

# Jahresbericht 2012



## DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantationen

### 1. Vorsitzender:

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

Hufelandstr. 55  
45122 Essen

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

### DRST-Geschäftsstelle

c/o Klinik für Knochenmarktransplantation  
Universitätsklinikum Essen

Hufelandstr. 55  
45122 Essen

#### Ärztl. Administrator:

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

#### Mitarbeiter:

Karin Fuchs

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

### 2. Vorsitzender:

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

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

### DRST-Datenzentrale

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

#### Ärztl. Administrator:

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

#### Mitarbeiter:

Helga Neidlinger  
Franziska Strehle

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

## PRST Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen

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 2012</b>	<b>6</b>
3.1	Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten . . . . .	6
3.2	Beispiele zur Nutzung der ProMISe-Daten . . . . .	11
3.2.1	Beispiele zu wissenschaftlichen Studien . . . . .	11
3.2.2	Beispiel zur Qualitätssicherung . . . . .	14
3.3	Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2012: Definitionen . . . . .	18
3.4	Allogene Transplantationen in Deutschland . . . . .	19
3.4.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein . . . . .	19
3.4.2	Indikationen . . . . .	20
3.4.3	Spendertypen und Stammzellquellen . . . . .	22
3.4.4	Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle . . . . .	26
3.4.5	Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) . . . . .	26
3.5	Autologe Transplantationen in Deutschland . . . . .	27
3.5.1	Entwicklung der Fallzahlen allgemein . . . . .	27
3.5.2	Indikationen . . . . .	27
3.6	Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern . . . . .	29
3.6.1	Allogene Transplantationen . . . . .	29
3.6.2	Autologe Transplantationen . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Förderung nationaler klinischer Studien</b>	<b>33</b>
4.1	Antragstellung . . . . .	33
4.2	Studienanträge und Studienberichte . . . . .	33
4.2.1	Retrospektive Analyse bei Patienten mit Follikulärem Lymphom bei Erwachsenen . . . . .	35
4.2.2	Transplantation bei CML: Vergleich der Studien CML-III- und CML-IIIA . . . . .	35
4.2.3	Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation . . . . .	38
<b>5</b>	<b>Neue Datenerfassung im PRST und DRST</b>	<b>40</b>
5.1	PRST . . . . .	40
5.2	DRST . . . . .	41
<b>6</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>Anlagen</b>	<b>44</b>
<b>A</b>	<b>Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2012</b>	<b>45</b>
<b>B</b>	<b>Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2012 und 2013</b>	<b>47</b>



# 1 Vorwort

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,  
liebe Freunde und Förderer,

im zurückliegenden 15. Jahr seines Bestehens (Gründung am 3. April 1998 in Frankfurt am Main, vgl. auch Vorwort zum Jahresbericht 2011) hat das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST e. V.) seine erfolgreiche Arbeit fortsetzen können.

Die Vorstandsmitglieder und MitarbeiterInnen des DRST haben im Rahmen mehrerer Arbeitstreffen (am 25.11.2011 in Ulm, am 16.03.2012 in Essen, am 19.10.2012 in Ulm und am 24.01.2013 in Frankfurt a. M.) insbesondere die strukturelle und inhaltliche Qualität des Registers diskutieren und wichtige Schritte zur Implementierung qualitätssichernder Maßnahmen umsetzen können. Unter anderem wurden auch die Interaktionen des DRST mit dem Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantationen (PRST) mit dem neuen Vorstand des PRST abgestimmt, um auch zukünftig gewährleisten zu können, dass trotz tiefgreifender Veränderungen der Datenerfassungs-Systematik nur ein Deutsches Gesamtregister für sämtliche Stammzelltransplantations-Aktivitäten verfügbar und funktionsfähig bleibt.

Bei auch im Jahr 2012 weiterhin ansteigender Gesamtaktivität im Bereich der allogenen ( $n=3147$ ) und autologen ( $n=3894$ ) Stammzelltransplantationen (SZT) verfügt das DRST mittlerweile über einen Gesamtbestand von 33 718 Primärdokumentationen allogener und 48 296 autologer SZT im MED-A Format. Als eine ganz wesentliche Aufgabe der qualitätssichernden Maßnahmen des DRST wird die kontinuierliche Verbesserung des Bestandes und der Aktualität von Nachbeobachtungs-Dokumentationen betrachtet. Um eine möglichst vollständige Nachbeobachtung zu erreichen, bittet der DRST-Vorstand auch zukünftig um eine nachhaltige Unterstützung bei der Dokumentation durch die im DRST zusammengeschlossenen klinischen Einrichtungen für hämatopoetische SZT und bietet seine Unterstützung bei der Identifikation und Füllung von Dokumentations„lücken“ an.

Die aktuell größte Herausforderung und Aufgabe des DRST wird die durch die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) verabschiedete Umstellung der elektronischen Datenerfassung von der ProMISe-Plattform auf das kommerzielle Datenbanksystem der Fa. Remedy Informatics sein. Obgleich derzeit noch viele offene Fragen bezüglich der technischen Realisation und Finanzierung dieser Umstellung bestehen, sind der Vorstand und die MitarbeiterInnen des DRST bemüht, den mit dem DRST kooperierenden Einrichtungen die für diese Umstellung notwendige Unterstützung und Schulung zeitnah anzubieten, um die Kontinuität der DRST-Dokumentationen sowie der Kooperation des DRST mit der EBMT zukünftig zu garantieren.

Die Bewältigung dieser und weiterer Zukunftsaufgaben setzt eine stabile finanzielle Basis des DRST voraus. Deshalb dankt der Vorstand nochmals ausdrücklich allen beitragszahlenden Zentren und persönlichen

Mitgliedern sowie der Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung und der medac GmbH für ihre großzügige Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt der DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige GmbH für ihre bisherige sehr umfangreiche finanzielle Förderung des DRST. Gedankt sei aber auch für die enge und langjährige Zusammenarbeit dem Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland und namentlich insbesondere Herrn Dr. Dr. Carlheinz Müller.

Als äußeren Ausdruck seines Modernisierungsprozesses hat der DRST-Vorstand unter Federführung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Joannis Mytilineos ein neues Logo entwickeln lassen, das nach 15 Jahren an die Stelle des bisherigen Logos tritt und zukünftig dem nationalen Charakter des DRST ein sichtbares Gepräge verleiht.

Essen und Ulm im Juli 2013

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. Jürgen Finke, ebenfalls dem Vorstand des DRST an.

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

Prof. Dr. Renate Arnold	Prof. Dr. Thomas Klingebiel
Prof. Dr. Dietrich W. Beelen	Prof. Dr. Hans-Jochem Kolb
Prof. Dr. Martin Bornhäuser	Prof. Dr. Bernhard Kremens
Prof. Dr. Donald Bunjes	Dr. Dr. Carlheinz Müller
PD Dr. Wolfram Ebell	PD Dr. Joannis Mytilineos
Dr. Hans-Peter Eberhard	PD Dr. Hellmut Ottinger
Prof. Dr. Gerhard Ehninger	Prof. Dr. Norbert Schmitz
Prof. Dr. Hans Grosse-Wilde	Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier
Prof. Dr. Peter Horn	Dipl.-Volkswirt Manfred Stähle
Prof. Dr. Karlheinz Jöckel	Prof. Dr. Karl-Walter Sykora (seit 27. Juni 2013)

Wie schon im Vorjahr standen auch 2012 wieder Frau Fuchs in der DRST-Geschäftsstelle in Essen und Frau Neidlinger und Frau Strehle in der DRST-Datenzentrale in Ulm zur Verfügung. Frau Bergmann und Frau Sach waren wie gewohnt für das PRST tätig. Im Juli 2013 siedelte das PRST von Frankfurt am Main nach Hannover um. Hier kümmert sich nun Frau Mischke um die Belange des PRST.

## 2.2 Liste der Fördermitglieder

DRST-CIC	EBMT-CIC	Standort	Institution, E (=Erw.) / K (=Kinder)
521	348	Aachen	Universitätsklinikum
861	152	Augsburg	Klinikum
122	105	Berlin	Vivantes Klinikum Neukölln
132	336	Berlin	Charité, Campus Virchow-Klinikum, K
441	124	Bochum	Ruhr Universität
381	674	Braunschweig	Städt. Klinikum
011	808	Dresden	Universitätsklinikum, E
401	390	Düsseldorf	Universitätsklinikum, E
402	651	Düsseldorf	Universitätsklinikum, K
912	809	Erlangen	Universitätsklinikum, E
451	259	Essen	Uni - Klinik f. KMT, E
452	259	Essen	Uni - Klinik f. Kinderheilkunde III, K
453	126	Essen	Uni - Klinik f. Hämatologie
244	970	Flensburg	Malteser Krankenhaus
601	297	Frankfurt (Main)	Universitätsklinikum, E
605	193	Frankfurt (Main)	Onkologische Praxis KH Bethanien
152	190	Frankfurt (Oder)	Klinikum
791	810	Freiburg	Universitätsklinikum, K
792	810	Freiburg	Universitätsklinikum, E
371	552	Göttingen	Universitätsklinikum
171	530	Greifswald	Universitätsklinikum, E
061	338	Halle (Saale)	Universitätsklinikum, E
201	614	Hamburg	UKE - Stammzelltransplantation, E
202	153	Hamburg	Asklepios Klinik St. Georg
311	112	Hameln	Sana Klinikum
302	295	Hannover	Med. Hochschule, E
691	524	Heidelberg	Universitätsklinikum, E
071	750	Jena	Universitätsklinikum, K
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
391	359	Magdeburg	Universitätsklinikum
551	786	Mainz	Universitätsklinikum
351	645	Marburg	Universitätsklinikum
812	513	München	Klinikum Großhadern
483	680	Münster	Universitätsklinikum, E
484	505	Münster	Universitätsklinikum, K
901	625	Nürnberg	Klinikum Nürnberg Nord

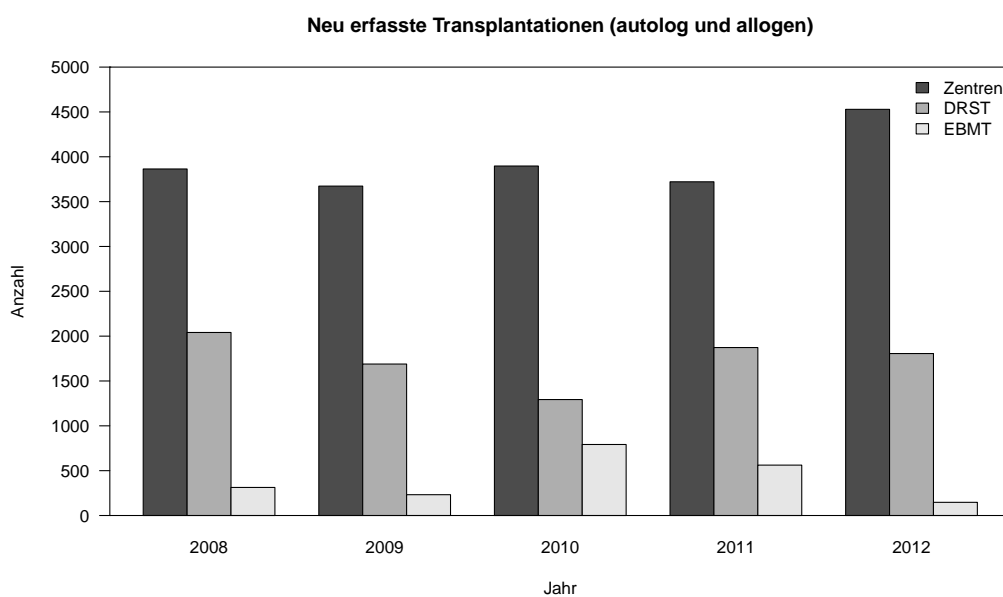


<b>DRST-CIC</b>	<b>EBMT-CIC</b>	<b>Standort</b>	<b>Institution, E (=Erw.) / K (=Kinder)</b>
261	749	Oldenburg	Klinikum
704	145	Stuttgart	Robert-Bosch-Krankenhaus
701	143	Stuttgart	Katharinenhospital
705	146	Stuttgart	Diakonie-Klinikum
721	535	Tübingen	Universitätsklinikum, K
722	223	Tübingen	Universitätsklinikum, 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 2012

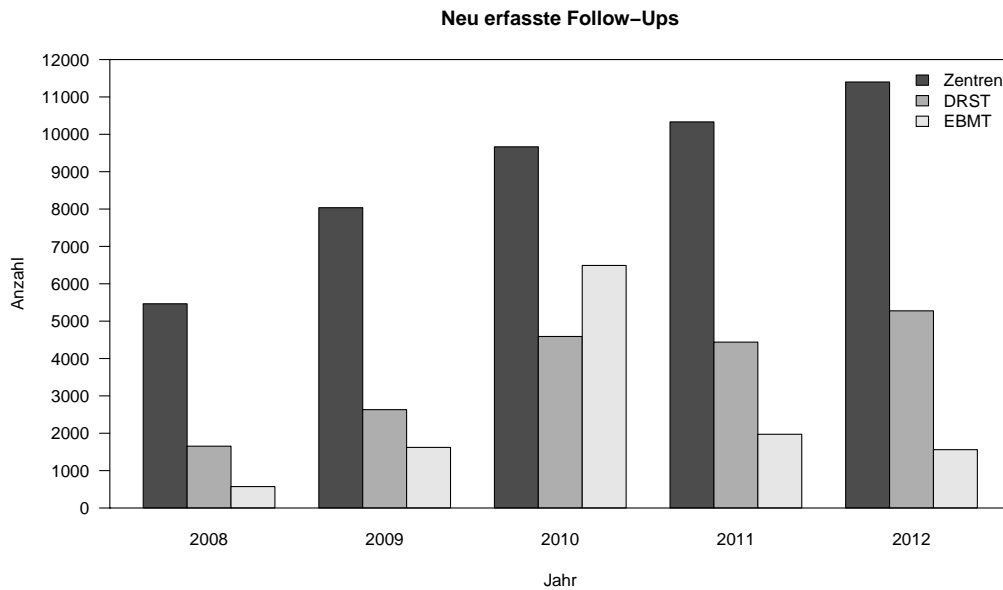
## 3.1 Statistischer Überblick über in ProMISe verfügbare Daten

Im Jahr 2012 wurden über zwei Drittel der 6 482 neu erfassten Transplantationen von den Datenmanagern der Zentren selbst erfasst. Zusätzlich wurden mehr als 18 000 Follow-Ups in die Datenbank eingegeben, davon über 11 000 von den Zentren selbst.

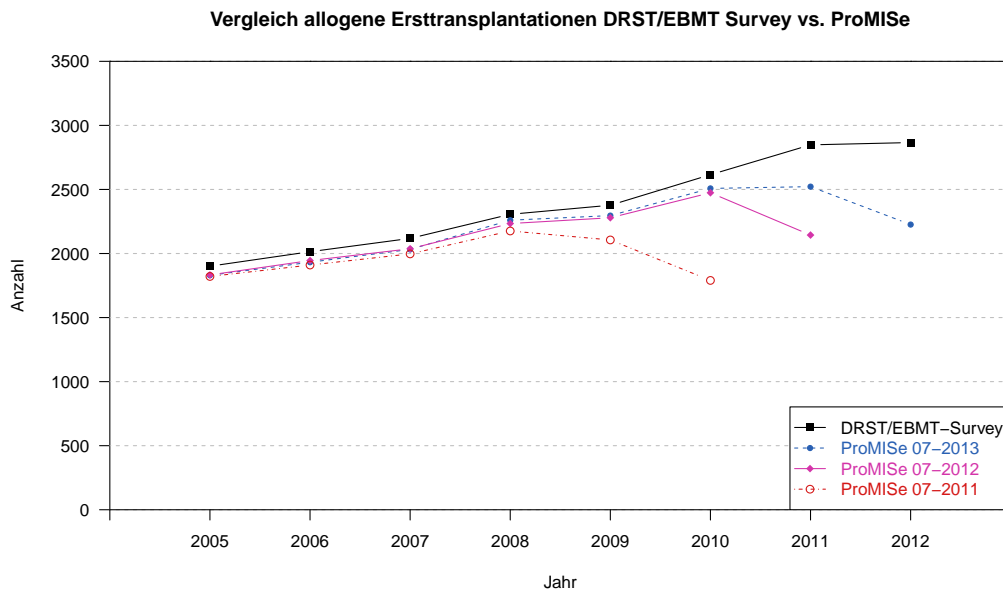


**Abbildung 3.1:** Erfassung neuer Transplantationen (autolog und allogene) in ProMISe, wobei nach drei Erfassungswegen unterschieden wird:  
*Zentren* – Erfassung der Daten durch die Zentren in ProMISe,  
*DRST* – Übertragung der durch die Zentren ausgefüllten Bögen in ProMISe durch das DRST,  
*EBMT*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

Mit dem DRST/EBMT Survey wurden bei den Zentren wieder die Transplantationsaktivitäten des Vorjahres abgefragt. Der hierbei verwendete Meldebogen ist zusammen mit den zugehörigen Instruktionen diesem Jahresbericht als Anlage beigefügt. Die Daten für 2012 wurden – wie auch schon die Daten des Vorjahres – von den deutschen Zentren 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 im Kapitel 3.3 in Form von Sammelstatistiken dargestellt.



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



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

Auch wenn nicht für alle Transplantationen aktuelle Follow-Ups vorliegen, so bietet der Datenbestand (mit über 80 000 Transplantationsdatensätzen) durchaus einen Anreiz, diesen zu Studienzwecken zu nutzen. Das belegen die folgenden Tabellen, die auf der Zahl der zum 01.07.2013 in ProMISe dokumentierten deutschen Fälle beruhen. Die Daten der Transplantationen bei Kindern, die in Deutschland vom PRST dokumentiert werden, werden einmal jährlich in die ProMISe-Datenbank der EBMT eingespielt. Der letzte Import der Daten erfolgte im Juli 2012.

Diagnose	HLA-id verwandt				HLA-MM verwandt				Zwilling		unverwandt				Gesamt
	KM	PB	CB	OT	KM	PB	CB	OT	KM	PB	KM	PB	CB	OT	
AML	267	2162		5	70	419		35	6	29	450	4241	8		7692
ALL	216	714	5	2	76	209	3	22	2	7	574	1643	11	1	3485
Akute Leukämie	10	70		2	10	17					28	127			264
CML	214	556		3	49	115		5	6	6	448	874	1		2277
MDS/MPS	160	1324		7	51	211		17		17	445	3545	10	2	5789
CLL	11	255		2	4	33		1		4	39	572		1	922
Chronische Leukämie	5	25			1	5				1	3	72			112
Myelom	21	654		2	7	68			1	17	86	1052	1	1	1910
Morbus Hodgkin	2	106			2	22				3	18	168			321
NHL	52	690		1	39	106		12	1	20	122	1315	2		2360
Lymphom	3	15			3	2				1	5	37			66
Solider Tumor	8	73			1	96			1	4	2	25			210
Aplastische Anämie	164	113		3	31	36		1	3	4	159	175	3	2	694
Hämoglobinopathie	48	9	3	1	32	12					12	20			137
Immundefekt	40	10	1	1	35	66		1			76	35	9		274
Angeborener Defekt	20	2			14	27					49	36			148
Autoimmunerkrankung	1	2			1	1				2		3			10
Andere Diagnose						1						1			2
<b>Gesamt</b>	<b>1242</b>	<b>6780</b>	<b>9</b>	<b>29</b>	<b>426</b>	<b>1446</b>	<b>3</b>	<b>94</b>	<b>20</b>	<b>115</b>	<b>2516</b>	<b>13941</b>	<b>45</b>	<b>7</b>	<b>26673</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 2012 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Spendertyp und Stammzellquelle.

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

Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zum Spendertyp und/oder zur Diagnose (n=479) und keine Transplantationen mit mehreren Spendern (n=90, s. Tabelle 3.2).

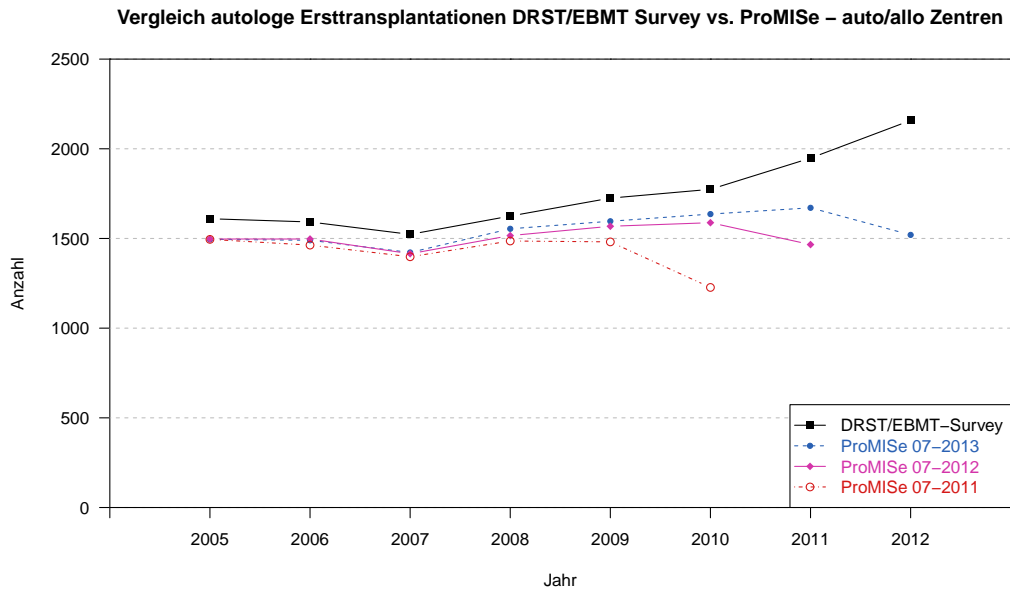
KM: Knochenmark, PB: periphere Blutstammzellen, CB: Nabelschnurblut, OT: verschiedene Kombinationen aus KM, PB, CB.

Diagnose	1. Spender		2. Spender		Anzahl
	Spendertyp	Stammzell- quelle	Spendertyp	Stammzell- quelle	
AML	fam	PB	unrel	CB	3
AML	sib	KM	sib	PB	1
AML	unrel	CB	unrel	CB	25
ALL	fam	KM	fam	PB	1
ALL	fam	PB	unrel	CB	1
ALL	sib	CB	sib	KM	1
ALL	unrel	CB	unrel	CB	9
CML	unrel	CB	unrel	CB	1
MDS/MPS	fam	PB	unrel	CB	1
MDS/MPS	sib	KM	sib	PB	1
MDS/MPS	twin	CB	twin	PB	1
MDS/MPS	unrel	CB	unrel	CB	31
CLL	unrel	CB	unrel	CB	1
Myelom	unrel	PB	unrel	PB	1
NHL	unrel	CB	unrel	CB	7
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>90</b>

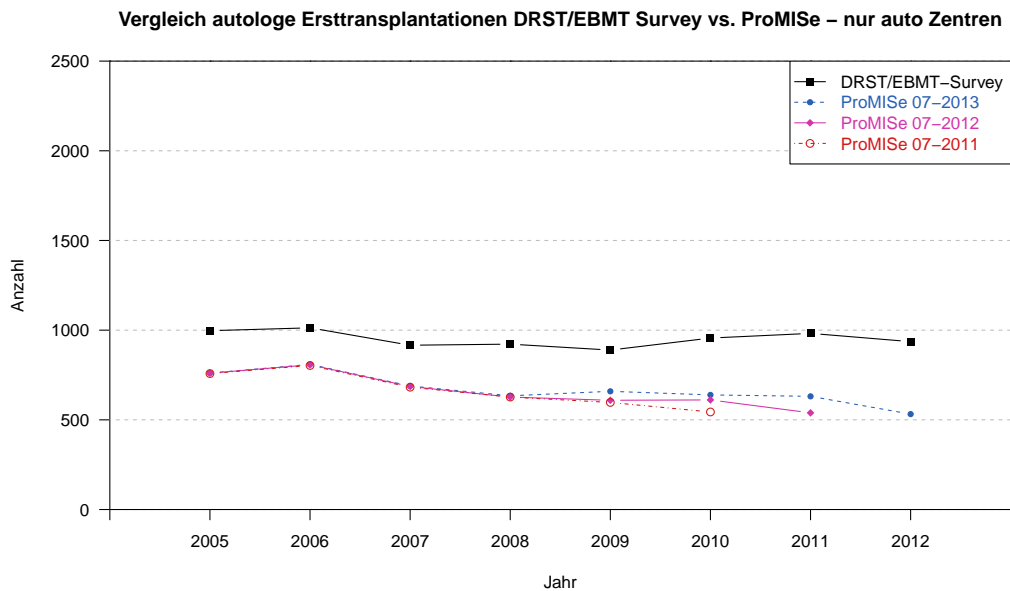
**Tabelle 3.2:** Transplantationen mit mehreren Spendern (1998-2012), die in Tabelle 3.1 nicht berücksichtigt wurden.

fam: partiell HLA-identischer verwandter Spender, sib: HLA-identisches Geschwister, 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).



**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	1062		3	1095		57		57	1152
ALL	11	220		2	233		18		18	251
Akute Leukämie	1	25			26				0	26
CML	15	96			111		5		5	116
MDS/MPS	1	124	1		126		14	1	15	141
CLL	1	343			344		8		8	352
Chronische Leukämie	1	44			45		8		8	53
Myelom	19	13180		6	13205	10	6086	8	6104	19309
Morbus Hodgkin	13	1831		5	1849		145		145	1994
NHL	40	10031		19	10090	3	1414	2	1419	11509
Lymphom		163			163		23		23	186
Solider Tumor	47	4362		14	4423	8	2980	9	2997	7420
Aplastische Anämie		1			1				0	1
Hämoglobinopathie	1				1				0	1
Immundefekt		4			4				0	4
Angeborener Defekt		1			1				0	1
Autoimmunerkrankung	3	179		1	183		2		2	185
<b>Gesamt</b>	<b>183</b>	<b>31666</b>	<b>1</b>	<b>50</b>	<b>31900</b>	<b>21</b>	<b>10760</b>	<b>20</b>	<b>10801</b>	<b>42701</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 2012 durchgeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Diagnose und Stammzellquelle.

Diese Darstellung berücksichtigt keine Fälle mit unvollständigen Informationen zur Stammzellquelle und/oder zur Diagnose (n=635).

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

## 3.2 Beispiele zur Nutzung der ProMISe-Daten

### 3.2.1 Beispiele zu wissenschaftlichen Studien

#### **Rezidiv akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation – Ergebnisse einer DRST-Studie**

Beitrag von Dr. med. Maximilian Christopeit und PD Dr. med. Christoph Schmid

Das Rezidiv einer akuten Leukämie (akute myeloische Leukämie AML / akute lymphatische Leukämie ALL) nach allogener Stammzelltransplantation tritt – je nach Risikokonstellation – bei 20-60% der Patienten auf. Ein Therapiestandard konnte bislang nicht definiert werden. Neben der klassischen Chemotherapie, medikamentösen Therapien mit epigenetisch modulierenden Wirkstoffen und kleinmolekularen zielgerichteten Inhibitoren und der Immuntherapie mit Infusion von Spenderlymphozyten (donor lymphocyte infusion, DLI) wird häufig eine zweite allogene Stammzelltransplantation (SZT2) durchgeführt. Machbarkeit und Wirksamkeit einer SZT2 sind in vielen Untersuchungen festgestellt worden. Eine amerikanische Analyse, die sich auf die Jahre 1983 bis 1991 erstreckte, zeigte für diese Patienten ein krankheitsfreies Überleben nach SZT2 von 14% (Radich et al. The Journal of Clinical Oncology 1993). In einer Analyse des Registers der Europäischen Gesellschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (EBMT), die zwischen 1978 und 1997 transplantierte Patienten einschloss, ergab sich eine Wahrscheinlichkeit für Überleben nach fünf Jahren von 26% (Bosi et al. The Journal of Clinical Oncology 2001). In diesen Studien wurden allerdings hauptsächlich jüngere Patienten, die nach aggressiver Konditionierung mit Stammzellen von verwandten Spendern transplantiert worden waren, ausgewertet. Weiterhin wurden nur wenige Zweittransplantationen analysiert, in denen an Stelle des primären Stammzellspenders ein alternativer, in der Regel unverwandter Spender herangezogen wurde. Weder für die Zweittransplantation nach Ersttransplantation mit Stammzellen von einem unverwandten Spender, noch für den Spenderwechsel bei Zweittransplantation lagen bislang größere Fallserien vor. Daher wurde auf der Basis von DRST-Daten eine retrospektive Auswertung aller in Deutschland in den letzten Jahren durchgeführten Zweittransplantationen bei Rezidiv einer akuten Leukämie durchgeführt (Christopeit et al. The Journal of Clinical Oncology in press).

179 Patienten aus 23 deutschen Zentren konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. In der Gesamtkohorte lag das Überleben zwei Jahre nach SZT2 bei 25%.  $\frac{1}{4}$  der Patienten erreichten nach der zweiten SZT eine längere Remission als nach der ersten.

Die 75 Patienten, die bei der ersten Transplantation Stammzellen von einem verwandten Spender erhielten, zeigten im Vergleich eine Überlebenschance von 37%, unabhängig vom Spender bei der zweiten Transplantation. Diese Rate ist im historischen Vergleich deutlich höher als die aus 2001 bekannten 26% (Bosi et al. The Journal of Clinical Oncology 2001). Dies wiegt umso stärker, da in der DRST-Analyse die Patienten im Median 39 Jahre alt und somit wesentlich älter waren als die der Studie von 2001 mit einem Median von 22 Jahren (1-46 Jahre alt, 49 pädiatrische Patienten unter 16 Jahren wurden damals in diese Studie eingeschlossen).

Bei Patienten mit unverwandter erster Transplantation konnte erstmals gezeigt werden, dass auch nach zweiter unverwandter Transplantation ein Langzeitüberleben bei 16% der Patienten erreicht werden konnte. Bisher publizierte Berichte über die Verläufe einzelner Patienten hatten dies nicht nahegelegt. In der Tat waren die wenigen Patienten, zu denen Berichte über zwei Transplantationen von Stammzellen unverwand-

ter Spender vorlagen, sämtlich verstorben. Nach der nun veröffentlichten Studie ist eine erneute allogene Stammzelltransplantation auch bei erster Stammzelltransplantation mit einem unverwandten Spender eine realistische Option. Mit 104 Patienten, die bei der ersten Transplantation mit den Stammzellen von einem unverwandten Spender transplantiert wurden, ist die DRST-Analyse die weltweit größte untersuchte Kohorte in diesem Setting.

In einer weiteren Analyse wurde versucht, innerhalb der untersuchten Gruppe Faktoren zu identifizieren, die mit einer besseren Langzeitprognose assoziiert waren. Dabei konnten bekannte Risikofaktoren bestätigt werden: Patienten mit einer Remission nach erster allogener Stammzelltransplantation von über 6 Monaten hatten eine signifikant größere Chance, von der zweiten Stammzelltransplantation zu profitieren. Ebenso profitierten Patienten, die in kompletter Remission zum zweiten Mal transplantiert wurden. Patienten, die beide günstigen Faktoren auf sich vereinten, erreichten ein medianes Überleben von 28 Monaten.

Darüber hinaus wurde erstmals die Frage nach der Wirksamkeit eines Spenderwechsels für die SZT2 gestellt. Ein Rezidiv nach Transplantation wird als Versagen des allogenen Graft-versus-Leukämie-Effektes interpretiert. Deswegen wird oft gefordert, im Rezidiv nach erster Stammzelltransplantation Stammzellen eines anderen Spenders zu transplantieren. Eine Analyse des amerikanischen Stammzellregisters IBMTR zeigte bei verwandten Spendern keinen Vorteil für einen Spenderwechsel (Eapen et al. Bone Marrow Transplantation 2004). Eine weitere Studie mit insgesamt 72 Patienten aus dem MD Anderson Cancer Center zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Vorteil aber einen gewissen Trend zu einem besseren Ergebnis nach Spenderwechsel (Hosing et al. Bone Marrow Transplantation 2005). Über Patienten nach erster allogener Stammzelltransplantation mit einem unverwandten Spender gab es bislang keine Daten bzgl. Spenderwechsel. Interessanterweise stellte die Ausschau nach einem alternativen Spender zur Aktivierung bei zweiter allogener Stammzelltransplantation in zehn der 23 an unserer Studie beteiligten Zentren routinemäßiges Vorgehen dar. Diese zehn Zentren brachten 60,3% der Patienten in die Studie ein, von denen bei 72% dieser Patienten ein Spenderwechsel realisiert werden konnte. Neun Zentren (33,6% der Patienten dieser Studie) entschieden auf individueller Basis, vier Zentren führten generell keinen Wechsel des Spenders durch.

Unter den Patienten, die nach einer ersten Transplantation mit Stammzellen von einem verwandten Spender rezidierten, zeigte sich kein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit, unabhängig davon, ob sie bei der SZT2 vom ursprünglichen verwandten Spender oder einem alternativen unverwandten Spender Stammzellen erhielten. Einzige eine Gruppe aus acht Patienten, die mit den Stammzellen von einem alternativen verwandten Spender transplantiert wurden, zeigte ein längeres Gesamtüberleben. Der Unterschied zwischen diesen Gruppen war in der univariaten Analyse signifikant ( $p=0,048$ ). In der multivariaten Analyse lag keine Signifikanz für den Wechsel zu einem alternativen verwandten Spender vor. Bei Patienten mit unverwandtem Erstspender bewirkte der Wechsel zu einem alternativen Spender einen Anstieg der Überlebensrate nach zwei Jahren von  $11\pm 5\%$  auf  $20\pm 6\%$  ( $p=0,037$ ). Der Vorteil war auf Patienten ohne GvHD nach der ersten Transplantation beschränkt. In Zentren, die routinemäßig einen alternativen Spender wählten, lag die Überlebensrate höher. Allerdings erreichte auch in dieser Gruppe der Spenderwechsel in der multivariaten Analyse kein Signifikanzniveau. Ein Spenderwechsel scheint somit nicht von durchschlagendem Vorteil, aber auf keinen Fall von Nachteil für die transplantierten Patienten.

Zusammengefasst konnte die durchgeführte Analyse Langzeitergebnisse erbringen, die trotz höherem Patientenalter und einem hohen Anteil an unverwandten Transplantationen mit früheren Untersuchungen



vergleichbar waren. Die aus früheren Studien bekannten Risikofaktoren „Dauer der erzielten Remission“ und „Stadium der Erkrankung bei der (zweiten) Transplantation“ konnten bestätigt werden. Der Wechsel des Spenders für die SZT2 ist eine mögliche Option, der Beweis für einen klaren Vorteil gegenüber der Zweittransplantation vom gleichen Spender konnte jedoch nicht geführt werden. Daher ist in der Kommunikation mit den spenderführenden Institutionen Flexibilität und auch individuelle Rücksicht auf den Spender möglich. Nüchtern bleibt festzuhalten, dass die Therapie des Rezidivs akuter Leukämien nach allogener SZT nach wie vor ein ungelöstes Problem darstellt.

Oliver Kuß aus Halle (Saale) hat Teile der Statistik dieser Arbeit durchgeführt. Weitere Autoren sind Jürgen Finke (Freiburg), Ulrike Bacher (München), Dietrich Wilhelm Beelen (Essen), Martin Bornhäuser (Dresden), Rainer Schwerdtfeger (Wiesbaden), Wolfgang Andreas Bethge (Tübingen), Nadezda Basara (Leipzig), Martin Gramatzki (Kiel), Johanna Tischer (München), Hans-Jochem Kolb (München), Lutz Uharek (Berlin), Ralf Georg Meyer (Mainz), Donald Bunjes (Ulm), Christof Scheid (Köln), Hans Martin (Frankfurt a. Main), Dietger Niederwieser (Leipzig), Nicolaus Kröger (Hamburg), Hartmut Bertz (Freiburg), Hubert Schrezenmeier (Ulm). Die Arbeit ist in *The Journal of Clinical Oncology*, 2013, als „Second Allograft for Hematologic Relapse of Acute Leukemia After First Allogeneic Stem-Cell Transplantation From Related and Unrelated Donors: The Role of Donor Change“ zur Veröffentlichung angenommen.

### **Der prognostische Einfluss des CMV-Serostatus bei Patienten mit akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation**

M. Schmidt-Hieber, M. Labopin, D. Beelen, L. Volin, G. Ehninger, J. Finke, G. Socié, R. Schwerdtfeger, N. Kröger, A. Ganser, D. Niederwieser, U. Feldmann, C. Müller, E. Polge, I. W. Blau, M. Mohty

Hintergrund: Systematische Erfassung und (präemptive) Therapie von CMV-Reaktivierungen (d. h. CMV-Infektionen) und CMV-Erkrankungen sind seit den frühen 90er-Jahren klinische Routineverfahren bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. Durch dieses Vorgehen konnte eine Reduzierung der Häufigkeit von CMV-Erkrankungen von etwa 20-30% auf gegenwärtig etwa 3-5% erzielt werden. Interessanterweise zeigte jedoch eine erst kürzlich publizierte Studie, dass Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine frühe CMV-Reaktivierung aufweisen, ein niedrigeres Rezidivrisiko der Grunderkrankung zeigen als diejenigen Patienten, die keine CMV-Reaktivierung erfahren („Virus-versus-Leukämie-Effekt“). Umfassendere Untersuchungen zum prognostischen Einfluss des CMV-Serostatus von Spender und Empfänger – als einem der wichtigsten Risikofaktoren für CMV-Infektionen und CMV-Erkrankungen – liegen in der Ära der (präemptiven) CMV-Therapie nicht vor.

Methoden: Wir haben den prognostischen Einfluss des CMV-Serostatus von Spender und Empfänger bei 16 628 erwachsenen Patienten mit de novo akuter Leukämie untersucht (Kohorte I). Hierbei wurden Patienten, bei denen zwischen 1998 und 2009 eine allogene Stammzelltransplantation erfolgte und die in der Datenbank der „European Group for Blood and Marrow Transplantation“ (EBMT) dokumentiert sind, in die Untersuchung einbezogen. Zusätzlich wurden 544 Patienten mit sekundärer AML (z. B. nach vorausgegangenem myeloproliferativem Syndrom), die ebenfalls eine allogene Stammzelltransplantation erhielten und im Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) erfasst, sind analysiert (Kohorte II). Weitere 97 Patienten mit akuter Leukämie, bei denen in der Charité - Universitätsmedizin (Berlin) eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, wurden zusätzlich in Bezug auf Kinetik von CMV-

Reaktivierungen und Entwicklung des hämatopoetischen Spender/Empfänger-Chimärismus untersucht (Kohorte III).

Ergebnisse: CMV-Seropositivität von Spender und/oder Empfänger war bei Patienten der Kohorte I mit einem reduzierten 2-Jahres Ereignis-freien Überleben (44% vs. 49%,  $p < 0,001$ ) und Gesamtüberleben (50% vs. 56%,  $p < 0,001$ ) assoziiert. Dieser Einfluss des CMV-Serostatus, welcher sich insbesondere durch eine erhöhte Transplantations-assoziierte Mortalität (23% vs. 20%,  $p < 0,001$ ) erklärte, war stärker bei Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) als bei Patienten mit AML ausgeprägt. Hierdurch wurde v. a. bei Patienten mit ALL das 2-Jahres Gesamtüberleben im Fall von CMV-Seropositivität von Spender und/oder Empfänger deutlich reduziert (46% vs. 55% bei ALL-Patienten mit CMV-Seronegativität von Spender und Empfänger,  $p < 0,001$ ). Weiter erwähnenswert ist, dass in der Gruppe der Patienten mit ALL CMV-Seropositivität von Spender und/oder Empfänger mit einer erhöhten Inzidenz von Rezidiven der Grunderkrankung assoziiert war. Der negative prognostische Einfluss der CMV-Seropositivität von Spender und/oder Empfänger wurde auch in einer multivariaten Coxregressionsanalyse unter Einbezug anderer wichtiger Prognosefaktoren (z. B. Alter, Zytogenetik) bestätigt. Demgegenüber hatte der CMV-Serostatus des Spenders keinen prognostischen Einfluss innerhalb der Gruppe CMV-seropositiver Empfänger.

Auch bei Patienten mit sekundärer AML (Kohorte II) war CMV-Seronegativität von Spender und Empfänger (im Vergleich zu CMV-Seropositivität von Spender und/oder Empfänger) mit einem höheren 2-Jahres Ereignis-freien Überleben (48% vs. 41%) und Gesamtüberleben (54% vs. 44%) vergesellschaftet. Demgegenüber war die Inzidenz von Rezidiven (27% vs. 30%) und die Transplantations-assoziierte Mortalität (25% vs. 31%) vermindert, wenn sowohl Spender als auch Empfänger CMV-seronegativ waren. Der negative Einfluss von CMV-Seropositivität des Spenders und/oder des Empfängers hinsichtlich Gesamtüberleben wurde auch in dieser Kohorte sekundärer AML-Patienten in einer multivariaten Coxregressionsanalyse beobachtet (Hazard-Ratio 1,4,  $p = 0,03$ ). Interessanterweise zeigte die Analyse der Kohorte III-Patienten, dass CMV-seropositive gegenüber CMV-seronegativen Patienten auch dann ein reduziertes Gesamtüberleben aufweisen, wenn sie keine CMV-Reaktivierung erfahren. CMV-seropositive wiesen gegenüber CMV-seronegativen Empfängern außerdem seltener einen kompletten hämatopoetischen Chimärismus an Tag +30 nach allogener Stammzelltransplantation auf.

Schlussfolgerungen: Unsere Untersuchungen zeigen, dass CMV-Seropositivität von Spender und/oder Empfänger trotz innovativer Verfahren zur Prophylaxe, Erfassung und (präemptiver) Therapie von CMV bei Patienten mit akuter Leukämie mit einem signifikant verminderten Ereignis-freien Überleben und Gesamtüberleben einhergeht, wobei diese Effekte bei Patienten mit ALL ausgeprägter sind als bei Patienten mit AML.

### **3.2.2 Beispiel zur Qualitätssicherung**

Ein Antrag von Herrn Prof. Dr. A. Heyll, Leiter des Kompetenz Centrum Onkologie (KCO) des MDK Nordrhein mit dem Titel „Einfluss des Lebensalters auf das Behandlungsergebnis nach allogener Blutstammzelltransplantation“ an die Datenzugriffskommission des DRST vom 03. Januar 2012 wurde am 21. Juni 2012 von den Vorständen des DRST und der DAG-KBT positiv bewertet.

In enger Abstimmung mit dem Antragsteller wurde die Analyse auf alle auswertbaren Patienten beschränkt, die ab dem Jahr 2006 allogener transplantiert wurden. Ferner wurde vereinbart, dass separate Analysen für

Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), myelodysplastischen Syndromen (MDS) sowie indolenten und aggressiven Lymphomen durchgeführt werden.

Im ersten Schritt wurden Patienten mit AML (n=4 001, entsprechend 57% aller allogenen transplantierten AML-Patienten in der DRST-Datenbank) evaluiert (s. Abbildung 3.6). Für 3 847 (96%) Patienten davon waren sämtliche Informationen zu den Patienten-, Spender- und Krankheitscharakteristika verfügbar, um die klinischen Endpunkte Gesamtüberleben, Ereignis-freies Überleben, nicht-Rezidiv-bedingte Mortalität (NRM) und kumulative Rezidiv-Inzidenz (CIR) zu analysieren.

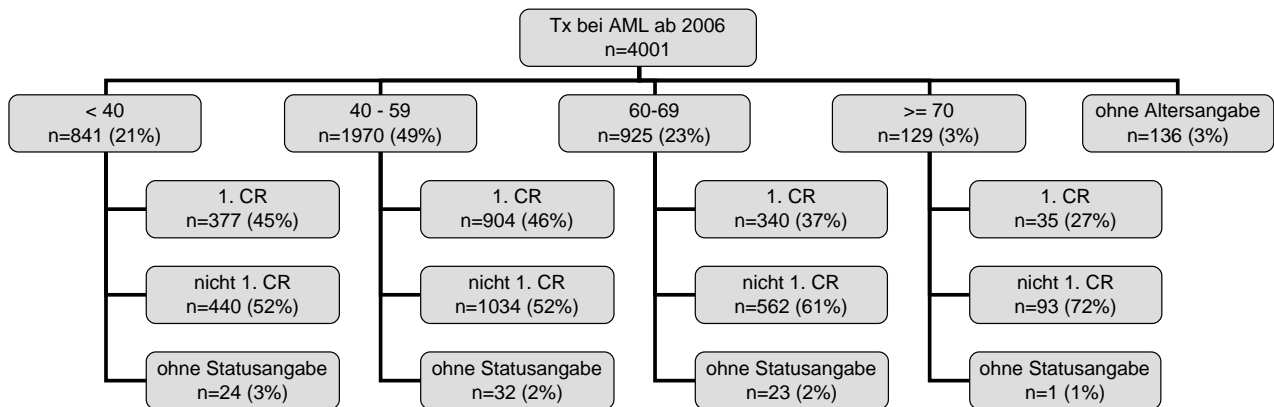


Abbildung 3.6: Konsort-Diagramm für allogene Transplantationen bei AML ab 2006

Zur Validierung der Gültigkeit des EBMT-Prätransplantationsrisiko-Scores (PTRS) für die gesamte DRST-Patientenpopulation wurde zunächst das nach dem PTRS stratifizierte Gesamtüberleben evaluiert (s. Abbildung 3.7).

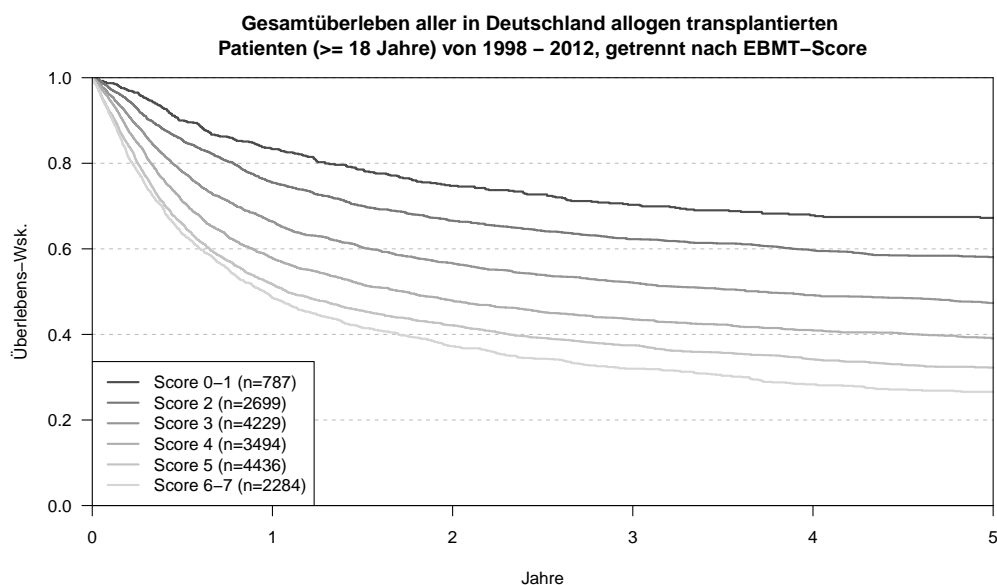
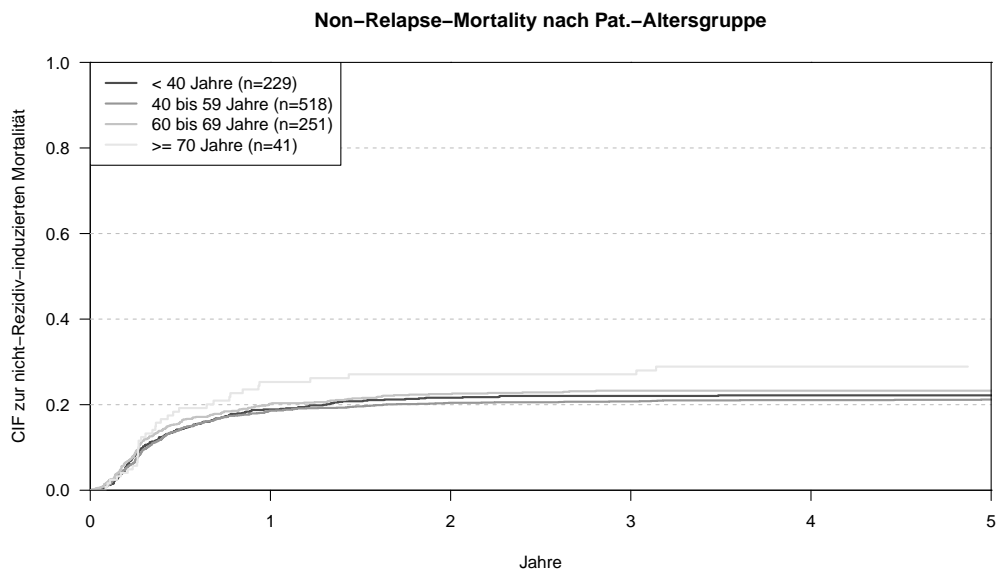


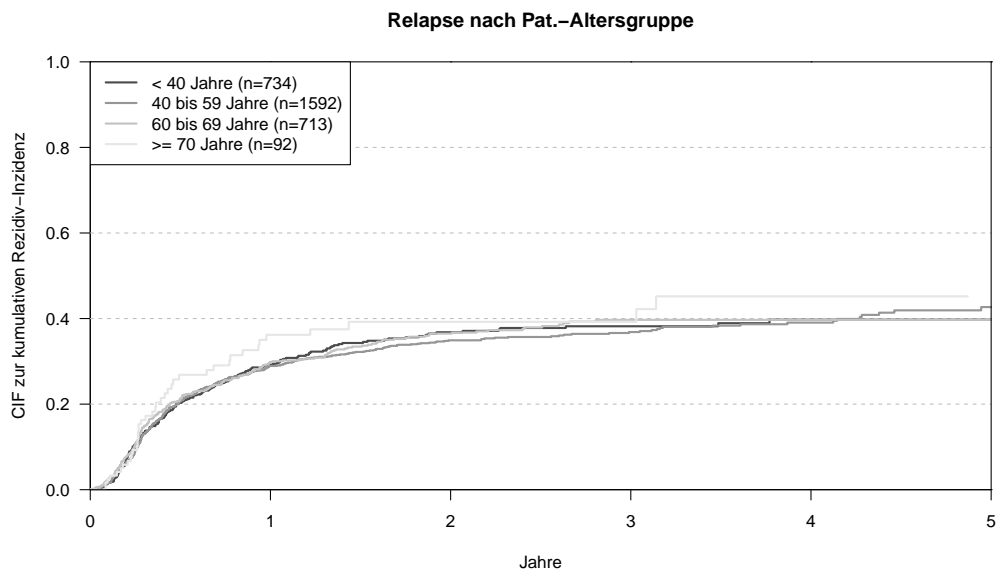
Abbildung 3.7: Gesamtüberleben bei allogenen Ersttransplantationen, getrennt nach EBMT-Score

Diese Analyse erbrachte eine hochsignifikante Assoziation des PTRS mit dem Gesamtüberleben, so dass der PTRS für weitere Analysen ein geeignetes Instrument zur Adjustierung der etablierten Transplantations-spezifischen Risikofaktoren darstellt.

In den Endpunkten NRM (s. Abbildung 3.8) und CIR (s. Abbildung 3.9) nach 5 Jahren („competing-risk“ Analyse) ließ sich selbst für die über 69-jährige Patientengruppe kein signifikanter Altersklassen-abhängiger Unterschied nachweisen.



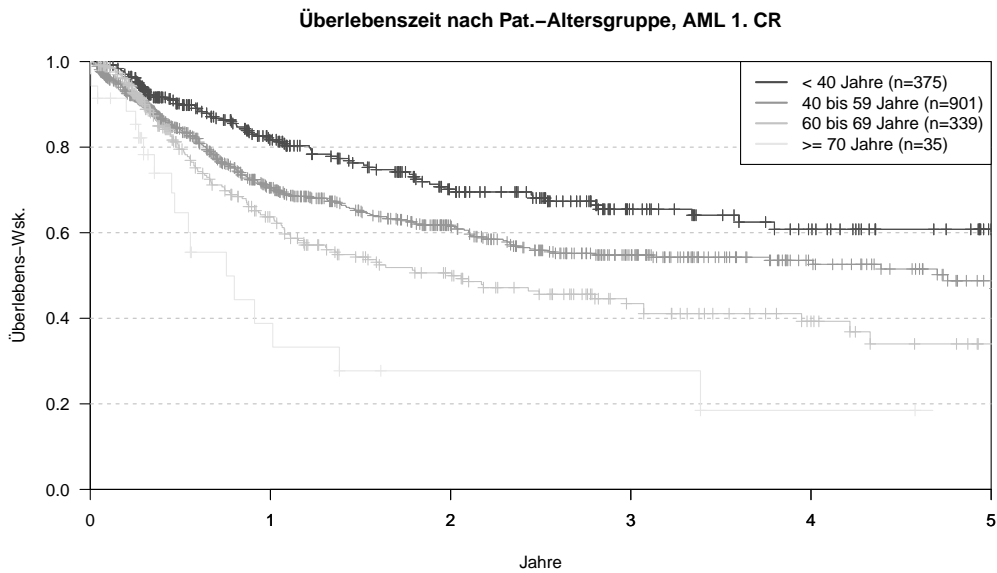
**Abbildung 3.8:** Competing-Risk-Analyse: kumulative Inzidenzfunktion (CIF) zur nicht-Rezidiv-induzierten Mortalität



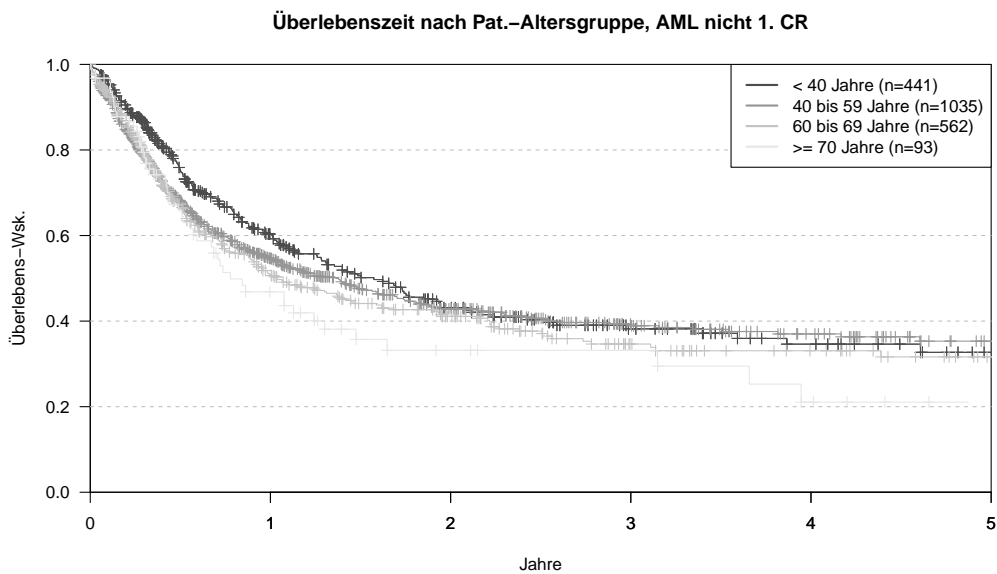
**Abbildung 3.9:** Competing-Risk-Analyse: kumulative Inzidenzfunktion (CIF) zur kumulativen Rezidiv-Inzidenz

Auch die nach Krankheitsstadien (1. Vollremission und fortgeschrittene Stadien) stratifizierte Analyse ergab bezüglich dieser Endpunkte keinen signifikanten Altersklassen-abhängigen Unterschied.

Im Gesamtüberleben besteht hingegen ein hochsignifikanter Altersklassen-abhängiger Einfluss, der sich nur bei Transplantationen in 1. Vollremission (s. Abbildung 3.10), nicht jedoch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (s. Abbildung 3.11) nachweisen lässt.



**Abbildung 3.10:** Gesamtüberleben bei AML in 1. kompletter Remission



**Abbildung 3.11:** Gesamtüberleben bei AML nicht in 1. kompletter Remission

Mit dem Antragsteller wurde abgestimmt, dass durch Subgruppenanalysen, z. B. zum Einfluss der Konditionierungsintensität, und durch multivariate Analysen die bislang erzielten Ergebnisse vertiefter untersucht werden sollen.

Im nächsten Schritt werden dann entsprechende Analysen bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen sowie indolenten und aggressiven Lymphomen durchgeführt.

### 3.3 Transplantationsstandort Deutschland 1998 - 2012: 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 (autolog/allogen) werden in den Abschnitten 3.4 und 3.5 Sammelstatistiken gezeigt, die größtenteils den gesamten Zeitraum von 1998 bis 2012 abdecken. In Abschnitt 3.6 werden die Transplantationsaktivitäten von Deutschland mit denen von sieben anderen europäischen Nationen für den Zeitraum von 2007 bis 2011 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.

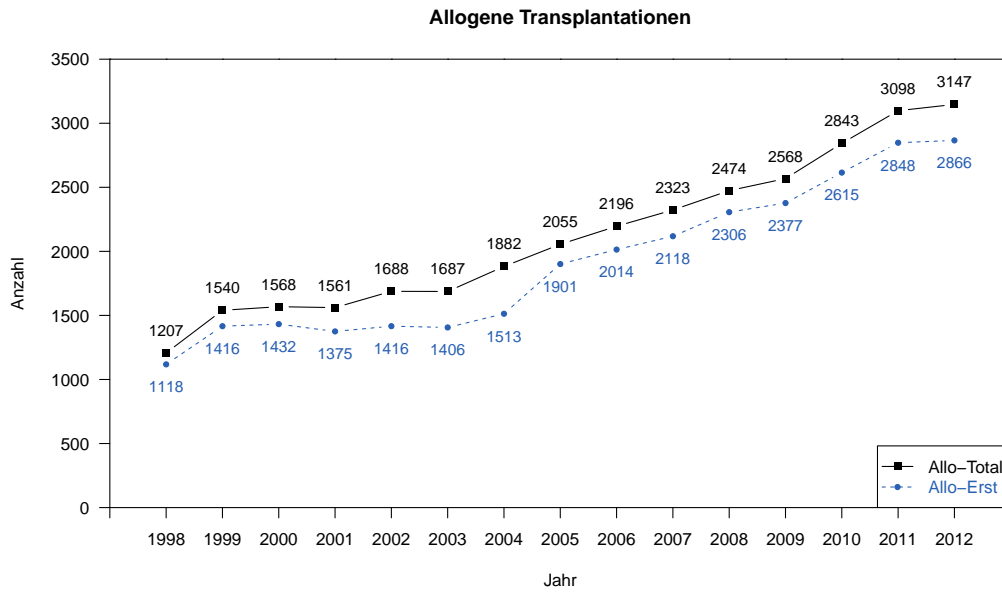
Eine *Retransplantation* liegt vor, wenn ein bereits transplantiertes Patient außerplanmäßig, d. h. wegen eines Rezidivs oder eines Transplantatversagens erneut transplantiert werden muss.

Von einer *zusätzlichen Transplantation* hingegen spricht man, wenn ein Patient im Rahmen eines Therapieprotokolls, das Mehrfachtransplantationen vorsieht, seine zweite oder 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.

### 3.4 Allogene Transplantationen in Deutschland

#### 3.4.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein



**Abbildung 3.12:** 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.

### 3.4.2 Indikationen

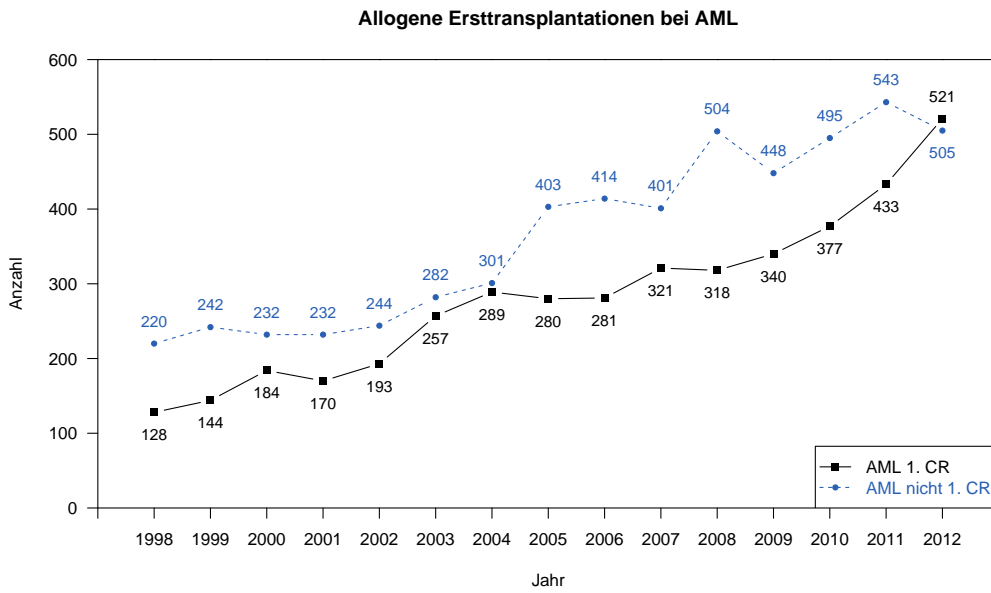
Tabelle 3.4 zeigt die absoluten Fallzahlen sowie die zugehörigen Prozentsätze der Indikationen zur allogenen Ersttransplantation in den letzten Jahren.

Jahr Diagnose/Stadium	2008		2009		2010		2011		2012	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Leukämie</b>										
AML 1. CR	318	13,8	340	14,3	377	14,4	433	15,2	521	18,2
AML nicht 1. CR	504	21,9	448	18,8	495	18,9	543	19,1	505	17,6
ALL 1. CR	171	7,4	203	8,5	192	7,3	181	6,4	183	6,4
ALL nicht 1. CR	124	5,4	124	5,2	123	4,7	130	4,6	144	5,0
CML 1. CP	28	1,2	29	1,2	24	0,9	25	0,9	17	0,6
CML nicht 1. CP	42	1,8	37	1,6	48	1,8	48	1,7	51	1,8
MDS (+ transf. sek. AL)	331	14,4	325	13,7	429	16,4	508	17,8	477	16,6
MPS	119	5,2	128	5,4	158	6,0	129	4,5	105	3,7
CLL	100	4,3	99	4,2	97	3,7	126	4,4	118	4,1
Summe Leukämie	1737	75,3	1733	72,9	1943	74,3	2123	74,5	2121	74,0
<b>Lymphoproliferative Erkrankung</b>										
Plasmazellerkrankung: Myelom	128	5,6	175	7,4	181	6,9	188	6,6	218	7,6
Plasmazellerkrankung: andere	11	0,5	3	0,1	6	0,2	3	0,1	3	0,1
Morbus Hodgkin	34	1,5	26	1,1	34	1,3	20	0,7	26	0,9
Non-Hodgkin-Lymphom	216	9,4	251	10,6	260	9,9	301	10,6	272	9,5
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	389	16,9	455	19,1	481	18,4	512	18,0	519	18,1
<b>Solide Tumore</b>										
Neuroblastom	4	0,2	13	0,5	10	0,4	13	0,5	13	0,5
Weichteiltumor	0	0,0	6	0,3	0	0,0	8	0,3	3	0,1
Brustkrebs	1	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ewing-Sarkom	4	0,2	3	0,1	6	0,2	1	0,0	1	0,0
andere solide Tumore	1	0,0	1	0,0	6	0,2	1	0,0	3	0,1
Summe Solide Tumore	10	0,4	24	1,0	22	0,8	23	0,8	20	0,7
<b>Nicht Maligne Erkrankung</b>										
Knochenmarkaplasie: SAA	52	2,3	52	2,2	51	2,0	58	2,0	61	2,1
Knochenmarkaplasie: andere	21	0,9	11	0,5	20	0,8	17	0,6	19	0,7
Hämoglobinopathie: Thalassämie	12	0,5	15	0,6	14	0,5	6	0,2	15	0,5
Hämoglobinopathie: andere	5	0,2	4	0,2	2	0,1	6	0,2	14	0,5
prim. Immundefekte	42	1,8	58	2,4	50	1,9	69	2,4	61	2,1
angeb. Metabolismusdefekte	16	0,7	17	0,7	17	0,7	17	0,6	24	0,8
Summe Nicht Maligne Erkrankung	148	6,4	157	6,6	154	5,9	173	6,1	194	6,8
<b>Andere</b>										
Autoimmunerkrankung	5	0,2	0	0,0	6	0,2	3	0,1	6	0,2
andere Erkrankungen	17	0,7	8	0,3	9	0,3	14	0,5	6	0,2
Summe Andere	22	1,0	8	0,3	15	0,6	17	0,6	12	0,4
<b>Gesamtsumme</b>	2306	100,0	2377	100,0	2615	100,0	2848	100,0	2866	100,0

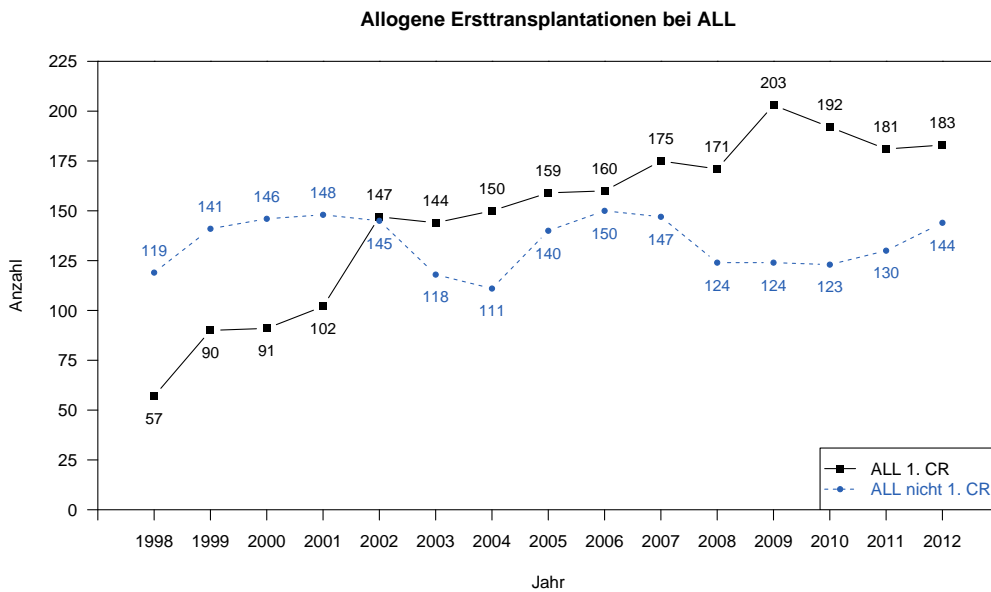
**Tabelle 3.4:** Verteilung der Diagnosen, die in Deutschland in den letzten Jahren Anlass zur allogenen Ersttransplantation von blutbildenden Stammzellen gaben.  
CR: komplette Remission, CP: chronische Phase.

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

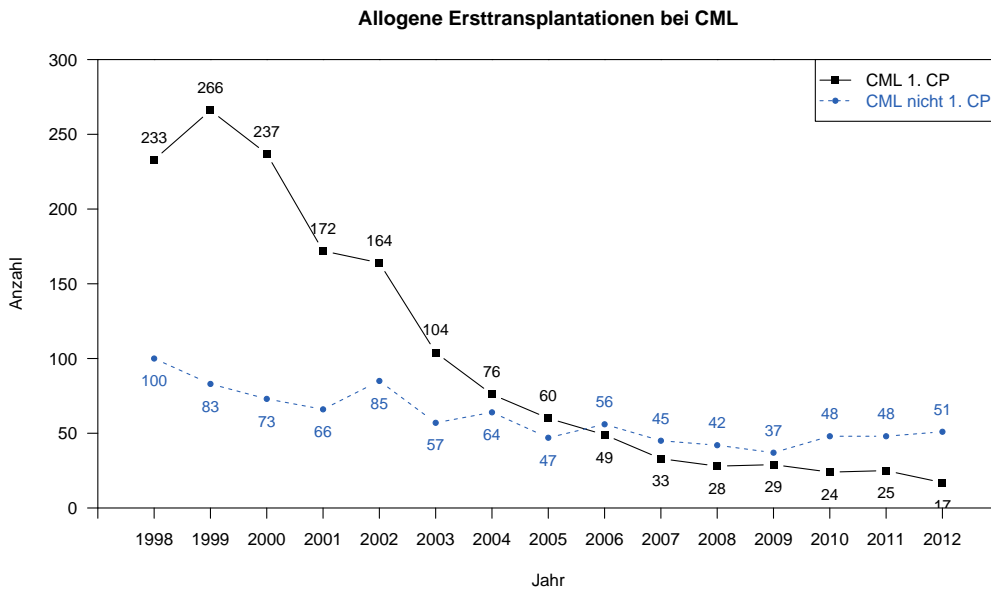




**Abbildung 3.13:** Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit AML in frühem (1. CR) und fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium.



**Abbildung 3.14:** Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit ALL in frühem (1. CR) und fortgeschrittenem (nicht 1. CR) Stadium.

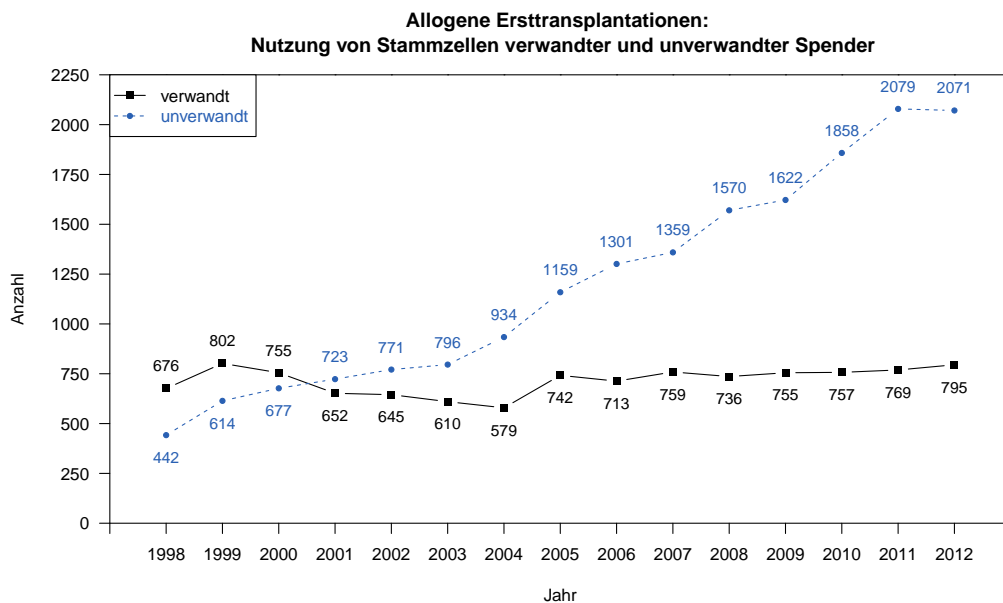


**Abbildung 3.15:** Entwicklung der Fallzahlen allogener Ersttransplantationen bei Patienten mit CML in frühem (1. CP) und fortgeschrittenem (nicht 1. CP) Stadium.

### 3.4.3 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 bisher keine nennenswerte Rolle spielt (s. Abbildung 3.28).

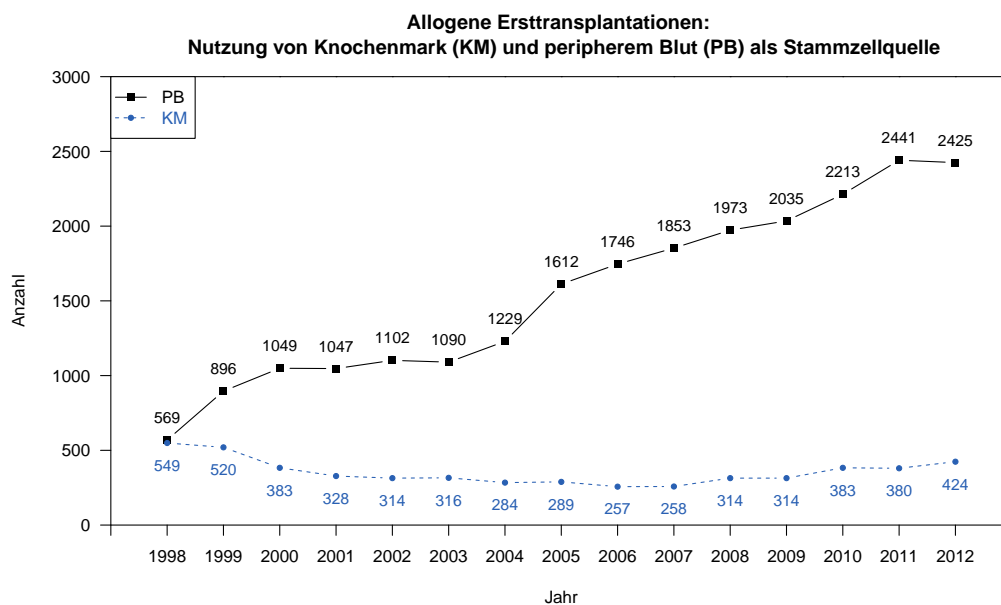
Zur besseren Veranschaulichung werden die wesentlichen Entwicklungen bezüglich Spendertyp und Stammzellquelle in den Abbildungen 3.16, 3.17 und 3.18 auch graphisch dargestellt.



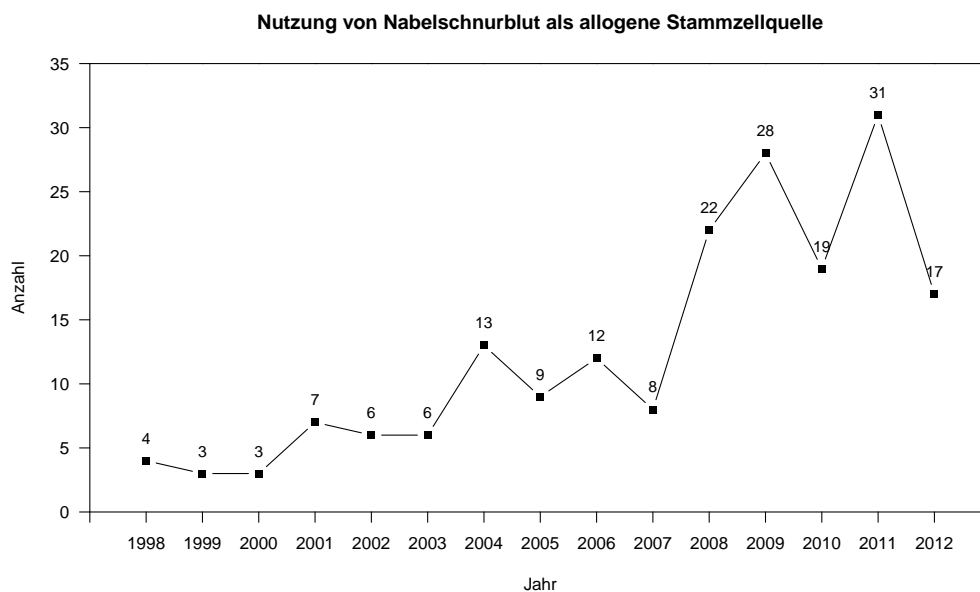
**Abbildung 3.16:** Transplantation von Stammzellen verwandter und unverwandter Spender bei allogenen Ersttransplantationen.

Jahr	Spendertyp und Stammzellquelle											Total	
	verwandt									unverwandt			
	HLA-id			HLA-MM			Zwilling			KM	PB		CB
	KM	PB	CB	KM	PB	CB	KM	PB	KM				
1998	216	305	0	18	126	0	6	5	309	133	0	1118	
1999	203	457	0	16	111	0	4	11	297	317	0	1416	
2000	160	500	0	9	72	0	2	12	212	465	0	1432	
2001	130	434	0	12	65	0	2	9	184	539	0	1375	
2002	123	440	0	10	60	0	3	9	178	593	0	1416	
2003	132	412	0	5	55	0	2	4	177	619	0	1406	
2004	124	369	0	10	68	0	1	7	149	785	0	1513	
2005	106	534	0	7	89	0	0	6	176	983	0	1901	
2006	75	518	2	5	98	0	3	12	174	1118	9	2014	
2007	99	530	1	9	114	0	3	3	147	1206	6	2118	
2008	102	530	0	8	91	0	1	4	203	1348	19	2306	
2009	113	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	35	89	1	0	9	258	1800	13	2866	
<b>Total</b>	1947	7089	8	220	1335	1	35	110	3111	14746	119	28721	

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



**Abbildung 3.18:** Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle (allogene Erst- und Re-Transplantationen).

DRST-CIC	Stadt	Institution	Pat.	Anzahl
011	Dresden	Universitätsklinikum	E	3
912	Erlangen	Universitätsklinikum	E	3
812	München	Klinikum Großhadern	E	2
813	München	Klinikum rechts der Isar	E	2
201	Hamburg	UKE - Stammzelltransplantation	E	1
931	Regensburg	Universitätsklinikum	E	1
132	Berlin	Charité, Campus Virchow-Klinikum	K	1
303	Hannover	Med. Hochschule	K	1
803	München	Klinikum Innenstadt	K	1
891	Ulm	Universitätsklinikum	K	1
911	Erlangen	Universitätsklinikum	K	1

**Tabelle 3.6:** Deutsche Transplantationseinheiten, an denen im Jahre 2012 allogene und/oder autologe Nabelschnurblut-Transplantationen bei Kindern (K) bzw. Erwachsenen (E) durchgeführt wurden.

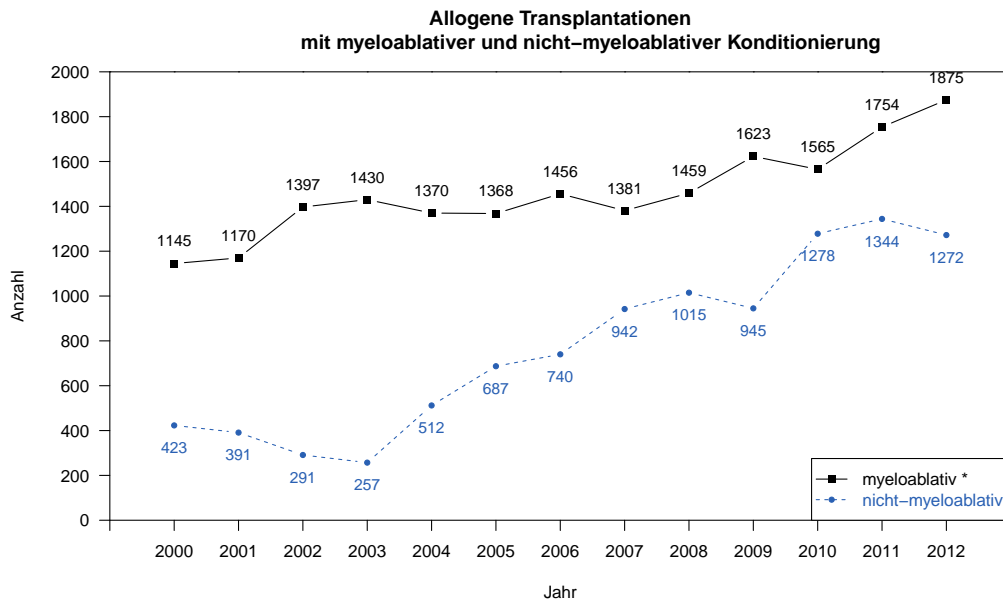
Tabelle 3.7 zeigt, dass die Auswahl der Stammzellquelle eine Abhängigkeit sowohl von der Grunderkrankung als auch vom Krankheitsstadium aufweist.

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	43	8,3	475	91,2	3	0,6	521
AML nicht 1. CR	47	9,3	457	90,5	1	0,2	505
ALL 1. CR	41	22,4	141	77,0	1	0,5	183
ALL nicht 1. CR	46	31,9	96	66,7	2	1,4	144
CML 1. CP	0	0,0	17	100,0	0	0,0	17
CML nicht 1. CP	8	15,7	43	84,3	0	0,0	51
MDS (+ transf. sek. AL)	56	11,7	417	87,4	4	0,8	477
MPS	2	1,9	103	98,1	0	0,0	105
CLL	5	4,2	112	94,9	1	0,8	118
<b>Lymphoproliferative Erkrankung</b>							
Plasmazellerkrankung: Myelom	6	2,8	212	97,2	0	0,0	218
Plasmazellerkrankung: andere	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3
Morbus Hodgkin	2	7,7	24	92,3	0	0,0	26
Non-Hodgkin-Lymphom	23	8,5	248	91,2	1	0,4	272
<b>Solide Tumore</b>							
Neuroblastom	0	0,0	13	100,0	0	0,0	13
Weichteiltumor	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3
Ewing-Sarkom	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
andere solide Tumore	1	33,3	2	66,7	0	0,0	3
<b>Nicht Maligne Erkrankung</b>							
Knochenmarkaplasie: SAA	45	73,8	16	26,2	0	0,0	61
Knochenmarkaplasie: andere	15	78,9	4	21,1	0	0,0	19
Hämoglobinopathie: Thalassämie	9	60,0	3	20,0	3	20,0	15
Hämoglobinopathie: andere	11	78,6	3	21,4	0	0,0	14
prim. Immundefekte	44	72,1	17	27,9	0	0,0	61
angeb. Metabolismusdefekte	15	62,5	8	33,3	1	4,2	24
<b>Andere</b>							
Autoimmunerkrankung	4	66,7	2	33,3	0	0,0	6
andere Erkrankungen	1	16,7	5	83,3	0	0,0	6
<b>Gesamtsumme</b>	424	14,8	2425	84,6	17	0,6	2866

**Tabelle 3.7:** Stammzellquelle aufgeschlüsselt nach Diagnosen für die im Jahr 2012 durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.

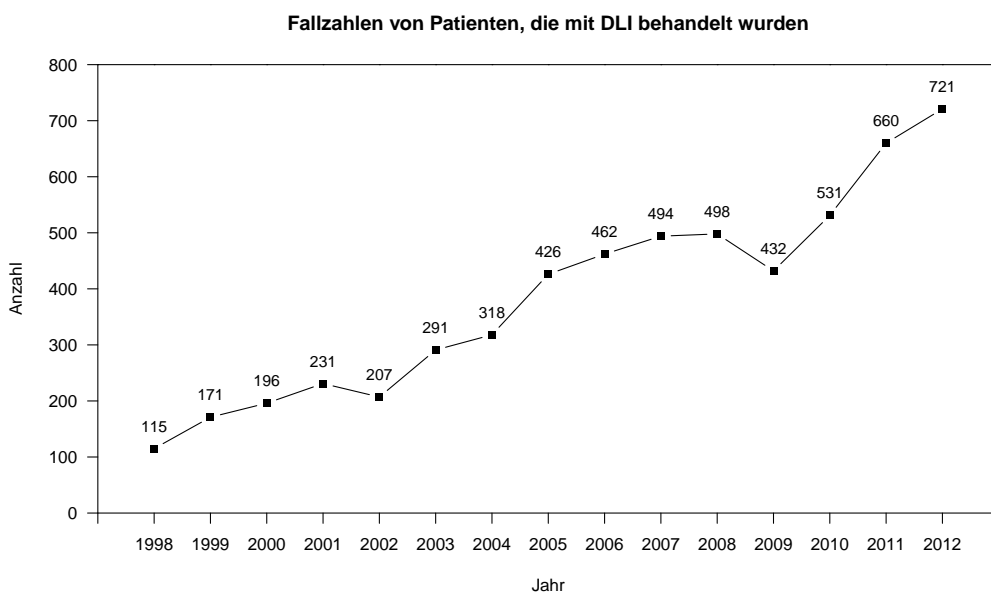
### 3.4.4 Nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle



**Abbildung 3.19:** Einsatz von Konditionierungsprotokollen mit verschiedener Intensität.  
 \* Die myeloablativen Transplantationen beinhalten ggf. auch Transplantationen ohne Angaben zur Konditionierungsintensität. Die Angaben von 2009 sind z. T. lückenhaft.

### 3.4.5 Spenderlymphozyteninfusionen (DLI)

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

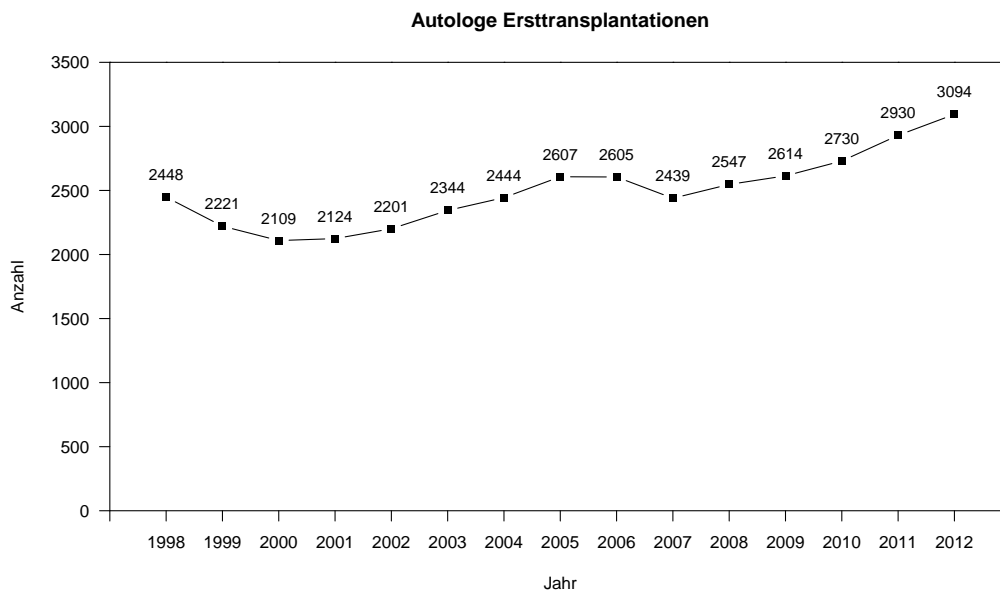


**Abbildung 3.20:** Nachbehandlung von Patienten mit Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) bei allogenen Transplantationen. Hinweis: Die Zahlen für 2009 sind auf Grund von Dokumentationslücken unvollständig.

## 3.5 Autologe Transplantationen in Deutschland

### 3.5.1 Entwicklung der Fallzahlen allgemein

Nachdem bis 2006 kein eindeutiger Trend erkennbar war, ist die Anzahl der jährlichen autologen Transplantationen in den letzten fünf Jahren stetig angestiegen.



**Abbildung 3.21:** Entwicklung der Fallzahlen autologer Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland.

### 3.5.2 Indikationen

Tabelle 3.8 zeigt, dass auch 2012 das Multiple Myelom mit mehr als der Hälfte aller Transplantationen die eindeutig führende Indikation für autologe Transplantationen darstellte. 90% der autologen Transplantationen entfielen auf die Gruppe der lymphoproliferativen Erkrankungen.

Die Zahl der autologen Transplantationen bei AML ging weiter zurück und die Zahl autologer Transplantationen bei soliden Tumoren – außer Keimzelltumoren – blieb weiter niedrig (s. a. Abbildung 3.22).

Jahr Diagnose/Stadium	2008		2009		2010		2011		2012	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Leukämie</b>										
AML 1. CR	33	1,3	23	0,9	12	0,4	11	0,4	6	0,2
AML nicht 1. CR	7	0,3	7	0,3	4	0,1	3	0,1	2	0,1
ALL 1. CR	7	0,3	6	0,2	6	0,2	3	0,1	0	0,0
ALL nicht 1. CR	6	0,2	5	0,2	4	0,1	2	0,1	3	0,1
CML nicht 1. CP	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,0
MDS (+ transf. sek. AL)	3	0,1	1	0,0	3	0,1	2	0,1	1	0,0
MPS	2	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
CLL	7	0,3	4	0,2	1	0,0	5	0,2	1	0,0
Summe Leukämie	65	2,6	46	1,8	30	1,1	27	0,9	14	0,5
<b>Lymphoproliferative Erkrankung</b>										
Plasmazellerkrankung: Myelom	1161	45,6	1220	46,7	1297	47,5	1556	53,1	1623	52,5
Plasmazellerkrankung: andere	64	2,5	45	1,7	37	1,4	37	1,3	38	1,2
Morbus Hodgkin	145	5,7	157	6,0	149	5,5	149	5,1	154	5,0
Non-Hodgkin-Lymphom	821	32,2	915	35,0	924	33,8	897	30,6	991	32,0
Summe Lymphoproliferative Erkrankung	2191	86,0	2337	89,4	2407	88,2	2639	90,1	2806	90,7
<b>Solide Tumore</b>										
Neuroblastom	47	1,8	45	1,7	47	1,7	48	1,6	44	1,4
Weichteiltumor	21	0,8	7	0,3	11	0,4	6	0,2	3	0,1
Keimzelltumor	112	4,4	91	3,5	132	4,8	117	4,0	120	3,9
Brustkrebs	5	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
Ewing-Sarkom	41	1,6	39	1,5	44	1,6	28	1,0	36	1,2
Nierenkrebs	0	0,0	4	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
andere solide Tumore	44	1,7	29	1,1	41	1,5	47	1,6	44	1,4
Summe Solide Tumore	270	10,6	215	8,2	275	10,1	246	8,4	248	8,0
<b>Andere</b>										
Autoimmunerkrankung	12	0,5	14	0,5	10	0,4	12	0,4	19	0,6
andere Erkrankungen	9	0,4	2	0,1	8	0,3	6	0,2	7	0,2
Summe Andere	21	0,8	16	0,6	18	0,7	18	0,6	26	0,8
<b>Gesamtsumme</b>	<b>2547</b>	<b>100,0</b>	<b>2614</b>	<b>100,0</b>	<b>2730</b>	<b>100,0</b>	<b>2930</b>	<b>100,0</b>	<b>3094</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.

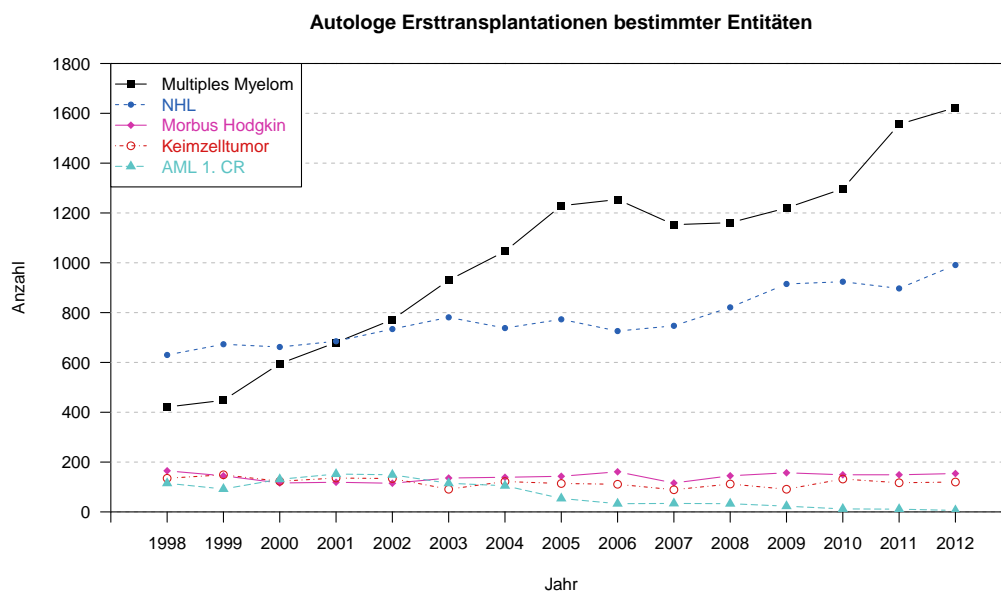


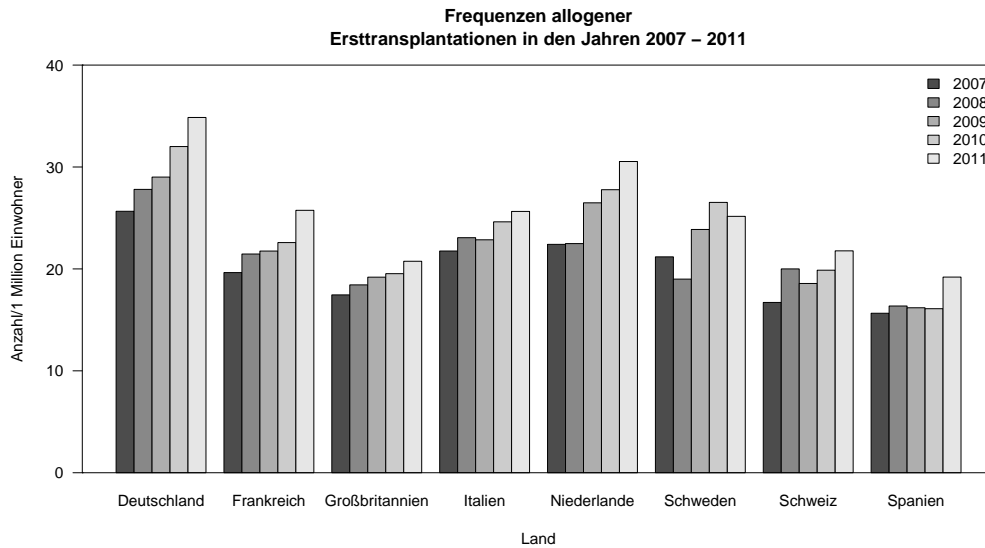
Abbildung 3.22: Entwicklung der Fallzahlen für die fünf Entitäten, die in Deutschland am häufigsten Anlass zur Durchführung einer autologen Ersttransplantation gaben.



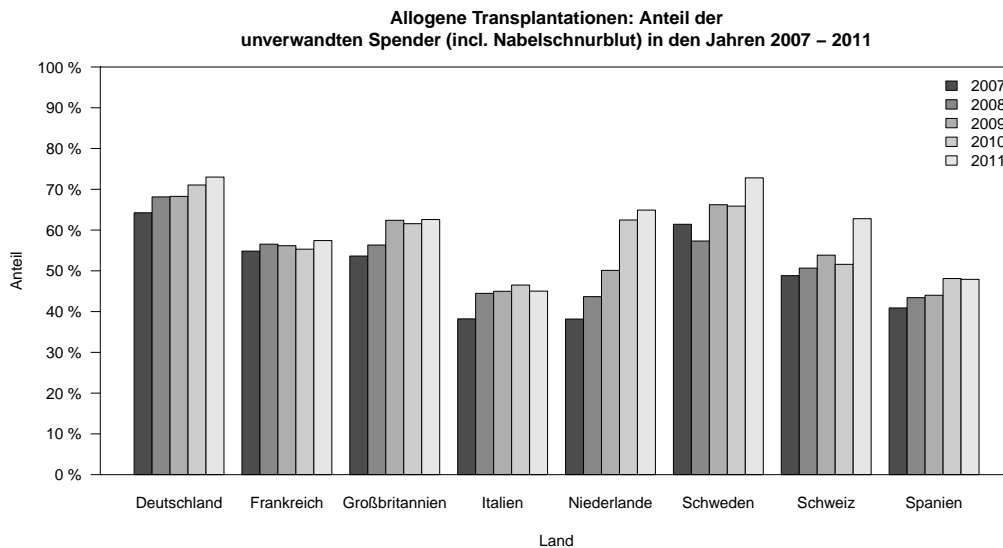
### 3.6 Deutschland im Vergleich mit sieben anderen europäischen Ländern

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.

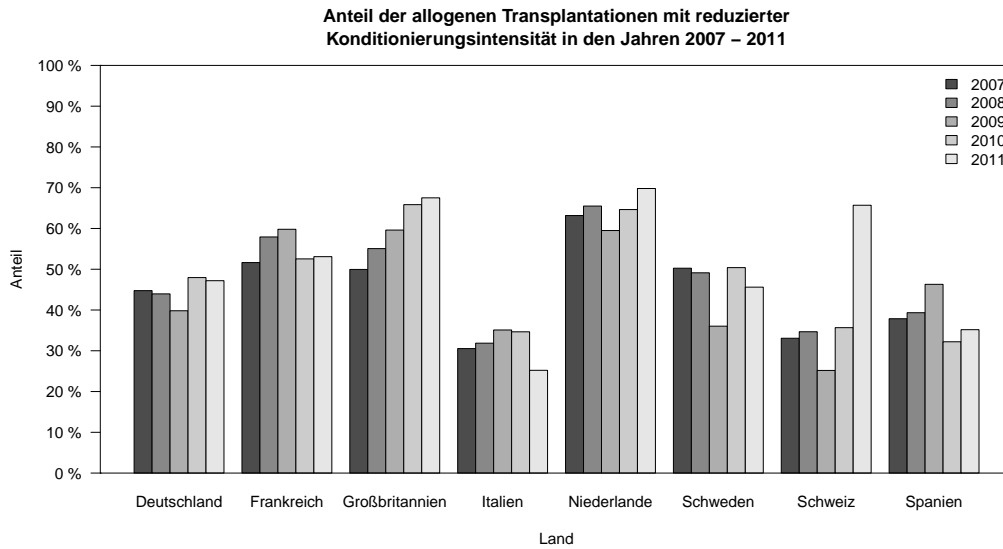
#### 3.6.1 Allogene Transplantationen



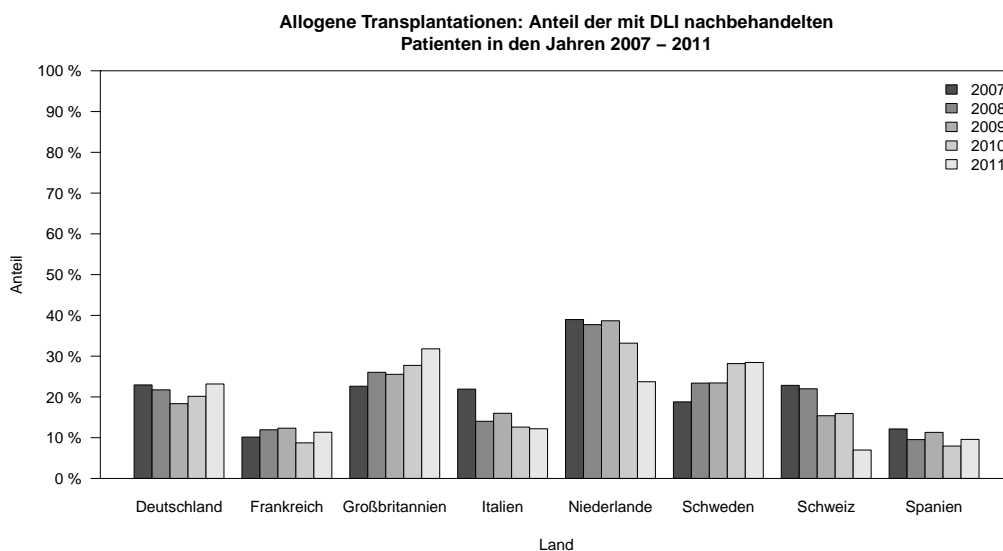
**Abbildung 3.23:** Entwicklung der Frequenzen allogener Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2007 bis 2011. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz allogener Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.



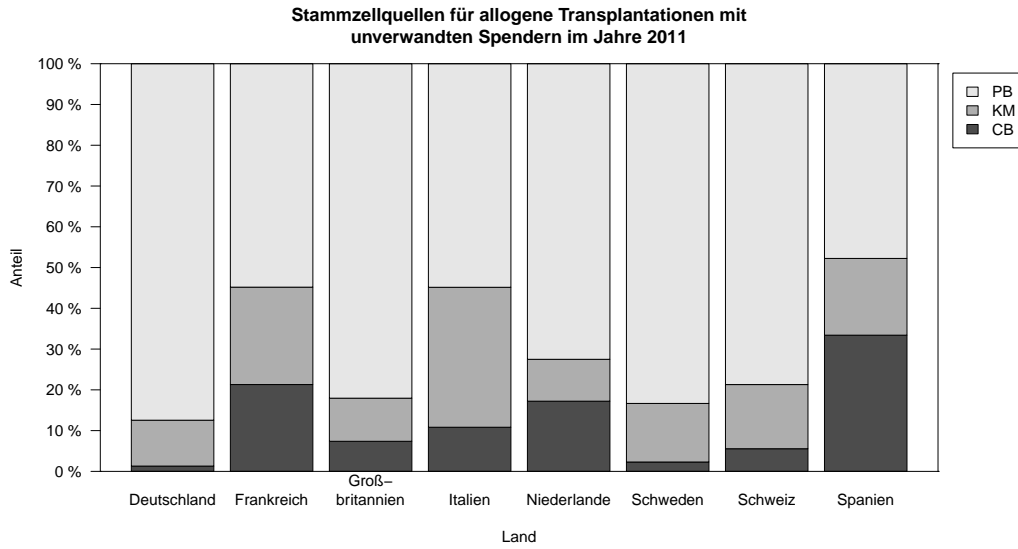
**Abbildung 3.24:** Entwicklung des Anteils unverwandter Spender (incl. Nabelschnurblut) bei allogenen Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2007 bis 2011.



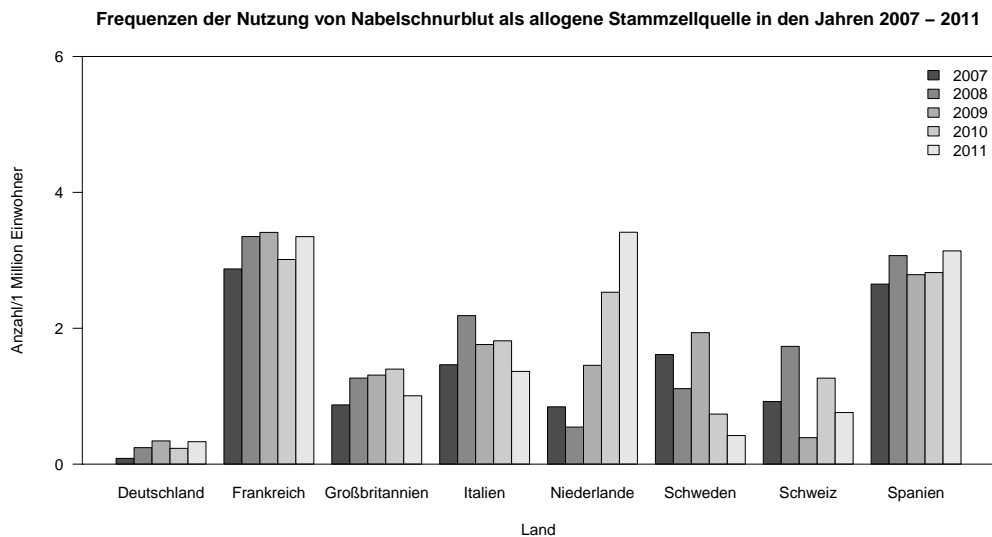
**Abbildung 3.25:** Einsatz nicht-myeloablativer Konditionierungsprotokolle bei allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2007 bis 2011. Die angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten allogenen Ersttransplantationen.



**Abbildung 3.26:** Einsatz von Spenderlymphozyteninfusionen (DLI) nach allogenen Transplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2007 bis 2011. Angegeben ist der Prozentsatz der Patienten, die nach allogener Transplantation mit DLI nachbehandelt wurden.

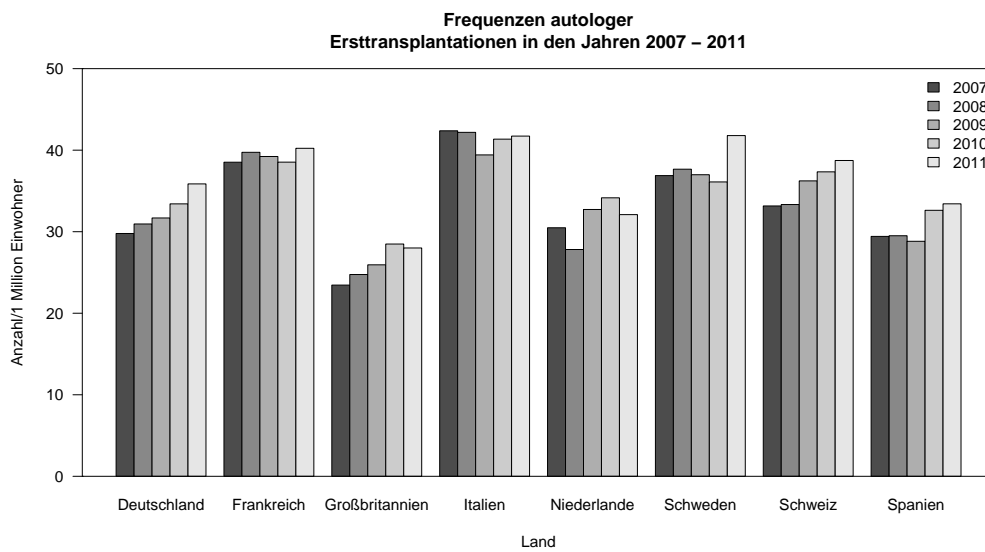


**Abbildung 3.27:** Stammzellquellen für allogene Ersttransplantationen im Jahre 2011 in acht europäischen Ländern. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, CB: Nabelschnurblut.



**Abbildung 3.28:** Einsatz von Nabelschnurblut als allogene Stammzellquelle in acht europäischen Ländern in den Jahren 2007 bis 2011. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz der Ersttransplantationen mit Nabelschnurblut pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

### 3.6.2 Autologe Transplantationen



**Abbildung 3.29:** Entwicklung der Frequenzen autologer Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2007 bis 2011. Dargestellt ist die Gesamtfrequenz autologer Transplantationen pro Jahr bezogen auf eine Million Einwohner.

Land/Jahr	KM					PB				
	2007	2008	2009	2010	2011	2007	2008	2009	2010	2011
Deutschland	15	1	3	4	5	2439	2549	2592	2725	2925
Frankreich	51	13	7	7	14	2403	2407	2522	2513	2617
Großbritannien	24	13	17	21	17	1402	1472	1586	1751	1736
Italien	68	50	30	48	27	2394	2401	2343	2458	2510
Niederlande	7	5	5	5	4	499	454	535	562	532
Schweden	2	6	3	0	3	341	333	341	343	394
Schweiz	1	1	0	2	3	251	249	279	293	303
Spanien	9	8	8	5	24	1168	1184	1314	1499	1520
	177	97	73	92	97	10897	11049	11512	12144	12537

**Tabelle 3.9:** Stammzellquellen für autologe Ersttransplantationen in acht europäischen Ländern in den Jahren 2007 bis 2011.

## 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).

### 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 allogene 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
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 Christopeit, et al. Blood, 114(22):Abstract 3328, 2009 M Christopeit, et al. Oncology, 32(4):150, 2009 siehe JB 2012, Kap. 3.2.1
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

Projekt	Antragsteller	Status
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
Vergleich der Stammzelltransplantationsergebnisse aus den GMALL-Studien mit den im DRST erfassten Transplantationen (01.01.1998 – 31.12.2007)	Prof. Dr. med. Renate Arnold (Berlin)	siehe JB 2008, Kap. 3.2.6
Transplantation bei CML: Vergleich der Studien CML-III und CML-IIIA	Dr. rer. nat. Markus Pfirrmann (München)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.3 siehe JB 2012, 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
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
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
Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation	Dr. med. Daniel Fürst PD Dr. med. Joannis Mytilineos (beide Ulm)	siehe JB 2011, Kap. 3.2.7 siehe JB 2012, Kap. 4.2.3
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)	neu bewilligt 2013
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)	neu bewilligt 2013

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**

##### **Allogeneic haematopoietic cell transplantation offers a substantial chance of cure for patients with non-transformed follicular lymphoma even when presenting with treatment-resistant disease at time of transplant**

Beitrag von Dr. med. Frank Heinzelmann

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) offers the chance of cure for patients with non-transformed follicular lymphoma (FL) but is associated with the risk of non-relapse mortality (NRM). The aim of this study was to analyze the clinical outcome of patients with FL grades I-IIIa and to identify subgroups of FL patients who benefit most from HSCT.

The Minimum Essential Data (MED-A data) of 146 patients who received HSCT for FL from 1998-2008 were extracted from the DRST data base and completed/verified by direct contact with DRST data managers and reference pathologists. 90/146 patients were pretreated with autologous HSCT. 110 patients had chemosensitive and 33 refractory disease (RD) at time of transplant. 96 patients received reduced intensity conditioning (RIC) and 50 patients received myeloablative conditioning (MAC) prior to transplant.

Estimated 1,2,5-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates were 64%, 54% and 45% and 68%, 60% and 52%, respectively. Day 100 and 2-year NRM were 16% / 34%. Notably, even 40% of patients with RD survived long-term. After transplantation 8 patients had progressive disease and 15 relapsed including only 1 of 55 patients surviving > 5 years.

Univariate statistical analysis revealed limited chronic GvHD, donor age  $\leq 42$  years, and TBI-based conditioning in chemotherapy-resistant patients to correlate with favourable EFS / OS. Multivariate analysis identified limited chronic GvHD, chemosensitive disease in general and TBI-based conditioning in chemoresistant patients as independent beneficial prognostic factors for EFS / OS. Allogeneic HSCT in FL is associated with acceptable NRM and offers a substantial chance of cure even to patients being chemotherapy-resistant at time of transplant.

#### **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, unter dem Studienleiter Rüdiger Hehlmann vom Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg wurde beobachtet, dass sich die Ergebnisse der HSZT mit einem Verwandtenspender, auch

nach Adjustieren bzgl. prädiktiver Faktoren, hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten signifikant 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 Blood and Marrow Transplantation (STABMT), d. h. aus den Ländern, in denen die meisten Patienten transplantiert wurden, um Unterstützung gebeten. Mit Hilfe der zusätzlichen Registerdaten würde anhand von unbeteiligten Patientendaten die Chance bestehen, die Überlebensunterschiede zwischen den Studien III und IIIA zu erklären.

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

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

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

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



Das Jahr 2012 zeigte Analyseergebnisse, die mit Hilfe des sogenannten „Cure-Modells“ [6, 7] gewonnen wurden. 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, immer 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. „Transplantation mehr als ein Jahr nach Diagnose“) und Kalenderjahr der Transplantation erklärt werden konnte. Dagegen wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten (nur) unter den Verstorbenen durch HLA-Matching („matched“ vs. „mismatched“) und wiederum durch das Alter statistisch signifikant beeinflusst. Wie zuvor, konnten unter Berücksichtigung von geschätzten Koeffizienten und Interaktionen zwischen den Faktoren vier hinsichtlich des Überlebens statistisch signifikant unterschiedliche Risikogruppen definiert werden, deren 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten 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 keinen signifikanten Einfluss mehr. Die Ergebnisse wurden auf dem ASH-Meeting im Dezember 2012 in Atlanta präsentiert [8].

Wir werden über den Fortgang der geplanten Publikation berichten und danken sehr herzlich für die Unterstützung durch das DRST.

#### Literatur:

- [1] Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, et al. Drug treatment is superior to allografting as first line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 4686-92.
- [2] Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087–1092.
- [3] Maywald O, Pffirmann M, Berger U et al. Cytogenetic response to prior treatment with interferon-alpha is predictive for survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 477-84.
- [4] Davison AC and Hinkley DV. *Bootstrap methods and their application*. Cambridge University Press, Cambridge, 1997.
- [5] Pffirmann M, Saussele S, Leitner A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with a related donor in chronic myeloid leukemia (CML): An explanation for fast improvement of survival in two consecutive German CML studies. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009; 114: 3281.
- [6] Sy JP and Taylor JM. Estimation in a Cox proportional hazards cure model. *Biometrics* 2000; 56(1): 227-36.
- [7] Corbiere F and Joly P. A SAS macro for parametric and semiparametric mixture cure models. *Comput Methods Programs Biomed.* 2007; 85(2): 173-80.

[8] 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.

### 4.2.3 Molekulargenetische Determinanten der Stammzelltransplantation

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

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

Untersuchung des Einflusses ausgewählter klassischer, nichtklassischer und non-HLA-Polymorphismen auf den Erfolg der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen mit nichtverwandten Spendern anhand einer umfangreichen Kohorte von 1 934 Patienten/Spenderpaaren - ein multizentrisches retrospektives Projekt.

Projektbeginn war 01.10.2011. Die klinischen Daten für dieses Projekt stammen vom Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST). Es wird der Einfluss von klassischen, nichtklassischen (HLA-E) und non-HLA-Polymorphismen (KIR, MICA und CCR5) auf den Verlauf nach HSCT geprüft.

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

Bestimmte Patienten-/Spenderkonstellationen hinsichtlich HLA-E Polymorphismen zeigten in Studien mit kleinen Kohorten eine Beeinflussung des Überlebens nach HSCT. HLA-E gehört zu den nichtklassischen HLA-Merkmalen und ist im Vergleich zu den klassischen HLA-Merkmalen weniger polymorph. HLA-E\*01:03 zeigt im Vergleich zu HLA-E\*01:01 in vitro eine stärkere Expression an der Zellmembran [Strong et al., J Biol Chem, 2003]. Diese unterschiedliche Expression wurde in kleinen Kohorten mit einem Einfluss auf das Überleben und die Inzidenz von Infektionen nach Stammzelltransplantation assoziiert [Tamouza et al., Transplantation, 2005]. Diese vorläufigen Erkenntnisse sollen an einer großen Kohorte überprüft werden.

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

Es gibt Hinweise, dass die vor HIV-Infektion schützende CCR5delta32-Deletion [Hütter et al., N Engl J Med, 2009] auch das Auftreten einer EBV [Bogunia-Kubik et al., Bone Marrow Transplantation, 2007] oder

CMV Infektion inhibieren kann. Da diese Deletion selten ist (ca. 1%) wird eine große Fallzahl benötigt, um deren Einfluss auf das Überleben nach Stammzelltransplantation zu untersuchen.

In einer Pilotstudie sahen wir einen Hinweis, dass TNF- $\alpha$  Promoter Polymorphismen bei Spendern das Krankheitsrückfallrisiko beeinflussen könnten. Dieser Aspekt soll ebenfalls anhand der vorliegenden Kohorte untersucht werden. Sollte hier eine Assoziation bestätigt werden können, so wäre der TNF- $\alpha$  Genotyp des Spenders als ein zusätzliches Spenderselektionskriterium zu betrachten.

Im Kontext der oben genannten Untersuchungen wird der Einfluss der klassischen HLA-Polymorphismen in die (multivariate) Auswertung miteinbezogen. Parallel soll auch unabhängig hiervon der Effekt der HLA-Kompatibilität zwischen Patient und Spender auf den Verlauf nach HSCT hinsichtlich verschiedener Endpunkte, wie Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, transplantationsassoziierte Mortalität, primäres Graftversagen und Relapse, überprüft werden. Da erst seit August 2005 nach DAG-KBT Konsensus die Spendersuche initial mit hochaufgelöster HLA-Typisierung stattfindet, mussten Proben aus dem früheren Zeitraum zunächst für HLA-A, -B und -C mittels Sequenzierung hochaufgelöst typisiert werden. Dies ist bereits abgeschlossen. Eine Publikation hieraus wird für Mitte 2013 unter dem Titel „High Resolution HLA-matching in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A retrospective collaborative analysis“ angestrebt.

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

# 5 Neue Datenerfassung im PRST und DRST

## 5.1 PRST

Beitrag von Herrn Prof. Dr. med. Karl-Walter Sykora

Im Gegensatz zum DRST, welches die KMT-Patienten aus Deutschland direkt in der EBMT-Datenbank führt, wurden die pädiatrischen KMT-Patienten immer in einer separaten Datenbank dokumentiert. Das Ziel der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) war es stets, eine gemeinsame Datenplattform für alle Studien und Register der Fachgesellschaft zu schaffen. In dieser sollten alle pädiatrischen Patienten – einschließlich der KMT-Patienten – dokumentiert werden. Im Bezug auf die pädiatrische KMT geschieht dies seit 2011.

Historisch gesehen gab es zuerst eine Access-Datenbank, die in Frankfurt geführt wurde und welche ca. 5000 Patienten enthält, dann von 2005 bis 2011 eine eigenständige ProMISe-Datenbank, in welcher ca. 3000 Patienten erfasst sind und schließlich unsere aktuelle MARVIN-Datenbank, die seit 2011 alle neu transplantierten Patienten einschließt. Sämtliche im PRST-ProMISe dokumentierten Patienten wurden in regelmäßigen Abständen an die Datenbank der EBMT weitergeleitet.

Mit dem Registry Upgrade Project der EBMT in diesem Jahr ergibt sich auch für das PRST Handlungsbedarf. Die neue, von der Firma Remedy Informatics entwickelte EBMT-Datenbank soll im Dezember 2013 online gehen. Für die pädiatrischen KMT-Patienten muss eine Schnittstelle von MARVIN zur neuen EBMT-Datenbank entwickelt werden. Bei dieser Gelegenheit sollen die älteren Datenbanken des PRST konsolidiert und in die neue EBMT-Datenbank integriert werden. Danach werden diese PRST-Datenbanken abgeschaltet und es wird nur noch in MARVIN dokumentiert. Die Follow-Ups der Patienten aus den abgeschalteten Datenbanken sollen über Papierformulare ans PRST gemeldet werden. Das PRST wird dann diese Daten direkt in die neue EBMT-Datenbank eingeben und für die neueren Patienten, die bereits in MARVIN dokumentiert sind, die Daten über die neu zu programmierende Schnittstelle übertragen. Wie auch in der Vergangenheit wird das DRST Zugriff auf die pädiatrischen Daten in der neuen EBMT-Datenbank haben.

Es ist für das PRST von höchster Wichtigkeit, dass die Datenhoheit und die Entscheidungshoheit darüber, welche Daten weitergeleitet werden, beim PRST bleiben. Insbesondere die freie Verfügbarkeit von Daten aus noch laufenden Studien oder Registern war in der Vergangenheit ein Problem. Deshalb wird – wie in MARVIN – in der neuen EBMT-Datenbank die technische Möglichkeit implementiert werden, selektiv Daten aus noch laufenden Studien in „Quarantäne“ zu nehmen und die Follow-Up-Daten erst nach einer gesetzten Frist bei Abschluss der Studie allgemein zugänglich zu machen. Zusätzlich sollen diese Quarantänemaßnahmen in einem Vertrag mit der EBMT festgeschrieben werden. Dieser Vertrag ist noch in Bearbeitung. Zur weiteren Modernisierung des PRST gehören auch die Erstellung eines Registerprotokolls, eine erneute datenschutzrechtliche Begutachtung und die Begutachtung durch eine Ethikkommission.

Diese Dinge werden zurzeit von Herrn Prof. Sykora aus Hannover bearbeitet, an den auch von Herrn Prof. Klingebiel Anfang Juli 2013 die Leitung des PRST übertragen wurde. In diesem Zuge hat auch der Sitz des PRST nach Hannover gewechselt. Die neue PRST-Datenmanagerin ist Frau Kirsten Mischke.

## 5.2 DRST

Wie bereits angekündigt, wird es voraussichtlich ab dem 9. Dezember 2013 eine neue EBMT-Datenbank geben. ProMISe wird dabei ersetzt und die Daten aus der bisherigen Datenbank werden in die neue übernommen. Im April 2013 auf dem EBMT-Kongress in London wurden einige Funktionen dieser Software demonstriert.

Der Umstieg wurde nötig, weil die EBMT ein flexibleres System für klinische Studien benötigt und Support und Weiterentwicklung langfristig sicherstellen wollte. Gleichzeitig sollte dem Wunsch nach einer benutzerfreundlicheren Software und einer besseren Kopplung an zentrumseigene Systeme nachgekommen werden.

Im Gegensatz zu ProMISe wurde die Implementierung des Systems an eine externe Firma – Remedy Informatics aus Salt Lake City – übergeben. Ein Lenkungsausschuss, bestehend aus EBMT-Mitarbeitern, Mitgliedern der EBMT Working Parties und Fachleuten von Remedy Informatics hat den Projektplan für die Umstellung erstellt. Dieser umfasst die fünf Phasen „Product Installation and Gap Analysis“, „Configuration and Testing“, „Data Migration“, „Training“ und „Cut-Over & Go-Live“. Bisher wird der zu Beginn festgelegte Zeitplan eingehalten.

Das DRST wird natürlich Schulungen zum neuen System anbieten. Die derzeitige Planung der EBMT sieht vor, dass die Schulungen für die Mitarbeiter der EBMT und der nationalen Register bis Ende Oktober 2013 abgeschlossen sind. Sobald hier ein konkreter Zeitplan vorliegt, wird das DRST die Schulungstermine für die Datenmanager in den Kliniken bekannt geben.

An den Schulungen für die Zentren können auch die Mitarbeiter der Kliniken teilnehmen, die bisher nur auf Papier dokumentiert haben. Für Zentren, die weiterhin über Papierbögen melden möchten, ändert sich vorerst nichts. Die Papierbögen können weiterhin nach Essen geschickt werden. Ab Dezember 2013 kann es aber aufgrund der Datenbankumstellung zu Verzögerungen bei der Erfassung kommen. Das sollte bei der Datenlieferung an Frau Fuchs berücksichtigt werden.

## 6 Danksagungen

Wir danken für die aktuelle finanzielle Unterstützung

- der DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige GmbH



- der Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung



- der Fa. medac GmbH



Wir danken für die Unterstützung in der Aufbauphase

- der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung



- der Deutschen Krebshilfe e. V.



- der Aktion "Kampf dem Krebs" der Deutschen Krebsgesellschaft



## Darüber hinaus danken wir

- den **lokalen Datenmanagern und den Leitern der Transplantationseinheiten** für die sehr konstruktive Zusammenarbeit mit der Geschäftsstelle Essen, der Datenzentrale Ulm sowie dem PRST,
- der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT e. V.)**,
- der **European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)** vor allem Frau Dr. Carmen Ruiz, sowie ihren Kolleginnen und Kollegen in London, Paris, 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.

# 7 Anlagen

A Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2012

B Publikationen unter Beteiligung des DRST in den Jahren 2012 und 2013




# A Meldebögen und Richtlinien "DRST/EBMT Survey on Transplant Activity" 2012

## EBMT SURVEY ON TRANSPLANT ACTIVITY 2012

**Table 1:** Report the total number of patients receiving their 1st allogeneic and/or 1st autologous transplant in your centre in 2012 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 DLIs 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 2012															Total allo after auto			
		Allogeneic									Autologous			Total						
		HLA - id sibling			Family			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 MDS/MPN overlap,tsec AL																			
	MPN																			
	CLL incl. PLL																			
	PCD - Myeloma																			
Solid tumors	PCD - other																			
	HD																			
	NHL																			
	Neuroblastoma																			
	Soft tissue																			
	Germ cell tumors																			
Non - Malignant disorders	Breast Ca.																			
	Ewing																			
	All other solid tumors																			
	BM aplasia - SAA																			
	BM aplasia - other																			
	Hemoglob. - thalassemia																			
	Hemoglob. - other																			
	Prim. Immune deficiencies																			
	Inh. disorders of metabolism																			
	Auto immune disease																			
Others																				
<b>TOTAL 1st Transplants</b>																				

**Table 2: Non 1st transplants performed in 2012**

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

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

Number of Non-Myeloablative transplants performed in 2012		Number of patients receiving DLI infusions in 2012	
---	--	--	--

**Table 4: Cellular therapies**

Number of Patients receiving Hematopoietic Stem Cells (HSC) for non hematopoietic use in 2012	ALLO			AUTO			Number of Patients receiving Mesenchymal Stromal Cells (MSC) in 2012	ALLO			AUTO		
	Cardiovascular	Neurological	Tissue repair / musculoskeletal	Epithelial					GvHD prevention/treatment	HSC graft enhancement	Other (please specify)		
Please also report this data on the separate more detailed survey on cellular therapies. Contact H. Baldomero if you require one.													

## **Guidelines for reporting data to the EBMT Activity Survey 2012.**

**Table 1:** Report the total number of patients receiving their 1st transplant in your centre in 2012. 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 2012. 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**.

**Table 2:** Report the total number of retransplants and additional (non-first) transplants performed by donor type and stem cell source in 2012.

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 2012 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 2012 (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 2012 (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 2012 by disease group and donor type.
- **Mesenchymal stromal cells (MSC):** enter the total number of **patients** receiving MSC stromal cell infusions in 2012 by donor type. The donor type refers to the MSC cells itself: e.g.: 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 2012 und 2013

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

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

M Schmidt-Hieber, M Labopin, D Beelen, et al. Prognostic Impact of Recipient and Donor CMV Serostatus in Acute Leukemia Patients After Allogeneic Stem Cell Transplantation At the Era of Preemptive Therapy. *Blood*, 120(21):Abstract 3110, 2012.

M Pfirrmann, S Saussele, A Hochhaus, 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*, 120(21):Abstract 3748, 2012.

Wir danken für die aktuelle finanzielle Unterstützung:



medac