

# **Jahresbericht 2007**

**Öffentlicher Teil**



**Deutsches Register für  
Stammzelltransplantationen**

## **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](mailto:h.schrezenmeier@blutspende.de)

## **DRST-Sekretariat**

c/o KMT Klinik  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen

Ärztl. Administrator:  
PD Dr. H. Ottinger  
Telefon: (0201) 723-4341 (oder -3732)  
Fax: (0201) 723-4354  
E-Mail: [ottingerdrst@uni-essen.de](mailto:ottingerdrst@uni-essen.de)  
Web: [www.uni-essen.de/drst/](http://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](mailto: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](mailto:drst@drst.de)  
Web: [www.drst.de/](http://www.drst.de/)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Vorwort</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Personalia</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Arbeitsbericht 2007</b> .....	<b>4</b>
3.1	Das MED-A Projekt: Stand der Dokumentation im DRST .....	4
3.1.1	Erfassung neuer Transplantationen .....	4
3.1.2	Vollständigkeit der Dokumentation.....	4
3.1.3	Validierung der Daten.....	7
3.1.4	Detailstatistiken über den Datenbestand .....	7
3.1.5	Detailstatistiken über den Datenbestand des PRST .....	9
3.2	Förderung nationaler klinischer Studien.....	11
3.2.1	Allogene Stammzelltransplantation bei Chronischer Myeloischer Leukämie (CML) .....	11
3.2.2	Einsatz der Ganzkörperbestrahlung (TBI).....	13
3.2.3	Bedeutung der Stammzellquelle und des Spendertyps bei erworbener aplastischer Anämie .....	14
3.2.4	Vergleich peripherer Blutstammzellen und Knochenmark als Stammzellquellen in der Pädiatrie .....	18
3.2.5	Risikoanalysen transplantationsassoziiertes Mortalität bei Kindern .....	19
3.2.6	Allogen transplantierte Patienten mit AML der AMLCG-99-Studie .....	20
3.2.7	Allogene Zweittransplantation bei AML-Patienten bei Rezidiv nach allogener Ersttransplantation.....	21
3.3	Öffentlichkeitsarbeit.....	23
<b>4</b>	<b>Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2007</b> .....	<b>24</b>
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
<b>5</b>	<b>Danksagungen</b> .....	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>Anlagen</b>	

# 1 Vorwort

Selbst uns ist es erst gegen Ende des Jahres aufgefallen. Auch wenn wir nicht festgelegt haben, welches Datum wir genau als Geburtstag des DRST betrachten wollen, die Datensammlung des DRST wurde zum 1.1.1998 aufgenommen und damit ist 2007 das zehnte Jahr unserer Arbeit – ein kleines Jubiläum, das für uns Anlass zu einem kurzen Rückblick und einer Standortbestimmung sein soll.

Das DRST hat in diesen 10 Jahren eine enge und effiziente Kooperation mit über 100 Transplantationseinheiten in ganz Deutschland aufgebaut und dabei einen Bestand von klinischen Daten gesammelt, der hinsichtlich Umfang, Vollständigkeit und Validität in Europa beispielhaft ist. Bei dieser Aufbauarbeit wurden die für ein so langes und umfangreiches Unterfangen viel zu knappen Binnenmittel der Träger in Essen, Frankfurt und Ulm vor allem von der Deutschen Krebshilfe und der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung über viele Jahre soweit aufgestockt, dass die Arbeit auf diesem qualitativ hohen Niveau möglich war. Dafür gilt diesen beiden Organisationen heute unser besonderer Dank.

Inzwischen sind im DRST über 26.000 autologe und über 15.000 allogene Transplantationen erfasst, was ohne Berücksichtigung des letzten Jahres dauerhaft über 80 % aller durchgeführten Transplantationen darstellt. Eine Vielzahl von technischen Einzelmaßnahmen und der erfolgreiche persönliche Einsatz der Mitarbeiter des DRST und aller kooperierenden Zentren zur Verbesserung und dauerhaften Sicherung der Datenqualität spiegelt sich in diesen Zahlen nur unzureichend wieder. Nur so konnte aber die DRST-Datenbank zu dem werden, was sie heute ist, nämlich gleichermaßen eine gute Ausgangsbasis für anspruchsvolle, vor allem retrospektive klinische Studien wie auch ein mächtiges Werkzeug, mit dessen Hilfe auf der Basis relevante Daten zu aktuellen Fragestellungen kurzfristig konkrete Antworten geliefert oder in komplexen Situationen zumindest grundlegende Tendenzen identifiziert werden können.

Hinsichtlich der Studien wird die Leistungsfähigkeit des DRST in diesem Bericht anhand zahlreicher Beispiele demonstriert, darunter eine Studie zur allogenen Transplantation bei CML mit über 1.700 Patienten, eine Studie zur allogenen Transplantation bei AML mit über 3.000 Patienten. Die konsequente Datensammlung seit 1998 erlaubt inzwischen sogar Auswertungen zu sehr spezifischen Fragestellungen (Subgruppen, Behandlungssequenzen) oder auch zu seltenen Erkrankungen. Das wird in diesem Bericht beispielhaft dokumentiert durch die Auswertungen zur Zweittransplantation bei Rezidiv akuter Leukämien nach einer allogenen Stammzelltransplantation und zur Bedeutung der Stammzellquelle und des Spendertyps für die Ergebnisse allogener Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie.

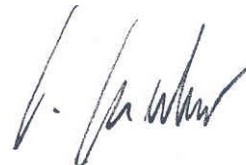
Was das DRST in kurzer Zeit aus aktuellem Anlass zu leisten vermag, haben wiederum die eigenen oder mit seiner Hilfe verfassten Stellungnahmen zu den IQWiG-Kontroversen schon 2006 eindrucksvoll belegt. Damals konnten wichtige Aussagen zur akuten Leukämie wie auch zur aplastischen Anämie in kürzester Frist mit substantiellen, teils vierstelligen Patientenzahlen untermauert werden. Einfachere unterstützende Informationsbeschaffung für die Fachgesellschaft, vor allem in gesundheitspolitischen Diskussionen, stellt inzwischen einen Teil des Tagesgeschäftes des DRST dar.

Bei aller Freude und auch einem gewissen Stolz auf das Erreichte sind wir uns sehr wohl vieler offener Baustellen und zahlreicher möglichen und notwendigen Verbesserungen bewusst, so dass wir das 10-jährige Jubiläum des DRST vor allem als Ansporn für die weitere Arbeit erleben und unseren Dank an die Kooperationspartner mit der Bitte um weitere Unterstützung in der nächsten Dekade verbinden.

Ulm und Essen im Juni 2008



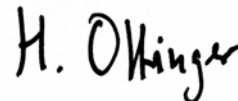
Prof. Dr. H. Schrezenmeier



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.-Inform. 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 2007 seine bewährten Mitarbeiterinnen Frau Karin Fuchs im Sekretariat Essen, Frau Sandra Allgaier und Frau Anja Siebinger (ehemals Müller) in der Datenzentrale Ulm sowie Frau Kirsten Bergmann dem PRST in Frankfurt zur Verfügung. Die Datenzentrale Ulm wird seit Mitte 2007 durch Frau Helga Neidlinger verstärkt, die nun gemeinsam mit Frau Allgaier versucht, auch das Arbeitspensum von Frau Siebinger, die Ende 2007 in Mutterschutz gegangen ist, aufzufangen.

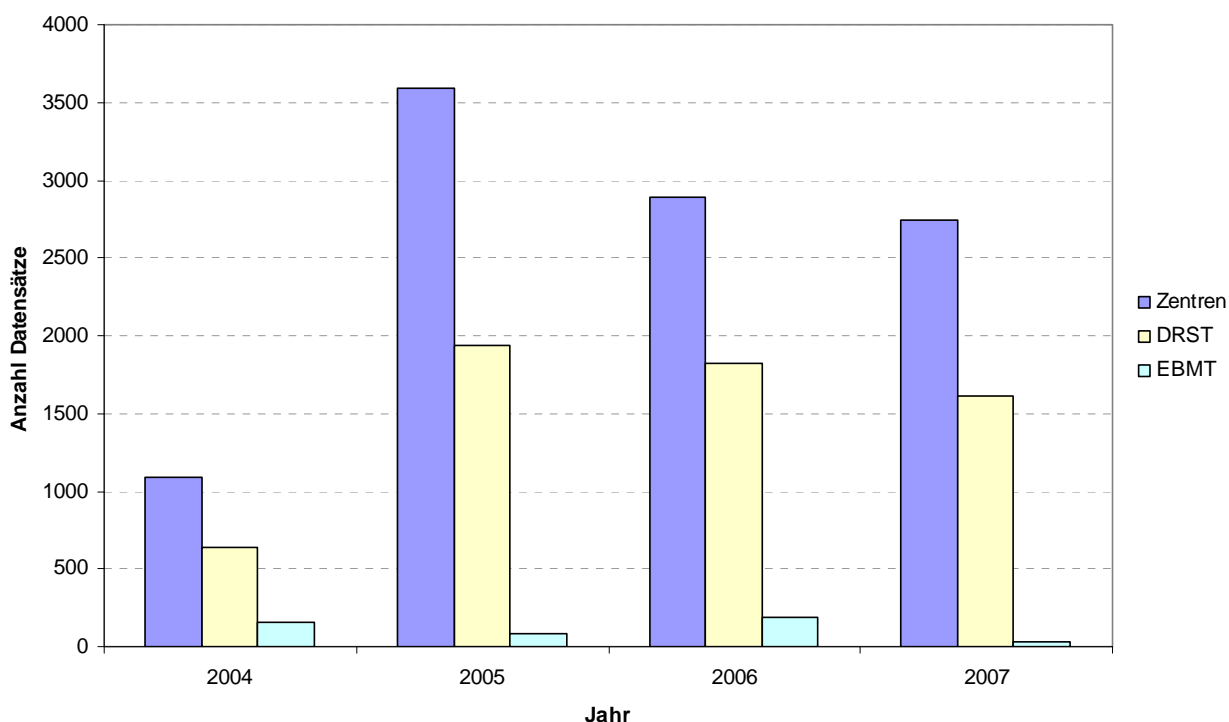
## 3 Arbeitsbericht 2007

### 3.1 Das MED-A Projekt: Stand der Dokumentation im DRST

#### 3.1.1 Erfassung neuer Transplantationen

Wie auch in 2006 wurden ca. 60% der neuen Transplantationen von den Datenmanagern in den Zentren selbst erfasst. Auffallend ist allerdings, dass die Anzahl der neu erfassten Transplantationen seit 2005 bei insgesamt gleich bleibender Anzahl durchgeführter Transplantationen immer mehr abnimmt (2005: 5619 Einträge, 2006: 4895 Einträge und 2007: 4391 Einträge).

Positiv zu verzeichnen ist, dass die Dokumentation der Follow-Ups um ca. 20% zum Vorjahr angestiegen ist.



**Abbildung 1:** Erfassung neuer Transplantationen in den Jahren 2004 bis 2007, wobei nach 3 Erfassungswegen unterschieden wird: Zentren - Eingabe der Daten in ProMISe durch die Zentren selbst, DRST - Übertragen der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST-Sekretariat, EBMT - Übertragen spezieller Diagnosebögen in ProMISe durch die EBMT-Working Parties.

#### 3.1.2 Vollständigkeit der Dokumentation

Im „DRST-Survey-Projekt“ wurden wieder mit einem Formblatt die Transplantationsaktivitäten der Zentren im Jahre 2007 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.

Der erstmals für 2006 von der DRST-Datenzentrale angebotene Surveybogen in elektronischer Form wurde auch für die Surveydaten von 2007 von ca. einem Viertel der meldenden Zentren genutzt.

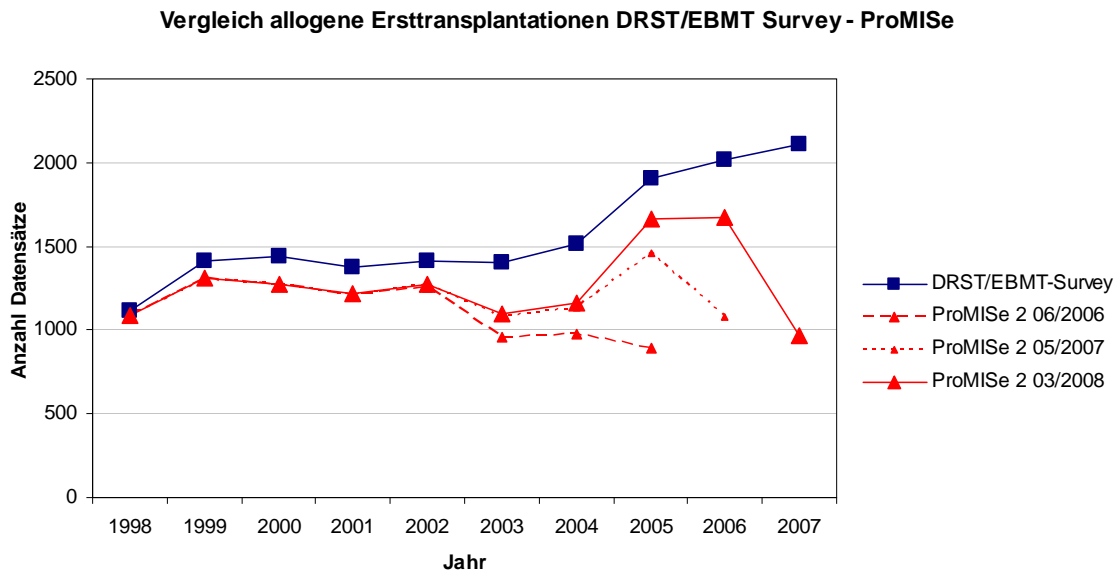
Diese Umfrage liefert zeitnah wichtige Daten über die Gesamtzahl der an den deutschen Transplantationszentren durchgeführten allogenen und autologen Transplantationen bei verschiedenen Indikationen einschließlich der Art des Spenders und der gewählten Stammzellquelle. Damit stehen wichtige Referenzgrößen 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 - 2007) in Form von Sammelstatistiken dargestellt.

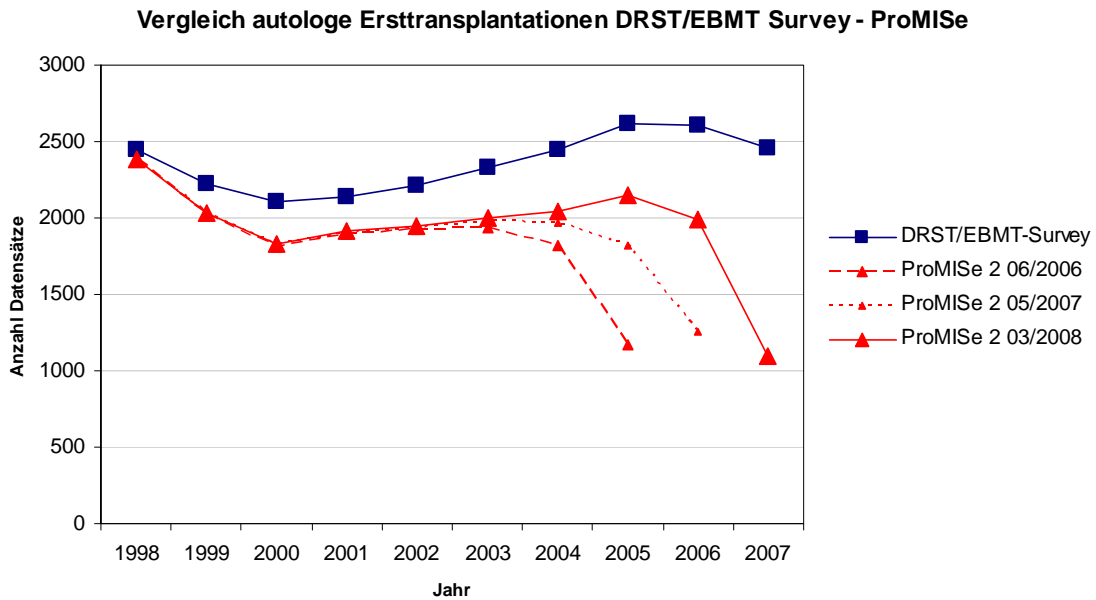
Die in der Survey-Datenbank abgelegten Transplantationszahlen lassen sich einfach mit der Zahl der individuell in der ProMISe-Datenbank dokumentierten Fälle vergleichen, womit man einen Überblick über die Vollständigkeit der Dokumentation der einzelnen Zentren erhält. Bereits seit Jahren wird dieser Vergleich durchgeführt, um Dokumentationsrückstände erkennen und beheben zu können.



**Abbildung 2:** Stand der Datenerfassung im DRST für allogene Ersttransplantationen, die im Zeitraum 01.01.1998 – 31.12.2007 durchgeführt wurden. Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey 1998 - 2007 (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in ProMISe (Ist-Werte).



**Abbildung 3:** Stand der Datenerfassung im DRST für autologe Ersttransplantationen, die im Zeitraum 01.01.1998 – 31.12.2007 durchgeführt wurden. Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey 1998 - 2007 (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in ProMISe (Ist-Werte).



### **3.1.3 Validierung der Daten**

Das DRST hat seit Jahren einen wesentlichen Teil seiner Arbeit in die Validierung und Verbesserung des Datenbestandes investiert. In der Zeit von ProMISe 1 war das besonders wichtig, da ProMISe 1 selbst kaum die wichtigsten Plausibilitätsprüfungen auf Feldebene durchgeführt hat. Das Volumen der damit entstandenen Defizite stellte für alle Beteiligten eine Herausforderung dar. Mit ProMISe 2 hat sich dann zwar die Zahl der Plausibilitätsprüfungen auf Eingabeebene deutlich erhöht, jedoch sind die Querprüfungen zwischen Feldern weiter verbesserungsbedürftig und zwischen Datensätzen zum selben Patienten immer noch so gut wie nicht vorhanden. Eine vollständige Bereinigung der Datenbank mit allen Altfällen ist wahrscheinlich auch auf lange Sicht unerreichbar.

Die Umstellung auf ProMISe 2 erforderte auch eine komplette neue Analyse der Datenbank zum Aufstellen der Validierungsregeln und eine weitgehende Neuprogrammierung des DRST-Validierungssystems. Dieses befindet sich immer noch in einer Umbruchsphase, da von der EBMT ständig Modifikationen an den Datenstrukturen und den internen Definitionen von ProMISe 2 durchgeführt werden, die im DRST-System dann zu berücksichtigen sind. Derzeit wird nur ein eingeschränkter Validierungsreport an die Zentren verschickt, dessen wichtigster Punkt die Anmahnung von fehlenden „Follow-Ups“ darstellt. Daneben testen wir mit größeren Zentren die komplexeren Qualitätsreports, vor allem um falsche Mängelrügen zu vermeiden und automatische Korrekturmöglichkeiten zu definieren, und stellen diese auf Anfrage auch allen Zentren zur Verfügung.

Auf Wunsch der Datenmanager wurden neben der UPN (Unique Patient Number) auch Geburtsdatum und Initialen als weitere Identifikationsmerkmale in den Qualitätsreport aufgenommen. Damit mussten die Report-Dateien passwortgeschützt übertragen werden, was in der aktuellen Version des Qualitätscheckprogramms bereits realisiert ist.

### **3.1.4 Detailstatistiken über den Datenbestand für ausgewählte Entitäten zur Erleichterung von Studienplanungen**

Auch wenn nicht für alle Transplantationen aktuelle Follow-Ups vorliegen, so ist doch der Datenbestand (mit insgesamt 41.663 Transplantationsdatensätzen) durchaus ein Anreiz, diesen zu Studienzwecken zu nutzen und zumindest eine große Grundpopulation zu gewinnen, auf deren Basis in Zusammenarbeit mit den Zentren Studien betrieben werden können. Das belegen die folgenden Tabellen, die auf der Zahl der zum 17.03.2008 in der DRST-Datenbank dokumentierten Fälle beruhen.

**Tabelle 1:** Anzahl der in der DRST-Datenbank registrierten allogenen Ersttransplantationen zwischen 1998 und 2007, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle. Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder dem Spendertyp (n=201). (KM = Knochenmark, PB = Periphere Blutstammzellen, CB = Nabelschnurblut, MC = KM + PB, SC = PB + CB).

Diagnose	Familienspender				Geschwisterspender				Zwilling		Fremdspender				Gesamt
	KM	PB	CB	SC	KM	PB	CB	MC	KM	PB	KM	PB	CB	SC	
Akute Leukämie (nicht näher klass.)	6	15			9	54				1	23	103			211
ALL	28	148	3		141	487	4		2	4	349	879	7	1	2053
AML	31	297	1	2	202	1384			3	18	359	1933	5		4235
Andere Diagnose	6	14			5	16					18	17	2	1	79
Angeborene Defekte	6	18			15	2					24	17	2		84
Aplastische Anämie	27	25			81	81	1		1	2	52	91			361
Chronische Leukämie (nicht näher klass.)	1	3			7	8					7	25			51
CLL	1	18			6	135				4	22	207			393
CML	44	106			196	480			6	4	416	653	1		1906
Hämoglobinopathie	14	5			28	10	3	2			6	12			80
Immundefekt	16	35			18	9	1				25	17	5		126
Lymphome (nicht näher klass.)	3	2			2	10					4	13			34
M. Hodgkin	1	10			2	56				1	12	56			138
MDS/MPS (außer CML)	28	78			71	489				5	176	947	2		1796
Myelom		32			13	317			1	8	54	357	1		783
NHL	7	55			32	356			1	12	64	424	2		953
Solide Tumore	1	25			4	67			1	4		20			122
<b>Gesamt</b>	<b>220</b>	<b>886</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>832</b>	<b>3961</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	<b>63</b>	<b>1611</b>	<b>5771</b>	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>13405</b>

**Tabelle 2:** Anzahl der in der DRST-Datenbank registrierten autologen Transplantationen zwischen 1998 und 2007, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Stammzellquelle und Nr. der Transplantation. Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Transplantationsnummer (n=19).

Diagnose	Ersttransplantation				Folgetransplantation				Gesamt
	KM	PB	CB	unbek. oder kombiniert Summe	KM	PB	unbek. oder kombiniert Summe		
Akute Leukämie (nicht näher klass.)	1	33		2	36	1		1	37
ALL	10	170		3	183	2	22	2	26
AML	31	942		17	990	61	6	67	1057
Andere Diagnose	2	41		1	44	8	2	10	54
Aplastische Anämie	1	1		2		1		1	3
Autoimmun-Erkankung	2	85		3	90	2		2	92
Chronische Leukämie (nicht näher klass.)	1	49		2	52	16	1	17	69
CLL	1	326		1	328	8		8	336
CML	13	88		101	1	11	12	113	
Immundefekt		5		5				5	
Lymphom (nicht näher klass.)		83		3	86	24		24	110
M. Hodgkin	12	1160		19	1191	1	112	5	118
MDS/MPS (außer CML)	2	46		1	49	8	1	9	58
Myelom	15	6830		42	6887	9	3378	35	3422
NHL	38	5870		64	5972	4	1208	29	1241
Solide Tumore	36	3170	2	154	3362	5	2112	95	2212
<b>Gesamt</b>	<b>165</b>	<b>18899</b>	<b>2</b>	<b>312</b>	<b>19378</b>	<b>23</b>	<b>6971</b>	<b>176</b>	<b>7170</b>

### 3.1.5 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. Die Auswertungen für die Jahre 2006 und 2007 wurden zum Datenbankstand 06.05.2008 erstellt.

**Tabelle 3:** Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantationen 2006 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	2			2	7				7	4					22	0	22
ALL	9	1	1		5				20	9					45	0	45
CML	2														2	0	2
MDS inkl. Sek. AL	1	1			2				5	4					13	0	13
MPS															0	0	0
CLL															0	0	0
Myelom															0	0	0
Andere Plasmazellerkrankungen															0	0	0
Morbus Hodgkin												1	7		0	8	8
NHL	3	2							1						6	0	6
Neuroblastom					4								30		4	30	34
Weichteilsarkom															0	0	0
Keimzelltumor													2		0	2	2
Ewing's Sarkom												1	15		0	16	16
Andere Solide Tumore	2				6					1		1	37		9	38	47
Schwere Aplastische Anämie - SAA									4	3	1				8	0	8
Aplastische Anämie	1				1				2	2					6	0	6
Hämoglobinpathie/Thalassemie	3		1		2										6	0	6
Hämoglobinpathie/andere									2						2	0	2
Immundefekte	1			3	5				17	2					28	0	28
Angeb. Defekte/Stoffwechselst.					1				3	2					6	0	6
Autoimmunerkrankungen												1	4		0	5	5
Andere	2			1	2				6	2			2		13	2	15
Gesamt (Patienten)	26	4	2	6	35	0	0	0	67	29	1	4	97	0	170	101	271

**Tabelle 4:** Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantationen 2007 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	5			2	2				10	5					24	0	24
ALL	10	2	1		8				27	12			1		60	1	61
CML	1								1	1					3	0	3
MDS inkl. Sek. AL	3			2	3				7	3					18	0	18
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													1	0	1
Neuroblastom					1					1		1	22		2	23	25
Weichteilsarkom													1		0	1	1
Keimzelltumor												1	2		0	3	3
Ewing's Sarkom					3							1	12		3	13	16
Andere Solide Tumore					4					1		1	17		5	18	23
Schwere Aplastische Anämie	2			1					3	2					8	0	8
Aplastische Anämie/sonst.	1			1					1						3	0	3
Hämoglobinopathie/Thalassemie										1					1	0	1
Hämoglobinopathie/andere															0	0	0
Immundefekte	4				6				3						13	0	13
Angeb. Defekte/Stoffwechselst.	1				4					2					7	0	7
Autoimmunerkrankungen	1											1	2		1	3	4
Andere	4	1			1				5	5					16	0	16
Gesamt (Patienten)	32	4	1	6	32	0	0	0	57	33	0	5	60	0	165	65	230

Tabelle 5 zeigt, dass entgegen dem Trend bei den Erwachsenen-Transplantationen bei Transplantationen bei Kindern nach wie vor häufiger Knochenmark als Stammzellquelle verwendet wird als periphere Blutstammzellen.

**Tabelle 5:** Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantation 2005 bis 2007 unterteilt nach Transplantationsart, Spendertyp und Stammzellquelle bei allogener Transplantation.

	2005	2006	2007
<b>Transplantationsart</b>			
auto	96	124	72
allo	234	202	175
<b>Spendertyp</b>			
verw.	118	85	79
unverw.	110	115	95
<b>Stammzellquelle allo</b>			
BM	117	112	101
PBSC	114	85	73

## **3.2 Förderung nationaler klinischer Studien**

### **3.2.1 Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation bei Chronischer Myeloischer Leukämie (CML)**

Eine Analyse an 1716 Patienten innerhalb des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) durchgeführt von Gabriela Iwanski, Axel R. Zander, Tatjana Zabelina (Hamburg-Eppendorf), Evgeny Klyuchnikov (Hamburg-Eppendorf, St. Petersburg), Hellmut Ottinger, Dietrich W. Beelen (Essen), Hubert Schrezenmeier (Ulm), Nikolaus Kröger, Ulrike Bacher (Hamburg-Eppendorf)

#### **Zusammenfassender Rückblick und neue Ziele der Studie**

Die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) hat sich in den letzten Jahren hinsichtlich ihres Spektrums durch den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren als Erstlinienstrategie sowie die Einführung der dosisreduzierten Konditionierung sehr verändert. Daher planten wir eine Analyse der aktuellen Transplantationsstrategien innerhalb des DRST, um Veränderungen und Ergebnisse bei dieser Entität innerhalb der letzten Jahre zu erfassen. Insgesamt wurden in die Untersuchung 1716 Patienten in verschiedenen Stadien der CML eingeschlossen, welche im Zeitraum Januar 1998 – Dezember 2004 in 30 Zentren vom Familien- oder Fremdspender stammzelltransplantiert wurden.

Im letzten Zwischenbericht aus dem Jahre 2006 hatten wir folgende Hauptergebnisse zu Transplantationsstrategien und Outcome wiedergegeben: Auffallend war der Shift zu fortgeschrittenen Stadien der CML bei einem absoluten Rückgang der jährlichen Transplantationen von 346 auf 95 pro Jahr im untersuchten Zeitraum 1998 - 2004. Die Analyse der Risikofaktoren für die Transplantation hatte gezeigt, dass Patientenalter, Krankheitsdauer vor Transplantation und Stadium der Erkrankung das Risikoprofil signifikant prägten. Hinsichtlich der Transplantationsstrategien fiel auf, dass periphere Stammzellen bei der CML mittlerweile bei der Mehrheit der Patienten (63%) als Stammzellquelle eingesetzt wurden, und dass bei mehr als der Hälfte (55%) die Transplantation von Fremdspendern durchgeführt wurde. Beide Faktoren beeinflussten das Überleben nach Transplantation nicht signifikant.

Zum aktuellen Zeitpunkt liegt der Schwerpunkt der Analyse auf den verschiedenen Konditionierungsstrategien – Standardkonditionierung (SIC) *versus* dosisreduzierter Konditionierung (RIC) bei CML. Eine Standardkonditionierung erhielten 747 Patienten, 156 eine dosisreduzierte Konditionierung innerhalb der Auswertung (bei einem Teil der Patienten fehlten die Angaben zur Konditionierung).

#### **Charakteristika der Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung**

In der univariaten Analyse hatten die Patienten mit Standardkonditionierung ein signifikant besseres Langzeitüberleben von 62% als die Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung mit 42% gezeigt. Um den Hintergrund dieser differierenden Ergebnisse weiter zu klären, wurden die Charakteristika der 156 Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung genauer erfasst.

Der größte Anteil der Patienten war zwischen 40-59 Jahre alt (94/156; 60%) (1-19 Jahre: n=3; 20-39 Jahre: n=29; 40-59 Jahre; n=94, >59 Jahre: n=30). Die Mehrheit der Patienten befand sich in erster chronischer Phase (CP1) (69/156; 46%). 36/156 (24%) waren bereits in der zweiten CP (CP2) und 6/156 (4%) in der dritten (CP3); eine akzelerierte Phase (AP) lag bei 29/156; 19%), eine Blastenphase (BP) bei 11/156 (7%) der Fälle vor. Die Mehrheit der Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung (107/156, 69%) wurde mit einem Intervall von >1 Jahr nach Diagnose transplantiert.

Die Transplantation wurde häufiger mit peripheren Blutstammzellen (PBSC) als mit Knochenmark durchgeführt (PBSC: 105/156, 68%, KM: 50/156, 32%).

Die Mehrheit der Patienten erhielt ihr Transplantat von Fremdspendern (89/156, 57%), Familienspendertransplantationen wurden in 67/156 (43%) Fällen durchgeführt. Ein HLA-Mismatch lag bei 17/156 (11%) der Transplantationsfälle vor (MMUD 11/156, 7%, MMRD 6/156, 4%).

Das Leukozytenengraftment wurde bei Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung durchschnittlich am Tag +15 erreicht (Range 8 – 68 Tage). Eine akute GvHD wurde bei 99/156 (60%) der Patienten beobachtet: Grad I: 33/156, 23%; Grad II: 26/156, 18%, Grad III: 19/156, 13%, Grad IV: 8/156, 6%. Eine schwere GvHD Grad II-IV trat mithin bei 37% aller Patienten auf.

### **Vergleich der Risikoprofile der Patienten mit reduzierter und Standardkonditionierung**

Im nächsten Schritt wurden die Risikoprofile der Patienten mit reduzierter (n=156) mit den Patienten mit Standardkonditionierung (n=747) verglichen. Hier ergaben sich einige signifikante Unterschiede: Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung befanden sich häufiger in einem fortgeschrittenem Stadium (>1. CP) (82; 54%) als diejenigen mit Standardkonditionierung (224; 31%) ( $p<0.001$ ). Zudem hatten die Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung eine längere Krankheitsdauer vor Transplantation: 107/156 (69%) der Patienten mit RIC erhielten eine allogene Stammzelltransplantation >1 Jahr nach der Diagnose verglichen mit standardkonditionierten Patienten (340; 45%;  $p<0.001$ ). Darüber hinaus gehörte ein signifikant größerer Anteil der Patienten mit dosisreduzierter Konditionierung zu der Altersgruppe >40 Jahre im Vergleich zu standardkonditionierten Patienten ( $p<0.001$ ).

Diese Faktoren müssen selbstverständlich bei der Interpretation des unterschiedlichen Outcome beider Patientengruppen berücksichtigt werden.

### **Aktueller Auswertungsstand und Planung**

Primär war diskutiert worden, ob eine zweite Anfrage bezüglich weiterer Details zur Konditionierung bei den Zentren des DRST durchgeführt werden sollte, da die Angaben zu diesem Aspekt in manchen Fällen nicht vollständig waren. Schließlich wurde aber entschieden, von einer zweiten Anfrage aufgrund des hohen Rechercheaufwands Abstand zu nehmen. Derzeit werden die Daten über Ergebnisse und aktuelle Strategien bei der allogenen Stammzelltransplantation bei der CML innerhalb des DRST zusammengefasst und die Publikation vorbereitet.

### **3.2.2 Einsatz der Ganzkörperbestrahlung (TBI) und Vergleich der TBI-basierten Konditionierung mit alleiniger Chemokonditionierung**

Erste Auswertungen der DRST-Daten zur Rolle der Ganzkörperbestrahlung (TBI) bei allogener Transplantation wurden 2006 als Originalarbeit publiziert.

Diese Untersuchungen wurden von Herrn Dr. Heinzemann und Prof. Belka (Tübingen) mit Unterstützung durch die ärztlichen DRST-Administratoren PD Dr. Ottinger und Dr. Dr. Müller durchgeführt und werden fortgeführt mit folgenden Projekten:

1) Untersuchungen zum Einsatz/Indikationsstellung der Ganzkörperbestrahlung (=TBI) und Vergleich der TBI-basierten Konditionierung mit alleiniger Chemokonditionierung bezüglich Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben, Transplantatversagen, Auftreten einer GvHD bei Kindern in den Jahren 2000-2005: Matched-pair Analyse im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung des Pädiatrischen Registers für Stammzelltransplantation (PRST)

Die flächendeckende Analyse soll zunächst den Stellenwert bzw. den Bedarf der TBI im Rahmen der allogenen/autologen Transplantation für die unterschiedlichen Systemerkrankungen im Kindesalter in Deutschland klären. Anschließend sollen mögliche Einflussfaktoren wie z.B. Vortherapien, Stammzellquelle, Spendertyp und Transplantationszentrum (Bsp.: größere Zentren versus kleinere Zentren) auf die Verwendung der TBI untersucht werden und ob die bisher vorliegenden internationalen Empfehlungen an den Zentren durchgängig umgesetzt werden.

In einem zweiten Schritt soll ein Vergleich der beiden Konditionierungsverfahren (kombinierte Konditionierung versus alleinige Chemokonditionierung) vor HSCT bei den häufigsten Erkrankungen bezüglich der Untersuchungsendpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Transplantatversagen, Auftreten einer GvHD und Rückfallrisiko erfolgen.



Bisher konnte ein Vorteil der TBI-basierten Konditionierung bei Kindern mit ALL nachgewiesen werden. Weiterhin wird eine alleinige Chemokonditionierung bei Kindern < 3 Jahre aufgrund potentieller Spättoxizität (z. B. Beeinträchtigung des Längenwachstums, Katarakt nach TBI, Wachstumsstörungen, Funktionseinschränkung verschiedener Hormondrüsen) empfohlen. Bei Kindern mit der Diagnose AML existieren keine prospektiv randomisierten Studien hinsichtlich des Konditionierungsregimes, wobei die bisher vorliegenden Ergebnisse auf einen Vorteil TBI-haltiger Konditionierungsprotokolle hindeuten. Unabhängig von der Konditionierung ist klar, dass die Transplantation nach Erreichen einer 1. CR durchgeführt werden sollte und die Anwendung einer allogenen im Vergleich zu autologer Transplantation ein verbessertes leukämiefreies Überleben, eine niedrigere Rückfallrate bei einer jedoch erhöhten behandlungsassoziierten Mortalität besteht. Bei der deutlich seltener auftretenden Diagnose CML, MDS und NHL existieren keine prospektiv erhobenen Daten bezüglich des Konditionierungsregimes, wobei einzelne Studien einen Trend zugunsten der kombinierten Konditionierung zeigen.

2) Einfluss verschiedener Bestrahlungstechniken bei der Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung bei Erwachsenen (>16 Jahre) mit Diagnose einer CML in der 1.chronischen Phase.

Zur Auswertung wird der im DRST vorliegende Datensatz der CML-Patienten, welche die Eingangskriterien erfüllen verwendet. Dies sind nach Auswertung 11/2007 insgesamt 1205 Transplantationen (452 von HLA-identen Geschwistern, 518 von identischen unverwandten Spendern).

Zusätzlich zu den im DRST dokumentierten Daten werden für diese Auswertung detaillierte Daten zu den physikalischen Charakteristika der angewandten TBI benötigt. 10 Transplantationszentren haben die Daten bereits zur Verfügung gestellt, 4 weitere Zentren die Teilnahme an der Auswertung und Datenlieferung zugesagt. Diese 14 Zentren tragen bereits mehr als 75% der oben genannten Transplantationen bei, welche die Studienkriterien erfüllen.

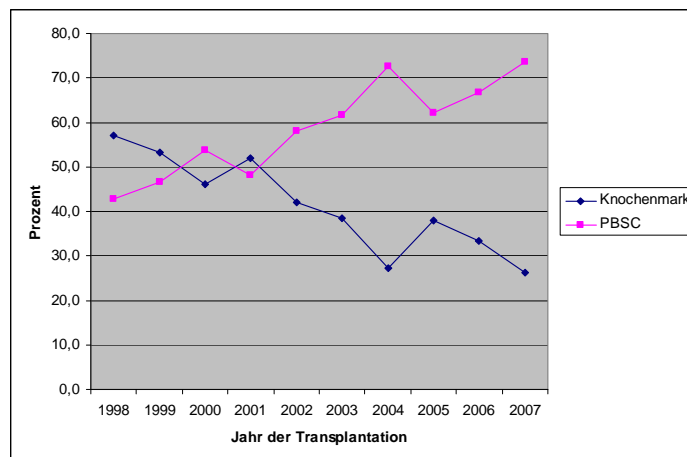
### **3.2.3 Bedeutung der Stammzellquelle und des Spendertyps für die Ergebnisse allogener Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie**

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

In der bisherigen Beobachtungszeit von 1998 bis 2007 blieben die jährlich im DRST registrierten allogenen Transplantationen bei aplastischer Anämie weitgehend konstant.

Allerdings vollzogen sich deutliche Veränderungen im Hinblick auf Stammzellquelle und Spendertyp. 1998 wurden lediglich 43 % der Transplantationen mit peripheren Blutstammzellen (PBSZ) durchgeführt, 2007 war der Anteil der Blutstammzelltransplantationen (PBSZT) auf 74 % angestiegen. Die restlichen Transplantationen wurden mit Knochenmark als Stammzellquelle durchgeführt (Abb. 4). Mit nur einer dokumentierten Nabelschnurbluttransplantation im Beobachtungszeitraum bleibt diese Stammzellquelle weiterhin die Ausnahme. Auch im Spendertyp haben sich Veränderungen vollzogen. Während 1998 noch 60 % der Transplantationen von HLA-identen Geschwisterspendern durchgeführt wurden, sank dieser Anteil im Zeitraum 2005 bis 2007 auf 36 %. Der Anteil der Transplantation von unverwandten Spendern kontinuierlich gewachsen ist (für den Zeitraum 2005 bis 2007 auf 55 %).

**Abbildung 4:** Überleben nach allogener HLA-identer Geschwisterspender-transplantation bei erworbener aplastischer Anämie in Abhängigkeit von der Stammzellquelle (KM oder PBSZ)



Für die aplastische Anämie gibt es evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Auswahl und Reihenfolge der verfügbaren Therapieoptionen, und bei der allogenen Transplantation insbesondere auch zur Konditionierung und GvHD-Prophylaxe (Bacigalupo et al., Semin Hematol., 2000; Schrezenmeier et al., EBMT-Handbook, 2004). Dagegen vollzog sich die Entwicklung hin zu einem höheren Anteil an PBSZT entsprechend des allgemeinen Trends zur Präferenzierung dieser Stammzellquelle ohne Untersuchung, welche die Äquivalenz oder Überlegenheit dieser neuen Stammzellquelle gegenüber Knochenmark in der spezifischen Indikation aplastische Anämie belegt.

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

Vor diesem Hintergrund wurde daher in der DRST-Datenzugriffskommission ein Antrag bewilligt, welche zum Ziel hatte, mit den von 1998 bis 2007 registrierten Transplantationen bei erworbener aplastischer Anämie folgende Fragestellungen auszuwerten:

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

Eine erste Analyse wurde im Kontext der schriftlichen Anhörung zum IQWiG-Vorbericht zur Transplantation bei aplastischer Anämie erstellt und zeigte das Potential des DRST, in wichtigen Fragen kurzfristig Analysen zur Verfügung zu stellen. Trotz der geringen Häufigkeit der aplastischen Anämie, welche mit einer Inzidenz von 2 bis 3 Neuerkrankungen pro 1 Mio. Menschen und Jahr ein Prototyp einer seltenen Erkrankung ist, konnten durch konsequente Datenerfassung über mehrere Jahre auch in dieser seltenen Indikation 306 allogene Transplantationen bei aplastischer Anämie erfasst werden. Das mediane Alter zum Zeitpunkt einer HLA-identen Geschwisterspendertransplantation betrug 27 Jahre, bei Transplantation von einem unverwandten Spender ohne Mismatch 28,5 Jahre. Bei Betrachtung des Intervalls zwischen Diagnose und Stammzelltransplantation lassen sich abhängig vom Spendertyp klar zwei Gruppen unterscheiden: eine frühe Transplantation nach einem medianen Intervall von 88 Tagen nach Diagnosestellung wurde bei Verfügbarkeit eines HLA-identen Geschwisterspenders durchgeführt. Dagegen erfolgte die Transplantation bei unverwandten Spendern ohne Mismatch erst nach 424,5 Tagen. Dies lässt erkennen, dass die Transplantation in diesen Fällen in der Regel nach Versagen anderer Therapieformen durchgeführt wurde.

#### *Einfluss des Spendertyps auf das Überleben*

Das Überleben nach HLA-identer Geschwistertransplantation war mit 83 % signifikant besser als nach Transplantation von einem unverwandten Spender (5-Jahresüberleben 65%). Allerdings ist bei den Patienten, welche von einem unverwandten Spender ohne Mismatch transplantiert wurden, das Überleben deutlich besser als in historischen Kontrollen. Der Vergleich muss berücksichtigen, dass das Intervall zwischen Diagnose und Transplantation bei den von einem unverwandten Spender transplantierten Patienten signifikant länger war als bei den HLA-identen Geschwisterspendern.

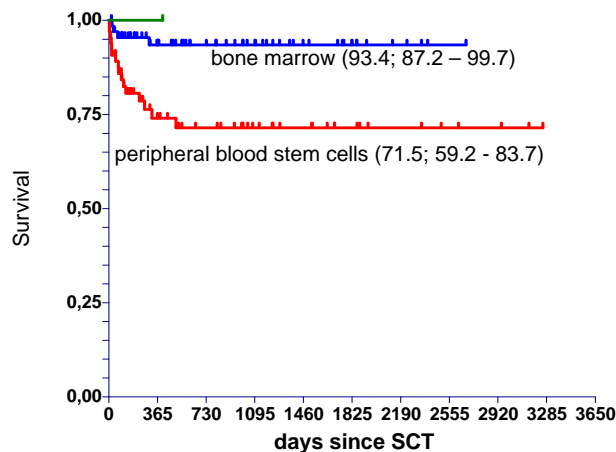
#### *Einfluss der Stammzellquelle auf das Überleben*

Die Verwendung der Stammzellquellen Knochenmark und PBSZ sind bei den einzelnen Spendertypen unterschiedlich. Bei HLA-identen Geschwisterspendern ist das Verhältnis

ausgeglichen, bei Familienspendern ohne Mismatch wurde Knochenmark bevorzugt, bei Familienspendern mit Mismatch und unverwandten Spendern wurden PBSZ bevorzugt.

Das Überleben nach HLA-identer Geschwisterspendertransplantation war mit Knochenmark signifikant besser als mit PBSZ (93,4 % vs. 71,5 %;  $p = 0,008$ ) (Abb. 5).

**Abbildung 5:** Überleben nach allogener HLA-identer Geschwisterspendertransplantation bei erworbener aplastischer Anämie in Abhängigkeit von der Stammzellquelle (KM oder PBSZ)



Bei HLA-identischen unverwandten Spendern bestand ebenfalls ein Trend zugunsten besseren Überlebens mit Knochenmarkstransplantation im Vergleich zur PBSZT (74,3 % vs. 58,9 %)

Der Unterschied ist im Wesentlichen auf eine signifikante Differenz in chronischer GvHD zurückzuführen: Bei HLA-identer Geschwisterspendertransplantation 19,1% kumulative cGvHD-Inzidenz nach Knochenmarkstransplantation und 50,7% nach PBSZT. Dagegen bestand bei unverwandter Transplantation (ohne Mismatch) kein Unterschied in der Inzidenz chronischer GvHD: 53,3% vs. 56,8%.

Viele Analysen zeigten, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nach allogener Transplantation bei vielen Indikationen in den letzten 20 Jahren kontinuierlich verbesserte. Eine Entwicklung, welche multifaktoriell auf verbesserte Spenderauswahl, bessere Diagnose- und Therapiemöglichkeiten von Infektionskomplikationen und neue Therapieoptionen zurückzuführen ist. Wir hatten daher die Frage gestellt, ob eine solche Entwicklung auch für die Transplantation bei aplastischer Anämie nachzuweisen ist. Es wurden die Zeitabschnitte 1998 bis 2002 und 2003 bis 2007 verglichen. Das Gesamtüberleben für die Kohorte 2003 bis 2007 hat sich in der HLA-identen Geschwisterspendertransplantation sogar verschlechtert, während sich die Ergebnisse bei unverwandter Transplantation tendenziell verbessert haben. In der Konsequenz ergibt sich, dass für den Zeitabschnitt 2003 bis 2007 bei den im DRST registrierten Transplantationen das Überleben nach HLA-identer Geschwisterspendertransplantation und unverwandtem Spender ohne Mismatch sogar identisch war.

Diese Auswertungen bei aplastischer Anämie zeigen modellhaft, dass es durch konsequente, über mehrere Jahre durchgeführte Datensammlung in einem nationalen Register möglich ist, selbst für seltene Indikationen relevante Auswertungen durchzuführen. Die Implikationen der hier vorgestellten Daten für die Transplantationspraxis sind:

Stammzellquelle in der HLA-identen Geschwisterspendertransplantation bei aplastischer Anämie sollte aufgrund der besseren Überlebenswahrscheinlichkeit Knochenmark bleiben. Für unverwandte Transplantationen ist eine Verlängerung des Beobachtungszeitraums und Wiederholung der Analyse mit höherer Fallzahl anzustreben.

Die unverwandte Transplantation zeigt im Vergleich zu historischen Kontrollen ermutigende Gesamtergebnisse, wobei insbesondere die Verbesserung in der zuletzt bewerteten Zeitkohorte der Transplantationen von 2004 bis 2007 zu berücksichtigen ist. Dies spricht dafür, dass die Position der unverwandten Transplantation im Therapiealgorithmus der erworbenen aplastischen Anämie neu bestimmt werden muss.

### **3.2.4 Vergleich peripherer Blutstammzellen und Knochenmark als Stammzellquellen in der Pädiatrie**

Ausgehend von der Datenbasis des PRST wurden 118 Kinder und Jugendliche, die mit peripheren Blutstammzellen (PBSC) transplantiert worden waren, mit 102 Kinder und Jugendlichen, die Knochenmark (BM) erhalten hatten, von Herrn Prof. Klingebiel, Frau Dr. Dilloo und einer österreichischen Ärztgruppe des PRST, miteinander verglichen. Alle Kinder hatten bösartige hämatologische Erkrankungen und hatten unmanipulierte PBSC bzw. BM von Spendern erhalten, die wenigstens einen 5/6 HLA-Antigenmatch aufwiesen. In der PBSC- und BM-Gruppe waren Alter und Geschlecht der Empfänger, CMV-Status, GVHD-Prophylaxe, Krankheitsstatus bei der Transplantation, prophylaktischer Gebrauch von Wachstumsfaktoren und das Ausmaß des HLA-Matchings vergleichbar ohne signifikante Unterschiede. Signifikante Unterschiede bestanden in der Art der Erkrankung, der verabreichten Zelldosis und dem Jahr der Transplantation. Nach PBSC wurde im Vergleich zur Knochenmarktransplantation ein schnelleres Engraftment dokumentiert (15 versus 19 Tage für neutrophiles Engraftment,  $p = 0,001$  und 21 versus 25 Tage für thrombozytäres Engraftment,  $p = < 0,01$ ). Akute GVHD Grad 2 bis 4 und schwere akute GVHD Grad 3 und 4 waren in beiden Gruppen vergleichbar häufig (PBSC versus BM: 44 versus 39%,  $p = 0,48$  bzw. 29 versus 21%,  $p = 0,017$ ). Erstaunlicherweise war auch die Inzidenz der chronischen GVHD (PBSC versus BM: 35 versus 33%,  $p = 0,09$ ) und der extensiven chron. GVHD (18 versus 18%,  $p = 0,085$ ) 3 Jahre nach Transplantation nahezu identisch. In der PBSC-Gruppe fiel ein statistisch nicht signifikanter Trend zu Gunsten einem höheren Treatment Related Mortality (TRM) auf (PBSC versus BM: 34 versus 29%,  $p$

=0,14) und ein niedrigeres Risiko, an der Erkrankung zu sterben (PBSC versus BM: 14 versus 23%,  $p = 0,16$ ).

Mit einem medianen Follow Up von 2,9 Jahren (PBSC 3,1 Jahren) waren Overall Survival (PBSC versus SM: 50,5 versus 46,6%,  $p = 0,63$ ) end Event Free Survival (45,5 versus 44,6%,  $p = 0,59$ ) in beiden Gruppen vergleichbar. Die multivariate Analyse zeigte, dass fortgeschrittener Krankheitsstatus bei der Transplantation (RR 2,4 95%, CI 1,53,8,  $P=0,001$ ) ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor für das Versagen der Behandlung ist, während die Stammzellquelle (PBSC versus BM) keinen Einfluss hat (RR 1,1 95%, CI 0,7 bis 1,6,  $P = 0,8$ ). Damit zeigen diese Daten zum ersten Mal auf der Grundlage einer großen Registry-basierten Analyse, dass bei Kindern die Transplantation mit PBSC an Stelle von Knochenmark zu einem vergleichbaren Langzeitergebnis führt.

Ein Manuskript befindet sich in Vorbereitung. Vorläufige Ergebnisse waren auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2006 und der EBMT 2007 vorgestellt worden.

### **3.2.5 Risikoanalysen transplantationsassoziiierter Mortalität bei Kindern**

Das Ziel dieser Studie, durchgeführt von Herrn Prof. Klingebiel, Frau Dr. Dilloo und einer österreichischen Ärzteguppe des PRST, war es, einen Risikoscore für die 1-Jahres-Treatment-Related-Mortality (TRM) bei Kindern zu definieren, die eine allogene Transplantation zur Behandlung einer bösartigen Erkrankung erhalten haben. Analysiert wurden 1364 konsekutive Stammzelltransplantationen, die in 24 deutschen und österreichischen Zentren zwischen 1998 und 2003 durchgeführt worden waren. Die Daten wurden dem Pädiatrischen Stammzelltransplantationsregister entnommen. Fünf gut etablierte Risikofaktoren wurden mit Hilfe der multivariaten logistischen Regression auf ihre prädiktive Wertigkeit getestet: Patientenalter, Krankheitsstatus, alternativer Spender (im Vergleich zu matched sibling donor =MSD), T-Zell-Depletion und vorausgegangene Stammzelltransplantation. Mit statistischen Methoden wurde ein Risikoscore formuliert. Eine Kreuzvalidierung wurde mit den Daten des Registers durchgeführt. Darüber hinaus wurde der Score validiert für verschiedene Erkrankungen und für einzelne Zentren. Die multivariate Analyse zeigt eine signifikante Korrelation der TRM mit 3 Risikofaktoren: Alter über 10 Jahren, fortgeschrittene Erkrankung und alternativer Donor. Die Schätzungen betragen 0,76 für das Alter, 0,73 für den Disease-Status und 0,97 für den Donor. Die Rundungen dieser Schätzungen führten zu einem Score mit einem Punkt für jeden dieser Risikofaktoren. Die 1Jahr-TRM betrug 5% für eine Score von 0, 18% für eine Score von 1, 28% bei einem Score von 2 und 53% bei einem Score von 3. Das Overall Survival war dazu reziprok und betrug bei einem Score von 0 89%, 79% bei einem Score von 1, 54% bei einem Score von 2 und 27% bei einem Score von 3. Die Kreuzvalidierung zeigte ein stabiles

Ergebnis mit einer guten Koordination zwischen vorhergesagter und beobachteter Mortalität. Dieser Score ist ein einfaches aber stabiles Instrument um die erwartete Mortalität für die Patienten eines Zentrums zu schätzen. Der Vergleich zwischen erwarteter und beobachteter TRM könnte ein zusätzliches Tool für die Qualitätsverbesserung in der pädiatrischen Onkologie darstellen.

Die Ergebnisse dieser Auswertung wurden aktuell in „Biology of Blood and Marrow Transplantation“ publiziert.

### **3.2.6 Allogen transplantierte Patienten mit AML der AMLCG-99-Studie**

Für die laufende Auswertung, durch Herrn Dr. Stelljes und Herrn Prof. Kienast im Namen der AMLCG und der beteiligten Transplantationszentren durchgeführt, von knapp 3000 Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie, die in der AMLCG-99 Studie behandelt wurden, ist es von zentralem Interesse, möglichst alle Patienten zu identifizieren, die allogen transplantiert wurden. Dies gilt insbesondere für die Beurteilung der Langzeitverläufe sowie für vergleichende Untersuchungen von konventioneller Chemotherapie versus allogener Blutstammzelltransplantation als Postremissionstherapie. Mit Hilfe der vom DRST zur Verfügung gestellten Daten von 35 Transplantationszentren war es möglich die Dokumentationsqualität der Studienpatienten im Verlauf weiter zu verbessern und die in den Abstracts in der Anlage detaillierter dargestellten Analysen durchzuführen.

Folgende transplantationsassoziierte Fragestellungen werden derzeit untersucht:

1) Stellenwert der allogenen Blutstammzelltransplantation von verwandten und unverwandten Spendern bei Patienten mit Hochrisiko-AML in erster kompletter Remission. Für diese Studie konnten 243 Patienten mit prognostisch ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil identifiziert werden, von denen wiederum 111 Patienten eine komplette Remission erreichten. Eine genauere Betrachtung der 55 allogen transplantierten Patienten zeigte eine deutliche Überlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation als Postremissionstherapie sowohl für Patienten mit verwandtem als auch mit unverwandtem Spender. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden 2007 von Prof. Kienast als Vortrag auf der Jahrestagung der Amerikanischen Hämatologischen Gesellschaft (ASH) vorgestellt (siehe Anlage). Eine entsprechende Publikation befindet sich in Vorbereitung.

2) Allogene Blutstammzelltransplantation versus konventionelle Postremissionstherapie bei Patienten mit AML in erster kompletter Remission. Der Stellenwert der allogenen Blutstammzelltransplantation, insbesondere bei der Standard-Risiko AML ist weiterhin umstritten. Aus der Patientenkohorte der AMLCG konnten bisher über 130 Patientenpaare für eine „Matched Pair“ Analyse für einen Vergleich der allogenen Blutstammzelltransplantation gegenüber konventioneller Postremissionstherapie identifiziert werden. Diese laufende Analyse zeigt einen deutlichen Unterschied zugunsten der

allogenen Stammzelltransplantation insbesondere im rezidivfreien Überleben. Eine erste Zwischenanalyse wurde ebenfalls 2007 als Vortrag auf dem ASH vorgestellt. Die Auswertung wird weiter geführt und ist mittelfristig als Publikation geplant.

### **3.2.7 Retrospektive Studie zu allogener Zweittransplantation bei AML-Patienten bei Rezidiv nach allogener Ersttransplantation**

Diese Analyse wird von Herrn Dr. Christoph Schmid, Augsburg, in enger Zusammenarbeit mit der DRST-Datenzentrale und 26 Transplantationszentren durchgeführt.

Bis heute ist für die Behandlung des hämatologischen Rezidivs nach allogener Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer und lymphatischer Leukämie (AML, ALL) kein Standardvorgehen definiert. Die Transfusion von Spenderlymphozyten (DLT) ist bei den akuten Leukämien (AL) wesentlich weniger effektiv als bei der chronischen myeloischen Leukämie, wie erst kürzlich in einer großen retrospektiven Analyse der EBMT Working Party Acute Leukaemia gezeigt werden konnte. Die erneute allogene Stammzelltransplantation vom gleichen oder einem anderen Spender stellt eine weitere Möglichkeit dar, deren Potential bislang nur ansatzweise studiert wurde. Insbesondere für die Transplantation vom unverwandten Spender.

#### *Fragestellung*

Die retrospektive Untersuchung soll daher folgende Fragestellungen untersuchen:

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

#### *Einschlusskriterien*

In diese Studie wurden alle erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit hämatologischem Rezidiv einer akuten myeloischen Leukämie einbezogen, welche zwischen 1998 und 2007 eine an das DRST berichtete zweite allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten.



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

### *Ergebnisse*

In der DRST-Datenbank erfüllten 166 Patienten die Einschlusskriterien. 149 Patienten waren im Hinblick auf die Endpunkte evaluierbar. Die mediane Dauer der Remission nach erster Stammzelltransplantation betrug 133,5 Tage. Die Zweittransplantation wurde mit folgenden Spendern durchgeführt: 42 % unverwandte Spender ohne Mismatch, 12 % unverwandte Spender mit Mismatch, 35 % idente Geschwisterspender, 12,4 % Familienspender mit Mismatch und 0,6 % eineiige Zwillinge. In einem Drittel der Fälle waren die Spender bei Erst- und Zweittransplantation nicht identisch. Die Konditionierung entsprach in 9 % der Fälle einer Standardkonditionierung, in 9 % einer Konditionierung reduzierter Intensität und bei 71 % der Zweittransplantationen erfolgte eine Konditionierung intermediärer Intensität. 77 % der Patienten wurden mit aktiver Erkrankung, 22 % in kompletter Remission durch vorangegangene Rezidivtherapie, und 1 % in Aplasie transplantiert. Mit 98 % waren Blutstammzellen die eindeutig präferierte Stammzellquelle.

Engraftment und Remission nach zweiter Stammzelltransplantation wurde in 60 % der Fälle erreicht. Allerdings trat bei 52 % der Patienten nach einer medianen Zeit von 101 Tagen ein erneutes Rezidiv auf. Das Zwei-Jahre-Gesamtüberleben betrug 13,4 % mit einer medianen Überlebenszeit von 126 Tagen. Eine Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens zeigte, dass eine Remissionsdauer nach allogener Ersttransplantation, welche über dem Medianwert lag, ein signifikanter prognostisch günstiger Parameter war, während die Transplantation bei aktiver Leukämie nach allogener Transplantation ein signifikant ungünstiger Faktor war. Alter, Jahr der Transplantation, Wechsel des Spenders zwischen Erst- und Zweittransplantation, Stammzellquelle und Spendertyp (verwandt vs. unverwandt) sowie die Art der Konditionierung waren in diesem Modell ohne unabhängigen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die Ergebnisse sind eine wichtige Standortbestimmung der Zweittransplantation nach AML-Rezidiv nach erster allogener Transplantation. Die Ergebnisse haben sich im letzten Jahrzehnt nicht verbessert. Die multivariate Analyse prognostischer Faktoren lässt Schlüsse auf zukünftige Strategien in dieser schwierigen Therapiesituation zu. Es sollte durch eine Rezidiv-Chemotherapie erst eine zweite Remission induziert werden, bevor die Zweittransplantation erfolgt. Die schlechten Ergebnisse mit Zweittransplantation bei

Frührezidiven nach allogener Ersttransplantation sind ein Argument zum Einsatz experimenteller Therapiestrategien.

Die Ergebnisse werden als Poster bei der EBMT-Jahrestagung 2008 präsentiert. Die Analyse soll fortgeführt werden, indem chronische GvHD und Spenderlymphozytentherapie sowie Risikostratifizierung der AML nach zytogenetischen/molekularbiologischen Markern einbezogen werden.

Weiterhin wurden im Kontext dieses Projekts auch Daten von über 80 Patienten mit Zweittransplantation bei Rezidiv einer ALL nach allogener Ersttransplantation gesammelt. Diese Gruppe wird getrennt von der oben dargestellten AML-Kohorte in einem eigenständigen Projekt ausgewertet.

### **3.3 Öffentlichkeitsarbeit**

Zu nennen sind folgende Aktivitäten:

- Teilnahme am Registry Subcommittee Meeting der EBMT am 25.03.2007.
- Präsentation des DRST auf der DAG-KBT Sitzung in Berlin am 18.06.2007.
- Teilnahme am Registry Subcommittee Meeting der EBMT am 26.10.2007.
- Beantwortungen der Anfragen von Leitern der Transplantationseinheiten, Mitarbeitern des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherungen und Patienten-Selbsthilfegruppen.

## 4 Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2007

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“.

**Makrozensus.** Für beide Transplantationsmodalitäten werden eingangs Sammelstatistiken gezeigt, die den gesamten Zeitraum von 1998 bis 2007 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 – 2006 zur Verfügung.

**Mikrozensus.** Zentrumsbezogene Detailstatistiken über allogene und autologe Transplantationen für das Jahr 2007, die zur Planung nationaler klinischer Studien herangezogen werden sollen, können auf Antrag an die Datenzugriffskommission zur Verfügung gestellt werden.

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

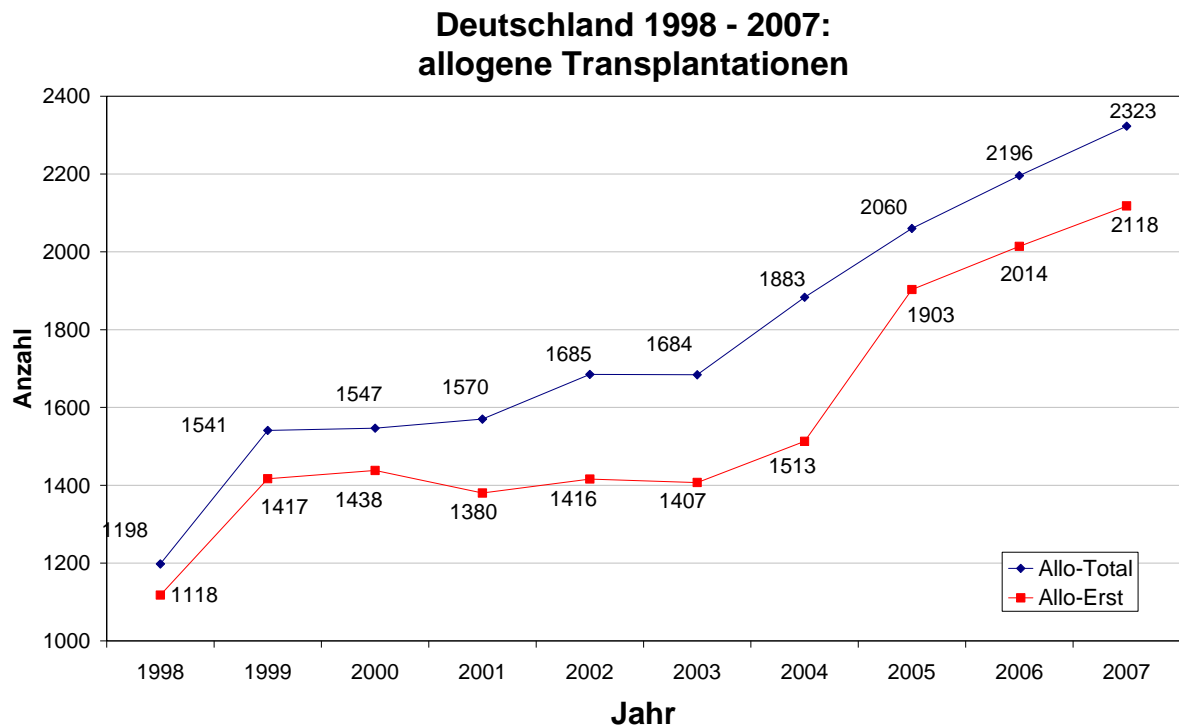
Um eine *Ersttransplantation* handelt es sich, wenn der Patient bisher noch nie in irgendeiner Form mit blutbildenden Stammzellen transplantiert wurde. Seit 2005 wird auch eine allogene Transplantation nach autologer, oder eine autologe nach vorangegangener allogener als Ersttransplantation gewertet.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

### 4.1.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

Abbildung 6 gibt einen Überblick wie sich die Zahl allogener Stammzelltransplantationen seit 1998 entwickelt hat.



**Abbildung 6:** Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Transplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland für den Zeitraum 1998 – 2007. Angegeben sind für jedes Transplantationsjahr die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl der Transplantationen (Allo-Total) d. h. die Summe von Erst-, Re- und zusätzlichen Transplantationen. Beachte: 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 - 2007.

**Tabelle 6:** Verteilung der Diagnosen, die in Deutschland in den Jahren 1998 – 2007 Anlass zur allogenen Ersttransplantation von blutbildenden Stammzellen gaben.

Jahr Diagnose/ Stadium	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007	
	Total	%	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	321	15,2
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	398	18,8
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	178	8,4
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	147	7,0
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	33	1,6
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	45	2,1
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	434	20,5
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	179	8,5
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	117	5,5
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	59	2,8
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	88	4,2
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	16	0,8
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	23	1,1
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	44	2,1
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	4	0,2
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	0	0,0
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	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	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	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	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	5	0,2
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	9	0,4
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	15	0,7
<b>Total</b>	<b>1118</b>	<b>100,0</b>	<b>1417</b>	<b>100,0</b>	<b>1438</b>	<b>100,0</b>	<b>1380</b>	<b>100,0</b>	<b>1416</b>	<b>100,0</b>	<b>1407</b>	<b>100,0</b>	<b>1513</b>	<b>100,0</b>	<b>1903</b>	<b>100,0</b>	<b>2014</b>	<b>100,0</b>	<b>2118</b>	<b>100,0</b>

\* ab 2002 MDS + MPS

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

\*\*\* ab 2004 Immundefekte

Abkürzungen:

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

MDS: Myelodysplasie, MPS: Myeloproliferatives Syndrom (Osteomyelofibrose u.a.), NHL: Non-Hodgkin Lymphom,

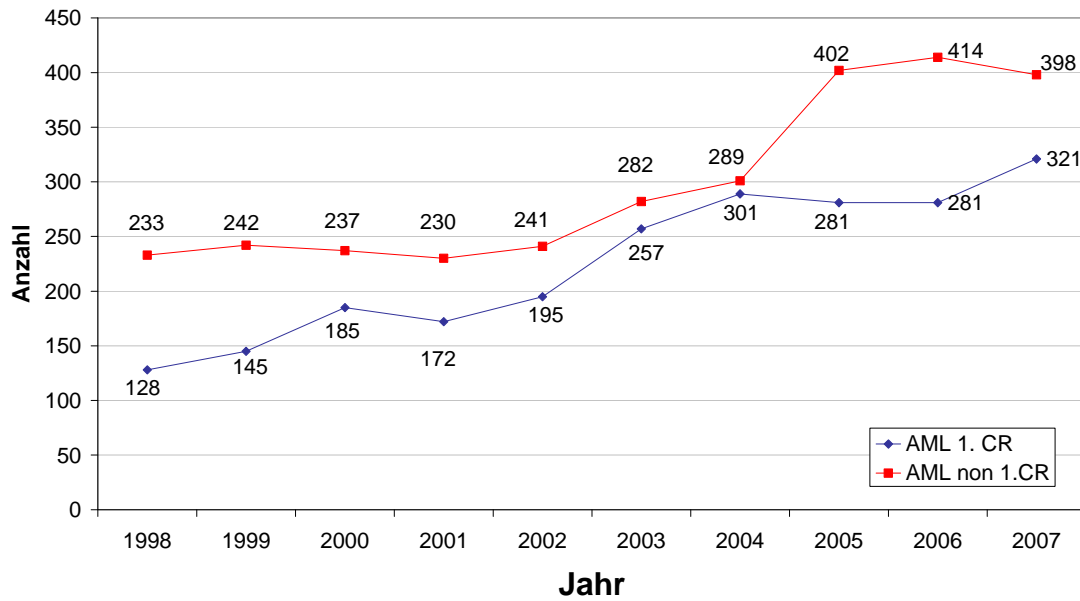
MM: Multiples Myelom, SAA: Schwere aplastische Anämie, FA: Fanconi Anämie, SCID: Angeborene schwere kombinierte Immundefizienz, Ka: Karzinom, met: metastasierend. Tu: Tumor.

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.

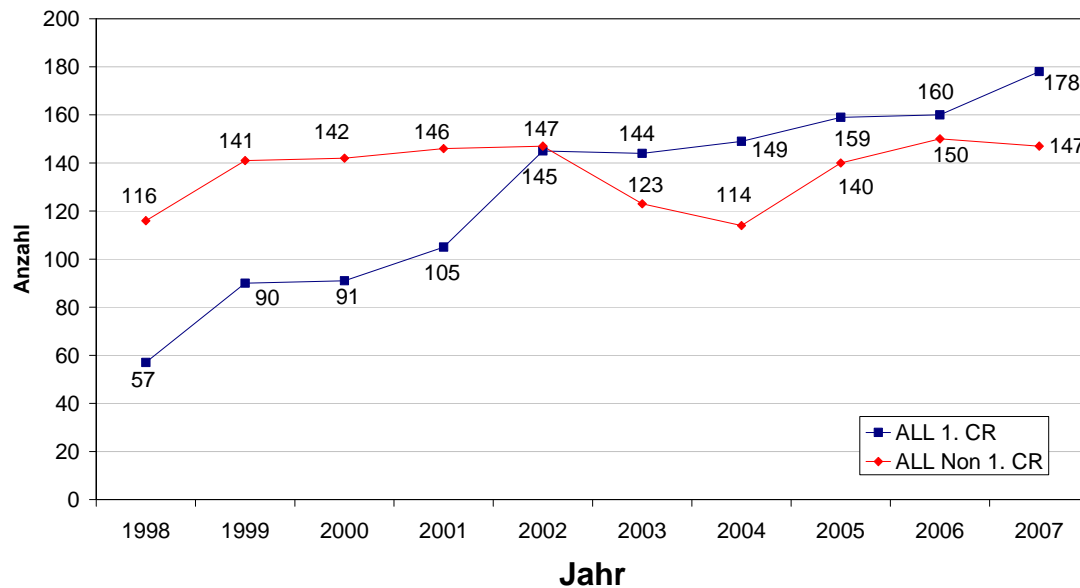
Bei AML nahm die Zahl allogener Ersttransplantationen in 1. CR in 2007 noch einmal zu, während in fortgeschrittenen Krankheitsstadien etwas weniger transplantiert wurde. Die Zahl allogener Ersttransplantationen bei CML nahm in allen Krankheitsstadien ab.

### Deutschland 1998 - 2007: Allogene Ersttransplantationen bei AML



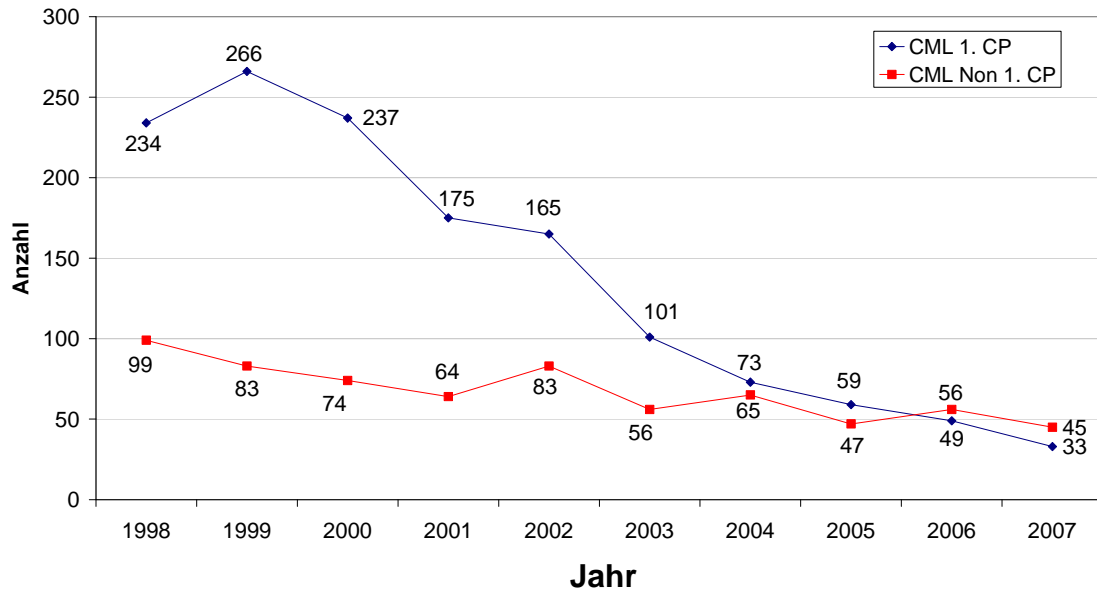
**Abbildung 7:** Entwicklung der Fallzahlen von allogenen Ersttransplantationen bei Patienten mit AML in frühem (1. CR) und fortgeschrittenen (Nicht 1. CR) Stadium.

### Deutschland 1998 - 2007: Allogene Ersttransplantationen bei ALL



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

### Deutschland 1998 - 2007: Allogene Ersttransplantationen bei CML



**Abbildung 9:** 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 7:** Frequenzen der allogenen Ersttransplantationen in Deutschland 1998 – 2007, aufgeschlüsselt nach Spendertyp und Stammzellquelle. HLA-id: HLA-identisches Geschwister, HLA-MM: partiell HLA-identischer verwandter Spender, Zwill.: eineiiger Zwilling, unverw.: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, CB: Nabelschnurvenenblut.

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		<b>1118</b>
1999	203	457		16	111	4	11	298	317		<b>1417</b>
2000	160	502		9	72	2	13	212	468		<b>1438</b>
2001	130	437		14	64	2	9	183	541		<b>1380*</b>
2002	123	437		10	60	3	9	180	594		<b>1416*</b>
2003	132	412		5	55	2	4	175	622		<b>1407*</b>
2004	125	369		11	68	1	7	149	783		<b>1513*</b>
2005	106	533		7	89	0	6	176	986		<b>1903</b>
2006	84	509	2	5	98	3	12	174	1118	9	<b>2014</b>
2007	99	530	1	9	114	3	3	153	1200	6	<b>2118</b>
<b>Total</b>	<b>1385</b>	<b>4484</b>	<b>3</b>	<b>107</b>	<b>854</b>	<b>26</b>	<b>79</b>	<b>2009</b>	<b>6762</b>	<b>15</b>	<b>15724</b>

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

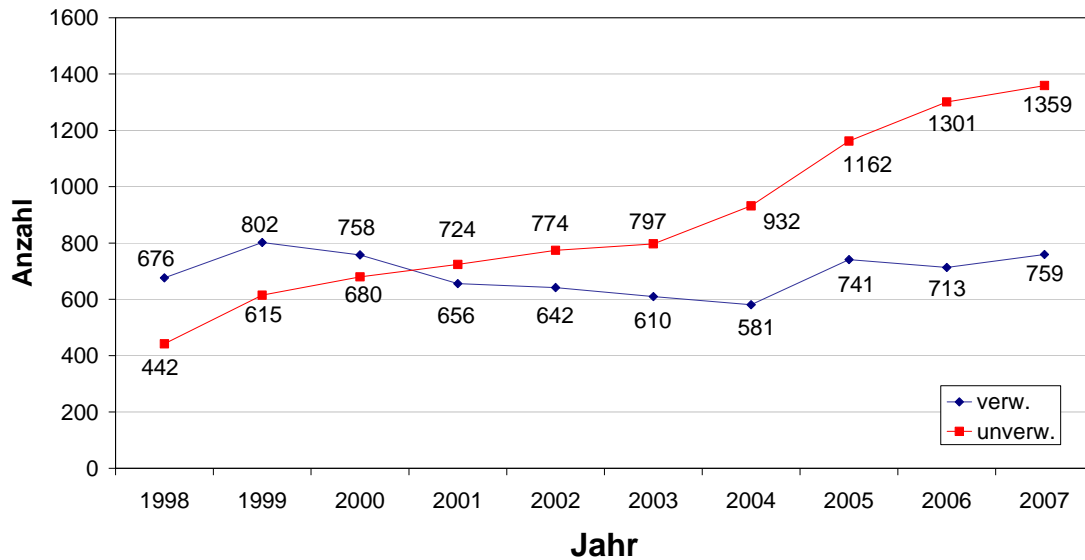
Nabelschnurvenenblut (Cord Blood) -Transplantationen wurden bis 2005 unter PB subsumiert.

Auch im Jahre 2007 wurden fast 65% der allogenen Ersttransplantationen von unverwandten Spendern durchgeführt. Der Anteil der Knochenmarktransplantationen betrug wie im Jahr zuvor 13%.



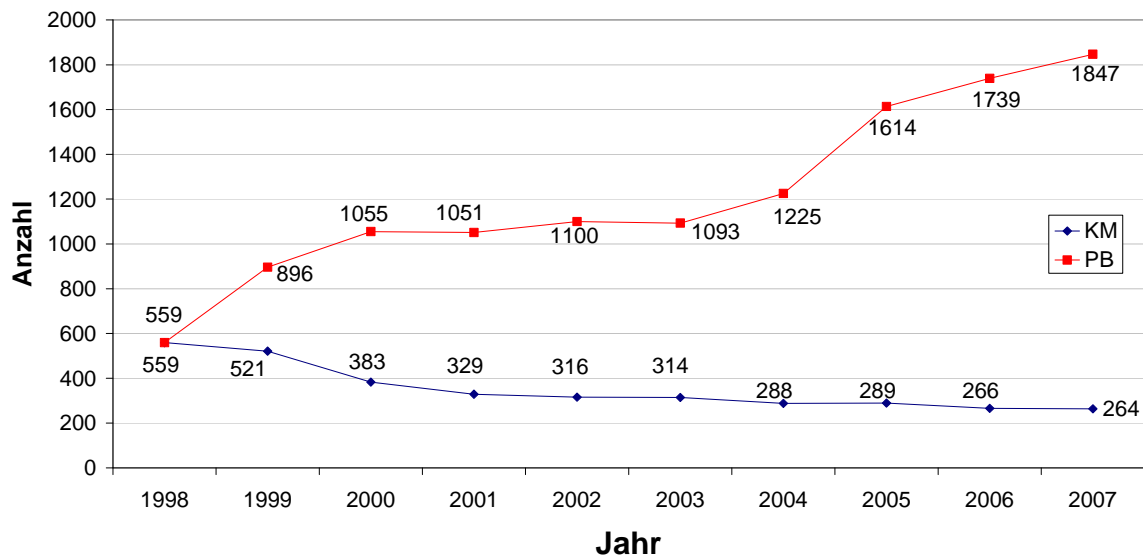
Zur besseren Veranschaulichung werden die wesentlichen Entwicklungen bezüglich Spendertyp und Stammzellquelle nachfolgend auch graphisch dargestellt.

### Allogene Ersttransplantationen in Deutschland 1998 - 2007: Nutzung verwandter (verw.) und unverwandter (unverw.) Spender



**Abbildung 10:** Transplantation von verwandten und unverwandten Spendern bei allogenen Ersttransplantationen zwischen 1998 und 2007.

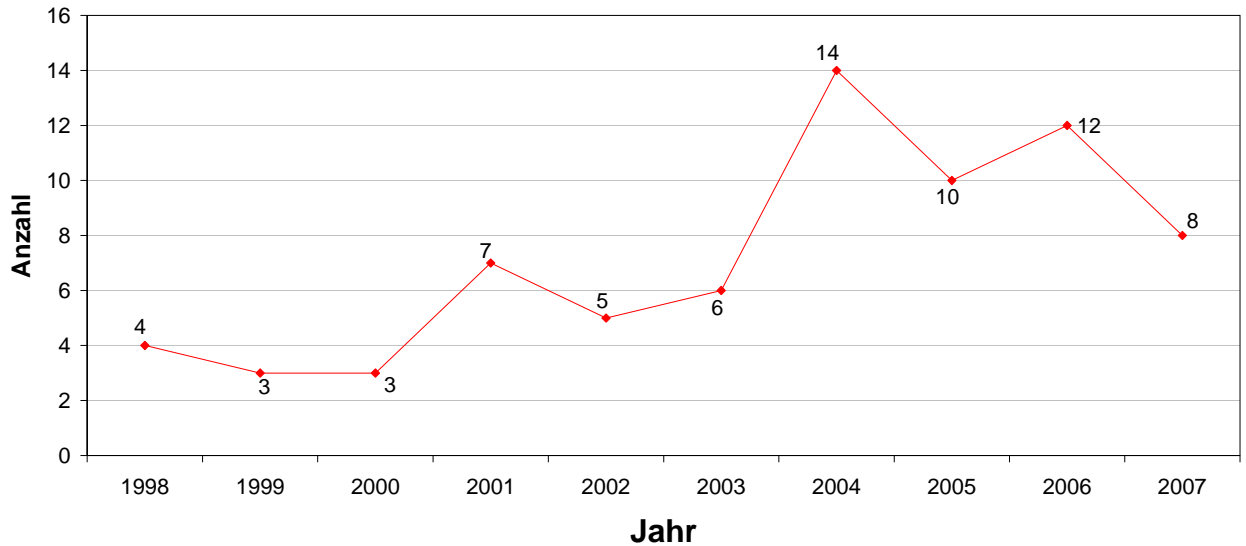
### Allogene Ersttransplantationen in Deutschland 1998 - 2007: Nutzung von Knochenmark (KM) und peripherem Blut (PB) als Stammzellquelle



**Abbildung 11:** Nutzung von Knochenmark und peripherem Blut als Stammzellquelle bei allogenen Ersttransplantationen zwischen 1998 und 2007.

Über den Einsatz von Nabelschnurvenenblut in Deutschland geben die nachfolgende Abbildung 12 und die Tabelle 8 Auskunft.

### Nutzung von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle in Deutschland 1998 - 2007



**Abbildung 12:** Einsatz von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle.

**Tabelle 8:** Deutsche Einheiten, an denen im Jahre 2007 Nabelschnurvenenblut-Transplantationen bei Kindern (K) bzw. Erwachsenen (E) durchgeführt wurden.

CIC	PLZ Stadt	Pat.	N
401	40225 Düsseldorf	E	1
812	81377 München (Großhadern)	E	2
971	97070 Würzburg	E	1
201	20246 Hamburg (UKE)	E+K	1
303	30625 Hannover	K	1
803	80337 München (LMU)	K	1
804	80804 München (Schwabing)	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 9:** Stammzellquelle aufgeschlüsselt nach Diagnosen für die im Jahr 2007 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

Diagnose/ Stadium	KM		PB		CB		Gesamt
	Total	%	Total	%	Total	%	
AML 1. CR	21	6,5%	300	93,5%	0	0,0%	321
nicht 1. CR	28	7,0%	368	92,5%	2	0,5%	398
ALL 1. CR	41	23,0%	137	77,0%	0	0,0%	178
nicht 1. CR	29	19,7%	117	79,6%	1	0,7%	147
CML 1. CP	6	18,2%	27	81,8%	0	0,0%	33
nicht 1. CP	3	6,7%	42	93,3%	0	0,0%	45
MDS + MPS	43	9,9%	389	89,6%	2	0,5%	434
NHL	5	2,8%	173	96,6%	1	0,6%	179
MM	4	3,4%	113	96,6%	0	0,0%	117
SAA, FA*	26	44,1%	33	55,9%	0	0,0%	59
CLL	1	1,1%	87	98,9%	0	0,0%	88
angeb. Defekte	10	62,5%	6	37,5%	0	0,0%	16
M. Hodgkin	0	0,0%	23	100,0%	0	0,0%	23
Immundefekte	30	68,2%	14	31,8%	0	0,0%	44
Thalassämie	2	50,0%	1	25,0%	1	25,0%	4
Solide Tumore	1	5,9%	16	94,1%	0	0,0%	17
Andere	8	53,3%	7	46,7%	0	0,0%	15
<b>Total</b>	<b>258</b>	<b>12,2%</b>	<b>1853</b>	<b>87,5%</b>	<b>7</b>	<b>0,3%</b>	<b>2118</b>

#### 4.1.4 Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Dosisintensität

##### Allogene Transplantationen in Deutschland 2000 - 2007 mit klassischer (Standard) und reduzierter (RIC) Konditionierungsintensität

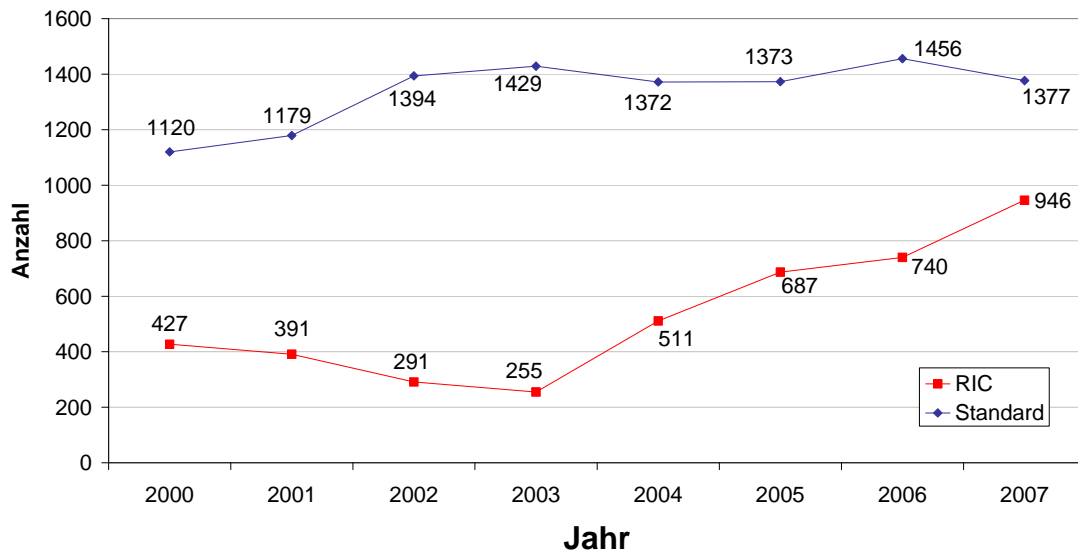


Abbildung 13: Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit reduzierter Dosisintensität

#### 4.1.5 Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)

Die Zahl der Patienten, welche eine Spenderlymphozyteninfusion erhalten, nimmt kontinuierlich zu.

##### Deutschland 1998 - 2007: Fallzahlen von Patienten, die mit DLI behandelt wurden

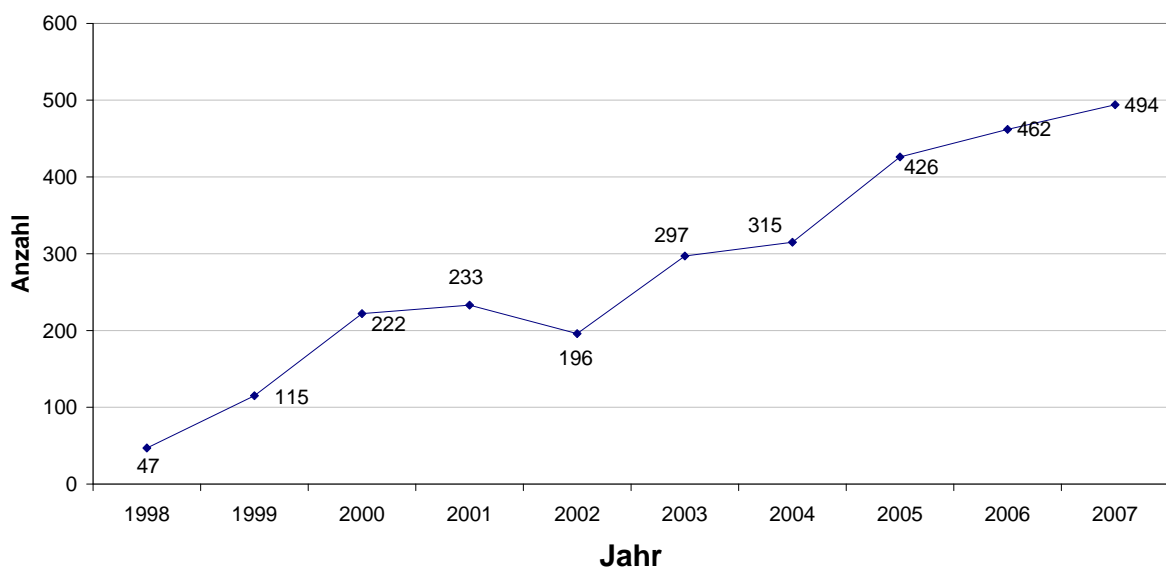
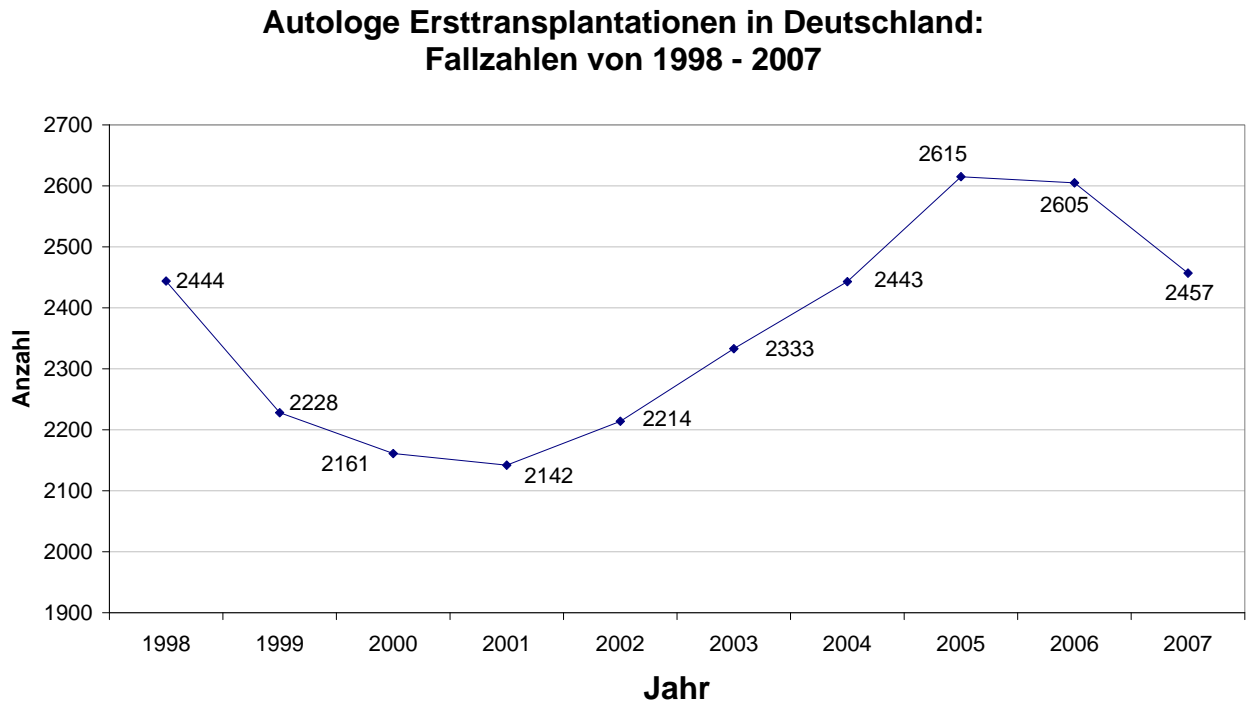


Abbildung 14: Nachbehandlung von Patienten mit Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) bei allogenen Transplantationen zwischen 1998 und 2007.

## 4.2 Autologe Transplantationen in Deutschland

### 4.2.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

Im Jahr 2007 sind die autologen Ersttransplantationen erstmals wieder deutlich rückläufig.



**Abbildung 15:** Entwicklung der Fallzahlen von autologen Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland für den Zeitraum 1998 – 2007.

### 4.2.2 Indikationen

Die Tabelle 10 zeigt, dass 2007 das Multiple Myelom mit etwa der Hälfte aller Transplantationen die eindeutig führende Indikation für autologe Transplantationen darstellte. 85% der autologen Transplantationen entfielen auf Plasmazytome, Non-Hodgkin-Lymphome und M. Hodgkin.

Die Zahl der autologen Transplantationen bei AML ging weiter zurück und die Zahl autologer Transplantationen bei soliden Tumoren außer Keimzelltumoren blieb weiter niedrig (siehe Abbildung 17).

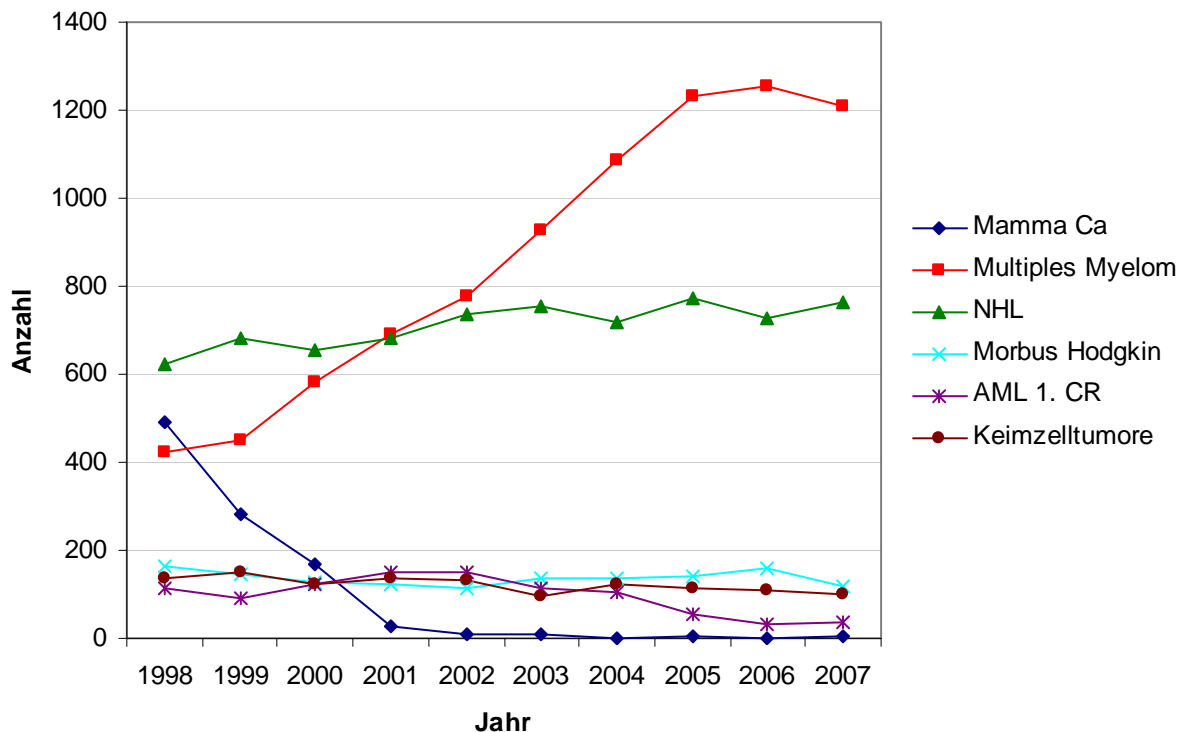
**Tabelle 10:** Verteilung der Diagnosen, bei den in Deutschland in den Jahren 1998 – 2007 durchgeführten autologen Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen.

Diagnose	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007	
	N	%	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	1211	49,3
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	765	31,1
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	121	4,9
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	35	1,4
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	102	4,2
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	48	2,0
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	48	2,0
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	21	0,9
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	42	1,7
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	7	0,3
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	3	0,1
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	14	0,6
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	4	0,2
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	3	0,1
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	8	0,3
Ovarial-Ka.	66	2,7	40	1,8	20	0,9	11	0,5	16	0,7	5	0,2	*	*	*	*	*	*	*	*
Autoimmunerkr.	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	18	0,7
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	7	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	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	0	0,0
Bronchial-Ka.	43	1,8	36	1,6	14	0,6	4	0,2	1	0,0	0	0,0	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>Summe</b>	<b>2444</b>	<b>100</b>	<b>2228</b>	<b>100</b>	<b>2161</b>	<b>100</b>	<b>2142</b>	<b>100</b>	<b>2214</b>	<b>100</b>	<b>2333</b>	<b>100</b>	<b>2443</b>	<b>100</b>	<b>2615</b>	<b>100</b>	<b>2605</b>	<b>100</b>	<b>2457</b>	<b>100</b>

\* 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.

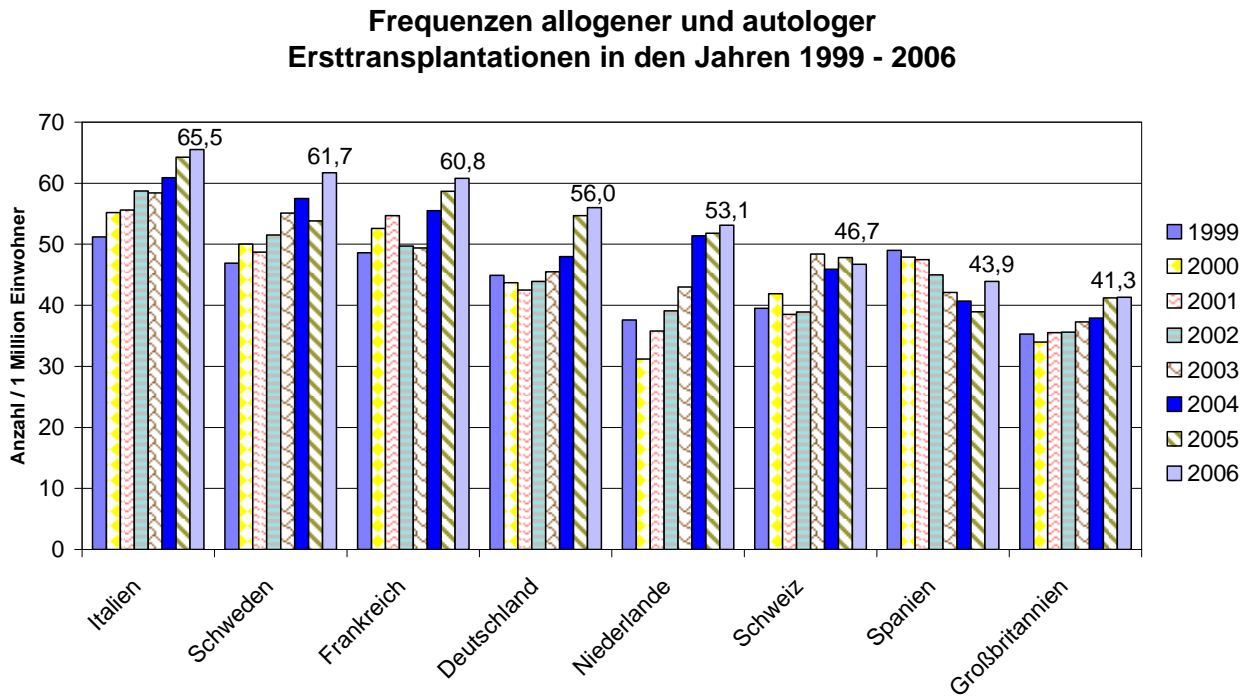


**Abbildung 16** Entwicklung der Fallzahlen für die 6 Entitäten, die in Deutschland im Zeitraum 1998 bis 2007 am häufigsten Anlass zur Durchführung einer autologen Ersttransplantation gaben.

### 4.3 Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern

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

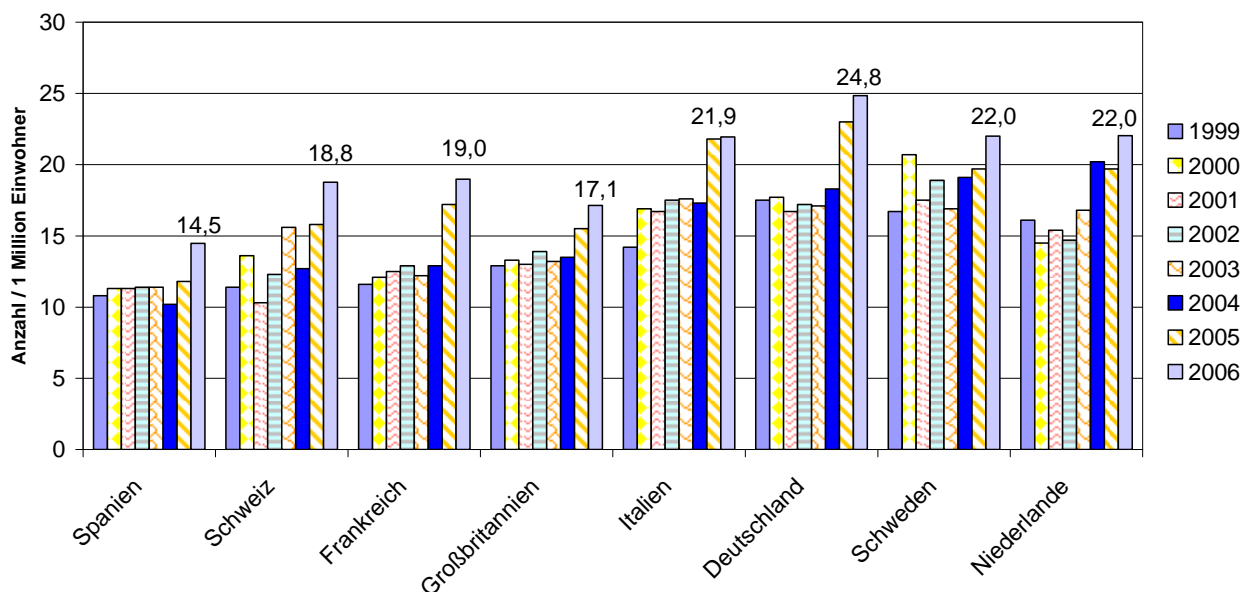
#### 4.3.1 Blutstammzelltransplantationen insgesamt



**Abbildung 17:** Entwicklung der Frequenzen aller allogenen und autologen Stammzelltransplantationen insgesamt pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner. Darstellung der Entwicklung der Jahre 1999 bis 2006 in acht europäischen Ländern. Der angegebene Zahlenwert bezieht sich auf das Jahr 2006.

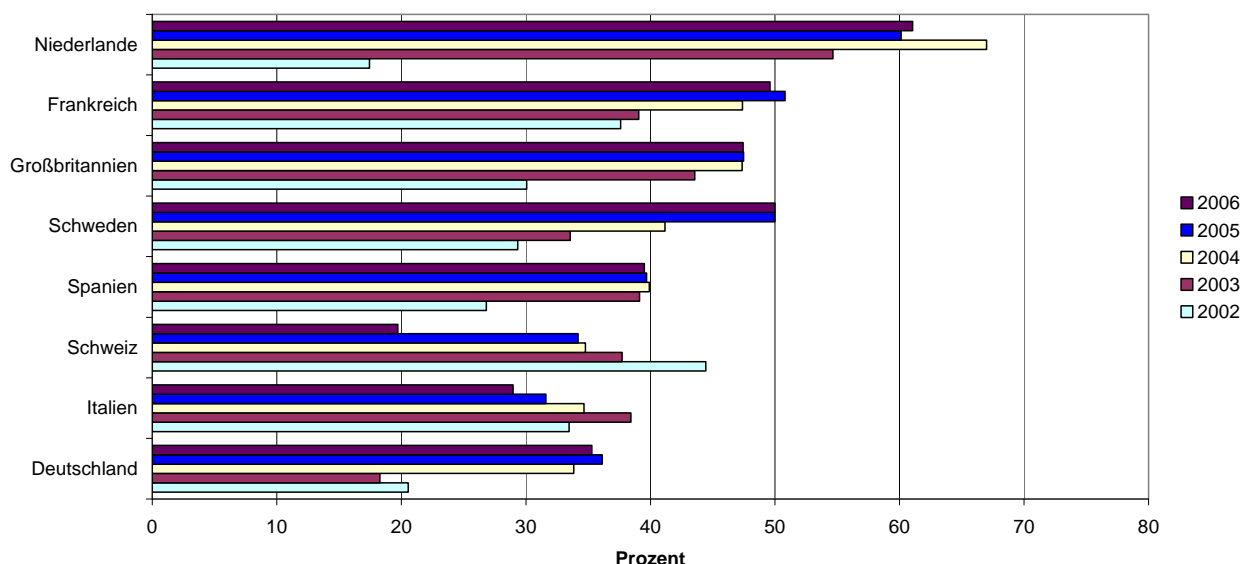
### 4.3.2 Allogene Transplantationen

**Frequenzen von allogenen Ersttransplantationen  
in den Jahren 1999 - 2006**



**Abbildung 18:** 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.

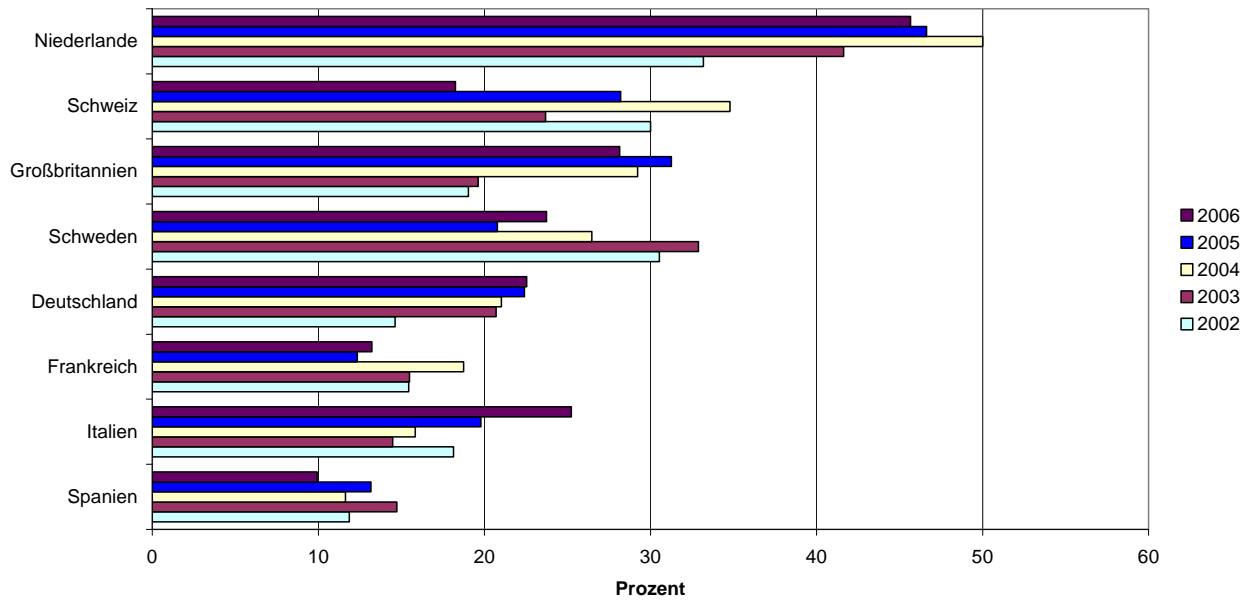
**Anteil der allogenen Transplantationen mit reduzierter  
Konditionierungsintensität in den Jahren 2002 -2006**



**Abbildung 19:** Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit reduzierter Dosisintensität bei allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2002 bis 2006. Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

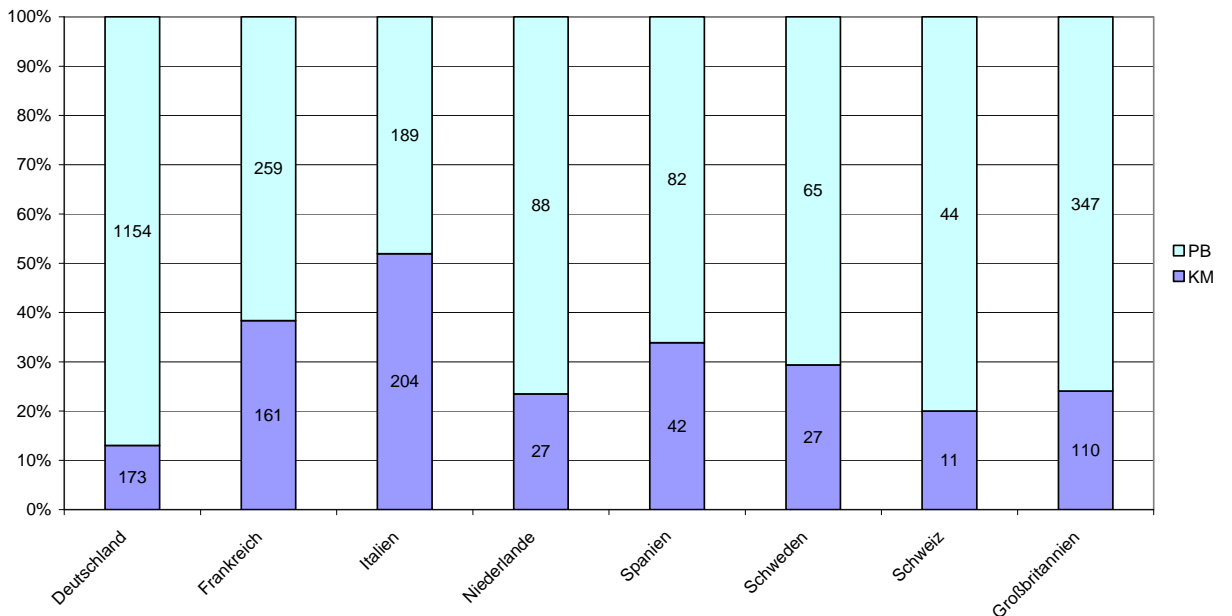


### Allogene Transplantationen: Anteil der mit DLI nachbehandelten Patienten in den Jahren 2002 - 2006



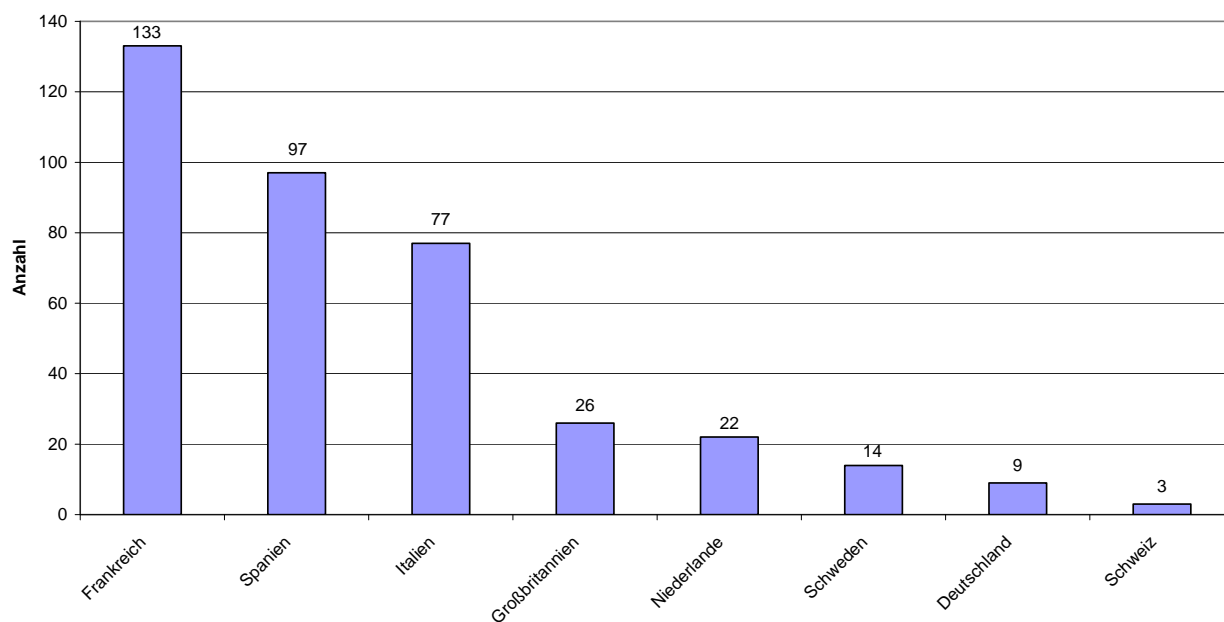
**Abbildung 20:** Einsatz von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) nach allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2002 bis 2006. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die nach allogener Ersttransplantation mit DLI nachbehandelt wurden.

### Stammzellquellen für allogene Transplantationen mit unverwandten Spendern im Jahre 2006



**Abbildung 21:** Bevorzugte Stammzellquellen für allogene Ersttransplantationen im Jahre 2006 in acht europäischen Ländern. PB = Peripheres Blut. KM = Knochenmark. Die absoluten Fallzahlen für beide Stammzellquellen sind zusätzlich genannt.

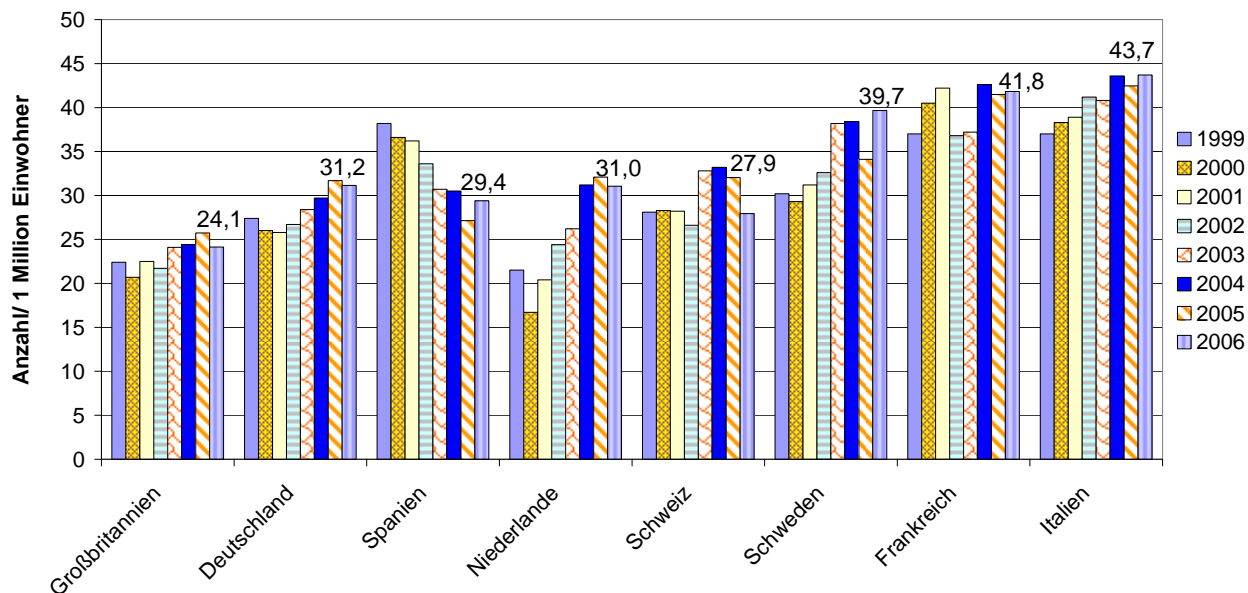
## Nutzung von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle in Europa 2006



**Abbildung 22:** Einsatz von Nabelschnurvenenblut als Stammzellquelle in Europa.

### 4.3.3 Autologe Transplantationen

#### Frequenzen von autologen Ersttransplantationen in den Jahren 1999 - 2006



**Abbildung 23:** Entwicklung der Frequenzen autologer Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 1999 bis 2006. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz autologer Ersttransplantation pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner. Für 2006 ist über den Säulen auch der für jede Nation errechnete Quotient angezeigt.

**Tabelle 11:** Bevorzugte Stammzellquellen für autologe Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2002 – 2006.

Jahr/Land	auto KM					auto PB				
	2002	2003	2004	2005	2006	2002	2003	2004	2005	2006
Frankreich	36	35	40	25	25	2185	2150	2481	2489	2476
Deutschland	11	6	9	17	11	2190	2338	2435	2590	2559
Italien	78	80	97	87	79	2275	2244	2426	2397	2438
Niederlande	11	7	10	18	3	380	412	490	505	500
Spanien	28	20	17	16	13	1309	1202	1237	1151	1195
Schweden	18	8	3	3	1	269	328	339	304	356
Schweiz	1	1	2	1	2	193	239	237	236	202
Großbritannien	56	53	34	47	22	1227	1371	1398	1497	1409
	<b>239</b>	<b>210</b>	<b>212</b>	<b>214</b>	<b>156</b>	<b>10028</b>	<b>10284</b>	<b>11043</b>	<b>11169</b>	<b>11135</b>

## 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" 2007**
- II Publikationen unter Beteiligung des DRST im Jahre 2007/2008**
- III Detailstatistiken für Deutschland: Allogene und autologe Transplantationen 2007**

# I Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT - Survey on Transplant Activity" 2007

## DRST-EBMT Activity Survey Erhebungsbogen 2007



### SURVEY ON TRANSPLANT ACTIVITY 2007

Table 1: Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2007. Include the first allogeneic and/or first autologous transplant per patient according to indication and stem cell source. Other than first transplants should be reported below in table 2 (allogeneic) or table 3 (autologous). Help of 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 2007															Total allo after auto			
	allogeneic									autologous			Total						
	HLA- id sibling			family non - id*			twin			unrelated									
	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC		BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	Allo	auto	Total	
Leukemias	AML 1st CR																		
	non 1st CR																		
	ALL 1st CR																		
	non 1st CR																		
	CML 1st cP																		
	not 1st cP																		
	MDS incl. Sec AL																		
MPS																			
CLL incl. PLL																			
LPD	PCD - Myeloma																		
	PCD - other																		
	HD																		
	NHL																		
Solid tumors	Neuroblastoma																		
	Soft tissue																		
	Germ cell tumors																		
	Breast Ca.																		
	Ovary																		
	Renal Ca.																		
	Melanoma																		
	Colon Ca.																		
Other solid tumors																			
Non - Malignant hematologic	BM aplasia - SAA																		
	BM aplasia - other																		
	Hemoglobin-thalassemia																		
	Hemoglobin - other																		
	Prim. immune deficiencies																		
Inherited ornithine transamin																			
Auto immune disease	Auto immune disease																		
	Others																		
TOTAL (patients)																			

	BM	PBSC	Cord
Retransplants: allogeneic in 2007			
Additional transplants: allogeneic in 2007			

	BM	PBSC
Retransplants: autologous in 2007		
Additional transplants: autologous in 2007		

	ALLO	AUTO
Cord Blood transplants in 2007		
Reduced Intensity Conditioning transplants in 2007		X
Patients receiving Donor Lymphocyte Infusions (DLI) in 2007		X
Patients receiving Mesenchymal stem cells (MSC) in 2007		
Patients receiving Hematopoietic Stem Cells (HSC) for non hematopoietic use in 2007	cardiovascular	
	neurological	
	tissue repair	

	ALLO	AUTO	TOTAL
TOTAL number of all TRANSPLANTS in 2007			

Einsender:

DRST-Zentrum s-Nr.:

DatenManager (Name in Blockschrift) .....

Stempel der meldenden Einheit:

Please return by 28.01. 2008. Fax: 0201-723-4354 PD Dr. H.Ottinger, DRST-Sekretariat Essen. E-mail: ottingerdrst@uni-essen.de (for questions)

## **Guidelines for reporting data to the EBMT Activity Survey 2007.**

### **New in the 2007 survey in Table 4:**

#### **Mesenchymal Stromal (Stem) Cells (MSC).**

Enter the number of patients receiving one or more MSC infusions in 2007.

#### **Hematopoietic Stem Cells (HSC) for non hematopoietic use.**

Enter the number of patients receiving one or more infusions of HSC for treatments other than hematopoietic stem cell transplantation i.e. for cardiovascular or neurological use or for tissue repair.

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

**Table 1: Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2007. 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 2007.**

#### **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 2007. Please enter additionally the total number of patients participating in and having completed a planned '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

**Cord Blood Transplants** if a first transplant, may 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 within one week without any signs of engraftment 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**'.

**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 2007 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 2007, 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 2007, 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 2007, enter only those subsequent transplants performed in 2007 in either **Table 2** (allo) or **Table 3** (auto).
- If the additional transplants are from the same donor and all performed in 2007 (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 2007 should be reported in the next annual survey in 2008.

**Donor Lymphocyte Infusions (DLI)** should be entered as the total number of patients receiving DLI in 2007 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](http://www.ebmt.org) - Registry - Transplant Activity survey – Alphabetical list of Disease Classifications.

**Table 5: To calculate the total number of transplants in 2007: 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. Baldomero ([baldomero@uhbs.ch](mailto:baldomero@uhbs.ch)), Tel: 00 41 61 265 3203, FAX: 00 41 61 265 2735

or PD Dr. H. Ottinger Tel: 0201-723-3732 FAX: 0201-723-3734

## **II Publikationen unter Beteiligung des DRST/PRST im Jahre 2007/2008**

Meisel R, Spohr C, Klingebiel T, Dilloo D: Comparable outcome after peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-matched unrelated donors in children with haematologic malignancies: an analysis from the German/Austria Pediatric Registry for Stem Cell Transplantation. Bone Marrow Transplantation 2007; (Suppl 1) S 11.

Matthes-Martin S, Pötschger U, Bergmann K et. al Risk-Adjusted Outcome Measurement in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2008; 14:335-343.

Kienast J, Beelen DW, Kolb H-J et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) Versus Conventional Postremission Therapy (PRT) for AML in First Complete Remission (CR1): A Matched Pairs Analysis Based on Data of the AML Cooperative Group (AMLCG) 1999 Trial. Blood 2007; Volume 110, issue 11; Abstr. 328.

Kienast J, Kolb H-J, Beelen DW et al. Related Versus Unrelated Donor Transplantation for High Risk (HiRi) Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Complete Remission (CR1). Blood 2007; Volume 110, issue 11; Abstr. 169.

Verbeek M, Bornhaeuser M, Schmid C et al. Second allogeneic transplant in the management of AML relapse after first allogeneic stem cell transplantation: Results from a retrospective analysis by the German transplant cooperative group and the German registry for stem cell transplantation (DRST). Bone Marrow Transplantation 2008 (in press).



### **III Detailstatistiken für Deutschland: Allogene und autologe Transplantationen 2007**

Zentrumsbezogene Detailstatistiken zu den in Tabelle 6, 7, 8, 9 und 10 dieses Jahresberichtes gezeigten Sammelstatistiken stehen **den mit dem DRST kooperierenden Transplantationseinheiten** auf Antrag an die Datenzugriffskommission zur Verfügung, wenn diese Daten für die Planung klinischer Studien, retrospektive Auswertungen etc. benötigt werden. Anfragen hierzu richten Sie bitte an Herrn PD. Dr. Ottinger im DRST-Sekretariat in Essen oder besser per Email an [dzk@drst.de](mailto:dzk@drst.de).