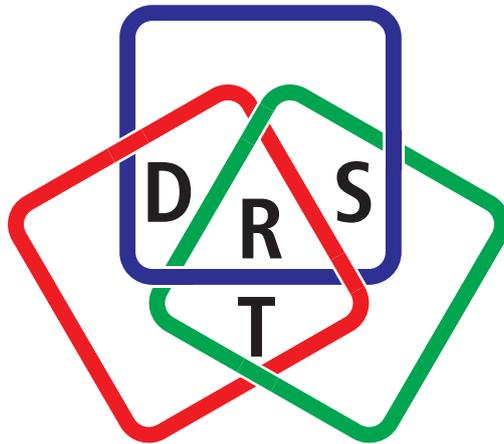


# **Jahresbericht 2011**



**Deutsches Register für  
Stammzelltransplantationen**

## DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantationen

### 1. Vorsitzender:

Prof. Dr. Dietrich W. Beelen  
Klinik für Knochenmarktransplantation  
Universitätsklinikum Essen

Hufelandstr. 55  
45122 Essen

Telefon: 0201 723-3136  
Fax: 0201 723-5961  
E-Mail: dietrich.beelen@uk-essen.de

### DRST-Geschäftsstelle

c/o Klinik für Knochenmarktransplantation  
Universitätsklinikum Essen

Hufelandstr. 55  
45122 Essen

#### Ärztl. Administrator:

PD Dr. Hellmut Ottinger  
Telefon: 0201 723-3732  
Fax: 0201 723-3734  
E-Mail: ottingerdrst@uni-essen.de

#### Mitarbeiter:

Karin Fuchs

Telefon: 0201 723-4341  
Fax: 0201 723-4354  
E-Mail: karin.fuchs@uk-essen.de

### 2. Vorsitzender:

PD Dr. Joannis Mytilineos  
Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immungenetik Ulm  
Abt. Transplantationsimmunologie  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen  
und Institut für Transfusionsmedizin,  
Universität Ulm  
Postfach 1564, 89005 Ulm  
Helmholtzstr. 10  
89081 Ulm

Telefon: 0731 150-523  
Fax: 0731 150-513  
E-Mail: j.mytilineos@blutspende.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. Carlheinz Müller  
Telefon: 0731 1507-000  
Fax: 0731 1507-500  
E-Mail: drst@zkrd.de  
Web: www.drst.de

#### Mitarbeiter:

Helga Neidlinger  
Franziska Strehle

Telefon: 0731 1507-621  
Fax: 0731 1507-502  
E-Mail: drstadm@zkrd.de

## PRST Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
PRST  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Klinik III  
Päd. Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main

#### Leitung:

Prof. Dr. Thomas Klingebiel  
Telefon: 069 6301-5094  
E-Mail: tklingebiel@zki.uni-frankfurt.de

#### Medizinische Dokumentation:

Kirsten Bergmann  
E-Mail: kirsten.bergmann@kgu.de

#### Gudrun Sach

Telefon: 069 6301-83643  
Fax: 069 6301-87735  
E-Mail: gsach@zki.uni-frankfurt.de

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Vorwort</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Personalia und Fördermitglieder</b>	<b>3</b>
2.1	Personalia . . . . .	3
2.2	Liste der Fördermitglieder . . . . .	4
<b>3</b>	<b>Arbeitsbericht 2011</b>	<b>6</b>
3.1	Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten . . . . .	6
3.2	Förderung nationaler klinischer Studien . . . . .	11
3.2.1	Retrospektive Analyse zum Einsatz verschiedener Konditionierungsverfahren vor allogener Transplantation bei Patienten mit Follikulärem Lymphom (I) . . . . .	12
3.2.2	Retrospektive Analyse zum Einsatz verschiedener Konditionierungsverfahren vor allogener Transplantation bei Patienten mit Follikulärem Lymphom (II) . . . . .	13
3.2.3	Transplantation bei CML: Vergleich der Studien CML-III- und CML-IIIA . . . . .	14
3.2.4	Transplantation von Nabelschnurblut bei Erwachsenen . . . . .	16
3.2.5	Einfluss des CMV Serostatus bei Patienten mit sekundärer akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation . . . . .	16
3.2.6	Allogene Transplantation bei multiplem Myelom – Einfluss der Immunglobulin-Subtypen . . . . .	17
3.2.7	Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation . . . . .	18
<b>4</b>	<b>Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2011</b>	<b>20</b>
4.1	Allogene Transplantationen in Deutschland . . . . .	21
4.1.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein . . . . .	21
4.1.2	Indikationen . . . . .	22
4.1.3	Spendertypen und Stammzellquellen . . . . .	24
4.1.4	Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle . . . . .	28
4.1.5	Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) . . . . .	28
4.2	Autologe Transplantationen in Deutschland . . . . .	29
4.2.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein . . . . .	29
4.2.2	Indikationen . . . . .	29
4.3	Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern . . . . .	31
4.3.1	Allogene Transplantationen . . . . .	31
4.3.2	Autologe Transplantationen . . . . .	34
<b>5</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>Anlagen</b>	<b>37</b>
<b>A</b>	<b>Meldebögen und Richtlinien “DRST/EBMT Survey on Transplant Activity“ 2011</b>	<b>38</b>
<b>B</b>	<b>Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2011 und 2012</b>	<b>40</b>

<b>C Nicht öffentliche Anhänge</b>	<b>41</b>
<b>D Zentrumsbezogene Berichte</b>	<b>41</b>
<b>E Anträge an die Datenzugriffskommission des DRST</b>	<b>41</b>

# 1 Vorwort

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,  
liebe Freunde und Förderer,

das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) befindet sich inzwischen im 15. Jahr seines Bestehens (Gründung am 3. April 1998 in Frankfurt a. M.).

Aus diesem Anlass möchten wir zunächst nochmals allen Akteuren herzlich danken, welche die erfolgreiche Etablierung eines Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen erst ermöglicht und anschließend seine Entwicklung vorangetrieben haben. Seitens der „Gründungsväter“ seien insbesondere die Herren Professoren Shraga Goldmann und Bernhard Kubanek (beide Ulm) und Hans Grosse-Wilde sowie Ulrich W. Schaefer † (beide Essen) genannt. Durch ihren gemeinsamen Antrag an die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen (DAG-KBT) ein nationales Register zu gründen, das sämtliche in Deutschland durchgeführte Transplantationen blutbildender Stammzellen dokumentiert und auswertet, wurde das Fundament für den heutigen DRST e. V. geschaffen. Die ersten Jahre seines Aufbaus wurden insbesondere durch Personal- und Sachmittel der Träger in Ulm und Essen sichergestellt, die darüber hinaus in nicht unerheblichem Umfang auch Drittmittel der Deutschen Krebshilfe, der Aktion „Kampf dem Krebs“ der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung für das DRST einwarben. An dieser Stelle sei aber auch den langjährigen ärztlichen Administratoren des DRST, Herrn Dr. Dr. Carlheinz Müller (Ulm) und Herrn Priv.-Doz. Dr. Hellmut Ottinger (Essen) gedankt, ohne deren unermüdlichen ehrenamtlichen Einsatz der nachhaltige Bestand und die Weiterentwicklung des DRST nicht möglich gewesen wären.

Ab dem fünften Jahr seines Bestehens wurden die Geschicke des DRST insbesondere durch seinen neu in das Amt gewählten 1. Vorsitzenden Herrn Prof. Hubert Schrezenmeier, Direktor des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm, gelenkt. Herrn Schrezenmeier ist es maßgeblich zu verdanken, dass das DRST sich nach Jahren der Unsicherheit durch die Umstrukturierung seiner Vereinsform (gemeinnütziger eingetragener Verein und Zweckbetrieb) und die dadurch erweiterten Möglichkeiten der Mittelakquisition finanziell konsolidieren konnte. Inzwischen wird das DRST durch ein „Mehrsäulen-Modell“ finanziert, das jährliche Zentrums- und Mitgliedsbeiträge, Einnahmen aus der Tätigkeit seines Zweckbetriebs, weiterhin aber auch eingeworbene Drittmittel umfasst. Es muss hervorgehoben werden, dass auch das Konzept der Teilfinanzierung durch Zentrumsbeiträge inzwischen erfolgreich umgesetzt werden konnte und den mittlerweile mehr als 50 Zentren sowie seinen zahlenden Mitgliedern sei ausdrücklich für ihr finanzielles Engagement für das DRST gedankt. Dank gilt aber auch der Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung (Frankfurt a. M.) für ihre großzügigen Spenden an das DRST. Herausgehoben werden soll insbesondere die sehr umfangreiche aktuelle Förderung des DRST durch die DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gGmbH, die eine wesentliche Grundlage zur weiteren Qualitätsverbesserung des DRST schafft.

Das DRST hat sich als *das* Deutsche Register für Stammzelltransplantationen etablieren können und stellt ein wertvolles, funktionstüchtiges Instrument für wissenschaftliche Analysen, gesundheitsökonomische Evaluationen oder andere Stammzelltransplantations-assoziierte Fragestellungen dar. Bezüglich seiner Funktion als Plattform für wissenschaftliche Analysen will das DRST zukünftig in noch stärkerem Maße gerade auch jüngere Wissenschaftler ansprechen, da es mit seinem Bestand von mehr als 75.000 Primärdokumentationen und knapp 144.000 Verlaufsdocumentationen (Stand 01.07.2012) hervorragende Voraussetzungen für die Analyse klinisch-wissenschaftlicher Fragestellungen bietet. Erinnerung sei auch nochmals an die Rolle des DRST im Zusammenhang mit der Bewertung von Transplantationsindikationen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen oder durch den Gemeinsamen Bundesausschuss. Seine Wahrnehmung auch durch Ministerien, Kostenträger und Industrie untermauert die Notwendigkeit, ein durch die wissenschaftliche Fachgesellschaft der „Stammzelltransplanteure“ autorisiertes nationales Register für Stammzelltransplantationen auch zukünftig vorzuhalten und fortzuentwickeln.

Daher betrachtet es der im Jahr 2011 nach dem Rücktritt von Herrn Prof. Hubert Schrezenmeier und Herrn Dr. Dr. Carlheinz Müller von ihren Vorstandspositionen gewählte Vorstand als seine vordringliche Aufgabe, das DRST mit Unterstützung durch seine Mitglieder und Zentren auch weiterhin zukunftsfähig zu positionieren. Weitere Prioritäten sieht der Vorstand in der Etablierung von validen Qualitätsindikatoren für die klinischen Resultate der Stammzelltransplantationen, in der Analyse wichtiger medizinischer, demographischer, aber auch gesundheitsökonomischer Entwicklungen in diesem Bereich, und in der stärkeren Nutzung des Registers für klinisch-wissenschaftliche Fragestellungen. Diese Ziele können nur als gemeinsame Anstrengung aller im Bereich der Stammzelltransplantation tätigen Akteure realisiert werden und wir dürfen Sie herzlich bitten, den Vorstand des DRST dabei auch weiterhin zu unterstützen.

Essen und Ulm im Juli 2012

Prof. Dr. Dietrich W. Beelen  
PD Dr. Hellmut Ottinger

PD Dr. Joannis Mytilineos  
Dr. Dr. Carlheinz Müller

## 2 Personalia und Fördermitglieder

### 2.1 Personalia

Am 22. Mai 2011 wurde der DRST-Vorstand neu gewählt.

#### **Vorstand bis 22. Mai 2011**

1. Vorsitzender: Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier
2. Vorsitzender: Prof. Dr. Dietrich W. Beelen

Beisitzer:

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

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

#### **Vorstand seit 22. Mai 2011**

1. Vorsitzender: Prof. Dr. Dietrich W. Beelen
2. Vorsitzender: PD Dr. Joannis Mytilineos

Beisitzer:

Prof. Dr. Martin Bornhäuser, Prof. Dr. Jürgen Finke (s. o.), PD Dr. Hellmut Ottinger,  
Dipl.-Volkswirt Manfred Stähle (Schatzmeister)

#### **Gesamtliste der DRST-Mitglieder:**

Prof. Dr. Renate Arnold	Prof. Dr. Thomas Klingebiel
Prof. Dr. Dietrich W. Beelen	Prof. Dr. Hans-Jochem Kolb
Prof. Dr. Martin Bornhäuser (seit 22. Mai 2011)	Prof. Dr. Bernhard Kremens
Prof. Dr. Donald Bunjes	Dr. Dr. Carlheinz Müller
PD Dr. Wolfram Ebell	PD Dr. Joannis Mytilineos
Dr. Hans-Peter Eberhard	PD Dr. Hellmut Ottinger
Prof. Dr. Gerhard Ehninger	Prof. Dr. Norbert Schmitz
Prof. Dr. Hans Grosse-Wilde	Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier
Prof. Dr. Peter Horn	Dipl.-Volkswirt Manfred Stähle
Prof. Dr. Karlheinz Jöckel	

Auch 2011 kümmerten sich Frau Fuchs in der DRST-Geschäftsstelle in Essen und Frau Neidlinger und Frau Strehle in der DRST-Datenzentrale um das Tagesgeschäft und bearbeiteten zahlreiche Anfragen. Frau Bergmann war von Dezember 2010 bis Januar 2012 voll in Elternzeit (Vertretung durch Frau Sach) und ist seit Februar 2012 in Teilzeit wieder für das PRST tätig. Frau Sach ist weiterhin ebenso Ansprechpartnerin des PRST.

## 2.2 Liste der Fördermitglieder

DRST-CIC	EBMT-CIC	Standort	Institution, E (=Erw.) / K (=Kinder)
521	348	Aachen	Universitätsklinikum
861	152	Augsburg	Klinikum
122	105	Berlin	Vivantes Klinikum Neukölln
132	336	Berlin	Charité, Campus Virchow-Klinikum, K
133	518	Berlin	Helios Klinikum Berlin-Buch
441	124	Bochum	Ruhr Universität
381	674	Braunschweig	Städt. Klinikum
011	808	Dresden	Universitätsklinikum, E
401	390	Düsseldorf	Universitätsklinikum, E
402	651	Düsseldorf	Universitätsklinikum, K
912	809	Erlangen	Universitätsklinikum, E
451	259	Essen	Uni - Klinik f. KMT, E
452	259	Essen	Uni - Klinik f. Kinderheilkunde III, K
453	126	Essen	Uni - Klinik f. Hämatologie
244	970	* Flensburg	Malteser Krankenhaus
601	297	Frankfurt (Main)	Universitätsklinikum, E
605	193	Frankfurt (Main)	Onkologische Praxis KH Bethanien
152	190	Frankfurt (Oder)	Klinikum
791	810	Freiburg	Universitätsklinikum, K
792	810	Freiburg	Universitätsklinikum, E
371	552	Göttingen	Universitätsklinikum
171	530	Greifswald	Universitätsklinikum, E
061	338	Halle (Saale)	Universitätsklinikum, E
201	614	Hamburg	UKE - Stammzelltransplantation, E
202	153	Hamburg	Asklepios Klinik St. Georg
311	112	Hamel	Sana Klinikum
302	295	Hannover	Med. Hochschule, E
691	524	Heidelberg	Universitätsklinikum, E
071	750	Jena	Universitätsklinikum, K
072	533	Jena	Universitätsklinikum, E
761	290	Karlsruhe	Städt. Klinikum
242	256	Kiel	Universitätsklinikum, E
561		* Koblenz	Stiftungsklinikum Mittelrhein
501	534	Köln	Universitätsklinikum, E
041	389	Leipzig	Universitätsklinikum
671	140	Ludwigshafen	Klinikum
391	359	Magdeburg	Universitätsklinikum
551	786	Mainz	Universitätsklinikum
351	645	Marburg	Universitätsklinikum
812	513	München	Klinikum Großhadern

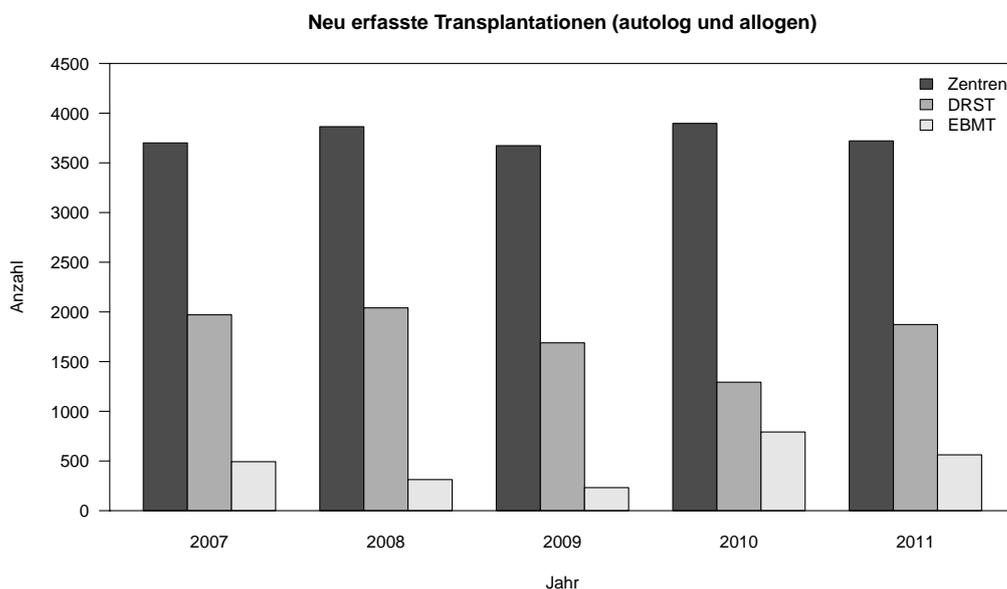
\* Fördermitglied seit 2012

<b>DRST-CIC</b>	<b>EBMT-CIC</b>	<b>Standort</b>	<b>Institution, E (=Erw.) / K (=Kinder)</b>
483	680	Münster	Universitätsklinikum, E
484	505	Münster	Universitätsklinikum, K
901	625	Nürnberg	Klinikum Nürnberg Nord
261	749	Oldenburg	Klinikum
181	585	Rostock	Universitätsklinikum
704	145	Stuttgart	Robert-Bosch-Krankenhaus
706		Stuttgart	Kooperatives Stammzellzentrum
721	535	Tübingen	Universitätsklinikum, K
722	223	Tübingen	Universitätsklinikum, E
891	204	Ulm	Universitätsklinikum, K
892	204	Ulm	Universitätsklinikum, E
652	311	Wiesbaden	Deutsche Klinik f. Diagnostik
971	712	Würzburg	Universitätsklinikum, E

# 3 Arbeitsbericht 2011

## 3.1 Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten

Auch 2011 wurden wieder knapp zwei Drittel der 6 156 neu erfassten Transplantationen von den Datenmanagern der Zentren selbst erfasst. Zusätzlich wurden beinahe 18 000 Follow-Ups in die Datenbank eingegeben, davon über 10 000 von den Zentren selbst.

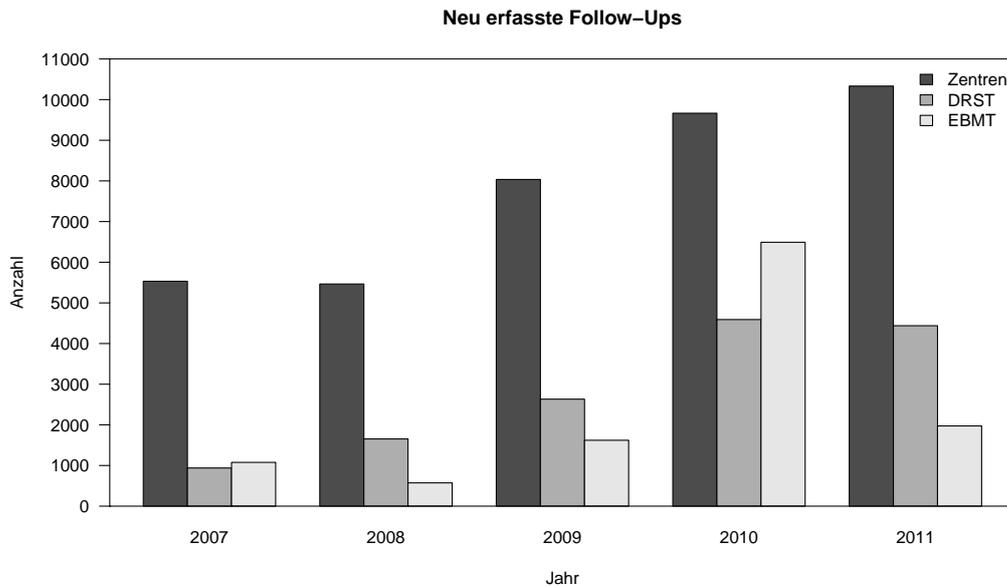


**Abbildung 3.1:** Erfassung neuer Transplantationen (autolog und allogene) in ProMISe, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:  
*Zentren* – Erfassung der Daten durch die Zentren in ProMISe,  
*DRST* – Übertragung der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST,  
*EBMT* – hauptsächlich die Übernahme der PRST-Daten durch die EBMT.

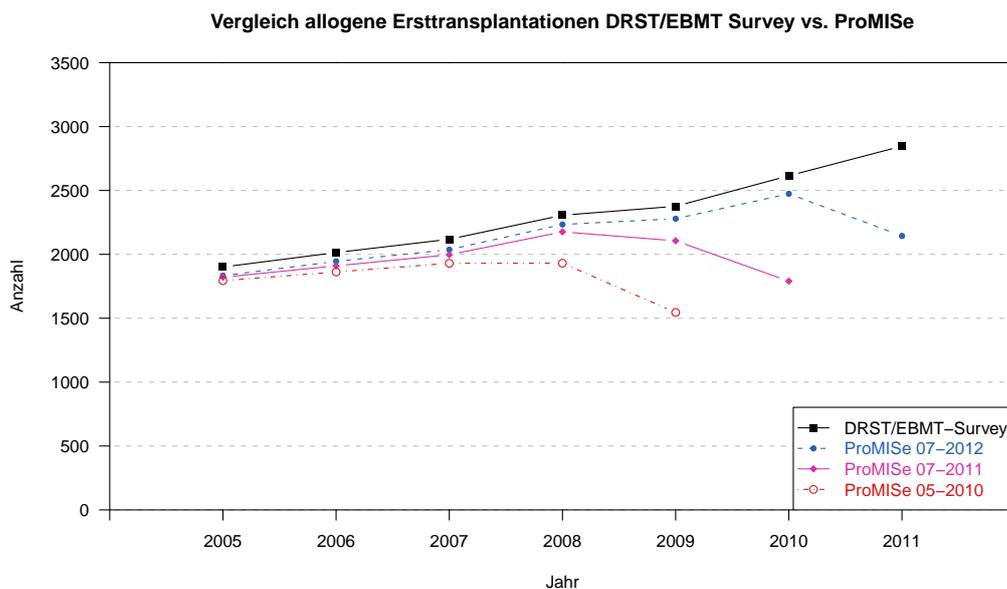
Mit dem DRST/EBMT Survey wurden bei den Zentren wieder die Transplantationsaktivitäten des Vorjahres abgefragt. Der hierbei verwendete Meldebogen wurde vom EBMT Activity Survey Data Office in Basel zum Teil umgestaltet und ist zusammen mit den zugehörigen Instruktionen diesem Jahresbericht als Anlage beigefügt. In diesem Jahr wurden die Daten von den deutschen Zentren – wie auch schon im Vorjahr – ausschließlich über die vom DRST entwickelte Internetanwendung erfasst.

Die Umfrage liefert zeitnah wichtige Daten über die Gesamtzahl der an den deutschen Transplantationszentren durchgeführten allogenen und autologen Transplantationen bei verschiedenen Indikationen einschließlich des Spendertyps (verwandt, unverwandt) und der gewählten Stammzellquelle. Damit stehen wichtige Referenzgrößen zur Beurteilung der Vollständigkeit der detaillierten ProMISe-Datenbank (s. Abbildung 3.3 und Abbildung 3.4) wie auch zur Planung weiterer Aktivitäten und Studien zur Verfügung.

Die wichtigsten Ergebnisse der Erhebung werden im Kapitel 4 in Form von Sammelstatistiken dargestellt.



**Abbildung 3.2:** Erfassung neuer Follow-Ups, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:  
*Zentren* – Erfassung der Daten durch die Zentren in ProMISe,  
*DRST* – Übertragung der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST,  
*EBMT* – u. a. die Übernahme der PRST-Daten durch die EBMT.



**Abbildung 3.3:** Stand der Datenerfassung allogener Ersttransplantationen in ProMISe.  
 Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in der ProMISe-Datenbank der EBMT zu ausgewählten Zeitpunkten (Ist-Werte).

Auch wenn nicht für alle Transplantationen aktuelle Follow-Ups vorliegen, so bietet doch der Datenbestand (mit über 75.000 Transplantationsdatensätzen) durchaus einen Anreiz, diesen zu Studienzwecken zu nutzen. Das belegen die folgenden Tabellen, die auf der Zahl der zum 01.07.2012 in ProMISe dokumentierten deutschen Fälle beruhen. Die Daten der Transplantationen bei Kindern, die in Deutschland in der Datenbank des PRST dokumentiert werden, werden einmal jährlich in die ProMISe-Datenbank der EBMT eingespielt. Der letzte Import der Daten erfolgte im April 2011.

Diagnose	HLA-id verwandt				HLA-MM verwandt				Zwilling		unverwandt				Gesamt
	KM	PB	CB	OT	KM	PB	CB	OT	KM	PB	KM	PB	CB	OT	
AML	253	1974		5	62	396		35	6	25	424	3684	8		6872
ALL	210	665	5	3	75	202	3	22	2	7	549	1500	11	1	3255
Akute Leukämie	10	66		2	10	16					27	114			245
CML	211	544		3	49	118		5	6	6	446	827	1		2216
MDS/MPS	148	1190		7	46	203		17		15	411	3014	9	2	5062
CLL	11	226		2	2	38		1		4	38	491		1	814
Chronische Leukämie	5	19			1	6				1	3	61			96
Myelom	18	587		2	7	70			1	15	83	899	1	1	1684
Morbus Hodgkin	2	100			1	19				3	18	159			302
NHL	48	619		1	28	104		12	1	20	118	1153	2		2106
Lymphom	3	14			2	2					5	32			58
Solider Tumor	8	72			1	96			1	4	2	24			208
Aplastische Anämie	149	110		3	29	35		1	3	4	137	162	3	2	638
Hämoglobinopathie	40	9	3	1	34	12					11	20		1	131
Immundefekt	36	9	1	2	35	60					69	32	9		253
Angeborener Defekt	20	2			12	26					48	32			140
Autoimmunerkrankung	1	2			1	1				2		2			9
Andere Diagnose						1						1			2
<b>Gesamt</b>	<b>1173</b>	<b>6208</b>	<b>9</b>	<b>31</b>	<b>395</b>	<b>1405</b>	<b>3</b>	<b>93</b>	<b>20</b>	<b>106</b>	<b>2389</b>	<b>12207</b>	<b>44</b>	<b>8</b>	<b>24091</b>

**Tabelle 3.1:** Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der EBMT registrierten allogenen Ersttransplantationen von Erwachsenen und Kindern, die in Deutschland zwischen 1998 und 2011 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle.

HLA-id verwandt: HLA-identisches Geschwister, HLA-MM verwandt: partiell HLA-identischer verwandter Spender, Zwilling: eineiiger Zwilling, unverwandt: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender.

Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zum Spendertyp und/oder zur Diagnose (n=419) und keine Transplantationen mit mehreren Spendern (n=74, s. Tabelle 3.2).

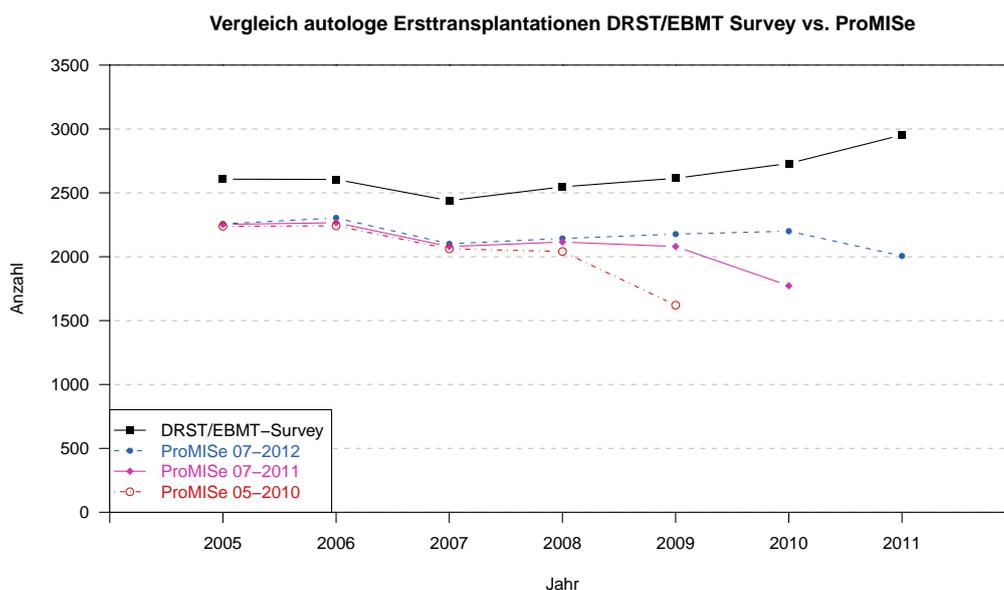
KM: Knochenmark, PB: periphere Blutstammzellen, CB: Nabelschnurblut, OT: verschiedene Kombinationen aus KM, PB, CB.

Diagnose	1. Spender		2. Spender		3. Spender		Anzahl
	Spendertyp	Stammzellquelle	Spendertyp	Stammzellquelle	Spendertyp	Stammzellquelle	
AML	fam	PB	unrel	CB			3
AML	unrel	CB	unrel	CB			21
ALL	fam	KM	fam	PB			1
ALL	fam	KM	sib	KM			1
ALL	fam	PB	unrel	CB			1
ALL	unrel	CB	unrel	CB			7
CML	unrel	CB	unrel	CB			1
MDS/MPS	fam	PB	unrel	CB	unrel	CB	1
MDS/MPS	sib	KM	sib	PB			1
MDS/MPS	unknown	PB	unrel	PB			1
MDS/MPS	unrel	CB	unrel	CB			26
MDS/MPS	unrel	PB	unrel	PB			1
NHL	unrel	CB	unrel	CB			6
Aplastische Anämie	unrel	CB	unrel	CB			1
Hämoglobinopathie	sib	CB	sib	KM			1
Immundefekt	fam	PB	unrel	CB			1
<b>Gesamt</b>							<b>74</b>

**Tabelle 3.2:** Transplantationen mit mehreren Spendern (1998-2011), die in Tabelle 3.1 nicht berücksichtigt wurden.

fam: HLA-MM verwandt, sib: HLA-id verwandt, unrel: unverwandt.

KM: Knochenmark, PB: periphere Blutstammzellen, CB: Nabelschnurblut.



**Abbildung 3.4:** Stand der Datenerfassung autologer Ersttransplantationen in ProMISe.  
 Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in der ProMISe-Datenbank der EBMT zu ausgewählten Zeitpunkten (Ist-Werte).

Diagnose	Ersttransplantation					Folgetransplantation				Gesamt
	KM	PB	CB	OT	Summe	KM	PB	OT	Summe	
AML	29	1056		3	1088		57		57	1145
ALL	11	216		2	229		18		18	247
Akute Leukämie	1	24			25				0	25
CML	15	96			111		5		5	116
MDS/MPS	1	123	1		125		14	1	15	140
CLL	1	341		1	343		8		8	351
Chronische Leukämie	1	41			42		8		8	50
Myelom	19	11858		6	11883	10	5540	8	5558	17441
Morbus Hodgkin	14	1686		5	1705		137		137	1842
NHL	40	9195	1	19	9255	3	1392	2	1397	10652
Lymphom		134			134		23		23	157
Solider Tumor	48	4195		15	4258	8	2813	9	2830	7088
Aplastische Anämie		1			1				0	1
Hämoglobinopathie	1				1				0	1
Immundefekt		4			4				0	4
Angeborener Defekt		1			1				0	1
Autoimmunerkrankung	3	160		1	164		1		1	165
<b>Gesamt</b>	<b>184</b>	<b>29131</b>	<b>2</b>	<b>52</b>	<b>29369</b>	<b>21</b>	<b>10016</b>	<b>20</b>	<b>10057</b>	<b>39426</b>

**Tabelle 3.3:** Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der EBMT registrierten autologen Transplantationen von Erwachsenen und Kindern, die in Deutschland zwischen 1998 und 2011 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose und Stammzellquelle.

Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zur Diagnose (n=597).

KM: Knochenmark, PB: periphere Blutstammzellen, CB: Nabelschnurblut, OT: verschiedene Kombinationen aus KM, PB, CB.

Da viele Studien zwischen erwachsenen Patienten und Kindern unterscheiden, soll mit nachfolgenden Statistiken der Datenbestand selektiv für beim PRST registrierte Patienten dargestellt werden. Die Auswertungen wurden zum Datenbankstand 25.05.2012 erstellt.

Diagnose	HLA-ID Geschwister			Nicht-ID verwandt			Zwilling		Nicht verwandt			autolog			Gesamt		
	KM	PB	CB	KM	PB	CB	KM	PB	KM	PB	CB	KM	PB	CB	Allo	Auto	Total
AML	2			1					3			1	1		6	2	8
ALL	6	1		2					9	4					22	0	22
CML															0	0	0
Andere Leukämien		1							1						2	0	2
MDS/MPS	1								1						2	0	2
Morbus Hodgkin													3		0	3	3
NHL				1					3	1			3		5	3	8
Neuroblastom				1									10		1	10	11
Weichteilsarkom				1									1		1	1	2
Keimzelltumor													2		0	2	2
Ewing´s Sarkom													4		0	4	4
PNET															0	0	0
Andere Solide Tumore													6		0	6	6
Aplastische Anämien				1	2				1	1					5	0	5
Hämoglobinpathien	2				1				1	1					5	0	5
Immundefekte	2			1	4				9	4	2				22	0	22
Angeborene Defekte/ Stoffwechselstörungen										2					0	2	0
Autoimmunerkrankungen									1						1	0	1
Andere													1		0	1	1
<b>Gesamt (Patienten)</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>28</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>31</b>	<b>0</b>	<b>74</b>	<b>32</b>	<b>106</b>

**Tabelle 3.4:** Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten, vom 01.01. bis 31.05.2011 durchgeführten Ersttransplantationen bei Kindern, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle. Patienten mit MDS sind in der Regel nicht erfasst. Die Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zu Spendertyp oder Stammzellquelle. Ab dem 01.06.2011 wird die Folgedatenbank MARVIN für die Daten des PRST geführt. KM: Knochenmark, PB: periphere Blutstammzellen, CB: Nabelschnurblut.

	2007	2008	2009	2010*	2011*
	(01.01.-31.05.)				
<b>Transplantationsart</b>					
auto	94	84	100	96	34
allo	231	254	278	245	79
unbekannt	7	4	6	10	0
<b>Spendertyp</b>					
verwandt	103	108	126	105	30
nicht verwandt	127	146	152	140	49
unbekannt	1	0	0	0	0
<b>Stammzellquelle allo</b>					
KM	146	170	171	161	44
PB	82	80	96	82	32
CB	2	3	6	1	3
KM+PB	1	0	2	0	0
KM+CB	0	1	2	1	0
PB+CB	0	0	0	0	0
unbekannt	0	0	1	0	0

\* ohne Studienteilnehmer EWOG-MDS

**Tabelle 3.5:** Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantationen 01.01.2007 bis 31.05.2011, unterteilt nach Transplantationsart, Spendertyp und Stammzellquelle bei allogener Transplantation. Die Gesamtanzahl dieser Tabelle entspricht nicht der Gesamtzahl der Ersttransplantationen in der Diagnosetabelle für 2011 (Tabelle 3.4), da die Patienten mit fehlender Angabe zur Zellzahl des Transplantats in Tabelle 3.4 nicht enthalten sind. KM: Knochenmark, PB: periphere Blutstammzellen, CB: Nabelschnurblut.

## 3.2 Förderung nationaler klinischer Studien

Auf der Basis der DRST-Daten wurden auch im letzten Jahr wieder Auswertungen durchgeführt. In der folgenden Tabelle sind alle Projekte, die bisher mit DRST- oder PRST-Daten durchgeführt wurden, aufgelistet.

Projekt	Antragsteller	Status
Immunobiological relevance of donor-recipient HLA-allele differences for the outcome of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells	Prof. Dr. med. Shraga F. Goldmann (Ulm)	siehe JB 2005, Kap 3.3.1
Übersicht über allogene transplantierte Patienten mit AML ab Januar 1999	Dr. med. Matthias Stelljes Prof. Dr. med. Joachim Kienast (beide Münster)	publiziert, s. JB 2010 M Stelljes, et al. Haematologica, 96(7):972-979, 2011
Vergleich von Stammzellquellen (Knochenmark vs. Blutstammzellen) und Spender-typ (HLA-identer Familienspender vs. unverwandter Spender) zur allogenen Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie	Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier (Ulm)	publiziert, s. JB 2009 H Schrezenmeier, et al. Blood, 114(22):Abstract 876, 2009
Vergleich von reduzierter Konditionierung mit Standardkonditionierung bei allogenen Familien- und Fremdspendertransplantationen für Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie	Prof. Dr. med. Axel Zander Prof. Dr. med. Nicolaus M. Kröger (beide Hamburg)	publiziert, s. JB 2009 U Bacher, et al. Annals of hematology, 88:1237-1247, 2009
Retrospektive Analyse: Allogene Transplantation beim Multiplen Myelom in Deutschland	PD. Dr. med. Hans Martin (Frankfurt) Prof. Dr. med. Hermann Einsele (Würzburg)	siehe JB 2006, Kap. 3.3.2
Retrospektive multizentrische Analyse der Modalitäten sowie der Effektivität und Toxizität einer zweiten allogenen Stammzelltransplantation zur Behandlung des Rezidivs einer akuten Leukämie nach erster allogener Stammzelltransplantation bei Erwachsenen	PD Dr. med. Christoph Schmid (Augsburg)	publiziert, s. JB 2009 M Christopheit, et al. Blood, 114(22):Abstract 3328, 2009 M Christopheit, et al. Oncology, 32(4):150, 2009
TBI-basierte kombinierte Konditionierung vs. alleinige Chemokonditionierung	Dr. med. Frank Heinzelmann (Tübingen)	publiziert, s. JB 2005 F Heinzelmann, et al. Strahlentherapie und Onkologie, 182(4):222-230, 2006
TBI CML in 1. chronischer Phase	Dr. med. Frank Heinzelmann Prof. Dr. med. Claus Belka (beide Tübingen)	siehe JB 2008, Kap. 3.2.2
Retrospektive Analyse bei Patienten mit Follikulärem Lymphom bei Erwachsenen (> 18 Jahre)	Dr. med. Frank Heinzelmann (Tübingen)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.1 siehe JB 2011, Kap. 3.2.2
Vergleich der Stammzelltransplantationsergebnisse aus den GMALL-Studien mit den im DRST erfassten Transplantationen (01.01.1998 – 31.12.2007)	Prof. Dr. med. Renate Arnold (Berlin)	siehe JB 2008, Kap. 3.2.6
Transplantation bei CML: Vergleich der Studien CML-III und CML-IIIA	Dr. rer. nat. Markus Pfirrmann (München)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.3
Allogene Transplantation bei Morbus Hodgkin	PD Dr. med. Christof Scheid (Köln)	publiziert, s. JB 2010 C Scheid, et al. Haematologica, 95(4):26, 2010
Transplantationen von Nabelschnurblut bei Erwachsenen	PD Dr. med. Guido Kobbe Dr. med. Thomas Schroeder (beide Düsseldorf)	siehe JB 2009, Kap. 3.2.3 siehe JB 2011, Kap. 3.2.4

Projekt	Antragsteller	Status
Retrospektive Analyse der DRST-Datenbank zum Einfluss eines Spender HLA-Mismatches auf das Ergebnis einer allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer HLA-gematchten Fremd- oder Familienspendertransplantation	PD Dr. med. Francis Ayuketang Ayuk (Hamburg) PD Dr. med. Wolfgang A. Bethge (Tübingen)	siehe JB 2010, Kap. 3.2.2
Virale Enzephalitis nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	Dr. med. Martin Schmidt-Hieber (Berlin)	publiziert, s. JB 2010 M Schmidt-Hieber, et al. Haematologica, 96(1):142-149, 2010
Einfluss des CMV Serostatus bei Patienten mit sekundärer akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation	Dr. med. Martin Schmidt-Hieber (Berlin)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.5
Allogene Transplantation bei multiplem Myelom – Einfluss der Immunglobulin-Subtypen	PD Dr. med. Hellmut Ottinger Dr. med. Rudolf Trensche (beide Essen)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.6
Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation	PD Dr. med. Joannis Mytilineos (Ulm)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.7
Einfluss des Lebensalters auf das Behandlungsergebnis nach allogener Stammzelltransplantation	Prof. Dr. med. Axel Heyll (MDK Nordrhein, Düsseldorf)	neu bewilligt 2012

In den folgenden Abschnitten finden Sie eine kurze Zusammenfassung zum aktuellen Stand einiger Projekte.

### 3.2.1 Retrospektive Analyse zum Einsatz verschiedener Konditionierungsverfahren vor allogener Transplantation bei Patienten mit Follikulärem Lymphom (I)

#### Allogeneic haematopoietic cell transplantation in patients with follicular lymphoma: analysis of data provided by the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST)

F Heinzlmann, DW Beelen, W Bethge, et al.

##### Introduction

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) offers a curative potential in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (FL) but is associated with considerable non-relapse related mortality (NRM). The aim of this retrospective study was to analyze the clinical outcome of patients with FL grades I-IIIa treated by allogeneic HCT and to define subgroups which benefit most from allogeneic HCT.

##### Methods

The database of DRST included 146 patients (male: 89; female: 57, median age: 48 years) who received allogeneic HCT for FL in the years 1998-2007. 90/146 patients were pretreated with autologous HCT. 110 patients were either in complete (CR, n=36) or partial (PR, n=74) remission whereas 33 patients had refractory disease (RD). 96 patients received reduced intensity conditioning (RIC) and 50 patients received myeloablative conditioning (MAC) prior to allogeneic HCT. Median donor age was 40 years. 62 patients were transplanted from matched related and 84 from unrelated donors (including 24 mismatched donors).

##### Results

Estimated 1,2,5-year overall survival (OS) rates were 68%,60%,52%, respectively. Engraftment was documented in 95% of the cases. CR was achieved in 75% (56/74) of the patients with PR and 65% (21/33) with RD. Incidence of acute GvHD II-IV, limited chronic and extensive chronic GvHD were 35%,34%,27%, respectively. Extensive chronic GvHD was associated with advanced donor age (p=0.016). Cumulative 100-day and 2-year NRM were 16% and 34%. Post transplant, 15 patients relapsed and 8 patients had

progressive disease. Of 51 patients surviving > 5 years, only one patient relapsed. Univariate analysis revealed limited chronic GvHD and use of donors < 40 years to be correlated with favourable OS. In contrast, pretreatment with autologous HCT, donor type and conditioning regimen (MAC vs. RIC) had no impact on OS. In the subgroup of patients with RD, TBI-based conditioning was superior to chemotherapy-only based conditioning. In multivariate analysis, the most powerful independent prognostic factor was limited chronic GvHD.

## **Conclusions**

Allogeneic HCT in FL is a feasible approach with a 100-day NRM of only 16%. 52% of the patients survived > 5 years with a minimal risk of late relapse. Even for patients with RD a substantial number of patients survived long-term.

## **Acknowledgements**

This study was supported by Deutsche Krebshilfe e.V., Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V., DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei and Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung.

### **3.2.2 Retrospektive Analyse zum Einsatz verschiedener Konditionierungsverfahren vor allogener Transplantation bei Patienten mit Follikulärem Lymphom (II)**

#### **Allogeneic haematopoietic cell transplantation in patients with transformed follicular lymphoma: analysis of data of the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST)**

F Heinzlmann, DW Beelen, W Bethge, et al.

## **Introduction**

Transformed follicular lymphoma (tFL) carries a poor prognosis with a median survival time of <1 year with standard chemotherapy. Autologous hematopoietic cell transplantation (HCT) is often used as salvage therapy but high relapse rates remain a matter of concern. Allogeneic HCT offers a curative potential even in relapse after autologous HCT but also leads to high non-relapse mortality (NRM). As the role of allogeneic HCT for tFL is ill defined we performed a retrospective DRST based study.

## **Methods**

34 patients [median age: 51 years, range: 28-59 years] with tFL were identified in the DRST database who received allogeneic HCT between 1998-2007. 28/34 patients were pretreated with autologous HCT. 24/34 patients had chemosensitive disease [complete remission (CR), n=3; partial remission (PR), n=21] whereas 9 patients had refractory disease (RD). 25/34 patients received reduced intensity conditioning (RIC) and 9/34 patients myeloablative conditioning (MAC) prior to allogeneic HCT.

## **Results**

All patients showed engraftment. 12/21 of the patients with PR and 4/9 of the patients with RD achieved a CR after allogeneic HCT. Estimated 1,2,5-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates were 30%,27%,27% and 50%,41%,35%, respectively. Cumulative 100-day and 2-year NRM were 26% and 41%. Post transplant, 4 patients developed relapse (including one late relapse after 2.5 years) and 6 patients showed progressive disease. 3/10 patients with relapse/ progressive disease (PD) are still in long-lasting

CR after salvage therapy (donor lymphocyte infusions, extended-field irradiation, rituximab-bortezomib). Univariate analysis showed that chemosensitive disease, age < 40 years, RIC, time from diagnosis to allogeneic HSCT > 3.5 years, male donors and limited chronic GvHD were associated with improved OS. Multivariate analysis showed age < 40 years, chemosensitive disease and time from diagnosis to allogeneic HCT to be independent predictors of OS.

### **Conclusions**

Allogeneic HCT is a valuable therapeutical option in patients with tFL potentially leading to cure in  $\approx$  30% of the patients. Best results were obtained for patients < 40 years, chemosensitive disease (CR/PR) and time from diagnosis to allogeneic HCT > 3.5 years. However, even high-risk group patients may survive long-term.

### **Acknowledgements**

This study was supported by Deutsche Krebshilfe e.V., Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V., DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei and Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung.

### **3.2.3 Transplantation bei CML: Vergleich der Studien CML-III- und CML-IIIA**

#### **Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) mit einem Verwandtenspender bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML): Eine Erklärung für die deutliche Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zweier aufeinander folgender, randomisierter Studien**

Beitrag von Dr. rer. nat. Markus Pfirrmann, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Deutsche CML-Studiengruppe

Im Rahmen zweier aufeinander folgender CML-Studien der deutschen CML-Studiengruppe, den Studien CML III [1] und IIIA, unter dem Studienleiter Rüdiger Hehlmann vom Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg wurde beobachtet, dass sich die Ergebnisse der HSZT mit einem Verwandtenspender, auch nach Adjustieren bzgl. prädiktiver Faktoren, hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten signifikant unterscheiden.

Aus diesem Grund wurden die Verantwortlichen der beiden Transplantationsregister aus Deutschland und der Schweiz, dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) und der Swisstransplant Arbeitsgruppe Blood and Marrow Transplantation (STABMT), d. h. aus den Ländern, in denen die meisten Patienten transplantiert wurden, um Unterstützung gebeten. Mit Hilfe der zusätzlichen Registerdaten würde anhand von unbeteiligten Patientendaten die Chance bestehen, die Überlebensunterschiede zwischen den Studien III und IIIA zu erklären.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten aus den Registern wurden bei der Analyse den Daten aus den beiden Studien angepasst: CML-Diagnose zwischen 1994 und 2004, erste HSZT mit einem Verwandtenspender in erster chronischer Phase zwischen 1995 und 2004 in einem Alter zwischen 12 und 65 Jahren mit Blut oder Knochenmark als Stammzellquelle.

Im vergangenen Jahr wurde für 2012 die Publikationserstellung zu den Ergebnissen der HSZT mit Verwandtenspender in der Studie CML IIIA beschlossen. Aus diesem Grund wurde Ende 2011 sowohl ein Update der Daten aus den CML-Studien als auch eines der Daten aus den Transplantationsregistern eingeholt. Dabei konnte durch ergänzte Daten auch zu Baselinewerten die Zahl der für die Analyse einschließbaren, zu unseren Studien zusätzlichen Registerpatienten von 582 auf 607 erhöht werden. Von diesen 607 Patienten gehörten 555 (91%) zum DRST.

Die mediane Beobachtungszeit aller 433 nach HSZT weiterhin lebenden Registerpatienten lag bei 8,5 Jahren, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach HSZT betrug 73%. Es wurde in den Registerpatienten untersucht, inwieweit das Kalenderjahr der HSZT in Zusammenhang mit dem Überleben nach HSZT stehen könnte. Dabei wurde festgestellt, dass am ehesten „Transplantation ab dem Jahr 2000“ vs. „Transplantation vor 2000“ Überlebensunterschiede zeigte. Prognostisch signifikant wurde der Faktor, sobald zusätzlich die 257 Patienten aus den Studien III und IIIA berücksichtigt wurden. Unter den allgemein verfügbaren Kandidatenvariablen Alter bei HSZT, Geschlecht, Spendergeschlecht, Zeit zwischen Diagnose und HSZT, Kalenderjahr der HSZT, Stammzellquelle und HLA-Matching erwiesen sich für die 864 Patienten die Variablen Alter, Zeit zwischen Diagnose und HSZT, Kalenderjahr der HSZT, HLA-Matching und Stammzellquelle als statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Bei den metrischen Variablen bestätigten sich die in früheren Arbeiten identifizierten Cutpoints „Transplantation im ersten Jahr nach CML-Diagnose“ vs. „späterer Transplantation“ (nach Gratwohl et al. [2]) und Transplantation bis zum Alter „44 Jahre“ vs. „nach 44 Jahren“ (nach Maywald et al. [3]).

In einem ersten Analyseverfahren wurden die vier signifikanten Variablen zu vier Risikogruppen mit statistisch signifikant unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten zusammengefasst. Entsprechend der Verteilung dieser vier Risikogruppen in den Studien CML III und IIIA wurden Patienten aus den Registerdaten gezogen, um jeweils Datensätze mit gleicher Risikostruktur wie in den Studien zu erzielen. Mittels Ziehung von 9999 Bootstrap-Stichproben [4] aus den beiden Datensätzen konnte ein 95%-Bootstrapkonfidenzintervall berechnet werden. Sowohl die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Studie CML III (65%) als auch die der Studie CML IIIA (79%) lagen innerhalb des zugehörigen Bootstrapkonfidenzintervalls. Dieselben Beobachtungen ergaben sich für die Überlebenswahrscheinlichkeiten und Bootstrapintervalle zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 und 4 Jahre. Diese Ergebnisse wurden auf der ASH-Konferenz 2009 in New Orleans vorgestellt [5].

Neben der Veröffentlichung von bisherigen Ergebnissen unserer Untersuchungen der 864 transplantierten Patienten soll nun zusammen mit den signifikanten Variablen die Studienzugehörigkeit direkt in einem angemessenen multiplen Analysemodell betrachtet werden. Dabei ist wegen des Überlebenswahrscheinlichkeitsplateaus nach HSZT das Cox-Modell nicht ideal, denn das Sterberisiko nach HSZT ist anfangs hoch und später gering und damit über die Zeit veränderlich. Eine Alternative bietet die Anwendung eines Cure-Modells. Das ist ein gemischtes Modell bei dem sowohl das anfängliche Sterberisiko als auch das spätere Überlebensplateau adäquat berücksichtigt werden können.

Wir werden auch über diese Ergebnisse berichten und danken sehr herzlich für die Unterstützung durch das DRST.

Literatur:

- [1] Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, et al. Drug treatment is superior to allografting as first line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 4686-92.
- [2] Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087–1092.
- [3] Maywald O, Pffirmann M, Berger U et al. Cytogenetic response to prior treatment with interferon-alpha is predictive for survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 477-84.
- [4] Davison AC and Hinkley DV. Bootstrap methods and their application. Cambridge University Press, Cambridge, 1997.
- [5] Pffirmann M, Saussele S, Leitner A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with a related donor in chronic myeloid leukemia (CML): An explanation for fast improvement of survival in two consecutive German CML studies. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009; 114: 3281.

### **3.2.4 Transplantation von Nabelschnurblut bei Erwachsenen**

#### **Projektstatus Cord Blood Transplantationen in Deutschland**

Kurzbericht von Dr. med. Thomas Schroeder

s. a. DRST-Jahresbericht 2009, Kap. 3.2.3

Bisher ist ein Survey über den Einsatz von Cord Blood als Transplantatquelle für erwachsene Patienten in Deutschland anhand der DRST-Datenbank entstanden, der Indikationen und einige transplantationspezifische Daten erfasst hat.

Aktuell wird auf der Grundlage dieser Daten ein Fragebogen erstellt, der gezielt noch einzelne Informationen bei den Zentren abfragen und gleichzeitig das Follow up aktualisieren soll. Dieser soll Mitte des Jahres an die Zentren verschickt werden. Da die Analyse vor zwei Jahren begonnen wurde, soll der Survey ferner anhand der DRST-Daten aktualisiert werden.

### **3.2.5 Einfluss des CMV Serostatus bei Patienten mit sekundärer akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation**

#### **Der CMV Serostatus hat bei Patienten mit sekundärer akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation auch in der Ära der präemptiven CMV Therapie einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalität**

Beitrag von Dr. med. Martin Schmidt-Hieber

Einleitung: Der Einfluss des CMV Serostatus von Empfänger und Spender auf das Gesamtüberleben, die transplantationsassoziierte Mortalität und die Rezidivinzidenz wird bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (allo-SZT) kontrovers diskutiert. Einige Untersuchungen konnten zeigen, dass CMV Seropositivität des Empfängers auch in der Ära der präemptiven Therapie von CMV Reaktivierungen – und hierdurch bedingt geringerer Häufigkeit von systemischen CMV Erkrankungen – mit einer ungünstigen

Prognose vergesellschaftet ist. Noch weniger bekannt ist die Bedeutung des CMV Serostatus des Spenders. Einige Analysen beschrieben, dass CMV seropositive Empfänger eine niedrigere Mortalität aufweisen wenn der Spender ebenfalls CMV seropositiv ist im Vergleich zu denjenigen die ein Transplantat von einem CMV seronegativen Spender erhielten.

Methoden: Wir haben 544 Patienten mit sekundärer akuter Leukämie (z. B. nach myelodysplastischem oder myeloproliferativem Syndrom), die in der Datenbank des DRST dokumentiert waren, retrospektiv analysiert. Wesentliche Ziele dieser Untersuchung waren die Erfassung der Gesamtmortalität, der transplantationsassoziierten Mortalität sowie der Rezidivinzidenz in Abhängigkeit des CMV Serostatus des Empfängers und des Spenders.

Ergebnisse: 544 Patienten mit sekundärer akuter myeloischer (96%) oder lymphatischer Leukämie (4%) (medianes Alter 58 Jahre), die eine allo-SCT zwischen 1998 und 2010 (Median 2008) erhielten, wurden in die Analyse einbezogen. CMV seropositive Patienten mit einem CMV seropositiven Spender wiesen im Vergleich zu CMV seronegativen Patienten mit CMV seronegativem Spender in der univariaten Analyse ein signifikant ungünstigeres Leukämie-freies Überleben (HR 1,6;  $p=0,007$ ) sowie auch eine höhere Gesamtmortalität (HR 1,7;  $p<0,005$ ) auf. Bei CMV Seropositivität entweder des Spenders oder des Empfängers war sowohl das Leukämie-freie Überleben als auch das Gesamtüberleben gegenüber CMV seronegativen Patienten mit CMV seronegativem Spender tendenziell ( $p>0,05$ ) vermindert. In einer multivariaten Analyse unter Berücksichtigung des Alters, der Art der Konditionierung (konventionell vs. intensitätsreduziert), des Spendertyps, der Stammzellquelle und anderer Parameter zeigten CMV seropositive Patienten mit CMV seropositivem Spender gegenüber Fällen mit CMV Seronegativität von Empfänger und Spender ebenfalls eine signifikant erhöhte Gesamtmortalität (HR 1,6;  $p=0,007$ ) sowie reduziertes Leukämie-freies Überleben (HR 1,5;  $p=0,02$ ). Diese Beobachtung war insbesondere auf eine erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität (HR 1,5;  $p=0,1$ ) und in geringerem Maße auch auf eine erhöhte Rezidivinzidenz (HR 1,2;  $p=0,4$ ) zurückzuführen. Im Gegensatz hierzu hatte die Konstellation des CMV Serostatus von Spender und Empfänger keinen wesentlichen Einfluss auf das Auftreten von akuter GvHD oder primärem bzw. sekundärem Transplantatversagen.

Schlussfolgerungen: Die CMV Seropositivität des Empfängers und/oder des Spenders ist trotz der Implementierung innovativer Verfahren hinsichtlich Detektion und (präemptiver) Therapie von CMV bei akuten Leukämiepatienten nach allo-SZT mit einem ungünstigen Leukämie-freien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert. Hierzu trägt insbesondere eine erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität bei, wobei die Rezidivinzidenz ebenfalls geringfügig erhöht ist. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungsergebnissen wiesen in vorliegender Untersuchung CMV seropositive Empfänger mit CMV seropositivem Spender die ungünstigste Prognose auf.

### **3.2.6 Allogene Transplantation bei multiplem Myelom – Einfluss der Immunglobulin-Subtypen**

#### **Multiples Myelom: Einfluss der Immunglobulin-Subtypen auf den klinischen Ausgang der allogenen Blutstammzelltransplantation (BSZT)**

Beitrag von Dr. med. Rudolf Trenchel und PD Dr. med. Hellmut D. Ottinger

Zielsetzung des Projekts ist es, bei Patienten mit Multiplem Myelom den Einfluss der Immunglobulin-Subtypen auf den klinischen Ausgang der allogenen BSZT zu untersuchen. In die retrospektive Studie eingeschlossen wurden alle Patienten  $\geq 18$  Jahre mit allogener Ersttransplantation wegen Multiplem

Myelom, unabhängig von der Anzahl der vorausgegangenen autologen BSZT. Ausgewertet wurde der Einfluss der Immunglobulin-Subtypen IgG, IgA und IgD auf die klassischen klinischen Endpunkte mittels uni- und multivariater statistischer Analyse.

Von den 1558 Einschlusspatienten (998 männlich, 558 weiblich, 2 ohne Eintrag) waren 1014 (65%) auswertbar, wohingegen bei 435 Patienten (28%) lediglich Leichtketten sezerniert wurden, 35 Patienten (2%) Non-Sekretoren waren und bei den übrigen Patienten keine Angaben zur Sekretion von Immunglobulin-Ketten vorlagen. Nahezu 50% der Einschlusspatienten sezernierten bei Diagnosestellung IgG, 17% IgA und 1% IgD.

Die vorläufige statistische Analyse erbrachte keinen Anhalt dafür, dass die Immunglobulin-Subtypen einen Einfluss auf das allgemeine Überleben, die Therapie-assoziierte Mortalität, das rezidivfreie Überleben und die anderen klassischen klinischen Endpunkte nach allogener BSZT hatten.

Unabhängige Risikofaktoren für das allgemeine Überleben mit Signifikanzwerten  $< 0.002$  waren hingegen ein fortgeschrittenes Patientenalter, das Nichtvorliegen einer kompletten Remission zum Zeitpunkt der allogenen BSZT sowie der Einsatz eines myeloablativen Konditionierungsprotokolls.

### **3.2.7 Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation**

#### **Relevanz von klassischen, nichtklassischen und non-HLA-Polymorphismen bei allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSCT)**

Beitrag von PD Dr. med. Joannis Mytilineos und Dr. med. Daniel Fürst

Untersuchung des Einflusses ausgewählter klassischer, nichtklassischer und non-HLA-Polymorphismen auf den Erfolg der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen mit nichtverwandten Spendern anhand einer umfangreichen Kohorte von 1934 Patienten/Spenderpaaren - ein multizentrisches retrospektives Projekt.

Projektbeginn war 01.10.2011. Die klinischen Daten für dieses Projekt stammen vom Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST). Ziel des Projekts ist, den Einfluss von klassischen, nichtklassischen (HLA-E) und non-HLA-Polymorphismen (KIR, MICA und CCR5) auf den Verlauf nach einer HSCT zu analysieren.

Untersuchungen hinsichtlich eines Einflusses von KIR-Inkompatibilitäten auf das Überleben nach Transplantation lieferten bei Studien mit mittlerer oder kleiner Fallzahl bislang widersprüchliche Ergebnisse. Es soll untersucht werden, ob die Prädiktion eines KIR-Ligandmismatches anhand der HLA-C Ligandgruppen [Hsu et al., Biol Blood Marrow, 2006] bzw. der Nachweis einer KIR-Ligandinkompatibilität mittels KIR-Genotypisierung [Hsu et al., Blood, 2005] einen Einfluss auf das Überleben sowie auf die Relapsehäufigkeit hat.

Bestimmte Patienten-/Spenderkonstellationen hinsichtlich HLA-E Polymorphismen zeigten in Studien mit kleinen Kohorten eine Beeinflussung des Überlebens nach HSCT. HLA-E gehört zu den nichtklassischen HLA-Merkmalen und ist im Vergleich zu den klassischen HLA-Merkmalen weniger polymorph. HLA-E\*01:03 zeigt im Vergleich zu HLA-E\*01:01 in vitro eine stärkere Expression an der Zellmembran [Strong et al, J

Biol Chem, 2003]. Diese unterschiedliche Expression wurde in kleinen Kohorten mit einem Einfluss auf das Überleben und die Inzidenz von Infektionen nach Stammzelltransplantation assoziiert [Tamouza et al., Transplantation, 2005]. Diese präliminären Erkenntnisse sollen an einer großen Kohorte überprüft werden.

MICA-Antigene sind Liganden der aktivierenden NKG2D Rezeptoren auf natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und spielen eine Rolle im Bereich der Infekt- und Tumorabwehr. MICA-Antigene sind polymorph und werden durch Zellstress hochreguliert. MICA-Polymorphismen scheinen die GvHD Inzidenz nach Stammzelltransplantation zu beeinflussen [Parmar et al, Blood, 2009]. Ein Einfluss dieser Polymorphismen auf das Überleben nach Stammzelltransplantation wurde bisher jedoch noch nicht untersucht. MICA-Mismatche werden in weniger als 10% der Transplantationen erwartet, weshalb zu entsprechenden Studien eine dementsprechend große Fallzahl notwendig ist.

Es gibt Hinweise, dass die vor HIV-Infektion schützende CCR5delta32-Deletion [Hütter et al, N Engl J Med, 2009] auch das Auftreten einer EBV [Bogunia-Kubik et al, Bone Marrow Transplant, 2007] oder CMV Infektion inhibieren kann. Da diese Deletion selten ist (ca. 1%) wird eine große Fallzahl benötigt, um deren Einfluss auf das Überleben nach Stammzelltransplantation zu untersuchen.

Im Kontext der oben genannten Untersuchungen wird der Einfluss der klassischen HLA-Polymorphismen in die (multivariate) Auswertung miteinbezogen. Parallel soll auch unabhängig hiervon der Effekt der HLA-Kompatibilität zwischen Patient und Spender auf den Verlauf nach HSCT hinsichtlich verschiedener Endpunkte, wie Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, transplantationsassoziierte Mortalität und Relapse, überprüft werden. Erste Auswertungen zu diesem Teilprojekt sind bereits in Bearbeitung.

Dieses Projekt wird von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung unter der Projektnummer DJCLS 11/10 gefördert.

## 4 Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2011

Der Datenbestand des DRST ermöglicht es zu dokumentieren, wie sich Deutschland als Standort für allogene und autologe Transplantationen von blutbildenden Stammzellen in den zurückliegenden Jahren entwickelt hat. Diese Darstellung beruht auf der jährlichen Abfrage der durchgeführten Transplantationen durch den „DRST/EBMT Survey on Transplant Activity“.

Für beide Transplantationsmodalitäten (autolog/allogen) werden in den Abschnitten 4.1 und 4.2 Sammelstatistiken gezeigt, die größtenteils den gesamten Zeitraum von 1998 bis 2011 abdecken. In Abschnitt 4.3 werden die Transplantationsaktivitäten von Deutschland mit denen von sieben anderen europäischen Nationen für den Zeitraum von 2006 bis 2010 verglichen.

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

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

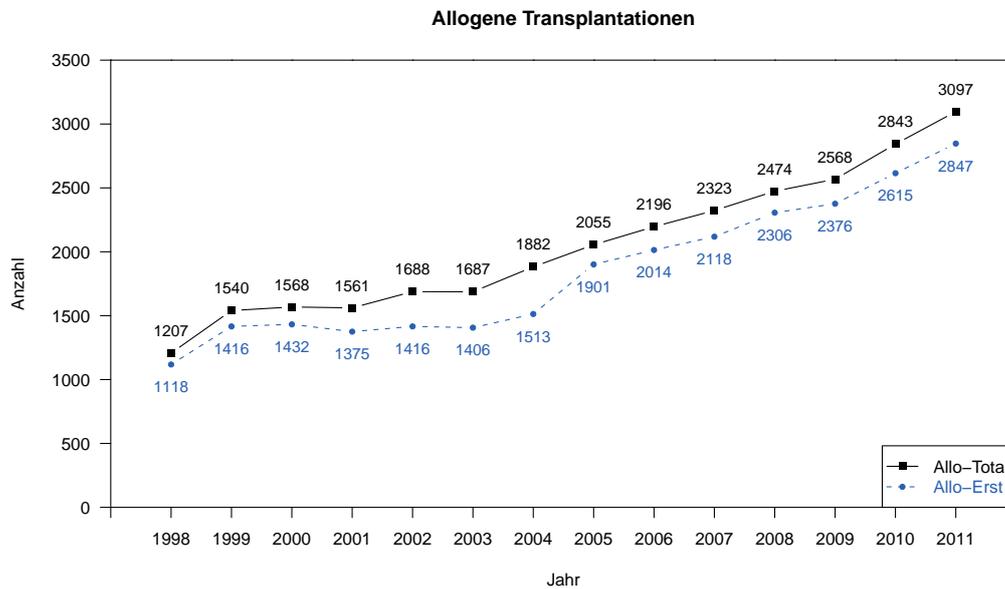
Eine *Retransplantation* liegt vor, wenn ein bereits transplantiertes Patient außerplanmäßig, d. h. wegen eines Rezidivs oder eines Transplantatversagens erneut transplantiert werden muss.

Von einer *zusätzlichen Transplantation* hingegen spricht man, wenn ein Patient im Rahmen eines Therapieprotokolls, das Mehrfachtransplantationen vorsieht, seine zweite oder folgende Transplantation erhält. Das klassische Beispiel für eine Mehrfachtransplantation (additional transplant) ist die zweite Transplantation im Rahmen autologer Tandem-Protokolle.

Zu beachten ist, dass eine allogene Transplantation, die im Rahmen sequentieller Protokolle nach einer autologen Transplantation durchgeführt wird, seit Anfang 2005 definitionsgemäß als *erste allogene Transplantation* dokumentiert wird und nicht mehr als zusätzliche Transplantation.

## 4.1 Allogene Transplantationen in Deutschland

### 4.1.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein



**Abbildung 4.1:** Entwicklung der Fallzahlen allogener Blutstammzelltransplantationen in Deutschland. Angegeben sind für jedes Transplantationsjahr die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl aller Transplantationen (Allo-Total), d. h. die Summe von Erst- und Re-Transplantationen. Hinweis: Sequentielle allo-allo-Protokolle werden in Deutschland nicht durchgeführt. Somit gibt es definitionsgemäß keine zusätzlichen (= additional) allogenen Transplantationen.

## 4.1.2 Indikationen

Tabelle 4.1 zeigt die absoluten Fallzahlen sowie die zugehörigen Prozentsätze der Indikationen zur allogenen Ersttransplantation in den letzten Jahren.

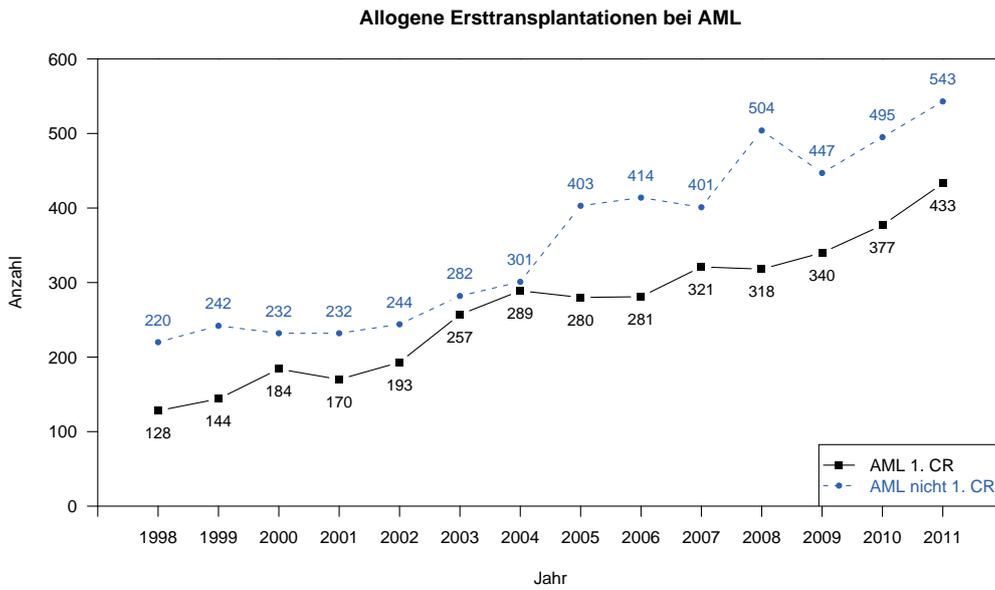
Jahr Diagnose/Stadium	2007		2008		2009		2010		2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Leukämie</b>										
AML 1. CR	321	15,2	318	13,8	340	14,3	377	14,4	433	15,2
AML nicht 1. CR	401	18,9	504	21,9	447	18,8	495	18,9	543	19,1
ALL 1. CR	175	8,3	171	7,4	203	8,5	192	7,3	181	6,4
ALL nicht 1. CR	147	6,9	124	5,4	124	5,2	123	4,7	130	4,6
CML 1. CP	33	1,6	28	1,2	29	1,2	24	0,9	25	0,9
CML nicht 1. CP	45	2,1	42	1,8	37	1,6	48	1,8	48	1,7
MDS (+ transf. sek. AL)	320	15,1	331	14,4	325	13,7	429	16,4	508	17,8
MPS	114	5,4	119	5,2	128	5,4	158	6,0	127	4,5
CLL	88	4,2	100	4,3	99	4,2	97	3,7	126	4,4
Summe Leukämie	1644	77,6	1737	75,3	1732	72,9	1943	74,3	2121	74,5
<b>Lymphoproliferative Erkrankung</b>										
Plasmazellerkrankung: Myelom	115	5,4	128	5,6	175	7,4	181	6,9	188	6,6
Plasmazellerkrankung: andere	2	0,1	11	0,5	3	0,1	6	0,2	3	0,1
Morbus Hodgkin	23	1,1	34	1,5	26	1,1	34	1,3	20	0,7
Non-Hodgkin-Lymphom	179	8,5	216	9,4	251	10,6	260	9,9	301	10,6
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	319	15,1	389	16,9	455	19,1	481	18,4	512	18,0
<b>Solide Tumore</b>										
Neuroblastom	4	0,2	4	0,2	13	0,5	10	0,4	12	0,4
Weichteiltumor	5	0,2	0	0,0	6	0,3	0	0,0	8	0,3
Brustkrebs	0	0,0	1	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0
Ewing-Sarkom	3	0,1	4	0,2	3	0,1	6	0,2	1	0,0
Nierenkrebs	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
andere solide Tumore	4	0,2	1	0,0	1	0,0	6	0,2	1	0,0
Summe Solide Tumore	17	0,8	10	0,4	24	1,0	22	0,8	22	0,8
<b>Nicht Maligne Erkrankung</b>										
Knochenmarkaplasie: SAA	38	1,8	52	2,3	52	2,2	51	2,0	58	2,0
Knochenmarkaplasie: andere	22	1,0	21	0,9	11	0,5	20	0,8	19	0,7
Hämoglobinopathie: Thalassämie	5	0,2	12	0,5	15	0,6	14	0,5	6	0,2
Hämoglobinopathie: andere	0	0,0	5	0,2	4	0,2	2	0,1	6	0,2
prim. Immundefekte	44	2,1	42	1,8	58	2,4	50	1,9	69	2,4
angeb. Metabolismusdefekte	16	0,8	16	0,7	17	0,7	17	0,7	17	0,6
Summe Nicht Maligne Erkrankung	125	5,9	148	6,4	157	6,6	154	5,9	175	6,1
<b>Andere</b>										
Autoimmunerkrankung	2	0,1	5	0,2	0	0,0	6	0,2	3	0,1
andere Erkrankungen	11	0,5	17	0,7	8	0,3	9	0,3	14	0,5
Summe Andere	13	0,6	22	1,0	8	0,3	15	0,6	17	0,6
<b>Gesamtsumme</b>	2118	100,0	2306	100,0	2376	100,0	2615	100,0	2847	100,0

**Tabelle 4.1:** Verteilung der Diagnosen, die in Deutschland in den letzten Jahren Anlass zur allogenen Ersttransplantation von blutbildenden Stammzellen gaben.

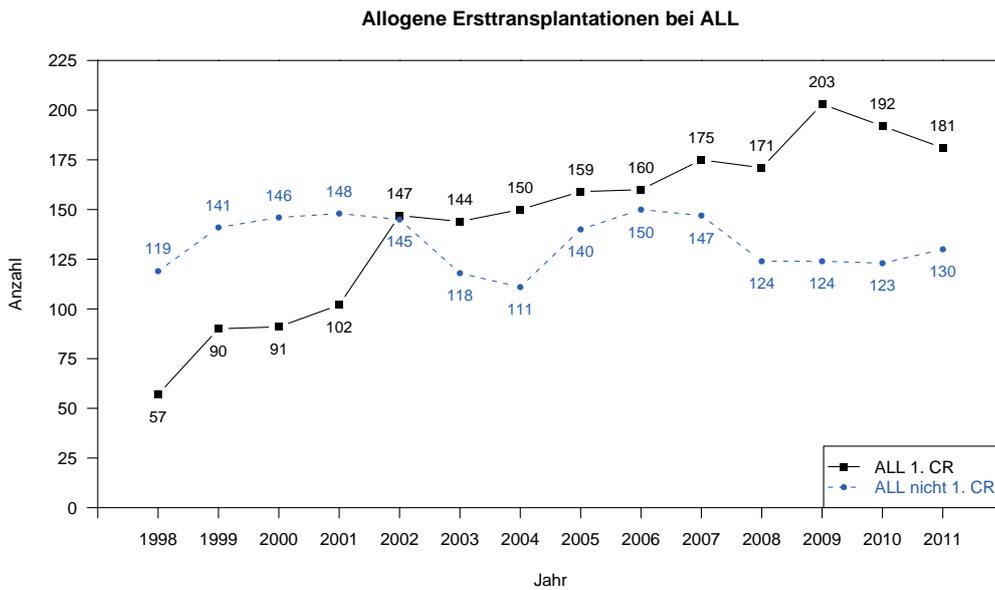
CR: komplette Remission, CP: chronische Phase.

Transformierte sekundäre akute Leukämien sind bei MDS enthalten.

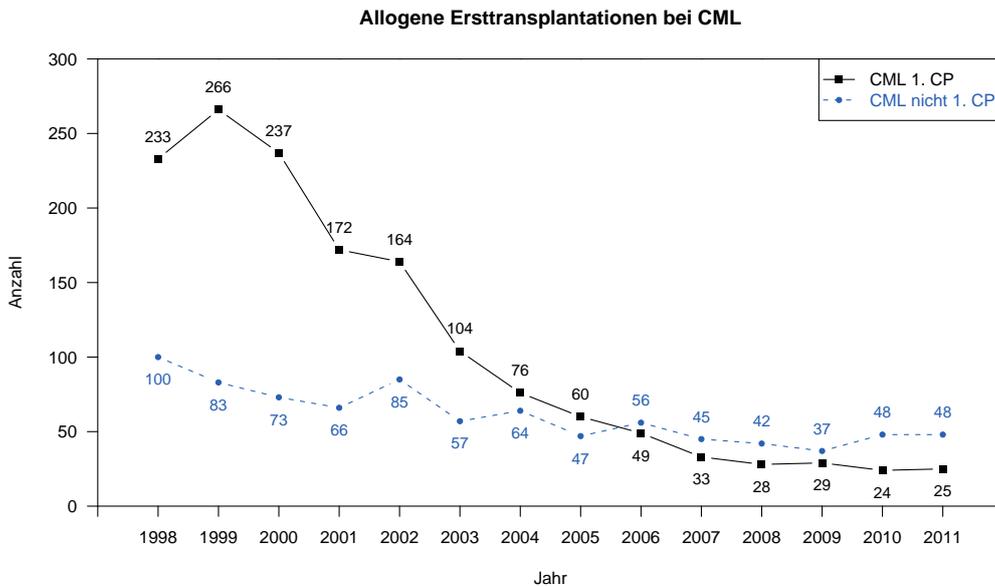
Zur besseren Veranschaulichung wird nachfolgend die Entwicklung der Fallzahlen im Beobachtungszeitraum für die drei Hauptentitäten AML, ALL und CML, stratifiziert nach frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadien, zusätzlich auch graphisch dargestellt.



**Abbildung 4.2:** Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit AML in frühem (1. CR) und fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium.



**Abbildung 4.3:** Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit ALL in frühem (1. CR) und fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium.

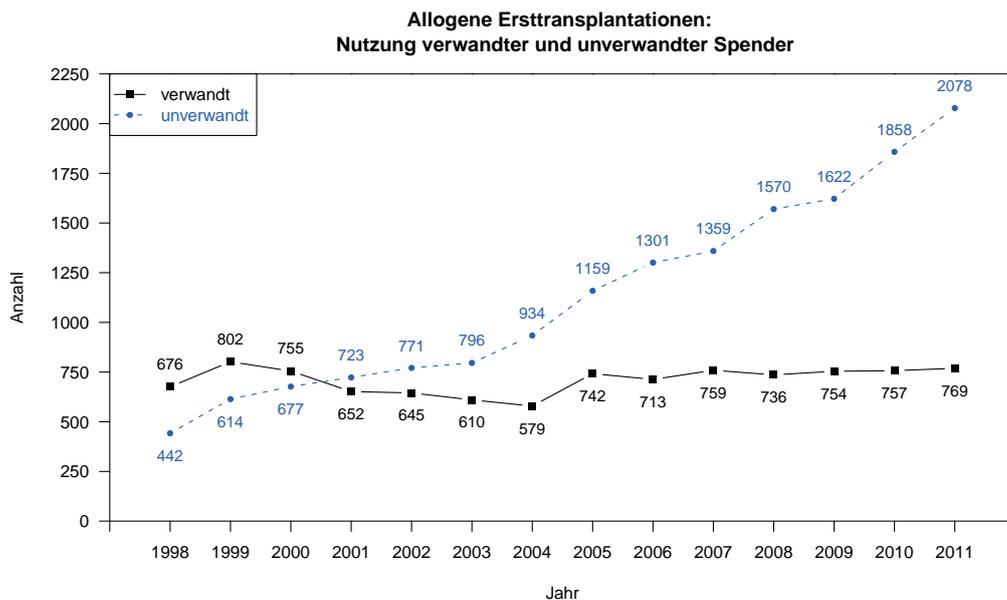


**Abbildung 4.4:** Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit CML in frühem (1. CP) und fortgeschrittenem (nicht 1. CP) Stadium.

### 4.1.3 Spendertypen und Stammzellquellen

Tabelle 4.2 zu Spendertyp und Stammzellquelle bei allogener Ersttransplantation zeigt die kontinuierliche Zunahme des Anteils der Transplantationen von Stammzellen unverwandter Spender und die zunehmende Nutzung von peripherem Blut als Stammzellquelle. Bemerkenswert ist ferner, dass – im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern – in Deutschland das Nabelschnurblut als Stammzellquelle bisher keine nennenswerte Rolle spielt (s. Abbildung 4.17).

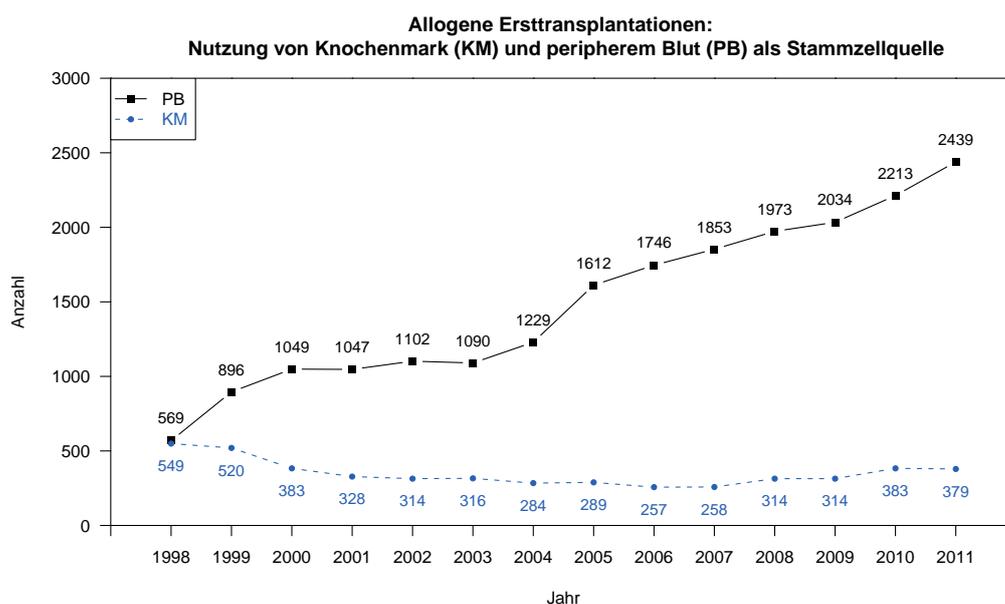
Zur besseren Veranschaulichung werden die wesentlichen Entwicklungen bezüglich Spendertyp und Stammzellquelle in den Abbildungen 4.5, 4.6 und 4.7 auch graphisch dargestellt.



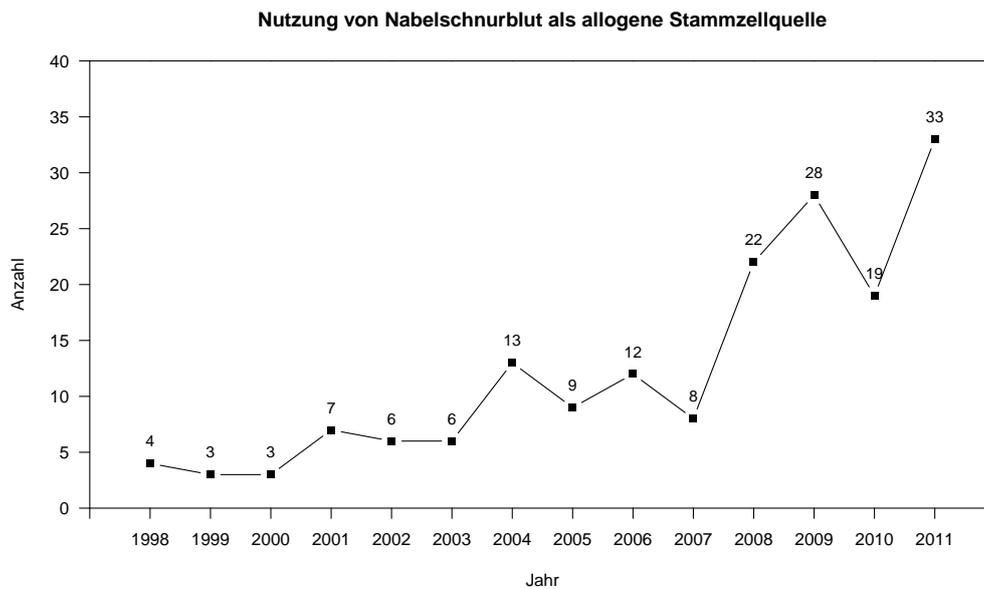
**Abbildung 4.5:** Transplantation von Stammzellen verwandter und unverwandter Spender bei allogenen Ersttransplantationen.

Jahr	Spendertyp und Stammzellquelle										Total		
	verwandt									unverwandt			
	HLA-id			HLA-MM			Zwilling			KM		PB	CB
	KM	PB	CB	KM	PB	CB	KM	PB					
1998	216	305	0	18	126	0	6	5	309	133	0	1118	
1999	203	457	0	16	111	0	4	11	297	317	0	1416	
2000	160	500	0	9	72	0	2	12	212	465	0	1432	
2001	130	434	0	12	65	0	2	9	184	539	0	1375	
2002	123	440	0	10	60	0	3	9	178	593	0	1416	
2003	132	412	0	5	55	0	2	4	177	619	0	1406	
2004	124	369	0	10	68	0	1	7	149	785	0	1513	
2005	106	534	0	7	89	0	0	6	176	983	0	1901	
2006	75	518	2	5	98	0	3	12	174	1118	9	2014	
2007	99	530	1	9	114	0	3	3	147	1206	6	2118	
2008	102	530	0	8	91	0	1	4	203	1348	19	2306	
2009	113	511	2	17	101	0	3	7	181	1415	26	2376	
2010	121	504	0	28	96	0	2	6	232	1607	19	2615	
2011	112	517	0	31	100	0	3	6	233	1816	29	2847	
<b>Total</b>	1816	6561	5	185	1246	0	35	101	2852	12944	108	25853	

**Tabelle 4.2:** Frequenzen allogener Ersttransplantationen in Deutschland, aufgeschlüsselt nach Spendertyp und Stammzellquelle. HLA-id verwandt: HLA-identisches Geschwister, HLA-MM verwandt: partiell HLA-identischer verwandter Spender, Zwilling: eineiiger Zwilling, unverwandt: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, CB: Nabelschnurblut  
Nabelschnurblut-Transplantationen wurden bis 2005 unter PB subsumiert.



**Abbildung 4.6:** Nutzung von Knochenmark und peripherem Blut als Stammzellquelle bei allogenen Ersttransplantationen.



**Abbildung 4.7:** Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle (allogene Erst- und Re-Transplantationen).

DRST-CIC	Stadt	Institution	Pat.	Anzahl
931	Regensburg	Universitätsklinikum	E	6
302	Hannover	Med. Hochschule	E	5
912	Erlangen	Universitätsklinikum	E	4
121	Berlin	Charité, Campus Benjamin Franklin	E	2
812	München	Klinikum Großhadern	E	2
971	Würzburg	Universitätsklinikum	E	2
601	Frankfurt (Main)	Universitätsklinikum	E	1
661	Homburg (Saar)	Universitätsklinikum	E	1
813	München	Klinikum rechts der Isar	E	1
721	Tübingen	Universitätsklinikum	K	2
791	Freiburg	Universitätsklinikum	K	2
012	Dresden	Universitätsklinikum	K	1
303	Hannover	Med. Hochschule	K	1
484	Münster	Universitätsklinikum	K	1
804	München	Klinikum Schwabing	K	1
932	Regensburg	Universitätsklinikum	K	1

**Tabelle 4.3:** Deutsche Einheiten, an denen im Jahre 2011 allogene und/oder autologe Nabelschnurblut-Transplantationen bei Kindern (K) bzw. Erwachsenen (E) durchgeführt wurden.

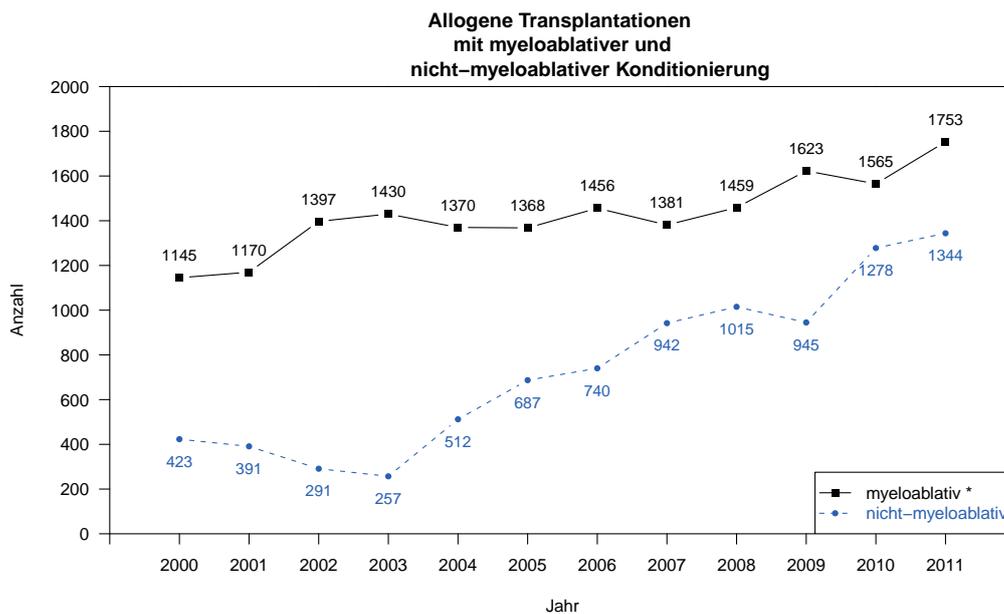
Tabelle 4.4 zeigt, dass die Auswahl der Stammzellquelle eine Abhängigkeit sowohl von der Grunderkrankung als auch vom Krankheitsstadium aufweist.

Allgemein kann festgestellt werden, dass bei bösartigen Grunderkrankungen, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien, das periphere Blut gegenüber dem Knochenmark bevorzugt wird, da nach Transplantation von peripheren Blutstammzellen der Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (GvL-Effekt) stärker ausgeprägt ist als nach Transplantation von Knochenmark. Umgekehrt wird bei nicht-malignen Grunderkrankungen Knochenmark als Stammzellquelle bevorzugt, da hier der GvL-Effekt keine Bedeutung hat und das Risiko der chronischen GvHD nach Knochenmark-Transplantation geringer ist als nach Transplantation mit peripherem Blut.

Diagnose/ Stadium	KM		PB		CB		Gesamt
	Total	%	Total	%	Total	%	
<b>Leukämie</b>							
AML 1. CR	33	7,6	397	91,7	3	0,7	433
AML nicht 1. CR	42	7,7	492	90,6	9	1,7	543
ALL 1. CR	42	23,2	137	75,7	2	1,1	181
ALL nicht 1. CR	36	27,7	92	70,8	2	1,5	130
CML 1. CP	8	32,0	17	68,0	0	0,0	25
CML nicht 1. CP	2	4,2	46	95,8	0	0,0	48
MDS (+ transf. sek. AL)	64	12,6	437	86,0	7	1,4	508
MPS	8	6,3	119	93,7	0	0,0	127
CLL	7	5,6	119	94,4	0	0,0	126
<b>Lymphoproliferative Erkrankung</b>							
Plasmazellerkrankung: Myelom	4	2,1	184	97,9	0	0,0	188
Plasmazellerkrankung: andere	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3
Morbus Hodgkin	0	0,0	20	100,0	0	0,0	20
Non-Hodgkin-Lymphom	25	8,3	276	91,7	0	0,0	301
<b>Solide Tumore</b>							
Neuroblastom	0	0,0	12	100,0	0	0,0	12
Weichteiltumor	0	0,0	8	100,0	0	0,0	8
Ewing-Sarkom	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1
andere solide Tumore	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
<b>Nicht Maligne Erkrankung</b>							
Knochenmarkaplasie: SAA	35	60,3	22	37,9	1	1,7	58
Knochenmarkaplasie: andere	12	63,2	6	31,6	1	5,3	19
Hämoglobinopathie: Thalassämie	4	66,7	2	33,3	0	0,0	6
Hämoglobinopathie: andere	6	100,0	0	0,0	0	0,0	6
prim. Immundefekte	37	53,6	30	43,5	2	2,9	69
angeb. Metabolismusedefekte	7	41,2	10	58,8	0	0,0	17
<b>Andere</b>							
Autoimmunerkrankung	1	33,3	2	66,7	0	0,0	3
andere Erkrankungen	5	35,7	7	50,0	2	14,3	14
<b>Total</b>	<b>379</b>	<b>13,3</b>	<b>2439</b>	<b>85,7</b>	<b>29</b>	<b>1,0</b>	<b>2847</b>

**Tabelle 4.4:** Stammzellquelle aufgeschlüsselt nach Diagnosen für die im Jahr 2011 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

#### 4.1.4 Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle

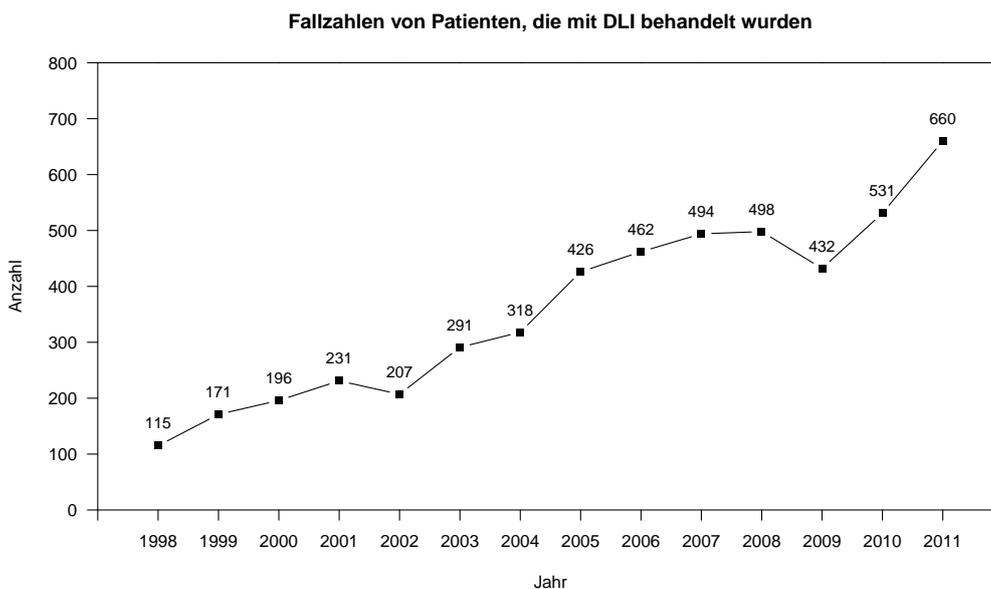


**Abbildung 4.8:** Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit verschiedener Intensität.

\* Die myeloablativen Transplantationen beinhalten ggf. auch Transplantationen ohne Angaben zur Konditionierungsintensität. Die Angaben von 2009 sind z. T. lückenhaft.

#### 4.1.5 Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)

Die Zahl der Patienten, welche eine Spenderlymphozyteninfusion erhalten, steigt weiter an. Der für 2009 dokumentierte Rückgang der Fallzahlen dürfte nicht real sein, sondern auf Dokumentationslücken beruhen.

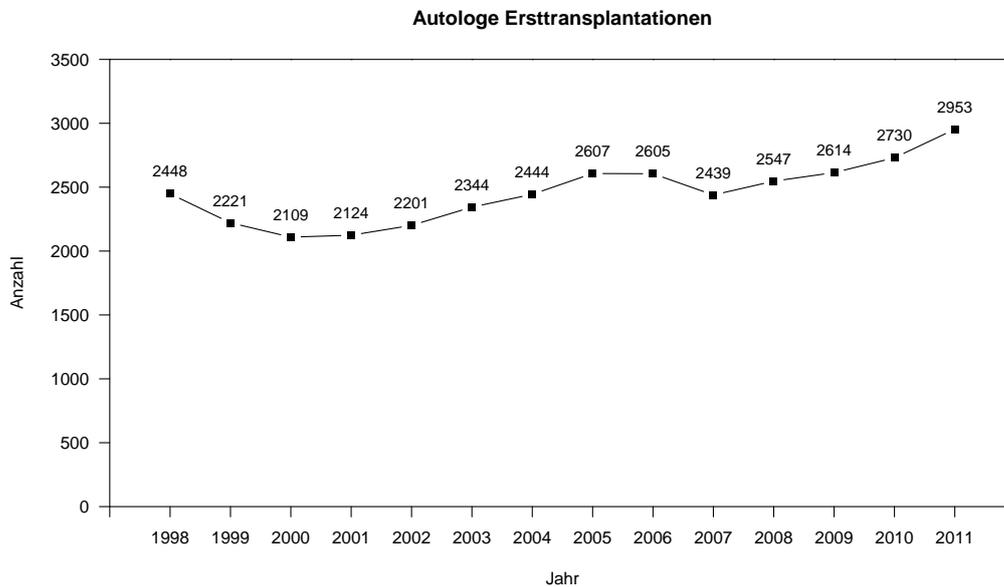


**Abbildung 4.9:** Nachbehandlung von Patienten mit Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) bei allogenen Transplantationen. Hinweis: Die Zahlen für 2009 sind auf Grund von Dokumentationslücken unvollständig.

## 4.2 Autologe Transplantationen in Deutschland

### 4.2.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

Im Gegensatz zu den allogenen Transplantationen bleibt die Anzahl der autologen Transplantationen über die Jahre relativ konstant.



**Abbildung 4.10:** Entwicklung der Fallzahlen autologer Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.

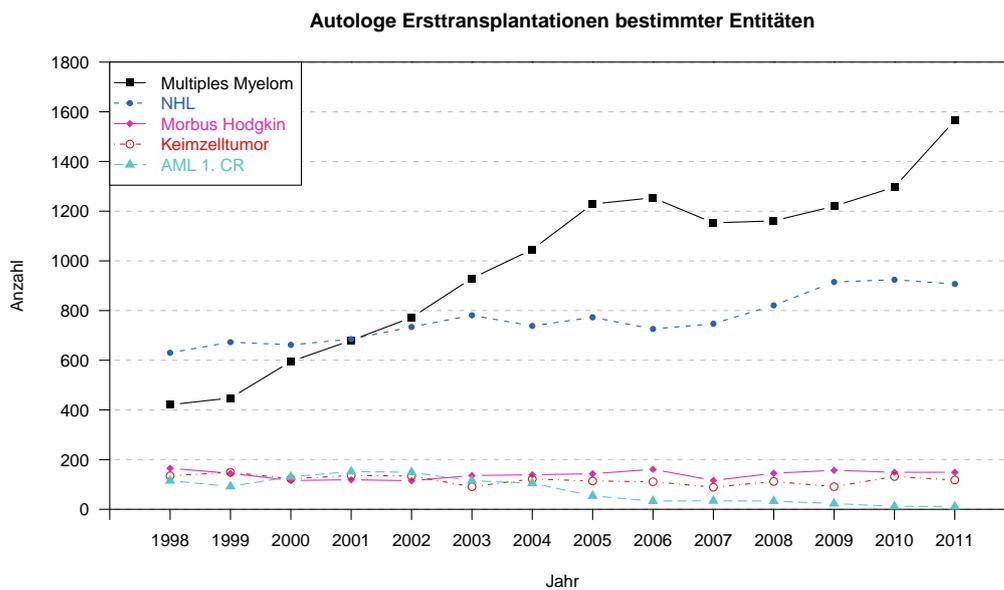
### 4.2.2 Indikationen

Tabelle 4.5 zeigt, dass auch 2011 das Multiple Myelom mit mehr als der Hälfte aller Transplantationen die eindeutig führende Indikation für autologe Transplantationen darstellte. 90% der autologen Transplantationen entfielen auf die Gruppe der lymphoproliferativen Erkrankungen.

Die Zahl der autologen Transplantationen bei AML ging weiter zurück und die Zahl autologer Transplantationen bei soliden Tumoren – außer Keimzelltumoren – blieb weiter niedrig (s. a. Abbildung 4.11).

Jahr Diagnose/Stadium	2007		2008		2009		2010		2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Leukämie</b>										
AML 1. CR	34	1,4	33	1,3	23	0,9	12	0,4	11	0,4
AML nicht 1. CR	14	0,6	7	0,3	7	0,3	4	0,1	3	0,1
ALL 1. CR	3	0,1	7	0,3	6	0,2	6	0,2	5	0,2
ALL nicht 1. CR	8	0,3	6	0,2	5	0,2	4	0,1	2	0,1
CML nicht 1. CP	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
MDS (+ transf. sek. AL)	3	0,1	3	0,1	1	0,0	3	0,1	2	0,1
MPS	4	0,2	2	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
CLL	7	0,3	7	0,3	4	0,2	1	0,0	5	0,2
Summe Leukämie	74	3,0	65	2,6	46	1,8	30	1,1	29	1,0
<b>Lymphoproliferative Erkrankung</b>										
Plasmazellerkrankung: Myelom	1153	47,3	1161	45,6	1220	46,7	1297	47,5	1565	53,0
Plasmazellerkrankung: andere	51	2,1	64	2,5	45	1,7	37	1,4	38	1,3
Morbus Hodgkin	116	4,8	145	5,7	157	6,0	149	5,5	149	5,0
Non-Hodgkin-Lymphom	747	30,6	821	32,2	915	35,0	924	33,8	907	30,7
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	2067	84,7	2191	86,0	2337	89,4	2407	88,2	2659	90,0
<b>Solide Tumore</b>										
Neuroblastom	56	2,3	47	1,8	45	1,7	47	1,7	48	1,6
Weichteiltumor	20	0,8	21	0,8	7	0,3	11	0,4	6	0,2
Keimzelltumor	89	3,6	112	4,4	91	3,5	132	4,8	118	4,0
Brustkrebs	17	0,7	5	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ewing-Sarkom	37	1,5	41	1,6	39	1,5	44	1,6	28	0,9
Nierenkrebs	7	0,3	0	0,0	4	0,2	0	0,0	0	0,0
Kolonkarzinom	2	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
andere solide Tumore	48	2,0	44	1,7	29	1,1	41	1,5	47	1,6
Summe Solide Tumore	276	11,3	270	10,6	215	8,2	275	10,1	247	8,4
<b>Andere</b>										
Autoimmunerkrankung	18	0,7	12	0,5	14	0,5	10	0,4	12	0,4
andere Erkrankungen	4	0,2	9	0,4	2	0,1	8	0,3	6	0,2
Summe Andere	22	0,9	21	0,8	16	0,6	18	0,7	18	0,6
<b>Gesamtsumme</b>	2439	100,0	2547	100,0	2614	100,0	2730	100,0	2953	100,0

**Tabelle 4.5:** Verteilung der Diagnosen, die in Deutschland in den letzten Jahren Anlass zur autologen Ersttransplantation von blutbildenden Stammzellen gaben.

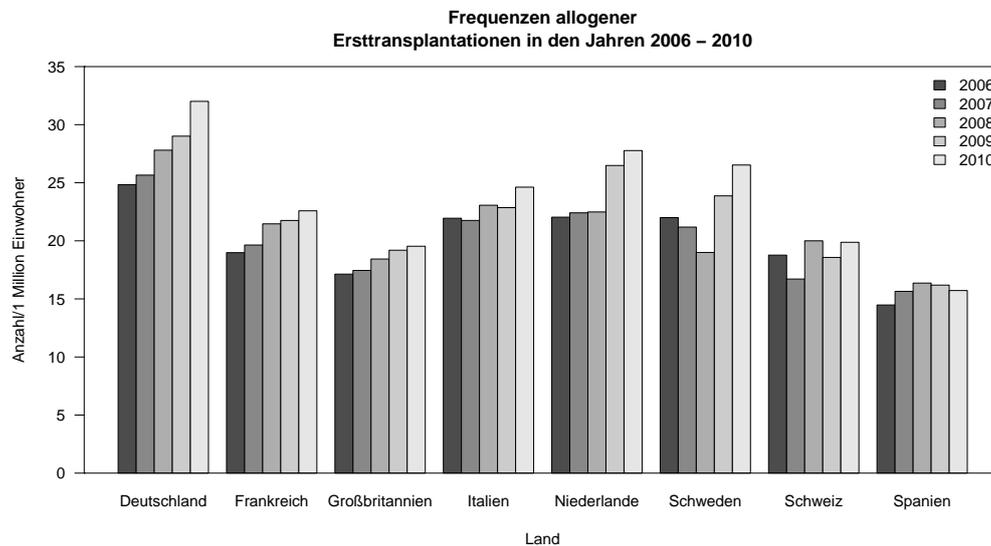


**Abbildung 4.11:** Entwicklung der Fallzahlen für die fünf Entitäten, die in Deutschland am häufigsten Anlass zur Durchführung einer autologen Ersttransplantation gaben.

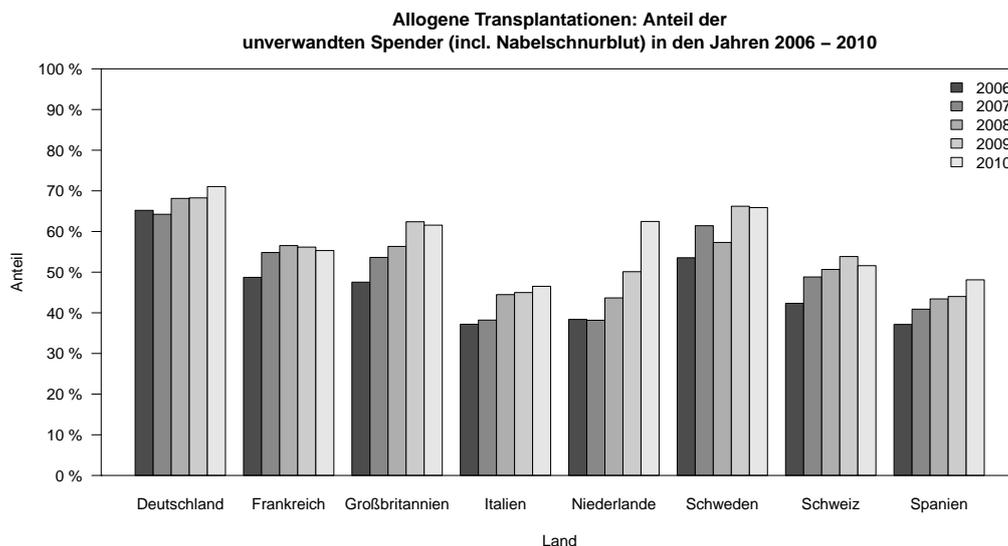
## 4.3 Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern

Die den nachfolgenden Abbildungen zugrunde liegenden Daten wurden dem DRST freundlicherweise vom EBMT Activity Survey Data Office in Basel (Prof. Dr. Jakob Passweg, Frau Helen Baldomero) zur Verfügung gestellt.

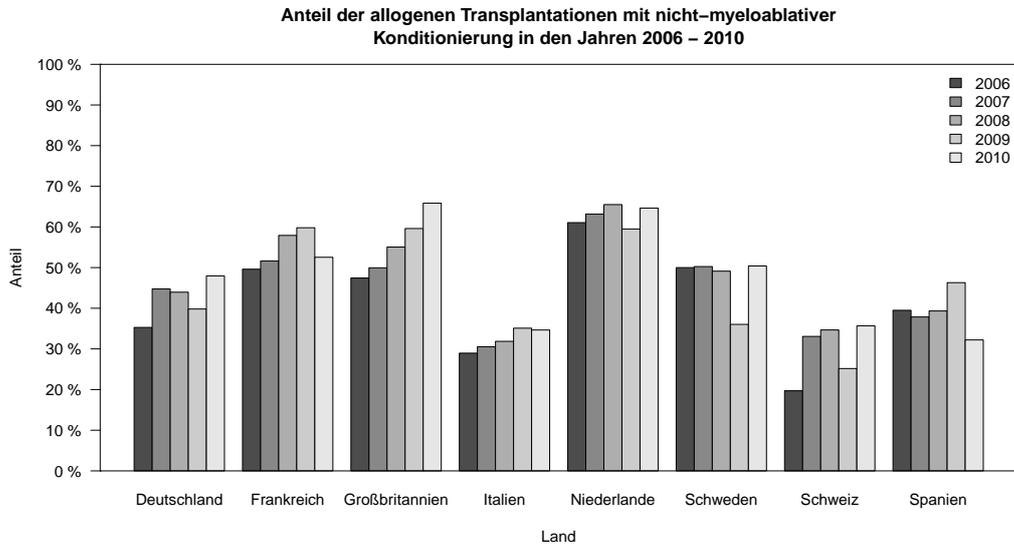
### 4.3.1 Allogene Transplantationen



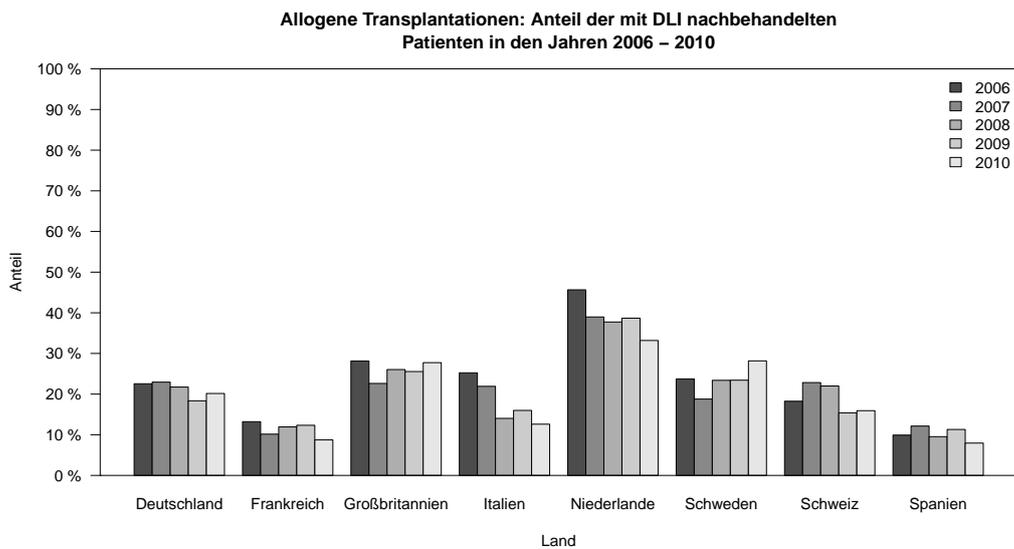
**Abbildung 4.12:** Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2006 bis 2010. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz allogener Transplantationen pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner.



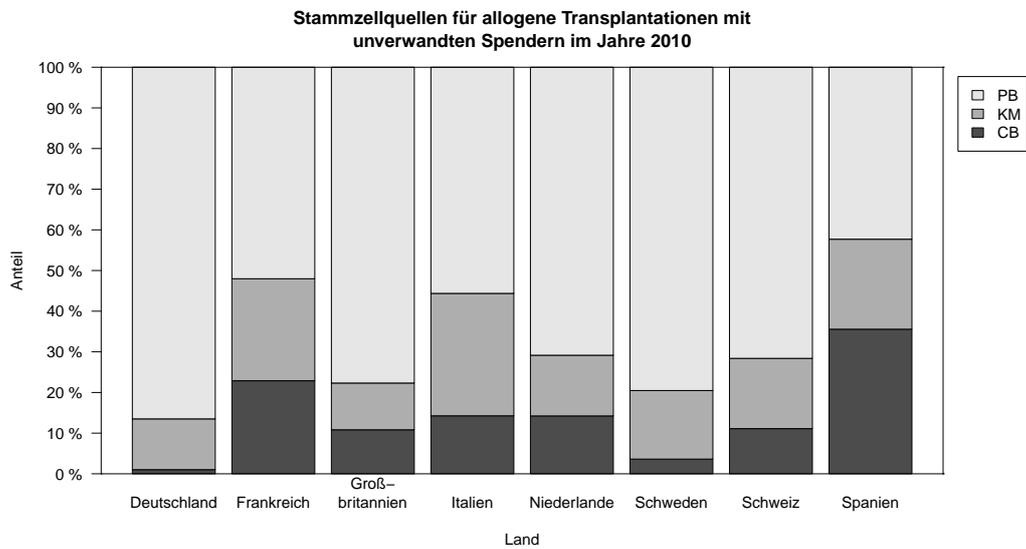
**Abbildung 4.13:** Entwicklung des Anteils unverwandter Spender (incl. Nabelschnurblut) bei allogenen Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2006 bis 2010.



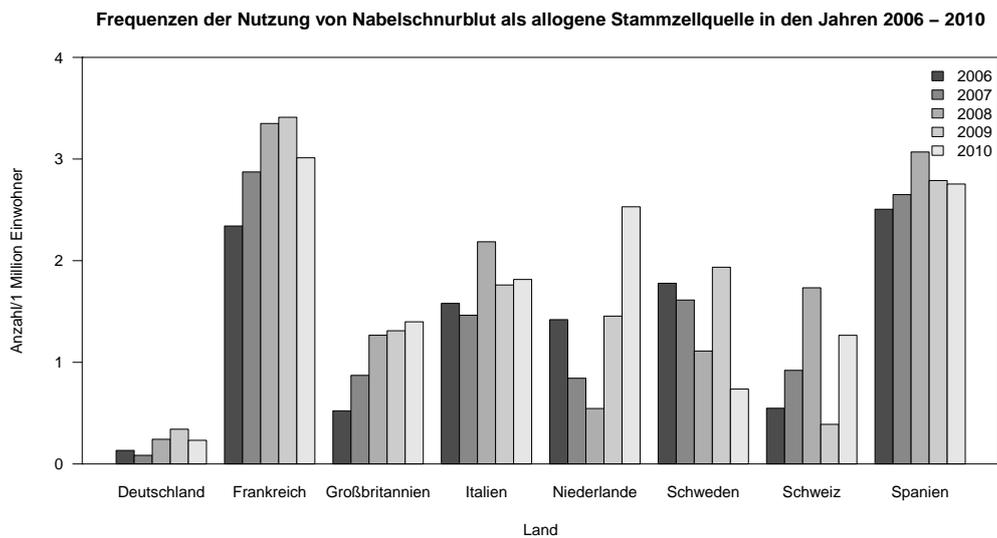
**Abbildung 4.14:** Einsatz nicht-myeloablativer Konditionierungsprotokolle bei allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2006 bis 2010. Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.



**Abbildung 4.15:** Einsatz von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) nach allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2006 bis 2010. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die nach allogener Transplantation mit DLI nachbehandelt wurden.

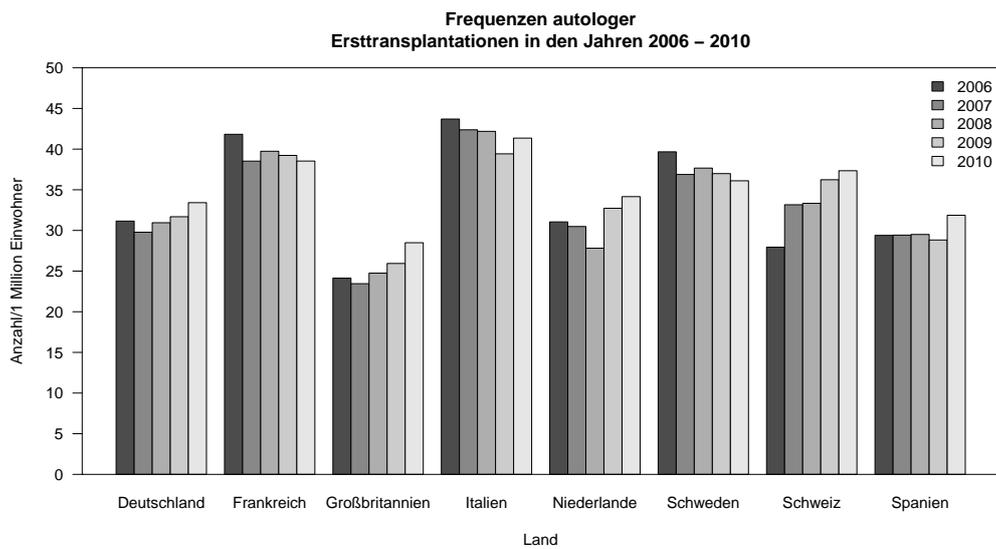


**Abbildung 4.16:** Stammzellquellen für allogene Ersttransplantationen im Jahre 2010 in acht europäischen Ländern. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, CB: Nabelschnurblut.



**Abbildung 4.17:** Einsatz von Nabelschnurblut als allogene Stammzellquelle in acht europäischen Ländern in den Jahren 2006 bis 2010. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz der Ersttransplantationen mit Nabelschnurblut pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner.

### 4.3.2 Autologe Transplantationen



**Abbildung 4.18:** Entwicklung der Frequenzen autologer Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2006 bis 2010. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz autologer Transplantationen pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner.

Land/Jahr	KM					PB				
	2006	2007	2008	2009	2010	2006	2007	2008	2009	2010
Deutschland	11	15	1	3	4	2559	2439	2549	2592	2725
Frankreich	25	51	13	7	7	2476	2403	2407	2522	2513
Großbritannien	22	24	13	17	21	1409	1402	1472	1586	1751
Italien	79	68	50	30	48	2438	2394	2401	2343	2458
Niederlande	3	7	5	5	5	500	499	454	535	562
Schweden	1	2	6	3	0	356	341	333	341	343
Schweiz	2	1	1	0	2	202	251	249	279	293
Spanien	13	9	8	8	5	1195	1168	1184	1314	1499
	156	177	97	73	92	11135	10897	11049	11512	12144

**Tabelle 4.6:** Stammzellquellen für autologe Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2006 bis 2010.

## 5 Danksagungen

Wir danken für die aktuelle finanzielle Unterstützung

- der DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei



- der Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung



- der Fa. medac GmbH



Wir danken für die Unterstützung in der Aufbauphase

- der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung



- der Deutschen Krebshilfe e. V.



- der Aktion "Kampf dem Krebs" der Deutschen Krebsgesellschaft



## **Darüber hinaus danken wir**

- den **lokalen Datenmanagern und den Leitern der Transplantationseinheiten** für die sehr konstruktive Zusammenarbeit mit der Geschäftsstelle Essen, der Datenzentrale Ulm sowie dem PRST,
- der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT e. V.)**,
- der **European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)** vor allem Frau Dr. Carmen Ruiz, sowie ihren Kolleginnen und Kollegen in London, Paris und Leiden und darüber hinaus Frau Helen Baldomero und Herrn Prof. Dr. Jakob Passweg für die gute Zusammenarbeit,
- dem **Uniklinikum Essen** als lokalem Träger der DRST-Geschäftsstelle und des PRST, sowie dem **Uniklinikum Frankfurt** als weiterem lokalem Träger des PRST.

## 6 Anlagen

A Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2011

B Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2011 und 2012

C Nicht öffentliche Anhänge

D Zentrumsbezogene Berichte

E Anträge an die Datenzugriffskommission des DRST

# A Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2011



## EBMT SURVEY ON TRANSPLANT ACTIVITY 2011

**Table 1:** Report the total number of patients receiving their 1st allogeneic and/or 1st autologous transplant in your centre in 2011 according to indication, donor type and stem cell source.  
**Table 2:** Report all other 'non first' transplants here.  
 Help with entering your data and other general information can be found in the guidelines.  
**Table 3:** Report any HSC/MSc therapies here and on the separate cellular therapy survey.

Table 1	NUMBER OF PATIENTS RECEIVING FIRST TRANSPLANTS ONLY IN 2011														Total allo after auto	
	allogeneic									autologous			Total			
	HLA - id sibling			HLA non - id relative			twin		unrelated			Allo	auto	Total		
	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	BM	PBSC	Cord					
Indication																
AML 1st CR																
non 1st CR																
ALL 1st CR																
non 1st CR																
CML 1st cP																
not 1st cP																
MDS,MD/MPN,transformed Sec AL																
MPN																
CLL incl. PLL																
PCD - Myeloma																
PCD - other																
HD																
NHL																
Neuroblastoma																
Soft tissue																
Germ cell tumors																
Breast Ca.																
Ewing																
All other solid tumors																
BM aplasia - SAA																
BM aplasia - other																
Hemoglob. - thalassemia																
Hemoglob. - other																
Prim. Immune deficiencies																
Inh. disorders of metabolism																
Auto immune disease																
Others																
<b>TOTAL (1st transplants)</b>																

**Table 2: Non 1st transplants performed in 2011**

Retransplants																
Additional transplants																
<b>TOTAL (all transplants)</b>																

**Table 3: General Information.**

	ALLO AUTO	
**Patients receiving Hematopoietic Stem Cells(HSC) for non hematopoietic use in 2011	cardiovascular	
	neurological	
	tissue repair / musculoskeletal	
	epithelial	

\*\* Please also report this data on the separate more detailed survey on cellular therapies. Contact H. Baldomero if you require one (baldomero@uhbs.ch)

		* ALLO AUTO	
**Patients receiving Mesenchymal Stromal Cells (MSC) in 2011	GvHD prevention/treatment		
	HSC graft enhancement		
*(type of MSC donor cells)	Other (please specify)		
Total number of all Non-Myeloablative transplants in 2011			
Patients receiving Donor Lymphocyte Infusions (DLI) in 2011			

Form sent in by:.....

**Guidelines for reporting data to the EBMT Activity Survey 2011.**

**Table 1:** Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2011. Report the first allogeneic transplant and/or first autologous transplant per patient according to disease indication, donor type and stem cell source as outlined in Table 1. You may include the same patient twice as long as the first occurrence of each type of transplant took place in 2011.

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

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

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

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

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

For combinations of stem cell products / donor types please report as follows:

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

**Table 2:** Report the total number of retransplants and additional (non-first) transplants performed by donor type and stem cell source in 2011.

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

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

The total number of ALL TRANSPLANTS (bottom row of Table 2) performed in 2011 is calculated as the total number of transplants from Table 1 + the transplants entered in Table 2.

**Table 3:** collects generic information for patients (i.e. total numbers only) given cellular therapies or other technologies.

**\*\*If you have data to report here, please also report it on the more detailed survey on cellular therapies.**

- **Hematopoietic Stem Cells (HSC) for non-hematopoietic use:** enter the number of patients receiving HSC transplants for NON-hematopoietic use in 2011.
- **\*MSC (Mesenchymal stromal cells):** enter the total number of patients receiving MSC stromal cell infusions in 2011 by donor type. The donor type refers to the MSC cells itself: eg: If patient received an allogeneic transplant and auto MSC, enter the MSC as 'auto'. Include MSC therapy given for transplant related reasons (GvHD prevention or treatment, graft enhancement or bone marrow failure) or for any other indication (please specify in table).
- **Non Myeloablative transplants** (previously called Reduced Intensity Conditioning transplants): enter the total number of all non myeloablative transplants performed in 2011 (this includes first HSCT from Table 1 and/or re- or additional HSCT from Table 2). The definition of these transplants can be viewed on the EBMT website under the 'Registry - Transplant Activity survey' link.
- **DLI (Donor Lymphocyte Infusions):** enter the total number of patients receiving DLI in 2011. The year the transplant was done does not affect the DLI reporting itself.

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

Do not hesitate to contact me if you have any questions; telephone on +41 61 265 3203

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

Please send the completed EBMT Activity Survey by post to:

Helen Baldomero, Hematology, University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH 4031, Basel, Switzerland or by  
E mail: [baldomero@uhbs.ch](mailto:baldomero@uhbs.ch). FAX: + 41 61 265 2735.

## B Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2011 und 2012

H Baldomero, M Gratwohl, A Gratwohl, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplantation*, 46:485–501, 2011.

C Scheid, M Bornhäuser, P Dreger, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's disease: a retrospective analysis of data from the German stem cell transplantation registry (DRST) and GCTSG. *Bone Marrow Transplantation*, 46(1):Poster P852, 2011.

M Stelljes, DW Beelen, J Braess, et al. Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. *Haematologica*, 96(7):972–979, 2011.

U Thiel, A Wawer, P Wolf, et al. No Improvement of Survival with Reduced versus High Intensity Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplants in Ewing Tumor Patients. *Annals of Oncology*, 22(7):1614–1621, 2011.

F Heinzlmann, DW Beelen, G Ehninger, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with non-transformed follicular lymphoma grades I-IIIa: data provided by the German Registry for Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 47(1):Poster P1123, 2012.

F Heinzlmann, DW Beelen, G Ehninger, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with transformed follicular lymphoma: data provided by the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST). *Bone Marrow Transplantation*, 47(1):Poster P1124, 2012.

## **C Nicht öffentliche Anhänge**

Zusätzlich wird an alle DRST-Mitgliedszentren ein vertraulicher Teil des Jahresberichts verschickt. Dieser enthält folgende Informationen:

- die Anzahl der im Berichtsjahr durchgeführten allogenen und autologen Transplantationen pro Zentrum,
- die Transplantations- und Follow-up-Vollständigkeit pro Zentrum und
- die Kontaktdaten der mit dem DRST kooperierenden Transplantationseinheiten.

## **D Zentrumsbezogene Berichte**

Das DRST erstellt für seine Fördermitglieder regelmäßig Berichte, die wesentliche Eckdaten des jeweiligen Zentrums im gesamten deutschen Kontext darstellen.

## **E Anträge an die Datenzugriffskommission des DRST**

Wenn Daten für die Planung klinischer Studien oder für retrospektive Auswertungen benötigt werden, wenden Sie sich bitte mit einer kurzen Projektbeschreibung an die Datenzugriffskommission (DZK) des DRST, am besten per E-Mail an [dzk@drst.de](mailto:dzk@drst.de).





Wir danken für die aktuelle finanzielle Unterstützung:

