

# Jahresbericht 2013



**DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantationen**  
www.drst.de

**1. Vorsitzender:**

Prof. Dr. Dietrich W. Beelen  
Klinik für Knochenmarktransplantation  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen

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

**2. Vorsitzender:**

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

Telefon: 0731 150-523  
Fax: 0731 150-513  
E-Mail: j.mytilineos@blutspende.de

**DRST-Geschäftsstelle**

c/o Klinik für Knochenmarktransplantation  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen

Ärztl. Administrator:

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

Mitarbeiter:

Karin Fuchs

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

**DRST-Datenzentrale**

c/o ZKRD Zentrales Knochenmarkspender-  
Register für die Bundesrepublik Deutschland gGmbH  
Postfach 4244, 89032 Ulm  
Helmholtzstr. 10  
89081 Ulm

Ärztl. Administrator:

Dr. Dr. Carlheinz Müller  
Telefon: 0731 1507-000  
Fax: 0731 1507-500  
E-Mail: drst@zkrd.de

Mitarbeiter:

Helga Neidlinger  
Franziska Strehle

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

**PRST Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen**

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

PRST Registerbeauftragter:

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

Datenmanagement:

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Vorwort</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Personalia und Fördermitglieder</b>	<b>3</b>
2.1	Personalia . . . . .	3
2.2	Liste der Fördermitglieder . . . . .	4
<b>3</b>	<b>Arbeitsbericht und statistischer Überblick 2013</b>	<b>6</b>
3.1	Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten . . . . .	6
3.2	Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2013: Definitionen . . . . .	11
3.3	Allogene Transplantationen in Deutschland . . . . .	12
3.3.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein . . . . .	12
3.3.2	Indikationen . . . . .	13
3.3.3	Spendertypen und Stammzellquellen . . . . .	15
3.3.4	Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle . . . . .	19
3.3.5	Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) . . . . .	19
3.4	Autologe Transplantationen in Deutschland . . . . .	20
3.4.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein . . . . .	20
3.4.2	Indikationen . . . . .	20
3.5	Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern . . . . .	22
3.5.1	Allogene Transplantationen . . . . .	22
3.5.2	Autologe Transplantationen . . . . .	25
<b>4</b>	<b>Förderung nationaler klinischer Studien</b>	<b>26</b>
4.1	Antragstellung . . . . .	26
4.2	Studienanträge und Studienberichte . . . . .	26
4.2.1	Retrospektive Analyse bei Patienten mit Follikulärem Lymphom bei Erwachsenen .	28
4.2.2	Transplantation bei CML: Vergleich der Studien CML III und CML IIIA . . . . .	29
4.2.3	Einfluss eines Spender HLA-Mismatches auf das Ergebnis einer allogenen Stammzelltransplantation . . . . .	32
4.2.4	Allogene Transplantation bei multiplem Myelom . . . . .	32
4.2.5	Dokumentationsprojekt zur Praxis der Therapie der akuten Graft versus Host Disease	33
4.2.6	Nichtproportionale Hazards in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation . .	34
<b>5</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Anlagen</b>	<b>38</b>
<b>A</b>	<b>Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2013</b>	<b>39</b>
<b>B</b>	<b>Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2013 und 2014</b>	<b>41</b>



# 1 Vorwort

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,  
liebe Freunde und Förderer,

der DRST e. V. nähert sich nun langsam seinem Erwachsenenalter. Am 3. April dieses Jahres war der 16. Geburtstag des DRST. Die anfänglichen Probleme konnten durch das sog. 4-Säulenmodell der DRST-Finanzierung inzwischen konsolidiert werden. Dafür sei insbesondere allen Förderzentren, der DKMS, der Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung sowie den industriellen Sponsoren ein großes Dankeschön ausgesprochen, da die fortlaufende Arbeit und Funktionsfähigkeit des DRST ohne diese Unterstützung nicht möglich gewesen wäre. In diesem Zusammenhang möchten wir uns auch bei allen Transplantationszentren bedanken, die kontinuierlich und nachhaltig sowohl die neuen Transplantationsdaten als auch die Follow-Up Informationen über die ProMISe-Datenbank bzw. über die Dokumentationsbögen melden. Insbesondere die Qualität der Follow-Up Dokumentationen ist von immenser Wichtigkeit für die Validität von Studien, die mit den Daten aus dem DRST durchgeführt werden. Ein großes Lob und Dank an alle Teams und Mitarbeiter in den einzelnen Zentren, die bei der Erhebung und Dokumentation dieser so wichtigen Informationen beteiligt sind.

Die Qualität im Bereich der Stammzelltransplantation ist weiterhin ein wichtiger Aspekt, der auch zunehmend bei den Krankenkassen und anderen Akteuren des Gesundheitswesens an Bedeutung gewinnt. Das DRST wurde bereits in den vergangenen Jahren als ein wichtiger kompetenter Ansprechpartner identifiziert und um Auswertungen für gezielte Fragestellungen gebeten. Ähnliches gilt auch für Auftraggeber aus der Industrie. Beides unterstreicht die zunehmende Wertschätzung, die das DRST in der Deutschen Gesundheitslandschaft erfährt. Die Datenqualität, die Professionalität der Mitarbeiter und eine gute Kommunikation sind hierbei von großer Bedeutung. In diesem Zusammenhang möchten wir auch die Gelegenheit nutzen, um uns bei den Mitarbeitern des DRST (Frau Franziska Strehle und Frau Helga Neidlinger in Ulm sowie Frau Karin Fuchs in Essen) zu bedanken. Ihr unermüdlicher Einsatz und ihr Engagement ermöglichen es erst, das tägliche Geschäft hocheffizient zu bewältigen und einen reibungslosen Ablauf aller Belange des DRST zu gewährleisten!

Im Jahr 2013 ist eine gewisse Plateauphase in der Stammzelltransplantations-Aktivität zu erkennen. Es ist das erste Jahr seit dem Bestehen des DRST im Jahr 1998, in dem die Zahl der allogenen und autologen Stammzelltransplantationen nicht angestiegen ist. Es wird eine wichtige Zukunftsaufgabe des DRST sein zu klären, in welchen Indikationen oder Patientengruppen die Stammzelltransplantation z. B. aufgrund von Fortschritten in der medikamentösen Therapie an Boden verlieren könnte.

Im vergangenen Jahr wurde bereits über die anstehende Änderung des EBMT-Datenbanksystems berichtet. Der Wechsel von ProMISe auf die Remedy Informatics Datenbank gestaltet sich offensichtlich schwieriger als ursprünglich angenommen, so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Umstellung möglicherweise in

der zweiten Hälfte des Jahres 2014 erwartet wird. Die Mitarbeiter des DRST sind in die Prozesse der Umstellung intensiv involviert und werden bei den Umschulungen auf das neue System sehr aktiv mitwirken. In diesem Zusammenhang erscheint es dem DRST-Vorstand äußerst wichtig, auch die Frage zu prüfen, ob eine DRST-eigene Dateninstanz auf Basis der Remedy Informatics Datenbank eingerichtet wird. Wesentliche Vorteile wären insbesondere eine unabhängige nationale Datenverwaltung und ein auf nationaler Ebene rechtskonform geregelter Datenzugriff. Es muss ferner in unser aller Interesse liegen, dass z. B. die Daten nationaler oder internationaler Studienpatienten, die in laufenden oder noch nicht publizierten Studien behandelt wurden, nicht in anderen Analysen verwendet werden können. Dies kann nur dadurch sichergestellt sein, wenn Daten in kontrollierter Form übermittelt und vor nicht kontrolliertem Fremdzugriff geschützt werden. Zu überdenken wäre auch, inwiefern Auswertungen zentral durchgeführt werden sollten, wie dies beim CIBMTR (Center for International Blood & Marrow Transplant Research) der Fall ist. Dies erfordert natürlich neben einer „politischen Entscheidung“ auch weitere finanzielle Ressourcen, die zunächst einmal erschlossen werden müssten.

Die DRST-Datenzugriffskommission (DZK) besteht aus Mitgliedern des DAG-KBT- und DRST-Vorstandes. Dadurch ist sichergestellt, dass die Weitergabe von Daten nur für Zwecke erfolgt, die den Zielen der DAG-KBT und des DRST dienen. Eine Nutzung der DRST-Daten bei diversen Projekten wurde auch in den vergangenen Jahren durch die DZK bewilligt, von denen einige auch in hochrangigen Fachzeitschriften publiziert werden konnten. An dieser Stelle möchten wir allen Autoren, die DRST-unterstützte wissenschaftliche Arbeiten publizieren konnten, herzlich gratulieren.

Abschließend sollte auch erwähnt werden, dass das DRST im vergangenen Jahr das Vertragsdokument mit den Transplantationskliniken überarbeitet hat. Auch die Einverständniserklärung der Patienten wurde neu gestaltet. Die neuen Dokumente sind in den Fachkreisen zirkuliert worden und werden in den kommenden Monaten, nach der Freigabe durch den DRST-Vorstand, ausgesendet werden.

Wir sind überzeugt und zuversichtlich, dass das DRST auch in den kommenden Jahren, dank der Unterstützung aller Mitwirkenden, sowohl auf der klinisch-wissenschaftlichen, als auch auf der ökonomischen und operativen Ebene, eine zunehmend wichtige Rolle im Bereich der Blutstammzelltransplantation spielen wird. Darüber hinaus hoffen wir, dass dieser Jahresbericht für alle Nutzer der DRST-Einrichtung hilfreich und nützlich ist – wir freuen uns, gemeinsam mit Ihnen auch die kommenden Jahre positiv und konstruktiv gestalten zu können.

Essen und Ulm im Juli 2014

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)

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

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

Prof. Dr. Renate Arnold	Prof. Dr. Hans-Jochem Kolb
Prof. Dr. Dietrich W. Beelen	Prof. Dr. Bernhard Kremens
Prof. Dr. Martin Bornhäuser	Prof. Dr. Nicolaus Kröger (seit 2014)
Prof. Dr. Donald Bunjes	Dr. Dr. Carlheinz Müller
PD Dr. Wolfram Ebell	PD Dr. Joannis Mytilineos
Dr. Hans-Peter Eberhard	PD Dr. Hellmut Ottinger
Prof. Dr. Gerhard Ehninger	Prof. Dr. Norbert Schmitz
Prof. Dr. Jürgen Finke	Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier
Prof. Dr. Hans Grosse-Wilde	Dipl.-Volkswirt Manfred Stähle
Prof. Dr. Peter Horn	Prof. Dr. Karl-Walter Sykora (seit 2013)
Prof. Dr. Karlheinz Jöckel	Prof. Dr. Axel Zander
Prof. Dr. Thomas Klingebiel	

Auch 2013 standen wie gewohnt Frau Fuchs in der DRST-Geschäftsstelle in Essen und Frau Neidlinger und Frau Strehle in der DRST-Datenzentrale in Ulm zur Verfügung. Das PRST verlegte im Juli 2013 seinen Sitz von Frankfurt am Main nach Hannover. Anstelle von Frau Bergmann und Frau Sach wird das PRST seitdem von Frau Mischke betreut.

## 2.2 Liste der Fördermitglieder

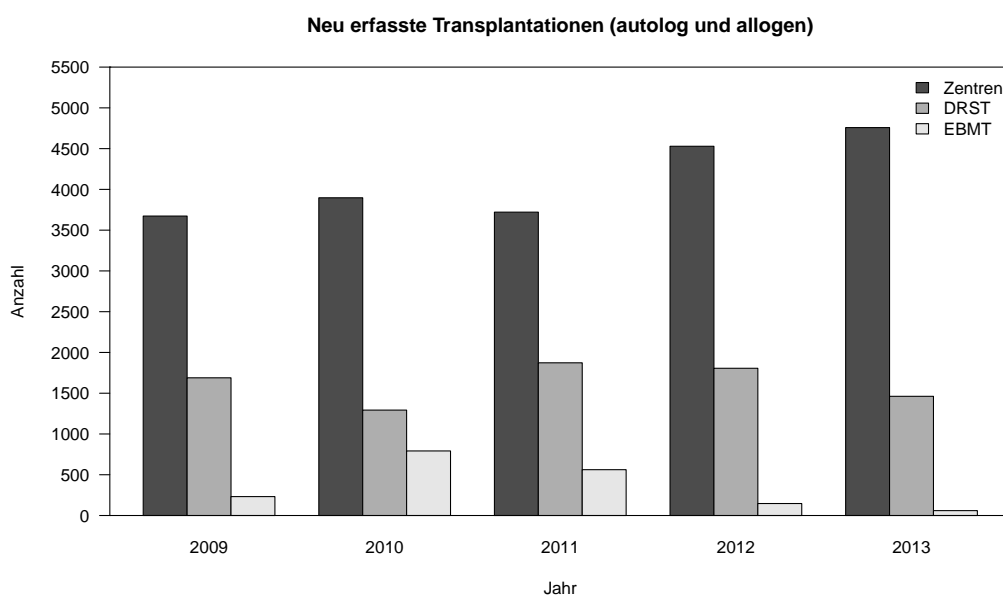
DRST-CIC	EBMT-CIC	Standort	Institution, E (=Erw.) / K (=Kinder)
521	348	Aachen	Universitätsklinikum
861	152	Augsburg	Klinikum
122	105	Berlin	Vivantes Klinikum Neukölln
132	336	Berlin	Charité, Campus Virchow-Klinikum, K
133	518	Berlin	Helios Klinikum Berlin-Buch
441	124	Bochum	Ruhr Universität
381	674	Braunschweig	Städt. Klinikum
011	808	Dresden	Universitätsklinikum, E
401	390	Düsseldorf	Universitätsklinikum, E
402	651	Düsseldorf	Universitätsklinikum, K
912	809	Erlangen	Universitätsklinikum, E
451	259	Essen	Uni - Klinik f. KMT, E
452	259	Essen	Uni - Klinik f. Kinderheilkunde III, K
453	126	Essen	Uni - Klinik f. Hämatologie
244	970	Flensburg	Malteser Krankenhaus
601	297	Frankfurt (Main)	Universitätsklinikum, E
603	138	Frankfurt (Main)	Universitätsklinikum, K
605	193	Frankfurt (Main)	Onkologische Praxis KH Bethanien
152	190	Frankfurt (Oder)	Klinikum
791	810	Freiburg	Universitätsklinikum, K
792	810	Freiburg	Universitätsklinikum, E
371	552	Göttingen	Universitätsklinikum
171	530	Greifswald	Universitätsklinikum, E
061	338	Halle (Saale)	Universitätsklinikum, E
201	614	Hamburg	UKE - Stammzelltransplantation, E
202	153	Hamburg	Asklepios Klinik St. Georg
311	112	Hameln	Sana Klinikum
302	295	Hannover	Med. Hochschule, E
303	295	Hannover	Med. Hochschule, K
691	524	Heidelberg	Universitätsklinikum, E
071	750	Jena	Universitätsklinikum, K
072	533	Jena	Universitätsklinikum, E
761	290	Karlsruhe	Städt. Klinikum
242	256	Kiel	Universitätsklinikum, E
561	879	Koblenz	Stiftungsklinikum Mittelrhein
501	534	Köln	Universitätsklinikum, E
041	389	Leipzig	Universitätsklinikum
231	367	Lübeck	Universitätsklinikum, E
671	140	Ludwigshafen	Klinikum
391	359	Magdeburg	Universitätsklinikum
551	786	Mainz	Universitätsklinikum

<b>DRST-CIC</b>	<b>EBMT-CIC</b>	<b>Standort</b>	<b>Institution, E (=Erw.) / K (=Kinder)</b>
351	645	Marburg	Universitätsklinikum
812	513	München	Klinikum Großhadern
483	680	Münster	Universitätsklinikum, E
484	505	Münster	Universitätsklinikum, K
901	625	Nürnberg	Klinikum Nürnberg Nord
261	749	Oldenburg	Klinikum
931	787	Regensburg	Universitätsklinikum, E
704	145	Stuttgart	Robert-Bosch-Krankenhaus
705	146	Stuttgart	Diakonie-Klinikum
721	535	Tübingen	Universitätsklinikum, K
722	223	Tübingen	Universitätsklinikum, E
891	204	Ulm	Universitätsklinikum, K
892	204	Ulm	Universitätsklinikum, E
652	311	Wiesbaden	Deutsche Klinik f. Diagnostik
971	712	Würzburg	Universitätsklinikum, E

# 3 Arbeitsbericht und statistischer Überblick 2013

## 3.1 Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten

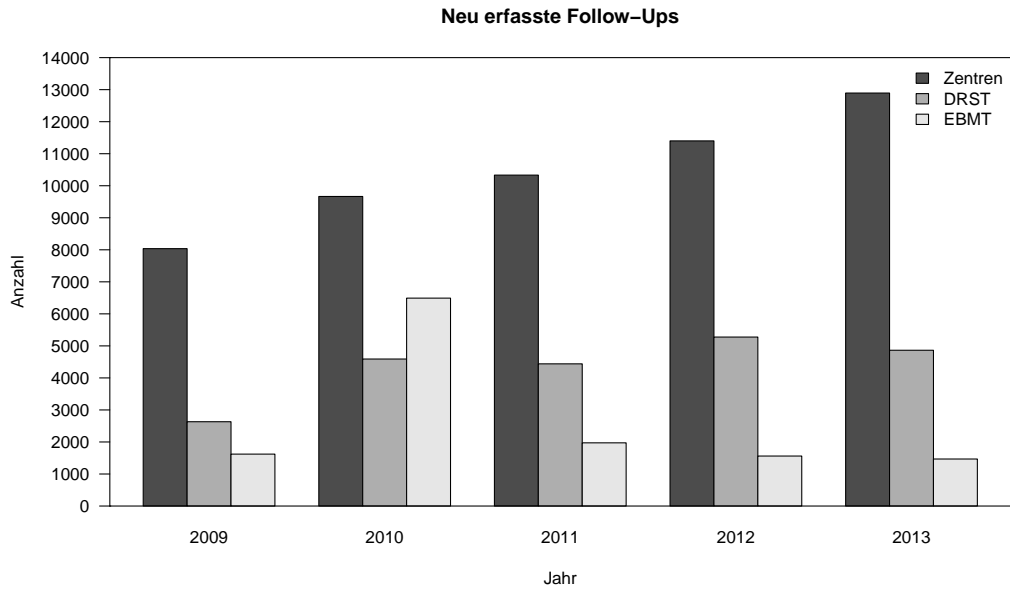
Im Jahr 2013 wurden über drei Viertel der 6 280 neu erfassten Transplantationen von den Datenmanagern der Zentren selbst erfasst. Zusätzlich wurden mehr als 19 000 Follow-Ups in die Datenbank eingegeben, davon beinahe 13 000 von den Zentren selbst.



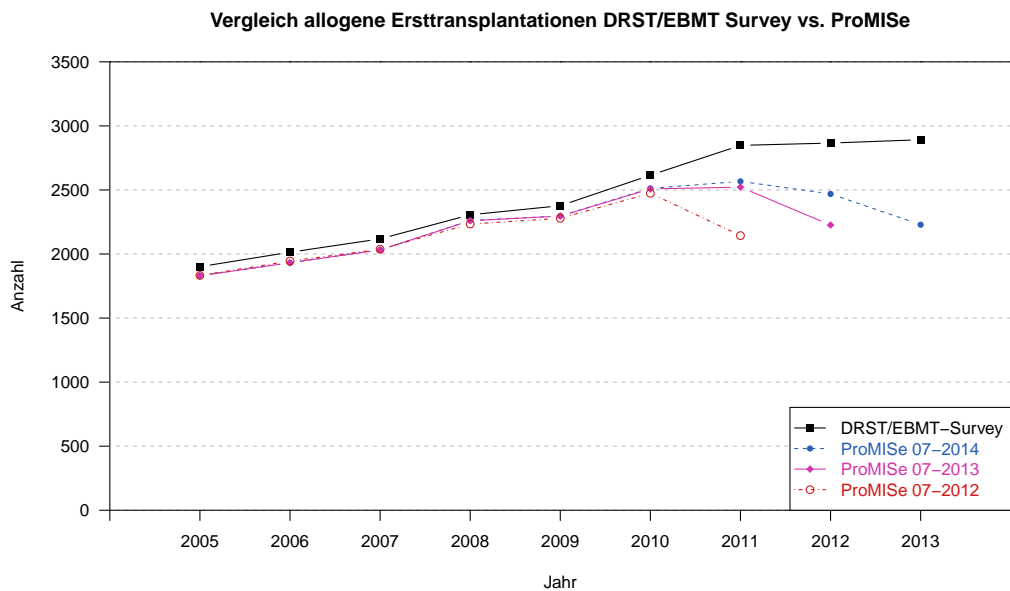
**Abbildung 3.1:** Erfassung neuer Transplantationen (autolog und allogene) in ProMISe, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:  
*Zentren* – Erfassung der Daten durch die Zentren in ProMISe,  
*DRST* – Übertragung der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST,  
*EBMT*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

Mit dem DRST/EBMT Survey wurde bei den Zentren wieder die Transplantationsaktivität des Vorjahres abgefragt. Der hierbei verwendete Meldebogen ist zusammen mit den zugehörigen Instruktionen diesem Jahresbericht als Anlage beigefügt. Die Daten für 2013 wurden von den deutschen Zentren wieder ausschließlich über die vom DRST entwickelte Internetanwendung erfasst.

Die Umfrage liefert zeitnah wichtige Daten über die Gesamtzahl der an den deutschen Transplantationszentren durchgeführten allogenen und autologen Transplantationen bei verschiedenen Indikationen einschließlich des Spendertyps (verwandt/unverwandt) und der gewählten Stammzellquelle (Knochenmark/peripheres Blut/Nabelschnurblut). Damit stehen wichtige Referenzgrößen zur Beurteilung der Vollständigkeit der detaillierten ProMISe-Datenbank (s. Abbildung 3.3, Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5) wie auch zur Planung von Studien zur Verfügung. Die wichtigsten Ergebnisse der Erhebung werden in den Abschnitten 3.3 und 3.4 in Form von Sammelstatistiken dargestellt.



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



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

Auch wenn nicht für alle Transplantationen aktuelle Follow-Ups vorliegen, so bietet der Datenbestand (mit fast 90 000 Transplantationsdatensätzen) durchaus einen Anreiz, diesen zu Studienzwecken zu nutzen. Das belegen die folgenden Tabellen, die auf der Zahl der zum 01.07.2014 in ProMISe dokumentierten deutschen Fälle beruhen. Die Daten der Transplantationen bei Kindern, die in Deutschland vom PRST dokumentiert werden, wurden einmal jährlich in die ProMISe-Datenbank der EBMT eingespielt. Der letzte Import der Daten erfolgte im Juli 2012. Auf Wunsch der EBMT findet der nächste Import allerdings erst wieder statt, sobald die EBMT auf ihre neue Datenbank umgestiegen ist.

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	298	2431		6	57	326		6	36	473	4727	8	1	8375	
ALL	276	836	6	4	39	175	2	5	3	9	606	1813	11	1	3786
Akute Leukämie	18	77		2	5	17					27	138			284
CML	247	609		4	17	81		4	6	8	451	899	1		2327
MDS/MPN	196	1528		8	34	153		16		20	472	4136	10	2	6575
CLL	13	292		2	4	22		1		5	43	657		1	1040
Chronische Leukämie	5	27			1	3				2	3	80			121
Myelom	23	742		2	6	42			2	18	90	1185	1	1	2112
Morbus Hodgkin	3	124			1	14				4	18	196			360
NHL	57	775		1	33	63		10		20	124	1512	2		2597
Lymphom	4	11			1						4	17			37
Solider Tumor	9	82				90			1	4	2	25			213
Aplastische Anämie	189	128		3	13	27		1	3	5	177	186	3	2	737
Hämoglobinopathie	76	12	3	1	7	8					13	21			141
Immundefekt	66	16	1	1	12	61		1			76	36	9		279
Angeborener Defekt	30	5			4	23					50	36			148
Autoimmunerkrankung	2	3				1				2		4			12
Andere Diagnose						1									1
<b>Gesamt</b>	<b>1512</b>	<b>7698</b>	<b>10</b>	<b>34</b>	<b>234</b>	<b>1107</b>	<b>2</b>	<b>44</b>	<b>21</b>	<b>133</b>	<b>2629</b>	<b>15668</b>	<b>45</b>	<b>8</b>	<b>29145</b>

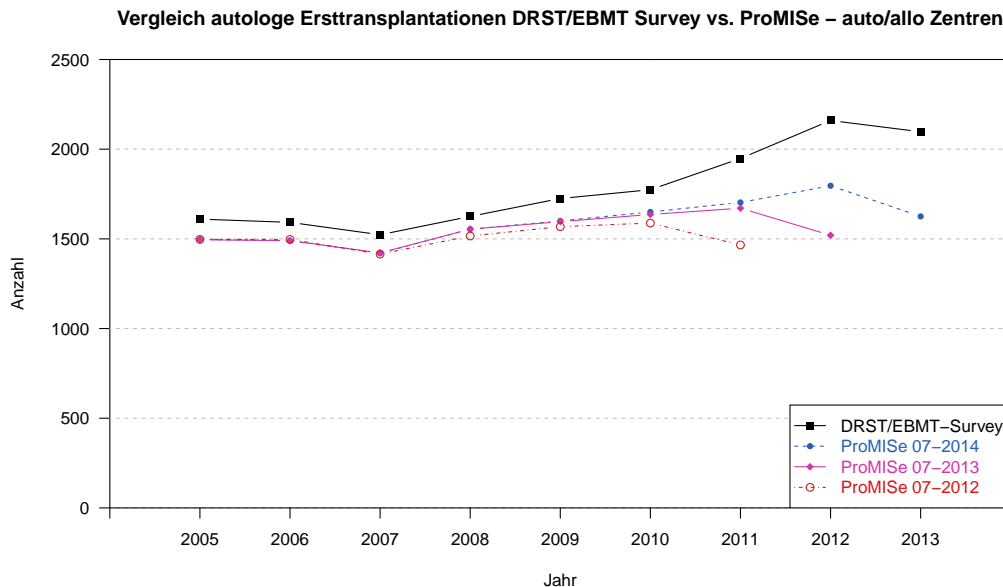
**Tabelle 3.1:** Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der EBMT registrierten allogenen Ersttransplantationen von Erwachsenen und Kindern, die in Deutschland zwischen 1998 und 2013 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle.

HLA-id verwandt: HLA-identischer verwandter Spender, HLA-MM verwandt: partiell HLA-identischer verwandter Spender, Zwilling: eineiiger Zwilling, unverwandt: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender. KM: Knochenmark, PB: periphere Blutstammzellen, CB: Nabelschnurblut, OT: verschiedene Kombinationen aus KM, PB, CB.

Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zum Spendertyp und/oder zur Diagnose (n=480) und keine Transplantationen mit mehreren Spendern (n=142, s. Tabelle 3.2).

Diagnose	1. Spender		2. Spender		Anzahl
	Spendertyp	Stammzell- quelle	Spendertyp	Stammzell- quelle	
AML	fam	KM	fam	PB	28
AML	fam	PB	unrel	CB	3
AML	sib	KM	sib	PB	1
AML	unrel	CB	unrel	CB	26
ALL	fam	KM	fam	PB	17
ALL	fam	PB	fam	PB	1
ALL	fam	PB	sib	KM	1
ALL	fam	PB	unrel	CB	1
ALL	sib	CB	sib	KM	1
ALL	unrel	CB	unrel	CB	9
CML	unrel	CB	unrel	CB	2
MDS/MPN	fam	PB	unrel	CB	1
MDS/MPN	sib	KM	sib	PB	2
MDS/MPN	twin	KM	twin	PB	1
MDS/MPN	unrel	CB	unrel	CB	34
CLL	unrel	CB	unrel	CB	1
NHL	unrel	CB	unrel	CB	8
Aplastische Anämie	unrel	CB	unrel	CB	1
Hämoglobinopathie	fam	PB	unrel	CB	1
Hämoglobinopathie	sib	CB	sib	KM	2
Immundefekt	fam	PB	unrel	CB	1
<b>Gesamt</b>					<b>142</b>

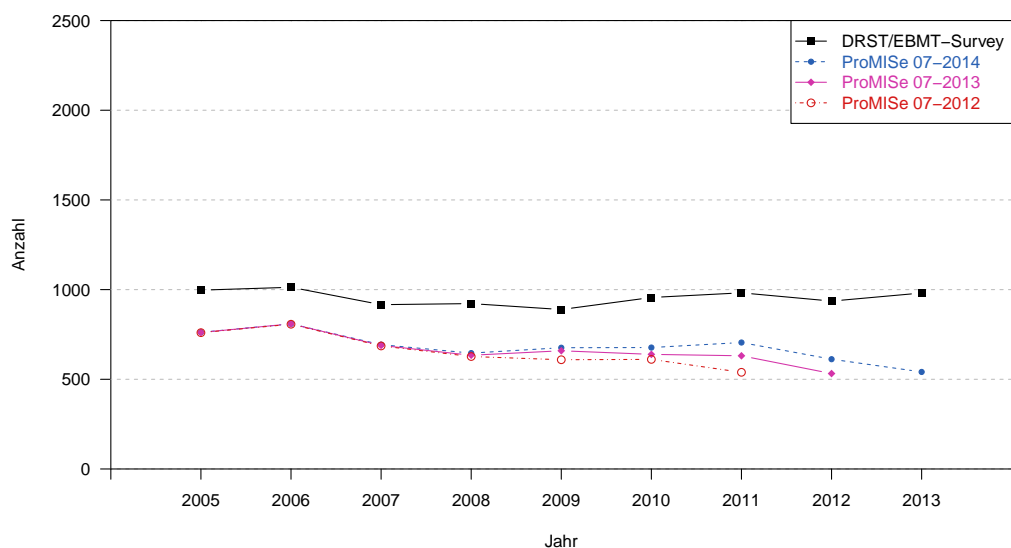
**Tabelle 3.2:** Transplantationen mit mehreren Spendern (1998-2013), die in Tabelle 3.1 nicht berücksichtigt wurden. fam: partiell HLA-identischer verwandter Spender, sib: HLA-identischer verwandter Spender, twin: eineiiger Zwilling, unrel: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender. KM: Knochenmark, PB: periphere Blutstammzellen, CB: Nabelschnurblut.



**Abbildung 3.4:** Stand der Datenerfassung autologer Ersttransplantationen in ProMISe. Berücksichtigt werden hier nur die autologen Ersttransplantationen der Zentren, die sowohl autologe als auch allogene Transplantationen durchführen.

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

Vergleich autologe Ersttransplantationen DRST/EBMT Survey vs. ProMISe – nur auto Zentren



**Abbildung 3.5:** Stand der Datenerfassung autologer Ersttransplantationen in ProMISe. Berücksichtigt werden hier nur die autologen Ersttransplantationen der Zentren, die ausschließlich autologe Transplantationen durchführen. Datenquellen: DRST/EBMT Transplant Activity Survey (Soll-Werte), dokumentierte Transplantationen in der ProMISe-Datenbank der EBMT zu ausgewählten Zeitpunkten (Ist-Werte).

Diagnose	Ersttransplantation					Folgetransplantation				Gesamt
	KM	PB	CB	OT	Summe	KM	PB	OT	Summe	
AML	30	1068		3	1101		58		58	1159
ALL	13	283		3	299		34		34	333
Akute Leukämie	1	25			26				0	26
CML	15	98			113		5		5	118
MDS/MPN	1	127	1		129		16	1	17	146
CLL	1	352			353		7		7	360
Chronische Leukämie	1	47			48		8		8	56
Myelom	19	14656		8	14683	10	6646	9	6665	21348
Morbus Hodgkin	14	1950		5	1969		153		153	2122
NHL	37	10929		19	10985	3	1449	2	1454	12439
Lymphom		102			102		22		22	124
Solider Tumor	48	4525		14	4587	8	3172	9	3189	7776
Aplastische Anämie		1			1				0	1
Hämoglobinopathie	1				1				0	1
Immundefekt		4			4				0	4
Angeborener Defekt		1			1				0	1
Autoimmunerkrankung	4	194		1	199		2		2	201
<b>Gesamt</b>	<b>185</b>	<b>34362</b>	<b>1</b>	<b>53</b>	<b>34601</b>	<b>21</b>	<b>11572</b>	<b>21</b>	<b>11614</b>	<b>46215</b>

**Tabelle 3.3:** Anzahl der in der ProMISe-Datenbank der EBMT registrierten autologen Transplantationen von Erwachsenen und Kindern, die in Deutschland zwischen 1998 und 2013 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose und Stammzellquelle. Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zur Diagnose (n=627).  
 KM: Knochenmark, PB: periphere Blutstammzellen, CB: Nabelschnurblut, OT: verschiedene Kombinationen aus KM, PB, CB.

## 3.2 Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2013: Definitionen

Der Datenbestand des DRST ermöglicht es auszuwerten, 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 größtenteils den gesamten Zeitraum von 1998 bis 2013 abdecken. In Abschnitt 3.5 werden die Transplantationsaktivitäten von Deutschland mit denen von sieben anderen europäischen Nationen für den Zeitraum von 2008 bis 2012 verglichen.

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

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

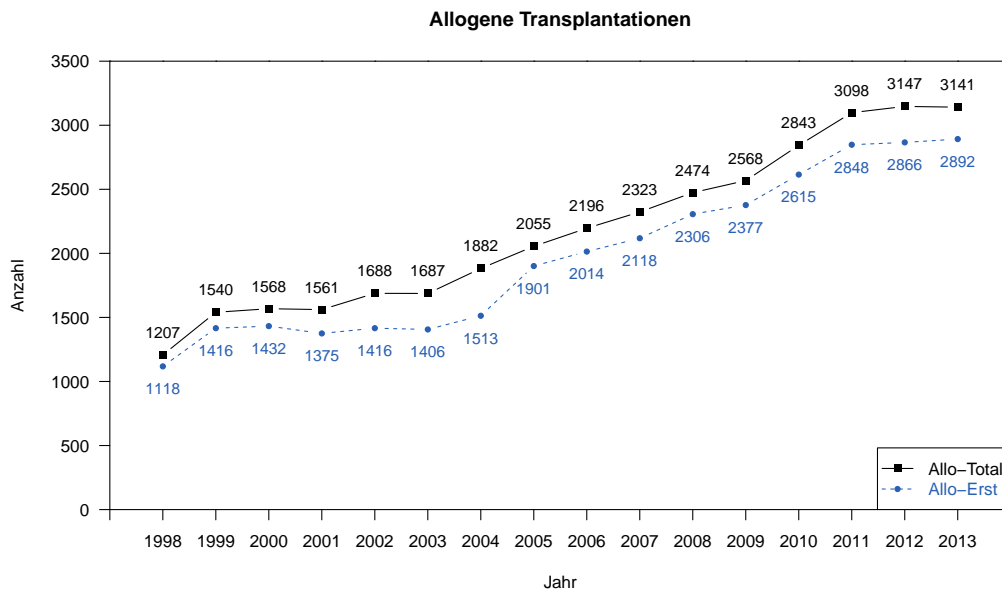
Eine *Retransplantation* liegt vor, wenn ein bereits transplantiertes Patient außerplanmäßig, d. h. wegen eines Rezidivs oder eines Transplantatversagens erneut transplantiert werden muss.

Von einer *zusätzlichen Transplantation* hingegen spricht man, wenn ein Patient im Rahmen eines Therapieprotokolls, das Mehrfachtransplantationen vorsieht, seine folgende Transplantation erhält. Das klassische Beispiel für eine Mehrfachtransplantation (additional transplant) ist die zweite Transplantation im Rahmen autologer Tandem-Protokolle. Sequentielle allo-allo-Protokolle werden in Deutschland nicht durchgeführt. Somit gibt es definitionsgemäß keine zusätzlichen (= additional) allogenen Transplantationen.

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

### 3.3 Allogene Transplantationen in Deutschland

#### 3.3.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein



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

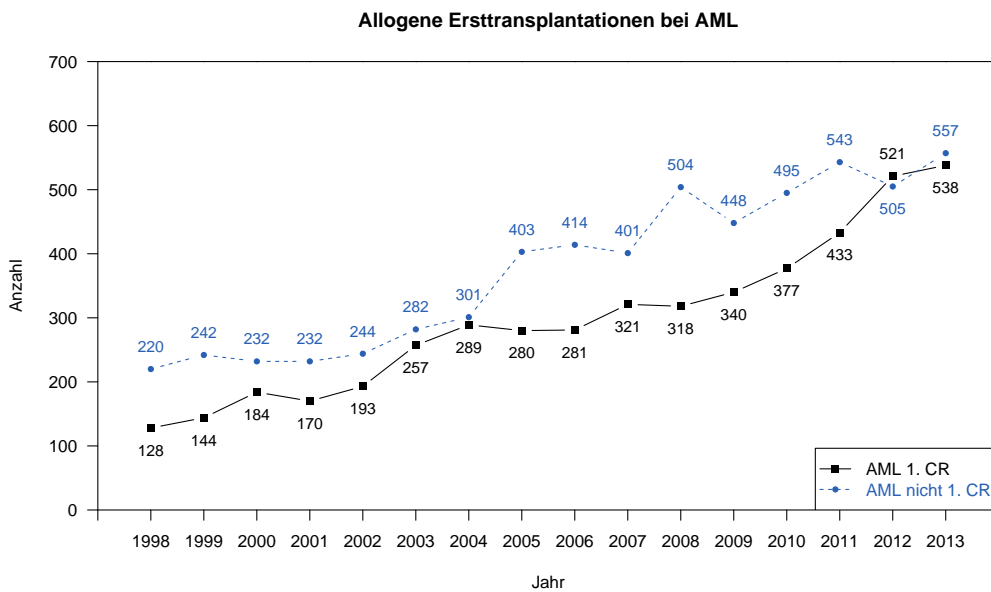
### 3.3.2 Indikationen

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

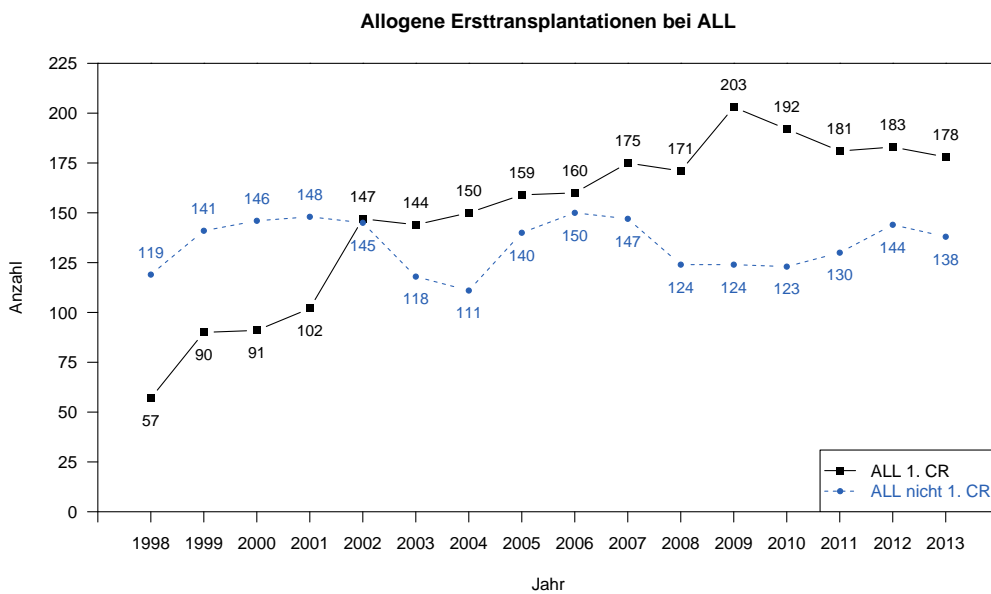
Jahr Diagnose/Stadium	2009		2010		2011		2012		2013	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Leukämie</b>										
AML 1. CR	340	14,3	377	14,4	433	15,2	521	18,2	538	18,6
AML nicht 1. CR	448	18,8	495	18,9	543	19,1	505	17,6	557	19,3
ALL 1. CR	203	8,5	192	7,3	181	6,4	183	6,4	178	6,2
ALL nicht 1. CR	124	5,2	123	4,7	130	4,6	144	5,0	138	4,8
CML 1. CP	29	1,2	24	0,9	25	0,9	17	0,6	22	0,8
CML nicht 1. CP	37	1,6	48	1,8	48	1,7	51	1,8	33	1,1
MDS (+ transf. sek. AL)	325	13,7	429	16,4	508	17,8	477	16,6	412	14,2
MPN	128	5,4	158	6,0	129	4,5	105	3,7	126	4,4
CLL	99	4,2	97	3,7	126	4,4	118	4,1	129	4,5
Summe Leukämie	1733	72,9	1943	74,3	2123	74,5	2121	74,0	2133	73,8
<b>Lymphoproliferative Erkrankung</b>										
Plasmazellerkrankung: Myelom	175	7,4	181	6,9	188	6,6	218	7,6	197	6,8
Plasmazellerkrankung: andere	3	0,1	6	0,2	3	0,1	3	0,1	4	0,1
Morbus Hodgkin	26	1,1	34	1,3	20	0,7	26	0,9	36	1,2
Non-Hodgkin-Lymphom	251	10,6	260	9,9	301	10,6	272	9,5	316	10,9
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	455	19,1	481	18,4	512	18,0	519	18,1	553	19,1
<b>Solide Tumore</b>										
Neuroblastom	13	0,5	10	0,4	13	0,5	13	0,5	17	0,6
Weichteiltumor	6	0,3	0	0,0	8	0,3	3	0,1	2	0,1
Brustkrebs	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ewing-Sarkom	3	0,1	6	0,2	1	0,0	1	0,0	1	0,0
andere solide Tumore	1	0,0	6	0,2	1	0,0	3	0,1	4	0,1
Summe Solide Tumore	24	1,0	22	0,8	23	0,8	20	0,7	24	0,8
<b>Nicht Maligne Erkrankung</b>										
Knochenmarkaplasie: SAA	52	2,2	51	2,0	58	2,0	61	2,1	41	1,4
Knochenmarkaplasie: andere	11	0,5	20	0,8	17	0,6	19	0,7	23	0,8
Hämoglobinopathie: Thalassämie	15	0,6	14	0,5	6	0,2	15	0,5	20	0,7
Hämoglobinopathie: andere	4	0,2	2	0,1	6	0,2	14	0,5	4	0,1
prim. Immundefekte	58	2,4	50	1,9	69	2,4	61	2,1	69	2,4
angeb. Metabolismusdefekte	17	0,7	17	0,7	17	0,6	24	0,8	10	0,3
Summe Nicht Maligne Erkrankung	157	6,6	154	5,9	173	6,1	194	6,8	167	5,8
<b>Andere</b>										
Autoimmunerkrankungen	0	0,0	6	0,2	3	0,1	6	0,2	4	0,1
andere Erkrankungen	8	0,3	9	0,3	14	0,5	6	0,2	11	0,4
Summe Andere	8	0,3	15	0,6	17	0,6	12	0,4	15	0,5
<b>Gesamt</b>	<b>2377</b>	<b>100,0</b>	<b>2615</b>	<b>100,0</b>	<b>2848</b>	<b>100,0</b>	<b>2866</b>	<b>100,0</b>	<b>2892</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 3.4:** Verteilung der Diagnosen, die in Deutschland in den letzten Jahren Anlass zur allogenen Ersttransplantation von blutbildenden Stammzellen gaben.  
CR: komplette Remission, CP: chronische Phase.

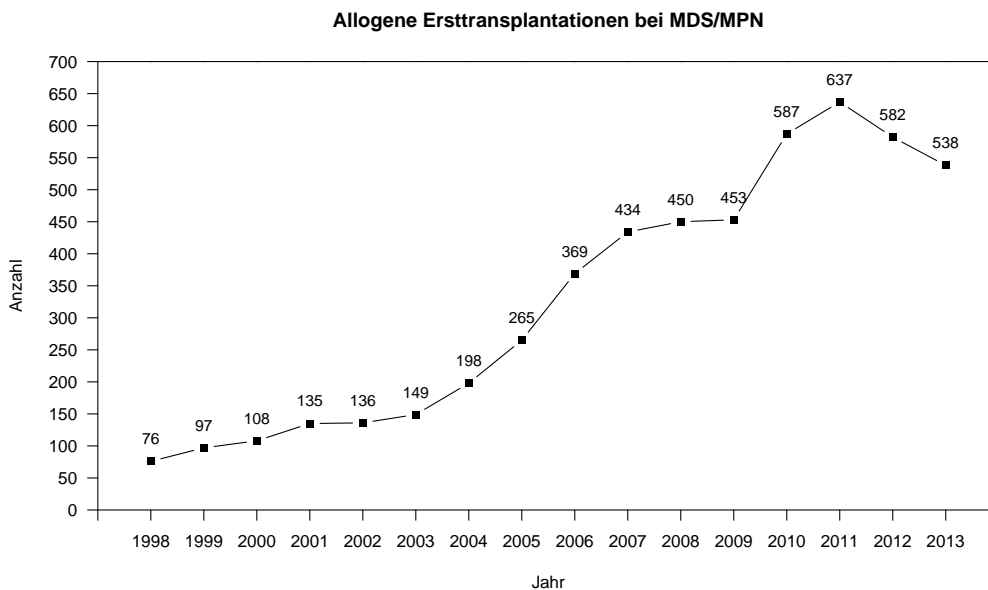
Zur besseren Veranschaulichung wird nachfolgend die Entwicklung der Fallzahlen für die drei Hauptentitäten AML und ALL (stratifiziert nach frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadien) und MDS/MPN auch graphisch dargestellt.



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



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

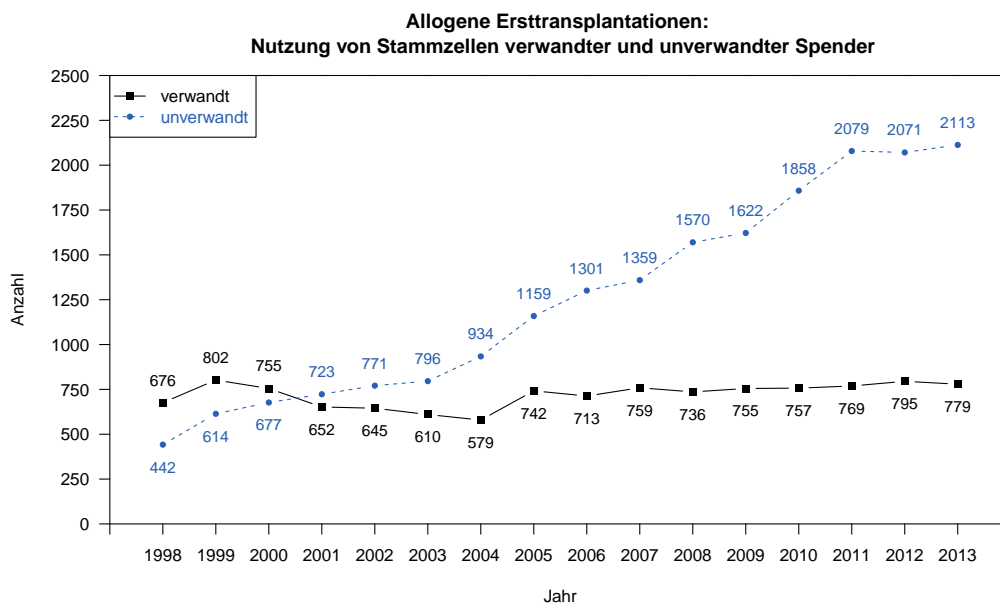


**Abbildung 3.9:** Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit MDS/MPN.

### 3.3.3 Spendertypen und Stammzellquellen

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

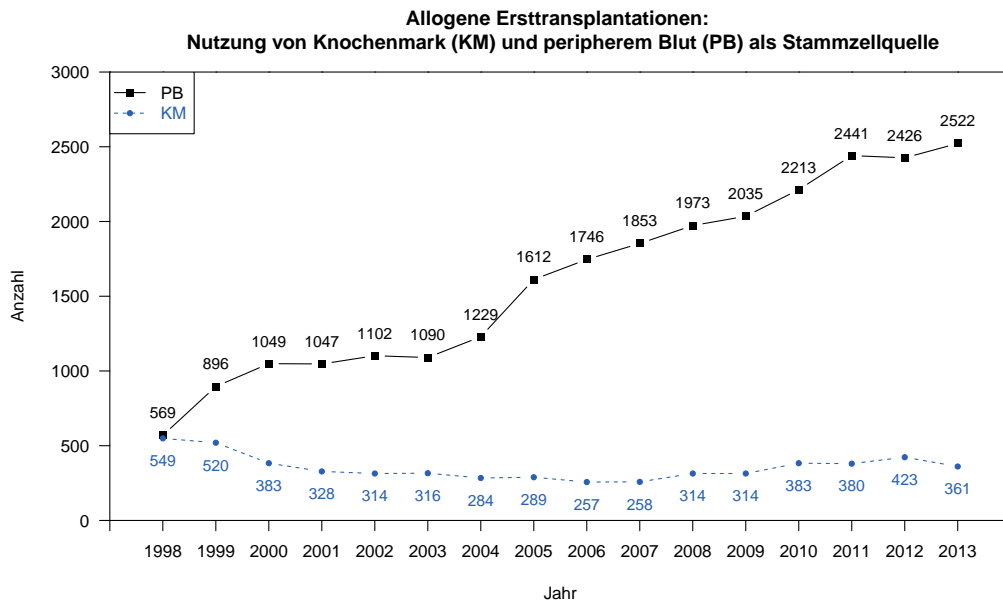
Zur besseren Veranschaulichung werden die wesentlichen Entwicklungen bezüglich Spendertyp und Stammzellquelle in den Abbildungen 3.10, 3.11 und 3.12 auch graphisch dargestellt.



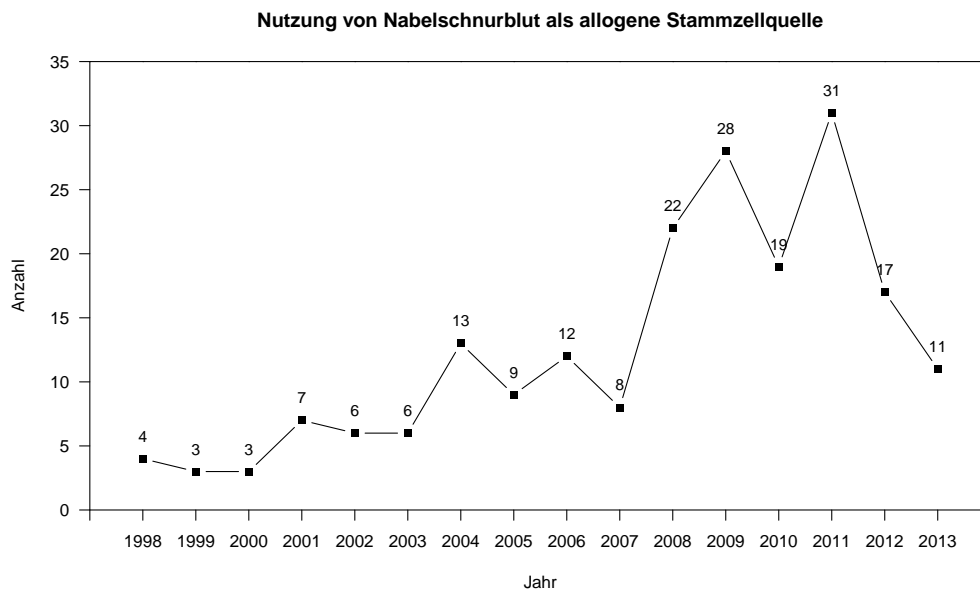
**Abbildung 3.10:** Transplantation von Stammzellen verwandter und unverwandter Spender bei allogenen Ersttransplantationen.

Jahr	Spendertyp und Stammzellquelle											Gesamt	
	verwandt									unverwandt			
	HLA-id			HLA-MM			Zwilling			KM	PB		CB
KM	PB	CB	KM	PB	CB	KM	PB						
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	412	*	5	55	*	2	4	177	619	*	1406	
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	98	0	3	12	174	1118	9	2014	
2007	99	530	1	9	114	0	3	3	147	1206	6	2118	
2008	102	530	0	8	91	0	1	4	203	1348	19	2306	
2009	113	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	
<b>Gesamt</b>	<b>2028</b>	<b>7627</b>	<b>10</b>	<b>270</b>	<b>1430</b>	<b>1</b>	<b>39</b>	<b>119</b>	<b>3336</b>	<b>16627</b>	<b>126</b>	<b>31613</b>	

**Tabelle 3.5:** Frequenzen allogener Ersttransplantationen in Deutschland, aufgeschlüsselt nach Spendertyp und Stammzellquelle. HLA-id verwandt: HLA-identisches Geschwister, HLA-MM verwandt: partiell HLA-identischer verwandter Spender, Zwilling: eineiiger Zwilling, unverwandt: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, CB: Nabelschnurblut  
\* Nabelschnurblut-Transplantationen wurden bis 2005 unter PB subsumiert.



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



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

DRST-CIC	Stadt	Institution	Pat.	Anzahl
813	München	Klinikum rechts der Isar	E	5
812	München	Klinikum Großhadern	E	2
912	Erlangen	Universitätsklinikum	E	1
803	München	Klinikum Innenstadt	K	2
303	Hannover	Med. Hochschule	K	1

**Tabelle 3.6:** Deutsche Transplantationseinheiten, an denen im Jahre 2013 allogene und/oder autologe Nabelschnurblut-Transplantationen bei Kindern (K) bzw. Erwachsenen (E) durchgeführt wurden.

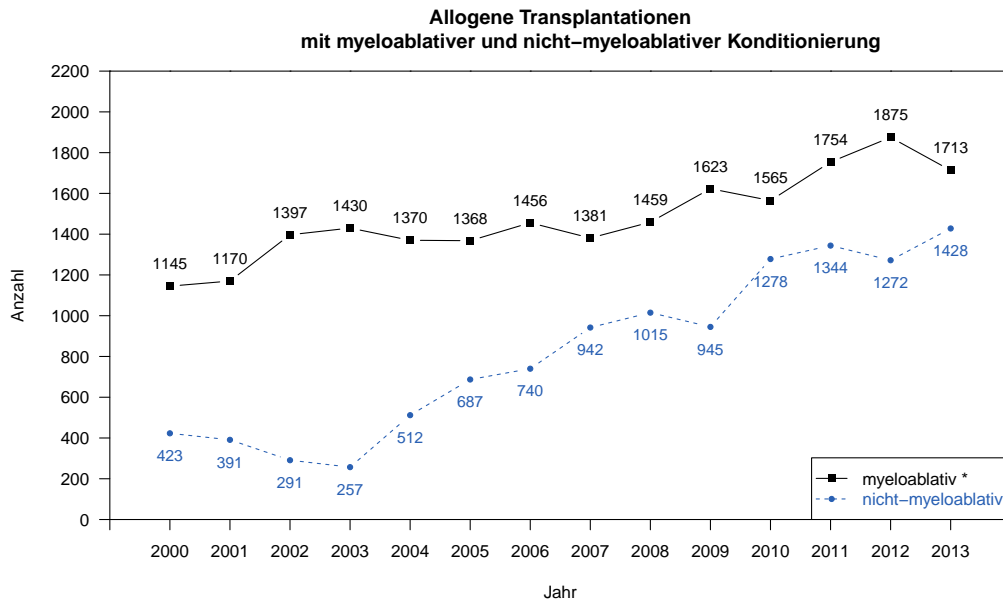
Tabelle 3.7 zeigt, dass die Auswahl der Stammzellquelle eine Abhängigkeit sowohl von der Grunderkrankung als auch vom Krankheitsstadium aufweist.

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

Stammzellquelle Diagnose/Stadium	KM		PB		CB		Gesamt
	N	%	N	%	N	%	
<b>Leukämie</b>							
AML 1. CR	48	8,9	489	90,9	1	0,2	538
AML nicht 1. CR	33	5,9	524	94,1	0	0,0	557
ALL 1. CR	34	19,1	144	80,9	0	0,0	178
ALL nicht 1. CR	42	30,4	96	69,6	0	0,0	138
CML 1. CP	0	0,0	22	100,0	0	0,0	22
CML nicht 1. CP	2	6,1	30	90,9	1	3,0	33
MDS (+ transf. sek. AL)	45	10,9	364	88,3	3	0,7	412
MPN	9	7,1	117	92,9	0	0,0	126
CLL	5	3,9	124	96,1	0	0,0	129
<b>Lymphoproliferative Erkrankung</b>							
Plasmazellerkrankung: Myelom	7	3,6	190	96,4	0	0,0	197
Plasmazellerkrankung: andere	0	0,0	4	100,0	0	0,0	4
Morbus Hodgkin	2	5,6	34	94,4	0	0,0	36
Non-Hodgkin-Lymphom	19	6,0	296	93,7	1	0,3	316
<b>Solide Tumore</b>							
Neuroblastom	0	0,0	17	100,0	0	0,0	17
Weichteiltumor	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2
Ewing-Sarkom	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
andere solide Tumore	1	25,0	3	75,0	0	0,0	4
<b>Nicht Maligne Erkrankung</b>							
Knochenmarkaplasie: SAA	27	65,9	14	34,1	0	0,0	41
Knochenmarkaplasie: andere	15	65,2	7	30,4	1	4,3	23
Hämoglobinopathie: Thalassämie	14	70,0	6	30,0	0	0,0	20
Hämoglobinopathie: andere	3	75,0	1	25,0	0	0,0	4
prim. Immundefekte	42	60,9	25	36,2	2	2,9	69
angeb. Metabolismusdefekte	7	70,0	3	30,0	0	0,0	10
<b>Andere</b>							
Autoimmunerkrankungen	1	25,0	3	75,0	0	0,0	4
andere Erkrankungen	5	45,5	6	54,5	0	0,0	11
<b>Gesamt</b>	<b>361</b>	<b>12,5</b>	<b>2522</b>	<b>87,2</b>	<b>9</b>	<b>0,3</b>	<b>2892</b>

**Tabelle 3.7:** Stammzellquelle aufgeschlüsselt nach Diagnosen für die im Jahr 2013 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

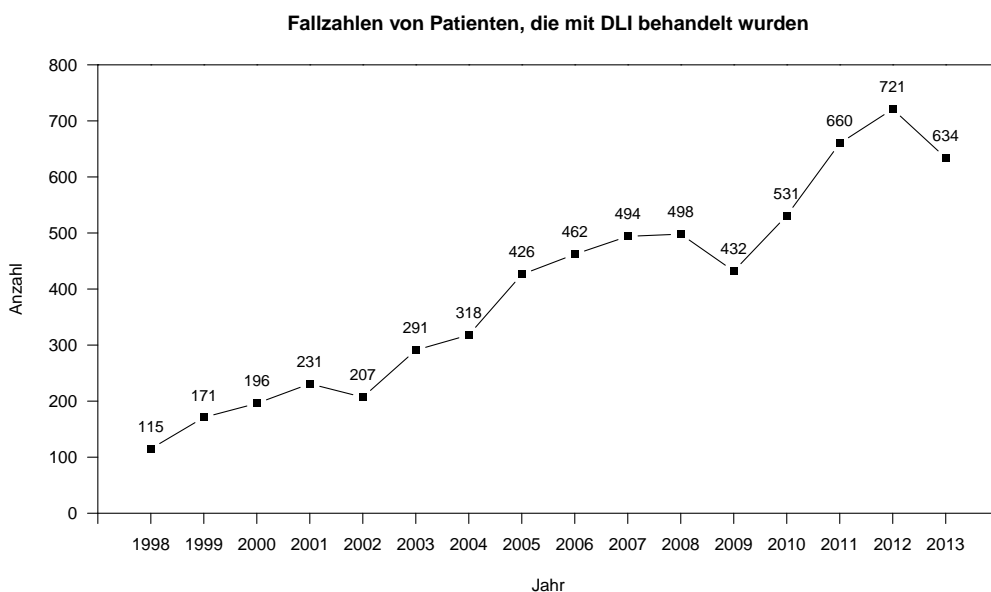
### 3.3.4 Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle



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

### 3.3.5 Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)

Nachdem die Zahl der Patienten, welche Spenderlymphozyteninfusionen erhalten haben, in den letzten Jahren stetig angestiegen ist, nimmt diese 2013 erstmalig wieder ab.

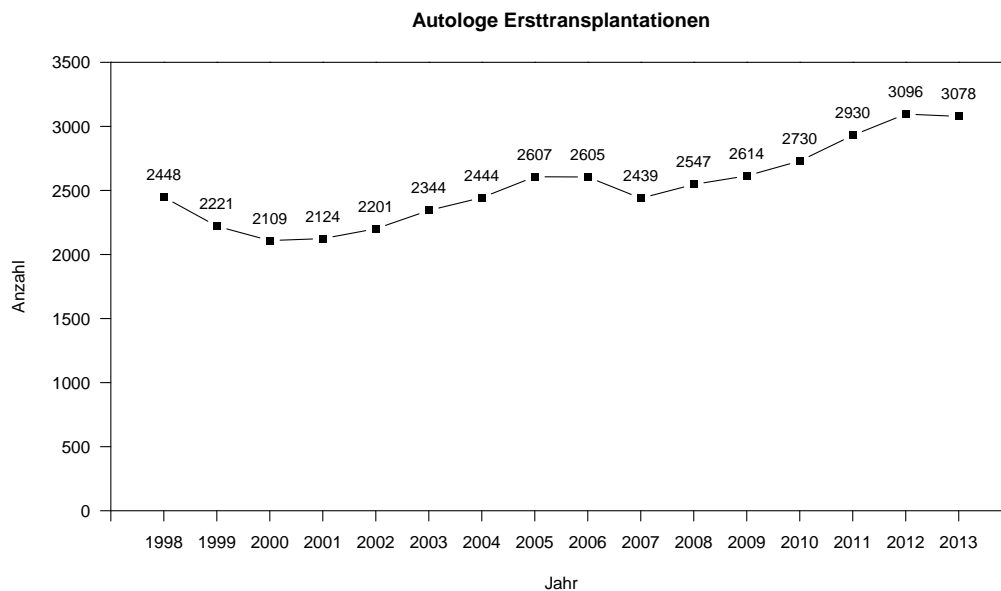


**Abbildung 3.14:** Nachbehandlung von Patienten mit Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) bei allogenen Transplantationen.

## 3.4 Autologe Transplantationen in Deutschland

### 3.4.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

Die Anzahl der jährlichen autologen Transplantationen ist in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen. Für 2013 ist erstmals ein geringfügiger Rückgang zu beobachten.



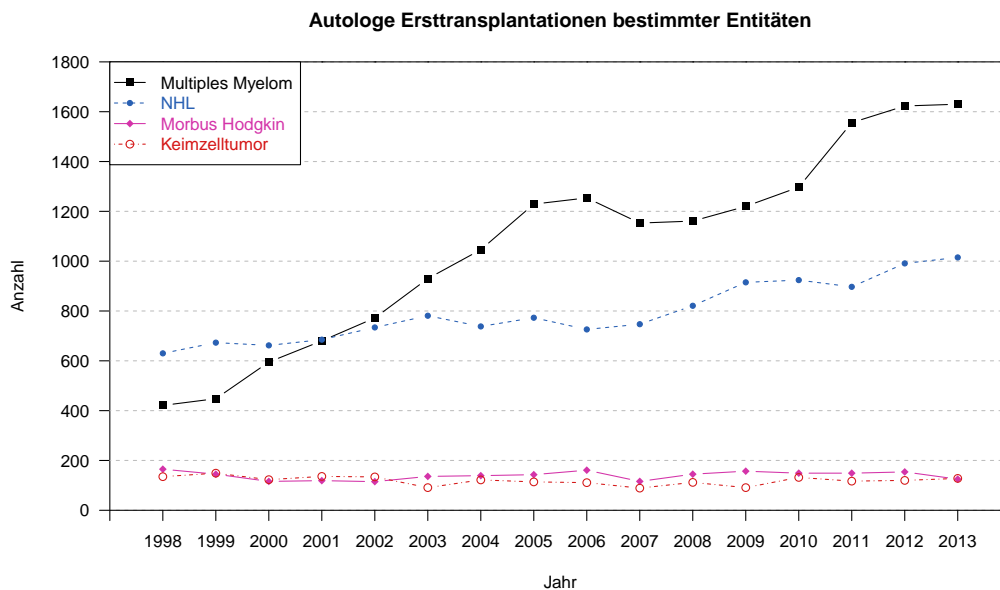
**Abbildung 3.15:** Entwicklung der Fallzahlen autologer Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.

### 3.4.2 Indikationen

Tabelle 3.8 zeigt, dass auch 2013 das Multiple Myelom mit mehr als der Hälfte aller Transplantationen die eindeutig führende Indikation für autologe Transplantationen darstellte. 90% der autologen Transplantationen entfielen auf die Gruppe der lymphoproliferativen Erkrankungen.

Jahr Diagnose/Stadium	2009		2010		2011		2012		2013	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Leukämie</b>										
AML 1. CR	23	0,9	12	0,4	11	0,4	6	0,2	5	0,2
AML nicht 1. CR	7	0,3	4	0,1	3	0,1	2	0,1	4	0,1
ALL 1. CR	6	0,2	6	0,2	3	0,1	0	0,0	4	0,1
ALL nicht 1. CR	5	0,2	4	0,1	2	0,1	3	0,1	2	0,1
CML nicht 1. CP	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,0	2	0,1
MDS (+ transf. sek. AL)	1	0,0	3	0,1	2	0,1	1	0,0	1	0,0
CLL	4	0,2	1	0,0	5	0,2	1	0,0	3	0,1
Summe Leukämie	46	1,8	30	1,1	27	0,9	14	0,5	21	0,7
<b>Lymphoproliferative Erkrankung</b>										
Plasmazellerkrankung: Myelom	1220	46,7	1297	47,5	1556	53,1	1623	52,4	1630	53,0
Plasmazellerkrankung: andere	45	1,7	37	1,4	37	1,3	38	1,2	30	1,0
Morbus Hodgkin	157	6,0	149	5,5	149	5,1	154	5,0	125	4,1
Non-Hodgkin-Lymphom	915	35,0	924	33,8	897	30,6	991	32,0	1015	33,0
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	2337	89,4	2407	88,2	2639	90,1	2806	90,6	2800	91,0
<b>Solide Tumore</b>										
Neuroblastom	45	1,7	47	1,7	48	1,6	44	1,4	44	1,4
Weichteiltumor	7	0,3	11	0,4	6	0,2	3	0,1	2	0,1
Keimzelltumor	91	3,5	132	4,8	117	4,0	120	3,9	128	4,2
Brustkrebs	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0
Ewing-Sarkom	39	1,5	44	1,6	28	1,0	36	1,2	30	1,0
Nierenkrebs	4	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
andere solide Tumore	29	1,1	41	1,5	47	1,6	46	1,5	39	1,3
Summe Solide Tumore	215	8,2	275	10,1	246	8,4	250	8,1	243	7,9
<b>Andere</b>										
Autoimmunerkrankungen	14	0,5	10	0,4	12	0,4	19	0,6	14	0,5
andere Erkrankungen	2	0,1	8	0,3	6	0,2	7	0,2	0	0,0
Summe Andere	16	0,6	18	0,7	18	0,6	26	0,8	14	0,5
<b>Gesamt</b>	<b>2614</b>	<b>100,0</b>	<b>2730</b>	<b>100,0</b>	<b>2930</b>	<b>100,0</b>	<b>3096</b>	<b>100,0</b>	<b>3078</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 3.8:** Verteilung der Diagnosen, die in Deutschland in den letzten Jahren Anlass zur autologen Ersttransplantation von blutbildenden Stammzellen gaben.

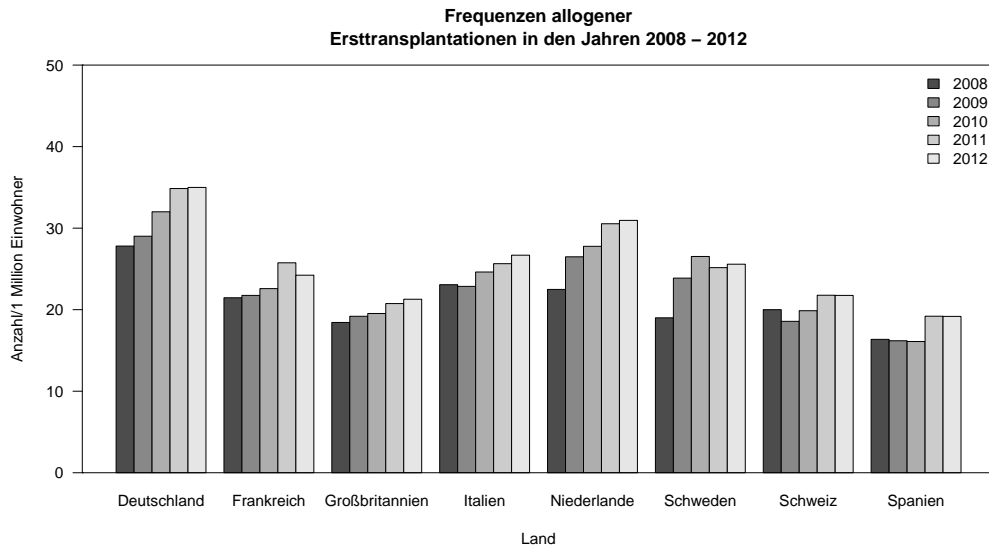


**Abbildung 3.16:** Entwicklung der Fallzahlen für die vier Entitäten, die in Deutschland am häufigsten Anlass zur Durchführung einer autologen Ersttransplantation gaben.

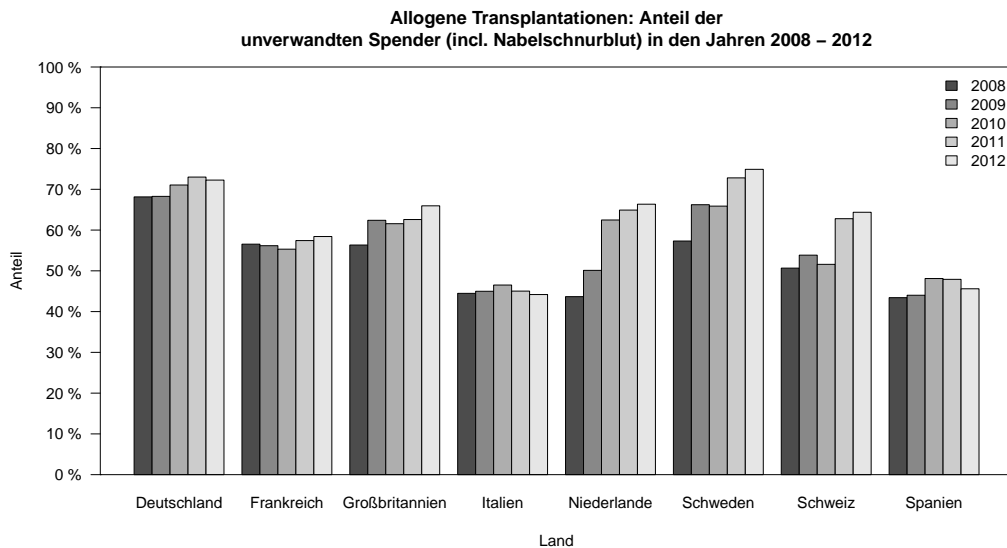
### 3.5 Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern

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

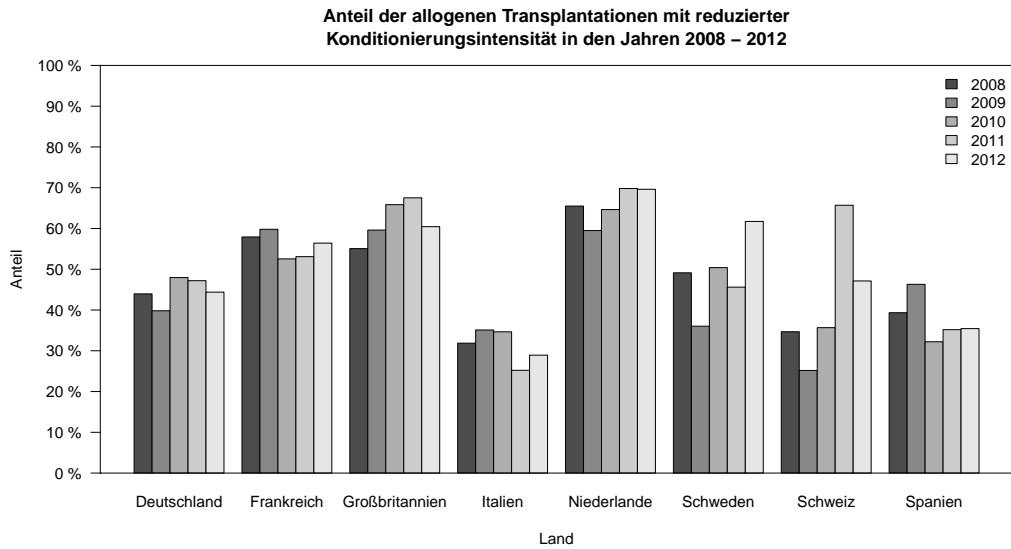
#### 3.5.1 Allogene Transplantationen



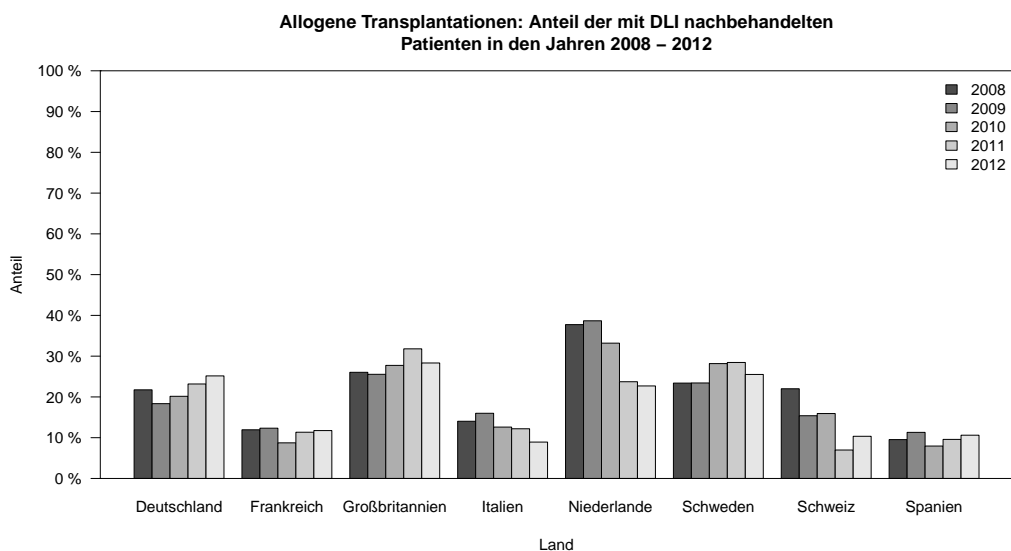
**Abbildung 3.17:** Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2008 bis 2012. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz allogener Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.



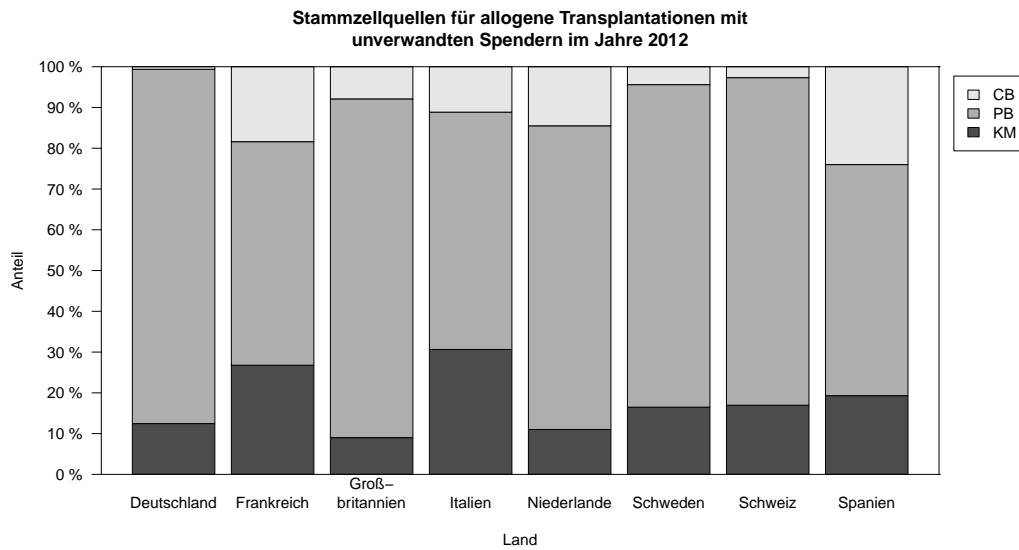
**Abbildung 3.18:** Entwicklung des Anteils unverwandter Spender (incl. Nabelschnurblut) bei allogenen Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2008 bis 2012.



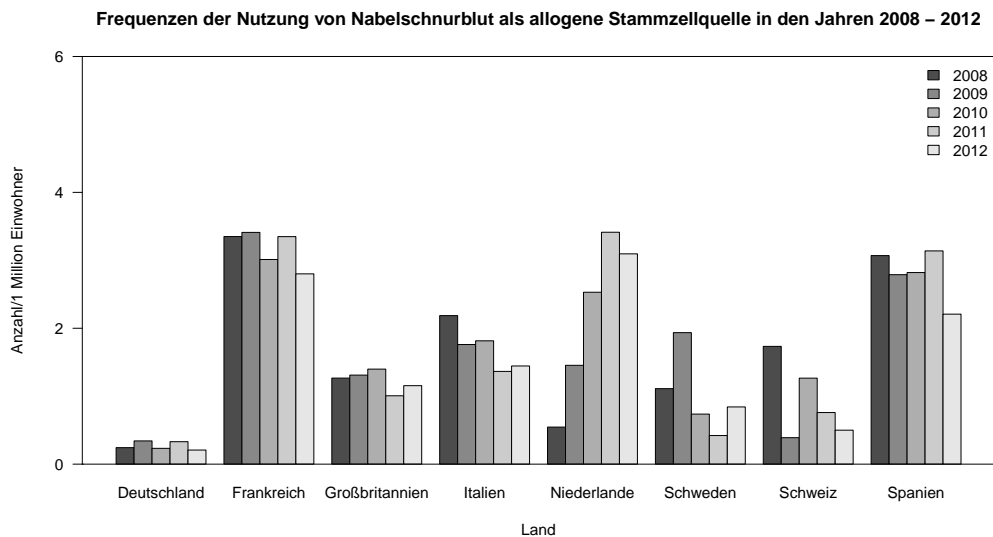
**Abbildung 3.19:** Einsatz nicht-myeloablativer Konditionierungsprotokolle bei allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2008 bis 2012. Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.



**Abbildung 3.20:** Einsatz von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) nach allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2008 bis 2012. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die nach allogener Transplantation mit DLI nachbehandelt wurden.

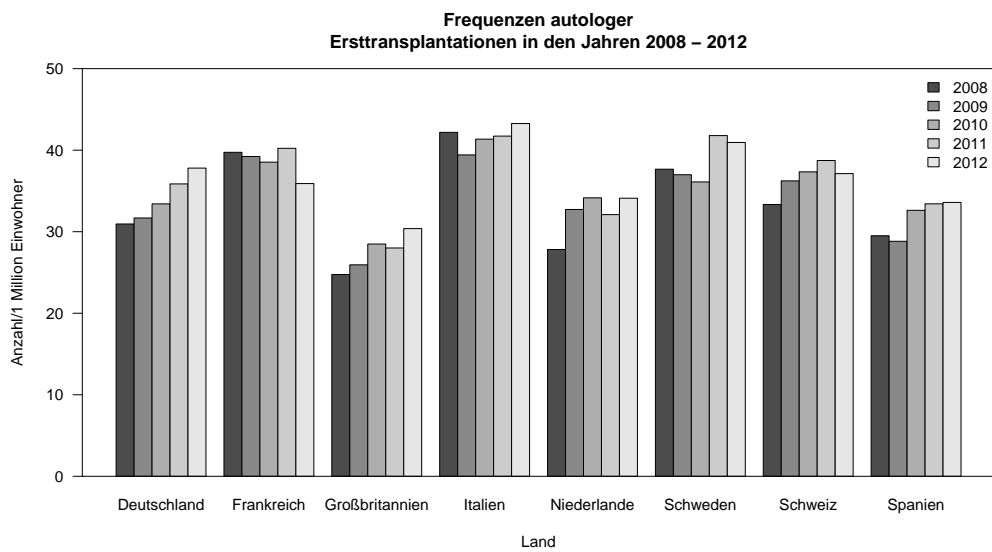


**Abbildung 3.21:** Stammzellquellen für allogene Ersttransplantationen im Jahre 2012 in acht europäischen Ländern. CB: Nabelschnurblut, PB: peripheres Blut, KM: Knochenmark.



**Abbildung 3.22:** Einsatz von Nabelschnurblut als allogene Stammzellquelle in acht europäischen Ländern in den Jahren 2008 bis 2012. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz der Ersttransplantationen mit Nabelschnurblut pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

### 3.5.2 Autologe Transplantationen



**Abbildung 3.23:** Entwicklung der Frequenzen autologer Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2008 bis 2012. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz autologer Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

Land/Jahr	KM					PB				
	2008	2009	2010	2011	2012	2008	2009	2010	2011	2012
Deutschland	1	3	4	5	2	2549	2592	2725	2925	3094
Frankreich	13	7	7	14	7	2407	2522	2513	2617	2352
Großbritannien	13	17	21	17	4	1472	1586	1751	1736	1916
Italien	50	30	48	27	14	2401	2343	2458	2510	2621
Niederlande	5	5	5	4	6	454	535	562	532	567
Schweden	6	3	0	3	1	333	341	343	394	388
Schweiz	1	0	2	3	0	249	279	293	303	297
Spanien	8	8	5	24	5	1184	1314	1499	1520	1544
<b>Gesamt</b>	<b>97</b>	<b>73</b>	<b>92</b>	<b>97</b>	<b>39</b>	<b>11049</b>	<b>11512</b>	<b>12144</b>	<b>12537</b>	<b>12779</b>

**Tabelle 3.9:** Stammzellquellen für autologe Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2008 bis 2012.

## 4 Förderung nationaler klinischer Studien

### 4.1 Antragstellung

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

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

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

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

### 4.2 Studienanträge und Studienberichte

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

Projekt	Antragsteller	Status
Immunobiological relevance of donor-recipient HLA-allele differences for the outcome of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells	Prof. Dr. med. Shraga F. Goldmann (Ulm)	siehe JB 2005, Kap 3.3.1
Übersicht über allogen transplantierte Patienten mit AML ab Januar 1999	Prof. Dr. med. Matthias Stelljes Prof. Dr. med. Joachim Kienast (beide Münster)	publiziert, s. JB 2010 M Stelljes, et al. Haematologica, 96(7):972-979, 2011

Projekt	Antragsteller	Status
Vergleich von Stammzellquellen (Knochenmark vs. Blutstammzellen) und Spender-typ (HLA-identer Familienspender vs. unverwandter Spender) zur allogenen Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie	Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier (Ulm)	publiziert, s. JB 2009 H Schrezenmeier, et al. Blood, 114(22):Abstract 876, 2009
Vergleich von reduzierter Konditionierung mit Standardkonditionierung bei allogenen Familien- und Fremdspendertransplantationen für Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie	Prof. Dr. med. Axel Zander Prof. Dr. med. Nicolaus M. Kröger (beide Hamburg)	publiziert, s. JB 2009 U Bacher, et al. Annals of hematology, 88:1237-1247, 2009
Retrospektive Analyse: Allogene Transplantation beim Multiplen Myelom in Deutschland	PD. Dr. med. Hans Martin (Frankfurt) Prof. Dr. med. Hermann Einsele (Würzburg)	siehe JB 2006, Kap. 3.3.2
Retrospektive multizentrische Analyse der Modalitäten sowie der Effektivität und Toxizität einer zweiten allogenen Stammzelltransplantation zur Behandlung des Rezidivs einer akuten Leukämie nach erster allogener Stammzelltransplantation bei Erwachsenen	PD Dr. med. Christoph Schmid (Augsburg)	publiziert, s. JB 2009 M Christopheit, et al. Blood, 114(22):Abstract 3328, 2009 M Christopheit, et al. Oncology, 32(4):150, 2009 publiziert, s. JB 2013 M Christopheit, et al. Journal of Clinical Oncology, 31(26):3259-3271, 2013
TBI-basierte kombinierte Konditionierung vs. alleinige Chemokonditionierung	Dr. med. Frank Heinzelmann (Tübingen)	publiziert, s. JB 2005 F Heinzelmann, et al. Strahlentherapie und Onkologie, 182(4):222-230, 2006
TBI CML in 1. chronischer Phase	Dr. med. Frank Heinzelmann Prof. Dr. med. Claus Belka (beide Tübingen)	siehe JB 2008, Kap. 3.2.2
Retrospektive Analyse bei Patienten mit Follikulärem Lymphom bei Erwachsenen ( $\geq 18$ Jahre)	Dr. med. Frank Heinzelmann (Tübingen)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.1 siehe JB 2011, Kap. 3.2.2 siehe JB 2012, Kap. 4.2.1 siehe JB 2013, Kap. 4.2.1
Vergleich der Stammzelltransplantationsergebnisse aus den GMALL-Studien mit den im DRST erfassten Transplantationen (01.01.1998 – 31.12.2007)	Prof. Dr. med. Renate Arnold (Berlin)	siehe JB 2008, Kap. 3.2.6
Transplantation bei CML: Vergleich der Studien CML-III und CML-IIIA	Dr. rer. nat. Markus Pfirrmann (München)	publiziert, s. JB 2013 M Pfirrmann, et al. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Published online, 2014 siehe JB 2013, Kap. 4.2.2
Allogene Transplantation bei Morbus Hodgkin	PD Dr. med. Christof Scheid (Köln)	publiziert, s. JB 2010 C Scheid, et al. Haematologica, 95(4):26, 2010
Transplantationen von Nabelschnurblut bei Erwachsenen	Prof. Dr. med. Guido Kobbe Dr. med. Thomas Schroeder (beide Düsseldorf)	siehe JB 2009, Kap. 3.2.3 siehe JB 2011, Kap. 3.2.4
Retrospektive Analyse der DRST-Datenbank zum Einfluss eines Spender HLA-Mismatches auf das Ergebnis einer allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer HLA-gematchten Fremd- oder Familienspendertransplantation	PD Dr. med. Francis Ayuketang Ayuk (Hamburg) PD Dr. med. Wolfgang A. Bethge (Tübingen)	siehe JB 2010, Kap. 3.2.2 siehe JB 2013, Kap. 4.2.3
Virale Enzephalitis nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	Dr. med. Martin Schmidt-Hieber (Berlin)	publiziert, s. JB 2010 M Schmidt-Hieber, et al. Haematologica, 96(1):142-149, 2010
Einfluss des CMV Serostatus bei Patienten mit sekundärer akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation	Dr. med. Martin Schmidt-Hieber (Berlin)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.5 siehe JB 2012, Kap. 3.2.1

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

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

#### 4.2.1 Retrospektive Analyse bei Patienten mit Follikulärem Lymphom bei Erwachsenen

**Die allogene Transplantation ermöglicht eine Kuration bei Patienten mit nicht-transformierten Follikulären Lymphomen selbst im Falle einer chemoresistenten Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation \***

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

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

#### **Abstract:**

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

Der dem DRST vorliegende Datensatz von 146 Patienten mit FL, die eine allogene HCT im Zeitraum 1998-2008 erhielten, wurde durch direkten Kontakt mit den DRST Datenmanagern und Referenzpathologen erweitert. 110 Patienten hatten eine chemosensitive Erkrankung und 33 Patienten eine chemorefraktäre Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation.

Das 1,2,5-Jahresüberleben der Gesamtkohorte betrug 68%, 60% und 52% und die 100d NRM lag bei 16%. 40% der Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung waren Langzeitüberlebende. Nach allogener HCT trat bei 8 Patienten ein Progress und bei 15 Patienten ein Rezidiv auf. Dabei wurde nur bei 1/51 Patienten ein Rezidiv nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als 5 Jahren nachgewiesen. Die univariate Analyse ergab limitierte chronische GvHD, Spenderalter < 40 Jahre und TBI-basierte Konditionierung im Falle einer chemoresistenten Erkrankung als günstige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. Die multivariate Analyse identifizierte chemosensitive Erkrankung, TBI-basierte Konditionierung bei chemorefraktärer Erkrankung und limitierte chronische GvHD als unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben.

Die allogene HCT bei Patienten mit nicht-transformiertem FL ist mit einer akzeptablen NRM assoziiert und ermöglicht eine nennenswerte Heilungschance sogar bei Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation.

Dieser Beitrag wurde auf dem DGHO Kongress in Wien 2013 präsentiert und ist inzwischen als Originalarbeit im April 2014 zur Publikation eingereicht.

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

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

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

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

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

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

Im vergangenen Jahr 2013 wurde die Publikation zum Vergleich der Ergebnisse der HSZT mit Verwandtenspender zwischen den beiden CML-Studien erstellt und im Frühjahr 2014 angenommen [2]. Zusätzlich zu unseren Studiendaten wurden 607 Registerpatienten eingeschlossen. Davon stammen 555 (91%) vom DRST und die übrigen 52 vom SBST. Die mediane Beobachtungszeit aller 433 nach HSZT weiterhin lebenden Registerpatienten lag bei 8,5 Jahren, die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach HSZT betrug 73%.

Sowohl in den Registerpatienten als auch in den 257 Patienten der Studien CML III und IIIA wurde untersucht, inwieweit das Kalenderjahr der HSZT in Zusammenhang mit dem Überleben nach HSZT stehen könnte. Dabei wurde in beiden Fällen festgestellt, dass „Transplantation ab dem Jahr 2000“ vs. „Transplantation vor 2000“ die deutlichsten Überlebensunterschiede zeigte ( $p = 0,014$ ). Wie bei der Überprüfung bei Alter und „Zeit zwischen Diagnose und HSZT“ wurden alle p-Werte beim Suchen nach „bestmöglichen Cutoffs“ für das multiple Testen adjustiert.

Unter den allgemein verfügbaren Kandidatenvariablen Alter bei HSZT, Geschlecht, Spendergeschlecht, Zeit zwischen Diagnose und HSZT, Kalenderjahr der HSZT, Stammzellquelle und HLA-Matching erwiesen sich univariat bei allen 864 Patienten, außer dem Kalenderjahr, auch die Variablen Alter, Zeit zwischen Diagnose und HSZT und HLA-Matching als statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Bei den metrischen Variablen bestätigten sich die in früheren Arbeiten identifizierten Cutoffs „Transplantation im ersten Jahr nach CML-Diagnose“ vs. „späterer Transplantation“ (nach Gratwohl et al. [3]) und Transplantation bis zum Alter „44 Jahre“ vs. „nach 44 Jahren“ (nach Maywald et al. [4]).

Die multivariate Analyse wurde mit Hilfe des sogenannten „Cure-Modells“ [5, 6] durchgeführt. Das Cure-Modell ist ein gemischtes Modell, das einerseits die Sterbewahrscheinlichkeiten unter den Verstorbenen und andererseits die Wahrscheinlichkeit, eine Heilung zu erfahren (die Wahrscheinlichkeit, bei der sich das Plateau einstellt) abschätzt. Dieses Modell ist dem gewöhnlichen Cox-Modell, das über die Zeit ein immer gleiches Sterberisiko annimmt, dann in der Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten überlegen, wenn - wie bei der allogenen HSZT - von einem zeitveränderlichen Sterberisiko ausgegangen werden muss: Zu Anfang haben wir die transplantationsassoziierte Mortalität, nach einigen Jahren kaum noch CML/HSZT-bedingte Sterblichkeit.

Die Anwendung des Cure-Modells ergab, dass die Heilungswahrscheinlichkeit am besten (statistisch signifikant) durch die zum Transplantationszeitpunkt erhobenen Faktoren Alter („44 Jahre“ vs. „nach 44 Jahren“), Transplantationszeitpunkt („im ersten Jahr nach CML-Diagnose“ vs. „späterer Transplantation“) und Kalenderjahr der Transplantation („vor 2000“ vs. „ab 2000“) erklärt werden konnte. Dagegen wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten (nur) unter den Verstorbenen durch HLA matching („matched“ vs. „unmatched“) und wiederum das Alter statistisch signifikant beeinflusst. Unter Berücksichtigung von geschätzten Koeffizienten und Interaktionen konnten zwischen den Faktoren vier hinsichtlich des Überlebens statistisch signifikant unterschiedliche Risikogruppen definiert werden, deren Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeiten bei 98%, 74%, 57% und 20% lagen. Mit der günstigsten Risikogruppe als Referenz, wurde

im Cure-Modell festgestellt, dass jede einzelne Risikogruppe im Vergleich zu allen anderen einen statistisch signifikant unterschiedlichen Beitrag zur Erklärung sowohl des Überlebensplateaus als auch der Überlebenswahrscheinlichkeiten unter den Verstorbenen lieferte. Die Studienherkunft (CML III vs. CML IIIA) hatte nun keinen signifikanten Einfluss mehr. Diese Ergebnisse konnten auf dem ASH-Meeting im Dezember 2012 präsentiert werden [7].

Wichtigste Ergebnisse dieser Arbeit waren die erfolgreiche Erklärung der Überlebensunterschiede nach Transplantation zwischen den zwei aufeinanderfolgenden CML-Studien mit protokollgemäß gleichem Behandlungskonzept für die HSZT mit Verwandtenspender sowie die Bereitstellung eines exemplarischen methodischen Vorgehens für vergleichbare Studiensituationen. Darüber hinaus gelang es, früher publizierte Cutoffs für das Alter und für die Zeit zwischen Diagnose und Transplantation mittels unabhängiger Daten als „meist geeignet“ zu validieren. Der Ergebnisunterschied zwischen den beiden Studien CML III und IIIA hatte durch die identifizierten Prognosefaktoren erklärt werden können. Daneben könnten zufällige Überlebensunterschiede eine Rolle gespielt haben. Gooley et al. hatten in vergleichbaren Studien Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von der Kalenderzeit u. a. auch mit der Einführungen weniger toxischer und individuell besser eingestellten Konditionierungstherapien assoziiert [8]. Weder in den Behandlungsprotokollen noch in der Datenerhebung hatte dies in Studien und Registern ausreichend vorhergesehen bzw. erfasst werden können. Der verbesserte Transplantationserfolg in der Studie IIIA legt nahe, dass die allogene HSZT eine Behandlungsoption für ausgewählte Patienten bleiben sollte, besonders dann, wenn eine Eignung für die HSZT vorliegt und eine (weitere) Behandlung mit einem TKI nicht angezeigt ist. Entsprechendes fand seinen Niederschlag in den jüngst erschienenen, aktuellen Empfehlungen des European LeukemiaNet zum Management von CML [9].

Damit ist das Projekt zum Vergleich der Transplantationsergebnisse abgeschlossen. Wir bedanken uns sehr herzlich für die Unterstützung des DRST.

## Literatur

1. Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, et al. Drug treatment is superior to allografting as first line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 4686-92.
2. Pffirmann M, Saussele S, Hochhaus A et al. Explaining survival differences between two consecutive studies with allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; doi:10.1007/s00432-014-1662-y
3. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087–1092.
4. Maywald O, Pffirmann M, Berger U et al. Cytogenetic response to prior treatment with interferon-alpha is predictive for survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 477-84.
5. Sy JP and Taylor JM. Estimation in a Cox proportional hazards cure model. *Biometrics* 2000; 56(1): 227-36.
6. Corbiere F and Joly P. A SAS macro for parametric and semiparametric mixture cure models. *Comput Methods Programs Biomed*. 2007; 85(2): 173-80.

7. Pffirmann M, Saussele S, Hochhaus A et al. Prognostic factors identified via a Cox proportional hazard cure model explain survival differences after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in chronic myeloid leukemia (CML) between two consecutive patient cohorts. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012; 120(21): 3748.
8. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA et al. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. New England Journal of Medicine 2010; 363 (22): 2091-2101.
9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013; 122 (6): 872-884.

#### **4.2.3 Einfluss eines Spender HLA-Mismatches auf das Ergebnis einer allogenen Stammzelltransplantation**

##### **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 bei Patienten mit AML oder MDS: Einfluss von ATG und Konditionierungsintensität**

Beitrag von PD Dr. med. Francis Ayuketang Ayuk und PD Dr. med. Wolfgang A. Bethge zum aktuellen Stand der Studie

Stand Mai 2014:

Die Studie hat als Ziel den Einfluss von HLA-Mismatches auf das Ergebnis einer allogenen Stammzelltransplantation bei AML und MDS zu untersuchen.

Aktuell erfolgt die Erfassung der HLA-Daten aus neun teilnehmenden Zentren. Hoch aufgelöste HLA-Daten für die Zentren Tübingen, Hamburg, Dresden und Münster sind bis 2010 vollständig erfasst. Wir beabsichtigen, die Datenerfassung bis 2013 auszuweiten.

Die Studie wird durch die DKMS-Stiftung finanziell gefördert.

#### **4.2.4 Allogene Transplantation bei multiplem Myelom**

##### **Einfluss der Immunglobulin-Subtypen**

Beitrag von PD Dr. med. Hellmut Ottinger zum aktuellen Stand der Studie

Für die Zwecke der Studie sind 1570 allogene und 10750 autologe Transplantationen auswertbar. Das letzte Update erfolgte am 02.05.2014.

Die vorläufige Auswertung der Daten erbrachte keinen Hinweis darauf, dass die Immunglobulin-Subtypen IgG oder IgA einen Einfluss auf den klinischen Ausgang der Transplantation haben. Aktuell wird geprüft, ob die Durchführung der allogenen Transplantation im Vergleich zur autologen Transplantation für bestimmte Subgruppen von Patienten einen klinischen Vorteil bietet.

## 4.2.5 Dokumentationsprojekt zur Praxis der Therapie der akuten Graft versus Host Disease

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

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

Die akute Graft versus Host Disease (aGvHD) ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach allogener hämatopoetischer Zelltransplantation. Je nach Spendertyp und Art der Konditionierung erkranken zwischen 10 und 45% der allogenen transplantierten Patienten an einer aGvHD Grad III/IV (1). Insbesondere bei Patienten mit gastrointestinaler Beteiligung ist der Verlauf der aGvHD ungünstig und die Sterblichkeit hoch (2).

Als Standardtherapie der aGvHD hat sich bereits vor drei Jahrzehnten mittel- bis hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon herauskristallisiert und etabliert. Große prospektive klinische Studien zur Primärtherapie der aGvHD mit Glukokorticoiden haben allerdings nicht stattgefunden. Viele Fragen sind bis heute letztlich unbeantwortet: Ab welchem Ausmaß ist eine aGvHD zu behandeln? Welches Steroid und welche Dosierung sind anzuwenden? Gibt es Alternativen in der Primärtherapie? Welchen Stellenwert haben Kombinationstherapien? Wie sollte Steroidrefraktärität definiert werden? Was sollte als Zweitlinientherapie gegeben werden? Das Fehlen fundierter Daten zur Therapie und darüber hinaus zum Gesamtmanagement der akuten GvHD hat dazu geführt, dass kein einheitliches Vorgehen für diese Situation existiert. Zwischen den einzelnen Transplantationszentren unterscheiden sich die Vorgehensweisen zum Teil erheblich. Oft basiert das therapeutische Vorgehen statt auf objektiven Daten auf irrationalen Handlungen. Die enorme Heterogenität der Therapien sowie das Fehlen eines Grundkonsenses erschweren die Planung und Durchführung klinischer Studien außerordentlich. Bestimmend für die heutige Vorgehensweise sind retrospektive Analysen, die vor über zwanzig Jahren durchgeführt wurden (2, 3). Allogene hämatopoetische Zelltransplantationen in den achtziger Jahren unterschieden sich allerdings beträchtlich vom heutigen Vorgehen: Es wurde Knochenmark transplantiert. Die Spender waren größtenteils Verwandte und die Konditionierungen waren myeloablativ. Ferner sind die Qualität der HLA-Typisierung und die Supportivtherapie mit dem heutigen Stand nicht vergleichbar. Aus diesen Gründen kann das damalige Management der aGvHD nicht auf die heutige Situation übertragen werden.

Um die Grundlage für ein einheitliches Vorgehen und für prospektive Studien zur Therapie der aGvHD zu legen, ist es das Ziel dieses Vorhabens, mittels einer retrospektiven multizentrischen Analyse den tatsächlichen Status quo des Managements und der Therapie der aGvHD zu erfassen. Darüber hinaus sollen anhand eines großen Patientenkollektives Risikofaktoren identifiziert werden. Hierzu sollen die Daten von 500 Patienten mit AML oder MDS, die eine Grad II-IV aGvHD entwickelt haben und zwischen 2006 und 2011 transplantiert wurden, erfasst werden.

Multizentrische retrospektive Untersuchungen beruhen meist auf Registerdaten sowie auf Angaben, die von den beteiligten Transplantationszentren übermittelt werden. Die Erfassung wichtiger aGvHD-spezifischer Daten, wie das Staging, die Responseevaluation der aGvHD und die Dokumentation typischer Komplikationen erfolgt allerdings in den Zentren sehr heterogen. Darüber hinaus ist ein aGvHD spezifischer Datensatz, wie er für dieses Projekt benötigt wird, sehr umfangreich. Aus diesen Gründen haben wir uns für dieses Pro-

jekt für eine Vor-Ort-Dokumentation der klinischen Daten entschieden. In einem ersten Schritt identifiziert das DRST an Hand der vorliegenden Med-A Datensätze aus den teilnehmenden Zentren alle Patienten mit aGvHD und AML oder MDS in dem genannten Zeitraum. Die aGvHD-spezifischen Daten werden anschließend im zweiten Schritt nach einheitlichen Kriterien von immer derselben Person an den Zentren vor Ort dokumentiert. Im Frühjahr 2014 wurden aus mehreren der teilnehmenden Transplantationszentren bereits die Patienten mit aGvHD identifiziert. Die Vor-Ort-Dokumentationsphase wird sich über das gesamte Jahr 2014 erstrecken.

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

## **Literatur**

1. Mielcarek M et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003 102: 756.
2. Martin PJ et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 1990 76:1464.
3. Weisdorf D et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood*. 1990 75:1024-30.

### **4.2.6 Nichtproportionale Hazards in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation**

#### **Systematische vergleichende Analyse zeitabhängiger Effekte klinischer Prädiktoren auf den Erfolg der Stammzelltransplantation**

Beitrag von Dr. med. Daniel Fürst

#### **Studienleitung**

Dr. med. D. Fürst, Facharzt für Transfusionsmedizin

PD Dr. med. J. Mytilineos, Fachimmunogenetiker (DGI)

Die unverwandte Stammzelltransplantation ist ein multifaktorieller Prozess. Das Überleben wird beeinflusst von krankheitsspezifischen, patientenspezifischen, spenderspezifischen sowie behandlungsspezifischen Faktoren. Für die multivariate Analyse dieser Größen in Bezug auf Gesamtüberleben und auch krankheitsfreies Überleben hat sich die Methode der Cox-Regression etabliert. Dieses Verfahren hat jedoch die Limitation, dass die Konstanz der Effekte über die Zeit angenommen wird (sog. proportional hazards assumption). Dies ist jedoch nicht immer gegeben. So kann beispielsweise eine temporäre Behandlungsmaßnahme kurzfristig die Rate an Todesfällen aufgrund von Nebenwirkungen erhöhen, längerfristig jedoch die Rate an Todesfällen senken, wenn Heilungen erzielt werden. Somit könnten im Verlauf unterschiedliche Phasen dargestellt werden.

Ziel des Projekts ist es, an einer möglichst großen Kohorte bekannte und etablierte klinische Prädiktoren für das Überleben nach Stammzelltransplantation auf zeitabhängige Effekte zu untersuchen und diese Effekte zu beschreiben.

Zu diesem Zweck wurde eine Studienkohorte bestehend aus 14 951 allogenen transplantierten erwachsenen Patienten mit den Grunderkrankungen AML, ALL, MDS und malignen Lymphomen untersucht. Alle Patienten wurden entweder mit peripheren Blutstammzellen oder Knochenmark transplantiert. Die Transplantationen wurden zwischen 1976 und 2013 durchgeführt, der Altersmedian bei Transplantation liegt bei 48 Jahren (18-78). Für die Einflussgrößen Krankheitsstadium, Intensität der Konditionierung und die Stammzellquelle wurden mit Hilfe sogenannter Cox-Aalen Modelle signifikante zeitabhängige Effekte identifiziert und mittels erweiterter Cox-Modelle quantifiziert.

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben wurde für fortgeschrittenes Krankheitsstadium im Zeitraum bis 400 Tage nach Transplantation ein erhöhtes Risiko von 2.34 (CI 2.19-2.49,  $p < 0.001$ ) im Vergleich zum Verlauf bei Transplantation im frühen Krankheitsstadium gefunden. Im späteren Verlauf sinkt dieses Risiko auf 1.95 (CI 1.75-2.16,  $p < 0.001$ ). Für Konditionierung mit reduzierter Intensität beträgt das relative Risiko in den ersten 100 Tagen nach Transplantation 0.84 (0.77-0.92,  $p < 0.001$ ) im Vergleich zu myeloablativer Konditionierung. Später beträgt das Risiko 1.08 (1.02-1.15,  $p < 0.014$ ).

Für den Einfluss der Stammzellquelle wurde im Zeitraum bis 400 Tage nach Transplantation ein relativ niedrigeres Risiko von 0.82 (0.76-0.88,  $p < 0.001$ ) für periphere Blutstammzellen im Vergleich zu Knochenmark gefunden, das sich später in ein höheres Risiko umkehrt: 1.08 (1.07-1.39,  $p = 0.003$ ).

Diese gegenläufigen Effekte wären mittels Cox-Regression aufgrund der proportional hazards assumption nicht identifizierbar gewesen.

Die Anwendung von erweiterten Cox-Modellen ermöglicht die Beschreibung und Quantifizierung zeitabhängiger Effekte. Kenntnis über den zeitabhängigen Einfluss behandlungsassoziierter Faktoren kann im klinischen Kontext die Auswahl einer patientenadaptierten Behandlung erleichtern.

## 5 Danksagungen

Wir danken für die aktuelle finanzielle Unterstützung

- der DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige GmbH



- der Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung



Wir danken für die Unterstützung in den Vorjahren

- der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung



- der Deutschen Krebshilfe e. V.



- der Aktion "Kampf dem Krebs" der Deutschen Krebsgesellschaft



- der Fa. medac GmbH



## Darüber hinaus danken wir

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

## 6 Anlagen


A Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2013

B Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2013 und 2014

# A Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2013

## EBMT SURVEY ON TRANSPLANT ACTIVITY 2013

**Table 1:** Report the total number of patients receiving their 1st allogeneic and/or 1st autologous transplant in your centre in 2013 according to indication, donor type and stem cell source.  
**Table 2:** Report all other 'non first' transplants here. **Table 3:** Report the total number of NMA and DLI's here.  
**Table 4:** Report any HSC/MSc therapies here and on the separate cellular therapy survey.  
 Help with reporting your data can be found in the guidelines.

 <b>Table 1</b>		NUMBER OF PATIENTS RECEIVING FIRST TRANSPLANTS ONLY IN 2013															Total allo after auto			
		Allogeneic									Autologous			Total						
		HLA - id sibling			HLA non - id relative			Twin			Unrelated							Allo	Auto	Total
		BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord	BM	PBSC		BM	PBSC	Cord	BM	PBSC	Cord				
Leukemias	AML 1st CR																			
	non 1st CR																			
	ALL 1st CR																			
	non 1st CR																			
	CML 1st cP																			
	not 1st cP																			
LPD	MDS or MD/MPN																			
	MPN																			
	CLL incl. PLL																			
	PCD - Myeloma																			
Solid tumors	PCD - other																			
	HD																			
	NHL																			
	Neuroblastoma																			
Non - Malignant disorders	Soft tissue sarcoma																			
	Germ cell tumors																			
	Breast Ca.																			
	Ewing																			
	Other solid tumors																			
	BM aplasia - SAA																			
	BM aplasia - other																			
	Hemoglob. - thalassemia																			
	Hemoglob. - sickle																			
	Prim. Immune deficiencies																			
Inh. disorders of metabolism																				
Auto immune disease																				
Others																				
<b>TOTAL 1st Transplants</b>																				
<b>Number pediatric patients: age &lt;18</b>																				

**Table 2: Non 1st transplants performed in 2013**

Retransplants																			
Additional transplants																			
<b>TOTAL All Transplants</b>																			

**Table 3: Additional Information to Table 1 and 2.**

Number of Non-Myeloablative transplants performed in 2013		Number of patients receiving DLI infusions in 2013	
---	--	--	--

**Table 4: Cellular therapies**

Number of Patients receiving Hematopoietic Stem Cells(HSC) for non hematopoietic use in 2013	ALLO AUTO				ALLO AUTO			
	Cardiovascular				Number of Patients receiving Mesenchymal Stromal Cells (MSC) in 2013		GvHD prevention/treatment	
	Neurological						HSC graft enhancement	
	Tissue repair / musculoskeletal						Other (please specify)	

Please also report this data on the separate more detailed survey on cellular therapies. Contact H. Baldomero if you require one.

Form sent in by:.....

## Guidelines for reporting data to the EBMT Activity Survey 2013.

**Table 1:** Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2013. 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 2013. Patients without consent to share data can also be reported to the survey.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Paediatric transplants:** enter the total number of **paediatric patients** (<18 at transplant) receiving their 1<sup>st</sup> transplant in 2013.

**Table 2:** Report the total number of retransplants and additional (non-first) transplants performed by donor type and stem cell source in 2013.

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

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

The total number of **ALL TRANSPLANTS (bottom row of Table 2)** performed in 2013 is calculated as the total number of transplants from Table 1 + the transplants entered in Table 2.

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

- **Non Myeloablative transplants** (previously called Reduced Intensity Conditioning transplants): enter the total number of all non myeloablative **transplants** performed in 2013 (this includes first HSCT from Table 1 and/or re- or additional HSCT from Table 2). The definition of these transplants can be viewed on the EBMT website under the 'Registry - Transplant Activity survey' link.
- **Donor Lymphocyte Infusions (DLI):** enter the total number of **patients** receiving DLI infusions in 2013 (not the number of infusions). The year the transplant was done does not affect the DLI reporting itself.

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

- **Hematopoietic Stem Cells (HSC) for non-hematopoietic use:** enter the number of **patients** receiving HSC transplants for NON-hematopoietic use in 2013 by disease group and donor type.
- **Mesenchymal stromal cells (MSC):** enter the total number of **patients** receiving MSC stromal cell infusions in 2013 by donor type. The donor type refers to the MSC cells itself: eg: If patient received an allogeneic transplant and auto MSC, enter the MSC as 'auto'. Include MSC therapy given for transplant related reasons (GvHD prevention or treatment, graft enhancement or bone marrow failure) or for any other indication (please specify in table).
- Please also report this data on the more detailed survey on cellular therapies. Contact Helen Baldomero if you do not have one.

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

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

## B Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2013 und 2014

D Fürst, C Müller, V Vucinic, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. Blood, 122(18):3220–3229, 2013.

M Christopeit, O Kuss, J Finke, et al. Second Allograft for Hematologic Relapse of Acute Leukemia After First Allogeneic Stem-Cell Transplantation From Related and Unrelated Donors: The Role of Donor Change. Journal of Clinical Oncology, 31(26):3259–3271, 2013.

F Heinzemann, W Bethge, DW Beelen, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation offers a substantial chance of cure for patients with non-transformed follicular lymphoma even when presenting with chemotherapy-resistant disease at time of transplant. Onkologie, 36(Supplement 7):Abstract V440, 2013.

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

Wir danken für die aktuelle finanzielle Unterstützung:

