

Jahresbericht 2018



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

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: hellmut.ottinger@drst.de

Mitarbeiterin

Andrea Weggen
Telefon: 0201 723-3701
Fax: 0201 723-5463
E-Mail: andrea.weggen@drst.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 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

Mitarbeiterinnen

Sandra Frank, Franziska Hanke, Helga Neidlinger
Telefon: 0731 1507-621
Fax: 0731 1507-502
E-Mail: support@drst.de

PRST Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen

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

PRST Registerbeauftragte

Dr. Rita Beier
Telefon: 0201 723-0
E-Mail: rita.beier@uk-essen.de

Prof. Dr. Karl-Walter Sykora (Stellvertreter)
Telefon: 0511 532-7883
E-Mail: prst@mh-hannover.de

Datenmanagement

Kirsten Mischke, Irina Türüchanow, Katrin Wons
Telefon: 0511 532-7883, -9467
E-Mail: prst@mh-hannover.de

Statistik

Dr. Martin Zimmermann
E-Mail: zimmermann.martin@mh-hannover.de

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	1
2	Personalia und Fördermitglieder	3
2.1	Personalia	3
2.2	Liste der Fördermitglieder	4
3	Arbeitsbericht und statistischer Überblick 2018	6
3.1	Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten	6
3.2	Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2018: Definitionen	13
3.3	Allogene Transplantationen in Deutschland	14
3.3.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein	14
3.3.2	Indikationen	15
3.3.3	Spendertypen und Stammzellquellen	17
3.3.4	Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle	21
3.3.5	Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)	21
3.4	Autologe Transplantationen in Deutschland	22
3.4.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein	22
3.4.2	Indikationen	22
3.5	Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern	24
3.5.1	Allogene Transplantationen	24
3.5.2	Autologe Transplantationen	28
3.6	Informationen zum PRST	29
4	Förderung nationaler klinischer Studien	30
4.1	Antragstellung	30
4.2	Studienanträge und Studienberichte	30
4.2.1	Schwangerschaft nach allogener Stammzelltransplantation in Deutschland - Ein nationaler Survey	33
4.2.2	Bedeutung von Donorlymphozyteninfusionen nach allogener Stammzelltransplantation bei adulten Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie	34
4.2.3	HLA-Haplotypinferenz in der unverwandten Blutstammzelltransplantation und der Einfluss von Haplotypmatching auf das Überleben	35
4.2.4	Sicherheit und Effektivität der zweistufigen Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation bei refraktärer akuter myeloischer Leukämie	36
4.2.5	Impact of KIR2DS1 and KIR3DL1 donor gene content on outcome after unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with myeloid neoplasia	38
4.2.6	Allogene Blutstammzelltransplantation für therapie-assoziierte myeloische Neoplasien - Outcome-Analyse mit Bezug auf das primäre Malignom und die therapie-assoziierte myeloische Neoplasie	39
4.2.7	Multizentrische, retrospektive Analyse zum ereignisfreien Überleben von allogent Stammzelltransplantierten Patienten mit rezidivierter chronischer myeloischer Leukämie	39

5	Danksagungen	41
6	Abkürzungsverzeichnis	43
7	Anlagen	44
A	Meldebögen und Richtlinien DRST/EBMT Survey on Transplant Activity 2018	45
B	Rechenschaftsbericht	47
C	Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2018 und 2019	48
D	Deutschlandkarte: Standorte der in 2018 allogenen transplantierenden Zentren	49
E	Deutschlandkarte: Standorte der in 2018 autolog transplantierenden Zentren	50
F	Deutschlandkarte: Standorte der in 2018 transplantierenden pädiatrischen Zentren	51

1 Vorwort

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,
liebe Freunde und Förderer,

auch im Jahr 2018 ist gegenüber dem Vorjahr ein Anstieg der Zahlen autologer und allogener Stammzelltransplantationen (SZT) festzustellen, der bei den allogenen SZT allerdings ausgeprägter ist und mit 3284 Ersttransplantationen (Gesamtzahl allogener SZT 3506) erneut eine Höchstmarke erreicht. Den größten Zuwachs haben dabei weiterhin SZT mit nicht-verwandten Spendern, aber auch die Zahl der SZT mit HLA-haploidentischen familiären Spendern kann wie in den Vorjahren einen leichten Zuwachs verzeichnen.

In Bezug auf die akuten Leukämien als den Hauptindikationen zur allogenen SZT (55 %) zeichnet sich in den letzten Jahren neben einem weiteren Anstieg der SZT-Zahlen ein deutlicher Trend zur Durchführung dieser Therapiemaßnahme in der ersten Vollremission ab. Dieser Trend ist vermutlich Ausdruck der verbesserten primären genetischen Risikostratifikation sowie der Indikationsstellung auf Basis der molekularen Resterkrankung nach der Primärtherapie. Dabei mag aber insbesondere bei den akuten myeloischen Leukämien auch der wachsende Anteil älterer Patienten mit ungünstiger Prognose eine wesentliche Rolle spielen, die bereits nach der Primärtherapie einer allogenen SZT zugeführt werden.

Hinsichtlich der Positionierung des DRST im laufenden Jahr sind drei Aspekte herauszuheben: Auf nationaler Ebene ist die erste Fortschreibung der Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen durch den wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer veröffentlicht worden (Deutsches Ärzteblatt, 20.02.2019, DOI: 10.3238/arztebl.2019.rl_haematop_sz02), in dem erneut die Erforderlichkeit der Erfassung der Behandlungsergebnisse unter Verweis auf das DRST festgeschrieben wird. Hingewiesen sei ferner auf den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses, der in seiner Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel gemäß §35a SGB V die Anforderungen an die Qualifikation sowie die Dokumentationsverpflichtung der Behandlungseinrichtungen herausstellt. Gestützt wird diese Entwicklung durch die vorausgegangene 'positive opinion' der Europäischen Arzneimittelbehörde zur Dokumentation der bislang Europa-weit arzneimittelrechtlich zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien in dem Register der EBMT. Es scheint sich somit deutlich abzuzeichnen, dass neue hämato-onkologische zelluläre Therapien zukünftig ebenfalls in diesem Register dokumentiert werden sollen und somit auch zum integralen Bestandteil des DRST werden.

Die von der EBMT zuletzt für den Jahreswechsel 2018/19 angekündigte Umstellung der ProMISe-Datenbank auf das MACRO-Datenbanksystem hat sich leider erneut verzögert. Die Mitarbeiterinnen des DRST haben dennoch bereits im laufenden Jahr fünf Schulungstermine in Ulm, Essen und Berlin angeboten.

Obwohl noch nicht alle Fragen der rechtskonformen Anpassung für die Erfassung, Speicherung, Verarbeitung und Weitergabe personenbezogener Daten durch das DRST gemäß der Europäischen Datenschutzgrundverordnung und des Bundesdatenschutzgesetzes abschließend geklärt sind, haben sich in der Praxis daraus bislang keine konkreten Veränderungen der bewährten Abläufe ergeben. Die erforderliche Anpassung der Einverständniserklärung, die auch den wechselseitigen Datenaustausch zwischen den nationalen Zentren

und dem Register der EBMT sowie zwischen dem DRST und internationalen Registern abdeckt, ist inzwischen erfolgt. Die finale Freigabe steht jedoch noch aus.

Abschließend möchte sich der DRST-Vorstand erneut für die aktive Unterstützung der DAG-KBT, aller DRST-Mitgliedszentren sowie der persönlichen DRST-Mitglieder herzlich bedanken. Unser besonderer Dank gilt insbesondere Frau Sandra Frank, Frau Franziska Hanke, Frau Helga Neidlinger und Frau Andrea Weggen, welche die Funktionsfähigkeit des DRST gewährleisten sowie Herrn Diplom-Betriebswirt Volker Rump vom Zentralen Knochenmarkspender-Register für die ehrenamtliche betriebswirtschaftliche Betreuung des DRST.

Essen und Ulm im Mai 2019

Prof. Dr. Dietrich W. Beelen

PD Dr. Joannis Mytilineos

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)

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

Gesamtliste der DRST-Mitglieder:

Prof. Dr. Renate Arnold	Prof. Dr. Karlheinz Jöckel
Prof. Dr. Dietrich W. Beelen	Prof. Dr. Thomas Klingebiel
Dr. Rita Beier	Prof. Dr. Hans-Jochem Kolb
Prof. Dr. Wolfgang Bethge	Prof. Dr. Bernhard Kremens (bis 2018)
Prof. Dr. Jan Beyersmann	Prof. Dr. Nicolaus Kröger
Prof. Dr. Martin Bornhäuser	Dr. Dr. Carlheinz Müller
Prof. Dr. Donald Bunjes	PD Dr. Joannis Mytilineos
PD Dr. Markus Ditschkowski (seit 2019)	PD Dr. Hellmut Ottinger
Prof. Dr. Peter Dreger	Annette Rasche, MBA
Prof. Dr. Angelika Eggert	Prof. Dr. Johannes Schetelig, M.Sc. (seit 2019)
Prof. Dr. Gerhard Ehninger	Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier
Prof. Dr. Katharina Fleischhauer	Dipl.-Volkswirt Manfred Stähle
PD Dr. Daniel Fürst	Prof. Dr. Karl-Walter Sykora
Prof. Dr. Peter Horn	Prof. Dr. Axel Zander

Mitarbeiter:

DRST-Geschäftsstelle (Essen):
Andrea Weggen (seit August 2018)
Karin Fuchs (bis August 2018)

DRST-Datenzentrale (Ulm):
Sandra Frank
Franziska Hanke
Helga Neidlinger

PRST (Hannover):
Kirsten Mischke
Irina Türüchanow
Katrin Wons

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
302	295	Hannover	Med. Hochschule, E
303	295	Hannover	Med. Hochschule, K
691	524	Heidelberg	Universitätsklinikum, E
661	785	Homburg	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
671	140	Ludwigshafen	Klinikum
231	367	Lübeck	Universitätsklinikum, E
391	359	Magdeburg	Universitätsklinikum

DRST-CIC	EBMT-CIC	Ort	Institution, E (=Erw.) / K (=Kinder)
551	786	Mainz	Universitätsklinikum
681	681	Mannheim	Universitätsklinikum
351	645	Marburg	Universitätsklinikum
812	513	München	Klinikum Großhadern
813	558	München	Klinikum rechts der Isar
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
971	712	Würzburg	Universitätsklinikum, E

3 Arbeitsbericht und statistischer Überblick 2018

3.1 Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten

Im Jahr 2018 wurden 73 % der 6 416 neu erfassten Transplantationen von den Datenmanagern der Zentren selbst erfasst. Zusätzlich wurden fast 23 000 Follow-ups in die Datenbank eingegeben, davon über 16 000 (72 %) von den Zentren selbst.

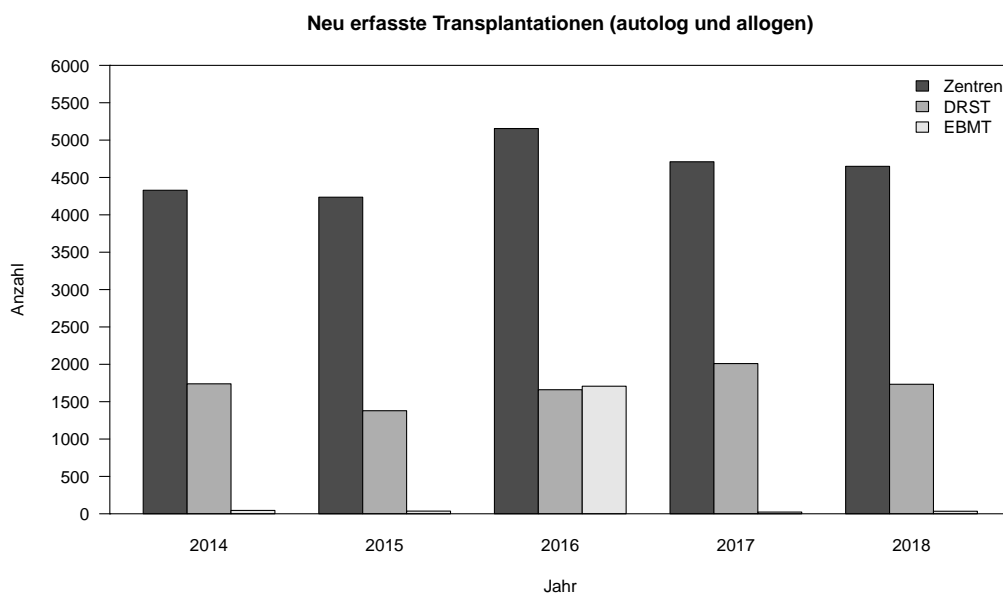


Abbildung 3.1: Erfassung neuer Transplantationen (autolog und allogene) in ProMISe, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:
Zentren – Erfassung der Daten durch die Zentren in ProMISe,
DRST – Übertragung der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST,
EBMT – hauptsächlich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

Mit dem DRST/EBMT Survey on Transplant Activity 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 2018 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.

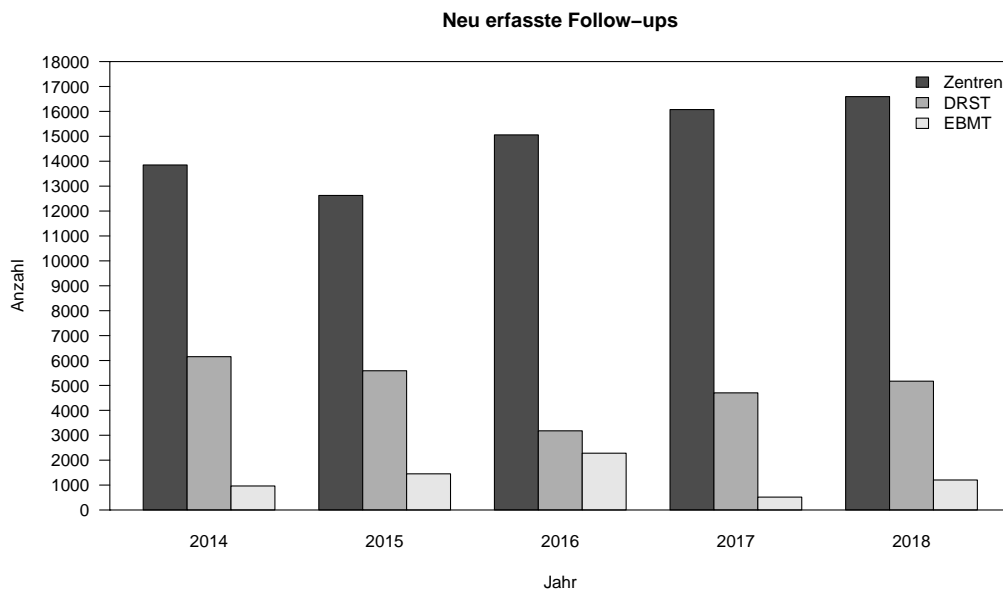


Abbildung 3.2: Erfassung neuer Follow-ups in ProMISe, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:
Zentren – Erfassung der Daten durch die Zentren in ProMISe,
DRST – Übertragung der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST,
EBMT – u. a. die Übernahme der PRST-Daten durch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

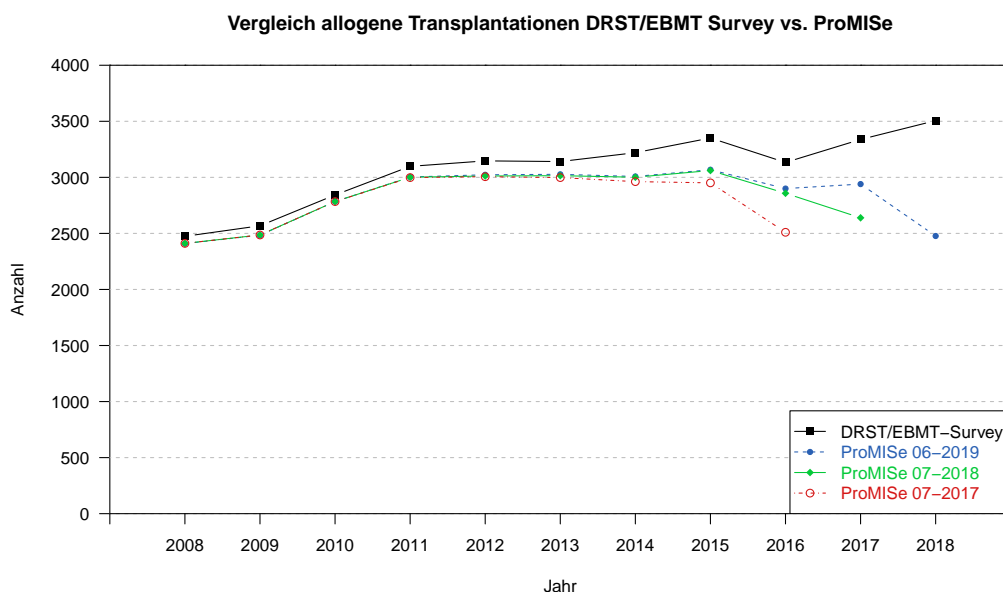


Abbildung 3.3: Stand der Datenerfassung allogener Erst- und Folgetransplantationen in ProMISe.
 Datenquellen: DRST/EBMT Survey on Transplant Activity (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in der ProMISe-Datenbank der EBMT zu ausgewählten Zeitpunkten (Ist-Werte).

Auch wenn nicht für alle Transplantationen aktuelle Follow-ups vorliegen, so bietet der Datenbestand mit über 122 000 Transplantationsdatensätzen durchaus einen Anreiz, diesen zu Studienzwecken zu nutzen. Alle Abbildungen und Tabellen mit Daten aus ProMISe basieren auf dem Datenbankstand vom 01.07.2019. Die Daten der Transplantationen bei Kindern, die in Deutschland vom PRST dokumentiert werden, werden in der Regel einmal jährlich in die ProMISe-Datenbank der EBMT eingespielt. Der letzte Import der Daten erfolgte im Mai 2018 und wird erst nach der Einführung der neuen EBMT-Datenbank MACRO wieder stattfinden.

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	408	4189	1	13	201	618		46	8	51	805	10566	12	3	16921
ALL	356	1102	6	5	72	260	3	23	4	9	821	2701	14	2	5378
Akute Leukämie	19	120		3	7	26					37	283			495
CML	253	640		4	19	82		3	6	7	457	1052	1		2524
MDS	132	803		4	31	70		1		7	268	2340	5	6	3667
MPN	27	483		2	10	47		1		7	73	1355			2005
MDS/MPN	32	165			6	17		1		2	58	500	2	1	784
MDS or MPN	3	11				4					11	67			96
CLL	18	343		1	4	21		1		6	46	814		1	1255
Chronische Leukämie	6	44			3	4				3	6	147			213
Myelom	24	913		2	10	63			2	22	106	1632	2	1	2777
Morbus Hodgkin	5	156			7	21				4	20	254			467
NHL	84	1070		1	54	131		10		21	182	2343	2	1	3899
Lymphom	8	12			1						10	28			59
Solider Tumor	12	87			1	160			2	4	4	31			301
Aplastische Anämie	254	143		3	21	37		2	3	7	293	251	3	4	1021
Hämoglobinopathie	140	16	4	3	21	27	1				45	41			298
Immundefekt	122	25	1	4	27	109					205	88	12		593
Angeborener Defekt	52	7			10	41					97	57	1		265
Autoimmunerkrankung	2	6			1	2				2	7	4			24
Andere Diagnose	19	15			5	15		1			61	46	3	1	166
Gesamt	1976	10350	12	45	511	1755	4	89	25	152	3612	24600	57	20	43208

Tabelle 3.1: Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der EBMT registrierten allogenen Ersttransplantationen von Erwachsenen und Kindern, die in Deutschland zwischen 1998 und 2018 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle.

Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zum Spendertyp und/oder zur Diagnose (n=1121) und keine Transplantationen mit mehreren Spendern (n=92, s. Tabelle 3.2).

Diagnose	1. Spender		2. Spender		Anzahl
	Spendertyp	Stammzellquelle	Spendertyp	Stammzellquelle	
AML	HLA-MM verwandt	KM	HLA-MM verwandt	PB	1
AML	HLA-MM verwandt	PB	unverwandt	CB	3
AML	unverwandt	CB	unverwandt	CB	48
ALL	HLA-MM verwandt	PB	unverwandt	CB	1
ALL	unverwandt	CB	unverwandt	CB	10
CML	unverwandt	CB	unverwandt	CB	2
MDS	HLA-MM verwandt	PB	unverwandt	CB	1
MDS	unverwandt	CB	unverwandt	CB	10
MDS/MPN	unverwandt	CB	unverwandt	CB	2
MDS/MPN	unverwandt	PB	unverwandt	PB	1
CLL	unverwandt	CB	unverwandt	CB	1
NHL	unverwandt	CB	unverwandt	CB	9
Aplastische Anämie	unverwandt	CB	unverwandt	CB	1
Hämoglobinopathie	HLA-MM verwandt	PB	unverwandt	CB	1
Immundefekt	HLA-MM verwandt	PB	unverwandt	CB	1
Gesamt					92

Tabelle 3.2: Transplantationen mit mehreren Spendern (1998-2018), die in Tabelle 3.1 nicht berücksichtigt wurden.

Patientencharakteristik	Anzahl	%
Anzahl der Transplantationszentren		
Zentren	133	
fehlende Angabe	0	
Medianes Alter des Patienten bei Transplantation in Jahren (Spannweite)	50,09 (0,01-79,72)	
Alter bei Transplantation		
<18	4992	11
18-30	4315	10
31-40	4600	10
41-50	8102	18
51-60	11277	26
61-70	9344	21
>70	1544	3
fehlende Angabe	2	0
Geschlecht		
weiblich	17952	41
männlich	26207	59
fehlende Angabe	17	0
Performance Status (bis 2008)		
gut	10344	23
schwach	992	2
fehlende Angabe	32840	74
Karnofsky-Index (seit 2008)		
gut (80-100)	28580	65
schwach (10-70)	2278	5
fehlende Angabe	13318	30
Geschlechtskombination Spender-Patient		
weiblich-weiblich	7039	16
weiblich-männlich	7295	17
männlich-weiblich	9877	22
männlich-männlich	17407	39
mehrere Spender	79	0
fehlende Angabe	2473	6
CMV-Kombination Spender-Patient (seit 2007)		
negativ-negativ	11066	25
negativ-positiv	6975	16
positiv-negativ	3603	8
positiv-positiv	12536	28
mehrere Spender	71	0
fehlende Angabe	9925	22
Spendergeschlecht		
weiblich	14340	32
männlich	27293	62
mehrere Spender	79	0
fehlende Angabe	2464	6
Medianes Alter des Spenders in Jahren (Spannweite) (seit 12/2015)	36,11 (0-85,38)	
Alter des Spenders (ohne CB und mehreren Spendern) (seit 12/2015)		
<18	476	1
18-30	5089	12
31-40	4427	10
41-50	3630	8
51-60	2063	5
61-70	801	2
>70	89	0
fehlende Angabe	27428	62

Tabelle 3.3: Übersicht über Kovariablen von Erwachsenen und Kindern mit in der Datenbank ProMISe registrierter allogener Ersttransplantation in 1998 bis 2018. Es wurden nur Patienten mit unterschriebener Einverständniserklärung berücksichtigt.

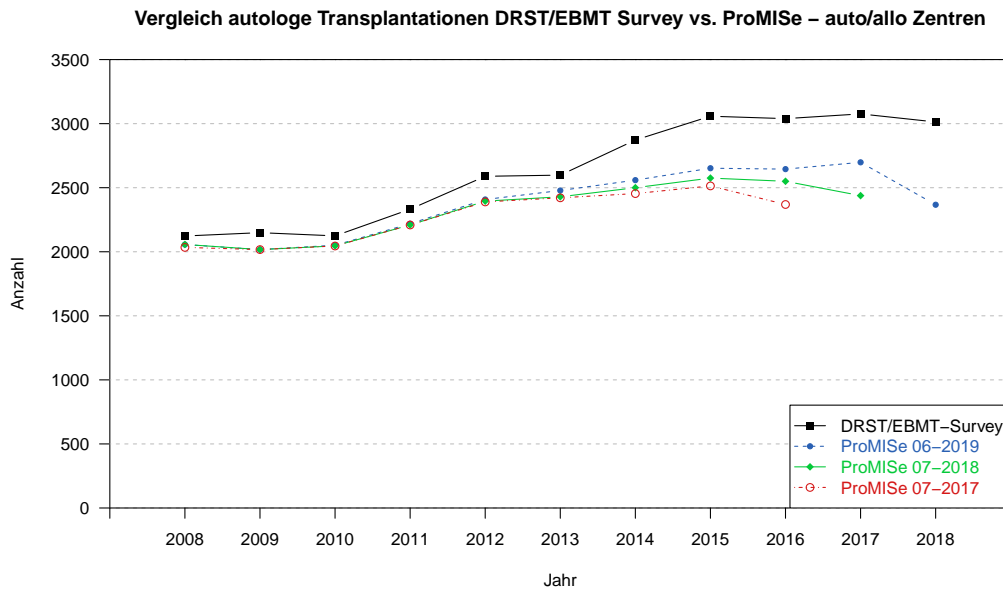


Abbildung 3.4: Stand der Datenerfassung autologer Erst- und Folgetransplantationen in ProMISe. Berücksichtigt werden hier nur die autologen Transplantationen der Zentren, die sowohl autologe als auch allogene Transplantationen durchführen.
 Datenquellen: DRST/EBMT Survey on Transplant Activity (Soll-Werte),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

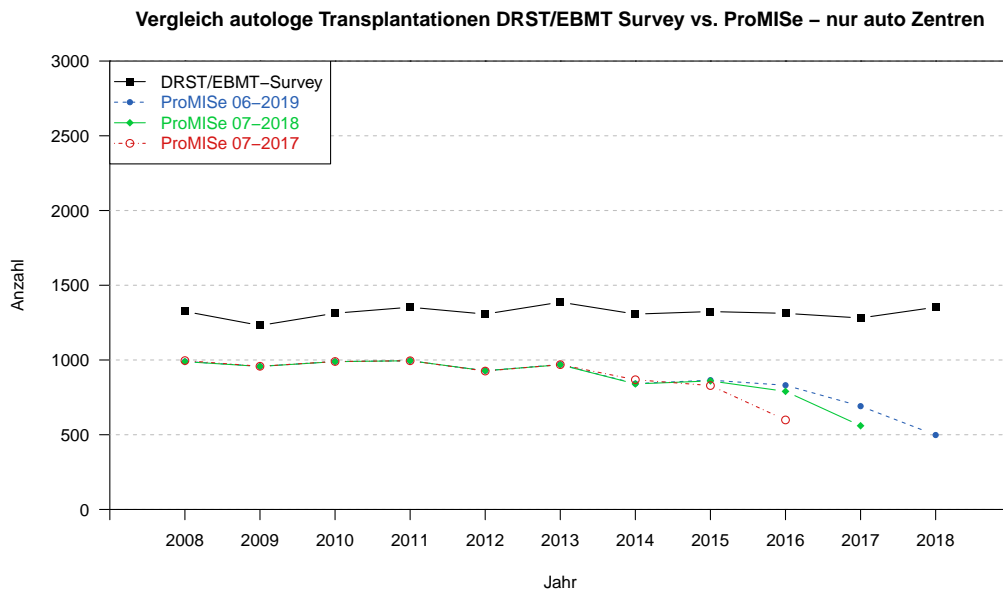


Abbildung 3.5: Stand der Datenerfassung autologer Erst- und Folgetransplantationen in ProMISe. Berücksichtigt werden hier nur die autologen Transplantationen der Zentren, die ausschließlich autologe Transplantationen durchführen.
 Datenquellen: DRST/EBMT Survey on Transplant Activity (Soll-Werte), dokumentierte 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	1170		3	1201		67		67	1268
ALL	13	307		3	323		38		38	361
Akute Leukämie	1	27			28		1		1	29
CML	15	93			108		5		5	113
MDS	2	36	1		39		6		6	45
MPN		20			20		1		1	21
MDS/MPN		4			4			1	1	5
MDS or MPN		4			4		1		1	5
CLL	1	357			358		9		9	367
Chronische Leukämie	1	52			53		8		8	61
Myelom	21	22538		8	22567	12	9739	10	9761	32328
Morbus Hodgkin	14	2563		6	2583	1	171		172	2755
NHL	42	15108	1	19	15170	3	1598	2	1603	16773
Lymphom	1	131			132		23		23	155
Solider Tumor	52	5431		14	5497	10	3913	10	3933	9430
Aplastische Anämie		2			2				0	2
Hämoglobinopathie	1				1				0	1
Immundefekt		3			3				0	3
Angeborener Defekt		2			2				0	2
Autoimmunerkrankung	5	284		1	290		3		3	293
Andere Diagnose		4			4		1		1	5
Gesamt	197	48136	2	54	48389	26	15584	23	15633	64022

Tabelle 3.4: Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der EBMT registrierten autologen Transplantationen von Erwachsenen und Kindern, die in Deutschland zwischen 1998 und 2018 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose und Stammzellquelle. Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zur Diagnose (n=624).

Patientencharakteristik	Anzahl	%
Anzahl der Transplantationszentren		
Zentren	142	
fehlende Angabe	0	
Medianes Alter des Patienten bei Transplantation in Jahren (Spannweite)	56,08 (0,41-86,41)	
Alter bei Transplantation		
<18	1670	3
18-30	2750	6
31-40	3820	8
41-50	7741	16
51-60	14668	31
61-70	14574	30
>70	2694	6
fehlende Angabe	3	0
Geschlecht		
weiblich	18473	39
männlich	29431	61
fehlende Angabe	16	0
Performance Status (bis 2008)		
gut	15697	33
schwach	804	2
fehlende Angabe	31419	66
Karnofsky-Index (seit 2008)		
gut (80-100)	25837	54
schwach (10-70)	1645	3
fehlende Angabe	20438	43

Tabelle 3.5: Übersicht über Kovariablen von Erwachsenen und Kindern mit in der Datenbank ProMISe registrierter autologer Transplantation in 1998 bis 2018. Es wurden nur Patienten mit unterschriebener Einverständniserklärung berücksichtigt.

In den nachfolgenden Tabellen sind die Daten des PRST zusammengefasst. Die Auswertungen geben den Datenbankstand von 03/2019 wieder, wobei Patienten mit unbekannter Diagnose in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Transplantationsart							
autolog	98	77	64	71	61	61	51
allogen	339	261	276	302	266	258	283
Diagnose							
Akute Leukämie	149	106	101	117	101	105	122
Autoimmunerkrankung			3	3	1	4	5
Hämoglobinopathie	25	13	21	31	22	25	36
Chronische Leukämie	2	2	1	1	1	3	1
Lymphom	21	20	14	21	19	11	24
Plasmazellerkrankung			1				
Solider Tumor	101	81	73	68	58	60	48
MDS/MPN	42	45	54	61	55	39	25
Aplastische Anämie	15	11	16	22	15	11	12
Angeborener Defekt	73	52	47	42	50	54	51
Histiozytose	9	8	9	7	5	7	10

Tabelle 3.6: Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten Ersttransplantationen 01/2012 bis 12/2018, unterteilt nach Transplantationsart und Diagnose.

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Spendertyp							
unverwandter Spender	194	170	175	182	167	159	165
Geschwisterspender	79	46	63	72	54	48	62
anderer Verwandter	55	44	35	43	41	35	38
unbekannt	11	1	3	5	4	16	11
Stammzellquelle							
KM	204	163	181	193	176	174	185
PB	123	94	89	89	76	60	81
CB	3	1	4		1		
unbekannt	9	3	2	20	13	24	17

Tabelle 3.7: Anzahl der in der PRST-Datenbank registrierten allogenen Ersttransplantationen 01/2012 bis 12/2018, unterteilt nach Spendertyp und Stammzellquelle.

3.2 Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2018: 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 2008 bis 2018 abdecken. In Abschnitt 3.5 werden die Transplantationsaktivitäten von Deutschland mit denen von sieben anderen europäischen Nationen für den Zeitraum von 2013 bis 2017 verglichen.

Bei der Darstellung der Daten von allogenen und autologen Transplantationen wird zwischen Erst- 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 *zusätzliche Transplantation* liegt vor, wenn ein bereits transplantiertes Patient eine weitere Transplantation erhält. Seit dem DRST/EBMT Survey on Transplant Activity 2015 wird nicht mehr nach dem Grund der Folge-Transplantation unterschieden. Transplantationen von Patienten, die außerplanmäßig, d. h. wegen eines Rezidivs oder eines Transplantatversagens erneut transplantiert werden müssen (früher: Retransplantation) und Folge-Transplantationen im Rahmen eines Therapieprotokolls, das Mehrfachtransplantationen vorsieht, z. B. die zweite Transplantation im Rahmen autologer Tandem-Protokolle (früher: zusätzliche Transplantation) werden jetzt aufaddiert und zusammen gemeldet.

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

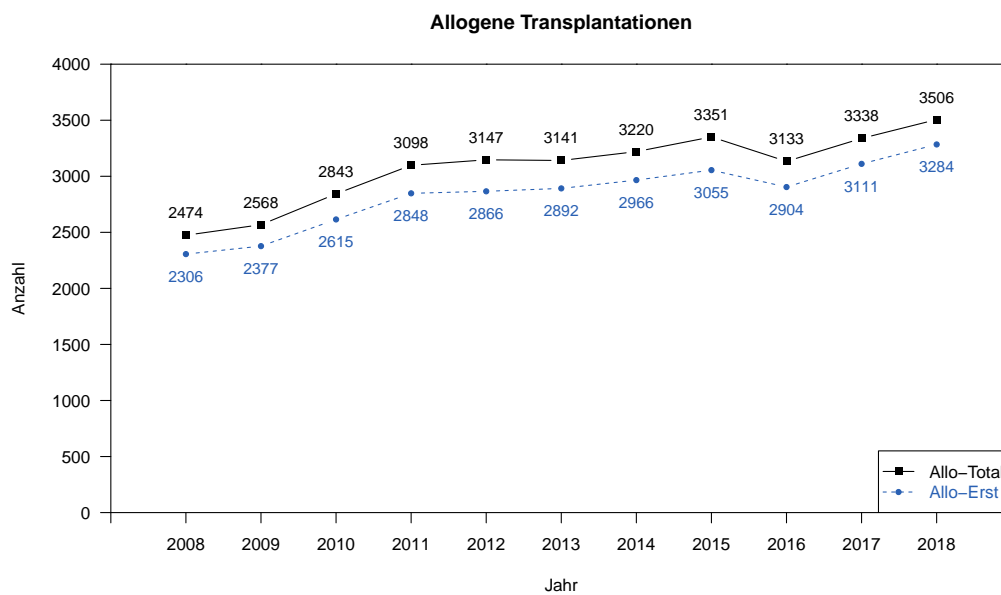


Abbildung 3.6: Entwicklung der Fallzahlen allogener Blutstammzelltransplantationen in Deutschland. Angegeben sind für jedes Transplantationsjahr die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl aller Transplantationen (Allo-Total), d. h. die Summe von Erst- und Folge-Transplantationen.

3.3.2 Indikationen

Tabelle 3.8 zeigt die absoluten Fallzahlen sowie die zugehörigen Prozentsätze der Indikationen zur allogenen Ersttransplantation in den letzten Jahren.

Jahr Diagnose/Stadium	2014		2015		2016		2017		2018	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leukämie										
AML 1. CR	591	19,9	576	18,9	522	18,0	579	18,6	626	19,1
AML nicht 1. CR	601	20,3	477	15,6	421	14,5	473	15,2	483	14,7
AML therapiessoziiert	*		73	2,4	75	2,6	89	2,9	56	1,7
AML transformiert aus MDS/MPN	*		247	8,1	231	8,0	254	8,2	252	7,7
ALL 1. CR	203	6,8	194	6,4	182	6,3	222	7,1	232	7,1
ALL nicht 1. CR	107	3,6	136	4,5	134	4,6	127	4,1	157	4,8
CML 1. CP	22	0,7	18	0,6	17	0,6	19	0,6	26	0,8
CML nicht 1. CP	40	1,3	30	1,0	34	1,2	40	1,3	39	1,2
MDS	464	15,6	431	14,1	424	14,6	448	14,4	484	14,7
MPN	140	4,7	147	4,8	154	5,3	164	5,3	179	5,5
CLL	89	3,0	55	1,8	55	1,9	57	1,8	51	1,6
Summe Leukämie	2257	76,1	2384	78,0	2249	77,4	2472	79,5	2585	78,7
Lymphoproliferative Erkrankung										
Plasmazellerkrankung: Myelom	170	5,7	156	5,1	107	3,7	108	3,5	105	3,2
Plasmazellerkrankung: andere	6	0,2	8	0,3	5	0,2	5	0,2	2	0,1
Morbus Hodgkin	29	1,0	36	1,2	25	0,9	17	0,5	24	0,7
Non-Hodgkin-Lymphom	300	10,1	262	8,6	269	9,3	271	8,7	298	9,1
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	505	17,0	462	15,1	406	14,0	401	12,9	429	13,1
Solider Tumor										
Neuroblastom	6	0,2	7	0,2	10	0,3	13	0,4	17	0,5
Weichteiltumor	4	0,1	2	0,1	3	0,1	1	0,0	0	0,0
Ewing-Sarkom	1	0,0	3	0,1	1	0,0	5	0,2	0	0,0
Keimzelltumor	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
anderer solider Tumor	3	0,1	2	0,1	4	0,1	0	0,0	2	0,1
Summe Solider Tumor	14	0,5	14	0,5	18	0,6	19	0,6	20	0,6
Nicht Maligne Erkrankung										
Knochenmarkaplasie: SAA	59	2,0	40	1,3	59	2,0	50	1,6	54	1,6
Knochenmarkaplasie: andere	9	0,3	21	0,7	13	0,4	19	0,6	17	0,5
Thalassämie	18	0,6	17	0,6	26	0,9	25	0,8	29	0,9
Sichelzellanämie	15	0,5	23	0,8	30	1,0	31	1,0	31	0,9
primärer Immundefekt	63	2,1	54	1,8	64	2,2	56	1,8	79	2,4
angeborener Metabolismusdefekt	17	0,6	13	0,4	16	0,6	20	0,6	18	0,5
Summe Nicht Maligne Erkrankung	181	6,1	168	5,5	208	7,2	201	6,5	228	6,9
Andere										
Autoimmunerkrankung	1	0,0	1	0,0	4	0,1	2	0,1	1	0,0
andere Erkrankungen	8	0,3	26	0,9	19	0,7	16	0,5	21	0,6
Summe Andere	9	0,3	27	0,9	23	0,8	18	0,6	22	0,7
Gesamt	2966	100,0	3055	100,0	2904	100,0	3111	100,0	3284	100,0

Tabelle 3.8: Verteilung der Indikationen für allogene Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.

* Im Survey 2015 wurde erstmals die therapiessoziierte AML als eigenständige Diagnose abgefragt und die AML transformiert aus MDS/MPN separat aufgeführt und nicht mehr zu MDS/MPN gezählt. (s. a. Abb. 3.7 und 3.9)

Zur besseren Veranschaulichung wird nachfolgend die Entwicklung der Fallzahlen für die drei Hauptentitäten AML, ALL und MDS/MPN auch graphisch dargestellt.

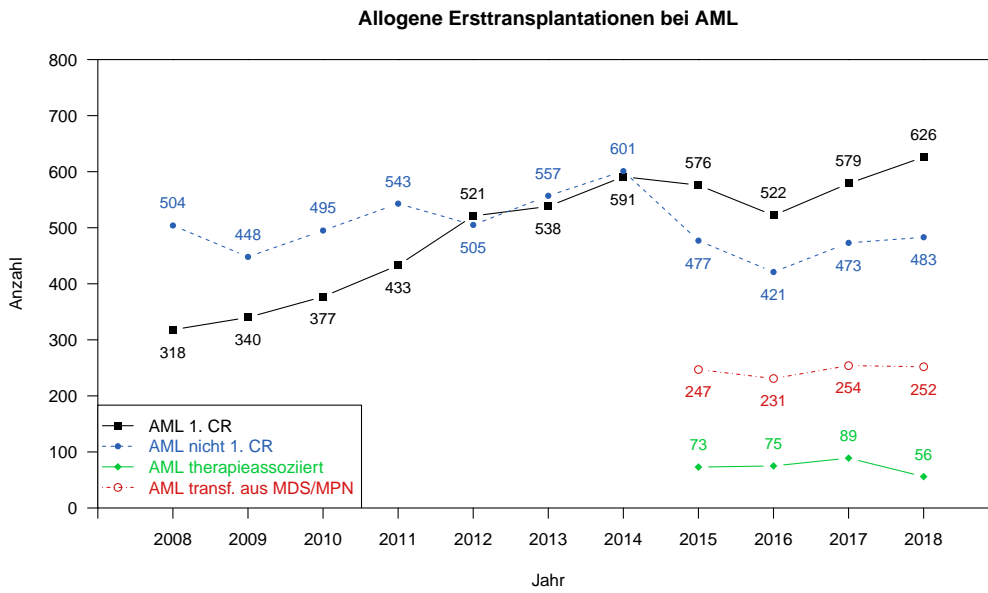


Abbildung 3.7: Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit AML in frühem (1. CR) bzw. fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium, therapieassoziiertes AML und AML transformiert aus MDS/MPN. Im Survey 2015 wurde erstmals die therapieassoziierte AML als eigenständige Diagnose abgefragt und die AML transformiert aus MDS/MPN separat aufgeführt und nicht mehr zu MDS/MPN gezählt. (s. a. Abb. 3.9)

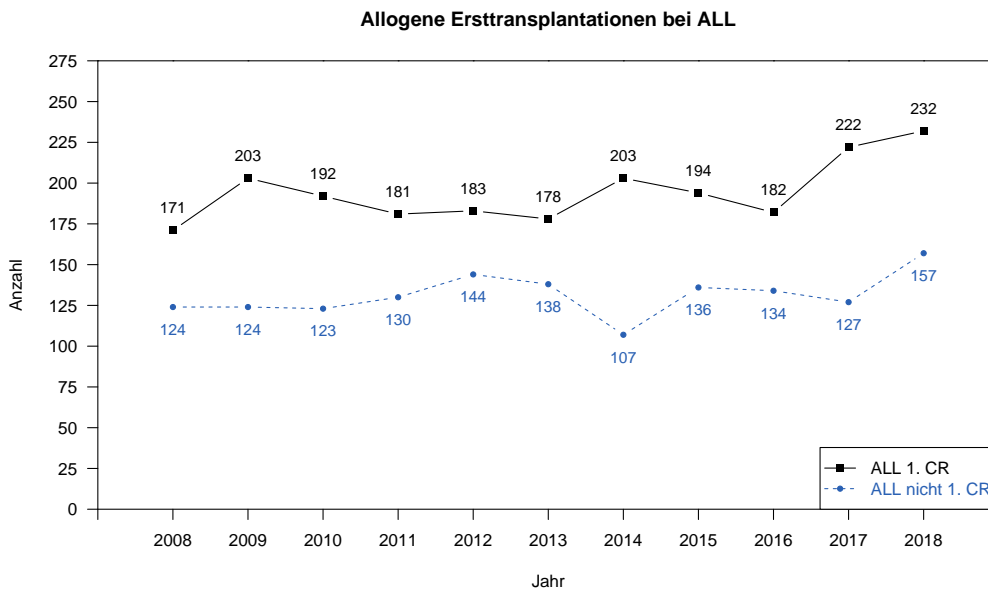


Abbildung 3.8: Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit ALL in frühem (1. CR) und fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium.

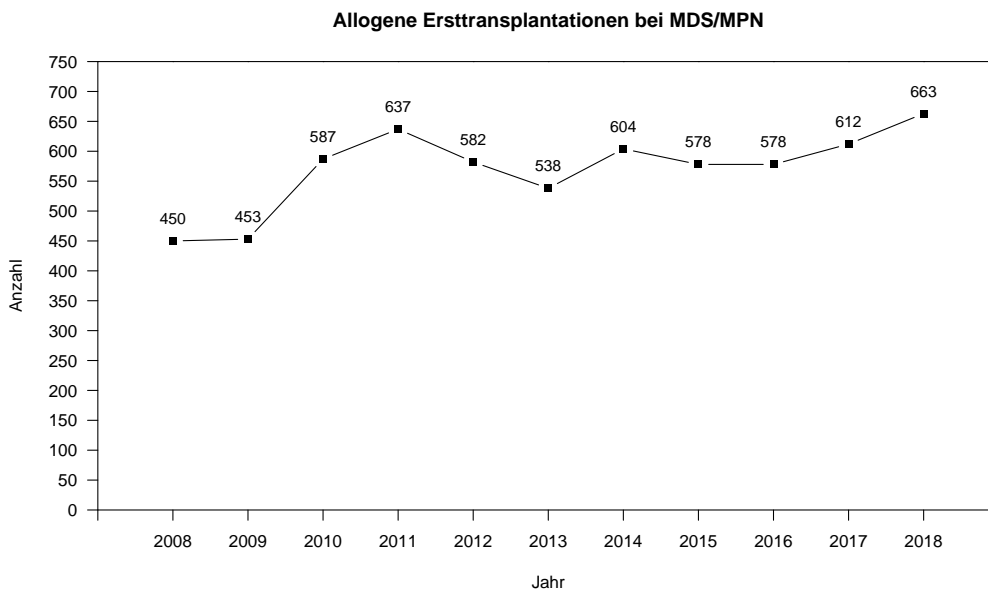


Abbildung 3.9: Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit MDS/MPN. AML transformiert aus MDS/MPN wird seit dem Survey 2015 nicht mehr zu MDS/MPN gezählt, sondern separat erfasst. (s. a. Abb. 3.7)

3.3.3 Spendertypen und Stammzellquellen

Tabelle 3.9 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. Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern spielt in Deutschland das Nabelschnurblut als Stammzellquelle keine nennenswerte Rolle (s. Abbildung 3.23). Zur besseren Veranschaulichung werden die wesentlichen Entwicklungen bezüglich Spendertyp und Stammzellquelle in den Abbildungen 3.10, 3.11, 3.12 und 3.13 auch graphisch dargestellt.

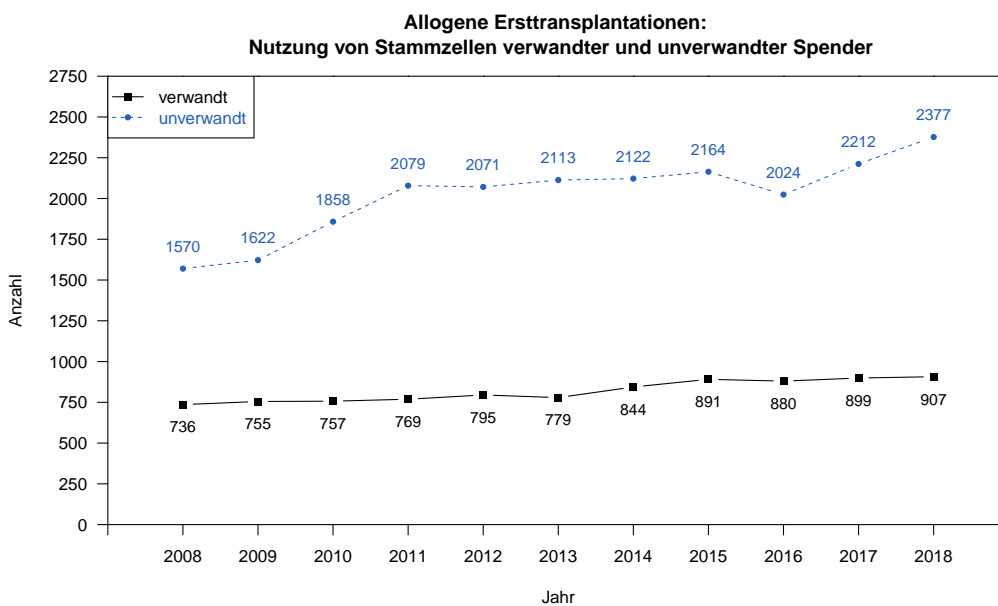


Abbildung 3.10: Transplantation von Stammzellen verwandter und unverwandter Spender bei allogenen Ersttransplantationen.

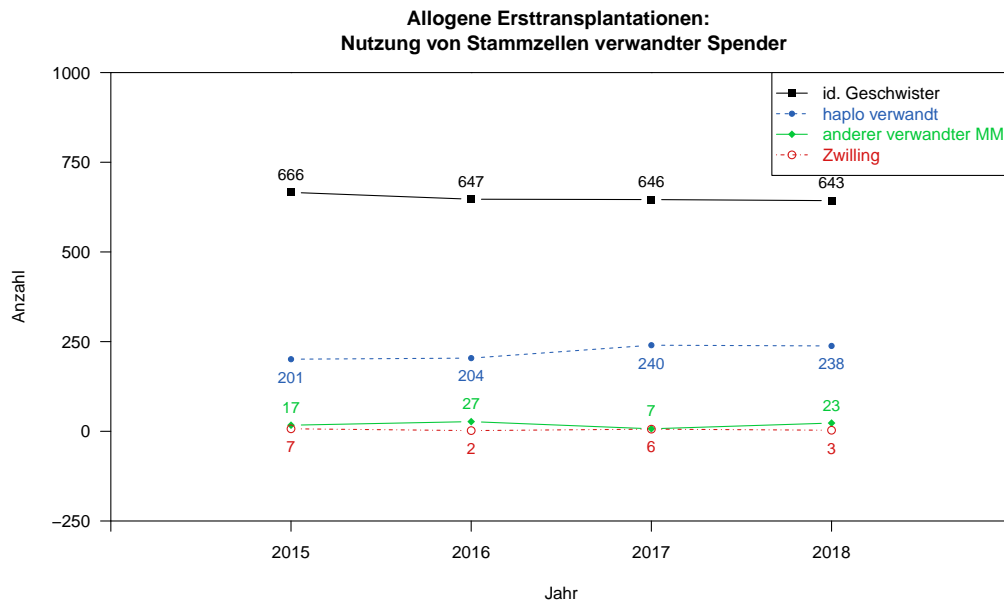


Abbildung 3.11: Transplantation von Stammzellen verwandter Spender bei allogenen Ersttransplantationen.

Jahr	Spendertyp und Stammzellquelle											Gesamt
	verwandt							unverwandt				
	HLA-id			HLA-MM			Zwilling		KM	PB	CB	
KM	PB	CB	KM	PB	CB	KM	PB					
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
2015	118	548	0	74	144	0	2	5	269	1895	0	3055
2016	108	539	0	83	148	0	1	1	242	1779	3	2904
2017	103	542	1	69	178	0	0	6	243	1969	0	3111
2018	117	526	0	73	188	0	1	2	261	2116	0	3284
Gesamt	2596	10304	13	632	2218	1	43	136	4587	26278	132	46940

Tabelle 3.9: Frequenzen allogener Ersttransplantationen in Deutschland, aufgeschlüsselt nach Spendertyp und Stammzellquelle.
* Nabelschnurblut-Transplantationen wurden bis 2005 unter PB subsumiert.

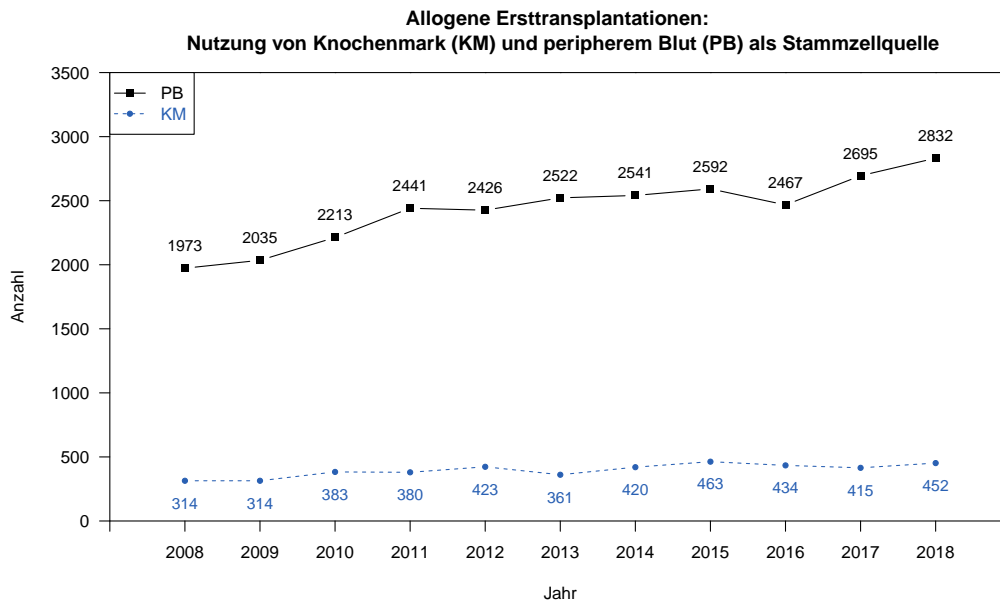


Abbildung 3.12: Nutzung von Knochenmark und peripherem Blut als Stammzellquelle bei allogenen Ersttransplantationen.

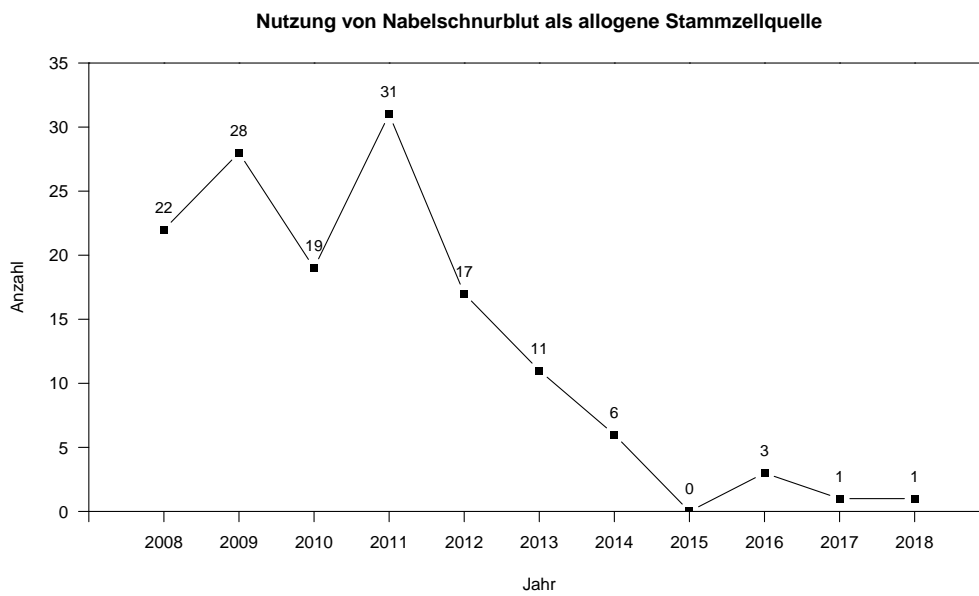


Abbildung 3.13: Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle (allogene Erst- und Folge-Transplantationen).

Tabelle 3.10 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	46	7,3	580	92,7	0	0,0	626
AML nicht 1. CR	28	5,8	455	94,2	0	0,0	483
AML therapieassoziiert	2	3,6	54	96,4	0	0,0	56
AML transformiert aus MDS/MPN	18	7,1	234	92,9	0	0,0	252
ALL 1. CR	45	19,4	187	80,6	0	0,0	232
ALL nicht 1. CR	51	32,5	106	67,5	0	0,0	157
CML 1. CP	2	7,7	24	92,3	0	0,0	26
CML nicht 1. CP	1	2,6	38	97,4	0	0,0	39
MDS	43	8,9	441	91,1	0	0,0	484
MPN	14	7,8	165	92,2	0	0,0	179
CLL	2	3,9	49	96,1	0	0,0	51
Lymphoproliferative Erkrankung							
Plasmazellerkrankung: Myelom	1	1,0	104	99,0	0	0,0	105
Plasmazellerkrankung: andere	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2
Morbus Hodgkin	3	12,5	21	87,5	0	0,0	24
Non-Hodgkin-Lymphom	25	8,4	273	91,6	0	0,0	298
Solider Tumor							
Neuroblastom	0	0,0	17	100,0	0	0,0	17
Keimzelltumor	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
anderer solider Tumor	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2
Nicht Maligne Erkrankung							
Knochenmarkaplasie: SAA	36	66,7	18	33,3	0	0,0	54
Knochenmarkaplasie: andere	13	76,5	4	23,5	0	0,0	17
Thalassämie	22	75,9	7	24,1	0	0,0	29
Sichelzellanämie	16	51,6	15	48,4	0	0,0	31
primärer Immundefekt	61	77,2	18	22,8	0	0,0	79
angeborener Metabolismusdefekt	11	61,1	7	38,9	0	0,0	18
Andere							
Autoimmunerkrankung	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1
andere Erkrankungen	11	52,4	10	47,6	0	0,0	21
Gesamt	452	13,8	2832	86,2	0	0,0	3284

Tabelle 3.10: Stammzellquelle aufgeschlüsselt nach Diagnosen für die im Jahr 2018 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

3.3.4 Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle

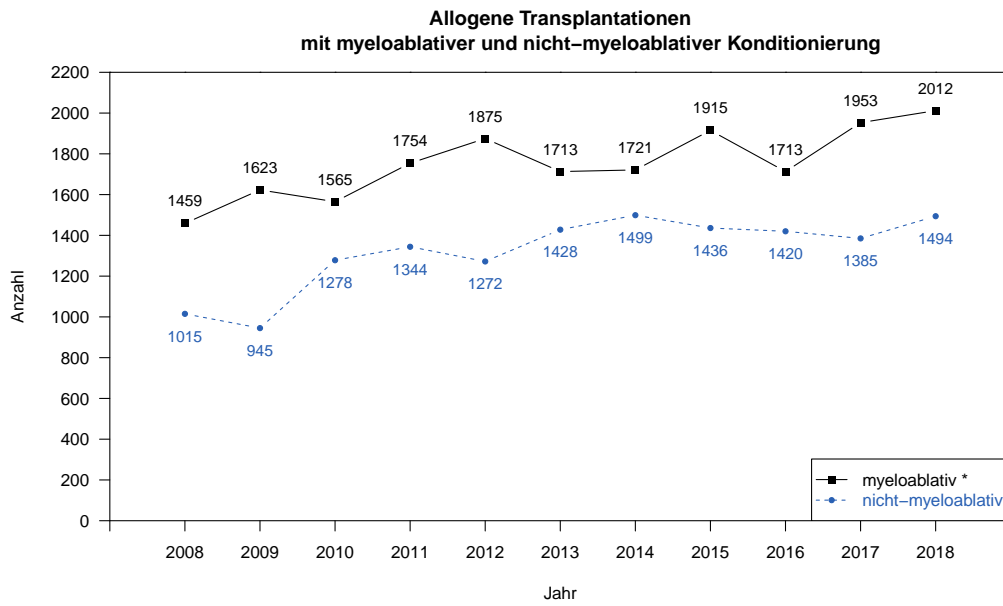


Abbildung 3.14: Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit verschiedener Intensität.
* Die myeloablativen Transplantationen beinhalten ggf. auch Transplantationen ohne Angabe zur Konditionierungsintensität.

3.3.5 Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)

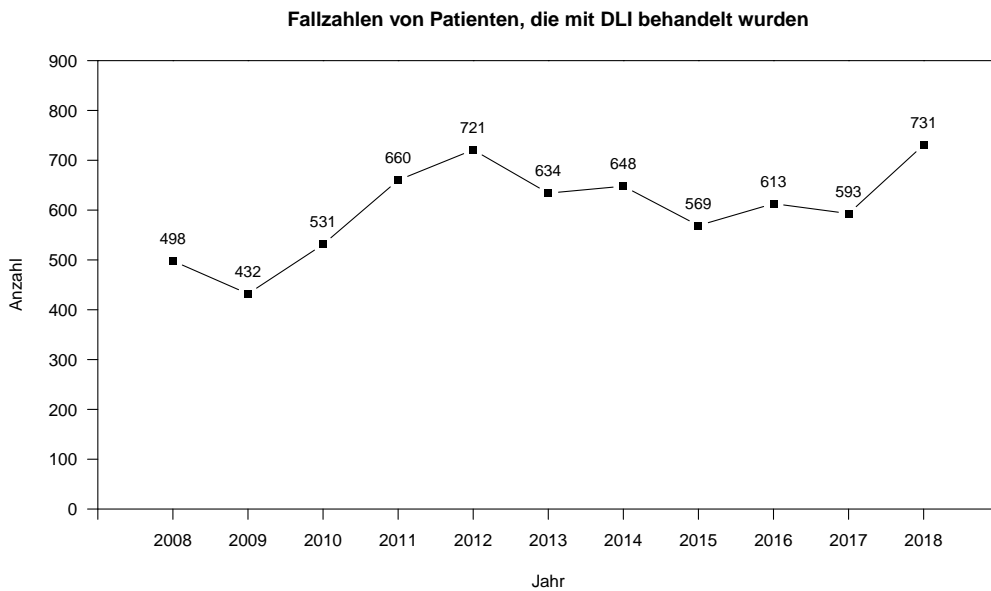


Abbildung 3.15: Nachbehandlung von Patienten mit Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) bei allogenen Transplantationen.

3.4 Autologe Transplantationen in Deutschland

3.4.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

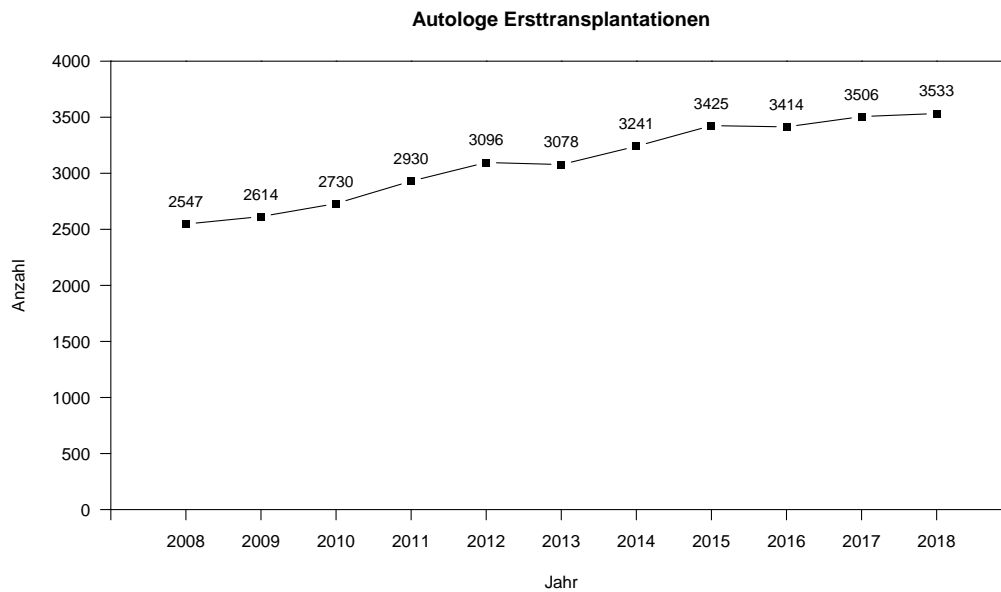


Abbildung 3.16: Entwicklung der Fallzahlen autologer Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.

3.4.2 Indikationen

Tabelle 3.11 zeigt, dass auch 2018 das Multiple Myelom mit mehr als der Hälfte aller Transplantationen die eindeutig führende Indikation für autologe Transplantationen darstellte, gefolgt von den Non-Hodgkin-Lymphomen mit rund 30 %. Insgesamt entfielen mehr als 90 % der autologen Transplantationen auf die Gruppe der lymphoproliferativen Erkrankungen.

Jahr Diagnose/Stadium	2014		2015		2016		2017		2018	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leukämie										
AML 1. CR	4	0,1	2	0,1	11	0,3	1	0,0	2	0,1
AML nicht 1. CR	5	0,2	3	0,1	1	0,0	3	0,1	1	0,0
AML therapieassoziiert	*		0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
ALL 1. CR	2	0,1	2	0,1	0	0,0	2	0,1	0	0,0
ALL nicht 1. CR	0	0,0	2	0,1	1	0,0	1	0,0	1	0,0
MDS	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0
MPN	1	0,0	0	0,0	0	0,0	9	0,3	0	0,0
CLL	3	0,1	2	0,1	0	0,0	2	0,1	1	0,0
Summe Leukämie	15	0,5	11	0,3	13	0,4	19	0,5	6	0,2
Lymphoproliferative Erkrankung										
Plasmazellerkrankung: Myelom	1756	54,2	1916	55,9	1980	58,0	1976	56,4	2052	58,1
Plasmazellerkrankung: andere	36	1,1	39	1,1	38	1,1	36	1,0	52	1,5
Morbus Hodgkin	180	5,6	178	5,2	166	4,9	145	4,1	147	4,2
Non-Hodgkin-Lymphom	1002	30,9	1014	29,6	979	28,7	1079	30,8	1033	29,2
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	2974	91,8	3147	91,9	3163	92,6	3236	92,3	3284	93,0
Solider Tumor										
Neuroblastom	68	2,1	54	1,6	43	1,3	46	1,3	44	1,2
Weichteiltumor	2	0,1	15	0,4	4	0,1	10	0,3	9	0,3
Ewing-Sarkom	28	0,9	29	0,8	25	0,7	36	1,0	24	0,7
Keimzelltumor	100	3,1	115	3,4	111	3,3	111	3,2	110	3,1
Brustkrebs	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0
anderer solider Tumor	31	1,0	33	1,0	37	1,1	33	0,9	23	0,7
Summe Solider Tumor	229	7,1	246	7,2	221	6,5	236	6,7	210	5,9
Nicht Maligne Erkrankung										
Knochenmarkaplasie: SAA	2	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,1
Knochenmarkaplasie: andere	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Thalassämie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,1
Summe Nicht Maligne Erkrankung	3	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,1
Anderer										
Autoimmunerkrankung	20	0,6	19	0,6	17	0,5	14	0,4	27	0,8
andere Erkrankungen	0	0,0	2	0,1	0	0,0	1	0,0	2	0,1
Summe Anderer	20	0,6	21	0,6	17	0,5	15	0,4	29	0,8
Gesamt	3241	100,0	3425	100,0	3414	100,0	3506	100,0	3533	100,0

Tabelle 3.11: Verteilung der Indikationen für autologe Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.

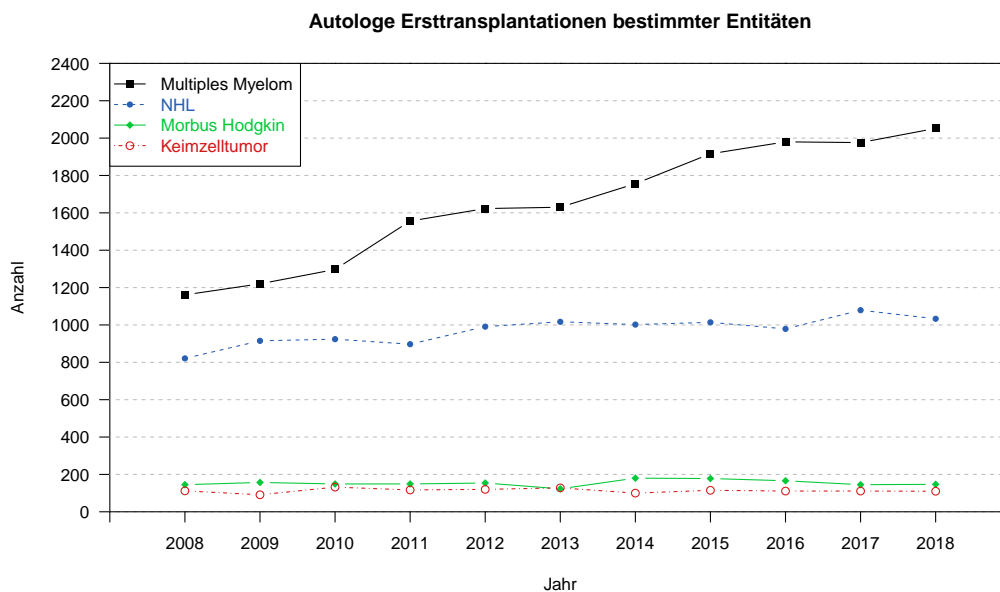


Abbildung 3.17: Entwicklung der Fallzahlen für die vier Entitäten, die in Deutschland am häufigsten Anlass zur Durchführung einer autologen Ersttransplantation gaben.

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

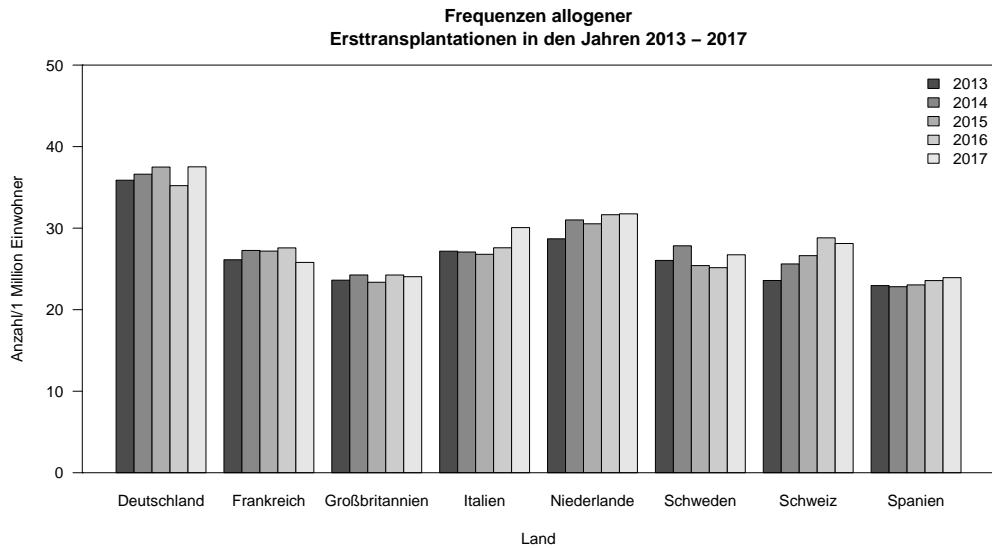


Abbildung 3.18: Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2013 bis 2017. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz allogener Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

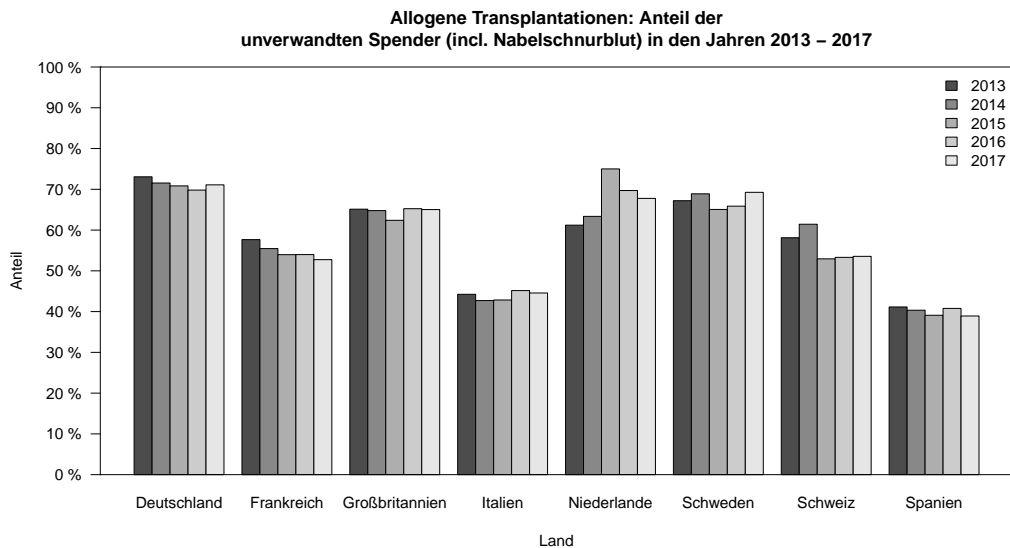


Abbildung 3.19: Entwicklung des Anteils unverwandter Spender (incl. Nabelschnurblut) bei allogenen Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2013 bis 2017.

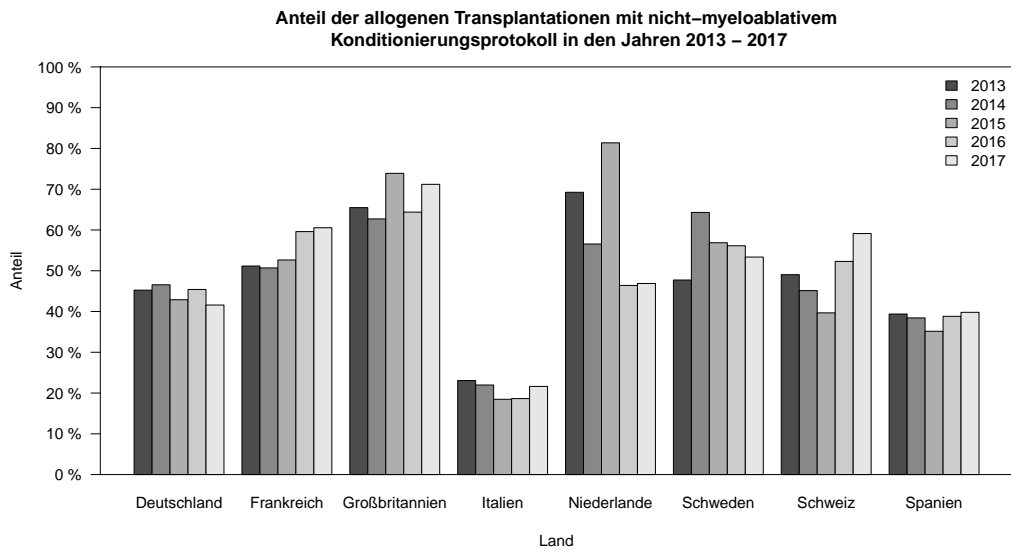


Abbildung 3.20: Einsatz nicht-myeloablativer Konditionierungsprotokolle bei allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2013 bis 2017. Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten allogenen Transplantationen.

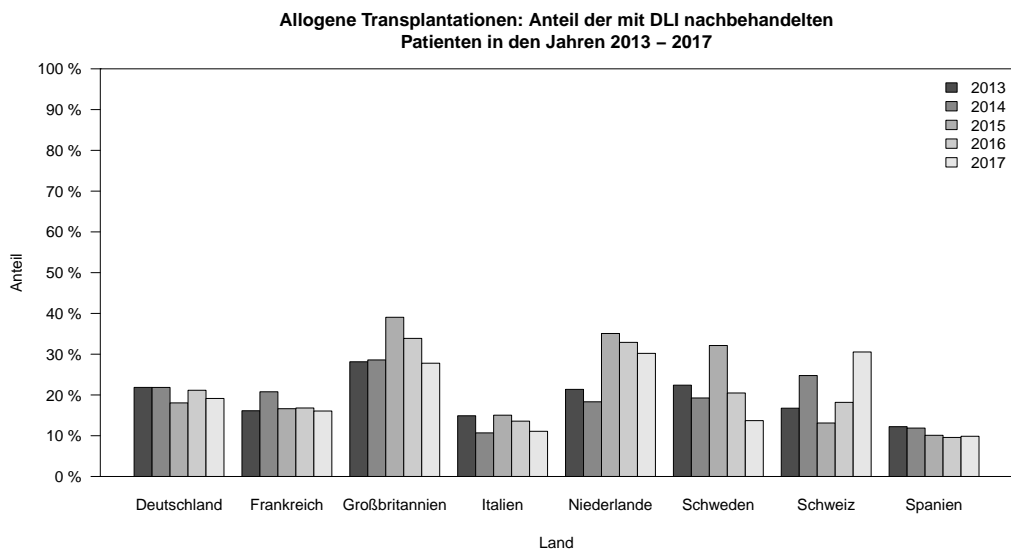


Abbildung 3.21: Einsatz von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) nach allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2013 bis 2017. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die nach allogener Transplantation mit DLI nachbehandelt wurden.

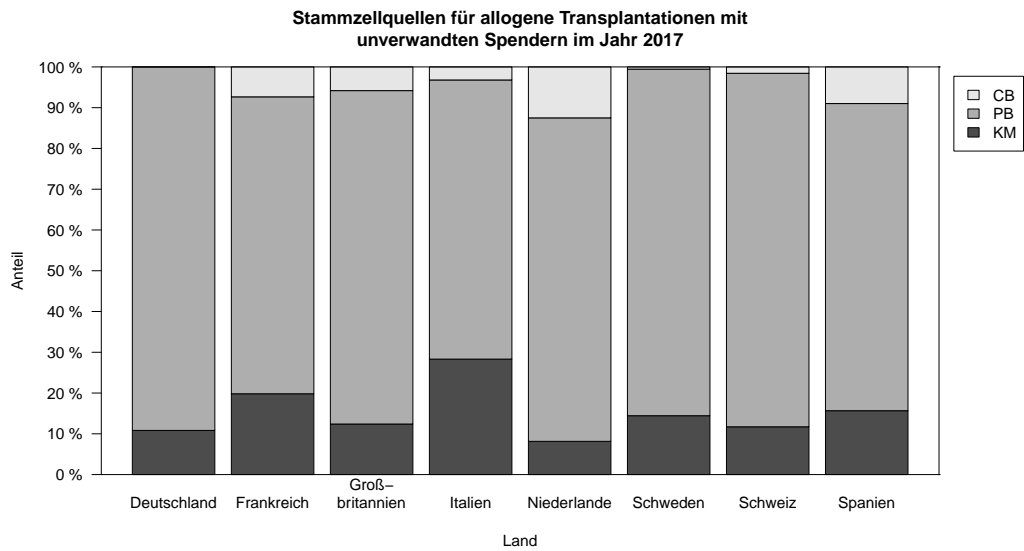


Abbildung 3.22: Stammzellquellen für allogene Ersttransplantationen im Jahr 2017 in acht europäischen Ländern.

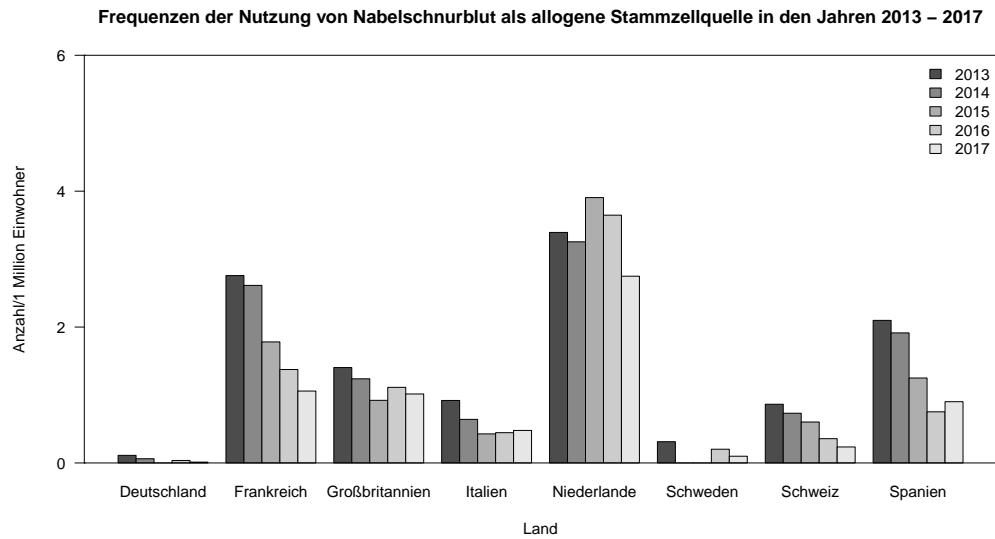


Abbildung 3.23: Einsatz von Nabelschnurblut als allogene Stammzellquelle in acht europäischen Ländern in den Jahren 2013 bis 2017. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz der Ersttransplantationen mit Nabelschnurblut pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

Jahr/Land	Deutsch-land	Frankreich	Groß-britannien	Italien	Nieder-lande	Schweden	Schweiz	Spanien	Gesamt
2013	2522	1102	1220	895	371	187	161	800	7258
2014	2541	1152	1257	885	417	220	170	812	7454
PB 2015	2594	1211	1267	948	407	194	171	840	7632
2016	2468	1318	1291	1022	409	197	183	931	7819
2017	2693	1236	1284	1170	421	202	190	941	8137
2013	361	440	204	675	54	60	23	174	1991
2014	420	480	230	722	52	50	34	160	2148
KM 2015	458	486	194	655	43	55	45	171	2107
2016	427	435	227	623	67	50	56	130	2015
2017	409	424	236	623	75	67	47	132	2013
2013	9	182	90	55	57	3	7	98	501
2014	5	173	80	39	55	0	6	89	447
CB 2015	0	119	60	26	66	0	5	58	334
2016	3	92	73	27	62	2	3	35	297
2017	1	71	67	29	47	1	2	42	260
Gesamt	14911	8921	7780	8394	2603	1288	1103	5413	50413

Tabelle 3.12: Absolute Anzahl der allogenen Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern aufgeschlüsselt nach Stammzellquelle in den Jahren 2013 bis 2017.
Zwillinge werden seit dem Survey 2015 kumuliert erfasst und in dieser Tabelle unter PB ausgegeben.

3.5.2 Autologe Transplantationen

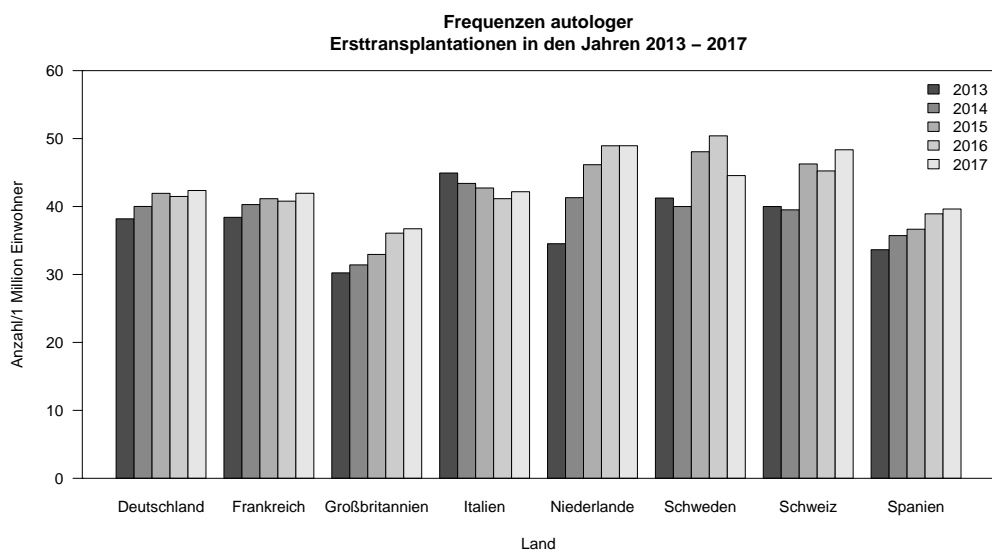


Abbildung 3.24: Entwicklung der Frequenzen autologer Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2013 bis 2017. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz autologer Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

Jahr/Land	Deutsch-land	Frankreich	Groß-britannien	Italien	Nieder-lande	Schweden	Schweiz	Spanien	Gesamt
2013	3074	2529	1933	2671	578	395	323	1568	13071
2014	3235	2661	2025	2623	698	388	324	1659	13613
2015	3413	2748	2142	2582	776	469	383	1700	14213
2016	3411	2721	2366	2479	829	499	380	1810	14495
2017	3502	2812	2423	2530	837	450	411	1844	14809
2013	4	6	5	16	2	1	1	3	38
2014	5	5	4	16	0	0	0	1	31
2015	1	1	3	16	4	2	1	0	28
2016	3	7	1	15	3	0	0	0	29
2017	1	3	1	26	0	0	0	3	34
Gesamt	16649	13493	10903	12974	3727	2204	1823	8588	70361

Tabelle 3.13: Absolute Anzahl der autologen Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern aufgeschlüsselt nach Stammzellquelle in den Jahren 2013 bis 2017.

3.6 Informationen zum PRST

Beitrag von Frau Dr. Rita Beier, Herrn Prof. Dr. Karl-Walter Sykora und Dr. Martin Zimmermann

Das Pädiatrische Register für Stammzelltransplantationen (PRST) ist ein Projekt der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Es hat die Aufgabe, alle Stammzelltransplantationen (SZT) bei Kindern in Deutschland zu dokumentieren. Es steht den pädiatrisch-onkologischen Kliniken in Deutschland für Anfragen und Auswertungen zur Verfügung und leitet die Daten aus dem PRST an das Europäische Register für Stammzelltransplantation (EBMT) und damit auch an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) weiter.

Im Gegensatz zum DRST, welches die SZT-Patienten aus Deutschland direkt in der EBMT-Datenbank führt, wurden die pädiatrischen SZT-Patienten immer in einer separaten Datenbank (MARVIN) geführt. Diese ist die gemeinsame Datenplattform der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), in welcher die meisten Studien und Register, einschließlich des PRST, geführt werden. Aufgrund der Datenschutzgrundverordnung war es notwendig, die aktuell gültigen Einwilligungen und Patienteninformationen anzupassen. Dies wurde Anfang dieses Jahres eingereicht, von der Ethikkommission Hannover positiv bewertet und wurde in der gültigen Version den Zentren zur lokalen Einreichung zur Verfügung gestellt.

Die Finanzierung des PRST ist aktuell weiterhin durch eine Strukturhilfe der Deutschen Kinderkrebsstiftung gesichert, auf diese Weise konnte das Follow-up und die Datenübertragung in das EBMT-Register deutlich verbessert werden. Zusätzlich wurde der Datensatz für die Erfassung der Transplantationen überarbeitet und wird an die neuen Anforderungen auch bzgl. der Car-T-Zell- und der Gentherapie angepasst.

Es ist für das PRST von höchster Wichtigkeit, dass die Datenhoheit und die Entscheidungshoheit darüber, welche Daten bei der EBMT verarbeitet werden, beim PRST bleiben. Für Patienten, die nicht nur im PRST sondern auch in einer anderen Studie/Register geführt werden, wird ein eingeschränkter Datensatz zur Transplantation an das EBMT übermittelt. Nach Abschluss und Auswertung der Studien/Register werden die Daten komplett übermittelt. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass Studien- bzw. Registerpatienten in die laufenden Auswertungen der EBMT nicht verfrüht eingehen können.

Bei der letzten Jahrestagung der pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft für Stammzelltransplantation und Zelltherapie wurde am 20.09.2018 Frau Dr. Rita Beier (Universitätsklinikum Essen) als neue Registerbeauftragte gewählt, wobei Herr Professor Sykora als Stellvertreter weiterhin dem PRST zur Verfügung steht.

4 Förderung nationaler klinischer Studien

4.1 Antragstellung

Wenn Sie eine klinische Studie oder retrospektive Auswertungen planen, bietet das DRST an, Sie mit ProMISe-Daten, Auswertungen und statistischem Know-How zu unterstützen. Wenden Sie sich bitte mit einer kurzen Projektbeschreibung an die Datenzugriffskommission (DZK) des DRST, am besten per E-Mail an dzk@drst.de.

Füllen Sie dafür bitte das entsprechende Antragsformular aus, das Sie sowohl auf der DRST-Webseite (http://www.drst.de/download/Studien_Antragsformular.pdf) als auch auf der DAG-KBT-Webseite (https://www.dagkbt.de/DRST_Datenanalyse.html) finden können und das unter anderem folgende Angaben zu der von Ihnen geplanten Studie enthalten muss:

- Kontaktdaten der Antragsteller
- Titel Ihrer geplanten Studie
- Projektbeschreibung (Stand der Forschung, eigene Vorarbeiten, Fragestellung/Zielsetzung)
- Beschreibung des Studienkollektivs

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 Projekte, die bisher mit DRST- oder PRST-Daten durchgeführt wurden, aufgelistet.

Nr.	Projekt	Antragsteller	Publikation	Status
1	Immunobiological relevance of donor-recipient HLA-allele differences for the outcome of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells	S. F. Goldmann (Ulm)	Enthalten in „Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation“.	abgeschlossen
2	Übersicht über allogene transplantierte Patienten mit AML ab Januar 1999	M. Stelljes J. Kienast (beide Münster)	M Stelljes, et al. Haematologica, 96(7):972-979, 2011	abgeschlossen
3	Vergleich von Stammzellquellen (Knochenmark vs. Blutstammzellen) und Spendertyp (HLA-identer Familienspender vs. unverwandter Spender) zur allogenen Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie	H. Schrezenmeier (Ulm)	H Schrezenmeier, et al. Blood, 114(22):Abstract 876, 2009	abgeschlossen
4	Vergleich von reduzierter Konditionierung mit Standardkonditionierung bei allogenen Familien- und Fremdspendertransplantationen für Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie	A. Zander N. M. Kröger (beide Hamburg)	U Bacher, et al. Annals of hematology, 88:1237-1247, 2009	abgeschlossen
5	Retrospektive Analyse: Allogene Transplantation beim Multiplen Myelom in Deutschland	H. Martin (Frankfurt) H. Einsele (Würzburg)	siehe JB 2006, Kap. 3.3.2	
6	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	C. Schmid (Augsburg)	M Christopeit, et al. Blood, 114(22):Abstract 3328, 2009 M Christopeit, et al. Oncology, 32(4):150, 2009 M Christopeit, et al. Journal of Clinical Oncology, 31(26):3259-3271, 2013	abgeschlossen
7	TBI-basierte kombinierte Konditionierung vs. alleinige Chemokonditionierung	F. Heinzelmann (Tübingen)	F Heinzelmann, et al. Strahlentherapie und Onkologie, 182(4):222-230, 2006	abgeschlossen
8	TBI: CML in 1. chronischer Phase	F. Heinzelmann C. Belka (beide Tübingen)	siehe JB 2008, Kap. 3.2.2	laufend
9	Retrospektive Analyse bei Patienten mit Follikulärem Lymphom bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre)	F. Heinzelmann (Tübingen)	F Heinzelmann, et al. Bone Marrow Transplantation, 51:p654-662, 2016	abgeschlossen
10	Vergleich der Stammzelltransplantationsergebnisse aus den GMALL-Studien mit den im DRST erfassten Transplantationen (01.01.1998 – 31.12.2007)	R. Arnold (Berlin)	siehe JB 2008, Kap. 3.2.6	abgeschlossen
11	Transplantation bei CML: Vergleich der Studien CML-III und CML-IIIA	M. Pffirmann (München)	M Pffirmann, et al. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Published online, 2014	abgeschlossen
12	Allogene Transplantation bei Morbus Hodgkin	C. Scheid (Köln)	C Scheid, et al. Haematologica, 95(4):26, 2010	abgeschlossen
13	Transplantationen von Nabelschnurblut bei Erwachsenen	G. Kobbe T. Schroeder (beide Düsseldorf)	siehe JB 2009, Kap. 3.2.3 siehe JB 2011, Kap. 3.2.4	abgeschlossen
14	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	F. Ayuketang Ayuk (Hamburg) W. A. Bethge (Tübingen)	F. Ayuk, et al. Biol Blood Marrow Transplant, 24(12):2558-2567, 2018	abgeschlossen
15	Virale Enzephalitis nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	M. Schmidt-Hieber (Berlin)	M Schmidt-Hieber, et al. Haematologica, 96(1):142-149, 2010	abgeschlossen
16	Einfluss des CMV Serostatus bei Patienten mit sekundärer akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation	M. Schmidt-Hieber (Berlin)	M Schmidt-Hieber, et al. Blood, 120(21):Abstract 3110, 2012	abgeschlossen

Nr.	Projekt	Antragsteller	Publikation	Status
17	Allogene Transplantation bei multiplen Myelom – Einfluss der Immunglobulin-Subtypen	H. Ottinger R. Trenschel (beide Essen)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.6 siehe JB 2013, Kap. 4.2.4	abgeschlossen
18	Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation DJCLS 11/10	D. Fürst J. Mytilineos (beide Ulm)	D Fürst et al. Blood, 122(18):3220-3229, 2013 D Fürst et al. Blood, 128:3169-3176, 2016	s. Folgeantrag Nr. 26
19	Einfluss des Lebensalters auf das Behandlungsergebnis nach allogener Stammzelltransplantation	A. Heyll (MDK Nordrhein, Düsseldorf)	siehe JB 2012, Kap. 3.2.2	laufend
20	Dokumentationsprojekt zur Praxis der Therapie der akuten Graft versus Host Disease an deutschen Transplantationszentren	D. Heidenreich S. A. Klein (beide Mannheim)	siehe JB 2013, Kap. 4.2.5 siehe JB 2014, Kap. 4.2.3 siehe JB 2015, Kap. 4.2.3 siehe JB 2016, Kap. 4.2.1 siehe JB 2017, Kap. 4.2.4	laufend
21	Nichtproportionale Hazards in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation: Systematisch vergleichende Analyse zeitabhängiger Effekte klinischer Prädiktoren auf den Erfolg der Stammzelltransplantation	D. Fürst J. Mytilineos (beide Ulm)	D Fürst et al. Haematologica, 101(2):241-7, 2016 D Fürst et al. Haematologica, 103:1527-1534, 2018	abgeschlossen
22	Bedeutung der autologen Stammzelltransplantation beim älteren Menschen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom in Deutschland	M. Merz H. Goldschmidt (beide Heidelberg)	Merz et al. European Journal of Cancer, 62:1-8, 2016 Merz et al. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 15(Supplement 3):e149-e150, 2015	s. Folgeantrag Nr. 25
23	Einfluss der Applikationsform und Dosis von Busulfan auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rezidivrate und Non-Relapse Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation	C. Scheid (Köln)	siehe JB 2014, Kap. 4.2	laufend
24	Retrospektive Analyse der DRST-Datenbank zum Einfluss von ATG sowie der Intensität der Konditionierung auf die Auswirkung eines Spender HLA-Mismatches auf das Ergebnis einer allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer HLA-gematchten Fremd- oder Familienspendertransplantation	F. Ayuketang Ayuk (Hamburg) W. A. Bethge (Tübingen)	siehe JB 2016, Kap. 4.2.2	laufend
25	Entwicklung und outcome der autologen Transplantation beim Multiplen Myelom in Deutschland	M. Merz H. Goldschmidt (beide Heidelberg)	siehe JB 2016, Kap. 4.2.5 siehe JB 2017, Kap. 4.2.3	laufend
26	Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation DJCLS R 15/19	D. Fürst J. Mytilineos (beide Ulm)	C Neuchel et al. PLOS ONE, 12(1):e0169512, 2017	abgeschlossen
27	Impact of KIR2DS1 and KIR3DL1 donor gene content on outcome after unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with myeloid neoplasia	J. Schetelig (Dresden)	siehe JB 2017, Kap. 4.2.2 siehe Kap. 4.2.5	laufend
28	Allogeneic transplantation for therapy-related myeloid neoplasms – Outcome analysis with regard to the primary malignancy and the therapy-related myeloid disorder	T. Schroeder G. Kobbe (beide Düsseldorf)	siehe JB 2017, Kap. 4.2.5 siehe Kap. 4.2.6	laufend
29	Safety and efficacy of 2-step conditioning for allogeneic HCT in refractory AML	A. Hoffmann P. Dreger R. Schlenk (alle Heidelberg)	siehe Kap. 4.2.4	laufend

Nr.	Projekt	Antragsteller	Publikation	Status
30	Bedeutung von Donorlymphozyteninfusionen nach allogener Stammzelltransplantation bei adulten Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie	N. Jäkel L. Müller (beide Halle)	siehe Kap. 4.2.2	laufend
31	DP-TCE Studie	A. Turki (Essen)		laufend
32	Schwangerschaft nach allogener Stammzelltransplantation in Deutschland - ein nationaler Survey	K. Sockel J. Schetelig (beide Dresden)	siehe Kap. 4.2.1	laufend
33	HLA-Haplotypinferenz in der unverwandten Blutstammzelltransplantation und der Einfluss von Haplotypmatching auf das Überleben	D. Fürst (Ulm)	siehe Kap. 4.2.3	laufend
34	Multizentrische, retrospektive Analyse zum ereignisfreien Überleben von allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit rezidivierender chronischer myeloischer Leukämie	M. Bornhäuser M. Südholt (beide Dresden)	siehe Kap. 4.2.7	laufend

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

4.2.1 Schwangerschaft nach allogener Stammzelltransplantation in Deutschland - Ein nationaler Survey

Verantwortlich: Dr. Katja Sockel¹, Prof. Dr. Johannes Schetelig¹

¹Med. Klinik u. Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

In der beantragten Studie der Deutschen Kooperativen Transplantationsstudien-Gruppe und des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) soll der Einfluss verschiedener Faktoren wie Alter, Grunderkrankung und Therapieregime bei einer allogenen Stammzelltransplantation auf die Fertilität untersucht werden. Insbesondere für junge Patientinnen und Patienten wird der nach Transplantation nicht mehr erfüllbare Kinderwunsch als schwerwiegende Einschränkung der Lebensqualität empfunden. Tatsächlich sind bisher nur wenige Schwangerschaften nach allogener Stammzelltransplantation beschrieben. Ziel unserer Arbeit ist die systematische Erfassung aller im DRST registrierten Schwangerschaften weiblicher Transplantatempfänger im Zeitraum von 2003 bis 2017. Es sollen insbesondere maternale Faktoren identifiziert werden, die eine Schwangerschaft nach Transplantation wahrscheinlicher oder unwahrscheinlicher werden lassen. Die Ergebnisse der Studie sollen empirische Daten für das ärztliche Aufklärungsgespräch bei jungen Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch liefern und gegebenenfalls günstigere Optionen bei der Wahl der Konditionierung zum Erhalt der Fertilität aufzeigen.

4.2.2 Bedeutung von Donorlymphozyteninfusionen nach allogener Stammzelltransplantation bei adulten Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

Verantwortlich: Dr. Nadja Jäkel¹, Prof. Dr. Carsten Müller-Tidow², PD Dr. Lutz-P. Müller¹

¹Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Halle

²Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

Das Ziel der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) besteht in der Generierung eines Graft-versus-Leukämie(GvL)-Effektes. Patienten die nach SZT ein Rezidiv erleiden, haben eine schlechte Prognose. Zur Verstärkung des GvL-Effektes kann eine Behandlung mit Lymphozyten des Spenders (Donorlymphozyteninfusionen, DLI) erfolgen. Das wesentliche Risiko der DLI besteht in der Induktion einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD). Im Falle eines Rezidivs ist der Erfolg therapeutischer DLI begrenzt. Limitierte bisherige Daten lassen vermuten, dass das Ansprechen bei präemptiver Gabe, d. h. bei frühem, nur molekular detektierbarem Rezidiv besser ist. Darauf begründet sich der Ansatz, dass sich bei Hochrisikopatienten, z. B. mit vor SZT positiver Resterkrankung durch prophylaktische DLI das Rezidivrisiko senken lässt. Während diese Ansätze bei anderen Erkrankungen gut etabliert sind, liegen für die ALL bisher nur wenige publizierte Daten zu präemptiven und prophylaktischen DLI vor.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, zu untersuchen, ob 1.) der präemptive Einsatz von DLI in besseren Ergebnissen als der therapeutische Einsatz resultiert und 2.) inwiefern prophylaktische DLI das Überleben bei vertretbarem Risiko verbessert. Hierfür werden die im Zeitraum 2005 bis 2017 im Rahmen der Protokolle der Deutschen Multizentrischen ALL-Studiengruppe (GMALL) behandelten Patienten mit ALL analysiert, bei denen anhand der im Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) verfügbaren Daten eine allogene SZT und nachfolgend eine prophylaktische, präemptive oder therapeutische DLI durchgeführt wurde. Sofern eine relevante Zahl an Patienten mit prophylaktischer DLI erfasst werden kann, soll deren Verlauf mit einer Kontrollgruppe verglichen werden.

In der ersten Phase wurden durch das DRST über 200 Patienten mit ALL und DLI-Gabe identifiziert und durch das Studienbüro in Halle der Basisdatensatz erstellt. Ungefähr 25 % der Patienten erhielten präemptive oder prophylaktische DLI. Aktuell erfolgt die Abfrage von Daten zu Details der DLI, GvHD, Remissionsstatus und Verlauf nach DLI bei den beteiligten Zentren und der GMALL. Mit dem Vorliegen der endgültigen Ergebnisse rechnen wir im 2. Quartal 2020.

Für diese von der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg betreute Studie ist die kooperative Datenauswertung und Unterstützung durch DRST und GMALL sowie der behandelnden Zentren und der Studiengruppe der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) essentiell. Eine finanzielle Unterstützung erfolgt durch die AMGEN GmbH; ebenso wird die Analyse durch die Zentren der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) unterstützt.

Dank der Kooperation vieler Partner verspricht diese detaillierte Analyse einer großen Patientenzahl eine verbesserte Aussage zum Stellenwert von DLI und wird damit eine Grundlage für zukünftige prospektive Studien legen.

4.2.3 HLA-Haplotypinferenz in der unverwandten Blutstammzelltransplantation und der Einfluss von Haplotypmatching auf das Überleben

Verantwortlich: PD Dr. Daniel Fürst¹

¹Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm

HLA-Kompatibilität ist ein wesentliches Kriterium bei der Suche nach einem allogenen Blutstammzellspender. HLA-Gene werden als Merkmalsatz, auch Haplotypen genannt, gemäß Mendelscher Regeln kodominant vererbt. Bei Vorliegen einer Familientypisierung ist die Ableitung der elterlichen Haplotypen deduktiv möglich. Ohne Vorliegen einer Familientypisierung ist die Ableitung der Haplotypen aus einer HLA-Typisierung nicht ohne Weiteres möglich, da Phaseninformation bei einer HLA-Typisierung nicht erhalten ist. Mangels Haplotypzuordnung spricht man bei der unverwandten Blutstammzellspendersuche von kompletter HLA-Kompatibilität, wenn Spender und Patient in allen Merkmalen übereinstimmen. In diesem Fall sind jedoch praktisch zwei unterschiedliche Situationen möglich. Bei Spender und Patient sind jeweils die identischen konservierten Haplotypen vorhanden, oder bei Patient und Spender sind jeweils zwei unterschiedliche Haplotypen vorhanden, die jedoch in Summation zu den gleichen HLA-Phänotypen führen. Aufgrund der starken Kopplung innerhalb der HLA-Gene können über die klassischen HLA-Merkmale hinaus Differenzen bei immunologisch relevanten Genen bestehen, die möglicherweise GvH- und GvL-Effekte beeinflussen. Man spricht in diesen Situationen von „extended HLA-Haplotype matching“, also von Matching auf Ebene der erweiterten konservierten Haplotypen.

Immungenetisch ist es denkbar, dass haplotypgematchte Spender besser verträglich sind als haplotypgemismatchte Spender, auch wenn jeweils vollständige HLA-Kompatibilität besteht. Dies könnte zu einem verbesserten Überleben führen. Ohne Vorliegen einer Familientypisierung ist das Ableiten der Haplotypinformation über statistische Methoden möglich. Mittels eines EM (Expectation-Maximization) Algorithmus können an einer typisierten Population aus den HLA-Phänotypen die entsprechenden Haplotypfrequenzen näherungsweise errechnet werden. Diese Haplotypfrequenzen spielen eine Rolle bei der Vorhersage der Wahrscheinlichkeit der HLA-Kompatibilität bei nicht komplett vortypisierten Spendern.

Auf der Grundlage von Haplotypfrequenzen des ZKRD (Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland) haben wir eine Software entwickelt, die es uns erlaubt, die tatsächlich vorkommenden, möglichen Haplotypen mit entsprechenden Frequenzen abzuleiten. In der Praxis sind meist ein bis zwei Haplotypkombinationen errechenbar. Durch Anzahl und Frequenzen der Haplotypkombinationen lässt sich die Wahrscheinlichkeit abschätzen, mit der die ermittelten Haplotypen tatsächlich korrekt sind. Ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, kann man davon ausgehen, dass bei 10/10 HLA-kompatiblen Transplantationspaaren Patient und Spender HLA-haplotypgematcht sind. Bei geringen Wahrscheinlichkeiten (mehr als eine potentielle Haplotypkombination mit vergleichbaren Frequenzen) ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patient und Spender haplotypgematcht sind, entsprechend geringer.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, anhand dieser Frequenzanalysen zu bestimmen, ob eine Haplotypkompatibilität für die unverwandte Blutstammzelltransplantation einen prognostischen Vorteil bringt und ggf. Frequenzbereiche zu ermitteln, die prognostisch günstige oder ungünstige HLA-Phänotypen charakterisieren lassen. Für diese Analyse steht eine Kohorte von 2395 10/10 HLA-kompatiblen Transplantationspaaren aus den Jahren 1997-2015 zur Verfügung.

4.2.4 Sicherheit und Effektivität der zweistufigen Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation bei refraktärer akuter myeloischer Leukämie

Verantwortlich: Dr. Almuth Merz¹, Prof. Dr. Richard Schlenk¹, Prof. Dr. Peter Dreger¹

¹Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Die Prognose der primär refraktären und rezidierten akuten myeloischen Leukämie (AML) ist schlecht. Obwohl die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) als Standardbehandlung in dieser Krankheitssituation angesehen wird, kann nur eine Minderheit der Patienten dauerhaft geheilt werden. Die Effektivität der Transplantation ist insbesondere bei Patienten limitiert, die mit einer aktiven Erkrankung zur Transplantation schreiten (1,3-6). Um die Vorteile der besseren Verträglichkeit einer reduzierten Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC) zu nutzen und gleichzeitig den anti-leukämischen Effekt der Therapie zu verstärken, wurden in den 2000er Jahren zweistufige Konditionierungskonzepte (Aplasiakonditionierung) eingeführt, wie die Kombination aus Fludarabin, Amsacrin, Cytarabin sowie Cyclophosphamid und entweder Busulfan oder einer Ganzkörperbestrahlung (FLAMSA) (7). Die Aplasiakonditionierung wird seither bei Patienten mit primär refraktärer AML oder bei Patienten, die keine komplette Remission nach der Induktionstherapie erreichen, an vielen Transplantationszentren in Deutschland eingesetzt, um eine Krankheitskontrolle vor Transplantation zu erreichen (7,8). Die häufigsten Regimen zur Aplasiakonditionierung basieren entweder auf dem FLAMSA-Protokoll oder sind Clofarabin-basiert (4,7-11). Auch wenn die Aplasiakonditionierung an vielen Zentren in Deutschland eingesetzt wird, gibt es nur wenige, unvollständige Analysen im Vergleich zur einstufigen, myeloablativen Konditionierung (myeloablative conditioning, MAC) oder RIC. Ferner gibt es keinen systematischen Vergleich unterschiedlicher Regimen zur Aplasiakonditionierung.

Im aktuellen Vorhaben werden die Daten zur Aplasiakonditionierung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) retrospektiv analysiert. Für die Datenabfrage wurden alle Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit der Diagnose einer rezidierten oder refraktären AML eingeschlossen, die eine primäre alloSZT zwischen 2008 und 2015 an einem DRST-Zentrum erhielten. Primärer Endpunkt ist der Vergleich des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) zwischen Aplasiakonditionierung, MAC und RIC. Sekundäre Endpunkte sind relapse-free survival (RFS), non-relapse mortality (NRM), das Auftreten einer akuten und/oder chronischen Graft-versus-Host Disease (GvHD) sowie die Identifikation prognostischer Faktoren für das Überleben von Patienten mit rezidivierender/refraktärer AML nach alloSZT. Für die Identifikation prognostischer Faktoren soll besonderes Augenmerk auf die unterschiedlichen Konditionierungsprotokolle gelegt werden sowie auf die Risikoklassifikation des European Leukemia Network (ELN), nach Alter, Geschlecht, Krankheitsaktivität vor Konditionierung, Zeit von Erstdiagnose bis zum Rezidiv der AML und auf das genetische Risikoprofil.

Die Datenabfrage lieferte 2 233 Datensätze. Eine primär refraktäre Erkrankung (induction failure) lag bei 1 244 transplantierten Patienten vor, während bei 993 die alloSZT aufgrund einer rezidierten Erkrankung erfolgte. In einem ersten Schritt wurde ein Algorithmus beim KTS-Studiengruppentreffen im September 2018 diskutiert und etabliert, um in den zur Verfügung gestellten Daten die Patienten zu identifizieren, die eine Aplasiakonditionierung erhielten. In den Konditionierungsprotokollen wurde zunächst nach dem Vorhandensein von Indikatorsubstanzen gesucht, die mit oder ohne Ara-C in den am häufigsten verwendeten Protokollen zur Aplasiakonditionierung eingesetzt werden, bei einstufiger Konditionierung aber praktisch keine Verwendung finden: Amsacrin im FLAMSA-Protokoll, Clofarabin im CLARA-Protokoll, Mitoxantron im HAM-Protokoll, Daunorubicin im DA-Protokoll sowie Idarubicin im Ida-FLAG-Protokoll. Diese erste

Selektion führte zu folgendem Ergebnis:

Indikatorsubstanz	mit Ara-C	ohne Ara-C	Total
Amsacrin	751	12	763
Mitoxantron	26	1	27
Clofarabin	66	44	110
Daunorubicin	7	1	8
Idarubicin	3	3	6
Total	853	61	914
Keine Indikatorsubstanz	52	1283	1335

Tabelle 4.2: Indikatorsubstanz

Durch diesen Algorithmus konnten die oben aufgeführten Protokolle zuverlässig aus dem Primärdatensatz extrahiert werden. Bei den 44 Patienten, die Clofarabin ohne Ara-C erhielten (nicht CLARA-Protokoll) handelt es sich überwiegend um Patienten, die mit Clofarabin und Melphalan konditioniert wurden. In einem zweiten Schritt wurde nach weiteren, häufig verwendeten Aplasieprotokollen gesucht, die nicht eine der oben aufgeführten Indikatorsubstanzen beinhalten (insbesondere Fludarabin/Melphalan/Treosulfan und Fludarabin/Melphalan +/- Ganzkörperbestrahlung (TBI)). Es konnten so 27 weitere Patienten identifiziert werden, die mit Fludarabin/Melphalan/Treosulfan konditioniert wurden, sowie 279 Patienten, die eine Konditionierung mit Fludarabin/Melphalan erhielten (164 Patienten inklusive TBI).

Nach Identifikation der Protokolle zur Aplasiekonditionierung liegen nun für den überwiegenden Teil der geplanten Analysen die benötigten Daten in vollständigem Umfang vor. Ein wichtiger Bestandteil der Analyse ist die Einbeziehung des (zyto-)genetischen Risikoprofils. Leider fehlen im Ausgangsdatensatz bei über 75 % der erfassten Patienten Informationen zur Zytogenetik und/oder der Mutationsstatus. Es wurden daher alle größeren Zentren kontaktiert, um die Zyto- und Molekulargenetik nachzuerfassen. Aktuell fehlen noch ergänzende Daten aus zwei Zentren. Wir rechnen mit Eingang dieser Daten in den nächsten Wochen. Ziel ist die Fertigstellung der Analyse bis Mitte Juli 2019, so dass die Daten beim ASH-Meeting 2019 präsentiert werden können (Reserveoption EBMT 2020).

Referenzen:

1. Finke, J. et al. Long-term follow-up of therapy-related myelodysplasia and AML patients treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 51, 771-777 (2016).
2. Schlenk, R. F., Müller-Tidow, C., Benner, A. & Kieser, M. Relapsed/refractory acute myeloid leukemia: any progress? *Curr. Opin. Oncol.* 29, 467-473 (2017).
3. Pohlen, M. et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for AML and myelodysplastic syndrome in elderly patients (>60 years). *Bone Marrow Transplant* 51, 1441-1448 (2016).
4. Gyurkocza, B., Lazarus, H. M. & Giralt, S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with AML not achieving remission: potentially curative therapy. *Bone Marrow Transplant.* 52, 1083-1090 (2017).
5. Wattad, M. et al. Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure. *Leukemia* 31, 1306-1313 (2017).
6. Schlenk, R. F. et al. Impact of pretreatment characteristics and salvage strategy on outcome in patients with relapsed acute myeloid leukemia. *Leukemia* 31, 1217-1220 (2017).

7. Malard, F. et al. *Sequential Intensified Conditioning Regimen Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Intermediate- or High-Risk Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant 23, 278-284 (2017).*
8. Mohty, M. et al. *Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. Haematologica 102, 184-191 (2017).*
9. Schmid, C., Schleuning, M., Ledderose, G., Tischer, J. & Kolb, H.-J. *Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 23, 5675-5687 (2005).*
10. Schmid, C. et al. *Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood 108, 1092-1099 (2006).*
11. Middeke, J. M. et al. *Long-Term Follow-Up and Impact of Comorbidity before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia-Lessons Learned from the Prospective BRIDGE Trial. Biol Blood Marrow Transplant 23, 1491-1497 (2017).*

4.2.5 Impact of KIR2DS1 and KIR3DL1 donor gene content on outcome after unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with myeloid neoplasia

Verantwortlich: Prof. Dr. Johannes Schetelig¹

¹Med. Klinik u. Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

Die Erfolgsrate nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation (alloSZT) kann vermutlich durch optimierte Spenderauswahl weiter verbessert werden. Aktuell werden Informationen über HLA-Kompatibilität, Alter, Geschlecht, Blutgruppe und CMV-Status des Spenders als Kriterien für die Spenderauswahl herangezogen. Neben der Optimierung T-Zell vermittelter Allo-Reaktivität über die Spenderauswahl nach HLA-Merkmalen, kann vermutlich aber auch die Natürliche Killer(NK)-Zell vermittelte Allo-Reaktivität optimiert werden. Die zytotoxische Aktivität von NK-Zellen hängt von der Summe aktivierender und inhibierender Signale ab, die NK-Zellen über Oberflächenrezeptoren im Zell-Zell-Kontakt erhalten. Eine wichtige Gruppe von Rezeptoren sind Killer-Immunglobulin-Like Rezeptoren (KIR), die unabhängig vom Major Histocompatibility-Complex (MHC) auf Chromosom 19 kodiert sind. In zwei hochrangigen Publikationen wurde ein Einfluss von genetischer Spenderinformation zu KIR2DS1 und KIR3DL1 auf die Rezidivrate und das Überleben nach alloSZT beschrieben (Venstrom et al, NEJM 2012; Boudreau et al, JCO 2017). Bei günstigen Kombinationen genetischer KIR-Merkmale war das Risiko für einen Rückfall um 40 % geringer. Ziel dieser Studie der Deutschen Kooperativen Transplantationsstudiengruppe und des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen sowie der Nutzung von Spenderproben aus der Collaborative Biobank (www.cobi-biobank.de) war die Überprüfung dieser Daten. An einer Kohorte von 2311 Patienten mit AML oder MDS konnten die durch das Modell vorhergesagten Effekte nicht beobachtet werden. Dieses Teilergebnis wurde auf dem ASH 2018 präsentiert. Aufgrund der umfassenden KIR-Typisierung der Spender erlauben die Daten auch die Untersuchung weiterer Hypothesen. Die Analysen zu alternativen KIR-Genotyp basierten Vorhersagemodellen dauern an und das Konsortium ist weiter an einer Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern, die sich auf NK-Zellbiologie konzentrieren, interessiert.

4.2.6 Allogene Blutstammzelltransplantation für therapie-assoziierte myeloische Neoplasien - Outcome-Analyse mit Bezug auf das primäre Malignom und die therapie-assoziierte myeloische Neoplasie

Verantwortlich: PD Dr. Thomas Schroeder¹, Prof. Dr. Guido Kobbe¹,

¹Klinik f. Hämatologie, Onkologie u. klin. Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

In diesem laufenden Projekt soll retrospektiv das Outcome von Patienten untersucht werden, die gleichzeitig an einer therapie-assoziierten myeloischen Neoplasie und einer anderen primären hämatologischen Erkrankung, z. B. einem Lymphom oder Myelom, leiden bzw. gelitten haben und eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten haben. Ziel ist es zu analysieren, wie viele Patienten durch die Transplantation mit Bezug auf die myeloische Neoplasie und die primäre hämatologische Erkrankung geheilt werden können und wie viele Patienten einen Progress bzw. ein Rezidiv einer oder beider Erkrankungen nach der Transplantation erleiden. Angesichts einer zunehmenden Zahl von Patienten mit therapie-assoziierten myeloischen Neoplasien stellt sich im klinischen Alltag immer häufiger die Frage, wie bezüglich der allogenen Transplantation, insbesondere bei Patienten, bei denen beide Erkrankungen zum Zeitpunkt der Evaluation der Transplantationsindikation aktiv sind, vorzugehen ist. Deshalb soll dieses Projekt durch die Betrachtung des Outcomes beider Erkrankungen nach der Transplantation eine Datengrundlage schaffen, um die Entscheidung über eine Transplantationsindikation zu unterstützen und Patienten besser beraten zu können.

In einer ersten Abfrage der DRST-Datenbank konnten 2129 Patienten identifiziert werden, welche an einer therapie-assoziierten myeloischen Neoplasie litten. Aktuell wurden weitere Parameter definiert, welche nicht in der DRST-Datenbank hinterlegt sind. Diese werden nun bei den Zentren direkt abgefragt, um eine vollständige Analyse der Daten und Betrachtung der entsprechenden Endpunkte zu ermöglichen.

4.2.7 Multizentrische, retrospektive Analyse zum ereignisfreien Überleben von allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit rezidivierter chronischer myeloischer Leukämie

Verantwortlich: Prof. Dr. Martin Bornhäuser¹, cand. Med. Mara Südholz¹

¹Med. Klinik u. Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

Anfang des 21. Jahrhunderts wurde die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) bei der Behandlung von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie überwiegend durch die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) aufgrund deren besseren Verträglichkeit abgelöst.

Bisher war die alloSZT die einzige Behandlungsmethode, mit der eine längerfristige Kuration erreicht werden konnte. In der Zwischenzeit konnte jedoch gezeigt werden, dass auch ein relevanter Anteil von Patienten mit gutem Ansprechen den TKI erfolgreich absetzen können. Wenn Patienten sich jedoch in einem fortgeschrittenen Stadium der CML befinden oder ein Versagen der TKI-Therapie vorliegt, ist weiterhin eine alloSZT indiziert.

In dieser Studie sollen Patienten mit CML, bei denen im Rezidiv nach allogener Transplantation eine TKI Behandlung erfolgt ist, im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben untersucht werden. Eingeschlossen werden sollen Patienten, die zwischen den Jahren 2000 und 2012 in Deutschland eine allogene Stammzell-

transplantation (ASZT) für die Indikation CML erhalten haben und einige Zeit später ein Rezidiv erlitten haben, welches mit TKIs behandelt wurde. Zudem soll festgestellt werden, welche Nebenwirkungen und Toxizitäten unter TKI beobachtet wurden, die in der Primärtherapie bisher nicht beschrieben sind. Weiterhin ist auch nach alloSZT eine wichtige Frage, ob ein Absetzen des TKI bei erneuter längerfristiger molekularer Remission möglich ist.

Es konnten in einer ersten Analyse 90-100 Patienten identifiziert werden, die für die Studie zur Verfügung stehen. Nachdem die Analyse von der Ethikkommission lokal genehmigt worden ist und dem Datenzugriff durch das DRST zugestimmt wurde, konnten von den Datenmanagern des DRST die ersten Datensätze transferiert werden.

Im dritten und vierten Quartal 2019 ist die Datenakquise mit Unterstützung des DRST geplant. Für Anfang 2020 wird die Auswertung und Publikation erwartet.

5 Danksagungen

Wir danken der **Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung**
für die **wiederholte finanzielle Unterstützung**.



Wir danken für die **Unterstützung in den Vorjahren:**

Aktion "Kampf dem Krebs" der Deutschen Krebsgesellschaft

Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

Deutsche Krebshilfe e. V.

DKMS gemeinnützige GmbH

Firma 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 Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)** vor allem Frau Dr. Carmen Ruiz (EBMT Head of Registry), Herrn Asterios Kasmiris und Frau Aikaterini Manolidou (Registry Helpdesk), 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 **Universitätsklinikum Essen** als lokalem Träger der DRST-Geschäftsstelle und der **Medizinischen Hochschule Hannover** als lokalen Trägern des PRST.

6 Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
allogene Tx	Transplantation mit Stammzellen eines Fremdspenders (auch eineiiger Zwilling: syngene Transplantation)
AML	Akute myeloische Leukämie
CB	Nabelschnurblut (Cord Blood)
CIC	Centre Identification Code
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V.
DLI	Spenderlymphozyteninfusion (Donor Lymphocyte Infusion)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
DZK	Datenzugriffskommission
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft versus Host Disease)
haplo Tx	Transplantation mit einem verwandten Spender mit zwei oder mehr Mismatches in HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HLA-id verwandt	HLA-identischer verwandter Spender
HLA-MM verwandt	Partiell HLA-identischer verwandter Spender (MM = mismatch)
KM	Knochenmark
KTS	Kooperative Transplantations Studiengruppe
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS/MPN	Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasien
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OT	Verschiedene Kombinationen aus KM, PB, CB (other)
PB	Peripheres Blut
ProMISe	Project Manager Internet Server (=EBMT-Datenbank)
PRST	Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen
SAA	Schwere Aplastische Anämie
Survey	Survey on Transplant Activity
TBI	Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)
Tx	Transplantation
unverwandt	HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender
Zwilling	Eineiiger Zwilling

7 Anlagen

A Meldebögen und Richtlinien DRST/EBMT Survey on Transplant Activity 2018

B Rechenschaftsbericht

C Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2018 und 2019

D Deutschlandkarte: Standorte der in 2018 allogenen transplantierenden Zentren

E Deutschlandkarte: Standorte der in 2018 autolog transplantierenden Zentren

F Deutschlandkarte: Standorte der in 2018 transplantierenden pädiatrischen Zentren

A Meldebögen und Richtlinien DRST/EBMT

Survey on Transplant Activity 2018



EBMT SURVEY ON TRANSPLANT ACTIVITY 2018

Table 1: Report the number of **patients** receiving their 1st. allogeneic and/or 1st. autologous transplant in 2018 in rows 1-28. Non 1st. HSCT
Table 2: Report the number of **patients** receiving non HSCT cellular therapies in 2018 by indication and cell type.
 Further help can be found in the [guidelines](http://www.ebmt.org) or at www.ebmt.org - report to the activity survey link.

Table 1: Row 1-29 1st transplants only (adults and/or pediatric)		Related												Unrelated			Autologous			Total			No. allo after auto		
		HLA-Id sibling			Twin		Haplo (≥ 2 loci mismatch)		Other family member			BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	Allo	Auto		Total	
		BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	BM	PBSC	BM	PBSC	Cord														
1	AML 1st CR																								
2	AML non 1st CR																								
3	AML therapy related																								
4	AML with myelodysplasia related changes																								
5	ALL 1st CR																								
6	ALL non 1st CR																								
7	CML 1st cP																								
8	CML not 1st cP																								
9	MDS or MDS/MPN																								
10	MPN																								
11	CLL incl. PLL																								
12	PCD - Myeloma																								
13	PCD - other																								
14	HD																								
15	NHL																								
16	Neuroblastoma																								
17a	Soft tissue sarcoma																								
17b	Ewing sarcoma																								
18	Germ cell tumor																								
19	Breast Cancer																								
20	Other solid tumor																								
21	BM aplasia - SAA																								
22	BM aplasia - other																								
23	Thalassemia																								
24	Sickle cell disease																								
25	Primary immune deficiency																								
26	Inherited disorders of metabolism																								
27	Auto immune disease																								
28	Others (incl. Histiocytosis)																								
29	Total 1st. HSCT (row 1-28)																								
30	No. Additional HSCT																								
31	Total ALL HSCT (= row 29 + 30)																								
32	No. Patients aged <18 reported in row 1-28																								
33	Number of patients receiving DLI infusions in 2018																								
34	Number of Non-Myeloablative allo transplants in 2018:																								
Table 2: No. Patients receiving non HSCT Cellular Therapies using manipulated or selected cells (excluding DLI)																									
Indication for treatment (Number of patients)	CAR-T cells		selected/expanded T cells or CIK		Regulatory T cells (TREGS)		Other genetically modified T cells		NK cells		Dendritic cells		MSC		Expanded CD34+ cells		Genetically modified CD34+		Other CT (incl. boosts)						
	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto					
35	GvHD																								
36	Graft enhancement/failure																								
37	Autoimmune disease																								
38	Genetic disease																								
39	Infection																								
40	Malignancy																								
41	Regenerative medicine																								

Guidelines for reporting data to the EBMT Activity Survey 2018.

Table 1: Number of patients receiving their 1st allograft or their 1st autograft in your centre in 2018.

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 2018. 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.

Disease classification: the classification of diseases for the survey follows the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues and the EBMT disease classification dictionary, which can be found at: www.ebmt.org – transplant activity survey link.

NEW: The following definitions for donor type apply:

HLA id sibling: HLA identical sibling.

Haplo (≥ 2 loci mismatch): any family member with 2 or more loci mismatch within the loci HLA-A,-B,-C,-DRB1 and -DQB1 in GvH and/or HvG direction.

Other family member: any other family member who is not included in the definition above.

For combinations of stem cell products 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

Row 29: Total number of patients receiving their 1st allograft or 1st autograft in 2018 (=row 1-28)

Row 30: Total number of additional transplants (non 1st HSCT) due to graft failure, relapse, other events or those that are part of planned multiple transplant protocols. Report only those that were given in 2018.

Row 31: **Total of all transplants performed in 2018 reported in rows 1-28 + 30.**

Row 32: Number of pediatric patients (<18 at HSCT) and receiving their 1st allograft or 1st autograft in 2018 as reported in rows 1-28.

Row 33: Number of patients receiving their 1st donor lymphocyte infusion (DLI) in 2018 in your centre (this may or may not be the site of production). Report the main reason, if more than one exists, for giving the DLI at the time of infusion. The year the transplant was done does not affect the DLI reporting itself.

Row 34: Number of allogeneic transplants with non myeloablative conditioning (including RIC) reported in row 31.

Additional information

- Allogeneic cells from a new donor or when there is conditioning (chemo and/or TBI), or evidence of graft rejection, is considered to be a retransplant, report in Row 30.
- Pre-planned double or triple allogeneic or autologous transplants, each preceded by its own conditioning regimen are considered to be retransplants, report in Row 30.
- Re-infusion of allogeneic peripheral blood progenitor cells from the same donor without conditioning, with no evidence of graft failure is considered to be an 'allo boost' and not a transplant, report in Row 36 – other CT.
- Re-infusion of autologous peripheral blood progenitor cells as a rescue for a failed graft is an auto 'boost' or 'top up' and is not a transplant, report in Row 36 – other CT.
- Multiple infusions of the same product, e.g. double cord, multiple cord, multiple PBSC, within one week are considered to be one transplant only.
- Autologous stem cells given together with an allogeneic transplant within 7 days is considered to be one allogeneic transplant.

No. allo after auto: refers to the number of patients who receive their 1st allograft in 2018 after a previous autograft. Enter both the 1st allograft and 1st autograft (when applicable) in table 1 by indication and donor type. In addition, enter the total number of these allografts in the column 'total *allo after auto*' on the righthand side.

NEW Table 2: Number of patients receiving Non-HSCT Cellular Therapies in your centre in 2018.

Report the number of patients receiving **NON-HSCT Cellular Therapies** in your centre in 2018 by indication for which the therapy is given and cell type. Both patients with or without transplants can be reported in Table 2.

Patients taking part in clinical trials may also be reported in table 2.

Note: CD34⁺ selected transplants or for example CD3⁺/CD19⁺ deleted cell infusions are to be reported as transplants in Table 1.

CAR T cells: T cells that are genetically modified by viral or non-viral vector to express chimeric antigen receptors or T cell receptors.
Selected/expanded T cells or Cytokine Induced Killer cells (CIK): non genetically modified T cells selected, expanded in vitro or cytokine activated.

Regulatory T cells (TREGS): T cells that are processed after harvesting by selecting for the subset of regulatory T cells.

Other genetically modified T cells: other genetically modified T cells with suicide genes or other genes.

NK cells: cells that are processed after harvesting by selecting for NK cells with or without expansion or genetic modification.

Dendritic cells: antigen presenting cells that are used for tumor cell vaccination and other purposes.

MSC: mesenchymal stromal cells.

Expanded CD34⁺ cells: Stem cell products that are expanded in vitro prior to infusion to the patient.

Genetically modified CD34⁺ cells: Genetically modified stem cells, typically used for congenital diseases.

Other CT: allogeneic boosts and any other cellular therapy not listed above.

B Rechenschaftsbericht

Jahresrechnung in Form einer Einnahmen-Ausgabenrechnung für die Zeit vom 01. Januar 2018 bis 31. Dezember 2018

Einnahmen	Euro
Beiträge (Fördermitglieder)	57 000,00
Beiträge (persönliche Mitglieder)	675,00
Spenden	5 000,00
Industriegelder (7 % USt.)	76 175,00
Summe Einnahmen	138 850,00
Ausgaben	
Allgemeine Verwaltung	25 752,09
Reisekosten und Bewirtung	2 020,28
Rechts- und Beratungskosten/Steuerbelastung	3 030,63
Personalkosten	105 175,87
Summe Ausgaben	135 978,87
Überschuss/Fehlbetrag	2 871,13

Deutsches Register für Stammzelltransplantationen e. V.
Hufelandstraße 55, 45147 Essen
Amtsgericht Essen VR 4606
Finanzamt Ulm Steuernummer: 88041/44953
USt-IdNr.: DE815339628

Im Jahr 2018 wurden von den Zentren 60 Fördermitgliedsbeiträge bezahlt. Allerdings gibt es leider weiterhin ein paar wenige allogene transplantierende Zentren, die noch keine Fördermitglieder des DRST e. V. sind.

Die Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung hat den DRST e. V. in diesem Jahr mit einer Spende in Höhe von 5 T€ unterstützt und leistet damit weiterhin einen bedeutenden Beitrag zur Finanzierung des DRST e. V.

Von den Pharmafirmen MSD Sharp Dome, Takeda Pharma, Neovii, Sanofi Aventis, Jazz Pharmaceuticals Germany, Celgene, Janssen-Cilag und Kiadis Pharma Netherlands haben wir Entgelte für Auftragsauswertungen erhalten. Die in 2018 vereinnahmten Beträge werden unter der Rubrik Industriegelder (7 % USt) ausgewiesen.

Die Summe der Einnahmen im Betrachtungszeitraum beträgt 138 850,00 €.

Die wesentlichen Ausgabenblöcke in der Rubrik „Allgemeine Verwaltung“ entfallen auf Kostenverrechnungen des ZKRD in Höhe von 5,7 T€ für anteilige Nutzung der Büroinfrastruktur und 13,2 T€ für Verbrauchsmaterial. Auf Versicherungsprämien entfallen 3,6 T€.

Die Reisekosten beinhalten Dienstreisen zum EBMT-Kongress, zur DRST-Vorstandssitzung/-Mitgliederversammlung, zu Studientreffen der Kooperativen Transplantationsstudien-Gruppe (KTS) der DAG-KBT und zu einem Meeting des Statistical Committees der EBMT. Im Berichtsjahr ist eine Umsatzsteuererstattung für 2016/2017 in Höhe von 1,5 T€ erfolgt. Es sind steuerrechtliche Rechts- und Beratungskosten in Höhe von 0,2 T€ für Steuererklärungen betreffend das Wirtschaftsjahr 2017 und eine Rechtsberatung zur DSGVO in Höhe von 0,7 T€ angefallen.

In den Personalkosten sind sowohl Ausgaben für Gehaltszahlungen, Steuer und Sozialversicherung als auch betriebliche Altersversorgung enthalten. Beim DRST sind zum Berichtsjahresende drei Mitarbeiterinnen mit 1,75 Vollzeitäquivalenten (VZÄ) angestellt. Davon entfallen 1,75 VZÄ auf den Standort Ulm und 0 VZÄ auf den Standort Essen.

Die Summe der Ausgaben im Betrachtungszeitraum beträgt 135 978,87 €.

Das Berichtsjahr 2018 schließt mit einem positiven Ergebnis in Höhe von 2 871,13 € ab.

C Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2018 und 2019

D Fürst, S Frank, C Müller, et al. Competing risks outcomes in hematopoietic stem cell transplantation from the perspective of time-dependent effects. *Haematologica*, June 2018. doi:10.3324/haematol.2017.183012.

F Ayuk, DW Beelen, M Bornhäuser, et al. Relative Impact of HLA Matching and Non-HLA Donor Characteristics on Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24(12):2558–2567, Dezember 2018. doi:10.1016/j.bbmt.2018.06.026.

J Schetelig et al. Classification of Donor KIR-Genotype Information to Predict Outcome after Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Jury Is Still Out. *Blood*, page 132:2162, 2018. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111242>.

D Deutschlandkarte: Standorte der in 2018 allogenen transplantierten Zentren



E Deutschlandkarte: Standorte der in 2018 autolog transplantierenden Zentren



F Deutschlandkarte: Standorte der in 2018 transplantierenden pädiatrischen Zentren



Wir danken für die aktuelle finanzielle Unterstützung:

