

Jahresbericht 2014



DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
www.drst.de

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

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-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
Gordon Meyer

Telefon: 0201 723-4341, -6186
Fax: 0201 723-4354, -6959
E-Mail: karin.fuchs@uk-essen.de
gordon.meyer@uk-essen.de

DRST-Datenzentrale

c/o ZKRD Zentrales Knochenmarkspender-Register
für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH
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

Mitarbeiter

Helga Neidlinger
Franziska Strehle

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

PRST Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen

Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

PRST Registerbeauftragter

Prof. Dr. Karl-Walter Sykora
Telefon: 0511 532-7883
Fax: 0511 532-167883
E-Mail: prst@mh-hannover.de

Datenmanagement

Kirsten Mischke
Telefon: 0511 532-9467
Fax: 0511 532-169467
E-Mail: mischke.kirsten@mh-hannover.de

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	1
2	Personalia und Fördermitglieder	4
2.1	Personalia	4
2.2	Liste der Fördermitglieder	5
3	Arbeitsbericht und statistischer Überblick 2014	7
3.1	Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten	7
3.2	Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2014: Definitionen	12
3.3	Allogene Transplantationen in Deutschland	13
3.3.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein	13
3.3.2	Indikationen	14
3.3.3	Spendertypen und Stammzellquellen	16
3.3.4	Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle	20
3.3.5	Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)	20
3.4	Autologe Transplantationen in Deutschland	21
3.4.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein	21
3.4.2	Indikationen	21
3.5	Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern	23
3.5.1	Allogene Transplantationen	23
3.5.2	Autologe Transplantationen	27
3.6	Qualitätssicherung als zentrale Aufgabe des DRST	28
4	Förderung nationaler klinischer Studien	29
4.1	Antragstellung	29
4.2	Studienanträge und Studienberichte	29
4.2.1	Retrospektive Analyse bei Patienten mit Follikulärem Lymphom bei Erwachsenen	31
4.2.2	Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation	32
4.2.3	Dokumentationsprojekt zur Praxis der Therapie der akuten GvHD	33
4.2.4	Autologe Stammzelltransplantation beim älteren Menschen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom	34
4.2.5	Einfluss der Applikationsform und Dosis von Busulfan auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rezidivrate und Non-Relapse Mortalität nach allogener Transplantation	35
5	Danksagungen	37
6	Anlagen	39
A	Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2014	40
B	Publikationen unter Beteiligung des DRST im Jahr 2014	42

1 Vorwort

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,
liebe Freunde und Förderer,

ein weiteres ereignisreiches Jahr ist für das DRST vergangen und wir freuen uns, Ihnen den Jahresbericht 2014 präsentieren zu dürfen, in dem die Aktivitäten im Bereich der Blutstammzelltransplantation in Deutschland zusammenfassend dargestellt sind.

Leider mussten wir 2014 von einem Initiator und Gründungsmitglied des DRST, Herrn Prof. Hans Grosse-Wilde, Abschied nehmen. Hans Grosse-Wilde war in Deutschland eine der prägenden Persönlichkeiten auf dem Gebiet der Immunogenetik und der Blutstammzelltransplantation. Seine Verdienste werden in diesem Bericht von Herrn PD Dr. Ottinger gewürdigt, der das Privileg hatte, lange und eng mit Hans Grosse-Wilde gearbeitet zu haben.

Nach mehreren Jahren der Vorbereitungen für einen Wechsel der EBMT-Datenbank von „ProMISe“ auf ein System der Firma Remedy Informatics und nach mehrfacher Verschiebung des Einführungstermins für dieses System mussten wir nun endgültig erfahren, dass Remedy Informatics Insolvenz angemeldet hat. Das „Registry Upgrade Project“ der EBMT hat dadurch einen herben Rückschlag erhalten und es ist im Moment unklar, ob das EBMT-Projekt durch eine Nachfolgegesellschaft oder einzelne ehemalige Remedy-Mitarbeiter noch zu Ende geführt werden kann. Wohlweislich war der DRST-Vorstand trotz massiven Drängens seitens der EBMT-Führung hinsichtlich eines materiellen Engagements im Remedy-Projekt sehr zurückhaltend, sodass das DRST von finanziellen Kollateralschäden verschont blieb. Seit April 2015 ist nun ProMISe in der Version 3 verfügbar. Hier wurden lediglich mehrere notwendige Anpassungen realisiert, die aufgrund der geplanten Einführung des neuen Systems seit Jahren zurückgestellt worden waren.

Bereits in der Vergangenheit wurde von der DRST-Mitgliederversammlung beschlossen, dass Auswertungen für genehmigte Studienprojekte vom DRST selbst durchgeführt werden, um eine Antrags-konforme und datenschutzrechtlich gesicherte Datennutzung zu gewährleisten. Ab diesem Jahr werden wir diesen Beschluss umsetzen und in Zukunft nur solche Projekte unterstützen, bei denen die Antragsteller mit dieser Vorgehensweise einverstanden sind. Darüber hinaus ist es zukünftig zwingend erforderlich, dass Antragsteller bei signifikanter Erweiterung der wissenschaftlichen Fragestellungen Rücksprache mit dem DRST halten und gegebenenfalls ein erneutes Votum durch die Datenzugriffskommission einholen. Dies ist gerade dann von Bedeutung, wenn neue Fragestellungen signifikante medizinische, sozialpolitische oder finanzielle Implikationen in sich bergen. Die Vorstände von DAG-KBT und DRST planen im Herbst diesen Jahres ein Treffen, bei dem der künftige Modus der Zusammenarbeit besprochen und gemeinsame Projekte und Tätigkeitsfelder identifiziert werden sollen.

Ein weiterer Aspekt, der sowohl den Stellenwert des DRST erhöhen als auch möglicherweise zu dessen Finanzierung beitragen könnte, sind Auswertungen für die Kostenträger im Gesundheitssystem und deren Kooperationspartner. Um das DRST in den medizinischen Kreisen innerhalb Deutschlands etwas bekannter zu machen, wird gegenwärtig ein Artikel für das Deutsche Ärzteblatt verfasst, der bis Ende des Jahres eingereicht wird.

Gerne möchten wir die Gelegenheit nutzen, um uns bei allen Förderern und Sponsoren des DRST zu bedanken. Nur durch ihre kontinuierliche Unterstützung ist die hohe Qualität der Arbeit des DRST gewährleistet und die Unterstützung von Projekten mit klinischen Daten möglich. Ein Register kann nur so gut sein, wie die Daten, die von ihm verwaltet werden. Deshalb appellieren wir an alle Kolleginnen und Kollegen, die Follow-Up-Daten der in Ihren Zentren durchgeführten Transplantationen systematisch und vollständig in der ProMISe-Datenbank zu erfassen.

Das DRST wird auch in den kommenden Jahren, dank der Unterstützung aller Mitwirkenden, eine wichtige Rolle im Bereich der Blutstammzelltransplantation in Deutschland spielen und wir hoffen, dass dieser Jahresbericht für alle Leser und Nutzer aus den kooperierenden Einrichtungen hilfreich sein wird. Wir freuen uns auf die gute Zusammenarbeit auch im kommenden Jahr und wollen diese Gelegenheit nutzen, um uns bei allen Transplantationszentren, den Fördermitgliedern, aber auch bei den DRST-Mitarbeitern Frau Fuchs, Frau Neidlinger, Frau Strehle und Herrn Meyer für ihren unermüdlichen Einsatz zu bedanken.

Essen und Ulm im August 2015

Prof. Dr. Dietrich W. Beelen

PD Dr. Joannis Mytilineos



Foto: Essener Unikate 10/1998

Prof. Dr. med. Hans Grosse-Wilde (1943-2014)

Professor Hans Grosse-Wilde ist völlig unerwartet am 31.10.2014 nach kurzer, schwerer Krankheit verstorben. Dieses Ereignis erfüllt auch die Vorstandsmitglieder des DRST mit großer Trauer und Anteilnahme für seine Angehörigen.

Professor Grosse-Wilde war 25 Jahre lang (1983-2008) Direktor des Instituts für Immunologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen. Darüber hinaus bekleidete er in den Jahren 1987-1988, 1996-1998 und 2001-2004 das Amt des Dekans der Medizinischen Fakultät.

Zusammen mit Prof. Dr. med. Shraga Goldmann (DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen) war Professor Grosse-Wilde im Jahre 1992 einer der Gründungsväter der wissenschaftlichen deutschen Fachgesellschaft für Immungenetik (DGI) e. V.

Auch das Konzept der Gründung des DRST im Jahre 1998 geht maßgeblich auf ihn zurück.

Mit dem Tod von Professor Hans Grosse-Wilde verliert der DRST-Vorstand einen Freund und Berater des Vereins, der uns auch nach seinem Ausscheiden aus dem aktiven Berufsleben 2008 noch lange Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Für den Vorstand des DRST

PD Dr. med. H. Ottinger

2 Personalia und Fördermitglieder

2.1 Personalia

Vorstand:

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

Beisitzer:

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

Bei der turnusgemäß abgehaltenen Vorstandswahl am 22. Mai 2014 wurde der bisherige Vorstand bestätigt. Laut Satzung gehört der Sprecher der DAG-KBT ebenfalls dem Vorstand des DRST an. Dieser ist seit dem 23. Mai 2014 Herr Prof. Dr. Nicolaus Kröger.

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	Prof. Dr. Bernhard Kremens
Prof. Dr. Donald Bunjes	Prof. Dr. Nicolaus Kröger
PD Dr. Wolfram Ebell (bis 2014)	Dr. Dr. Carlheinz Müller
Dr. Hans-Peter Eberhard	PD Dr. Joannis Mytilineos
Prof. Dr. Angelika Eggert (seit 2015)	PD Dr. Hellmut Ottinger
Prof. Dr. Gerhard Ehninger	Prof. Dr. Norbert Schmitz
Prof. Dr. Jürgen Finke	Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier
Prof. Dr. Katharina Fleischhauer (seit 2015)	Dipl.-Volkswirt Manfred Stähle
Prof. Dr. Hans Grosse-Wilde (bis 2014)	Prof. Dr. Karl-Walter Sykora
Prof. Dr. Peter Horn	Prof. Dr. Axel Zander
Prof. Dr. Karlheinz Jöckel	

Seit August 2014 wird Frau Fuchs in der DRST-Geschäftsstelle in Essen durch Herrn Meyer unterstützt. Die DRST-Datenzentrale in Ulm wurde wie gewohnt von Frau Neidlinger und Frau Strehle betreut. Für das PRST in Hannover war in bewährter Weise Frau Mischke tätig.

2.2 Liste der Fördermitglieder

DRST-CIC	EBMT-CIC	Ort	Institution, E (=Erw.) / K (=Kinder)
521	348	Aachen	Universitätsklinikum
861	152	Augsburg	Klinikum
122	105	Berlin	Vivantes Klinikum Neukölln
131	807	* Berlin	Charité, Campus Virchow-Klinikum, E
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
603	138	Frankfurt (Main)	Universitätsklinikum, K
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	Hameln	Sana Klinikum
302	295	Hannover	Med. Hochschule, E
303	295	Hannover	Med. Hochschule, K
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	879	Koblenz	Stiftungsklinikum Mittelrhein
501	534	Köln	Universitätsklinikum, E
041	389	Leipzig	Universitätsklinikum
231	367	Lübeck	Universitätsklinikum, E
671	140	Ludwigshafen	Klinikum

* Fördermitglied seit 2015

DRST-CIC	EBMT-CIC	Ort	Institution, E (=Erw.) / K (=Kinder)
391	359	Magdeburg	Universitätsklinikum
551	786	Mainz	Universitätsklinikum
351	645	Marburg	Universitätsklinikum
812	513	München	Klinikum Großhadern
483	680	Münster	Universitätsklinikum, E
484	505	Münster	Universitätsklinikum, K
901	625	Nürnberg	Klinikum Nürnberg Nord
261	749	Oldenburg	Klinikum
931	787	Regensburg	Universitätsklinikum, E
181	585	Rostock	Universitätsklinikum
701	143	Stuttgart	Katharinenhospital
704	145	Stuttgart	Robert-Bosch-Krankenhaus
705	146	Stuttgart	Diakonie-Klinikum
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 und statistischer Überblick 2014

3.1 Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten

Im Jahr 2014 wurden über drei Viertel der 6 113 neu erfassten Transplantationen von den Datenmanagern der Zentren selbst erfasst. Zusätzlich wurden fast 21 000 Follow-Ups in die Datenbank eingegeben, davon knapp 14 000 von den Zentren selbst.

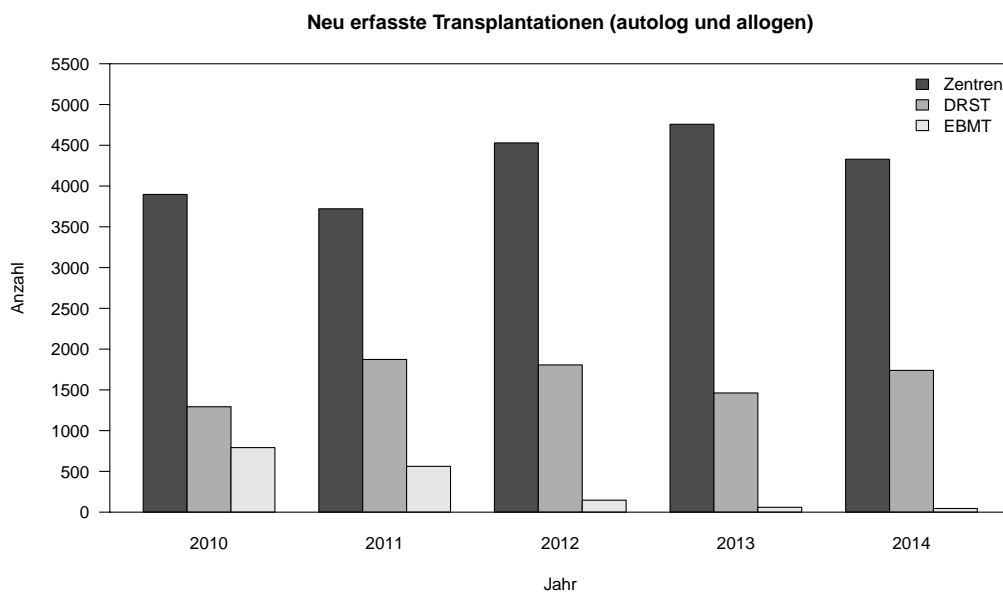


Abbildung 3.1: Erfassung neuer Transplantationen (autolog und allogene) in ProMISe, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:
Zentren – Erfassung der Daten durch die Zentren in ProMISe,
DRST – Übertragung der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST,
EBMT – hauptsächlich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

Mit dem DRST/EBMT Survey wurde bei den Zentren wieder die Transplantationsaktivität des Vorjahres abgefragt. Der hierbei verwendete Meldebogen ist zusammen mit den zugehörigen Instruktionen diesem Jahresbericht als Anlage beigefügt. Die Daten für 2014 wurden von den deutschen Zentren wieder 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 (Knochenmark/peripheres Blut/Nabelschnurblut). Damit stehen wichtige Referenzgrößen zur Beurteilung der Vollständigkeit der detaillierten ProMISe-Datenbank (s. Abbildung 3.3, Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5) wie auch zur Planung von Studien zur Verfügung. Die wichtigsten Ergebnisse der Erhebung werden in den Abschnitten 3.3 und 3.4 in Form von Sammelstatistiken dargestellt.

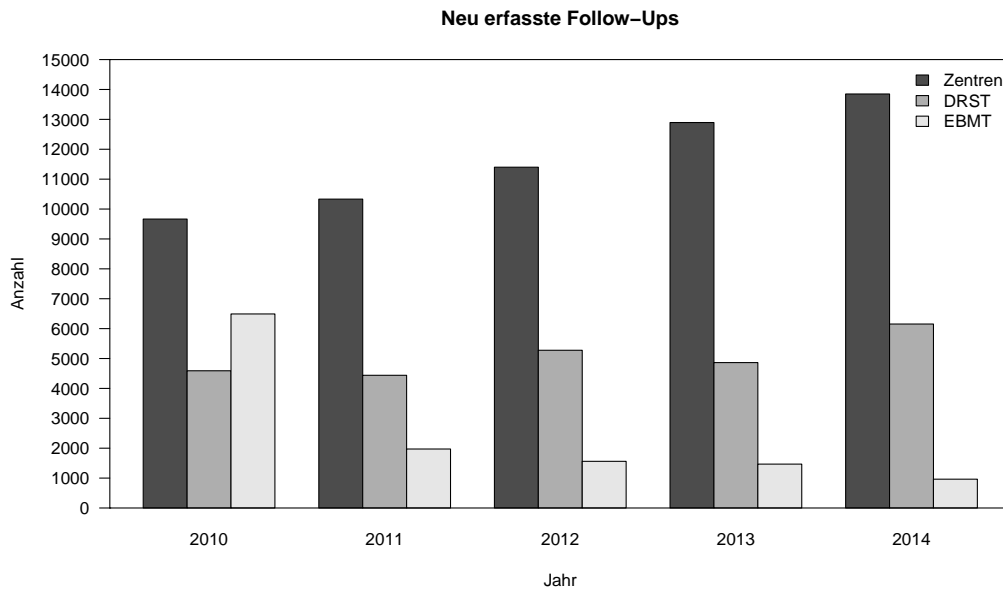


Abbildung 3.2: Erfassung neuer Follow-Ups in ProMISe, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:
Zentren – Erfassung der Daten durch die Zentren in ProMISe,
DRST – Übertragung der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST,
EBMT – u. a. die Übernahme der PRST-Daten durch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

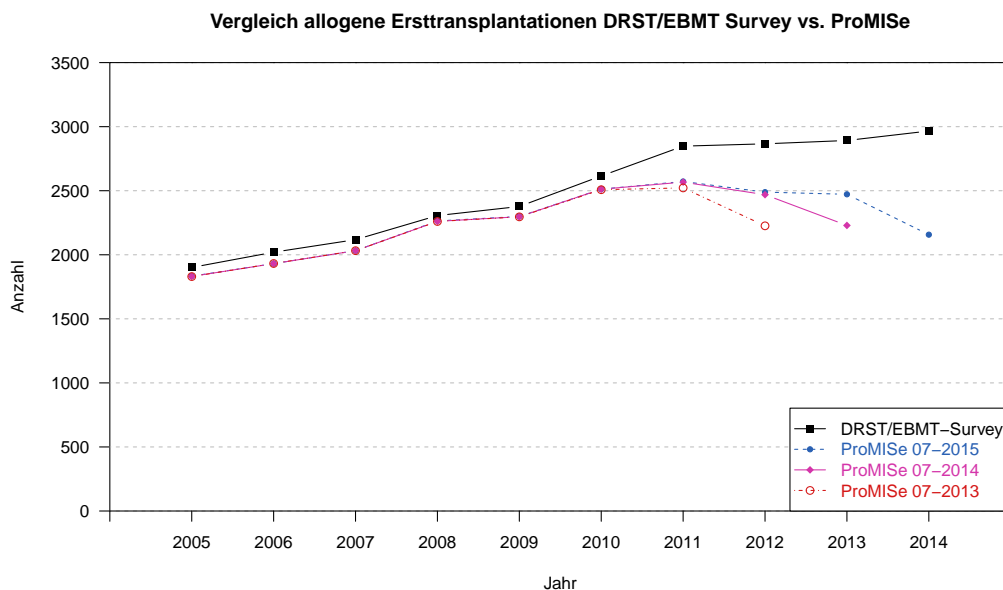


Abbildung 3.3: Stand der Datenerfassung allogener Ersttransplantationen in ProMISe.
 Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in der ProMISe-Datenbank der EBMT zu ausgewählten Zeitpunkten (Ist-Werte).

Auch wenn nicht für alle Transplantationen aktuelle Follow-Ups vorliegen, so bietet der Datenbestand (mit über 93 000 Transplantationsdatensätzen) durchaus einen Anreiz, diesen zu Studienzwecken zu nutzen. Das belegen die folgenden Tabellen, die auf der Zahl der zum 01.07.2015 in ProMISe dokumentierten deutschen Fälle beruhen. Die Daten der Transplantationen bei Kindern, die in Deutschland vom PRST dokumentiert werden, wurden einmal jährlich in die ProMISe-Datenbank der EBMT eingespielt. Der letzte Import der Daten erfolgte im Juli 2012.

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	315	2623		7	73	351		30	7	33	494	5259	8	2	9202
ALL	282	881	6	4	43	184	2	23	4	9	618	1944	11	2	4013
Akute Leukämie	19	79		2	6	19					28	162			315
CML	245	606		4	17	81		3	6	7	446	902	1		2318
MDS/MPN	209	1665		10	43	185		17		21	505	4690	10	2	7357
CLL	14	308		1	4	22		1		5	43	712		1	1111
Chronische Leukämie	6	32			1	3				2	5	91			140
Myelom	23	786		2	6	46			2	19	93	1295	1	1	2274
Morbus Hodgkin	3	134			3	15				3	18	214			390
NHL	62	852		1	36	74		10		21	134	1687	2		2879
Lymphom	3	11			1						4	18			37
Solider Tumor	10	84				90			2	4	2	25			217
Aplastische Anämie	201	135		3	14	28		1	3	5	194	198	3	2	787
Hämoglobinopathie	77	14	3	2	7	10					13	21			147
Immundefekt	66	19	1	1	12	61		1			77	37	9		284
Angeborener Defekt	30	5			5	23					51	37			151
Autoimmunerkrankung	2	4				1				2		3			12
Andere Diagnose						1									1
Gesamt	1567	8238	10	37	271	1194	2	86	24	131	2725	17295	45	10	31635

Tabelle 3.1: Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der EBMT registrierten allogenen Ersttransplantationen von Erwachsenen und Kindern, die in Deutschland zwischen 1998 und 2014 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle.

HLA-id verwandt: HLA-identischer verwandter Spender, 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, OT: verschiedene Kombinationen aus KM, PB, CB.

Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zum Spendertyp und/oder zur Diagnose (n=475) und keine Transplantationen mit mehreren Spendern (n=92, s. Tabelle 3.2).

Diagnose	1. Spender		2. Spender		Anzahl
	Spendertyp	Stammzellquelle	Spendertyp	Stammzellquelle	
AML	fam	KM	fam	PB	1
AML	fam	PB	unrel	CB	3
AML	unrel	CB	unrel	CB	26
ALL	fam	PB	unrel	CB	1
ALL	sib	CB	sib	KM	1
ALL	unrel	CB	unrel	CB	9
CML	unrel	CB	unrel	CB	2
MDS/MPN	fam	PB	unrel	CB	1
MDS/MPN	unrel	CB	unrel	CB	34
CLL	unrel	CB	unrel	CB	1
NHL	unrel	CB	unrel	CB	9
Aplastische Anämie	unrel	CB	unrel	CB	1
Hämoglobinopathie	fam	PB	unrel	CB	1
Hämoglobinopathie	sib	CB	sib	KM	1
Immundefekt	fam	PB	unrel	CB	1
Gesamt					92

Tabelle 3.2: Transplantationen mit mehreren Spendern (1998-2014), die in Tabelle 3.1 nicht berücksichtigt wurden.

fam: partiell HLA-identischer verwandter Spender, sib: HLA-identischer verwandter Spender, twin: eineiiger Zwilling, unrel: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, CB: Nabelschnurblut.

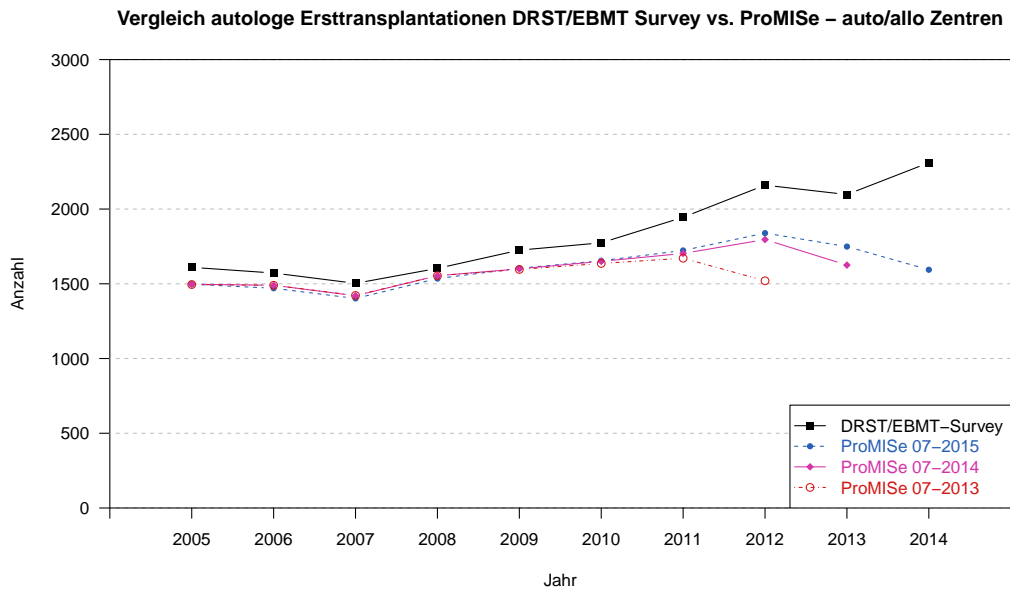


Abbildung 3.4: Stand der Datenerfassung autologer Ersttransplantationen in ProMISe. Berücksichtigt werden hier nur die autologen Ersttransplantationen der Zentren, die sowohl autologe als auch allogene Transplantationen durchführen.
 Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in der ProMISe-Datenbank der EBMT zu ausgewählten Zeitpunkten (Ist-Werte).

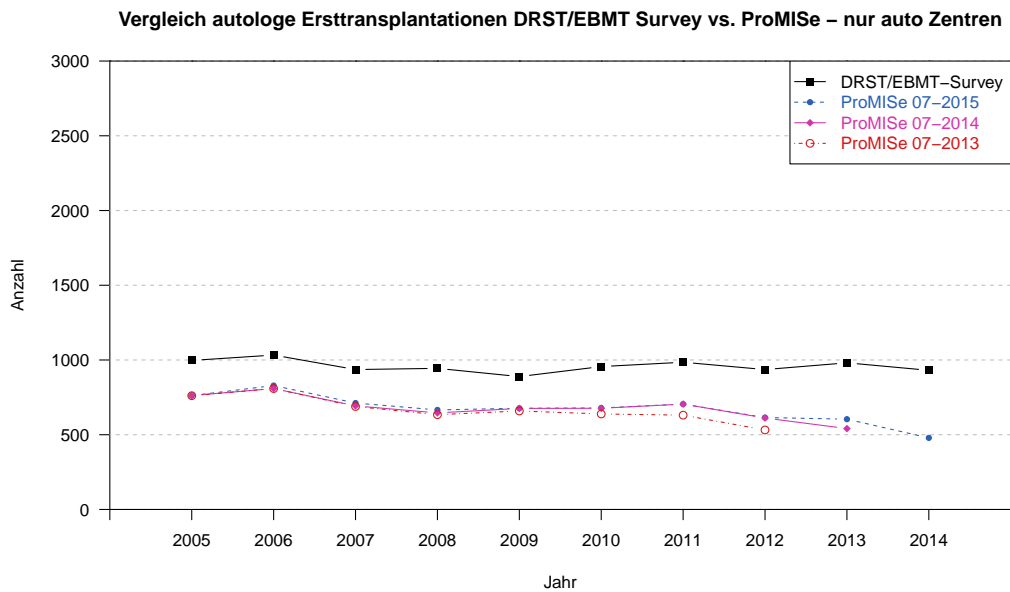


Abbildung 3.5: Stand der Datenerfassung autologer Ersttransplantationen in ProMISe. Berücksichtigt werden hier nur die autologen Ersttransplantationen der Zentren, die ausschließlich autologe Transplantationen durchführen.
 Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey (Soll-Werte), dokumentierte 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	28	1081		3	1112		58		58	1170
ALL	13	289		3	305		35		35	340
Akute Leukämie	1	25			26				0	26
CML	15	93			108		5		5	113
MDS/MPN	1	129	1		131		17	1	18	149
CLL	1	354			355		9		9	364
Chronische Leukämie	1	50			51		8		8	59
Myelom	19	16049		8	16076	10	7237	10	7257	23333
Morbus Hodgkin	14	2063		5	2082		157		157	2239
NHL	40	11637		19	11696	3	1476	2	1481	13177
Lymphom		99			99		22		22	121
Solider Tumor	50	4625		14	4689	8	3302	9	3319	8008
Aplastische Anämie		2			2				0	2
Hämoglobinopathie	1				1				0	1
Immundefekt		4			4				0	4
Angeborener Defekt		1			1				0	1
Autoimmunerkrankung	4	212		1	217		2		2	219
Gesamt	188	36713	1	53	36955	21	12328	22	12371	49326

Tabelle 3.3: Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der EBMT registrierten autologen Transplantationen von Erwachsenen und Kindern, die in Deutschland zwischen 1998 und 2014 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose und Stammzellquelle.

Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zur Diagnose (n=571).

KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, CB: Nabelschnurblut, OT: verschiedene Kombinationen aus KM, PB, CB.

3.2 Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2014: Definitionen

Mit dem Datenbestand des DRST kann ausgewertet werden, 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 (allogen/autolog) werden in den Abschnitten 3.3 und 3.4 Sammelstatistiken gezeigt, die den Zeitraum von 1998 bis 2014 abdecken. In Abschnitt 3.5 werden die Transplantationsaktivitäten von Deutschland mit denen von sieben anderen europäischen Nationen für den Zeitraum von 2009 bis 2013 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 Transplantation nach vorangegangener allogener wird als Ersttransplantation gewertet (im Zeitraum von 2001 bis 2004 wurden diese Transplantationen nicht zu den Erst- sondern zu den Re- bzw. 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 folgende Transplantation erhält. Das klassische Beispiel für eine Mehrfachtransplantation (additional transplant) ist die zweite Transplantation im Rahmen autologer Tandem-Protokolle. Sequentielle allo-allo-Protokolle werden in Deutschland nicht durchgeführt. Somit gibt es definitionsgemäß keine zusätzlichen (= additional) allogenen Transplantationen.

Es wird nochmals darauf hingewiesen, dass eine allogene Transplantation, die im Rahmen eines sequentiellen Protokolls nach einer autologen Transplantation durchgeführt wird, seit Anfang 2005 als *erste allogene Transplantation* dokumentiert wird und nicht mehr als zusätzliche Transplantation.

3.3 Allogene Transplantationen in Deutschland

3.3.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

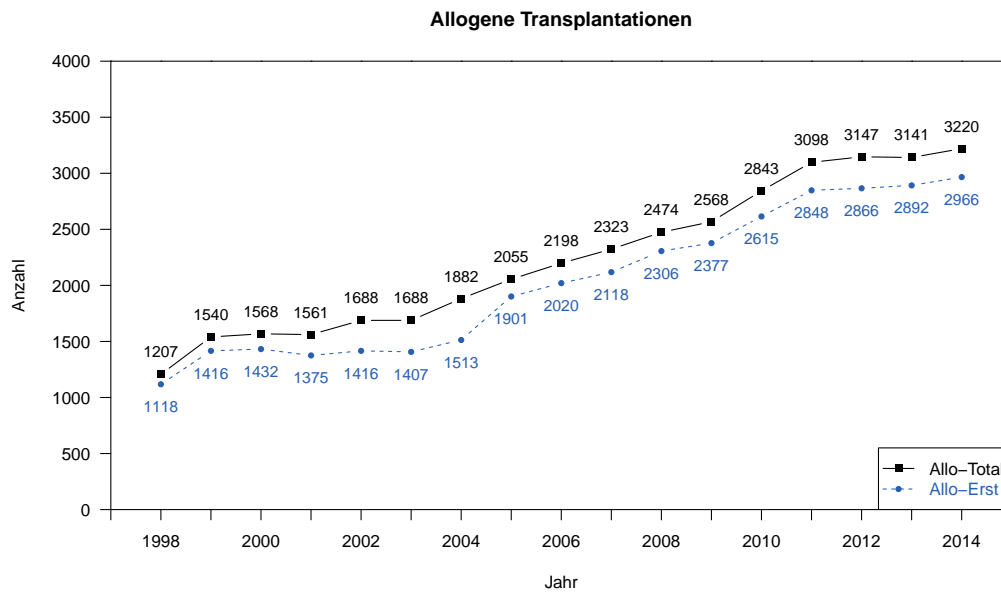


Abbildung 3.6: Entwicklung der Fallzahlen allogener Blutstammzelltransplantationen in Deutschland. Angegeben sind für jedes Transplantationsjahr die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl aller Transplantationen (Allo-Total), d. h. die Summe von Erst- und Re-Transplantationen.
Hinweis: Sequentielle allo-allo-Protokolle werden in Deutschland nicht durchgeführt. Somit gibt es definitionsgemäß keine zusätzlichen (= additional) allogenen Transplantationen.

3.3.2 Indikationen

Tabelle 3.4 zeigt die absoluten Fallzahlen sowie die zugehörigen Prozentsätze der Indikationen zur allogenen Ersttransplantation in den letzten Jahren.

Jahr Diagnose/Stadium	2010		2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leukämie										
AML 1. CR	377	14,4	433	15,2	521	18,2	538	18,6	591	19,9
AML nicht 1. CR	495	18,9	543	19,1	505	17,6	557	19,3	601	20,3
ALL 1. CR	192	7,3	181	6,4	183	6,4	178	6,2	203	6,8
ALL nicht 1. CR	123	4,7	130	4,6	144	5,0	138	4,8	107	3,6
CML 1. CP	24	0,9	25	0,9	17	0,6	22	0,8	22	0,7
CML nicht 1. CP	48	1,8	48	1,7	51	1,8	33	1,1	40	1,3
MDS (+ transf. sek. AL)	429	16,4	508	17,8	477	16,6	412	14,2	464	15,6
MPN	158	6,0	129	4,5	105	3,7	126	4,4	140	4,7
CLL	97	3,7	126	4,4	118	4,1	129	4,5	89	3,0
Summe Leukämie	1943	74,3	2123	74,5	2121	74,0	2133	73,8	2257	76,1
Lymphoproliferative Erkrankung										
Plasmazellerkrankung: Myelom	181	6,9	188	6,6	218	7,6	197	6,8	170	5,7
Plasmazellerkrankung: andere	6	0,2	3	0,1	3	0,1	4	0,1	6	0,2
Morbus Hodgkin	34	1,3	20	0,7	26	0,9	36	1,2	29	1,0
Non-Hodgkin-Lymphom	260	9,9	301	10,6	272	9,5	316	10,9	300	10,1
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	481	18,4	512	18,0	519	18,1	553	19,1	505	17,0
Solide Tumore										
Neuroblastom	10	0,4	13	0,5	13	0,5	17	0,6	6	0,2
Weichteiltumor	0	0,0	8	0,3	3	0,1	2	0,1	4	0,1
Ewing-Sarkom	6	0,2	1	0,0	1	0,0	1	0,0	1	0,0
andere solide Tumore	6	0,2	1	0,0	3	0,1	4	0,1	3	0,1
Summe Solide Tumore	22	0,8	23	0,8	20	0,7	24	0,8	14	0,5
Nicht Maligne Erkrankung										
Knochenmarkaplasie: SAA	51	2,0	58	2,0	61	2,1	41	1,4	59	2,0
Knochenmarkaplasie: andere	20	0,8	17	0,6	19	0,7	23	0,8	9	0,3
Hämoglobinopathie: Thalassämie	14	0,5	6	0,2	15	0,5	20	0,7	18	0,6
Hämoglobinopathie: andere	2	0,1	6	0,2	14	0,5	4	0,1	15	0,5
prim. Immundefekte	50	1,9	69	2,4	61	2,1	69	2,4	63	2,1
angeb. Metabolismusdefekte	17	0,7	17	0,6	24	0,8	10	0,3	17	0,6
Summe Nicht Maligne Erkrankung	154	5,9	173	6,1	194	6,8	167	5,8	181	6,1
Andere										
Autoimmunerkrankungen	6	0,2	3	0,1	6	0,2	4	0,1	1	0,0
andere Erkrankungen	9	0,3	14	0,5	6	0,2	11	0,4	8	0,3
Summe Andere	15	0,6	17	0,6	12	0,4	15	0,5	9	0,3
Gesamt	2615	100,0	2848	100,0	2866	100,0	2892	100,0	2966	100,0

Tabelle 3.4: Verteilung der Indikationen für allogene Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.
CR: komplette Remission, CP: chronische Phase.

Zur besseren Veranschaulichung wird nachfolgend die Entwicklung der Fallzahlen für die drei Hauptentitäten AML und ALL (stratifiziert nach frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadien) und MDS/MPN auch graphisch dargestellt.

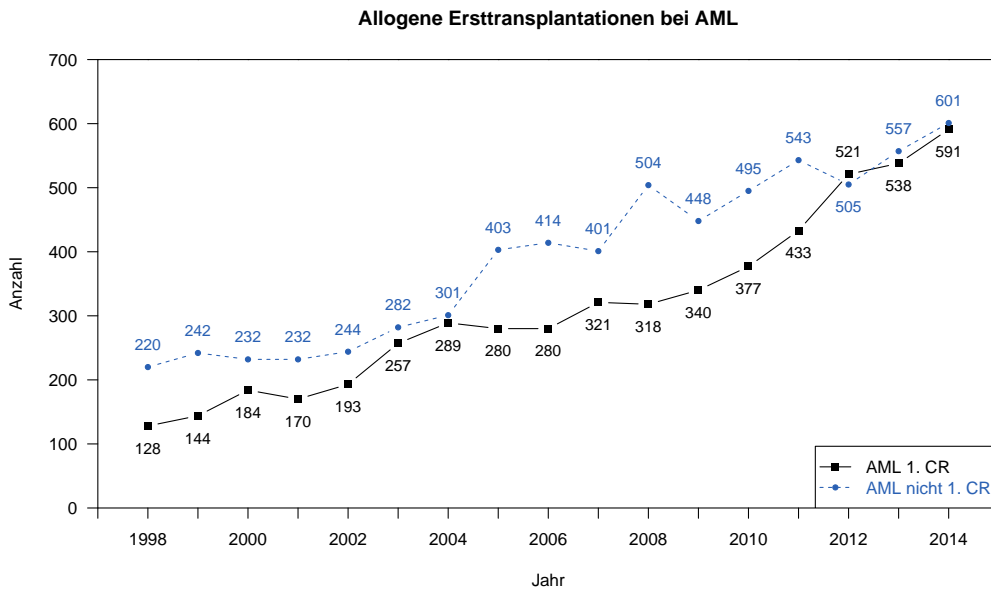


Abbildung 3.7: Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit AML in frühem (1. CR) und fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium.

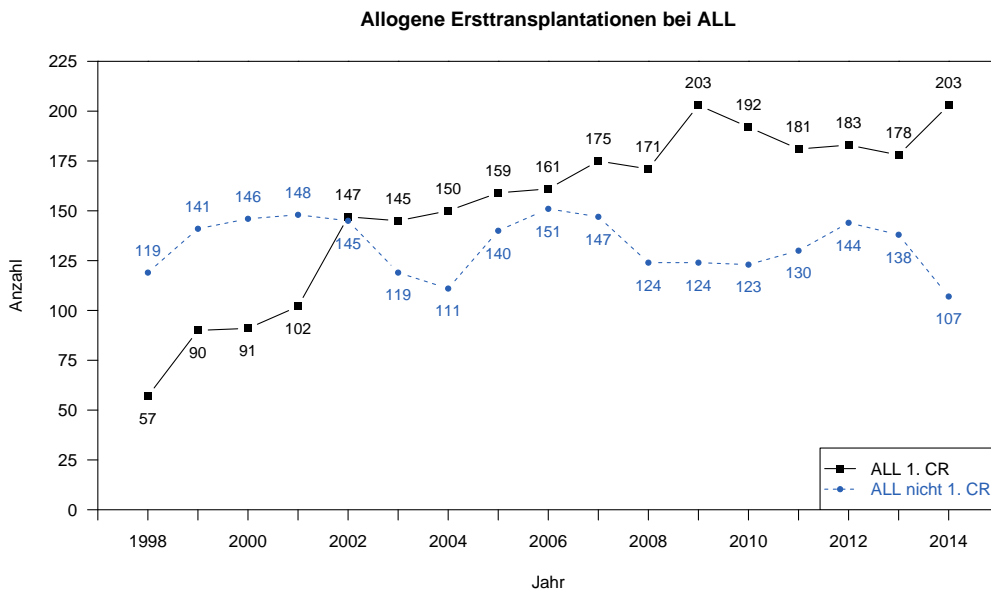


Abbildung 3.8: Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit ALL in frühem (1. CR) und fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium.

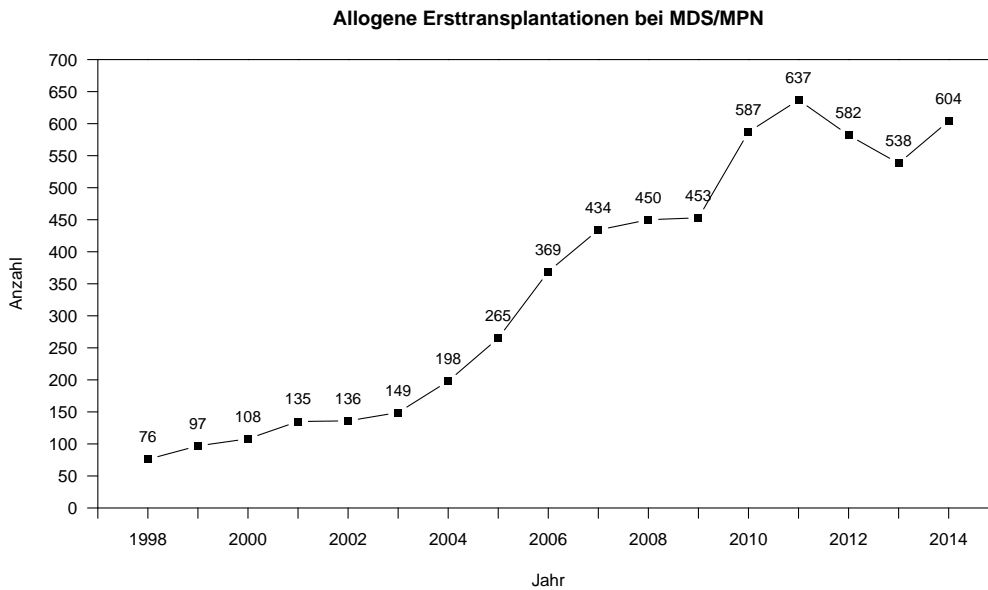


Abbildung 3.9: Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit MDS/MPN.

3.3.3 Spendertypen und Stammzellquellen

Tabelle 3.5 zu Spendertyp und Stammzellquelle bei allogener Ersttransplantation zeigt den kontinuierlich hohen Anteil der Transplantationen von Stammzellen unverwandter Spender und die gewohnt hohe Nutzung von peripherem Blut als Stammzellquelle. Bemerkenswert ist ferner, dass – im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern – in Deutschland das Nabelschnurblut als Stammzellquelle nach wie vor keine nennenswerte Rolle spielt (s. Abbildung 3.22).

Zur besseren Veranschaulichung werden die wesentlichen Entwicklungen bezüglich Spendertyp und Stammzellquelle in den Abbildungen 3.10, 3.11 und 3.12 auch graphisch dargestellt.

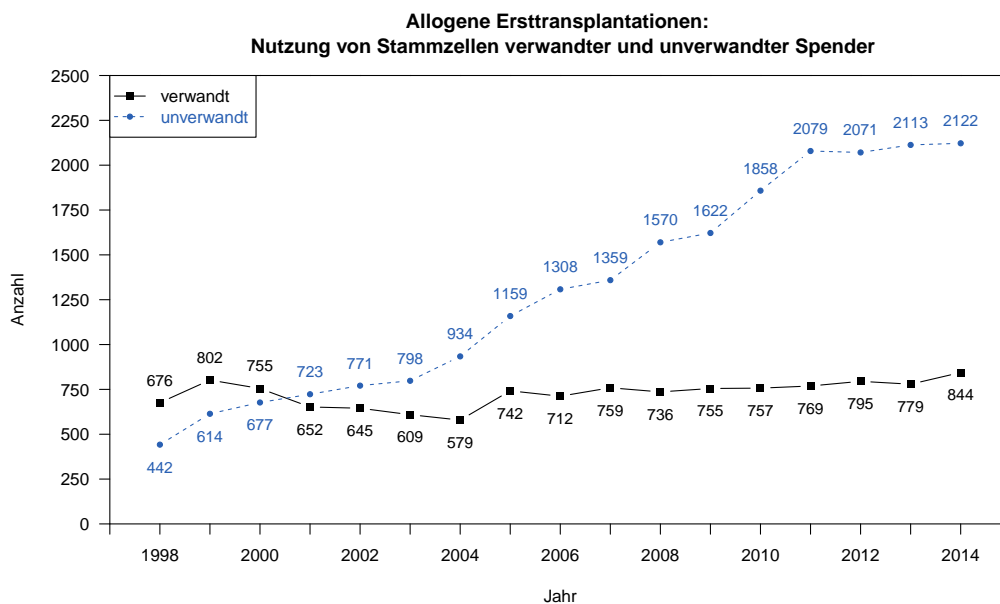


Abbildung 3.10: Transplantation von Stammzellen verwandter und unverwandter Spender bei allogenen Ersttransplantationen.

Jahr	Spendertyp und Stammzellquelle											Gesamt	
	verwandt									unverwandt			
	HLA-id			HLA-MM			Zwilling			KM	PB		CB
KM	PB	CB	KM	PB	CB	KM	PB	KM					
1998	216	305	*	18	126	*	6	5	309	133	*	1118	
1999	203	457	*	16	111	*	4	11	297	317	*	1416	
2000	160	500	*	9	72	*	2	12	212	465	*	1432	
2001	130	434	*	12	65	*	2	9	184	539	*	1375	
2002	123	440	*	10	60	*	3	9	178	593	*	1416	
2003	132	411	*	5	55	*	2	4	177	621	*	1407	
2004	124	369	*	10	68	*	1	7	149	785	*	1513	
2005	106	534	*	7	89	*	0	6	176	983	*	1901	
2006	75	518	2	5	97	0	3	12	175	1124	9	2020	
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	512	2	17	101	0	3	7	181	1415	26	2377	
2010	121	504	0	28	96	0	2	6	232	1607	19	2615	
2011	112	517	0	31	100	0	3	6	234	1818	27	2848	
2012	131	527	3	34	90	1	0	9	258	1800	13	2866	
2013	81	538	2	51	94	0	4	9	225	1881	7	2892	
2014	122	523	2	63	131	0	0	3	235	1884	3	2966	
Gesamt	2150	8149	12	333	1560	1	39	122	3572	18519	129	34586	

Tabelle 3.5: 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.

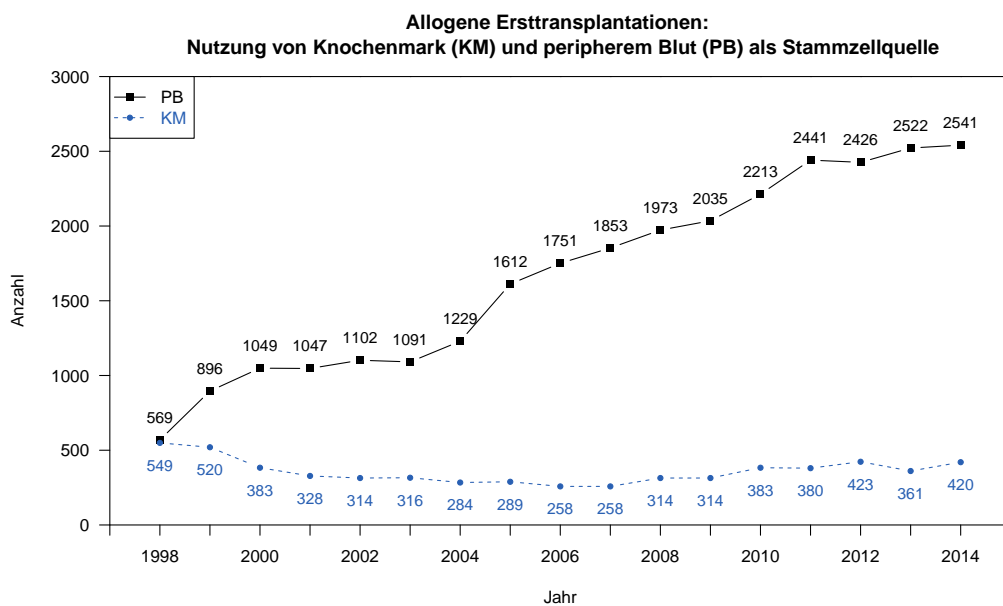


Abbildung 3.11: Nutzung von Knochenmark und peripherem Blut als Stammzellquelle bei allogenen Ersttransplantationen.

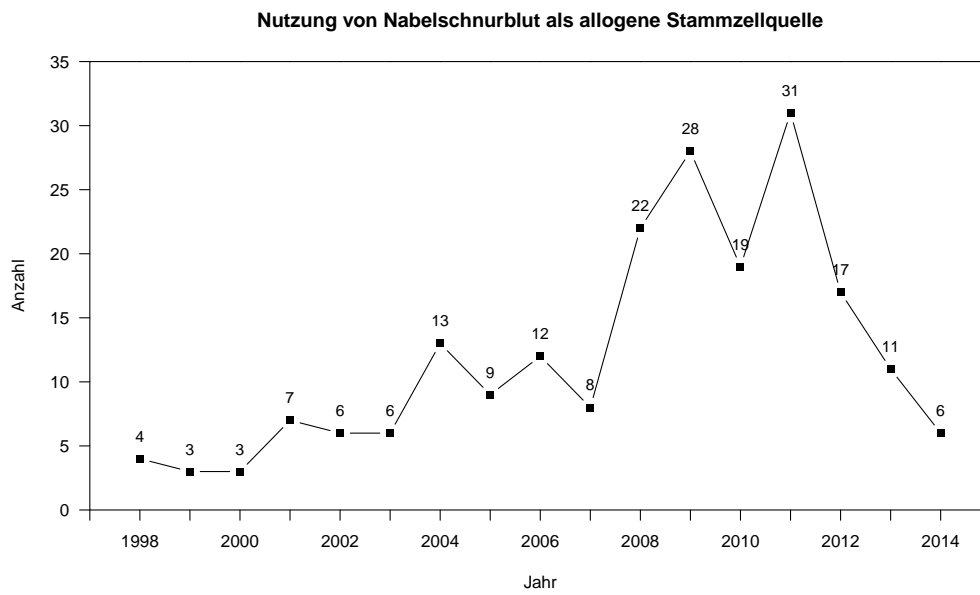


Abbildung 3.12: Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle (allogene Erst- und Re-Transplantationen).

DRST-CIC	Stadt	Institution	Pat.	Anzahl
244	Flensburg	Malteser Krankenhaus	E	1
302	Hannover	Med. Hochschule	E	1
303	Hannover	Med. Hochschule	K	2
402	Düsseldorf	Universitätsklinikum	K	1
452	Essen	Uni - Klinik f. Kinderheilkunde III	K	1
973	Würzburg	Universitätsklinikum	K	1

Tabelle 3.6: Deutsche Transplantationseinheiten, an denen im Jahr 2014 allogene und/oder autologe Nabelschnurblut-Transplantationen bei Kindern (K) bzw. Erwachsenen (E) durchgeführt wurden.

Tabelle 3.7 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 Stammzellen aus peripherem Blut.

Stammzellquelle Diagnose/Stadium	KM		PB		CB		Gesamt
	N	%	N	%	N	%	
Leukämie							
AML 1. CR	44	7,4	547	92,6	0	0,0	591
AML nicht 1. CR	55	9,2	545	90,7	1	0,2	601
ALL 1. CR	41	20,2	162	79,8	0	0,0	203
ALL nicht 1. CR	35	32,7	72	67,3	0	0,0	107
CML 1. CP	1	4,5	21	95,5	0	0,0	22
CML nicht 1. CP	4	10,0	36	90,0	0	0,0	40
MDS (+ transf. sek. AL)	68	14,7	396	85,3	0	0,0	464
MPN	7	5,0	133	95,0	0	0,0	140
CLL	2	2,2	87	97,8	0	0,0	89
Lymphoproliferative Erkrankung							
Plasmazellerkrankung: Myelom	5	2,9	165	97,1	0	0,0	170
Plasmazellerkrankung: andere	0	0,0	6	100,0	0	0,0	6
Morbus Hodgkin	5	17,2	24	82,8	0	0,0	29
Non-Hodgkin-Lymphom	24	8,0	275	91,7	1	0,3	300
Solide Tumore							
Neuroblastom	0	0,0	6	100,0	0	0,0	6
Weichteiltumor	0	0,0	4	100,0	0	0,0	4
Ewing-Sarkom	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
andere solide Tumore	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3
Nicht Maligne Erkrankung							
Knochenmarkaplasie: SAA	39	66,1	20	33,9	0	0,0	59
Knochenmarkaplasie: andere	7	77,8	2	22,2	0	0,0	9
Hämoglobinopathie: Thalassämie	14	77,8	3	16,7	1	5,6	18
Hämoglobinopathie: andere	10	66,7	5	33,3	0	0,0	15
prim. Immundefekte	43	68,3	19	30,2	1	1,6	63
angeb. Metabolismusdefekte	12	70,6	4	23,5	1	5,9	17
Andere							
Autoimmunerkrankungen	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
andere Erkrankungen	2	25,0	6	75,0	0	0,0	8
Gesamt	420	14,2	2541	85,7	5	0,2	2966

Tabelle 3.7: Stammzellquelle aufgeschlüsselt nach Diagnosen für die im Jahr 2014 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

3.3.4 Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle

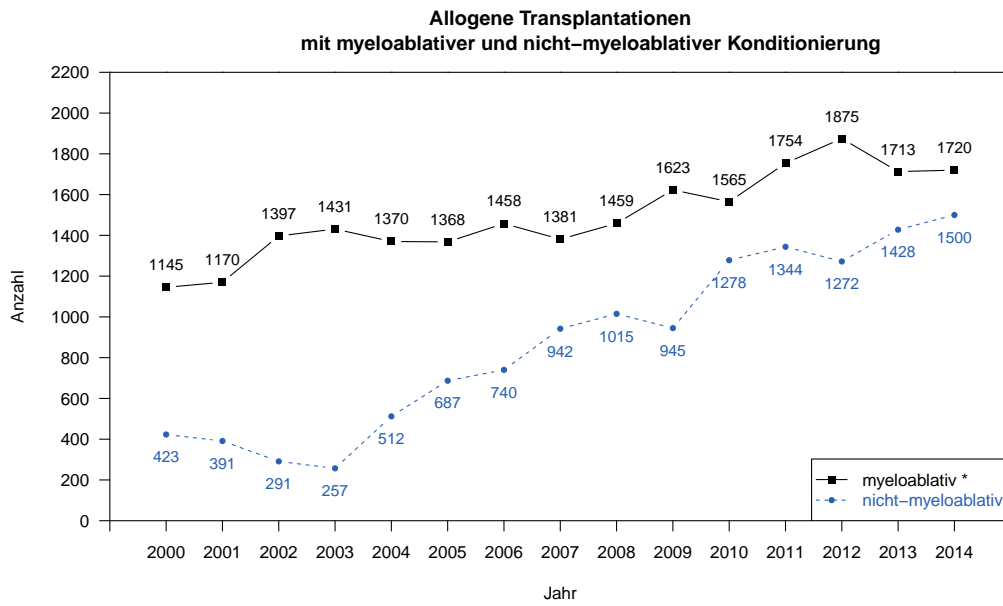


Abbildung 3.13: Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit verschiedener Intensität.
* Die myeloablativen Transplantationen beinhalten ggf. auch Transplantationen ohne Angaben zur Konditionierungsintensität.

3.3.5 Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)

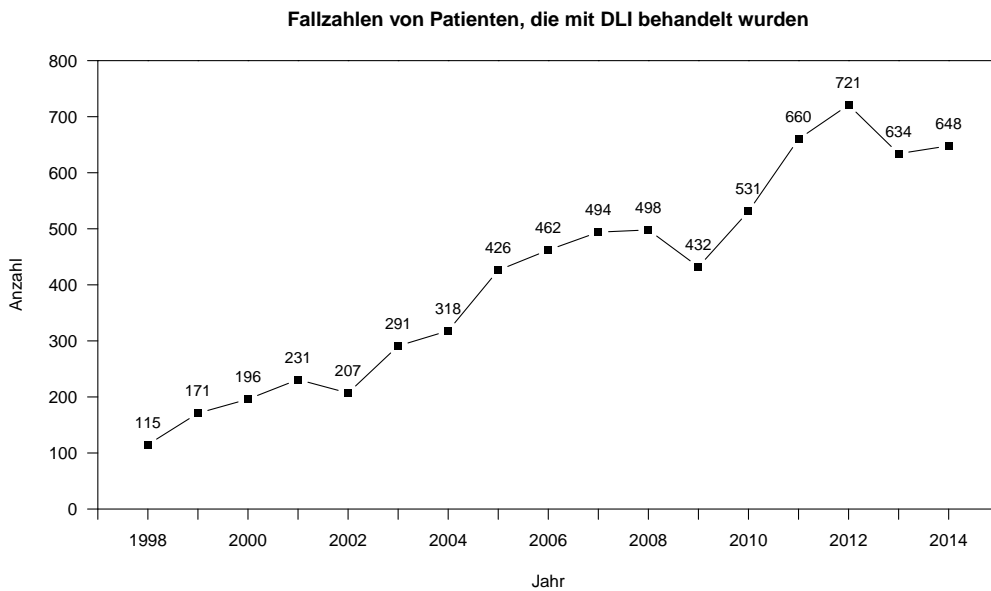


Abbildung 3.14: Nachbehandlung von Patienten mit Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) bei allogenen Transplantationen.

3.4 Autologe Transplantationen in Deutschland

3.4.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

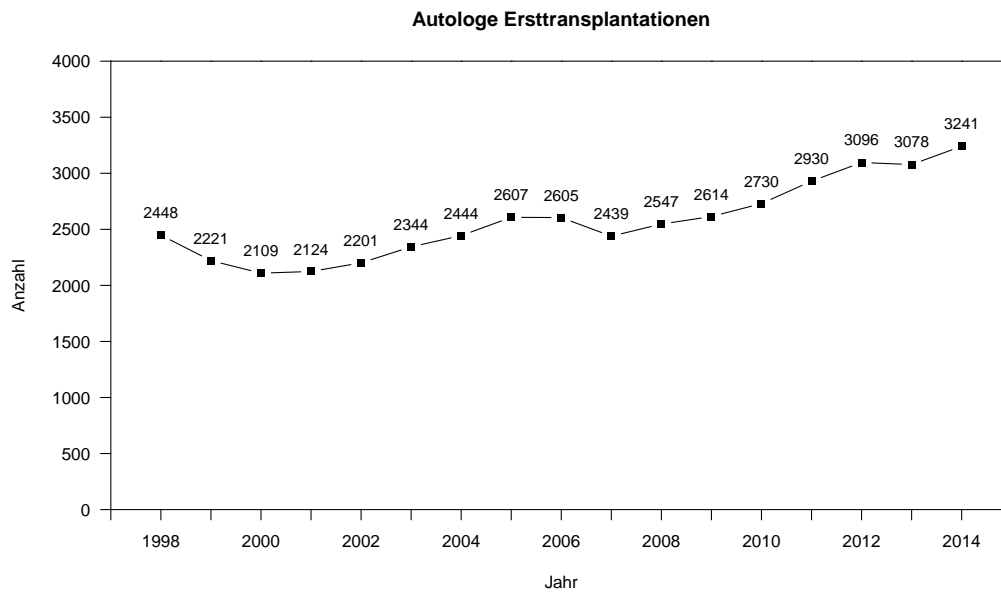


Abbildung 3.15: Entwicklung der Fallzahlen autologer Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.

3.4.2 Indikationen

Tabelle 3.8 zeigt, dass auch 2014 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.

Jahr Diagnose/Stadium	2010		2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leukämie										
AML 1. CR	12	0,4	11	0,4	6	0,2	5	0,2	4	0,1
AML nicht 1. CR	4	0,1	3	0,1	2	0,1	4	0,1	5	0,2
ALL 1. CR	6	0,2	3	0,1	0	0,0	4	0,1	2	0,1
ALL nicht 1. CR	4	0,1	2	0,1	3	0,1	2	0,1	0	0,0
CML nicht 1. CP	0	0,0	1	0,0	1	0,0	2	0,1	0	0,0
MDS (+ transf. sek. AL)	3	0,1	2	0,1	1	0,0	1	0,0	0	0,0
MPN	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
CLL	1	0,0	5	0,2	1	0,0	3	0,1	3	0,1
Summe Leukämie	30	1,1	27	0,9	14	0,5	21	0,7	15	0,5
Lymphoproliferative Erkrankung										
Plasmazellerkrankung: Myelom	1297	47,5	1556	53,1	1623	52,4	1630	53,0	1756	54,2
Plasmazellerkrankung: andere	37	1,4	37	1,3	38	1,2	30	1,0	36	1,1
Morbus Hodgkin	149	5,5	149	5,1	154	5,0	123	4,0	180	5,6
Non-Hodgkin-Lymphom	924	33,8	897	30,6	991	32,0	1017	33,0	1002	30,9
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	2407	88,2	2639	90,1	2806	90,6	2800	91,0	2974	91,8
Solide Tumore										
Neuroblastom	47	1,7	48	1,6	44	1,4	44	1,4	68	2,1
Weichteiltumor	11	0,4	6	0,2	3	0,1	2	0,1	2	0,1
Keimzelltumor	132	4,8	117	4,0	120	3,9	128	4,2	100	3,1
Brustkrebs	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0
Ewing-Sarkom	44	1,6	28	1,0	36	1,2	30	1,0	28	0,9
andere solide Tumore	41	1,5	47	1,6	46	1,5	39	1,3	31	1,0
Summe Solide Tumore	275	10,1	246	8,4	250	8,1	243	7,9	229	7,1
Nicht Maligne Erkrankung										
Knochenmarkaplasie: SAA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,1
Knochenmarkaplasie: andere	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
Summe Nicht Maligne Erkrankung		0,0		0,0		0,0		0,0	3	0,1
Andere										
Autoimmunerkrankungen	10	0,4	12	0,4	19	0,6	14	0,5	20	0,6
andere Erkrankungen	8	0,3	6	0,2	7	0,2	0	0,0	0	0,0
Summe Andere	18	0,7	18	0,6	26	0,8	14	0,5	20	0,6
Gesamt	2730	100,0	2930	100,0	3096	100,0	3078	100,0	3241	100,0

Tabelle 3.8: Verteilung der Indikationen für autologe Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.
CR: komplette Remission, CP: chronische Phase.

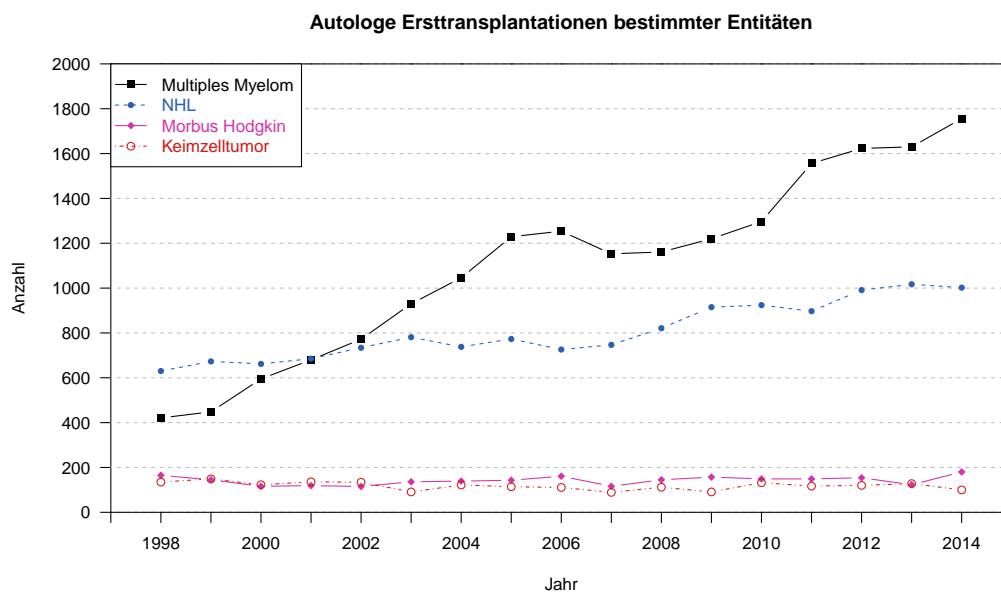


Abbildung 3.16: Entwicklung der Fallzahlen für die vier Entitäten, die in Deutschland am häufigsten Anlass zur Durchführung einer autologen Ersttransplantation gaben.

3.5 Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern

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

3.5.1 Allogene Transplantationen

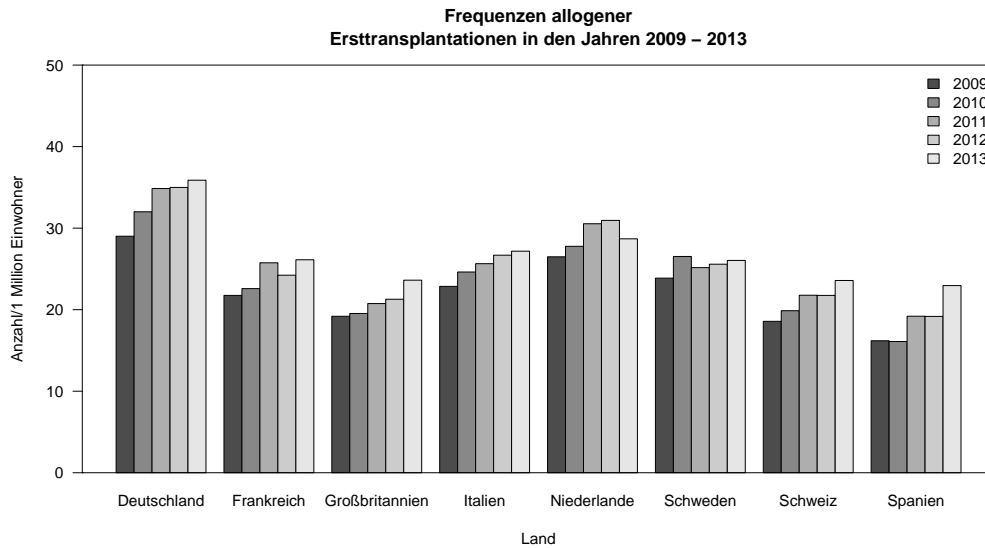


Abbildung 3.17: Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2009 bis 2013. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz allogener Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

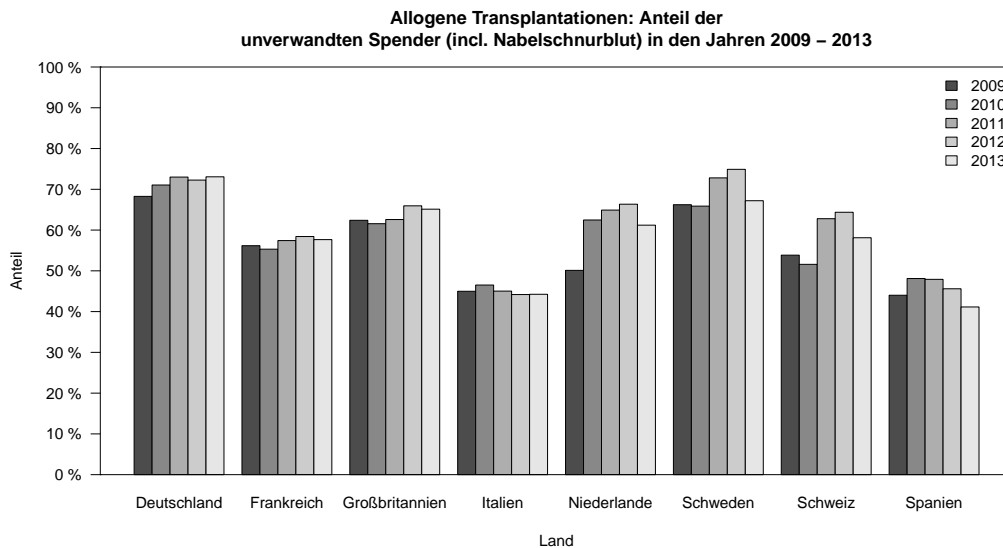


Abbildung 3.18: Entwicklung des Anteils unverwandter Spender (incl. Nabelschnurblut) bei allogenen Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2009 bis 2013.

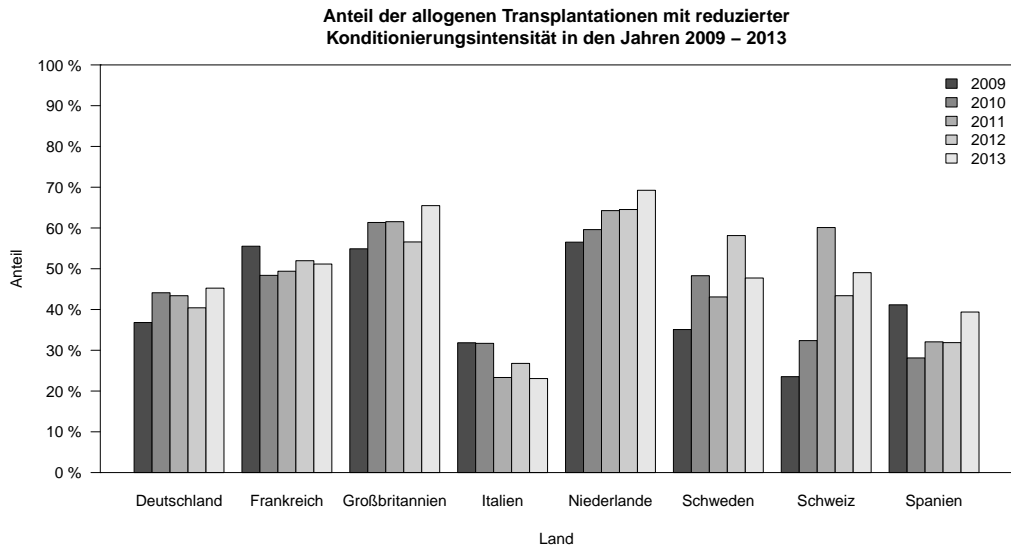


Abbildung 3.19: Einsatz nicht-myeloablativer Konditionierungsprotokolle bei allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2009 bis 2013. Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten allogenen Transplantationen.

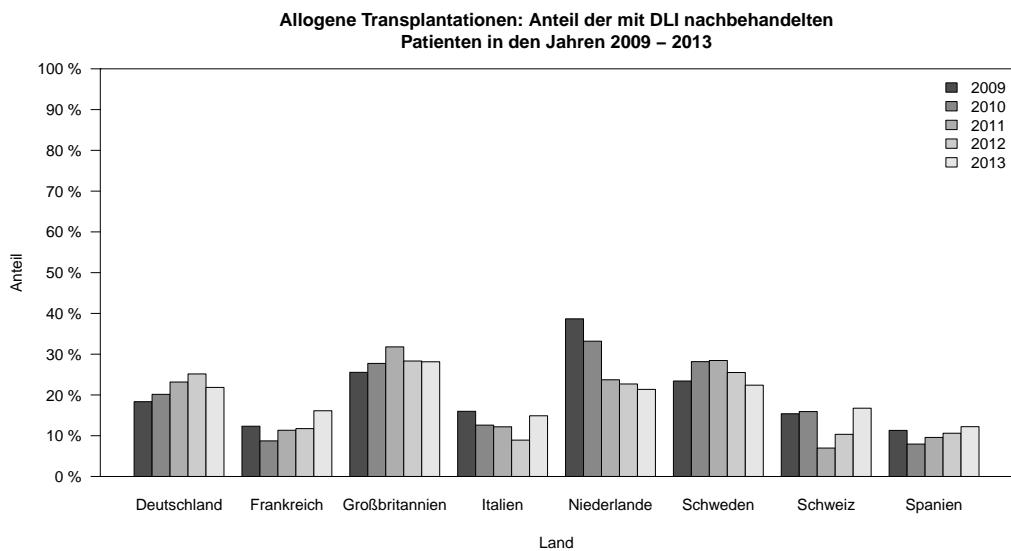


Abbildung 3.20: Einsatz von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) nach allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2009 bis 2013. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die nach allogener Transplantation mit DLI nachbehandelt wurden.

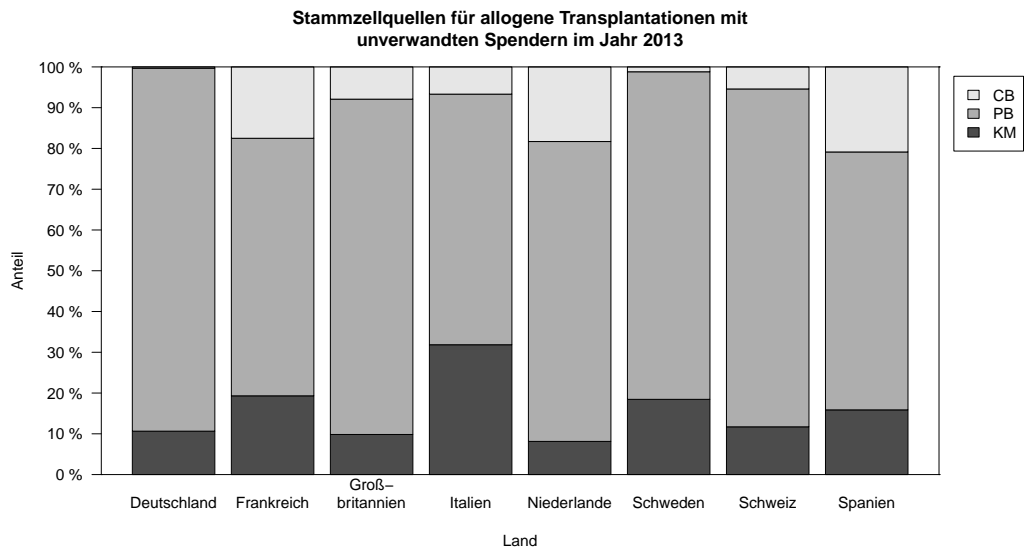


Abbildung 3.21: Stammzellquellen für allogene Ersttransplantationen im Jahr 2013 in acht europäischen Ländern. CB: Nabelschnurblut, PB: peripheres Blut, KM: Knochenmark.

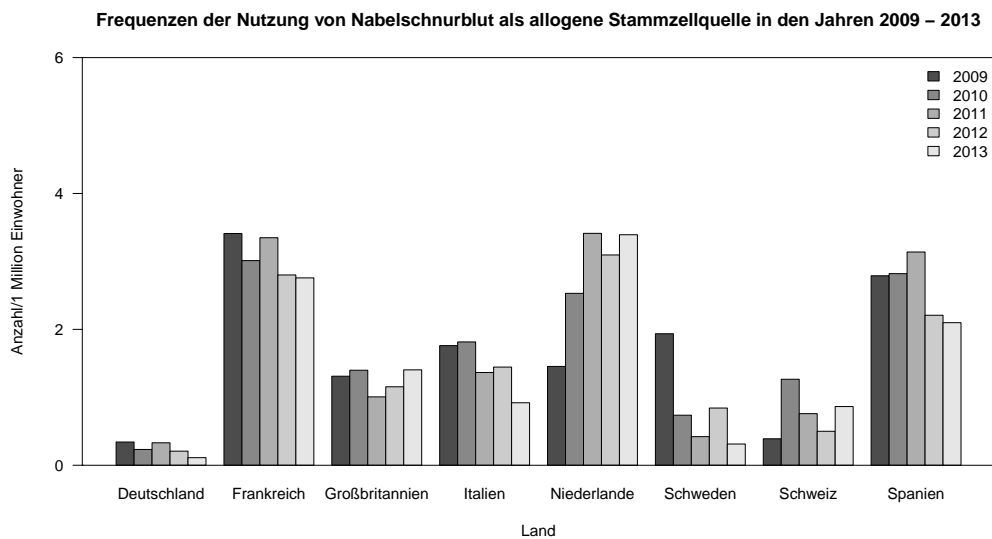


Abbildung 3.22: Einsatz von Nabelschnurblut als allogene Stammzellquelle in acht europäischen Ländern in den Jahren 2009 bis 2013. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz der Ersttransplantationen mit Nabelschnurblut pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

Jahr/Land	Deutsch-land	Frankreich	Groß-britannien	Italien	Nieder-lande	Schweden	Schweiz	Spanien	Gesamt
2009	2034	747	904	819	349	165	122	460	5600
2010	2213	782	937	876	352	192	124	464	5940
PB 2011	2444	929	1048	861	394	192	140	606	6614
2012	2426	892	1108	877	412	185	142	634	6676
2013	2522	1102	1220	895	371	187	161	800	7258
2009	314	436	201	451	64	39	18	155	1678
2010	383	498	191	506	67	53	23	148	1869
KM 2011	377	536	188	615	59	43	26	136	1980
2012	423	516	164	660	56	50	28	150	2047
2013	361	440	204	675	54	60	23	174	1991
2009	28	220	81	106	24	18	3	128	608
2010	19	197	87	110	42	7	10	130	602
CB 2011	27	219	63	83	57	4	6	145	604
2012	17	184	73	88	52	8	4	102	528
2013	9	182	90	55	57	3	7	98	501
Gesamt	13597	7880	6559	7677	2410	1206	837	4330	44496

Tabelle 3.9: Absolute Anzahl der allogenen Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern aufgeschlüsselt nach Stammzellquelle in den Jahren 2009 bis 2013. PB: peripheres Blut, KM: Knochenmark, CB: Nabelschnurblut.

3.5.2 Autologe Transplantationen

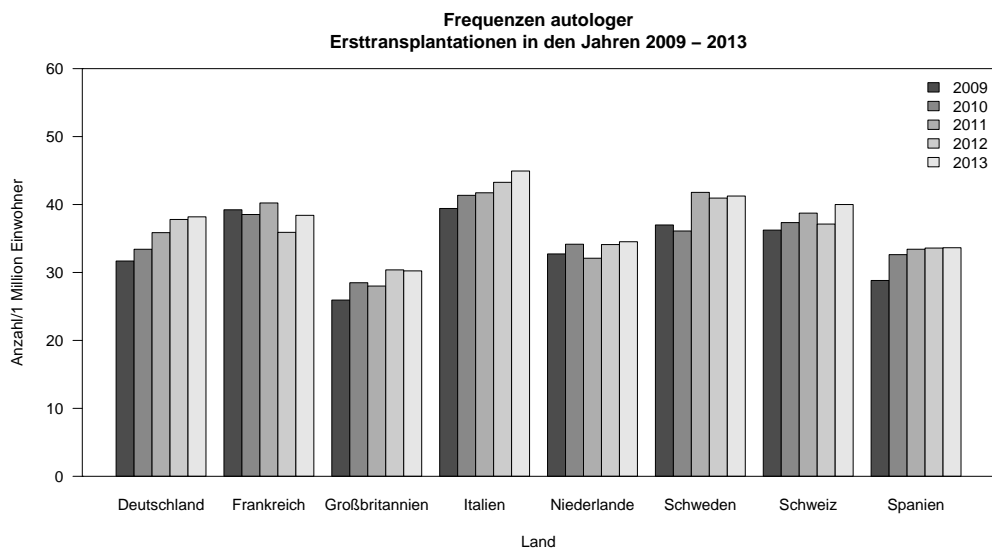


Abbildung 3.23: Entwicklung der Frequenzen autologer Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2009 bis 2013. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz autologer Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

Jahr/Land	Deutsch-land	Frankreich	Groß-britannien	Italien	Nieder-lande	Schweden	Schweiz	Spanien	Gesamt
2009	2592	2522	1586	2343	535	341	279	1314	11512
2010	2725	2513	1751	2458	562	343	293	1499	12144
PB 2011	2925	2617	1736	2510	532	394	303	1520	12537
2012	3094	2352	1916	2621	567	388	297	1544	12779
2013	3074	2529	1933	2671	578	395	323	1568	13071
2009	3	7	17	30	5	3	0	8	73
2010	4	7	21	48	5	0	2	5	92
KM 2011	5	14	17	27	4	3	3	24	97
2012	2	7	4	14	6	1	0	5	39
2013	4	6	5	16	2	1	1	3	38
Gesamt	14428	12574	8986	12738	2796	1869	1501	7490	62382

Tabelle 3.10: Absolute Anzahl der autologen Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern aufgeschlüsselt nach Stammzellquelle in den Jahren 2009 bis 2013. PB: peripheres Blut, KM: Knochenmark.

3.6 Qualitätssicherung als zentrale Aufgabe des DRST

Der Vorstand des DRST betrachtet es als eine seiner zentralen Aufgaben, wesentliche Beiträge zur Qualitätssicherung von hämatopoetischen Stammzelltransplantationen in Deutschland zu leisten. Durch die im August 2014 vom Vorstand der Bundesärztekammer publizierte „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen“ wird unter dem Punkt „6.3. Überwachung des Qualitätssicherungssystems der Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen“ definiert, welche Angaben in dem jährlich zu erstellenden Bericht des Qualitätsbeauftragten der Stammzell-transplantierenden Einrichtung erforderlich sind (Deutsches Ärzteblatt, Jg. 111, Heft 33-34, 18. August 2014, S. 15). Unter anderem wird darin ausgeführt, dass der Qualitätsbeauftragte bestätigen muss, dass eine Meldung aller durchgeführten Transplantationen an ein Register (z. B. **Deutsches Register für Stammzelltransplantationen**) für das zurückliegende Jahr erfolgt ist. Darüber hinaus sollte die Gesamtzahl der Transplantationen eines Kalenderjahrs (aufgeschlüsselt nach allogenen und autologen Transplantationen) jährlich bis zum 1. März des Folgejahres auch der zuständigen Ärztekammer übermittelt werden.

Somit wird durch die neue Richtlinie der Bundesärztekammer erstmals festgeschrieben, dass Stammzell-transplantierende Einrichtungen eine Meldeverpflichtung aller durchgeführten Transplantationen an ein Register haben und das DRST wird als Register explizit namentlich herausgehoben. Die neue Richtlinie wird inzwischen auch von den Landesärztekammern umgesetzt und erste entsprechende Anfragen über die Stammzell-transplantierenden Einrichtungen sind vom DRST beantwortet worden.

Als ein Instrument der Qualitätsmessung für die vertraulichen Zentrums-spezifischen DRST-Berichte wurde der Prätransplantations-Risiko Score (EBMT-Score) wie nachfolgend tabellarisch dargestellt modifiziert (DRST-EBMT-Score):

Risikofaktoren	Score-Punkte
Patientenalter (Jahre)	
≤ 30	0
31-45	1
46-60	2
>60	3
Krankheitsstadium	
früh	0
intermediär	1
fortgeschritten	2
Zeitintervall Diagnose – Transplantation (Monate)	
<12	0
≥ 12	1
Spendertyp	
HLA-identisches Geschwister	0
Fremdspender, andere	1
Sex-Match Patient – Spender	
alle anderen	0
weiblicher Spender für männliche Patienten	1

Hiermit lassen sich 6 Score-Gruppen jeweils hochsignifikant trennen, die hinsichtlich der beiden klinischen Endpunkte *Gesamtüberleben* und *Nicht-Rezidiv-bedingte Sterblichkeit* einen Indikations-übergreifenden Vergleich von Zentrumsergebnissen mit dem Bundesdurchschnitt erlauben.

4 Förderung nationaler klinischer Studien

4.1 Antragstellung

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

Ihr Antrag sollte ungefähr ein bis zwei Seiten lang sein und folgende Angaben zu der von Ihnen geplanten Studie enthalten:

- Kontaktdaten der Antragsteller
- Titel Ihrer geplanten Studie
- Projektbeschreibung (Stand der Forschung, eigene Vorarbeiten, Fragestellung/Zielsetzung)
- Beschreibung des Studienkollektivs, für das DRST-Daten angefordert werden:
Patientenalter (Range), Diagnosen, Krankheitsstadien, Art der Transplantation (autolog/allogen, Stammzellquellen, Erst-, Re-, additional Tx), gewünschter Beobachtungszeitraum (Transplantationsjahr und Länge des Follow-Up), Einschränkung der Studienpatienten auf bestimmte Tx-Zentren, etc.
- Liste der gewünschten Variablen und gewünschtes Datenformat für die Lieferung der Daten

Nach einer Überprüfung der Datenlage in der DRST-Datenzentrale wird Ihr Antrag an alle Mitglieder der DZK (bestehend aus den Vorstandsmitgliedern des DRST und der DAG-KBT) verschickt. Sollten Einwände oder Verbesserungsvorschläge vorgebracht werden, ist ggf. eine Anpassung des Studienantrags nötig. Sie werden abschließend vom 1. Vorsitzenden des DRST über die Genehmigung Ihrer Studie informiert.

4.2 Studienanträge und Studienberichte

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 allogen transplantierte Patienten mit AML ab Januar 1999	Prof. 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

Projekt	Antragsteller	Status
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 chronischer 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 publiziert, s. JB 2013 M Christopheit, et al. Journal of Clinical Oncology, 31(26):3259-3271, 2013
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 siehe JB 2012, Kap. 4.2.1 siehe JB 2013, Kap. 4.2.1 siehe JB 2014, Kap. 4.2.1
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)	publiziert, s. JB 2013 M Pfirrmann, et al. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Published online, 2014 siehe JB 2013, Kap. 4.2.2
Allogene Transplantation bei Morbus Hodgkin	Prof. Dr. med. Christof Scheid (Köln)	publiziert, s. JB 2010 C Scheid, et al. Haematologica, 95(4):26, 2010
Transplantationen von Nabelschnurblut bei Erwachsenen	Prof. Dr. med. Guido Kobbe Dr. med. Thomas Schroeder (beide Düsseldorf)	siehe JB 2009, Kap. 3.2.3 siehe JB 2011, Kap. 3.2.4
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) Prof. Dr. med. Wolfgang A. Bethge (Tübingen)	siehe JB 2010, Kap. 3.2.2 siehe JB 2013, Kap. 4.2.3
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 siehe JB 2012, Kap. 3.2.1

Projekt	Antragsteller	Status
Allogene Transplantation bei multiplem Myelom – Einfluss der Immunglobulin-Subtypen	PD Dr. med. Hellmut Ottinger Dr. med. Rudolf Trenschele (beide Essen)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.6 siehe JB 2013, Kap. 4.2.4
Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation	Dr. med. Daniel Fürst PD Dr. med. Joannis Mytilineos (beide Ulm)	publiziert, s. JB 2013 D Fürst et al. Blood, 122(18):3220-3229, 2013 siehe JB 2014, Kap. 4.2.2
Einfluss des Lebensalters auf das Behandlungsergebnis nach allogener Stammzelltransplantation	Prof. Dr. med. Axel Heyll (MDK Nordrhein, Düsseldorf)	siehe JB 2012, Kap. 3.2.2
Dokumentationsprojekt zur Praxis der Therapie der akuten Graft versus Host Disease an deutschen Transplantationszentren	Dr. med. Daniela Heidenreich PD Dr. med. Stefan A. Klein (beide Mannheim)	siehe JB 2013, Kap. 4.2.5 siehe JB 2014, Kap. 4.2.3
Nichtproportionale Hazards in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation: Systematisch vergleichende Analyse zeitabhängiger Effekte klinischer Prädiktoren auf den Erfolg der Stammzelltransplantation	Dr. med. Daniel Fürst PD Dr. med. Joannis Mytilineos (beide Ulm)	siehe JB 2013, Kap. 4.2.6
Bedeutung der autologen Stammzelltransplantation beim älteren Menschen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom in Deutschland	Dr. med. Maximilian Merz Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (beide Heidelberg)	siehe JB 2014, Kap. 4.2.4
Einfluss der Applikationsform und Dosis von Busulfan auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rezidivrate und Non-Relapse Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation	Prof. Dr. med. Christof Scheid (Köln)	siehe JB 2014, Kap. 4.2.5

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

4.2.1 Retrospektive Analyse bei Patienten mit Follikulärem Lymphom bei Erwachsenen

Allogene hämatopoetische Zelltransplantation als kurative Therapie bei Patienten mit nicht-transformierten Follikulären Lymphomen

Frank Heinzemann, Wolfgang Bethge, Dietrich Wilhelm Beelen, Marianne Engelhard, Nicolaus Kröger, Peter Dreger, Dietger Niederwieser, Jürgen Finke, Donald Bunjes, Johanna Tischer, Guido Kobbe, Ernst Holler, Martin Bornhäuser, Matthias Stelljes, Annerose Müller, Imme Haubitz, Hubert Schrezenmeier, Carlheinz Müller und Hellmut Ottinger

Diese Analyse basiert auf Daten, die vom Deutschen Register für Stammzelltransplantationen zur Verfügung gestellt wurden. Die Studie wurde unterstützt durch die "Deutsche Krebshilfe e. V.", die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V., die DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige GmbH und die Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung.

Die allogene hämatopoetische Zelltransplantation (HCT) bietet eine Heilungschance bei Patienten mit nicht-transformiertem Follikulären Lymphom (FL), ist aber mit dem Risiko einer nicht rückfallbedingten Mortalität (NRM) assoziiert. Ziel der retrospektiven Analyse war es, Subgruppen zu identifizieren, die von der allogenen HCT profitieren.

Der dem DRST vorliegende Datensatz von 146 Patienten mit FL, die eine allogene HCT im Zeitraum 1998-2008 erhielten, wurde durch direkten Kontakt mit den DRST Datenmanagern, Referenzpathologen

und Transplantationsleitern (zur Ermittlung des Grades der chronischen GvHD) erweitert.

Zum Zeitpunkt der Transplantation hatten 110 Patienten eine chemosensitive und 33 Patienten eine chemorefraktäre Erkrankung. Bei 90/146 (62%) der Patienten wurde im Laufe der Erkrankung bereits eine autologe HCT durchgeführt. Nach einem medianen Follow-Up von 9.1 Jahren (range 3.6-15.7 Jahre) lag ein 1,2,5,10-Jahres Überleben von 67%, 60%, 53%, 48% und ein rezidivfreies Überleben von 63%, 53%, 47% und 40% vor. 40% der Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung waren Langzeitüberlebende. Die 100d NRM lag bei 16%. Nach allogener HCT trat bei 8 Patienten ein Progress und bei 17 Patienten ein Rezidiv auf. 15/17 Rezidiven traten in den ersten 3 Jahren nach Transplantation auf. Nur 2 Rückfälle wurden in der Patientenkohorte (n=77) mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 5 Jahren nach allogener HCT nachgewiesen.

Die univariate Analyse ergab limitierte chronische GvHD, Spenderalter = 42 Jahre und TBI-basierte Konditionierung im Falle einer chemorefraktären Erkrankung als günstige Faktoren für das Gesamtüberleben. Die multivariate Analyse identifizierte chemosensitive Erkrankung, TBI-basierte Konditionierung bei chemorefraktärer Erkrankung und limitierte chronische GvHD als unabhängige Faktoren für das Gesamtüberleben.

Die allogene HCT bei Patienten mit nicht-transformiertem FL ist mit einer akzeptablen NRM assoziiert und ermöglicht eine nennenswerte Heilungschance sogar bei Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung und fortgeschrittenem Lebensalter (= 55 Jahre) zum Zeitpunkt der Transplantation. Jüngere Spender (= 42 Jahre) sollten bevorzugt werden.

Dieser Beitrag wurde bei der EBMT-Tagung in Istanbul (21.-25.03.2015) präsentiert.

4.2.2 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

Für eine Blutstammzelltransplantation (BSZT) bei Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen ist die Suche nach einem passenden Spender von entscheidender Bedeutung. Geeignete Spender müssen in einer Reihe von Genmerkmalen mit dem Patienten übereinstimmen. Obwohl die Überlebenschance nach BSZT über die Jahre verbessert wurde, sind auch bei Transplantationen mit nach gegenwärtigem Stand der Erkenntnis optimal passenden Spendern in bis zu 50% der Fälle schwere und lebensbedrohliche Komplikationen zu erwarten. Diese können sich als Nebenwirkungen der Behandlung oder als Wiederkehren der Grunderkrankung bemerkbar machen.

Ein Teil dieser Komplikationen könnte möglicherweise durch Verbesserungen in den Spenderauswahlkriterien verhindert werden. Dafür sind jedoch zusätzliche genetische Marker erforderlich, die erst einmal identifiziert werden müssten. Ziel dieses Projektes war es, in Zusammenarbeit mit den transplantierenden Kliniken eine umfangreiche Kohorte an Patienten und Spendern für solche Marker zu untersuchen. Dies waren im Einzelnen die Gene für KIR-Rezeptoren (Killer-cell-immunoglobulin-like-receptors), MICA (MHC-class-I-related chain A), HLA-E, CCR5 (Chemokinrezeptor 5) und TNF- α (Tumornekrosefaktor alpha).

Wesentliche Erkenntnis des Projekts ist, dass eine bestimmte Patientengruppe (Vorliegen einer myeloiden Erkrankungen und gleichzeitig C1 Ligand vorhanden) von einem Spender mit KIR-Bx Haplotypen profitiert. Diese Patienten-Spender-Konstellation macht ca. 40-50% aller in Deutschland transplantierten Patienten aus. Wird dies als Kriterium in der Spenderauswahl angewendet, ließe sich nach unseren Daten ca. 1 von 4 Krankheitsrezidiven und 1 von 10 Todesfällen bei Patienten, deren Spender den ungünstigeren KIR-Genotyp aufweist, verhindern. Unsere Ergebnisse werden auch von anderen Forschungsgruppen bestätigt. Demnach könnten unsere Ergebnisse eine eindeutige praktische Relevanz bei der Suche nach dem idealen Spender haben.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass Unverträglichkeiten für die MICA-Merkmale mit einem ungünstigen Überleben einhergehen. Allerdings treten diese Unverträglichkeiten nur bei rund 10-20% der Transplantationen auf, so dass wir eine Typisierung von Patient und Spender nur in bestimmten Sonderfällen vorschlagen (mehrere gleichwertig kompatible Spender oder bei vorhandener HLA-Unverträglichkeit). Signifikant weniger Todesfälle wurden in unserer Analyse gesehen, wenn eine Verträglichkeit für MICA-Gene zwischen Patient und Spender gegeben ist. Auch dies könnte in Zukunft für die Auswahl optimaler Spender relevant werden. Auch Variationen für die Gene HLA-E, CCR5 und TNF- α schienen in unseren Analysen das Überleben nach einer BSZT zu beeinflussen, die Ergebnisse lassen allerdings derzeit noch keine praxisrelevanten Empfehlungen ableiten.

Das Projekt war ein Erfolg im Sinne der gesetzten Ziele, eine Bestätigung der Ergebnisse in einer weiteren Kohorte wird angestrebt.

Dieses Projekt wird von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e. V. unterstützt.

4.2.3 Dokumentationsprojekt zur Praxis der Therapie der akuten GvHD

Dokumentationsprojekt zur Praxis der Therapie der akuten Graft versus Host Disease an deutschen Transplantationszentren

Beitrag von Dr. med. Daniela Heidenreich und PD Dr. med. Stefan A. Klein, Universitätsmedizin Mannheim

Dieses Projekt wurde Anfang 2014 gestartet. Es ist das Ziel dieses Vorhabens mittels einer retrospektiven multizentrischen Analyse den aktuellen Stand des Managements und der Therapie der akuten Graft versus Host Disease (aGvHD) an einem großen Patientenkollektiv zu dokumentieren. Hierzu sollen die Daten von 500 Patienten mit AML oder MDS, die eine Grad II-IV aGvHD entwickelt haben und zwischen 2006 und 2011 transplantiert wurden, erfasst werden. Es soll versucht werden anhand dieser großen Kohorte Risikofaktoren für den Verlauf der Erkrankung zu identifizieren. Darüber hinaus soll diese Erhebung vor dem Hintergrund des sehr heterogenen Vorgehens, insbesondere im Management therapierefraktärer Verläufe, die Grundlage für einheitliche Therapieansätze und für prospektive Studien zur Therapie der aGvHD legen.

Auf Grund der Notwendigkeit, einen sehr umfangreichen aGvHD-spezifischen Datensatz zu erheben, umfasst dieses Projekt nicht nur die Dokumentation der Med-A Datensätze und ergänzender Angaben der Transplantationszentren. Vielmehr erfolgt zusätzlich eine Vor-Ort-Dokumentation der klinischen Daten. In einem ersten Schritt identifiziert das DRST anhand der vorliegenden Med-A Datensätze aus den teilneh-

menden Zentren alle Patienten mit aGvHD und AML oder MDS als Grunderkrankungen in dem oben genannten Zeitraum. Die aGvHD-spezifischen Daten werden anschließend im zweiten Schritt nach einheitlichen Kriterien von immer derselben Person an den Zentren vor Ort dokumentiert.

Seit nahezu einem Jahr läuft diese Vor-Ort-Dokumentationsphase. In Anbetracht der Größe des Patientenkollektives wird die Dokumentation der klinischen Daten in den Zentren mindestens noch das gesamte Jahr 2015 andauern.

Wir danken dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen, der kooperativen Transplantationsstudiengruppe, der Deutsch-Österreichisch-Schweizer-Arbeitsgruppe GvHD sowie den sich beteiligenden Transplantationszentren für die Unterstützung und der Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung für die finanzielle Förderung des Projektes.

4.2.4 Autologe Stammzelltransplantation beim älteren Menschen mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom

Bedeutung der autologen Stammzelltransplantation beim älteren Menschen mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom in Deutschland

Beitrag von Dr. med. Maximilian Merz zum aktuellen Stand der Studie

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem mittleren Alter bei Erstdiagnose von ca. 70 Jahren. Die Prognose der Myelomkrankung hat sich durch die Einführung neuer Medikamente wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in Kombination mit einer Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation in den letzten Jahrzehnten dramatisch verbessert. In den meisten Zentren wird die autologe Stammzelltransplantation lediglich bis zum 65. Lebensjahr durchgeführt, sodass ein Großteil der neu diagnostizierten Patienten nicht im Rahmen eines Hochdosiskonzepts behandelt wird. Ferner ist die Vergütung der autologen Transplantation bei älteren Myelompatienten durch die Krankenkassen ein aktueller Streitpunkt in Deutschland.

Vergangene Studien haben jedoch gezeigt, dass eine Hochdosischemotherapie auch für ältere Patienten möglich ist. Die meisten dieser retrospektiven Analysen wurden vor Einführung der neuen Medikamente durchgeführt. Ferner wurde in vielen Studien nicht die übliche Konditionierung mit Melphalan 200 mg/m² appliziert, sondern eine Dosisreduktion vorgenommen. Des Weiteren existieren bislang nur wenige Daten zur Prognoseeinschätzung bei älteren Myelompatienten. Die aktuelle Analyse von 6679 im Zeitraum zwischen 1998 und 2014 in Deutschland autolog transplantierten Myelompatienten > 60 Jahre widmet sich folgenden Fragestellungen:

1. Hat sich das Transplantationsverhalten hinsichtlich des medianen Alters in den letzten Jahren in Deutschland verändert?
2. Hat ein Alter >60, 65 oder 70 bei Transplantation einen negativen Einfluss auf die Zeit zum Engraftment oder die Frühmortalität (100 Tage)?
3. Wirkt sich ein höheres Alter bei Transplantation auf das progressionsfreie und Gesamtüberleben aus?
4. Können Subgruppen älterer Myelompatienten identifiziert werden, die eine besonders gute oder

schlechte Prognose nach einer Hochdosistherapie haben (z. B. Patienten mit Niereninsuffizienz, schlechter Remission vor/nach Transplantation, Karnofsky Index <80% vor Transplantation)?

5. Hat die Tandem-Transplantation Einfluss auf die Prognose älterer Patienten.
6. Welchen Einfluss hat die Melphalandoxis auf die Prognose?

Nach erster Sichtung der vom DRST zur Verfügung gestellten Daten, werden diese hinsichtlich der oben stehenden Fragen aktuell analysiert. Erstes Ziel ist die Aufarbeitung der Daten für eine Präsentation auf dem diesjährigen Meeting der International Myeloma Foundation im September in Rom.

4.2.5 Einfluss der Applikationsform und Dosis von Busulfan auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rezidivrate und Non-Relapse Mortalität nach allogener Transplantation

Einfluss der Applikationsform und Dosis von Busulfan auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rezidivrate und Non-Relapse Mortalität nach erster allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit AML oder MDS

Beitrag von Prof. Dr. Christof Scheid, Leiter Stammzelltransplantation, Uniklinik Köln

Busulfan ist ein typischer Bestandteil einer Vielzahl von Konditionierungsregimen zur allogenen Stammzelltransplantation. Dabei wurden basierend auf den Arbeiten von Slavin und anderen eine Reihe von Protokollen mit reduzierter Busulfan-Dosierung entwickelt. Die Verfügbarkeit der intravenösen Formulierung hat die Toxizität von Busulfan deutlich reduziert, so dass sich die Frage nach der optimalen intravenösen Busulfan-Dosis zur Konditionierung unter diesen Bedingungen neu gestellt hat.

Mit Hilfe einer retrospektiven Analyse anhand eines großen Kollektivs aus dem DRST bei Patienten mit AML oder MDS sollte Effizienz und Toxizität verschiedener Busulfan-Dosierungen und -Applikationsformen untersucht werden.

Aus dem DRST-Register wurden 1844 Patienten mit AML (n=986), MDS (n= 649) oder sekundärer AML (n=209) identifiziert, die eine allogene Stammzelltransplantation nach einer Busulfan-haltigen Konditionierung erhalten hatten. Das mediane Alter lag bei 53 Jahren (Range 18-80), 55% waren männlich, 45% weiblich. Der Karnofsky Performance Status war 100 bei 24.7%, 90 bei 44.1%, 80 bei 18.8%, 70 oder weniger bei 6.1% und fehlte in 6.5%. 49.8% waren in kompletter Remission bei Transplantation, 11.7% wurden upfront transplantiert und 48.5% hatten aktive Erkrankung nach Chemotherapie. Als Transplantat dienten PBSC in 94% der Fälle und Knochenmark bei 5.3%. Bei 0.7% gab es keine Angabe zur Stammzellquelle. 607 Patienten erhielten orales Busulfan und 1237 Patienten die intravenöse Form. Die Dosierung betrug bis zu 4 mg/kg bei 212 Patienten, 4.1-8 mg/kg in 1084 Fällen, 8.1-12 mg/kg in 82 Fällen und über 12 mg/kg bei 466 Patienten. In der Altersgruppe bis 40 Jahre erhielten die meisten Patienten > 12 mg/kg (61%), während Patienten zwischen 41 und 50 Jahren zu 50% eine Dosis von > 12 mg/kg und 32% eine Dosis von 4.1-8 mg/kg bekamen. Im Gegensatz dazu erhielten Patienten zwischen 51 und 60 Jahren eine reduzierte Dosis von 4.1-8 mg/kg in 57% der Fälle, mit einer ansteigenden Rate von 78% bzw. 82% in den Altersgruppen 61-65 Jahre und >65 Jahre. Dabei zeigte sich in der Altersgruppe 51-60 Jahre ein Unterschied zwischen der oralen und intravenösen Applikationsform von Busulfan: Während bei oraler Gabe nur 15,6% eine Dosis über 8 mg/kg erhielten, waren es bei intravenöser Applikation 41,5%.

In einer multivariaten Cox Modell Analyse waren Alter und Erkrankungsstatus bei Transplantation signifikante Parameter für Überleben und Non-Relapse Mortality (NRM). Um den Faktor Erkrankungsstatus auszuschließen, führten wir eine Analyse in der Subgruppe von Patienten mit AML in erster CR. Hierbei zeigte sich die kumulative Inzidenz der NRM nach 24 Monaten mit 15.7% bei Patienten unter 40 Jahren, 17.6% bei 41-50 Jahren, 23.7% bei 51- 60 Jahren, 31.8% bei 61-65 Jahren und 35.7% bei Patienten über 65 Jahren. Das Überleben nach 24 Monaten lag in diesen Altersgruppen bei 72%, 68%, 57%, 53% und 43%.

Die Daten zeigen, dass bei altersentsprechend angepasster Busulfan-Dosierung die NRM bis zum Alter von 50 Jahren bei unter 20% liegt und auch bei Patienten über 65 Jahre mit 35% akzeptabel erscheint. Weitere Analysen in Bezug auf die Busulfan-Dosis und die Rezidiv-Inzidenz bzw. das krankheitsfreie Überleben sind geplant.

Präsentiert als Poster bei der Jahrestagung der EBMT 2014 in Istanbul (Abstract 2965):

Effects of Busulfan dose and administration route on transplantation outcome in adult patients with AML or MDS — a retrospective analysis of the German transplant registry DRST

Christof Scheid^{*1}, Udo Holtick¹, Martin Bornhäuser³, Nicolaus Kröger⁴, Arnold Ganser⁵, Renate Arnold⁶, Peter Dreger⁷, Gernot Stuhler⁸, Matthias Theobald⁹, Christian Peschel¹⁰, Michael Hallek¹¹, Dietger Niederwieser¹², Jürgen Finke¹³, Bernd Hertenstein¹⁴, Dietrich Beelen¹⁵ and Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST)

¹Stem cell transplantation program, University of Cologne, Köln, ³BMT, University of Dresden, Dresden, ⁴BMT, University Hospital Eppendorf, Hamburg, ⁵Hematology, Hannover Medical School, Hannover, ⁶BMT, Charite University Hospital, Berlin, ⁷BMT, University of Heidelberg, Heidelberg, ⁸BMT, Helios Kliniken, Wiesbaden, ⁹Hematology, University Hospital Mainz, Mainz, ¹⁰Hematology, Klinikum rechts der Isar, München, ¹¹Dept. I of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne, ¹²Hematology, University of Leipzig, Leipzig, ¹³BMT, University of Freiburg, Freiburg, ¹⁴Hematology, Kliniken Bremen-Mitte, Bremen, ¹⁵BMT, University Hospital Essen, Essen, Germany

5 Danksagungen

Wir danken für die aktuelle finanzielle Unterstützung

- der **Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung**



Wir danken für die Unterstützung in den Vorjahren

- der **DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige GmbH**
- der **Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung**
- der **Deutschen Krebshilfe e. V.**
- der **Aktion "Kampf dem Krebs" der Deutschen Krebsgesellschaft**
- der **Fa. medac GmbH**



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, Leiden und Barcelona und außerdem Frau Helen Baldomero und Herrn Prof. Dr. Jakob Passweg aus dem EBMT Activity Survey Data Office in Basel für die gute Zusammenarbeit,
- dem **Uniklinikum Essen** als lokalem Träger der DRST-Geschäftsstelle und des PRST, sowie dem **Uniklinikum Frankfurt** und der **Medizinischen Hochschule Hannover** als weiteren lokalen Trägern des PRST.

6 Anlagen

A Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2014

B Publikationen unter Beteiligung des DRST im Jahr 2014

A Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2014

EBMT SURVEY ON TRANSPLANT ACTIVITY 2014

Table 1: Report the total number of patients receiving their 1st allogeneic and/or 1st autologous transplant in your centre in 2014 according to indication, donor type and stem cell source.
Table 2: Report all other 'non first' transplants here. **Table 3:** Report the total number of NMA and DLI's here.
Table 4: Report any HSC/MSCT therapies here and on the separate cellular therapy survey.
 Help with reporting your data can be found in the guidelines.


 Table 1		NUMBER OF PATIENTS RECEIVING FIRST TRANSPLANTS ONLY IN 2014																		Total allo after auto
		Allogeneic												Autologous			Total			
		Family						Unrelated												
		HLA - id sibling			Other relative, MM, haplo-id			Twin												
		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																			
LPD	MDS or MD/MPN																			
	MPN																			
	CLL incl. PLL																			
	PCD - Myeloma																			
Solid tumors	PCD - other																			
	HD																			
	NHL																			
	Neuroblastoma																			
Non - Malignant disorders	Soft tissue sarcoma																			
	Germ cell tumors																			
	Breast Cancer																			
	Ewing																			
	Other solid tumors																			
	BM aplasia - SAA																			
	BM aplasia - other																			
	Hemoglob. - thalassemia																			
Hemoglob. - sickle cell																				
Primary Immune deficiencies																				
Inh. disorders of metabolism																				
Auto immune disease																				
Others																				
TOTAL 1st Transplants																				
Number pediatric patients: age <18 at transplant																				

Table 2: Non 1st transplants performed in 2014

Retransplants																		
Additional transplants																		
TOTAL All Transplants																		

Table 3: Additional Information for the transplants reported in Table 1 and 2.

Number of Non-Myeloablative transplants performed in 2014		Number of patients receiving DLI infusions in 2014	
---	--	--	--

Table 4: Cellular therapies

Number of Patients receiving Hematopoietic Cells for non hematopoietic use in 2014	ALLO		AUTO		Number of Patients receiving Mesenchymal Stromal Cells (MSC) in 2014	ALLO		AUTO	
	Cardiovascular	Neurological	Tissue repair / musculoskeletal	Epithelial		GvHD prevention/treatment	HSC graft enhancement	Other (please specify)	

Please also report this data on the separate more detailed survey on novel cell therapies/tissue engineering. Contact H. Baldomero if you require one.

Guidelines for reporting data to the EBMT Activity Survey 2014.

Table 1: Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2014. 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 2014. Patients without consent to share data can also be reported to the survey.

Note: The transplant procedure starts at conditioning. If a patient dies immediately after being given the cells or immediately before being given the cells, the patient is still dying within the transplant procedure and must be reported.

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:

Other relative = any family member: matched, mismatched or haplo-identical 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**.

Pediatric transplants: enter the total number of **pediatric patients** (<18 at transplant) receiving their 1st transplant in 2014.

Table 2: Report the total number of retransplants and additional (non-first) transplants performed by donor type and stem cell source in 2014.

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 2014 is calculated as the total number of transplants from Table 1 + the transplants entered in Table 2.

Table 3: Report additional information for the transplants reported in table 1 and 2.

- **Non Myeloablative transplants** (previously called Reduced Intensity Conditioning transplants): enter the total number of all non myeloablative transplants performed in 2014 (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.
- **Donor Lymphocyte Infusions (DLI):** enter the total number of **patients** receiving DLI infusions in 2014 (not the number of infusions). The year the transplant was done does not affect the DLI reporting itself.

Table 4: Report the numbers of cellular therapies performed in your transplant centre or hospital.

- **Hematopoietic Cells (HSC) for non-hematopoietic use:** enter the number of **patients** receiving HSC transplants for NON-hematopoietic use in 2014 by disease group and donor type.
- **Mesenchymal stromal cells (MSC):** enter the total number of **patients** receiving MSC stromal cell infusions in 2014 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).
- Please also report this data on the more detailed survey on 'novel cellular therapies/tissue engineering'. Contact Helen Baldomero if you do not have one.

Disease classification dictionary: the classification of diseases for the survey follows the EBMT disease classification dictionary, which can be found at: www.ebmt.org – Research – survey submission – List of Disease Classifications.

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

B Publikationen unter Beteiligung des DRST im Jahr 2014

M Pfirrmann, S Saussele, A Hochhaus, et al. Explaining survival differences between two consecutive studies with allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, Published online, 2014.

Wir danken für die aktuelle finanzielle Unterstützung:

