Transplantationszentrum nachgeliefert werden. Während bei den Transplantationen von HLA-identen verwandten Spendern Knochenmark als Stammzellquelle gering überwog (57%), wurden bei den HLA-identen unverwandten Transplantationen Blutstammzellen eindeutig bevorzugt (37% KMT).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit 4 Jahre nach HLA-identer Geschwisterspendertransplantation beträgt 87,9% und liegt damit sehr gut im Vergleich zu anderen internationalen Registerdaten. Unsere retrospektive Auswertung auf nationaler Basis konnte auch einen jüngst in einer internationalen retrospektiven Registerstudie berichteten Unterschied im Gesamtüberleben nach Knochenmark- im Vergleich zu Blutstammzelltransplantation (86,2 vs. 75,2% nach 4 Jahren) bestätigen.

Zur endgültigen Auswertung in einer multivariaten Analyse ist es erforderlich, noch weitere MED-B Informationen einzuholen, insbesondere zu den immunsuppressiven Vortherapien vor der Stammzelltransplantation und dem Intervall zwischen Diagnose und Transplantation. Es kann jedoch bereits nach Sichtung dieser Daten festgestellt werden, dass selbst für eine seltene Erkrankung auf nationaler Ebene sinnvolle Auswertungen möglich sind.

Auswertungen zum Vergleich der verwandten und unverwandten Transplantation sind auch bereits in die IQWiG-Stellungnahmen eingegangen (siehe Anlage III). Unterschiede in den Fallzahlen sind durch unterschiedliche Auswertzeitpunkte zu erklären.

3.3.6 Retrospektive Analyse zur allogenen Zweittransplantation bei akuter Leukämie

Antragsteller: Dr. C. Schmid, Augsburg unter Mitarbeit von Fr. Dr. M. Verbeek, München, Fr. Prof. Dr. Arnold, Berlin, Fr. Prof. Dr. Kolbe, Mainz

Hintergrund

Bis heute ist für die Behandlung des hämatologischen Rezidivs nach allogener Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer und lymphatischer Leukämie (AML, ALL) kein Standardvorgehen definiert worden. Die Transfusion von Spenderlymphozyten (DLT) ist bei den akuten Leukämien (AL) wesentlich weniger effektiv als bei der chronische myeloischen Leukämie, wie erst kürzlich in einer großen retrospektiven Analyse der EBMT Acute Leukemia Working Party 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, für die Transplantation von peripheren Blutstammzellen und für die reduzierte Konditionierung sowohl bei Erst- wie bei Zweittransplantation gibt es praktisch keine Daten.

Stand der Studie

Nach Genehmigung der Studie durch die Datenzugriffskommission des DRST wurde im ersten Schritt über die Datenbank des DRST die Anzahl der in den Jahren 1998 - 2006 durchgeführten Zweittransplantationen sowie die Zentren, in denen diese Patienten behandelt wurden, ermittelt. Dabei wurden ca. 300 Patienten aus 37 Zentren identifiziert.

Am 08.03.07 wurde die Studie auf dem Treffen der deutschen kooperativen Transplantationsstudiengruppe in Frankfurt vorgestellt und erfuhr breite Zustimmung. In der Folgezeit wurden alle Zentren, die nach den Unterlagen des DRST Zweittransplantationen zur Rezidivbehandlung durchgeführt haben, schriftlich kontaktiert und um Erklärung ihrer Bereitschaft zur Teilnahmen an der Studie gebeten. Bislang liegen Zusagen von 20 Zentren vor. Parallel wurde in Zusammenarbeit mit der DRST-Datenzentrale in Ulm ein Datenerhebungsbogen in Form einer Excel-Tabelle erarbeitet, in den die bereits in der DRST-Datenbank vorliegenden Daten eingegeben werden und der im Anschluss zur Vervollständigung der fehlenden Daten an die teilnehmenden Zentren versandt werden wird. Derzeit wird die Endfassung dieses Bogens geprüft.

Für die Erhebung der fehlenden Daten sind 5 – 6 Monate vorgesehen, für eventuelle Nachfragen bei den Zentren sowie die Datenanalyse und –Auswertung weitere 3 Monate.

3.4 IQWiG: Stellungnahmen des DRST

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde im Zuge der Gesundheitsreform am 01. Juni 2004 gegründet und vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt, Medikamente und Behandlungsformen auf ihren medizinischen Nutzen zu überprüfen. Ziel ist es, sie bei fehlendem Nachweis von der Kostenerstattung durch die gesetzliche Krankenkasse auszuschließen.

3.4.1 Stellungnahme zum Vorbericht ALL/AML

Das IQWiG hat am 30.06.2006 den Vorbericht „Stammzelltransplantationen bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämien und Akute myeloische Leukämien bei Erwachsenen“ veröffentlicht, in dem sowohl der Nutzen der Behandlung mit allogener wie auch mit autologer Stammzelltransplantation in Frage gestellt wurde. Aufgrund der gesammelten Datensätze in der Datenbank konnte das DRST ebenfalls mit detaillierten Auswertungen dienen, denen eine aussagekräftige Fallzahl zugrunde lag. So waren zum damaligen Zeitpunkt für die AML bereits 3120 Patientendatensätze und für die ALL 1658 Patientendatensätze gespeichert (siehe Anlage III.1).

3.4.2 Stellungnahme zum Vorbericht SAA

Im Rahmen der Prüfung von Behandlungsformen wurde am 26. Juli 2006 der Vorbericht zur Untersuchung der „Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie“ veröffentlicht, in dem die Erstattung der Behandlung außerhalb klinischer Studien durch die Gesetzliche Krankenversicherung generell abgelehnt wurde. Neben vielen anderen Stellungnahmen (siehe www.dgho.de) konnte auch das DRST mit Fallzahlen aus ganz Deutschland mit entsprechenden Überlebensstatistiken und demographischen Daten aufwarten (siehe Anlage III.2).

3.5 Anfragen an die Datenzugriffskommission

Neben den in den Kapitel 3.3.1 – 3.3.6 erwähnten Studien wurden folgende weitere Anfrage an die Datenzugriffskommission gestellt:

Retrospektive vergleichende Analyse einer Konditionierung mit Busulfan/Fludarabin (analog Slavin) mit einer Treosulfan/Fludarabin basierten Konditionierung bei AML Patienten über 55 Jahre. Antragsteller: Dr. J. Casper (Rostock)

3.6 Öffentlichkeitsarbeit

Zu nennen sind folgende Aktivitäten:

- Teilnahme am Registry Subcommittee Meeting der EBMT am 19.03.2006.
- Präsentation des DRST auf der DAG-KBT Sitzung in Berlin am 19.06.2006.
- Stellungnahme zum IQWIG-Bericht N05-03A „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und Akute Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ vom 30.06.2006.
- Stellungnahme zum IQWIG-Bericht N05-03B „Stammzelltransplantation bei der Indikation schwere aplastische Anämie“ vom 01.09.2006.
- Ganztägige DRST-Datenmanager Schulung am 05.09.2006 in der DRST-Datenzentrale Ulm und am 14.09.2006 im DRST-Sekretariat Essen.
- Publikation im Deutschen Ärzteblatt Ausgabe 37 vom 15.09.2007: „Transplantationsstandort Deutschland: aktuelle Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation – Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen“
- Vortrag beim 39. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt, 19.-22.09.06: „German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST): A national transplant registry as basis for quality assurance and scientific studies“
- Vortrag „Semi-Automated Quality Reports produced by the DRST“ beim Registry Subcommittee Meeting der EBMT am 26.10.2006.
- Poster bei der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie vom 4. – 8- 11- 2006: „The German Registry for Stem Cell Transplantation (named DRST) wins increasing impact as platform to launch national clinical studies in the field of hematopoietic stem cell transplantation“
- Beantwortungen allfälliger Anfragen von Leitern der Transplantationseinheiten, Mitarbeitern des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherungen und Patienten-Selbsthilfegruppen.

4 Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2006

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

Diese Darstellung beruht auf der jährlichen Abfrage der durchgeführten Transplantationen – “DRST/EBMT Survey on Transplant Activity“ (s. Kapitel 7.1).

Makrozensus. Für beide Transplantationsmodalitäten werden eingangs Sammelstatistiken gezeigt, die den gesamten Zeitraum von 1998 bis 2006 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 verglichen. Hierfür stehen Daten für den Zeitraum von 1999 – 2005 zur Verfügung.

Mikrozensus. Zentrumsbezogene Detailstatistiken über allogene und autologe Transplantationen für das Jahr 2006, die zur Planung nationaler klinischer Studien herangezogen werden sollen, können auf Antrag an die Datenzugriffskommission zur Verfügung gestellt werden (s. Kapitel 7.2).

Definitionen. Bei der Darstellung der Daten von allogenen und autologen Transplantationen wird zwischen Erst-, Re- und zusätzlichen Transplantationen unterschieden, wobei sich die Definition der Ersttransplantation zwischen 2001 und 2004 geändert hatte:

Um eine *Ersttransplantation* handelt es sich, wenn der Patient bisher noch nie in irgendeiner Form mit blutbildenden Stammzellen transplantiert wurde. Seit 2005 wird auch eine allogene Transplantation nach autologer, oder eine autologe nach vorangegangener allogener als Ersttransplantation gewertet. Auch die erstmalige Transplantation in einem anderen Zentrum wird 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

Abbildung 5 gibt einen Überblick wie sich die Zahl allogener Stammzelltransplantationen seit 1998 entwickelt hat.

4.1.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

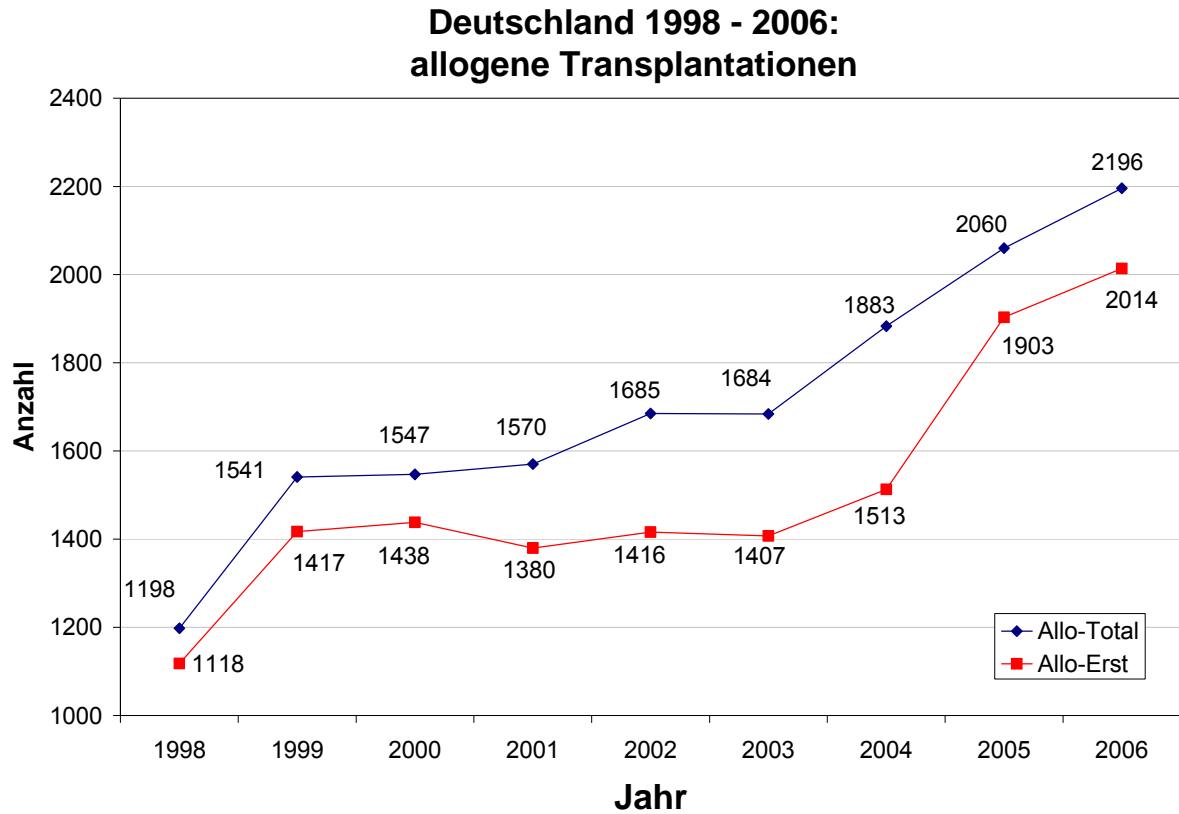


Abbildung 5: Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Transplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland für den Zeitraum 1998 – 2006. Angegeben sind für jedes Transplantationsjahr die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl der Transplantationen (Allo-Total) d. h. die Summe von Erst-, Re- und zusätzliche Transplantationen. Beachte: Bis 2004 wurden allogene Transplantationen nach vorangegangener autologer Transplantation nicht als allogene Ersttransplantation 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 1998 - 2006.

Tabelle 8: Verteilung der Diagnosen, die in Deutschland in den Jahren 1998 – 2006 Anlass zur allogenen Ersttransplantation von blutbildenden Stammzellen gaben.

Jahr Diagnose/ Stadium	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
AML 1. CR	128	11,4	145	10,2	185	12,9	172	12,5	195	13,8	257	18,3	289	19,1	281	14,8	281	14,0
nicht 1. CR	223	19,9	242	17,1	237	16,5	230	16,7	241	17,0	282	20,0	301	19,9	402	21,1	414	20,6
ALL 1. CR	57	5,1	90	6,4	91	6,3	105	7,6	145	10,2	144	10,2	149	9,8	159	8,4	160	7,9
nicht 1. CR	116	10,4	141	10,0	142	9,9	146	10,6	147	10,4	123	8,7	114	7,5	140	7,4	150	7,4
CML 1. CP	234	20,9	266	18,8	237	16,5	175	12,7	165	11,7	101	7,2	73	4,8	59	3,1	49	2,4
nicht 1. CP	99	8,9	83	5,9	74	5,1	64	4,6	83	5,9	56	4,0	65	4,3	47	2,5	56	2,8
MDS (+ MPS) *	76	6,8	97	6,8	108	7,5	136	9,9	138	9,7	150	10,7	198	13,1	266	14,0	369	18,3
NHL	38	3,4	106	7,5	101	7,0	90	6,5	82	5,8	83	5,9	103	6,8	163	8,6	181	9,0
MM	12	1,1	52	3,7	70	4,9	67	4,9	42	3,0	45	3,2	21	1,4	144	7,6	114	5,7
SAA, FA**	39	3,5	39	2,8	45	3,1	52	3,8	41	2,9	43	3,1	54	3,6	56	2,9	52	2,6
CLL	10	0,9	26	1,8	37	2,6	33	2,4	39	2,8	29	2,1	49	3,2	70	3,7	60	3,0
angeb. Defekte	28	2,5	34	2,4	31	2,2	24	1,7	31	2,2	41	2,9	15	1,0	13	0,7	15	0,7
M. Hodgkin	12	1,1	15	1,1	18	1,3	20	1,4	7	0,5	11	0,8	6	0,4	15	0,8	16	0,8
SCID***	13	1,2	22	1,6	12	0,8	16	1,2	12	0,8	12	0,9	35	2,3	35	1,8	41	2,0
Thalassämie	11	1,0	18	1,3	11	0,8	12	0,9	14	1,0	13	0,9	19	1,3	11	0,6	18	0,9
Mamma-Ka met.	3	0,3	5	0,4	5	0,3	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,1
Ewing Sarkom	0	0,0	1	0,1	1	0,1	0	0,0	1	0,1	1	0,1	0	0,0	2	0,1	3	0,1
Bronchial-Ka	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ovarial-Ka	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Keimzell-Tu	0	0,0	0	0,0	2	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Weichteil-Tu	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,1	4	0,3	1	0,1	0	0,0	10	0,5	7	0,3
Andere solide Tu	1	0,1	10	0,7	6	0,4	7	0,5	13	0,9	10	0,7	6	0,4	10	0,5	10	0,5
Andere	18	1,6	24	1,7	23	1,6	29	2,1	14	1,0	5	0,4	16	1,1	20	1,1	15	0,7
Total	1118	100,0	1417	100,0	1438	100,0	1380	100,0	1416	100,0	1407	100,0	1513	100,0	1903	100,0	2014	100,0

* ab 2002 MDS + MPS

** ab 2004: Knochenmarkversagen (Bone marrow failure – SAA)

*** ab 2004 Immundefekte

Abkürzungen:

AML: akute myeloische L., ALL: akute lymphatische L., CML: chronisch myeloische L., CLL: chronische lymphatische Leukämie

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, Ka: Karzinom, met: metastasierend. Tu: Tumor.

1. CR: 1. komplette Remission, 1. CP: erste chronische Phase

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 AML nahm die Zahl allogener Transplantationen sowohl in 1. CR als auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien in den letzten Jahren kontinuierlich zu. Die Zahl allogener Ersttransplantationen in 1. chronischer Phase der CML nahm dagegen kontinuierlich ab, während die Zahl allogener Transplantationen, welche nicht in 1. CP durchgeführt wurden, etwa stabil blieb.

Deutschland 1998 - 2006: Allogene Ersttransplantationen bei AML

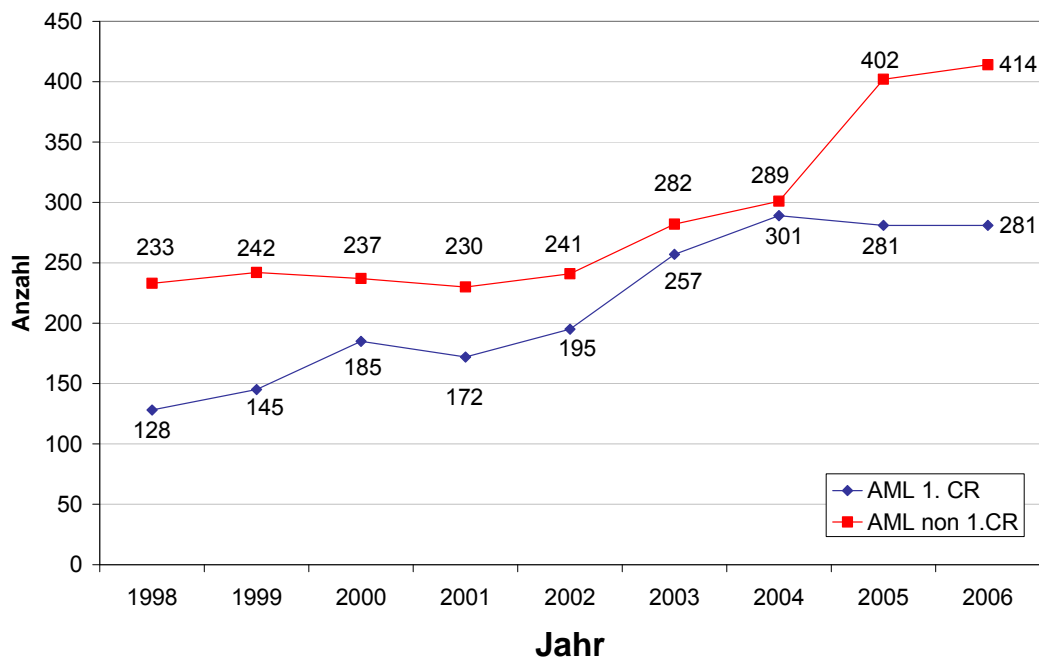


Abbildung 6: Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Ersttransplantationen bei Patienten mit AML in frühem (1. CR) und fortgeschrittenen (Nicht 1. CR) Stadium.

Deutschland 1998 - 2006: Allogene Ersttransplantationen bei ALL

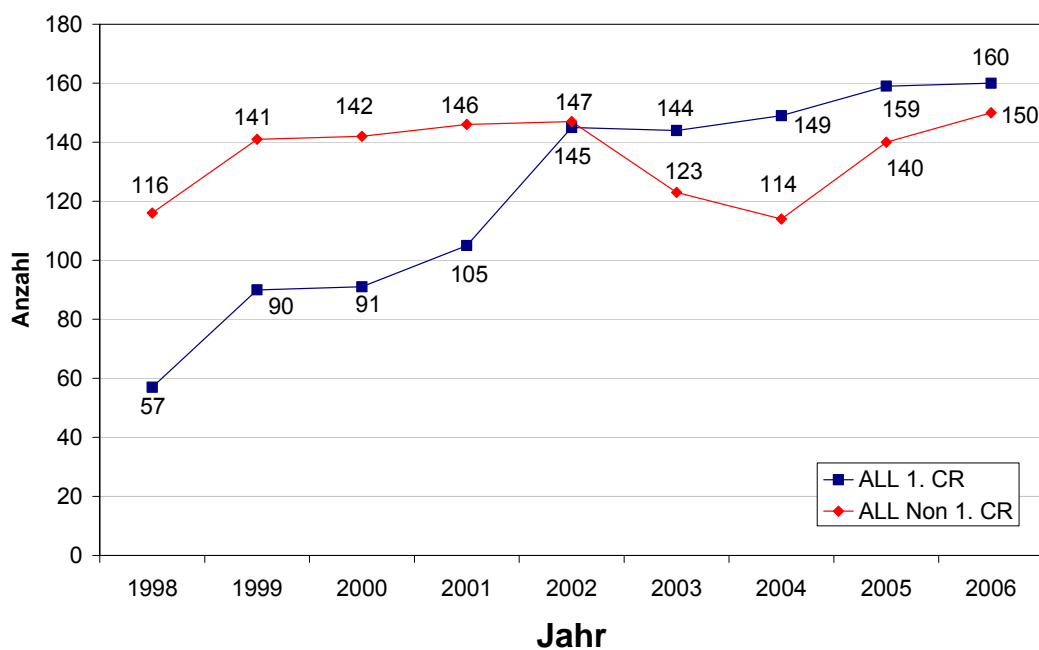


Abbildung 7: Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Ersttransplantationen bei Patienten mit ALL in frühem (1. CR) und fortgeschrittenen (Nicht 1. CR) Stadium.

Deutschland 1998 - 2006: Allogene Ersttransplantationen bei CML

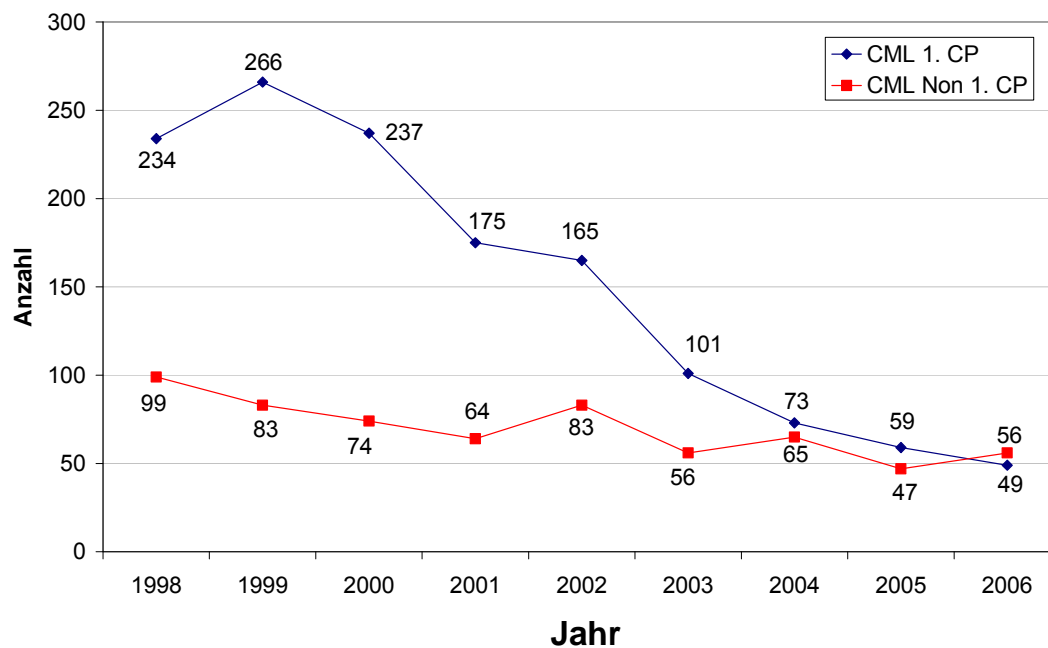


Abbildung 8: Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Ersttransplantationen bei Patienten mit CML in frühem (1. CP) und fortgeschrittenen (Nicht 1. CP) Stadium.

4.1.3 Spendertypen und Stammzellquellen

Die nachfolgende Tabelle zu Spendertyp und Stammzellquelle bei allogener Ersttransplantation zeigt die kontinuierliche Zunahme des Anteils der Transplantationen von unverwandten Spendern und zunehmende Nutzung von Blutstammzellen als Stammzellquelle.

Tabelle 9: Frequenzen der allogenen Ersttransplantationen in Deutschland 1998 – 2006, aufgeschlüsselt nach Spendertyp und Stammzellquelle. HLA-id: HLA-identisches Geschwister, HLA-MM: partiell HLA-identischer verwandter Spender, Zwill.: eineiiger Zwillling, unverw.: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut.

Jahr	Spendertyp und Stammzellquelle									Total	
				verwandt				unverw.			
	KM	HLA-id PB	CB	HLA-MM KM	PB	Zwill. 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
Total	1286	3954	2	98	740	23	76	1856	5562	9	13606

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

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

Im Jahre 2006 wurden fast 65 % der allogenen Ersttransplantationen von unverwandten Spendern durchgeführt. Der Anteil der Knochenmarktransplantationen betrug nur noch 13%.

Zur besseren Veranschaulichung werden die wesentlichen Entwicklungen bezüglich Spendertyp und Stammzellquelle nachfolgend auch graphisch dargestellt.

Allogene Ersttransplantationen in Deutschland 1998 - 2006: Nutzung verwandter (verw.) und unverwandter (unverw.) Spender

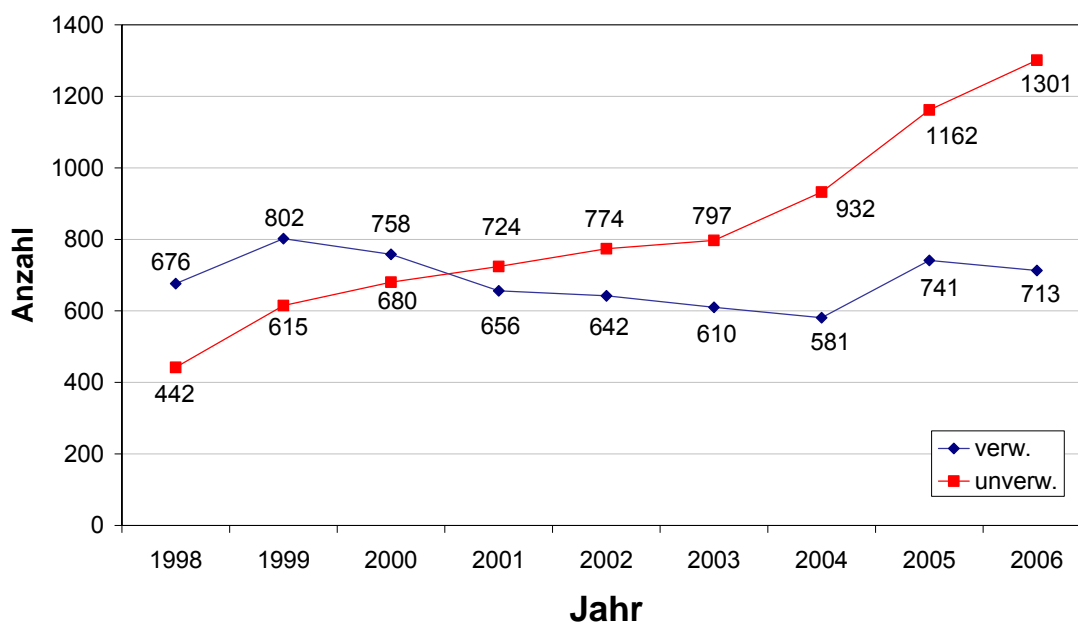


Abbildung 9: Transplantation von verwandten und unverwandten Spendern bei allogenen Ersttransplantationen zwischen 1998 und 2006.

Allogene Ersttransplantationen in Deutschland 1998 - 2006: Nutzung von Knochenmark (KM) und peripherem Blut (PB) als Stammzellquelle

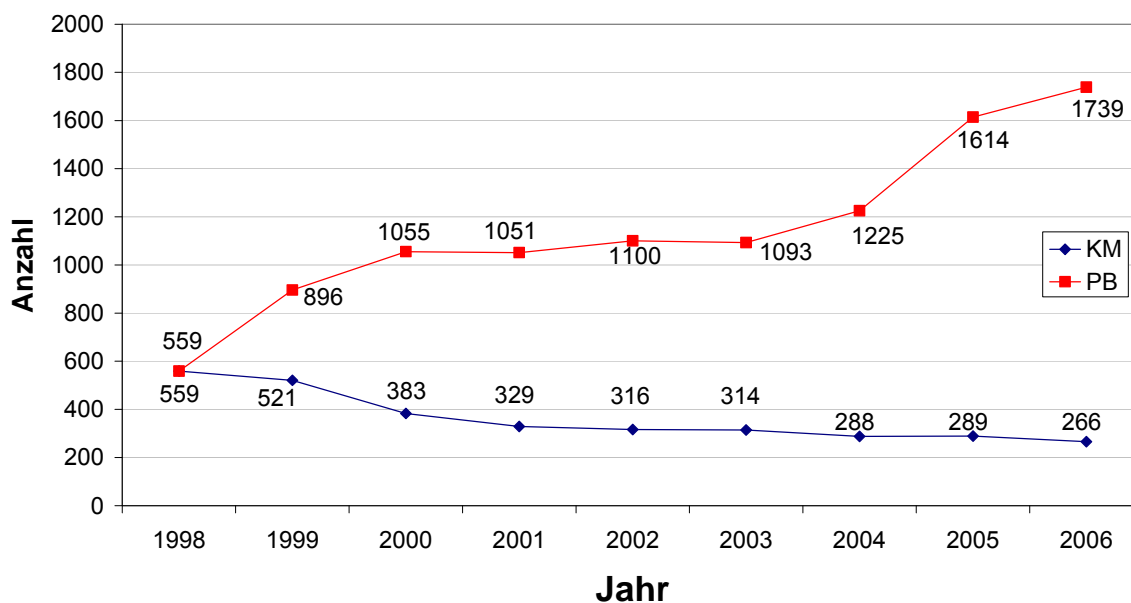


Abbildung 10: Nutzung von Knochenmark und peripherem Blut als Stammzellquelle bei allogenen Ersttransplantationen zwischen 1998 und 2006.

Über den Einsatz von Nabelschnurvenenblut in Deutschland geben die nachfolgende Abbildung 11 und die Tabelle 10 Auskunft.

Nutzung von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle in Deutschland 1998 - 2006

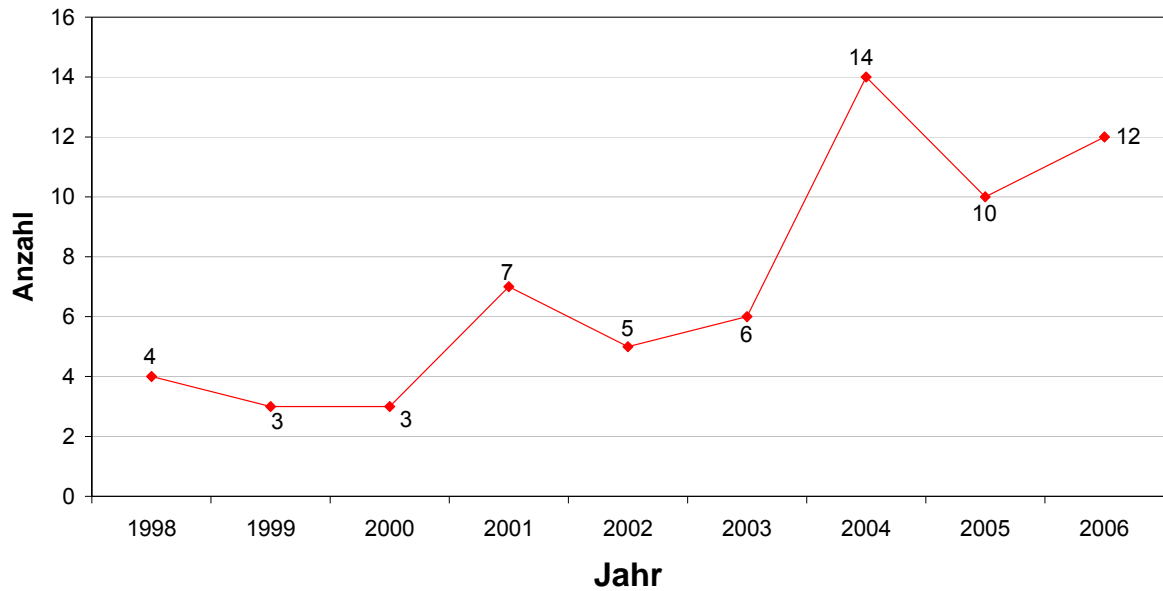


Abbildung 11: Einsatz von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle.

Tabelle 10: Deutsche Einheiten, an denen im Jahre 2006 Nabelschnurvenenblut-Transplantationen bei Kindern (K) bzw. Erwachsenen (E) durchgeführt wurden.

CIC	PLZ Stadt	Pat.	N
401	40225 Düsseldorf	E	1
812	81377 München	E	1
971	97070 Würzburg	E	2
011	01307 Dresden	E+K	1
402	40225 Düsseldorf	K	3
451	45122 Essen	E+K	2
303	30625 Hannover	K	1
501	50924 Köln	E+K	1

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

Tabelle 11: Stammzellquelle aufgeschlüsselt nach Diagnosen für die im Jahr 2006 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

Diagnose/ Stadium	KM		PB		CB		Gesamt
	Total	%	Total	%	Total	%	
AML 1. CR	22	7,8%	259	92,2%	0	0,0%	281
nicht 1. CR	24	5,8%	388	93,7%	2	0,5%	414
ALL 1. CR	32	20,0%	126	78,8%	2	1,3%	160
nicht 1. CR	40	26,7%	109	72,7%	1	0,7%	150
CML 1. CP	8	16,3%	41	83,7%	0	0,0%	49
nicht 1. CP	5	8,9%	51	91,1%	0	0,0%	56
MDS + MPS	29	7,9%	339	91,9%	1	0,3%	369
NHL	16	8,8%	164	90,6%	1	0,6%	181
MM	4	3,5%	110	96,5%	0	0,0%	114
SAA, FA*	25	48,1%	26	50,0%	1	1,9%	52
CLL	4	6,7%	56	93,3%	0	0,0%	60
angeb. Defekte	8	53,3%	7	46,7%	0	0,0%	15
M. Hodgkin	0	0,0%	16	100,0%	0	0,0%	16
Immundefekte	29	70,7%	10	24,4%	2	4,9%	41
Thalassämie	11	61,1%	6	33,3%	1	5,6%	18
Solide Tumore	3	13,0%	20	87,0%	0	0,0%	23
Andere	6	40,0%	9	60,0%	0	0,0%	15
Total	266	13,2%	1737	86,2%	11	0,5%	2014

4.1.4 Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Dosisintensität

Allogene Transplantationen in Deutschland 2000 - 2006 mit klassischer (Standard) und reduzierter (RIC) Konditionierungsintensität

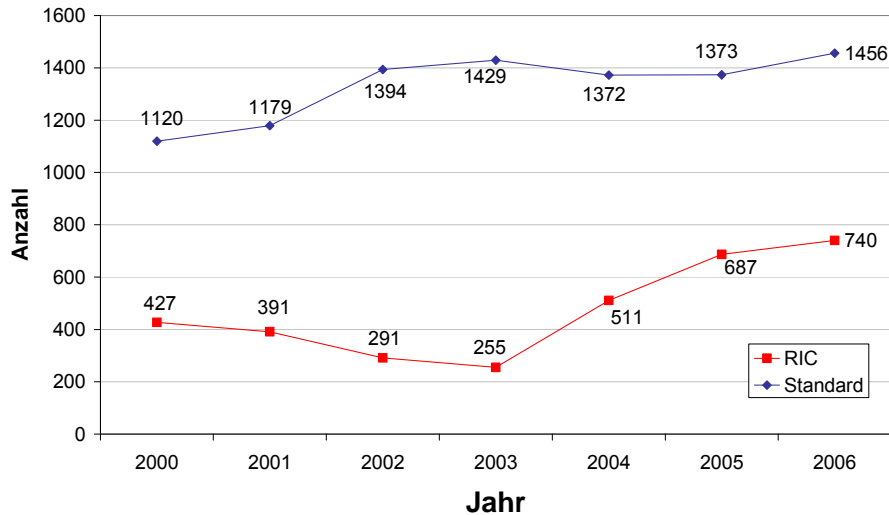


Abbildung 12: Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit reduzierter Dosisintensität

4.1.5 Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)

Auch die Zahl der Patienten welche eine Spenderlymphozyteninfusion erhielten, nahm in 2005 parallel zu den allogenen Transplantationen zu.

Deutschland 1998 - 2006: Fallzahlen von Patienten, die mit DLI behandelt wurden

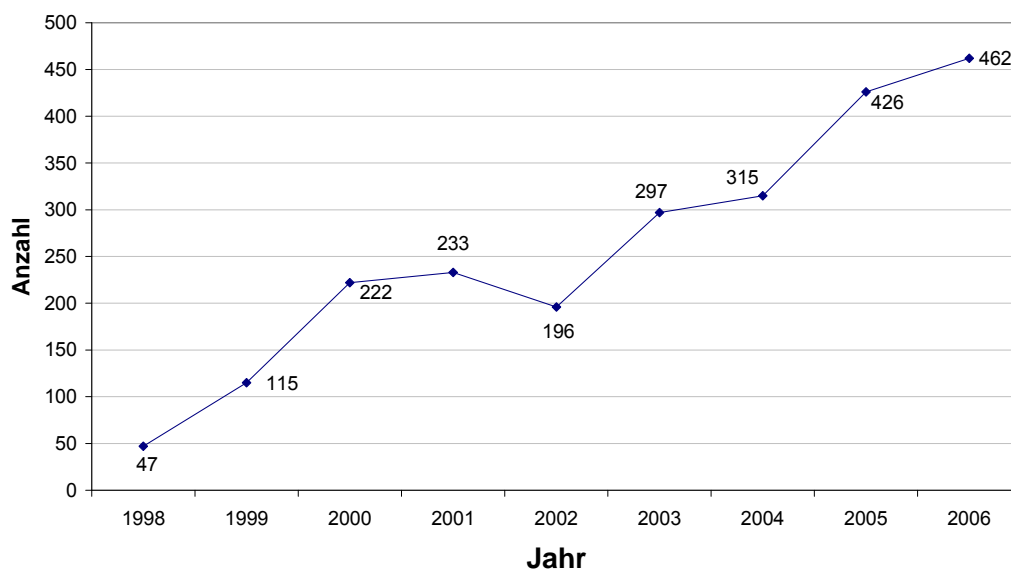


Abbildung 13: Nachbehandlung von Patienten mit Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) bei allogenen Transplantationen zwischen 1998 und 2006.

4.2 Autologe Transplantationen in Deutschland

4.2.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

Nach vorübergehendem Rückgang der Zahl autologer Transplantationen zeigt sich in nachfolgender Abbildung seit 2001 eine kontinuierliche Zunahme, wobei 2006 erstmals ein Plateau erreicht scheint.

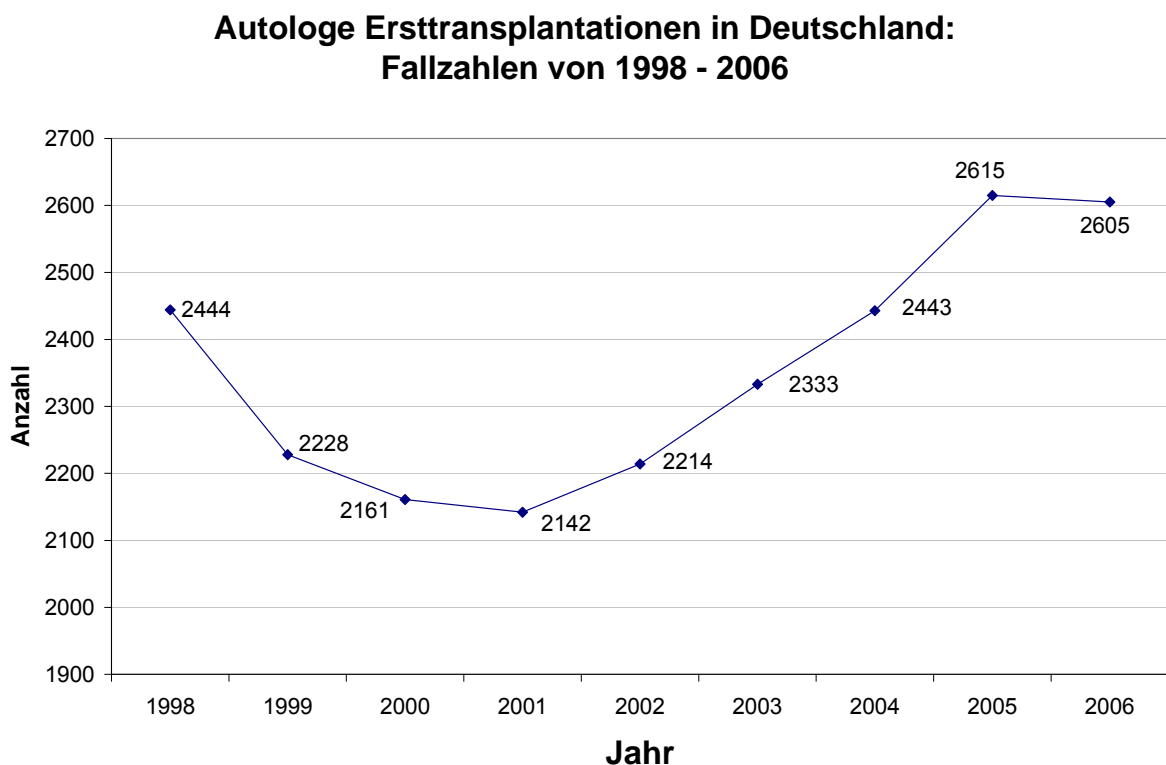


Abbildung 14: Entwicklung der Fallzahlen von autologen Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland für den Zeitraum 1998 – 2006.

4.2.2 Indikationen

Die Tabelle 12 zeigt, dass 2006 das Multiple Myelom mit etwa der Hälfte aller Transplantationen die eindeutig führende Indikation für autologe Transplantationen darstellte. Mehr als 80% 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 (siehe Abbildung 15).

Tabelle 12: Verteilung der Diagnosen, bei den in Deutschland in den Jahren 1998 – 2006 durchgeführten autologen Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen.

Diagnose	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MM + Amylo.	422	17,3	448	20,1	580	26,8	691	32,3	776	35,2	928	39,8	1088	44,5	1284	49,1	1292	49,6
NHL	621	25,4	680	30,5	653	30,3	684	31,9	735	33,5	756	32,4	720	29,5	772	29,5	726	27,9
Morbus Hodgkin	164	6,7	145	6,5	128	5,9	123	5,7	115	5,3	136	5,8	139	5,7	143	5,5	161	6,2
AML 1. CR	115	4,7	92	4,1	121	5,6	152	7,1	150	6,7	115	4,9	104	4,3	54	2,1	33	1,3
Keimzelltumore	135	5,5	149	6,7	122	5,6	136	6,3	134	5,8	94	4,0	121	5,0	115	4,4	111	4,3
Neuroblastom	35	1,4	24	1,1	27	1,2	41	1,9	36	1,6	70	3,0	74	3,0	37	1,4	56	2,1
Andere solide Tu.	67	2,7	81	3,6	83	3,8	51	2,4	43	1,9	48	2,1	53	2,2	64	2,4	62	2,4
Weichteiltumore	64	2,6	54	2,4	41	1,9	29	1,4	27	1,2	36	1,5	19	0,8	32	1,2	27	1,0
Ewing-Sarkom	32	1,3	26	1,2	35	1,6	42	2,0	50	2,2	33	1,4	28	1,1	33	1,3	48	1,8
CLL	70	2,9	58	2,6	71	3,3	61	2,8	41	1,9	30	1,3	21	0,9	20	0,8	14	0,5
ALL 1. CR	22	0,9	12	0,5	12	0,6	15	0,7	11	0,5	20	0,9	12	0,5	8	0,3	12	0,5
AML nicht 1. CR	26	1,1	29	1,3	23	1,1	26	1,2	21	1,0	20	0,9	18	0,7	18	0,7	22	0,8
Andere	10	0,4	16	0,7	11	0,5	12	0,6	11	0,5	13	0,6	14	0,6	12	0,5	10	0,4
Glioblastom	6	0,2	4	0,2	6	0,3	3	0,1	12	0,3	7	0,3	*	*	*	*	*	*
Mamma Ka.	490	20	280	12,5	169	7,8	29	1,4	9	0,4	7	0,3	2	0,1	4	0,2	0	0,0
ALL nicht 1. CR	8	0,3	8	0,4	9	0,4	13	0,6	8	0,4	5	0,2	9	0,4	3	0,1	9	0,3
Ovarial-Ka.	66	2,7	40	1,8	20	0,9	11	0,5	16	0,7	5	0,2	*	*	*	*	*	*
Autoimmunerk.	9	0,4	9	0,4	6	0,3	10	0,5	10	0,5	4	0,2	12	0,5	8	0,3	11	0,4
MDS (+ MPS**)	3	0,1	4	0,2	12	0,6	0	0,0	6	0,2	3	0,1	7	0,3	7	0,3	8	0,3
CML 1. CP	28	1,1	27	1,2	16	0,7	5	0,2	1	0,0	2	0,1	1	0,0	1	0,0	0	0,0
CML nicht 1. CP	8	0,3	6	0,3	2	0,1	4	0,2	1	0,0	1	0,0	1	0,0	0	0,0	3	0,1
Bronchial-Ka.	43	1,8	36	1,6	14	0,6	4	0,2	1	0,0	0	0,0	*	*	*	*	*	*
Summe	2444	100	2228	100	2161	100	2142	100	2214	100	2333	100	2443	100	2615	100	2605	100

* ab 2004 nicht mehr separat erfaßt.

** Ab 2002 MDS + MPS.

Leukämien: AML: akute myeloische, ALL: akute lymphatische, CML: chronische myeloische, CLL: chronische lymphatische Leukämie.
MDS: Myelodysplasie, MPS: Myeloproliferatives Syndrom, NHL: Non-Hodgkin Lymphom, MM + Amylo.: Multiples Myelom und Amyloidose.
Ka: Karzinom, met: metastasierend, Tu: Tumor.
CR: Vollremission, CP: Chronische Phase.

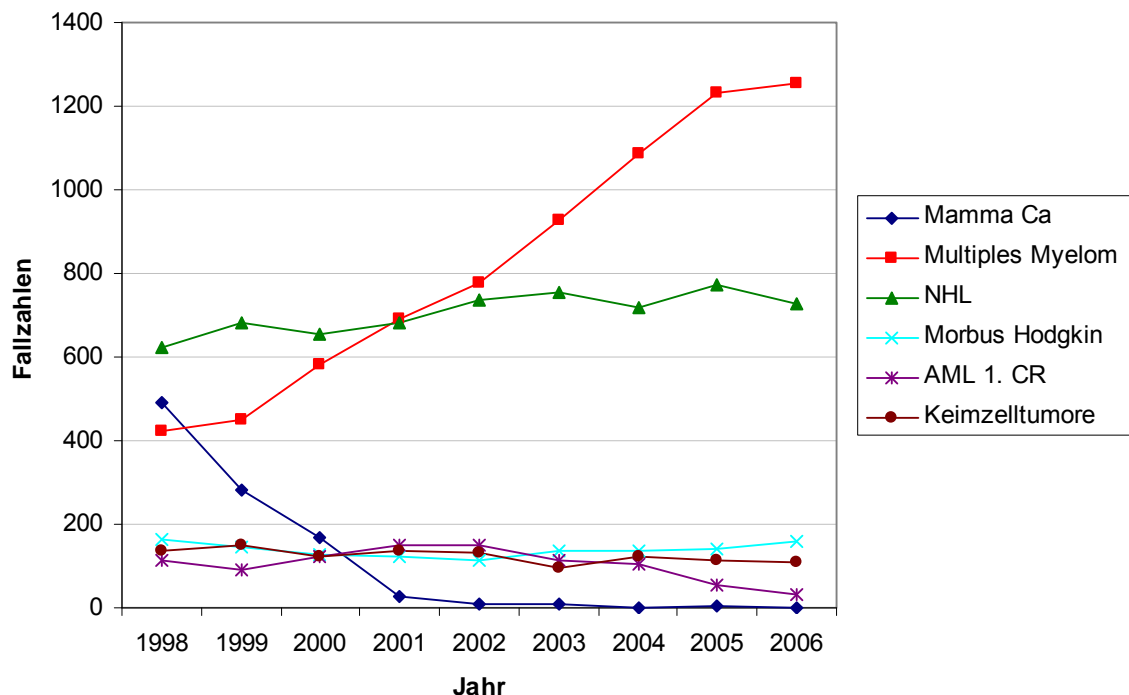


Abbildung 15: Entwicklung der Fallzahlen für die 6 Entitäten, die in Deutschland im Zeitraum 1998 bis 2006 am häufigsten Anlass zur Durchführung einer autologen Ersttransplantation gaben.

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

Frequenzen allogener und autologer Ersttransplantationen in den Jahren 1999 - 2005

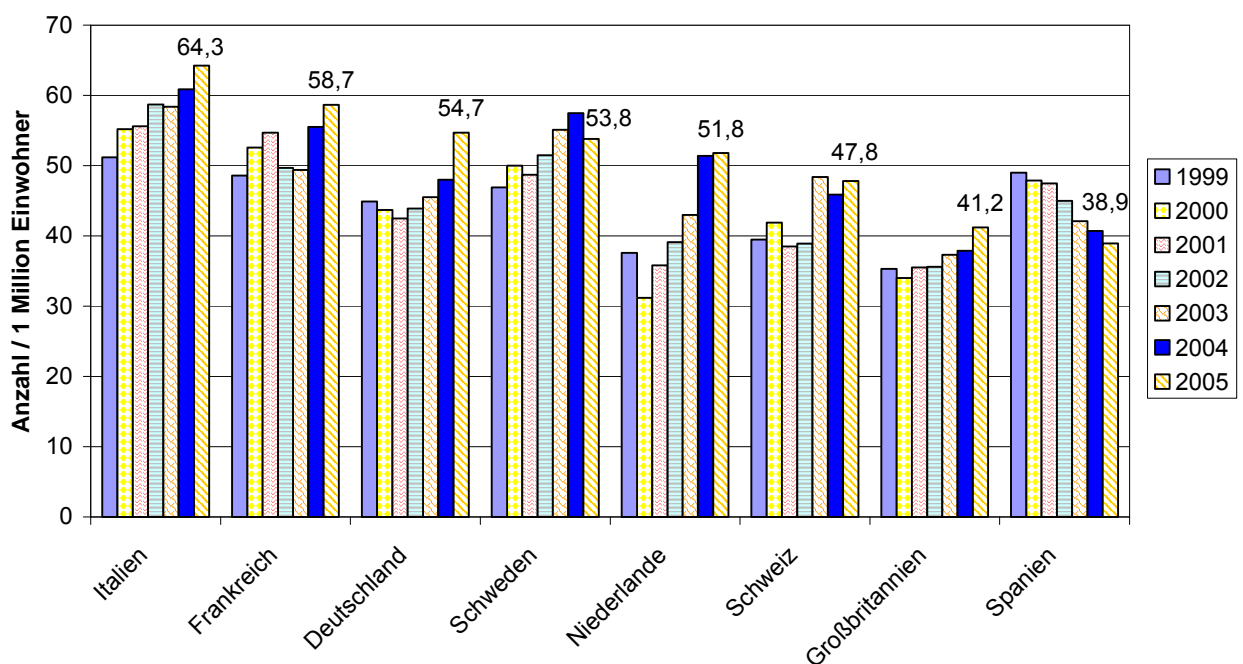


Abbildung 16: Entwicklung der Frequenzen aller allogenen und autologen Stammzelltransplantationen insgesamt pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner. Darstellung der Entwicklung der Jahre 1999 bis 2005 in acht europäischen Ländern. Der angegebene Zahlenwert bezieht sich auf das Jahr 2005.

4.3.2 Allogene Transplantationen

**Frequenzen von allogenen Ersttransplantationen
in den Jahren 1999 - 2005**

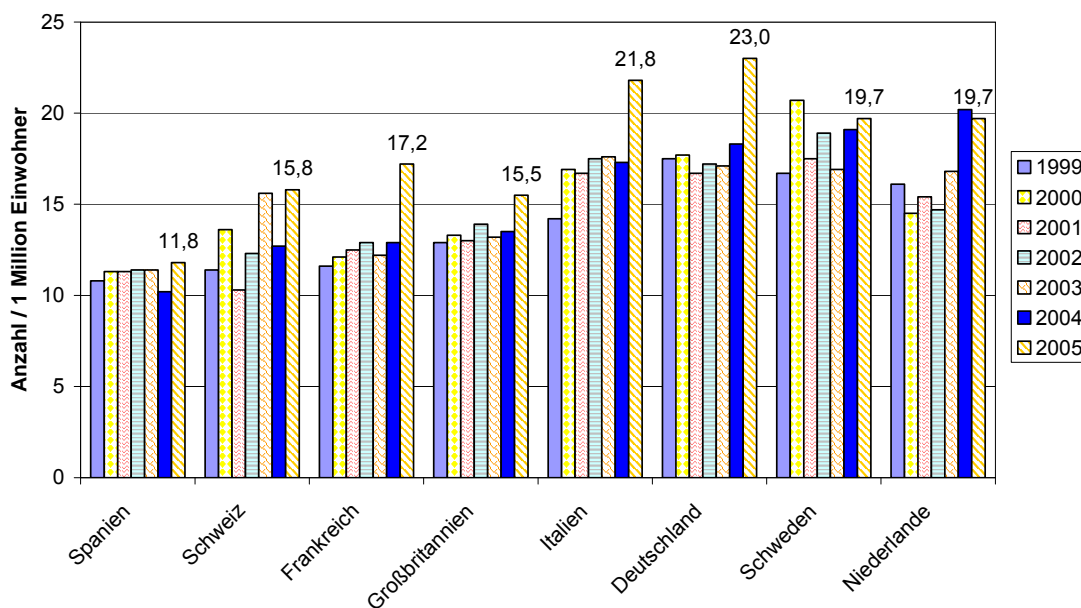


Abbildung 17: Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 1999 bis 2005. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz allogener Transplantationen pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner. Für 2005 ist über den Säulen auch der für jede Nation errechnete Quotient angezeigt.

**Anteil der allogenen Transplantationen mit reduzierter
Konditionierungsintensität in den Jahren 2002 -2005**

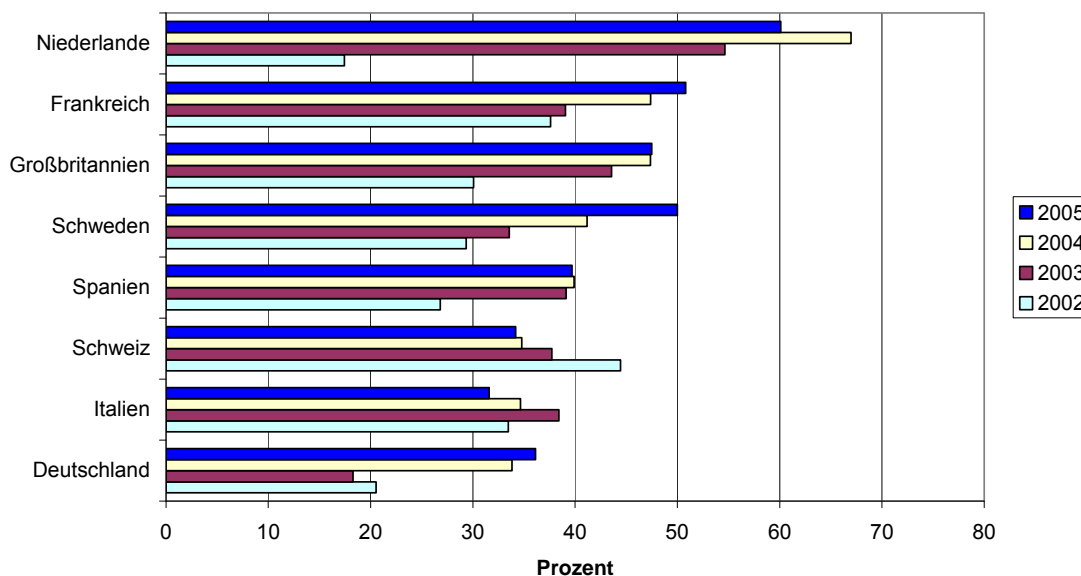


Abbildung 18: Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit reduzierter Dosisintensität bei allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2002 bis 2005. Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

Allogene Transplantationen: Anteil der mit DLI nachbehandelten Patienten in den Jahren 2002 - 2005

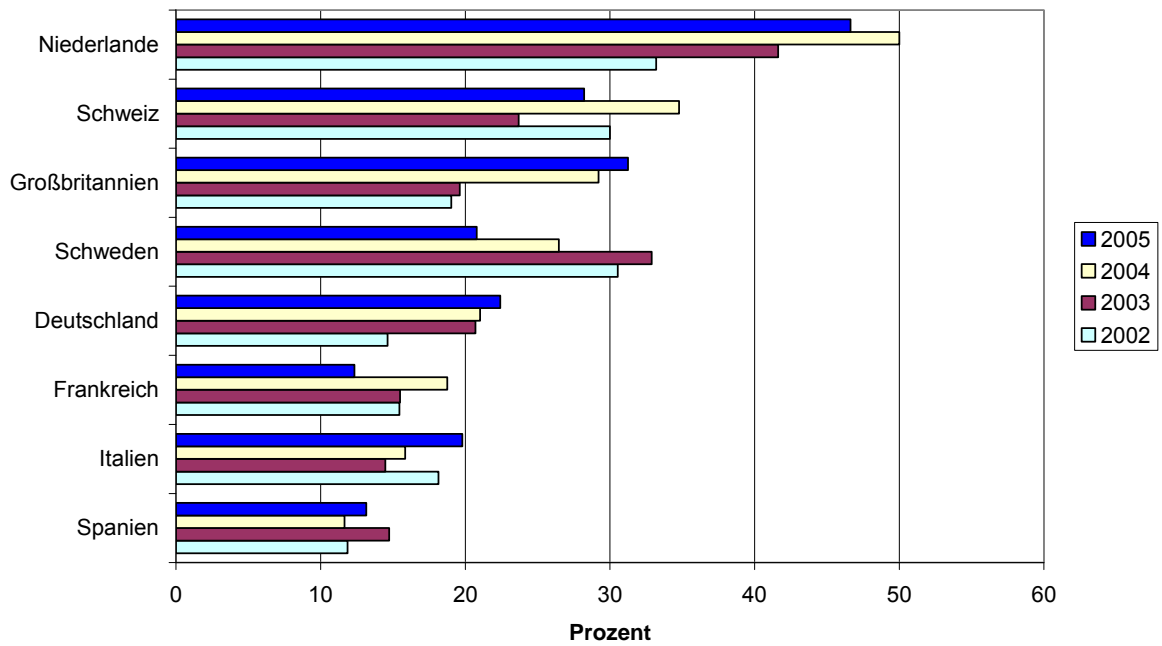


Abbildung 19: Einsatz von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) nach allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2002 bis 2005. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die nach allogener Ersttransplantation mit DLI nachbehandelt wurden.

Stammzellquellen für allogene Transplantationen mit unverwandten Spendern im Jahre 2005

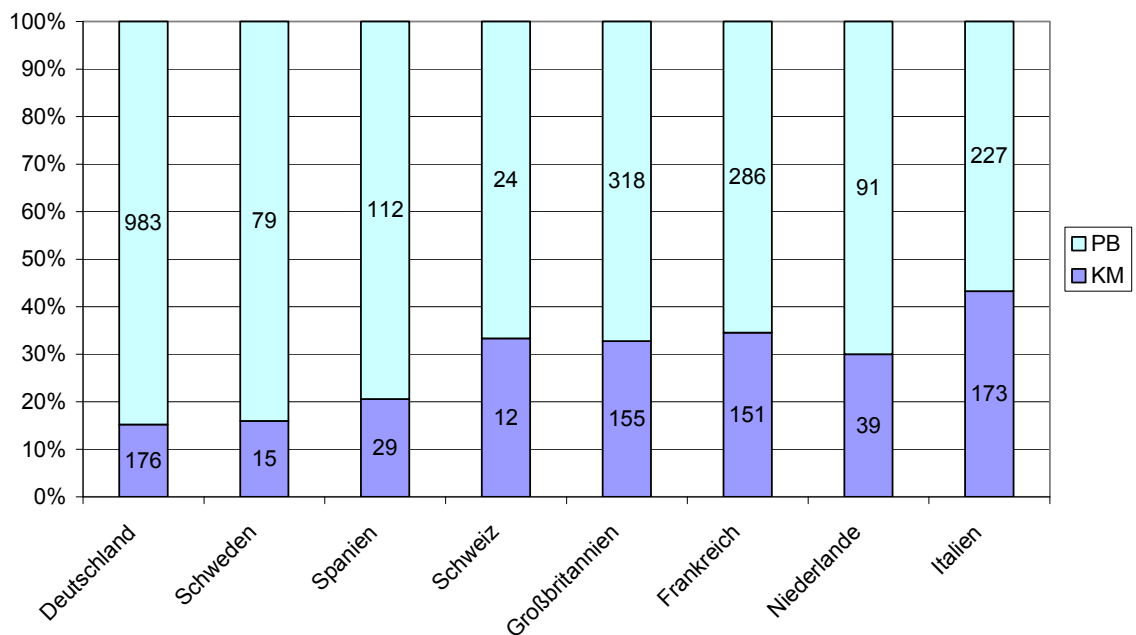


Abbildung 20: Bevorzugte Stammzellquellen für allogene Ersttransplantationen im Jahre 2005 in acht europäischen Ländern. PB = Peripheres Blut. KM = Knochenmark. Die absoluten Fallzahlen für beide Stammzellquellen sind zusätzlich genannt.

4.3.3 Autologe Transplantationen

**Frequenzen von autologen Ersttransplantationen
in den Jahren 1999 - 2005**

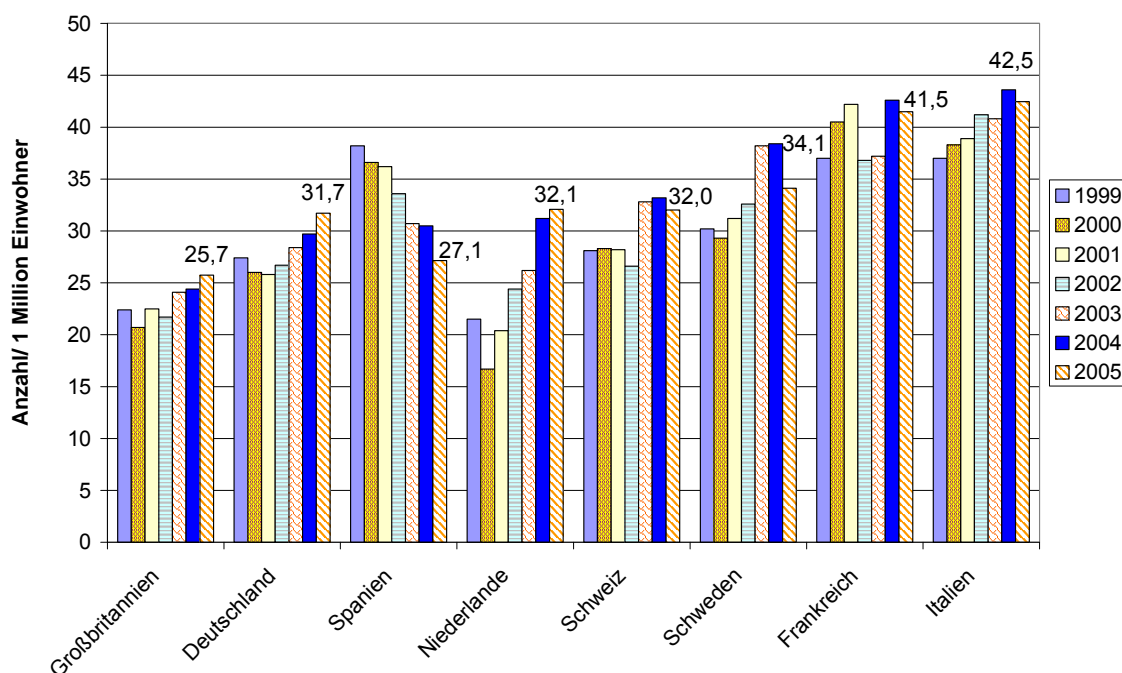


Abbildung 21: Entwicklung der Frequenzen autologer Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 1999 bis 2005. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz autologer Ersttransplantation pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner. Für 2005 ist über den Säulen auch der für jede Nation errechnete Quotient angezeigt.

Tabelle 13: Bevorzugte Stammzellquellen für autologe Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2002 – 2005.

Jahr/Land	auto KM				auto PB			
	2002	2003	2004	2005	2002	2003	2004	2005
Frankreich	36	35	40	25	2185	2150	2481	2489
Deutschland	11	6	9	17	2190	2338	2435	2590
Italien	78	80	97	87	2275	2244	2426	2397
Niederlande	11	7	10	18	380	412	490	505
Spanien	28	20	17	16	1309	1202	1237	1151
Schweden	18	8	3	3	269	328	339	304
Schweiz	1	1	2	1	193	239	237	236
Großbritannien	56	53	34	47	1227	1371	1398	1497
	239	210	212	214	10028	10284	11043	11169

5 Danksagungen

Unser Dank gilt:

- **den lokalen Datenmanagern und den Leitern der Transplantationseinheiten**
für die sehr konstruktive Zusammenarbeit mit dem Sekretariat Essen und der Datenzentrale Ulm
- **der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung**
für Personalmittel zur Unterstützung spezifischer Projekte seit Januar 2004
- **den Essener Trägern des DRST**
Herrn Prof. Dr. med. H. Grosse-Wilde, Direktor des Instituts für Immunologie,
Herrn Prof. Dr. med. W. Havers, Direktor der Abt. für Pädiatrische Hämatologie/
Onkologie und Endokrinologie, sowie
Herrn Prof. Dr. med. S. Seeber, Direktor der Inneren Klinik (Tumorforschung)
für ihre ideelle und materielle Unterstützung des DRST
- **dem Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland**
für die technische Unterstützung und die Mitbenutzung seiner Infrastruktur
- **der Aktion "Kampf dem Krebs" der Deutschen Krebsgesellschaft**
für eine erneute Sachmittelspende zur Modernisierung der EDV im Sekretariat Essen
- **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 Hewardine, 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" 2006**
- II Publikationen unter Beteiligung des DRST im Jahre 2006/2007**
- III Stellungnahmen des DRST zu den IQWIG-Vorberichten**
- IV Detailstatistiken für Deutschland: Allogene und autologe Transplantationen 2006**

I Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT - Survey on Transplant Activity" 2006

DRST-EBMT Activity Survey Erhebungsbogen 2006



SURVEY ON TRANSPLANT ACTIVITY 2006

Table 1: Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2006. 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 2006																		Total allo after auto	
	allogeneic									autologous			Total							
	HLA - id sibling			family non - id*			twin			unrelated			BM	PBSC	Cord	Allo	auto	Total		
	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC		BM	PBSC	Cord								
AML 1st CR																				
non 1st CR																				
ALL 1st CR																				
non 1st CR																				
CML 1st cP																				
not 1st cP																				
MDS incl. Sec AL																				
MPS																				
CLL																				
PCD - Myeloma																				
PCD - other																				
HD																				
NHL																				
Neuroblastoma																				
Soft tissue																				
Germ cell tumors																				
Breast Ca.																				
Ewing																				
Renal Ca.																				
Melanoma																				
Colon Ca.																				
Other solid tumors																				
BMF - SAA																				
BMF - other																				
Hemoglob-thalassemia																				
Hemoglob-others																				
Immune deficiencies																				
Inherit.dis of metabolism																				
Auto immune disease																				
Others																				
TOTAL (patients)																				

Tables 2 and 3: Other transplants (excluding the first) in 2006, see guidelines on reverse:

Table 2: Allogeneic Transplants	BM	PBSC	Cord
Retransplants: allogeneic 2006			
Additional transplants: allogeneic 2006			

Table 3: Autologous Transplants	BM	PBSC
Retransplants: autologous 2006		
Additional transplants: autologous 2006		

Table 4: General Information	ALLO	AUTO
Cord Blood transplants in 2006		
Reduced Intensity Conditioning transplants in 2006		
Patients receiving Donor Lymphocyte Infusions (DLI) in 2006		

Table 5: Totals	ALLO	AUTO	TOTAL
TOTAL number of all TRANSPLANTS in 2006			

Please return by 15.2. 2007. Fax: 0201-723-4354 PD Dr. H.Ottinger, DRST-Sekretariat Virchowstr. 163 a, 45147 Essen. E-mail: ottingerdrst@uni-essen.de (for questions)

Stempel der meldenden Einheit: DRST-Zentrums-Nr.:

Form sent in by (Name des Datenmanagers in Blockschrift)

Guidelines for reporting data to the EBMT Activity Survey 2006

NEW in the 2006 survey: Cord Blood Transplants if a first transplant, may now be reported individually as with any other first transplant by disease in **Table 1** or if a subsequent transplant in **Table 2**. Double or multiple cord blood infusions given to the same patient on the same day should be reported as one transplant only. In addition, enter the total number of cord blood transplants (allogeneic and autologous separately) in **Table 4** under the heading '**General information**'.

Important: in 2005 the survey adopted the EBMT/JACIE/FACT definitions for reporting of new patients / transplants.

The rules are:

Table 1: Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2006. Include the first allogeneic transplant and/or first autologous transplant per patient according to indication and stem cell source. You may include the same patient twice as long as the first occurrence of each type of transplant took place in 2006.

First transplants include:

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

For reference only we would like to know how many sequential 'auto/allo' transplant programs have been performed in 2006. Please enter the total number of patients participating in and having completed an 'auto/allo' transplant programme next to the indication in the column 'total *allo after auto*' on the right side of **Table 1**. Do not include these transplants in the total column as they will have been reported already in **Table 1**.

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

If different stem cell sources are combined, the following hierarchy applies and should be reported as follows:

- Bone marrow only = enter as BM
- 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

Reduced Intensity Conditioning Transplants / RIC (former mini-allo, non-myeloablative) should be entered in **Table 1** individually if a first transplant or in **Table 2** if not. In addition, enter the total number of RIC allografts performed in 2006 in **Table 4** under '**General Information**'. The RIC definitions document can be viewed on the EBMT website under the 'Registry - Transplant Activity survey' link.

A Retransplant is an unplanned transplant performed due to relapse, rejection of the first transplant or for any other secondary malignancy.

- If the first transplant was in 2006, enter this transplant in **Table 1** and the retransplant in either **Table 2** (allo) or **Table 3** (auto).
- If the first transplant was performed before 2006, the retransplant, when of the same type as the first transplant, should be entered only in **Table 2** (allo) or **Table 3** (auto).
- If the retransplant is not of the same type as the previous transplant, use the rules for reporting the first allograft or first autograft in **Table 1**.
- If the retransplant is part of a multiple graft program, enter the first of the grafts as a retransplant in either **Table 2** (allo) or **Table 3** (auto) and the remaining grafts as additional transplants in either **Table 2** (allo) or **Table 3** (auto).

Additional transplant: is when a double, triple or more 'multiple graft program' is planned from the beginning.

- If the first transplant was before 2006, enter only those subsequent transplants performed in 2006 in either **Table 2** (allo) or **Table 3** (auto).
- If the additional transplants are from the same donor and all performed in 2006 (auto–auto, allo–allo), enter the first transplant in **Table 1** and the subsequent transplants in **Table 2** (additional allo) or **Table 3** (additional auto).
- If the additional transplants are not of the same type as the previous transplant, use the rules for reporting the first allograft or first autograft in **Table 1**.
 - Any transplants belonging to these multiple protocols not yet performed in 2006 should be reported in the next annual survey.

Donor Lymphocyte Infusions (DLI) should be entered as the total number of patients receiving DLI in 2006 in **Table 4** only (not the number of infusions). The year of transplant does not effect the DLI reporting.

Re-infusion of autologous stem cells for non engraftment are considered to be boosts and not transplants.

Re-infusion of allogeneic stem cells are considered to be a retransplant. Enter in **Table 2** as a retransplant.

Disease classification dictionary: for help with the classification of rare diseases go to: www.ebmt.org - Registry - Transplant Activity survey – Alphabetical list of Disease Classifications.

- *MDS* includes all myelodysplastic syndromes
- *MPS* includes ET, PV, CIMF (AMM/OMF), CMML, JCMML and MDS/MPS not classified
- *Plasma cell disorders (PCD)* – *other* includes amyloidosis and plasma cell leukemia.
- *Bone marrow failures (BMA)* – *other* includes congenital and acquired hypoplastic bone marrow failure, amegakaryocytosis acquired, PRCA, Diamond-Blackfan anemia (congenital PRCA), Schwachman-Diamond and PNH.

Table 5: To calculate the total number of transplants in 2006: 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.

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 H. Ottinger (ottingerdrst@uni-essen.de), Tel: (0201) 723-4341, 4356, FAX: (0201) 723-4354

II Publikationen unter Beteiligung des DRST im Jahre 2006/2007

Gratwohl A. Junger "Fremd-" oder "alter" Familienspender? Ein Dilemma bei der Spenderauswahl für eine hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSZT). *Leading Opinions Hematology & Oncology*.

Heinzelmann F, Ottinger H, Müller C, et al. Total body irradiation - role and indications - Results from the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST). *Strahlentherapie und Onkologie* 2006; Band 4: 222-230.

Ottinger H, Müller C, Beelen DW, Ehninger G, Schmitz N, Zander A, Schrezenmeier H. Transplantationsstandort Deutschland: aktuelle Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation – Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 103, Ausgabe 37 vom 15.09.2006, A2381 – A2386.

Ottinger H, Müller C, Beelen DW, Zander A, Ehninger G, Schrezenmeier H für das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen. The German Registry for Stem Cell Transplantations (named DRST) wins increasing impact as platform to launch national clinical studies in the field of hematopoietic stem cell transplantation. *Onkologie* 29 (Suppl 3) S. 124 (P584), 2006.

III Stellungnahmen des DRST zu den IQWiG-Vorberichten

III.1 Stellungnahme des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) zum IQWiG Vorbericht N05/3a vom 30.06.2006

Das IQWiG hat am 30.06.2006 den Vorbericht „Stammzelltransplantationen bei den Indikationen Akute Lymphatische Leukämien und Akute myeloische Leukämien“ veröffentlicht.

Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) erfasst im Auftrag der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT) die Daten der seit 01.01.1998 in Deutschland durchgeführten allogenen und autologen hämatopoietischen Stammzelltransplantationen. In der DRST Datenbank sind 19.973 autologe Stammzelltransplantationen und 10.575 allogene Transplantationen registriert, davon 3120 bei Patienten mit AML und 1658 Patienten mit ALL.

Der Vorstand des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen nimmt zum IQWiG-Bericht wie folgt Stellung:

Die Auswertung des IQWiG berücksichtigt nicht ausreichend die auf Grundlage prognostischer Parameter ermittelten Subgruppen innerhalb der AML bzw. ALL-Diagnose.

Ebenso bleibt bei Betrachtung der Transplantationen von unverwandten Spendern unberücksichtigt, dass innerhalb dieser Gruppe eine Heterogenität im Grad der Übereinstimmung der immungenetischen Merkmale besteht und insbesondere in der zeitlichen Entwicklung in den letzten 10-15 Jahren eine deutliche kontinuierliche Veränderung stattgefunden hat, zu der verschiedene Faktoren beigetragen haben, so unter anderem die Verbesserung der immungenetischen Diagnostik im Sinne hochauflösender HLA-Typisierung, die verbesserten Spenderauswahlmöglichkeiten aufgrund der weltweit im letzten Jahrzehnt stark gewachsenen Spenderdateien und –darauf aufbauend- die konsequente Weiterentwicklung der entsprechenden Richtlinien für die Anforderungen an immungenetische Diagnostik und Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger.

Für die Aussagen des IQWiG ist insbesondere der Vergleich der Therapieergebnisse nach Familienspender- und Fremdspendertransplantation relevant. Die vom IQWiG hierfür herangezogenen Informationen sind unvollständig und selektiv aufgrund nicht nachvollziehbarer Kriterien ausgewählt. Aus Sicht des DRST ist nicht verständlich, warum die im DRST vorhandene Datenquelle für die Beschreibung der aktuellen Therapieergebnisse in Deutschland völlig unberücksichtigt bleibt.

Wie die im Anhang dargestellten Abbildungen für ALL in 1.CR (Abb.1) und fortgeschrittenen Stadien (Abb.2) zeigen, ist das Gesamtüberleben nach allogener Transplantation von Familien- und unverwandten Spendern identisch. Dies stimmt mit Berichten in der Literatur überein. Bei allogener Transplantation bei Patienten mit AML in 1.CR zeigt die Auswertung zwar bei Betrachtung aller Patienten einen Unterschied im Überleben nach Familien- bzw. Fremdspendertransplantation (Abb.3). Allerdings ist hierbei die eingangs betonte Heterogenität der Akuten Leukämien mit prognostisch deutlich unterschiedlichen Subgruppen zu berücksichtigen. Die in Abb.3 gezeigten Gruppen mit unterschiedlichem Spendertyp sind gleichzeitig assoziiert mit prognostisch unterschiedlichen Subgruppen, da zytogenetische bzw. molekulargenetische Risikomarker in die Therapiestratifizierung für unverwandte Transplantation bei AML in 1.CR einfließt.

Aus verschiedenen Gründen findet sich also in der Gruppe der mit einem nicht-verwandten Spender transplantierten Patienten ein deutlich größerer Anteil von Patienten mit ungünstigen prognostischen Markern, was den Unterschied der Überlebenskurven bei dieser groben Betrachtungsweise erklärt.

Bei AML in fortgeschrittenen Stadien besteht erneut kein Unterschied im Gesamtüberleben nach Familienspendertransplantation und Transplantation von einem unverwandten Spender (siehe Abb. 4).

Das IQWiG fokussiert in seiner Stellungnahme auch auf die „nicht-myeloablative“ Konditionierung. Auch hierzu können im DRST Daten ausgewertet werden. Allerdings bedarf es hierzu zunächst einer klaren Definition, welche Konditionierungsschemata reduzierte Intensität in diese Auswertung einfließen sollen. Die im IQWiG-Vorbericht verwendete Definition „nicht-myeloablative“ kann hierfür nicht verwendet werden.

Das DRST ist gerne bereit, zu den im IQWiG-Bericht aufgeworfenen Fragen zu kooperieren. In dieser Stellungnahme sind nur wenige ausgewählte Auswertungen dargestellt, um darzulegen, in welchem Umfang nationale Daten zum Gegenstand des IQWiG-Vorberichtes verfügbar sind. Diese wurden bei der Erstellung des IQWiG-Vorberichtes offensichtlich völlig negiert.

Es ergibt sich aus den oben betonten Aspekten immanently, dass bei einer fundierten Auswertung u.a. die angesprochenen prognostischen Subgruppen, die immungenetische Heterogenitäten innerhalb der Spenderpopulationen, die unterschiedlichen Konditionierungsschemata u.v.a.m. berücksichtigt werden müssen. Weitergehende Auswertungen auf der Basis der DRST-Daten würden daher zunächst einen Konsens über die Definition der entsprechenden Subgruppen und die Auswertestrategie erfordern.

Es sei an dieser Stelle betont, dass weitergehende Auswertungen mit realistischem Zeithorizont versehen sein müssen. Der Vorbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hätte laut Berichtsplan im Februar 2006 vorgelegt werden sollen. Er ist nun erst mit mehrmonatiger Verspätung verfügbar. Gleichzeitig ist der Nachberichtsplan noch von vierwöchiger Frist auf lediglich drei Wochen, und das Ganze noch in der Urlaubszeit, verkürzt.

Es muss in diesem Zusammenhang auch betont werden, dass das DRST als Initiative der DAG-KBT und somit aller deutschen Transplantationszentren ohne jegliche Unterstützung durch öffentliche Stellen oder die gesetzlichen Krankenversicherungen betrieben wird und primär zur Durchführung nationaler wissenschaftlicher Studien in der hämatopoietischen Stammzelltransplantation etabliert wurde. Die Nutzung der DRST-Ressourcen für gesundheitsökonomische Fragestellungen bedürfte entsprechender Regelungen.

Bewertungen des Therapieverfahrens „hämatopoietische Stammzelltransplantation“ sollten die in Eigeninitiative der Transplantationszentren geschaffene Informationsquelle des „Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen“ nicht außer acht lassen, da dieses auf der Basis großer Zahlen die Therapierealität in Deutschland und aktuelle Ergebnisse darstellen kann.

Anlage

Zitat:

DRST-Jahresbericht 1998/1999

DRST-Jahresbericht 1999/2000

DRST-Jahresbericht 2000/2001

DRST-Jahresbericht 2002/2003 abrufbar unter www.drst.de/jb.html

Der Jahresbericht 2005 wird ab 09/2006 unter dieser Homepage abrufbar sein.

Deutsches Ärzteblatt, in Druck September 2006:

Ottinger H, Müller C, Beelen DW, Ehninger G, Schmitz N, Zander A, Schrezenmeier H.

Transplantationsstandort Deutschland: aktuelle Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation – Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen.

Alle folgenden Abbildungen enthalten verwandte bzw. unverwandte Spender, ohne Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität. Bei allen Auswertungen wurden nur Zentren mit einer Follow-Up-Vollständigkeit über dem Median berücksichtigt. Konditionierungen mit reduzierter Intensität wurden bei diesen Analysen ausgeschlossen.

Abbildung 1: Gesamtüberleben bei ALL nach allogener Ersttransplantation zwischen 1998 und 2005, unterschieden nach Spendertyp bei **CR 1**

Verwandt	CR > 1	CR 1	non CR	Gesamtergebnis
unverw.	143	239	136	518
verw.	83	186	67	336
Gesamtergebnis	226	425	203	854

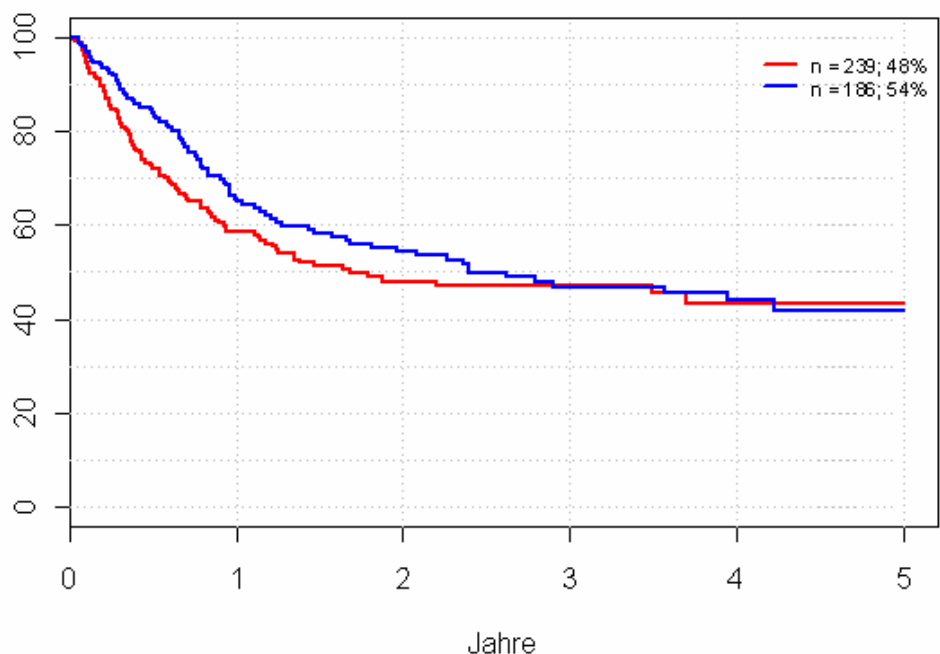


Abbildung 2: Gesamtüberleben bei ALL nach allogener Ersttransplantation zwischen 1998 und 2005, unterschieden nach Spendertyp bei **non CR**

Verwandt	CR > 1	CR 1	non CR	Gesamtergebnis
unverw.	143	239	136	518
verw.	83	186	67	336
Gesamtergebnis	226	425	203	854

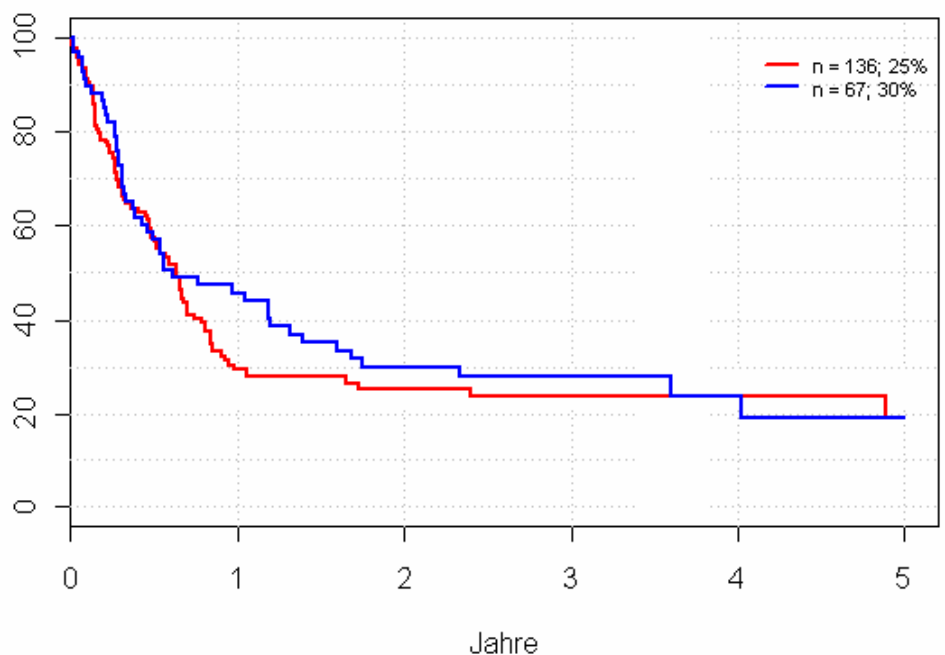


Abbildung 3: Gesamtüberleben bei AML nach allogener Ersttransplantation zwischen 1998 und 2005, unterschieden nach Spendertyp bei **CR 1**

relation	CR > 1	CR 1	CR unbek.	Non CR	unbek.	Gesamtergebnis
unverw.	167	252	19	330	21	789
verw.	77	435	16	209	30	767
Gesamtergebnis	244	687	35	539	51	1556

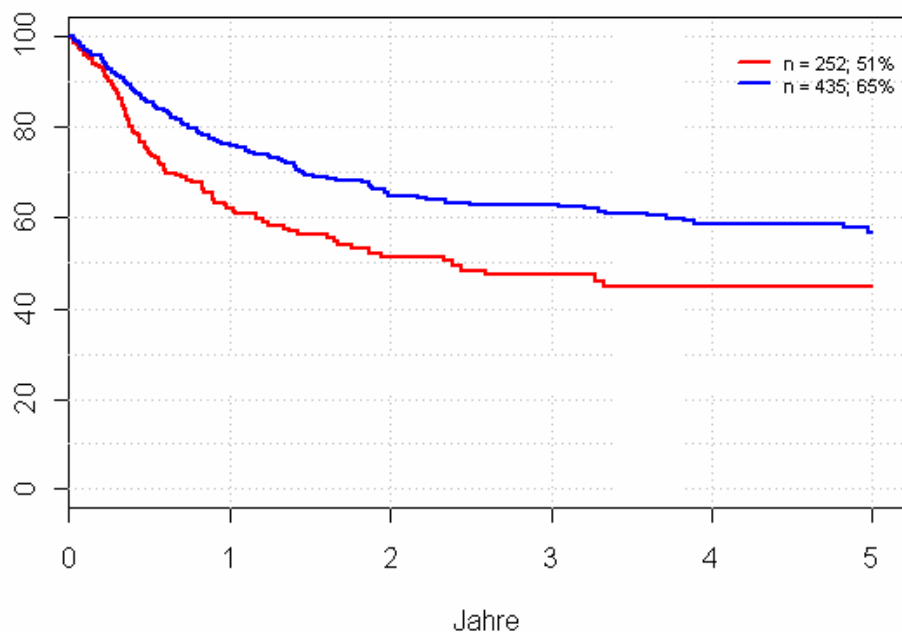
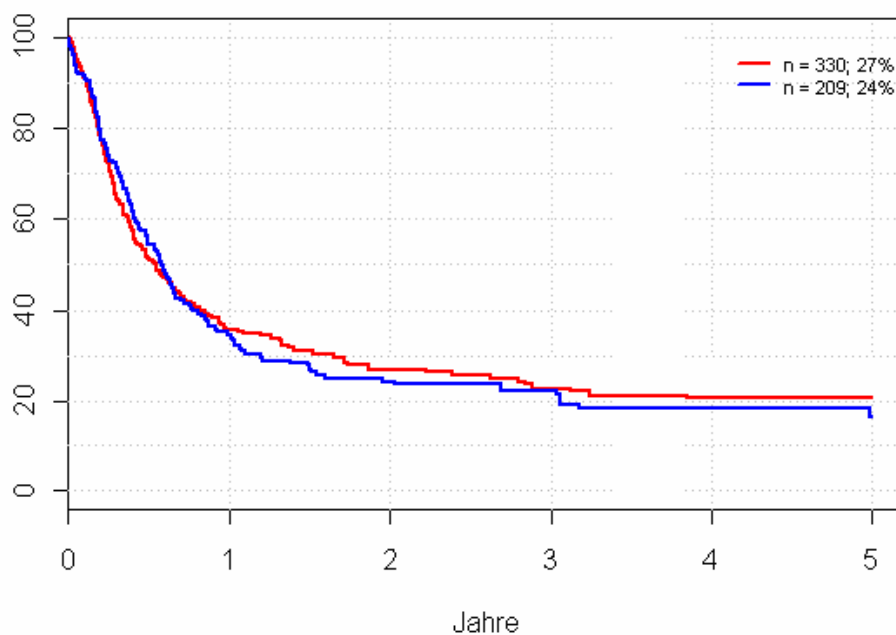


Abbildung 4: Gesamtüberleben bei AML nach allogener Ersttransplantation zwischen 1998 und 2005, unterschieden nach Spendertyp bei **non CR**

relation	CR > 1	CR 1	CR unbek.	Non CR	unbek.	Gesamtergebnis
unverw.	167	252	19	330	21	789
verw.	77	435	16	209	30	767
Gesamtergebnis	244	687	35	539	51	1556



III.2 Stellungnahme des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) zum IQWiG Vorbericht N05/3b vom 24.07.2006

Das IQWiG hat am 24.07.2006 den Vorbericht "Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie" veröffentlicht.

Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) erfasst im Auftrag der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT) die Daten der seit 01.01.1998 in Deutschland durchgeführten allogenen und autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen. In der DRST-Datenbank sind 19.973 autologe Stammzelltransplantationen und 10.575 allogene Stammzelltransplantationen registriert, davon 247 bei aplastischer Anämie und verwandter Erkrankungen (Stand: April 2006).

Der Vorstand des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen nimmt zum IQWiG-Bericht wie folgt Stellung. Im IQWiG-Vorbericht sind publizierte Daten zur unverwandten Transplantation bei erworbener Aplastischer Anämie und auch Daten aus Registern nicht adäquat einbezogen. Der Ausschluss von publizierten Studien erfolgte aufgrund falscher Fragestellung in der projektspezifischen Methodik.

Die Auswertung des IQWiG negiert die erheblichen Verbesserungen, welche in den letzten 20 Jahren in den Ergebnissen der unverwandten Transplantation bei aplastischer Anämie eingetreten sind. Dies ist belegt durch zahlreiche publizierte Kohorten und retrospektive Studien internationaler Register. Zu diesem Punkt wird auf die Stellungnahme des Arbeitskreises Nicht-maligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) / Deutschen Studiengruppe Aplastische Anämie verwiesen, in welcher diese Entwicklung ausführlich dargestellt ist.

Im Folgenden beschränken wir uns auf Daten aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST). Im DRST sind 46 Transplantationen im Zeitraum 1998 bis 2005 bei erworbener aplastischer Anämie von unverwandten Spendern registriert. Das mediane Alter dieser Patienten betrug 22 Jahre. 42 Patienten erhielten ein Transplantat von einem HLA-identen unverwandten Spender, in vier Fällen lag ein „HLA-Mismatch“ vor. In 24 Fällen wurden Blutstammzellen, in 20 Knochenmark als Stammzellquelle verwendet, in 2 Fällen ist die Stammzellquelle unbekannt. Die Charakteristika dieser Patienten sind im Vergleich zu 123 Patienten mit Transplantation von einem verwandten Spender in Tabelle 1 dargestellt. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen liegt in der medianen Zeit zwischen Diagnose und Transplantation. Diese ist mit 668 Tagen bei den unverwandt transplantierten Patienten im Vergleich zu 81 Tagen bei den verwandt transplantierten Patienten deutlich länger. Dies ist im Wesentlichen dadurch bedingt, dass die unverwandte Transplantation im Gesamtherapiekonzept einer aplastischen Anämie an anderer Stelle positioniert ist als die Transplantation von einem HLA-identen Familienspender. Während bei jungen Patienten mit schwerer oder sehr schwerer aplastischer Anämie die HLA-idente Geschwisterspendertransplantation die Therapie der ersten Wahl in der Primärbehandlung darstellt, erfolgt eine Transplantation von einem unverwandten Spender in der Regel erst nach Versagen der etablierten Standardimmunsuppression oder bei Ineligibilität des Patienten für diese Therapiemodalität.

Das Gesamtüberleben der im DRST registrierten, unverwandt transplantierten Patienten beträgt drei Jahre nach Transplantation 71%. Dies ist zwar schlechter als das Überleben der Patienten, welche von einem HLA-identen Geschwisterspender transplantiert wurden (86%). Es ist jedoch zu betonen, dass es sich um unterschiedliche Subgruppen der Patienten mit aplastischer Anämie handelt. Die Überlebenskurve der im DRST registrierten, unverwandt transplantierten Patienten ist in guter Übereinstimmung mit neueren publizierten Daten von Registern und internationalen Studiengruppen (siehe hierzu auch die Stellungnahme des Arbeitskreises Nicht-Maligne Hämatologie der DGHO / Deutsche Studiengruppe Aplastische Anämie, in welcher diese Publikationen zusammengefasst sind).

Die Überlebenskurven der unverwandt transplantierten Patienten mit aplastischer Anämie müssen in Bezug gesetzt werden zur schlechten Prognose der Patienten, welche nicht auf die Standardimmunsuppression ansprechen und mangels anderer therapeutischer Alternativen mit konservativer supportiver Therapie geführt werden (Transfusionstherapie mit Erythrozyten und Thrombozyten, antibiotische/anti-mykotische Prophylaxe/Therapie, Eisendepletion).

In dieser Stellungnahme sind ausgewählte Auswertungen dargestellt, um darzulegen, dass zum Gegenstand des IQWiG-Vorberichtes auch relevante nationale Daten verfügbar sind.

Es muss in diesem Zusammenhang auch betont werden, dass das DRST als Initiative der DAG-KBT und somit aller deutschen Transplantationszentren ohne jegliche Unterstützung durch öffentliche Stellen oder die gesetzlichen Krankenversicherungen betrieben wird und primär zur Durchführung nationaler wissenschaftlicher Studien in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation etabliert wurde. Die Nutzung der DRST-Ressourcen für gesundheitsökonomische Fragestellungen bedürfte entsprechender Regelungen.

Bewertungen des Therapieverfahrens "hämatopoetische Stammzelltransplantation" sollten die in Eigeninitiative der Transplantationszentren geschaffene Informationsquelle des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen nicht außer acht lassen, da dieses die Therapierealität in Deutschland und aktuelle Ergebnisse darstellen kann.

Ulm / Essen 01. September 2006

Dr. Dr. C. Müller,
Prof. Dr. D. Beelen,
Prof. Dr. med. H. Schrezenmeier

Literatur:

DRST-Jahresbericht 1998/1999

DRST-Jahresbericht 1999/2000

DRST-Jahresbericht 2000/2001

DRST-Jahresbericht 2002/2003

DRST-Jahresbericht 2004 Sämtlich abrufbar unter www.drst.de/jb.html

Der Jahresbericht 2005 wird ab Mitte September 2006 unter dieser Homepage zugänglich sein.

DATENAUSWERTUNG Deutsches Register für Stammzelltransplantation:

Patienten mit erworbener aplastischer Anämie, welche im Zeitraum von 1998-2005 in Deutschland allogene transplantiert und im DRST erfasst wurden:

Tabelle 1:

Demographische Daten – Aplastische Anämie (nicht-konstitutionell) (nicht berücksichtigt: Datensätze mit "unbekannt" bei den Variablen „Verwandtschaft“ und „Matchgrad“ und 3 Datensätze mit fehlender Follow-Up-Information)

	unverw.	verw.	gesamt
Anzahl pro Gruppe	46	123	169
Median Alter	22 Jahre	19 Jahre	
Geschlecht	unverw.	verw.	gesamt
F	20	53	73
M	26	70	96
Mediane Zeit Diagnose bis Tx	668 Tage	81 Tage	
Match	unverw.	verw.	gesamt
identisch	42	113	155
mismatch	4	10	14
source	unverw.	verw.	gesamt
KM	20	65	85
PBSC	24	53	77
unbekannt	2	5	7

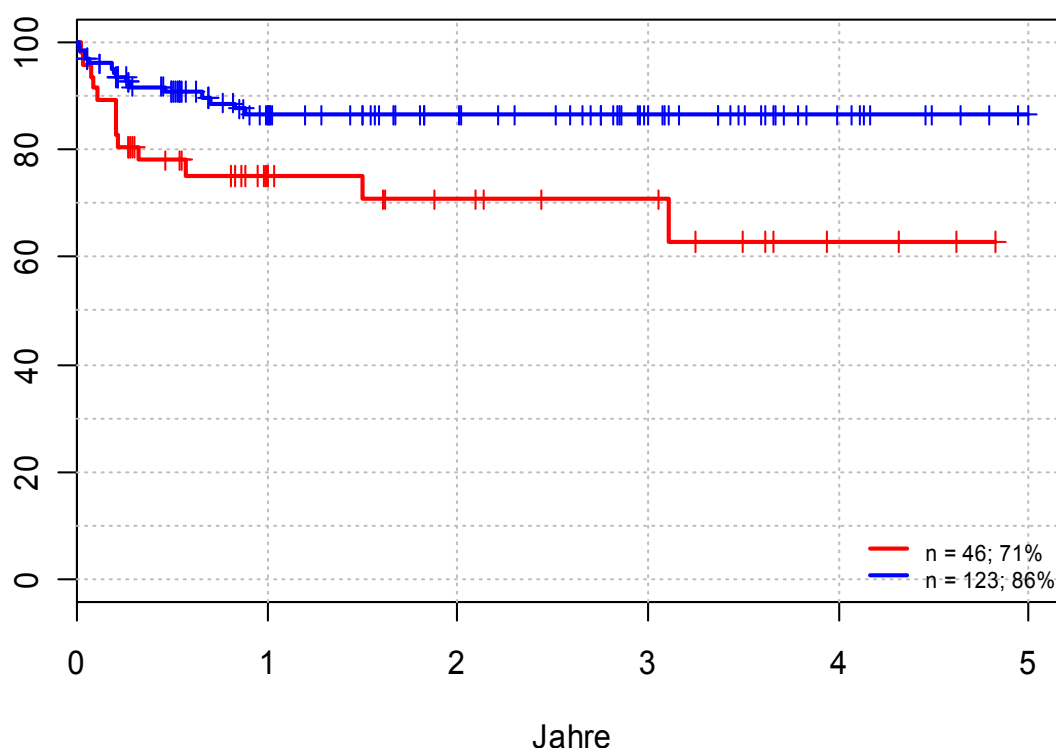
(Match: HLA-Übereinstimmung Spender-Empfänger;
Source: Stammzellquelle; KM=Knochenmark; PBSC=Blutstammzellen)

Abb. 1:

Allogene Ersttransplantationen zwischen 1998 bis 2005 bei erworbener Aplastischer Anämie, welche im DRST registriert sind.
(nicht berücksichtigt: Datensätze mit "unbekannt" bei Verwandtschaftsverhältnis zum Spender oder zum HLA-Match; ebenfalls ausgeschlossen wurden drei Datensätze mit fehlender Follow-up Information)

Überlebenswahrscheinlichkeit bei verwandter bzw. unverwandter Transplantation wegen aplastischer Anämie ab Transplantation

blaue Linie – verwandter Spender ; rote Linie – unverwandter Spender



(Die in der Graphik genannten Prozentsätze geben die Überlebenswahrscheinlichkeit 3 Jahre nach Transplantation an).

IV Detailstatistiken für Deutschland: Allogene und autologe Transplantationen 2006

Zentrumsbezogene Detailstatistiken zu den in Tabelle 8, 9, 10, 11 und 12 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 PD. Dr. Ottinger im DRST-Sekretariat in Essen oder besser per Email an dzk@drst.de.