

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Zentrum der Kinderheilkunde
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Klinik für Kinderheilkunde III
(Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie)
Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. T. Klingebiel

**Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei
allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Tatjana Pirrung
aus Heidelberg

Frankfurt am Main Januar 2009

Dekan: Herr Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent: Herr Prof. Dr. med. T. Klingebiel
Korreferent: Herr Priv.-Dozent Dr. med. H. Martin

Tag der mündlichen Prüfung: 20.07.2010

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1. EINLEITUNG	13
1.1. STAMMZELLTRANSPLANTATION	14
1.1.1. Stammzellquelle	15
1.1.1.1. Knochenmarktransplantation (KMT)	16
1.1.1.2. Periphere Blutstammzelltransplantation (PBSZT)	16
1.1.1.3. Nabelschnurblutspende	17
1.1.1.4. Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung (RIC, Reduced Intensity Conditioning)	17
1.1.2. Graft manipulation (Stammzellbearbeitung)	18
1.1.3. Zytokine	20
1.1.4. Indikation	21
1.1.5. Diagnosen	23
1.1.5.1. Akute Leukämien	23
1.1.5.1.1. Akute lymphatische Leukämie (ALL)	23
1.1.5.1.2. Akute myeloische Leukämie (AML)	23
1.1.5.2. Chronisch myeloische Leukämie (CML)	24
1.1.5.3. Lymphome	24
1.1.5.3.1. Morbus Hodgkin	24
1.1.5.3.2. Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	25
1.1.5.4. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	26
1.1.6. HLA-System	27
1.1.6.1. HLA-Klasse-I-Moleküle	27
1.1.6.2. HLA-Klasse-II-Moleküle	28
1.1.6.3. HLA-Klasse-III-Moleküle	28
1.1.6.4. HLA-Nomenklatur	28
1.1.6.5. HLA-Typisierung	29
1.1.7. Spendersuche und Spenderregister	30
1.1.8. Konditionierung	30
1.1.8.1. TBI (Total Body Irradiation, Ganzkörperbestrahlung)	31
1.1.9. Risiken	32
1.1.9.1. TRM	33
1.1.9.1.1. akute GvHD	33
1.1.9.1.2. chronische GvHD	36
1.1.9.1.2.1. GvHD-Prophylaxe	37
1.1.9.1.3. Toxizität	38
1.1.9.1.4. Venenverschlußkrankheit (VOD)	39
1.1.9.1.5. Infektionen	39
1.1.9.1.5.1. CMV-Status (Cytomegalievirus-Status)	40
1.1.9.2. Rezidiv	40
1.1.9.2.1. Chimärismus-Nachweisverfahren	41
1.1.9.3. Non-Engraftment und Abstoßung	41
1.1.9.4. Spätfolgen	42
1.1.10. GvL-Effekt (Graft-versus-Leukemia Effekt)	42
1.2. FRAGESTELLUNG	42

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2. PATIENTEN UND METHODEN	44
2.1. STUDIENZIELE	44
2.2. EINSCHLUßKRITERIEN	44
2.3. STUDIENDESIGN	44
2.3.1. PRST	44
2.5. ABLAUF	46
2.6. VERSCHLÜSSELUNG UND DOKUMENTATION	46
2.7. DEFINITIONEN	47
2.7.1. Spender	47
2.7.2. Remissionsbeurteilung	47
2.7.2.1. akute Leukämien (ALL und AML)	47
2.7.2.1.1. Komplette Remission (CR)	47
2.7.2.1.2. Partielle Remission (PR)	48
2.7.2.1.3. Rezidiv	48
2.7.2.1.4. Nonresponder / Non Remission (NR)	49
2.7.2.2. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	50
2.7.2.3. NHL	51
2.7.2.4. HL	51
2.7.2.4.1. Komplette Remission	51
2.7.2.4.2. Partielle Remission (PR)	51
2.7.2.4.3. Rezidiv	52
2.7.2.4.4. Nonresponder / Non Remission (NR)	52
2.7.2.5. CML	52
2.7.2.5.1. Chronische Phase (CP)	52
2.7.2.5.2. Akzelerationsphase	53
2.7.2.5.3. Blastenschub	53
2.7.3. Engraftment („Anwachsen des Knochenmarks“)	54
2.7.4. Graft failure (Abstoßung des Transplantats)	54
2.7.5. Disease Status (Krankheitsstatus)	55
2.7.6. Survival Status	55
2.7.7. Tod	56
2.7.8. Lost	56
2.7.9. Last Follow Up (LFU)	56
2.7.10. TRM-Score	56
2.7.11. Modifizierter TRM-Score (mTRM-Score)	57
2.8. STATISTIK	57
3. ERGEBNISSE	59
3.1. PATIENTEN	59
3.2. SPENDER	61
3.3. DIAGNOSE	62
3.4. KONDITIONIERUNG	62
3.5. GRAFT	66
3.6. GVHD-PROPHYLAXE	67
3.7. GVHD	68

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.8. REZIDIV	70
3.9. TOD UND TODESURSACHEN	70
3.10. LETZTES FOLLOW UP (LFU)	71
3.11. TRM	71
3.11.1. TRM-Rate bei den verschiedenen Spendertypen	72
3.12. TRM-SCORE / mTRM-SCORE	74
3.13. KLINIK	76
3.13.1. Klinikgröße	76
3.13.2. Diagnosenverteilung in den Kliniken	77
3.13.3. Verteilung des TRM-Scores / mTRM-Scores auf die Kliniken	77
3.13.4. TRM-Rate in den einzelnen Kliniken	79
3.13.5. Verteilung der Spender auf die Kliniken	80
3.13.6. Einfluss der Spendertypen auf die TRM in den Kliniken	80
3.14. TRM-RATE	81
3.14.1. Zusammenhang zwischen TRM-Rate und TRM-Score / mTRM-Score	83
3.14.2. Beobachtete TRM versus erwartete TRM	86
3.15. ENTWICKLUNG	87
3.15.1 TRM-Score	87
3.15.2. TRM-Rate	89
3.15.3. Konditionierung	90
3.15.4. Graft Manipulation	93
3.15.5. GvHD-Prophylaxe	94
3.15.6. Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der SZT und TRM-Rate	95
4. DISKUSSION	96
4.1. PATIENTENASSOZIIERTE VARIABLEN	96
4.1.1. Patientenalter	96
4.1.2. Patientengeschlecht	99
4.1.3. Patienten-CMV-Status	99
4.2. SPENDER-ASSOZIIERTE VARIABLEN	100
4.2.1. Spenderalter	100
4.2.2. Spendergeschlecht	102
4.2.3. Spender-CMV-Status	102
4.3. KRANKHEITSASSOZIIERTE VARIABLEN	103
4.3.1. Diagnose	103
4.3.2. Remissionsstatus bei SZT	104
4.4. THERAPIEASSOZIIERTE VARIABLEN	105
4.4.1. HLA-Mismatch	105
4.4.2. Verwandtschaftsgrad zwischen Patient und Spender	107
4.4.3. Stammzellquelle	112
4.4.4. Konditionierung	115
4.4.5. GvHD-Prophylaxe	115
4.4.6. Akute und chronische GvHD	116
4.5. SONSTIGE VARIABLEN	117
4.5.1. Jahr	117
4.5.2. Klinik	120

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

4.5.3. <i>TRM-Score</i>	122
4.5.3.1. Risikoscores.....	122
4.5.3.1.1. Risikoscore für CML-Patienten.....	122
4.5.3.1.2. CII (Charlson-Comorbidity-Index).....	123
4.5.3.1.3. HCT-CI (hematopoietic cell transplantation-comorbidity-index).....	123
4.5.3.1.3.1. Anwendbarkeit von CII und HCT-CI auf pädiatrische SZT.....	124
4.5.3.1.4. Pädiatrischer Risikoscore von Bacigalupo.....	124
4.5.3.1.5. TRM-Score.....	124
5. ZUSAMMENFASSUNG	128
6. SUMMARY.....	130
7. LITERATURVERZEICHNIS	132
8. ANHANG A: FRAGEBOGEN	144

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Methoden der Graft Manipulation.	19
Abbildung 2: Wirkung der T-Zellen auf die Wahrscheinlichkeit einer GvHD und einer Abstoßung	19
Abbildung 3: Immunologische Reaktionen zwischen Spender- und Empfängerzellen	34
Abbildung 4: Verteilung des TRM-Scores auf das Patientenkollektiv	74
Abbildung 5: Verteilung des mTRM-Scores auf das Patientenkollektiv	75
Abbildung 6: Gesamtanzahl der SZT in dem untersuchten Zeitraum von 1998 bis 2003 und Verteilung der SZT auf Klinik A bis D.....	76
Abbildung 7: Verteilung des TRM-Scores innerhalb der einzelnen Kliniken.	78
Abbildung 8: Verteilung des mTRM-Scores innerhalb der einzelnen Kliniken.....	78
Abbildung 9: TRM-Rate der einzelnen Kliniken.....	79
Abbildung 10: Verteilung des TRM-Scores während des untersuchten Zeitraums.....	88
Abbildung 11: Verteilung des mTRM-Scores während des untersuchten Zeitraums.....	89
Abbildung 12: Anzahl der Patienten, die transplantationsassoziiert verstarben	90
Abbildung 13: Häufigkeit der Graft Manipulation in den jeweiligen Jahren während des untersuchten Zeitraums.	94

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der verschiedenen Stammzellquellen.....	15
Tabelle 2: Median der infundierten Zellen für erwachsenen Patienten bei verschiedenen Stammzellquellen.....	16
Tabelle 3: Techniken der Stammzellbearbeitung.....	18
Tabelle 4: Zytokine: Dargestellt sind Zytokine, die im Rahmen der SZT für eine schnelle Rekonstitution aller Zellreihen eingesetzt werden.....	20
Tabelle 5: Indikationen und Transplantationsverfahren bei Kindern 2005.....	22
Tabelle 6: WHO-Vorschläge zur Klassifizierung myelodysplastischer Syndrome.....	26
Tabelle 7: Konditionierungsschemata.....	31
Tabelle 8: Akute GvHD – Einteilung der Schweregrade bezogen auf die jeweiligen Organe.....	34
Tabelle 9: Akute GvHD – Gesamtgrad.....	35
Tabelle 10: Risikofaktoren durch Spender oder Empfänger, die die Inzidenz der aGvHD erhöhen.....	36
Tabelle 11: Einteilung der chronischen GvHD.....	37
Tabelle 12: IWG (International Working Group) – Kriterien für den Therapieerfolg bei MDS (Response).....	50
Tabelle 13: Kriterien der Remissionsstatus bei NHL.....	51
Tabelle 14: Definition TRM-Score.....	57
Tabelle 15: Patientencharakteristika.....	60
Tabelle 16: Spendercharakteristika.....	61
Tabelle 17: Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung.....	62
Tabelle 18: Angabe von Dosis und Fraktionen der Ganzkörperbestrahlung.....	63
Tabelle 19: Substanzen im Rahmen der Konditionierung.....	64
Tabelle 20: Substanzen, die im Rahmen der Konditionierung verwendet wurden.....	65
Tabelle 21: Transplantatcharakteristika.....	66
Tabelle 22: GvHD-Prophylaxe.....	67
Tabelle 23: Medikamente zur GvHD-Prophylaxe.....	67
Tabelle 24: Medikamente, die zusätzlich zur GvHD-Prophylaxe gegeben wurden.....	68
Tabelle 25: GvHD: Gesamtgrad der aGvHD.....	69

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Tabelle 26: Organbeteiligung der aGvHD	69
Tabelle 27: Rezidiv	70
Tabelle 28: Intervall zwischen SZT und Tod in Tagen.....	71
Tabelle 29: Todesursachen.....	71
Tabelle 30: Ursachen der transplantationsassoziierten Mortalität (TRM).....	72
Tabelle 31: Einfluss der verschiedenen Spendertypen auf die TRM.....	73
Tabelle 32: Einfluss der verschiedenen Spendertypen nach Verwandtschaftsgrad und HLA-Disparität zwischen Spender und Patienten.	73
Tabelle 33: TRM in Bezug auf den TRM-Score und mTRM-Score.....	75
Tabelle 34: Diagnoseverteilung in den Kliniken.....	77
Tabelle 35: Verteilung der Spendertypen auf die Kliniken.....	80
Tabelle 36: Anteil der Spendertypen und die TRM-Rate in Klinik A.	81
Tabelle 37: Anteil der Spendertypen und die TRM-Rate in Klinik B.	81
Tabelle 38: Anteil der Spendertypen und die TRM-Rate in Klinik C.	81
Tabelle 39: Anteil der Spendertypen und die TRM-Rate in Klinik D.	81
Tabelle 40: Die 1-Jahres-TRM-Rate der Studie bei Anwendung des TRM-Scores.	82
Tabelle 41: Die 1-Jahres-TRM-Rate der Studie bei Anwendung des mTRM-Scores.	82
Tabelle 42: Gesamt-TRM-Rate der Studie bei Anwendung des TRM-Scores	82
Tabelle 43: Gesamt-TRM-Rate der Studie bei Anwendung des mTRM-Scores	82
Tabelle 44: TRM-Rate in Klinik A	84
Tabelle 45: TRM-Rate in Klinik B	84
Tabelle 46: TRM-Rate in Klinik C	84
Tabelle 47: TRM-Rate in Klinik D	85
Tabelle 48: TRM-Rate in den jeweiligen Kliniken bezogen auf den TRM-Score.....	85
Tabelle 49: TRM-Rate in den jeweiligen Kliniken bezogen auf den mTRM-Score.....	86
Tabelle 50: Logistische Regressionsanalyse für die TRM.....	86
Tabelle 51: Beobachtete TRM im Vergleich zur erwarteten TRM.....	87
Tabelle 52: Mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests wurden die p-Werte für erwartete und beobachtete TRM ermittelt.....	87
Tabelle 53: Gabe von Cyclophosphamid im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums.	91

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Tabelle 54: Gabe von Busulfan im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums.....	91
Tabelle 55: Gabe von VP16 im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums.....	92
Tabelle 56: Gabe von Thiotepa im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums.....	92
Tabelle 57: Ganzkörperbestrahlung (TBI) im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums.	93
Tabelle 58: GvHD-Prophylaxe in dem untersuchten Zeitraum	95
Tabelle 59: Das Jahr der SZT beeinflusst die TRM-Rate	95
Tabelle 60: Dargestellt sind die Inzidenz einer aGvHD Grad III-IV und einer cGvHD sowie die 5-Jahres-Überlebenschance in % bei den entsprechenden Spenderaltersklassen für die von Kollman et al. analysierten Patienten, die eine unverwandte KMT erhielten.....	101
Tabelle 61: 1-Jahres-TRM-Rate aus der Studie von Matthes-Martin et al.	127

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Abkürzungsverzeichnis

aGVHD:	akute Graft-versus-host disease;
ALL:	akute lymphatische Leukämie;
AML:	akute myeloische Leukämie;
ANLL:	akute non-lymphatische Leukämie;
ANZ:	absolute Neutrophilenzahl;
APC:	antigenpräsentierende Zellen;
Ara-C :	Arabinosyl-Cytosin;
ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrome;
ATG/ALG:	Antilymphozytenglobulin;
AUL:	akute undifferenzierte Leukämie;
BCNU:	Bis-Chlorethyl-Nitrosourea = Carmustin;
Bu:	Busulfan;
CA:	Carcinom;
CB:	Cordblood (Nabelschnurblut);
CCR:	continued complete remission (fortgeführte komplette Remission);
CCRI:	Children´s Cancer Research Institute;
CEX:	extended chronische GvHD;
cGVHD:	chronische Graft-versus-host disease;
cGy:	centi-Gray;
CHL:	klassisches Hodgkin-Lymphom;
CI:	Konfidenzintervall;
CLI:	limited chronische GvHD;
CML:	chronisch myeloische Leukämie;
CMML:	chronische myelomonozytäres Leukämie;
CMV:	Zytomegalievirus;
CNO:	keine chronische GvHD;
CP :	chronische Phase;
CP1:	1. chronische Phase;
CP2:	2. chronische Phase;
CR achieved:	komplette Remission nach SZT;
CR:	komplette Remission (Vollremission);
CR1:	1. komplette Remission;
CR2:	2. komplette Remission;
CRP:	C-reaktives Protein;
CSA:	Cyclosporin A;
CSF:	Colony stimulating factor (Koloniestimulierender Faktor);
Cy:	Cyclophosphamid;
DKMS:	Deutsche Knochenmarkspenderdatei;
DNA:	Desoxyribonukleinsäure;
EBMT:	European Group for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Knochenmarktransplantationsgesellschaft);
EBV:	Ebstein-Barr-Virus;
EDTA:	Ethylendiamintetraessigsäure;
EFS:	event-free survival;

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

ELISA:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay;
EPO:	Erythropoetin;
F:	female;
FAB-Klassifikation:	französisch-amerikanisch-britische Klassifikation;
FACT:	Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy;
Fluda:	Fludarabin;
fTBI:	fractionated TBI;
FtoM:	female to male;
G-CSF:	Granulocyte-Colony Stimulating Factor;
GH:	growth hormone;
GM-CSF:	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor;
GvHD:	Graft-versus-host disease;
GvL:	Graft-versus-leukemia;
Gy:	Gray (Einheit);
HL:	Hodgkin Lymphom;
HLA:	Human Leukocyte Antigen-System;
HoR:	Hochrisiko;
HöR:	Höchstrisiko;
HR:	Hazard Ratio;
HSV:	Herpes-simplex Virus;
IBMTR:	International Bone Marrow Transplant Registry;
IE:	in Entwicklungs-Phase-II-Studie;
IgG:	Immunglobuline G;
IgM:	Immunglobuline M;
IL:	Interleukin;
INF:	Interferon;
JACIE:	Joint Accreditation Committee-ISCT;
KM:	Knochenmark;
KMT:	Knochenmarktransplantation;
KP:	im Rahmen von klinischen Protokollen;
LD:	lymphozytenarmer Typ;
LDHL:	lymphozytenarmer Typ des Hodgkin Lymphoms;
LFU:	last follow up; letztes follow up;
LPS:	Lipopolysaccharid;
LR:	lymphozytenreich;
LRCHL:	lymphozytenreicher Typ des klassischen Hodgkin-Lymphoms;
M:	männlich;
MC:	mixed cellularity (Mischtyp);
MCHL:	Mischtyp des Hodgkin Lymphoms;
MDS:	Myelodysplastisches Syndrom;
MHC:	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex);
MM:	Mismatch;
MMF:	Mycophenolat Mofetil;
MMRD:	HLA-mismatched related Donor (HLA-differenter verwandter Spender);
MMUD:	HLA-mismatched unrelated Donor (HLA-differenter unverwandter Spender);

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

MOV:	Multiorganversagen;
MPO:	Myeloperoxidase;
MRD:	HLA-matched-related Donor (HLA-identischer verwandter Spender);
MSD:	HLA-matched-sibling Donor (HLA-identisches Geschwister);
mTRM-Score:	modifizierter TRM-Score;
MTX:	Methotrexat;
MUD:	HLA-matched-unrelated Donor (HLA-identisch unverwandter Spender);
NGE:	nicht generell empfohlen;
NHL:	Non-Hodgkin Lymphom;
NK-Zellen:	natürliche Killerzellen;
NLPHL :	noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom;
NO:	Stickstoffmonoxid;
NOD:	keine Informationen;
NR:	Non Remission;
NS:	nodulär sklerosierender Typ;
NSHL:	nodulär sklerosierender Typ des Hodgkin Lymphoms;
P:	p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit);
PB:	peripheres Blut;
PBSZ/PBSC:	periphere Blutstammzellen;
PBSZT/PBSCT:	periphere Blutstammzelltransplantation;
PCR:	Polymerasekettenreaktion;
PCR-SSO:	Polymerasekettenreaktion-sequenzspezifische-Oligonukleotide;
PCR-SSP:	Polymerasekettenreaktion-sequenzspezifische-Primer;
PHA:	Phytohämagglutinin;
PR:	partielle Remission (Teilremission);
PRA:	RA ohne multilineären Dysplasien;
PRL:	Prolaktin;
PRST:	pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen;
PSA:	RARS ohne multilineären Dysplasien;
RA:	refraktäre Anämie;
RAEB:	refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß;
RAEB-T:	RAEB in Transformation;
RARS:	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten;
RCMD:	RA mit multilineären Dysplasien;
RIC:	Reduced Intensity Conditioning;
RR:	relatives Risiko;
RSCMD:	RARS mit multilineären Dysplasien;
S:	im Standardgebrauch;
SR:	Standardrisiko;
sTBI:	single dose TBI;
SZ:	Stammzelle;
SZT:	Stammzelltransplantation;
TBI:	total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung;
TNF:	Tumornekrosefaktor;
TP:	Transplantation;
TRM:	transplant related mortality, transplantationsassoziierte Mortalität;

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

TT:	Thiotepa;
UKK:	Uniklinikum;
VOD:	Venenverschußkrankheit;
VP:	Etoposid;
VZV:	Varizellen-Zoster Virus;
w:	weiblich;
WHO:	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization);
ZKRD:	Zentrales Knochenmarktransplantationsregister Deutschland;
ZNS :	Zentralnervensystem;

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1. Einleitung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation wird mit zunehmenden Erfolg bei akuten Hochrisiko-Leukämien oder bei Rezidiven, bei chronischen Leukämien, Störungen der Hämatopoese (myelodysplastisches Syndrom) und Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome als kurative Behandlungsoption genutzt (Gratwohl et al., 2002).

Die Vorbereitung auf die Stammzelltransplantation (SZT), die Konditionierung, besteht aus einer Chemotherapie, deren Ziel eine größtmögliche Reduktion der Tumorlast und ein permanentes Anwachsen transplantierte Stammzellen ist. Die Fähigkeit des Patienten zur immunologischen Abstoßung des Transplantates muss, sofern sie nicht auf Grund eines Immundefektes bereits fehlt, unterdrückt werden. Komplikationen in dieser Phase können Infektionen, Organtoxizitäten und der Tod sein. Nach der SZT können weitere unerwünschte Folgen auftreten: eine Abstoßungsreaktion des Körpers gegenüber dem Transplantat, eine immunologische Reaktion der transplantierten Zellen gegen den Organismus des Patienten (GvHD), Spätfolgen der Chemotherapeutika und Infektionen, da das Immunsystem mindestens ein Jahr braucht, um wieder voll funktionstüchtig zu sein.

Die transplantationsbedingte Mortalität (TRM), definiert als Mortalität nach SZT durch jede Ursache außer Rezidiv oder Progression der Grunderkrankung variiert zwischen 4% bis 42%. Neben der akuten und chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD), sind infektiöse Erkrankungen als Hauptfaktoren der TRM anzusehen (Runde et al., 2001).

Allogene Transplantationen werden von HLA-identischen Geschwistern, anderen verwandten und unverwandten Spendern ohne und mit Mismatch durchgeführt. Es existieren verschiedene Protokolle zur Konditionierung. Sie enthalten häufig Ganzkörperbestrahlung, verschiedene Chemotherapeutika und zusätzlich in den letzten Jahren Antikörper wie OKT3.

Diese Fülle an Transplantationsmodalitäten führt zur Frage, mit welchen Methoden die besten Ergebnisse hinsichtlich der TRM und des Überlebens erzielt werden können.

In Studien wurden Risikofaktoren benannt, die die TRM erhöhen und Faktoren analysiert, die einen positiven Effekt auf die TRM haben. Wenn diese Risikofaktoren präzise bestimmt werden könnten, könnten Maßnahmen eingeführt werden, um eine Reduktion der TRM zu erreichen.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

In einem multidisziplinären Projekt entwickelten Matthes-Martin et al. einen patientenorientierten Risikoscore für die 1-Jahres-TRM (TRM-Score) zur kontinuierlichen Messung der Ergebnisqualität von Stammzelltransplantationszentren (Matthes-Martin et al., 2008). Der TRM-Score soll eine Aussage über das Risiko der transplantationsassoziierten Mortalität bei Kindern mit malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen, die sich einer allogenen Erststammzelltransplantation unterzogen, machen, indem bestimmte Risikofaktoren berücksichtigt und unterschiedlich gewichtet werden. Der Risikoscore soll prognostische Eigenschaften haben.

1.1. Stammzelltransplantation

Bei der Stammzelltransplantation (SZT) werden hämatopoetische Stammzellen von einem Spender auf einen Empfänger übertragen. Dabei können diese Stammzellen aus dem Knochenmark (Knochenmarktransplantation, KMT), aus dem peripheren Blut (periphere Blutstammzelltransplantation, PBSCT) oder aus dem Nabelschnurblut (Nabelschnurblutspende) gewonnen werden. Es gibt zwei Arten von Stammzelltransplantationen: allogene und autologe. Die allogene SZT ist eine Organtransplantation, da das Organ Knochenmark und damit die hämatopoetische Stammzelle von einem Spender auf den Patienten übertragen wird. Die hämatopoetische Stammzelle zeichnet sich durch ihre Fähigkeit zur Selbstregeneration aus. Eine selektive Isolation dieser Stammzellen ist nicht möglich. Bekannt ist, dass sie sich in dem CD34+/CD133+ Zellpool befinden. Die hämatopoetische Stammzelle hat die Fähigkeit, das durch die Konditionierung vorbehandelte Knochenmark durch alle drei myeloischen Zellreihen neu zu besiedeln und ein neues Immunsystem auszubilden. Das neue Immunsystem und die myeloischen Zellreihen tragen nach der SZT die genetischen Merkmale des Spenders.

Die allogene SZT wird eingeteilt in:

- allogene SZT von HLA-passenden oder HLA-differenten verwandten Spendern.
- allogene SZT von HLA-passenden oder HLA-differenten unverwandten Spendern, die in der Regel durch Suche in einem nationalen oder internationalen Spenderregister gefunden werden.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Die autologe SZT ist eine Intensivierung der konventionellen Chemotherapie. Spender und Empfänger sind ein und dieselbe Person. Dem Patienten werden Knochenmark oder Blutstammzellen entnommen, die nach Aufbereitung und Reinigung reinfundiert werden. Der Transplantation der Stammzellen geht eine hochdosierte, in der Regel myeloablative chemo- oder radiochemotherapeutische Behandlung voraus, die Konditionierungsphase. Der Zeitraum und die Menge der Chemotherapie werden limitiert durch die dadurch verursachte Organtoxizität.

Die autologe SZT dient zur Unterstützung des Knochenmarks, ermöglicht eine bis zu 4fache höhere Dosis der Chemotherapie und verkürzt die therapiebedingte Aplasiephase.

1.1.1. Stammzellquelle

Stammzellquellen sind Knochenmark (KM), Blut (G-CSF mobilisierte periphere Blutstammzellen (PBSZ) ohne Manipulation, periphere Blutstammzellen CD34/CD133 selektiert oder CD3/CD19 depletiert) oder Nabelschnurblut (CB).

Unterschiede zwischen diesen Quellen zeigt Tabelle 1. Tabelle 2 gibt die Anzahl der möglichen infundierten Stammzellen (SZ) je nach Quelle wider.

KM	<ul style="list-style-type: none">- Entnahme der Stammzellen (SZ) unter Vollnarkose- Dauer 1-2h- Anzahl der SZ ist limitiert
G-CSF mobilisierte PBSC	<ul style="list-style-type: none">- unkomplizierte Entnahme- keine Vollnarkose nötig- Entnahme dauert 3-4h- hohe Anzahl an SZ
CB	<ul style="list-style-type: none">- unkomplizierte Sammlung der SZ- HLA-MM möglich- Limitierte Anzahl an SZ

Tabelle 1: Gegenüberstellung der verschiedenen Stammzellquellen (modifiziert aus: The EBMT Handbook, Haemopoietic Stem Cell Transplantation, 2004).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

	Nucleated cells 10^8 /kg	CD 34+ x 10^6 /kg	CD 3+ x 10^7 /kg
KM	2	2,8	2,2
PBSC	9	7	27
CB	0,17	0,12	0,4

Tabelle 2: Median der infundierten Zellen für erwachsenen Patienten bei verschiedenen Stammzellquellen (aus: The EBMT Handbook, Haemopoietic Stem Cell Transplantation, 2004).

1.1.1.1. Knochenmarktransplantation (KMT)

Für die Knochenmarksentnahme werden die Beckenkämme des Spenders in Bauchlage unter Allgemein- oder Regionalanästhesie punktiert und 15ml/kg Knochenmarksblut entnommen. Maximal darf dem Spender 1500 ml Knochenmarksblut entnommen werden. Ein Ersatz durch Eigen- oder Fremdblutspende ist möglich, muss aber selten durchgeführt werden.

Nebenwirkungen, die beim Spender auftreten können, sind Schmerzen und dadurch bedingte Bewegungseinschränkungen, die einem Muskelkater gleichen, und Hämatome.

Ziel ist es ca. 2×10^8 / kg mononukleäre Zellen zu erhalten. Das Mark wird nach der Entnahme gefiltert und mit EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) ungerinnbar gemacht. Ist die Blutgruppe von Spender und Empfänger identisch, können die Stammzellen sofort transfundiert werden. Wenn eine Minor-Inkompatibilität besteht, muss das Plasma erst reduziert werden, bei einer Major-Inkompatibilität müssen die Erythrozyten reduziert werden, bevor das Transplantat transfundiert werden kann.

1.1.1.2. Periphere Blutstammzelltransplantation (PBSZT)

Stammzellen werden aus dem peripheren Blut entnommen. Mithilfe einer Apheresetechnik können innerhalb von 2 bis 3 Sitzungen, die ungefähr jeweils 3 bis 4 Stunden dauern, bis zu 20×10^6 /kg CD34+ Zellen gewonnen werden.

Dem Spender muss vorher Knochenmark-Wachstumsfaktoren verabreicht werden. Diese Faktoren sind notwendig, damit sich myeloische Zellen regenerieren können und Stammzellen ins periphere Blut ausgeschüttet werden.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Die Nebenwirkungen für den Spender sind gering, da dieses Verfahren nicht so invasiv ist wie die Knochenmarkspunktion. Durch die verabreichten Wachstumsfaktoren kann der Spender grippeähnliche Symptome zeigen.

1.1.1.3. Nabelschnurblutspende

Seit 1995 ist es möglich Stammzellen, die aus dem Nabelschnurblut gewonnen wurden, im Rahmen der SZT zu transfundieren. Nach der Abnabelung des Kindes werden die Nabelarterien punktiert, die entnommenen Stammzellen eingefroren und in Zellbanken gelagert. Voraussetzung ist, dass weder die Geburt des Kindes noch die Abnabelung durch diese Methode in irgendeiner Weise beeinflusst wird. Der Nachteil bei der Nabelschnurspende liegt in der geringen Anzahl an Stammzellen ($3-4 \times 10^7$ kernhaltige Zellen pro Konserve), die gewonnen werden können, eine Zehnerpotenz weniger Stammzellen als bei der Knochenmarksspende.

Die Vorteile gegenüber der Knochenmarksspende liegen darin, dass das Nabelschnurblut ein Abfallprodukt ist, keinerlei Manipulation am Spender notwendig ist und es kaum übertragbare Infektionskrankheiten gibt.

1.1.1.4. Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung (RIC, Reduced Intensity Conditioning)

Hauptziel der SZT mit reduzierter Konditionierung ist die Immunsuppression und nicht der antileukämische Effekt, bei dem Spenderzellen leukämische Zellen des Empfängers zerstören.

(Graft-versus-leukemia Effekt, GvL-Effekt). Es werden neuere Chemotherapeutika benutzt, die das Immunsystem ausschalten können und deren Toxizität auf den Organismus geringer ist, damit aber auch der toxische Effekt gegen die bösartige hämatologische Erkrankung.

Der Vorteil der RIC liegt darin, dass auch Patienten eine SZT bekommen können, die eine klassische SZT mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht überleben würden. Dazu zählen ältere Patienten, Patienten, die Einschränkungen der Organfunktionen aufweisen oder Patienten mit fortgeschrittenen malignen Lymphomen oder Plasmozytomen.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.2. Graft manipulation (Stammzellbearbeitung)

Graft Manipulation ist eine spezielle Behandlung des Transplantats. Ziel ist es, die Zusammensetzung des Transplantats vor der Transfusion (ex vivo) zu verändern, um die Graft-versus-host disease (GvHD) zu verhindern oder/und ein schnelleres Engraftment zu erreichen. Graft Manipulation umfasst eine chemische oder immunologische Behandlung. Tabelle 3 fasst die Techniken zusammen.

Durch Anreicherung und Depletion definierter Zellpopulationen (Abbildung 1) werden hämatopoetische Stammzellen in hoher Reinheit von gesunden Spendern gewonnen.

Ein Verfahren ist die Positivanreicherung hämatopoetischer Stammzellen durch Immunselektion mittels monoklonaler Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD 34. Eine T-Zell-Depletion wird durchgeführt, um eine Abstoßungsreaktion oder eine GvHD bei nicht identischen HLA-Merkmalen zu verhindern. Dabei hat die Anzahl der immunkompetenten Empfänger-T-Zellen Einfluss auf das Ausmaß dieser Erkrankung (Abbildung 2).

Der Nachteil ist, dass die T-Zellen zum längerfristigen Anwachsen der Stammzellen benötigt werden, da sie Wachstumsfaktoren produzieren, die für das Anwachsen hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark verantwortlich sind. Nach 4 – 8 Wochen bei Nichtvorliegen einer Abstoßungsreaktion können niedrige Dosen von T-Zellen des Spenders dem Patienten transfundiert werden. Ziele sind ein längerfristiges Anwachsen des Transplantats, Stärkung des Immunsystems des Patienten und Eliminierung residueller Leukämiezellen.

Ziel	Technik
T- und B-Zellverminderung durch Positivselektion	Positivselektion von CD34+ Zellen mittels Antikörpermarkierung (Techniken von Miltenyi CliniMACS und Baxter Isolex)
T-Zellverminderung durch Negativselektion in vitro	- Markierung der T-Zellen durch Antikörper (z.B. antiCD3 und anschließende Entfernung über Magnetverfahren); infrage kommt auch eine Inkubation mit Campath-IgG-Antikörpern (Campath in the bag) - T-Zellreduktion durch Rosettierungstechniken mittels Schaferythrozyten und Sojabohnenagglutination
Major-Inkompatibilität	Reduktion der Erythrozyten durch Zentrifugation und Ficoll-Separation
Minor-Inkompatibilität	Reduktion des Plasmas

Tabelle 3: Techniken der Stammzellbearbeitung (Klingebiel T: Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004, 85).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

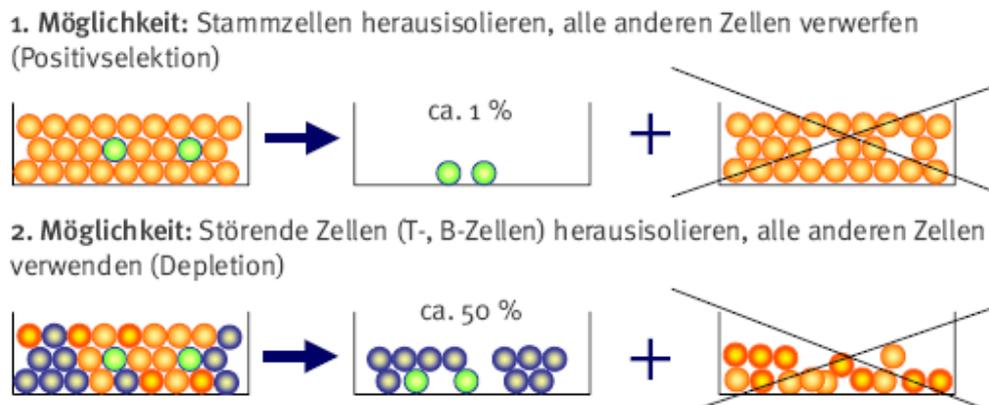


Abbildung 1: Methoden der Graft Manipulation: Veränderung der Zusammensetzung des Apheresats, um passendes Transplantat zu erzeugen (Newsletter der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg, Check-up, November 2006, 3. Ausgabe).

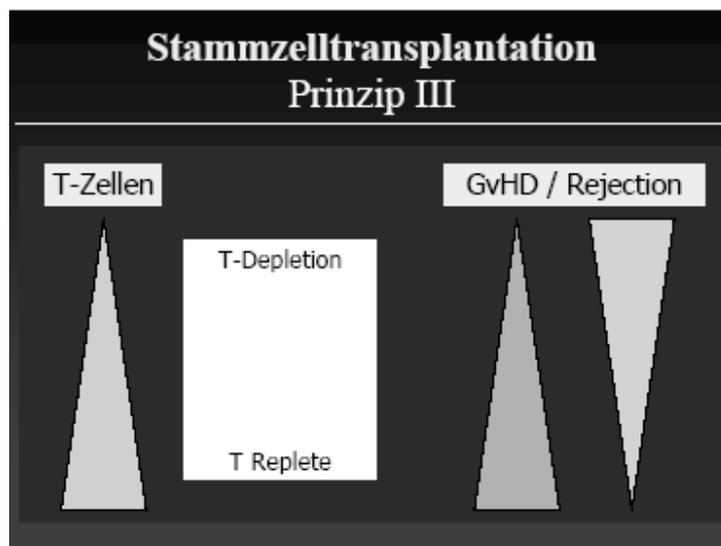


Abbildung 2: Wirkung der T-Zellen auf die Wahrscheinlichkeit einer GvHD und einer Abstoßung (nach Koehl U., http://www.radeke.de/Lehre/Immunrek-GvL-GVHD-2007_HHR.pdf). Spender-T-Zellen greifen Organe des Empfängers an. Es kann eine GvHD entstehen oder zur Abstoßungsreaktion kommen. Werden T-Zellen aus dem Transplantat entfernt, sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass der Empfänger eine GvHD entwickelt, gleichzeitig steigt die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.3. Zytokine

Zytokine sind regulatorische Peptidfaktoren, die Proliferation, Differenzierung und Funktion ihrer Zielzellen regulieren. Es gibt 5 Hauptgruppen von Zytokinen, die Wachstumsfaktoren oder lösliche Stoffe der humoralen unspezifischen Abwehr sind:

- Interferone (IFN)
- Interleukine (IL)
- Koloniestimulierende Faktoren (CSF, Colony Stimulating Factor)
- Tumornekrosefaktoren (TNF)
- Chemokine

3 Wachstumsfaktoren werden im Rahmen der SZT verwendet. Das sind Erythropoetin (EPO), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor (GM-CSF, Granulocyte-macrophage colony stimulating factor) und Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF, Granulocyte colony stimulating factor) (Tabelle 4). Die Therapie mit Wachstumsfaktoren beginnt 1-3 Tage nach SZT und wird bis zum Erreichen stabiler Leukozytenwerte von $1 \times 10^9/L$ fortgeführt.

Wachstumsfaktor	Aufbau	Produziert von	Rezeptorfamilie	Wirkung
EPO	Monomeres Glykoprotein	Nieren, Hepatozyten	GH, PRL, Zytokin-Rezeptorfamilie	Stimulierung der Erythropoese
G-CSF	Monomeres Glykoprotein	Aktiviert Monozyten und Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen	GH, PRL, Zytokin-Rezeptorfamilie	Proliferation und Differenzierung von neutrophilen granulozytären Vorläufern
GM-CSF	Monomeres Glykoprotein	T-Zellen, Makrophagen	GH, PRL, Zytokin-Rezeptorfamilie	Proliferation und Differenzierung von Stammzellen für Granulozyten, Erythrozyten, Monozyten, Makrophagen

Tabelle 4: Zytokine: Dargestellt sind Zytokine, die im Rahmen der SZT für eine schnelle Rekonstitution aller Zellreihen eingesetzt werden (Auszug aus: Löffler und Petrides, Biochemie und Pathobiochemie, Springer Verlag 1998, 6. Auflage).

GH: growth hormone-Rezeptor; PRL: Prolaktinrezeptor

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.4. Indikation

Hauptindikation der allogenen SZT bei Kindern und Jugendlichen sind Leukämien. Zu einem weitaus geringeren Teil wird die Indikation einer allogenen SZT bei Lymphomen und nicht malignen Erkrankungen wie z.B. der aplastischen Anämie gestellt. Lymphoproliferative Störungen und solide Tumoren sind die häufigsten Indikationen für eine autologe SZT geworden. In Tabelle 5 sind Indikationen zur allogenen und autologen SZT aufgelistet.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Erkrankung	Remissionsstatus	Allogen			Autolog
		MSD	MUD (9-10/10)	MMUD (6-8/10)	
AML	CR1 (SR)	NGE	NGE	NGE	NGE
	CR1 (HoR)	S	KP	NGE	S
	CR1 (HöR)	S	S	KP	NGE
	CR2	S	S	S	S
	>CR2	KP	IE	IE	NGE
ALL	CR1 (SR)	NGE	NGE	NGE	NGE
	CR1 (HoR)	S	KP	KP	NGE
	CR2	S	S	KP	KP
	>CR2	S	S	KP	KP
CML	CP1	S	S	IE	IE
	>CP1	S	S	IE	NGE
NHL	CR1 (SR)	NGE	NGE	NGE	NGE
	CR1 (HoR)	KP	KP	NGE	KP
	CR2	S	S	KP	KP
Morbus Hodgkin	CR1	NGE	NGE	NGE	NGE
	1.Rezidiv, CR2	KP	IE	NGE	S
MDS		S	S	IE	NGE
Thalassaemia major		S	KP	NGE	NA
Sichelzellanämie (Hochrisiko)		S	KP	NGE	NA
Schwere aplastische Anämie	Erstdiagnose	S	NGE	NGE	NGE
	Rezidiv	S	S	KP	NGE
Neuroblastom	HoR	KP	NGE	NGE	S
Neuroblastom	>CR1	KP	IE	IE	S
Ewing-Tumoren	HoR oder >CR1	IE	NGE	NGE	S

Tabelle 5: Indikationen und Transplantationsverfahren bei Kindern 2005 (Auszug) (modifiziert nach Ljungman et al. BMT 2006).

MSD: HLA-identisches Geschwister; MUD (9-10/10) = HLA-identisch unverwandter Spender (10/10: 10 von 10 Antigenen passend) oder HLA-gut-passender unverwandter Spender (9/10: 9 von 10 Antigenen passend); MMUD: HLA-nicht passend unverwandter Spender (6-8/10: 6-8 von 10 Antigenen passend); AML: akute myeloische Leukämie; ALL: akute lymphatische Leukämie; CML: chronische myeloische Leukämie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; S = im Standardgebrauch; KP = im Rahmen von klinischen Protokollen; IE = in Entwicklung – Phase-II-Studie; NGE = nicht generell empfohlen; CR1 = erste komplette Remission; CR2 = zweite komplette Remission; CP = chronische Phase; SR = Standardrisiko; HoR = Hochrisiko; HöR = Höchstisiko

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.5. Diagnosen

1.1.5.1. Akute Leukämien

Akute Leukämien sind charakterisiert durch Proliferation und Akkumulation maligner entarteter, unreifer Zellen der Hämatopoese (Blasten) im Knochenmark, im Blut und gegebenenfalls auch in anderen Organen (Lymphknoten, Leber, Milz, ZNS = Meningeosis leucaemica; seltener Hoden, Haut = Leucaemia cutis, Knochen), mit Unterdrückung der normalen Blutbildung. Nach der Linienzugehörigkeit der Blasten werden AML und ALL unterschieden. Eine akute undifferenzierte Leukämie (AUL) wird in ca. 1% der Fälle diagnostiziert; noch seltener liegt eine akute biphänotypische Leukämie vor.

1.1.5.1.1. Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Es handelt sich um eine klonale, maligne Transformation einer multipotenten lymphatischen hämatopoetischen Stammzelle. Die Klassifikation der ALL basiert auf dem Immunphänotyp der Blasten. Die morphologische Klassifikation nach FAB spielt nur noch eine geringe Rolle.

Die ALL werden als T- bzw. B-lymphoblastische Neoplasien mit einem Knochenmarkblastengehalt >25% definiert. Bei einem Blastenanteil unter 25% spricht man von einem lymphoblastischen Lymphom. Die Subklassifikation erfolgt nach der Expression unterschiedlicher Antigene an der Oberfläche bzw. im Zytoplasma der Blasten. Deshalb ist die Immunphänotypisierung (Oberflächen-Immunglobulin) und Molekulargenetik (c-myc-Aberration) zwingend erforderlich (Akute Leukämien; Stand: August 2005; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie).

1.1.5.1.2. Akute myeloische Leukämie (AML)

Es handelt sich um eine klonale, maligne Transformation einer multipotenten myeloischen hämatopoetischen Stammzelle. Für die Diagnose einer AML in Abgrenzung zu myelodysplastischen Syndromen ist ein Blastenanteil im Knochenmark von > 20% gefordert. Die

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

immunologische Klassifikation ermöglicht es, insbesondere eine AML mit minimaler Differenzierung, die Erythroleukämie und eine megaloblastäre AML zu diagnostizieren. Wichtige myelomonozytäre Marker sind MPO (Myeloperoxidase), CD13, CD33, CDw65 und CD117 (Akute Leukämien; Stand: August 2005; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie).

1.1.5.2. Chronisch myeloische Leukämie (CML)

Bei der chronisch myeloische Leukämie (CML) liegt eine exzessive Vermehrung von Granulozyten vor, die im Gegensatz zu den akuten Formen der Leukämie funktionstüchtig sind. Die leukämischen Zellen finden sich im Knochenmark, im Blut und auch in mehreren Organen. Leber und Milz können daher bei der CML vergrößert sein. Diagnostisch wichtig ist das Philadelphia-Chromosom, welches bei über 90 Prozent der CML-Patienten vorkommt. Die CML tritt am häufigsten zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf.

1.1.5.3. Lymphome

Es gibt Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin Lymphome (NHL).

1.1.5.3.1. Morbus Hodgkin

Synonyma sind Hodgkin-Lymphom, Lymphogranulomatose und Hodgkin's disease (HD). Es ist eine vorwiegend das lymphatische Gewebe betreffende Krankheit unbekannter Ätiologie, die zu den malignen Lymphomen zählt und histologisch durch einkernige Tumorzellen (Hodgkin-Zellen) und/oder mehrkernige Tumorzellen (Reed-Sternberg-Zellen) in einem entzündlich-granulomatösen Begleitinfiltat charakterisiert ist.

In der WHO-Klassifikation wird das Hodgkin-Lymphom unterteilt in das noduläre

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL) und das klassische Hodgkin-Lymphom (CHL) mit vier Subtypen entsprechend der Ann-Arbor-Klassifikation:

1. Lymphozytenreicher Typ (LR= lymphocyte rich, bzw. LRCHL)
2. nodulär sklerosierender Typ (NS = nodular sclerosis, bzw. NSHL); eine zusätzliche Unterteilung nach Bennett in Malignitätsgrade 1 und 2 kann vorgenommen werden [3]
3. Mischtyp (MC = mixed cellularity, bzw. MCHL)
4. Lymphozytenarmer Typ (LD = lymphocyte depletion, bzw. LDHL).

(Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Morbus Hodgkin im Kindesalter, Stand 06/2005).

1.1.5.3.2. Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Non-Hodgkin-Lymphome sind maligne Erkrankungen des lymphatischen Systems. Ihr Anteil an den malignen Erkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren beträgt etwa 6,0 %. Die häufigsten Lokalisationen sind zervikale Lymphknoten, Darm und Retroperitonealraum, Mediastinum und HNO-Bereich. Weitere Manifestationsorte sind Knochen, Knochenmark, Zentralnervensystem (ZNS), Epiduralraum, Hoden, Ovarien, Haut und Weichteile. Von den parenchymatösen Organen sind am häufigsten betroffen die Nieren, gefolgt von Leber, Milz und Lunge, seltener Pankreas und Nebennieren.

Die Klassifikation der NHL erfolgt nach der WHO-Klassifikation für hämatologische Neoplasien. Die Ordnungsprinzipien sind:

- die immunphänotypische Zugehörigkeit zur T- oder B-Zell-Reihe
- die Unterteilung in Neoplasien der Vorläufer-B- und Vorläufer-T-Zellen sowie der peripheren B und T-Zellen
- das "grading" in niedrig- und hochaggressive Lymphome

(Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter, Stand: 06/2005).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.5.4. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Die myelodysplastischen Syndrome sind eine Gruppe von Stammzellerkrankungen mit gestörter Proliferation und Reifung hämatopoetischer Zellen im Knochenmark. Es liegt ein Nebeneinander von vielen Dysplasiezeichen einer oder mehrerer Zellreihen vor. Die MDS stellen kein klinisches Syndrom dar. Die meisten Patienten sind anämisch, seltener besteht Infektionsneigung und hämorrhagische Diathese.

Tabelle 6 zeigt die Klassifikation myelodysplastischer Syndrome nach der WHO.

Subtyp	Medullärer Blastenanteil	Peripherer Blastenanteil	Andere Kriterien
RA ohne multilineäre Dysplasien (PRA)	<5%	<1%	
RA mit multilineären Dysplasien (RCMD)	<5%	<1%	
RARS ohne multilineären Dysplasien (PSA)	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
RARS mit multilineären Dysplasien (RSCMD)	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
RAEB I	5 – 10%	<5%	
RAEB II	11 – 19%	<2%	
5q-Anomalie	<20%	<20%	
CMML mit Leukozyten < 13 000/µl werden den anderen Gruppen entsprechend dem medullären Blastenanteil zugeordnet.			

Tabelle 6: WHO-Vorschläge zur Klassifizierung myelodysplastischer Syndrome (Hossfeld, Dieter Kurt; Germing, Ulrich; Gattermann, Norbert; Strupp, Corinna; Aivado, Manuel; Haas, Rainer; Aul, Carlo. Myelodysplastische Syndrome: Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie; Dtsch Ärztebl 2001; 98(36): A-2272 / B-1940 / C-1824).

RA: refraktäre Anämie; PRA: reine refraktäre Anämie; RCMD: refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien; RARS: refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; PSA: reine sideroblastische Anämie; RSCMD: sideroblastische Anämie mit multilineären Dysplasien; RAEB: refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss; multilineär: Nachweis von Dysplasien in zwei oder drei Zelllinien bei zumindest 50 % der analysierten Zellen im Knochenmark

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.6. HLA-System

Humane Lymphozytenantigene (HLA) sind in der Zellmembran verankerte Glykoproteine, die zu den Immunglobulinen gehören und eine wichtige physiologische Rolle bei immunologischen Abwehrmechanismen spielen. Als Peptidrezeptoren binden sie Peptide und präsentieren sie gegenüber T-Lymphozyten, die die Antigene als fremd oder eigen erkennen und eine Abwehrreaktion des Körpers auslösen können. Die HLA-Moleküle sind genetisch im major histocompatibility complex (MHC) zentromernah auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 kodiert. Die Gene des HLA-Systems sind polygen und polymorph. Nach Lage ihres Gen-Locus werden die Gene in 3 funktionelle Klassen eingeteilt: Klasse I mit den Loci HLA-A, -B und -C, Klasse II mit HLA-D, -DR, und -DP und Klasse III, die in der Immunregion des Chromosoms nahe dem HLA-D-Locus gelegen ist. Für die Transplantation sind zwei Klassen von Antigenen entscheidend: HLA-Klasse-I und HLA-Klasse-II. Da es drei Gene für HLA-I-Moleküle und vier Sätze von HLA-II-Molekülen gibt, werden mindestens drei verschiedene HLA-I- und vier HLA-II-Peptidrezeptoren auf Zelloberflächen exprimiert. Da die Gene polymorph sind, gibt es eine hohe Anzahl an HLA-Allelen, durch die sich einzelne Menschen voneinander unterscheiden. Die einzelnen Loci weisen bis zu 70 verschiedene Allelen auf, insgesamt sind bisher mehr als 1600 verschiedene HLA-Allele identifiziert.

1.1.6.1. HLA-Klasse-I-Moleküle

HLA-Klasse-I-Moleküle bestehen aus einer transmembranär an der Zelloberfläche verankerten α -Kette, an die auf der extrazellulären Seite ein β 2-Mikroglobulin angelagert ist. Die Peptide sind Fragmente, die beim Abbau von zelleigenen Proteinen im Proteasom gebildet und an der Zelloberfläche CD8⁺ T-Zellen präsentiert werden. Auf diese Weise lassen sich körpereigene von fremden Zellen unterscheiden. HLA-Klasse-I-Moleküle finden sich auf allen kernhaltigen Körperzellen.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.6.2. HLA-Klasse-II-Moleküle

HLA-Klasse-II-Moleküle sind Heterodimere. Sie bestehen aus einer α - und einer β -Kette. Beide Ketten sind in der Zellmembran verankert. HLA-Klasse-II-Moleküle finden sich auf antigenpräsentierenden Zellen (APC): Endothelzellen, Spermatozyten, Makrophagen, B-Lymphozyten und Langerhanszellen. Die im Rahmen der Phagozytose aufgenommenen Proteine und Peptide werden lysosomal abgebaut und die dabei entstehenden Fragmente auf Klasse-II-Molekülen präsentiert, die von CD4⁺ T-Zellen erkannt werden.

1.1.6.3. HLA-Klasse-III-Moleküle

Zu den HLA-Klasse-III-Molekülen gehören die Komplementfaktoren C2 und C4. Sie sind Plasmaproteine, die an der unspezifischen Immunabwehr beteiligt sind.

1.1.6.4. HLA-Nomenklatur

Die HLA-Nomenklatur ist ein wichtiger Bestandteil, um die genetischen Gemeinsamkeiten zwischen Spender und Empfänger zu visualisieren. Sie setzt sich zusammen aus dem Klasse-I- oder Klasse-II-Locus und den serologisch definierten Antigenen und den molekulargenetisch definierten Allelen. Die Klasse-I-Loci werden mit einem Großbuchstaben (A, B, C), die Klasse-II-Loci mit zwei Großbuchstaben (DR, DQ, DP) gekennzeichnet. Die Antigene, die mit der serologischen Methode typisiert werden, erhalten eine 2-stellige Zahl

(z. B. A 02, DR 04, DR 11). Die Gen-Typisierung der HLA-Allele resultiert in einer 4- oder 5-stelligen Zahl. Zusätzlich weist ein Asterisk darauf hin, dass eine DNA-Typisierung durchgeführt wurde (z. B. A*0201, A*0202, DRB1*0401). Eine solche DNA-Typisierung kann niedrigauflösend (z. B. A*02XX, DRB1*04XX) oder hochauflösend sein (z. B. A*0201, A*0202).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.6.5. HLA-Typisierung

Die serologische Testmethode ordnet HLA-Merkmale bestimmten Gruppen zu. Diese Methode erlaubt keine Feintypisierung. Die beiden Merkmale DRB1*0401 und DRB1*0405 z.B. stellen verschiedene Allele dar. Mit der serologischen Methode würden beide als DR04 typisiert werden. Obwohl die Merkmale DRB1*0401 und DRB1*0405 nahe verwandt sind, können sie doch von T-Zellen als unterschiedlich erkannt werden. Diese Nicht-Übereinstimmung, ein Mismatch (MM), kann eine Abstoßungsreaktion auslösen. Je ähnlicher sich die HLA-Merkmale von Spender und Empfänger sind, desto geringer ist die Gefahr von Abstoßungsreaktionen (Hoodin et al., 2003). In der vorliegenden Studie erfolgte meist eine hochauflösende DNA-Typisierung.

Die serologische Typisierung dient der Bestimmung der HLA-Merkmale A, B und C, während die Merkmale DR, DQ und DP mittels Gen-Typisierung bestimmt werden.

Für eine serologische Typisierung wird der Mikrolymphozytotoxizitätstest nach Terasaki eingesetzt: Isolierung von Lymphozyten, Inkubation mit Antiseren, Inkubation mit Kaninchen-Komplement, Anfärbung der lysierten Zellen und Fixierung. Über spezifische Antikörper werden bis zu 63 verschiedene Merkmale nachgewiesen. Diese Antikörper erkennen nicht alle individuellen Unterschiede des HLA-Systems, die im Gegensatz zu den Antikörpern von T-Zellen erkannt werden können und für die Transplantation relevant sind. Die serologische Typisierung dient der Erstauswahl eines Spenders. Vorteil dieser Methode ist, dass innerhalb kurzer Zeit viele Typisierungen durchgeführt werden können. Bei ca. 15 % der Bestimmungen müssen ergänzend zum serologischen Vorbefund molekularbiologische Methoden eingesetzt werden.

Die Gen-Typisierung erfolgt durch 3 Methoden: DNA-Sequenzierung, PCR-SSP (Polymerasekettenreaktion-Sequenzspezifische-Primer) oder PCR-SSO (Polymerasekettenreaktion-Sequenzspezifische-Oligonukleotide).

Aus kernhaltigen Zellen einer Blutprobe wird die DNA gewonnen. Mittels Polymerasekettenreaktion werden die Merkmale vermehrt und über ein Elektrophoresegel oder eine Nukleotid-Sonden-Hybridisierung nachgewiesen.

Das Grundprinzip der PCR-SSP-Analyse ist, dass eine Amplifikationsreaktion erfolgt, wenn das 3'-Ende des Primers komplementär zur Ziel-DNA des zu typisierenden Individuums ist. Die Unterscheidung einzelner HLA-Allelen geschieht über die Bildung spezifischer PCR-Produkte.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.7. Spendersuche und Spenderregister

Die HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger sollten übereinstimmen. Nur in ca. 30% der Fälle gibt es einen geeigneten, d.h. HLA-kompatiblen Spender innerhalb des Familienkreises. Spenderdatenbanken wurden eingerichtet, die die Suche nach unverwandten freiwilligen Spendern über das Suchzentrum Deutschland (Zentrales Knochenmarktransplantationsregister Deutschland, ZKRD) erleichtern. Diese Datenbanken organisieren Stammzellentnahmen und Typisierung des Spenders mithilfe kleiner Blut- oder Speichelproben. Diese Daten werden in den Datenbanken gespeichert. Bei Anfragen von Ärzten wird anhand dieser Daten eine Vorauswahl des passenden Spenders getroffen. Diesem Spender wird für eine genauere Bestimmung der Werte nochmals Blut abgenommen, welches untersucht wird.

1992 wurde in Deutschland die Deutsche Knochenmarkspenderdatei (DKMS), die größte Einzelbank der Welt, gegründet.

In Deutschland gibt es derzeit ca. 3 Millionen Spendewillige, die registriert und typisiert sind. Weltweit beläuft sich diese Zahl auf über 11 Millionen (Stand 22.5.2007).

1.1.8. Konditionierung

Die Patienten bekommen ca. 1 Woche vor der SZT eine Konditionierung. Es handelt sich um eine Chemotherapie, manchmal kombiniert mit einer Ganzkörperbestrahlung, die das Knochenmark des Patienten auf die bevorstehende SZT vorbereitet.

Prinzipien der Konditionierung sind Immunsuppression, Eliminierung maligner Zellen und Eradikation von Patientenstammzellen.

In der Literatur werden unterschiedliche Konditionierungsschemata mit den Substanzen Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan und Ganzkörperbestrahlung beschrieben (Tabelle 7).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Protokoll	Gesamtdosis	Tagesdosis	Gabe	Tage
- Konventionelle „alte“ Protokolle				
Cy/TBI				
Cyclophosphamid	120 mg/kg	60 mg/kg	iv in 1 h	-6, -5
Total Body Irradiation	12 – 14,4 Gy	2 – 2,4 Gy (2x/d)		-3, -2, -1
BACT				
BCNU	200 mg/m ²	200 mg/m ²	iv in 2 h	-6
Ara-C	800 mg/m ²	200 mg/m ²	iv in 2 h	-5, -4, -3, -2
Cyclophosphamid	200 mg/kg	50 mg/kg	iv in 1 h	-5, -4, -3, -2
6-Thioguanine	800 mg/m ²	200 mg/m ²	p.o.	-5, -4, -3, -2
- Alternative „Standard“ Protokolle				
TBI/VP				
Total Body Irradiation	12 – 13,2 Gy	2 – 2,5 Gy (2x/d)		-7, -6, -5, -4
Etoposid	60 mg/kg	60 mg/kg	iv in 2 h	-3
Bu/Cy				
Busulfan	16 mg/kg	4 mg/kg	p.o. 6 h	-7, -6, -5, -4
Cyclophosphamid	120 mg/kg	60 mg/kg	iv in 1 h	-1
- Intensivierte Protokolle				
Cy/VP/TBI				
Cyclophosphamid	120 mg/kg	60 mg/kg	iv in 1 h	-6, -5
Etoposid	30 – 60 mg/kg	30 – 60 mg/kg	iv in 2 h	-4
TBI	12 – 13,75 Gy	2 – 2,5 Gy (2x/d)		-3, -2, -1
TBI/TT/Cy/ATG				
TBI	13,75 Gy	1,25 Gy (3x/d)		-9, -8, -7, -6
Thiotepa	10 mg/kg	5 mg/kg	iv in 1-2 h	-5, -4
Cyclophosphamid	120 mg/kg	60 mg/kg	iv in 1 h	-3, -2
ATG	120 mg/kg	30 mg/kg	iv in 5-6 h	-5, -4, -3, -2
- Reduzierte Konditionierungsprotokoll				
TBI/Fluda				
TBI	2 Gy	2 Gy		0
Fludarabin	90 mg/m ²	30 mg/m ²	iv in 30 min	-4, -3, -2

Tabelle 7: Konditionierungsschemata: Angegeben sind Protokolle bestehend aus Kombinationen verschiedener Chemotherapeutika mit oder ohne TBI (modifiziert aus: The EBMT Handbook, Haemopoietic Stem Cell Transplantation, 2004).

TBI: Total Body Irradiation (Ganzkörperbestrahlung); BCNU: 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosurea; Ara-C: Cytosinarabinosid; iv: intravenös; p.o.: per os; Tag 0: Tag nach Beendigung der Konditionierung

1.1.8.1. TBI (Total Body Irradiation, Ganzkörperbestrahlung)

Die Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation, TBI) ist integraler Bestandteil im Therapieregime hämatologischer Neoplasien zur Konditionierung vor Knochenmark- und Stammzelltransplantationen. Der Wirkungsmechanismus der TBI liegt darin, Zellen durch

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Apoptose zu zerstören, welche durch Schädigung der DNA oder der Zellmembranen getriggert wird.

Die Behandlung wird mit einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Zur Planung der Therapie ist ein Simulator oder ein virtuelles Planungssystem obligatorisch. Bei der Bestrahlung ist die exakte Lagerung des Patienten vor Durchführung der einzelnen Fraktionen zu überprüfen. Patienten liegen im Bestrahlungsfeld in einer definierten Distanz zur Strahlungsquelle. Die Strahlung wird mit der anterior-posterior oder lateral-lateral Technik verabreicht.

Es gibt drei Behandlungsschemata:

- TBI als Einzeldosis (single dose, sTBI) von 1 bis 8 Gy
- TBI als fraktionierte Dosis (fractionated dose, fTBI) in 5-6 Fraktionen über 3 Tage bis zur Gesamtdosis von 10-14 Gy
- TBI als hyperfraktionierte TBI (hyperfractionated TBI) bestehend aus 10-12 Fraktionen über 4 Tage bis zur Gesamtdosis von 14-15 Gy.

Erwünschte Effekte sind Tumorzelleradikation und Immunsuppression, unerwünschte Effekte toxische Schäden an gesundem Gewebe. Die Schonung der Lunge ist aufgrund der Pneumonitisgefahr ein vorrangiges Ziel. Durch Anwenden von Fraktionierungs- oder Hyperfraktionierungsschemata lässt sich die Toxizität der TBI senken. Nur durch Fraktionierung ist eine kanzerizide Dosis zu erreichen, ohne die gesunde Umgebung über ihre Toleranz zu belasten. Die Elektivität der Strahlenbehandlung steigt. Adäquate präventive Maßnahmen werden empfohlen, um unerwünschte Wirkungen der TBI wie Schwindel, Erbrechen, Parotisschwellung zu reduzieren.

1.1.9. Risiken

Wegen der Immunsuppression ist der Patient höchst anfällig für Infektionen, die oft eine Todesursache darstellen. Weitere Probleme, die die SZT mit sich bringt, sind Abstoßungen, akute und chronische GvHD, Non-Engraftment, Organtoxizität, Venenverschlusskrankheit, Spätfolgen und Rezidive.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.9.1. TRM

TRM ist die Abkürzung für transplant-related mortality (transplantationsassoziierte Mortalität) und definiert die Mortalität, die weder durch ein Rezidiv noch durch Progression der Grunderkrankung verursacht wurde, sondern durch die SZT selbst, ihre Vorbereitung oder Nachsorge. Ursachen der TRM sind Infektionen, Organtoxizität, Organdysfunktionen, akute und chronische GvHD, Venenverschußkrankheit, Non-Engraftment und Abstoßung (Miano et al., 2007).

1.1.9.1.1. akute GvHD

Die akute Graft versus Host Disease (aGvHD; Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion) tritt in den ersten 100 Tagen nach SZT auf. Sie beruht darauf, dass immunkompetente T-Zellen eines genetisch nicht-identischen Spenders in einem immundefizienten Organismus gelangen und antigenpräsentierende Zellen des Empfängerorganismus angreifen (Alloreaktivität). Die häufigsten Zielorgane sind Leber, Haut und Darm. Je weniger Spender und Patient sich genetisch ähneln (darstellbar in der Disparität der HLA-Merkmale), desto höher ist das Risiko einer GvHD-Reaktion (Abbildung 3).

Die akute GvHD wird in 4 Grade eingeteilt, je nachdem wie schwer die Ausprägungen an den einzelnen Organen sind (Tabelle 8). Der Gesamtgrad gibt die Ausprägungen an allen 3 Organen zusammen an und wird in 4 Grade eingeteilt (Tabelle 9).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

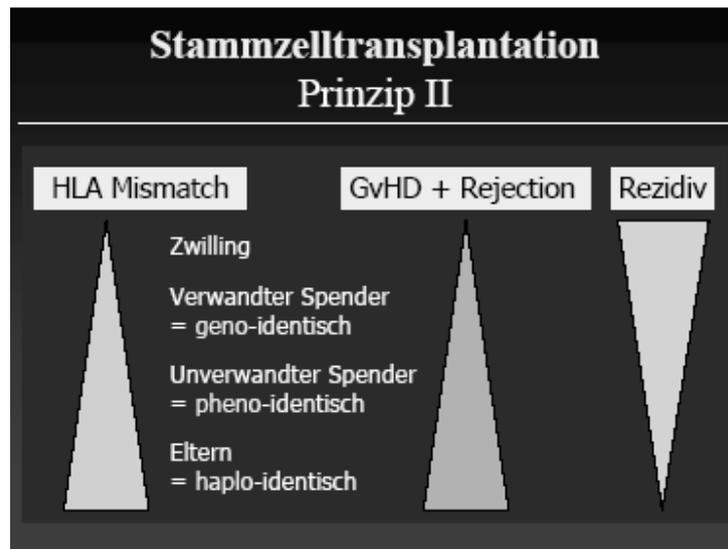


Abbildung 3: Immunologische Reaktionen zwischen Spender- und Empfängerzellen (nach Koehl U., http://www.radeke.de/Lehre/Immunrek-GvL-GVHD-2007_HHR.pdf). Dargestellt ist der Einfluss der HLA-Disparität auf die Entwicklung der GvHD und auf die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung oder eines Rezidivs. Je ähnlicher die HLA-Merkmale von Spender und Empfänger sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, aber desto geringer ist eine Abstoßung oder die Entstehung einer GvHD.

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut	Makulopapulös < 25%	>25%	Generalisierte Erythrodermie	Zusätzliche Blasenbildung, Desquamation
Darm	Diarrhoe >30ml/kg	>60ml/kg	>90ml/kg	Zusätzlich heftige, krampfartige Schmerzen
Leber	Bilirubin 2-3mg/dl	3,1 – 6 mg/dl	6,1 – 15 mg/dl	>15mg/dl

Tabelle 8: Akute GvHD – Einteilung der Schweregrade bezogen auf die jeweiligen Organe. (Klingebiel T: Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004, 92).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Grad	Haut		Leber		Darm
1	1-2	Und	0	Und	0
2	1-3	Und/oder	1	Und/oder	1
3	2-3	Und/oder	2-3	Und/oder	2-3
4	2-4	Und/oder	2-4	Und/oder	2-4

Tabelle 9: Akute GvHD – Gesamtgrad - Aus Kombination von Einzelorgan und Einschränkung der Leistungsfähigkeit ergibt sich der Grad der Gesamt-GvHD. (Klingebl T: Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004, 93).

Die aGvHD ist eine klinische Diagnose. Biopsien dienen der sicheren Diagnosestellung.

Die Pathophysiologie ist komplex und wird in drei Phasen gegliedert:

1. Der Empfängerorganismus ist durch seine Erkrankung, Infektionen und der Konditionierung geschädigt. Empfängerzellen sind aktiviert und sezernieren proinflammatorische Zytokine wie TNF α und IL1. Die Expression von HLA und Adhäsionsmolekülen wird gesteigert, die die Erkennung von Empfänger-Alloantigenen verstärken.
2. Interaktionen zwischen Spender-T-Lymphozyten und Empfänger-Antigenpräsentierenden Zellen (APC) führen zur Proliferation, Differenzierung und Sekretion von Zytokinen. Zytokine wie IL2 und INF γ verstärken die T-Zell-Expansion, induzieren eine zytotoxische T-Zell- und NK- Zell-Antwort und aktivieren mononukleäre Phagozyten zur Produktion von TNF α und IL1. Diese inflammatorischen Zytokine stimulieren die Produktion von inflammatorischen Chemokine, die Effektorzellen chemotaktisch anlocken.
3. LPS (Lipopolysaccharide) triggern die Aktivität der mononukleären Phagozyten, die durch in Phase 1 geschädigten intestinaler Mukosa ausströmen. Dieser Mechanismus führt zur Amplifikation von lokalen Gewebeschäden. Die inflammatorische Antwort durch den Komplex Effektorzellen (zytotoxische T-Lymphozyten, NK-Zellen), inflammatorischen Zytokinen und NO (Stickstoffmonoxid) führt zur Apoptose der Empfängerzellen und so zur Schädigung der Zielorganen Haut, Leber und Darm.

Die Inzidenz der aGvHD variiert zwischen 10% bis 80% je nach Risikofaktoren. Die Risikofaktoren können Patienten- oder Spenderassoziiert sein (Tabelle 10).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Spender	Empfänger
<ul style="list-style-type: none"> - HLA-Kompatibilität (verwandt/unverwandt) - Transplantation von weiblichen Stammzellen auf männlichen Empfänger - Alloimmunisierung (Schwangerschaft, Transfusion) - Stammzellquelle (PBSC>KM>CB) - Alloreaktivität der NK-Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Konditionierungsprotokoll - GvHD-Prophylaxe - Positiver CMV-Status - Genetische Disposition

Tabelle 10: Risikofaktoren durch Spender oder Empfänger, die die Inzidenz der aGvHD erhöhen (modifiziert aus: The EBMT Handbook, Haemopoietic Stem Cell Transplantation, 2004).

1.1.9.1.2. chronische GvHD

Die cGvHD beginnt nach Tag 100 und entwickelt sich aus einer vorangegangenen aGvHD oder de novo, aufgrund einer späten Phase der Alloreaktivität. Die cGvHD oder deren Therapie sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko an Infektionen, erhöhter Morbidität und Mortalität.

Die häufigsten Symptome betreffen die Haut (80%) (Depigmentation, Lichen planus-Symptome, Scleroderma-Symptome, Morphea-Symptome, Lichen sclerosus Symptome) und Mund-Rachenraum (70%) (Lichenoide Symptome, Hyperkeratoische Plaques, Einschränkung der Mundöffnung durch Sklerose, Xerostomie, Mucocelen, Atrophie, Pseudomembranen, Ulzerationen), Darm und Leber. Andere klinische Manifestationen sind seltener.

Die chronische GvHD wird eingeteilt in:

- limited chronische GvHD und
- extended chronische GvHD,

die durch bestimmte Kriterien definiert sind (Tabelle 11).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Limited	Lokalisierte Hautbeteiligung und/oder Leberdysfunktion
Extended	Generalisierte Hautbeteiligung oder lokalisierte Hautbeteiligung und/oder Leberdysfunktion und mindestens eines der folgenden Zeichen/Symptome <ul style="list-style-type: none"> - Leberhistologie: chronische progressive Hepatitis, Brückennekrosen oder Zirrhose - Augenbeteiligung - Beteiligung der Speicheldrüsen oder Mukosa - Jede andere Organbeteiligung

Tabelle 11: Einteilung der chronischen GvHD. (Klingebl T: Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004, 93).

1.1.9.1.2.1. GvHD-Prophylaxe

Zur Prävention der GvHD werden Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Kortikosteroide, Antimetabolite und monoklonale Antilymphozyten-Antikörper eingesetzt. Der Goldstandard ist die Kombination aus Cyclosporin A iv 3mg/kg/d spiegeladaptiert für Tag -1 bis +180 und Methotrexat 15mg/m² an Tag +1 und 10 mg/m² an Tag +3, +6 und +11.

Die Strategien zur Vermeidung einer GvHD werden in drei Elemente unterteilt:

- 1.) Spender-Empfänger-Faktoren (HLA-Kompatibilität, Alter, Stammzellquelle)
- 2.) Pharmakologische Immunsuppression zur Reduktion der Zytokinausschüttung und Hemmung der T-Zellfunktion
- 3.) Transplantatmanipulation: T-Zell-Depletion oder CD34-Selektion

Als Immunsuppressiva werden verwendet Methotrexat (MTX), Cyclosporin A (CSA), Tacrolimus (Prograf), Sirolimus (Rapamycin), Mycophenolat Mofetil (MMF) (Cellcept), Glucocorticoide (Prednison / Methylprednison / Prednisolon / Dexamethason), ATG (Antilymphozytenglobuline) und Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT 3).

Ein Medikament, das im Rahmen der GvHD-Prophylaxe unterstützend gegeben wird, um die toxischen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva speziell von MTX zu reduzieren, ist Leukovorin. Leukovorin (Wellovorin®) ist eine Folsäure, die für die Entwicklung der Erythrozyten nötig ist und während einer Chemotherapie gesunde Zellen schützt und den

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

antileukämischen Effekt verstärkt. Leukovorin wird in Kombination mit MTX oder Fluoruracil verabreicht. Die Kombination aus Leukovorin und MTX wird als Leukovorinrescue bezeichnet. Leukovorin kann nur in gesunde, nicht aber in maligne Zellen gelangen. Es wird iv oder p.o. innerhalb von 24 h nach MTX-Gabe verabreicht.

1.1.9.1.3. Toxizität

Die Chemotherapie und die Strahlentherapie haben nicht nur Wirkung auf die Blasten, sondern wirken auch proliferationshemmend auf das gesunde Gewebe. Das Gewebe, dessen Zellen eine sehr schnelle Teilung aufweisen, ist am meisten betroffen.

Es kommt zur Eradikation aller blutbildenden Zellen im Knochenmark, die Knochenmarksaplasie. Rote und weiße Blutkörperchen und Blutplättchen können nicht mehr gebildet werden. Alle anderen Organe können durch die Chemotherapeutika angegriffen werden. Es können schwere Entzündungen im Bereich der Mundschleimhäute und des

gesamten Magen-Darm-Systems entstehen, die zu Durchfall und Geschwüren führen können.

Durch einige Chemotherapeutika kann die Harnblasenschleimhaut geschädigt werden, was zu einer Harnblasenentzündung führen kann. Jedes einzelne Medikament hat ein zusätzliches Toxizitätsprofil. Melphalan z.B. hat als charakteristische Nebenwirkungen Hörstörung und Hepatitis, zusätzlich zu Übelkeit, Erbrechen, Pneumonitis und Niereninsuffizienz. Die häufigsten Organtoxizitäten verursacht durch Zytostatika oder Ganzkörperbestrahlung sind: Herztoxizität (Cyclophosphamid > 1,5 g/m²/d), Lungentoxizität (sTBI > 8Gy oder fTBI > 12Gy), Mukositis (TBI, Melphalan, Etoposid, Cytosinarabinosid), Lebertoxizität (Busulfan), Blasentoxizität (Cyclophosphamid), Nierentoxizität (Platinumkomponente) und ZNS-Toxizität (Cytosinarabinosid). Das Ausmaß der Toxizität bestimmt die Dosis und Rate der Chemotherapie, die dem Patienten zugemutet werden kann.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.9.1.4. Venenverschlußkrankheit (VOD)

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach SZT kann eine Venenverschlußkrankheit (VOD) auftreten. Aufgrund von Medikamenten z.B. Busulfan oder aufgrund von sekundärer Zytokinausschüttung kann es zu toxischen Endothelschäden kommen. Dadurch können die kleinen Lebervenen verlegt werden. Symptome sind Ikterus, Schmerzen im rechten Oberbauch, ein akuter Thrombozytensturz, Aszites und Zunahme des Gewichts. Der Umkehr des Pfortaderflusses mit Caput medusa und Ösophagusvarizen ist ein Spätzeichen dieser Krankheit. Zur Therapie werden antithrombotische Medikamente wie Heparin, Prostaglandin E und Defibrotide, oft schon zur Prophylaxe, gegeben.

1.1.9.1.5. Infektionen

Wegen der erwünschten Immunsuppression für das Anwachsen des Transplantats sind Infektionen eine häufiges und schwerwiegendes Risiko. Die Art der Infektion ist abhängig von der Transplantationsphase.

Es gibt 3 Phasen:

- Aplasiephase
- Immunrekonstitutionsphase
- Spätphase.

Die Aplasiephase dauert von der Konditionierung bis ungefähr zum Tag 30 nach SZT an. In dieser Phase treten vor allem Infektionen verursacht durch gram(+) Bakterien und Pilzen auf. Pilzinfektionen sind vermehrt am Ende dieser Phase. Eine Infektion durch Aspergillus spezie, die bis zum Ende des ersten Jahres nach SZT auftreten kann, ist sehr häufig.

Vireninfektionen z.B. durch CMV (Cytomegalievirus) und EBV (Epstein-Barr-Virus), Infektionen durch Einzeller und Pneumocystis carinii sind zwischen Tag 31 bis Tag 100 nach SZT (Immunrekonstitutionsphase) vertreten.

Von der Spätphase spricht man nach Tag 100 nach SZT. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion nimmt ab.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.9.1.5.1. CMV-Status (Cytomegalievirus-Status)

Der CMV-Status beschreibt die Virusdurchseuchung mit Cytomegalie-Viren bei Spender und Empfänger. Jeder Patient sollte vor einer geplanten Transplantation eine CMV-Antikörperbestimmung durch eine Blutuntersuchung erhalten (Nachweis von IgG-Antikörpern in ELISA-Technik). Auf diese Weise lassen sich Patienten vor der Transplantation in Risikogruppen einteilen. Besitzt ein Patient CMV-Antikörper bedeutet das, dass er im Laufe seines Lebens bereits Kontakt mit dem Virus hatte (Nachweis von IgG-Antikörpern) oder eine frische Infektion vorliegt (Nachweis von IgM-Antikörpern).

CMV-Infektionen nach allogener SZT sind eine häufige Todesursache oder können Komplikationen nach einer SZT hervorrufen. Eine langsamere Immunrekonstitution wird bei CMV-seropositiven Patienten beobachtet (Storek et al., 2001; Kalwak et al., 2002; Kook et al., 1997). Sind Donor und Empfänger seronegativ, sinkt die Wahrscheinlichkeit, an einer CMV-Infektion zu erkranken. Eine regelmäßige, engmaschige PCR-Diagnostik mindestens bis Tag +100, länger bei prolongierter GvHD oder vorheriger CMV-Reaktivierung, ist notwendig, um bei Vorboten mit Ganciclovir oder Foscarnet zu therapieren. Die Quantität der Viruslast ist ein Prädiktor für das Risiko, an einer CMV-Infektion zu erkranken. Hohe Menge an CMV-DNA ist ein Indikator für ein erhöhtes Risiko von CMV-Infektionen.

Nach der SZT muss darauf geachtet werden, dass CMV-seronegative Empfänger ausschließlich Blutprodukte von CMV-seronegativen Spendern bekommen oder T-Zell-depletierte Produkte.

1.1.9.2. Rezidiv

Ein Rezidiv kann nach Jahren auftreten und zum Tod führen.

Es wurde ein „Frühwarnsystem“ entdeckt, mit dessen Hilfe ein drohendes Rezidiv erkannt werden kann.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.9.2.1. Chimärismus-Nachweisverfahren

Die allogene SZT wird durch ein Chimärismus-Nachweisverfahren überwacht.

Nach allogener SZT ist die Hämatopoese und Lymphopoese durch Spenderzellen garantiert. Da der genetische Ursprung zwischen Spender und Empfänger verschieden ist, entsteht ein hämatopoetischer Chimärismus (Klingebl, 2004).

Der Chimärismus wird eingeteilt in

- kompletter Chimärismus: komplette Hämatopoese ist durch Spenderzellen garantiert,
- gemischter Chimärismus: im Knochenmark oder im peripheren Blut befinden sich noch Empfängerzellen,
- zunehmender gemischter Chimärismus: die Empfängerzellen nehmen zu.

Das Ausmaß der Knochenmarkfunktion und Frührezidive können durch den hämatopoetischen Chimärismus bestimmt werden.

Bei einem drohenden Rezidiv sollte die Immunsuppression reduziert werden. Die Gabe von Spenderlymphozyten v.a. bei der CML ist eine weitere Therapieoption.

Bei einem vollständigen Rezidiv sollte eine erneute Chemotherapie stattfinden mit einer anschließenden Zweittransplantation. Diese Therapie wird bei akuten Leukämien in zweiter Vollremission durchgeführt. Es sollte mindestens 1 Jahr zwischen der ersten und zweiten SZT liegen (Klingebl, 2004).

1.1.9.3. Non-Engraftment und Abstoßung

Wenn noch genügend Empfängerzellen, T- oder NK-Zellen, vorhanden sind, können diese die Spenderzellen als fremd erkennen und das Anwachsen verhindern oder zu einer Abstoßung führen (Klingebl, 2004). Findet die immunologische Reaktion vor der hämatopoetischen Regeneration statt, spricht man von einem Non-Engraftment. Entsteht sie in der Phase der hämatopoetischen Regeneration, ist es eine Abstoßungsreaktion mit Zytokinausschüttung verbunden mit Fieber, Lymphozytose, CRP-Anstieg und Schockzeichen.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

1.1.9.4. Spätfolgen

Spätfolgen können durch 2 Hauptursachen entstehen: aufgrund einer chronischen GvHD oder/und wegen der Langzeitwirkung der verwendeten Chemotherapeutika.

Häufig ist das endokrine System betroffen. Es kann eine Hypothyreose auftreten oder zur Retardierung des Pubertätseintritts kommen. Weitere betroffene Organe können sein Haut, Gelenke und Magen-Darm-Trakt (Klingebiel, 2004).

1.1.10. GvL-Effekt (Graft-versus-Leukemia Effekt)

Ein positiver Effekt der SZT ist der GvL-Effekt. Hierbei richten sich Spenderzellen gegen residuelle maligne Zellen des Empfängers, die zerstört werden (Koehl U., http://www.radeke.de/Lehre/Immunrek-GvL-GVHD-2007_HHR.pdf).

1.2. Fragestellung

Die mit der allogenen SZT verbundene transplantationsassoziierte Mortalität liegt bei 5-40%. Die TRM variiert je nach Grunderkrankung, Spender und Allgemeinzustand des Patienten. Bei heterogenem Patientencharakteristika und einer geringen Anzahl an allogenen SZT bei Kindern von 5 bis 45 Fällen pro Jahr, ist es schwierig, Aussagen über die TRM zu machen. Eine Abnahme oder Zunahme der TRM-Rate kann auf eine Änderung der organisatorischen Maßnahmen und Ressourcen zurückzuführen sein, aber auch auf eine Änderung des Patientenkontexts hinsichtlich ihres Risikos.

Die Identifikation von Risikofaktoren, die die TRM beeinflussen, und deren mögliche Modifikation sind von großer Bedeutung. Die Ergebnisse von SZT vieler Studien basieren auf erwachsenen Patienten. Die Übertragung der Ergebnisse auf pädiatrische Patienten ist kritisch zu sehen. Daten über Risikofaktoren speziell für Kinder sind limitiert.

Daraus ergeben sich für diese Arbeit folgende Fragestellungen:

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Wird die TRM-Rate von den Risikofaktoren, die der Patient mit sich bringt, bestimmt, oder
- haben andere Variablen, wie die Klinik oder das Jahr der SZT, Einfluss auf die TRM-Rate?
- Ist der von Matthes-Martin et al. entwickelte Risikoscore auf unser Patientenkollektiv anwendbar?

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2. Patienten und Methoden

2.1. Studienziele

Mit dieser retrospektiven Studie sollten Risikofaktoren für die TRM identifiziert, publizierte Risikofaktoren überprüft bzw. bestätigt und die Anwendbarkeit des TRM-Scores untersucht werden.

2.2. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden allogene pädiatrische Erststammzelltransplantationen, entweder KMT oder PBSZT, im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2003 von Patienten mit ALL, AML, CML, Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome oder MDS.

2.3. Studiendesign

Die in den verschiedenen Kliniken durchgeführten SZT während des untersuchten Zeitraumes wurden im PRST registriert. Die TRM wurde für alle Kliniken ermittelt. Die 4 Kliniken mit der größten Abweichung nach oben oder unten wurden ausgewählt, um deren Patienten, Methoden und Ergebnisse analysieren zu können.

2.3.1. PRST

PRST ist die Abkürzung für pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation. Es handelt sich um ein kooperatives Register für SZT innerhalb Deutschland und Österreich.

Es werden zeitnah Transplantationen hämatopoetischer Stammzellen bei Kindern zu Zwecken der Qualitätssicherung und Förderung der Wissenschaft im Bereich der Pädiatrie erfasst.

Teilnehmende pädiatrische Zentren sind:

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- UKK Charité Berlin
- UKK Bonn
- UKK Düsseldorf
- UKK Essen
- UKK Erlangen
- Uni-Klinik für Kinderheilkunde III Frankfurt
- UKK Freiburg
- UKK Gießen
- UKK Graz
- Kinderklinik der. Med. Hochschule Hannover
- UKK Hamburg
- UKK Halle
- UKK Heidelberg
- UKK Homburg/Saar
- Klinik für KMT und Hämatologie/Onkologie Idar-Oberstein
- UKK Jena
- UKK Köln
- UKK Kiel
- UKK Lübeck
- Uni-Kinder-Poliklinik München
- v. Haunersches Kinderspital München
- Kinderklinik des Städt. Krankenhauses München-Schwabing
- Olgahospital Stuttgart
- UKK Münster
- UKK Tübingen
- UKK Ulm
- St. Anna Kinderhospital Wien

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2.5. Ablauf

Fragebögen (siehe Anhang A) wurden an die ausgesuchten Zentren verschickt, mit denen die für die TRM entscheidenden Variablen analysiert wurden: Patienten-assoziierte, Therapie-assoziierte und sonstige Variablen. Patienten-assoziierte Variablen sind Diagnose, Alter, Geschlecht, CMV-Status und Remissionsstatus bei SZT. Zu den Therapie-assoziierten Variablen wurden gezählt: Spenderalter, -geschlecht, -CMV-Status, Verwandtschaftsgrad, HLA-Disparität, Konditionierung, GvHD-Prophylaxe, aGvHD, cGvHD, Stammzellquelle, Relapse, Engraftment und Graft Manipulation. Zu den sonstigen Variablen gehören Jahr der SZT, die Klinik und der TRM-Score. Der Verlauf bei den Patienten wurde von der SZT bis zum letzten follow-up oder bis zum Tod beobachtet. Der Median für diesen Zeitraum beträgt 241 Tage mit einer Spannbreite von 0 bis 2176 Tage.

Der Stichtag der Datenerfassung war der 27.10.2006.

Die Daten wurden pseudonymisiert.

2.6. Verschlüsselung und Dokumentation

Die Daten, die von den 4 Zentren geschickt wurden, wurden gesammelt, verschlüsselt und in ein Excel-File übertragen. Bei lückenhaften Fragebögen wurden die fehlenden Daten im PRST gesucht und vervollständigt. Mithilfe von Pivot-Tabellen war der direkte Vergleich zwischen den Patienten und zwischen den 4 Kliniken darstellbar.

Mit statistischen Mitteln wurden verschiedene Parameter untersucht bezüglich Zusammenhänge und Abhängigkeiten untereinander.

207 Patienten fanden Eingang in die Studie, von denen 205 zur weiteren Analyse verwendet wurden, da bei 2 Fällen Daten über selektierte Risikofaktoren fehlten.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2.7. Definitionen

2.7.1. Spender

Ein HLA-identischer verwandter Spender (MRD, HLA-matched related Donor), meist Geschwister (MSD, HLA-identical sibling), ist definiert als genotypisch identisch mit dem Empfänger. Ein HLA-passender unverwandter Spender (MUD, HLA-matched unrelated Donor) ist mit 9/10 oder 10/10 HLA-Loci, untersucht mit einer hochauflösenden molekulargenetischen Typisierung, identisch mit Empfänger. Ein HLA-nicht-kompatibler unverwandter Spender (MMUD, HLA-mismatched unrelated Donor) ist mit 6-8/10 HLA-Loci, untersucht mit einer hochauflösenden molekulargenetischen Typisierung, mit dem Empfänger identisch. Ein HLA-nicht-kompatibler verwandter Spender (MMRD, HLA-mismatched related Donor) ist mit dem Empfänger in 6-8/10 HLA-Loci identisch.

2.7.2. Remissionsbeurteilung

Eine Remission ist der teilweise oder komplette Rückgang einer Krebserkrankung. Die Kriterien zur Beurteilung des Grades einer Remission sind krankheitsabhängig.

2.7.2.1. akute Leukämien (ALL und AML)

2.7.2.1.1 Komplette Remission (CR)

- Keine Blasten im peripheren Blut.
- Regeneration der Hämatopoese mit Thrombozyten $> 80.000/\mu\text{l}$ und Neutrophilen $> 1.000/\mu\text{l}$.
- M1-Mark: $< 5\%$ Blasten im KM bei normaler oder gering vermindeter Zellularität im KM.
- Keine lokalisierten Leukämie-Infiltrate bei klinischer und bildgebender Untersuchung.
- Keine Leukämiezellen im Liquor bei therapeutischer Lumbalpunktion am Tag 33.
- Keine transfusionsbedürftige Anämie.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Wird die Remission zum ersten Mal erreicht, spricht man von einer Erstremission (CR1). Nach einem Krankheitsrückfall wieder erreichte Remission bezeichnet man als Zweitremission (CR2).

2.7.2.1.2. Partielle Remission (PR)

- Regeneration der Hämatopoese mit Thrombozyten > 20.000/ μ l und Leukozyten > 1.000/ μ l, Granulozyten > 500/ μ l,
- Keine transfusionsbedürftige Anämie,
- Reduktion des initialen Blastenteils im Knochenmark auf Werte zwischen 5-25% oder bei initialen Werten zwischen 20 und 49% Reduktion des Blastenteils im Knochenmark um mindestens 50%,
- Rückbildung einer initial nachweisbaren extramedullären Manifestation.

2.7.2.1.3. Rezidiv

- Wiederauftreten der akuten Leukämien nach CR mit Blasten im peripheren Blut oder mehr als 5% Blasten im Knochenmark ohne andere Ursache, oder
- neu aufgetretene extramedulläre Manifestation.

Sollten bei Remissionskontrolle nach einer Polychemotherapie zwischen 5 und 20% Blasten auftreten, muss die Knochenmarkpunktion ca. nach einer Woche wiederholt werden, um ein Rezidiv von der normalen Regeneration zu unterscheiden.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2.7.2.1.4. Nonresponder / Non Remission (NR)

- Thrombozyten < 25.000/ μ l, Granulozyten < 500/ μ l,
- Hämoglobin < 7g%,
- Blastenteil im Knochenmark > 50%,
- Blastenteil im peripheren Blut > 20%.

(Modifiziert aus Seeber S, Schütte J, Therapiekonzepte Onkologie. Springer, Berlin 4. überarb. und erw. Auflage 2003).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2.7.2.2. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Tabelle 12 zeigt die Kriterien der CR, PR, des Rezidivs und der Non Remission für das MDS.

	Peripheres Blut	Knochenmark
Komplette Remission	Anhaltend (≥ 2 Monate) - Hb > 11g/dl (selbsterhaltend) - ANZ > 1,5/nl, - Thrombozyten > 100/nl, - keine Blasten, - keine Dysplasie	- < 5% Myeloblasten, - normale Ausreifung, - keine Dysplasie, - > 50% erythroide Zellen erlaubt
Partielle Remission	Anhaltend (≥ 2 Monate) - Hb > 11g/dl (selbsterhaltend) - ANZ > 1,5/nl, - Thrombozyten > 100/nl, - keine Blasten, keine Dysplasie	- Blastenreduktion > 50% oder - Erreichen eines weniger fortgeschrittenen MDS-Subtyp
Rezidiv	- Abfall der ANZ und/oder - der Thrombozyten um > 50%, - Hb-Abfall > 2g/dl oder - Transfusionsbedürftigkeit, - Übergang in schlechteren FAB-Typ	- 5q- /RA /RARS /RCMD → RAEB-1 oder höher - RAEB-1 → RAEB-2 / AML - RAEB-2 → AML, - Anstieg des Blastenanteils ≥ Start der letzten Therapie
Nonresponder / Non Remission	- Anstieg in eine höhere FAB-Klassifikation oder - 50% Verschlechterung des maximalen Ansprechens oder - Tod oder Progress während der Therapie	

Tabelle 12: IWG (International Working Group) – Kriterien für den Therapieerfolg bei MDS (Response) (Cheson BD et al., 2000)

ANZ: absolute Neutrophilenzahl

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2.7.2.3. NHL

Tabelle 13 fasst die Kriterien der CR, PR, des Rezidivs und der Non Remission zusammen.

Remissionsstatus	Klinische Untersuchung	Lymphknoten	Lymphknotenmasse	KM
CR	Normal	Normal	Normal	Normal
PR	Normal	Normal	Normal	Infiltrate
	Normal	≥ 50% Zunahme	≥ 50% Zunahme	Normal oder Infiltrate
	Abnahme der Leber-/Milzgröße	≥ 50% Zunahme	≥ 50% Zunahme	Normal oder Infiltrate
Rezidiv/Progression/ Non Remission	Leber- /Milzvergrößerung oder neue Lokalisationen	Neuaufreten oder Zunahme	Neuaufreten oder Zunahme	Wiederauftreten

Tabelle 13: Kriterien der Remissionsstatus bei NHL (modifiziert nach Bruce et al., Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas, 1999)

2.7.2.4. HL

2.7.2.4.1. Komplette Remission

- Kein klinischer und radiologischer Nachweis der Erkrankung
- Verschwinden aller Erkrankungs-assoziierten Symptomen, die bei Diagnosestellung präsent waren

2.7.2.4.2. Partielle Remission (PR)

- ≥ 50% Reduktion der Tumor- oder Lymphknotenmasse
- Keine Entwicklung neuer suspekter Lymphknoten

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2.7.2.4.3. Rezidiv

- nach CR Wiederauftreten von Lymphknotenvergrößerungen
- Wiederauftreten von Erkrankungs-assoziierten Symptomen nach CR für mindestens 3 Monaten
- Involvierung anderer Organe

2.7.2.4.4. Nonresponder / Non Remission (NR)

Patienten, die während der Therapie keine PR erreichten, wurde der Remissionsstatus Non-Remission zugeordnet.

2.7.2.5. CML

2.7.2.5.1. Chronische Phase (CP)

Die chronische Phase ist neben der akzelerierten Phase und dem Blastenschub das erste Krankheitsstadium der chronisch myeloischen Leukämie (CML). Die 1. chronische Phase (CP1) dauert in der Regel mehrere Jahre (bis zu 15 Jahren), in denen die Patienten wenige Symptome zeigen. Leitsymptome dieser Phase sind die Leukozytose und Splenomegalie. Die Splenomegalie entsteht durch die zunehmende Verdrängung der gesunden Blutbildung aus dem Knochenmark, so dass es zur extramedullären Blutbildung in der Milz und später auch in der Leber kommt. Im Differentialblutbild finden sich neben reifen Granulozyten unreife Vorstufen der myeloischen Reihe bis hin zu Myeloblasten (Linksverschiebung). Der Anteil an Blasten liegt unter 10%.

Bei CML-Patienten wird durch aggressive Chemotherapie keine Remission erreicht. Eine zytoreduktive Therapie mit einem Zytostatikum wird durchgeführt, um die peripheren Zellzahlen und die Milzgröße in den Normbereich zurückzudrängen. Ziel der Therapie ist eine hämatologische Remission, d.h., dass sich Zellzahlen und Differentialblutbild normalisieren. Die allogene SZT als kurative Therapie der CML in der chronischen Phase sollte der hämatologischen Remission folgen.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Wenn die Diagnose der CML in der chronischen Phase gestellt wird und der Patient in dieser Phase bleibt, handelt es sich um die erste chronische Phase (CP1). Wenn die Diagnose in der chronischen Phase gestellt wurde, die CML in die akzelerierte Phase oder in den Blastenschub übertritt, therapiert wird und wieder eine chronische Phase erreicht, spricht man von der zweiten chronischen Phase (CP2).

2.7.2.5.2. Akzelerationsphase

Die Akzelerationsphase ist eine Übergangsphase zwischen der chronischen Phase und dem Blastenschub. Sie ist durch zunehmende Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie und Milzschwellung gekennzeichnet. Im Differentialblutbild zeigt sich ein Anteil von Blasten von 10-30%. Das subjektive Allgemeinbefinden des Patienten verschlechtert sich.

Weitere Symptome der Akzelerationsphase sind:

- 20% Blasten oder Promyelocyten im Blut oder Knochenmark
- 20% basophile und/oder eosinophile Granulozyten im Blut
- Zytogenetische Abnormalitäten zusammen mit Philadelphia-Chromosom
- Chloromosarkom
- Knochenmarkfibrose

2.7.2.5.3. Blastenschub

Der Blastenschub tritt plötzlich nach der Akzelerationsphase oder direkt aus der chronischen Phase heraus auf. Das Stadium des Blastenschubs endet unbehandelt innerhalb von Wochen tödlich.

Die Deutsche CML-Studiengruppe definiert den Blastenschub wie folgt:

- Anteil der Blasten im peripheren Blut und/oder im Knochenmark $\geq 30\%$
- zytologisch oder histologisch gesicherte blastäre Infiltrate außerhalb des Knochenmarks, der Milz oder Lymphknoten.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Wenn der Blastenschub erreicht ist, kann durch konventionelle Chemotherapie eine zweite chronische Phase (CP2) erreicht werden, d.h. dass die Blastenpopulation im Knochenmark unter 10% liegt und sich die peripheren Blutzellwerte normalisieren.

2.7.3. Engraftment („Anwachsen des Knochenmarks“)

Engraftment bezeichnet den Zeitpunkt, an dem das Transplantat eine ausreichende Anzahl an Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten bilden kann, um eine bestimmte Menge an peripheren Blutzellen aufrechtzuerhalten, ohne dass Zellkonzentrate gegeben werden müssen.

Von einem Leukozytenengraftment spricht man, wenn mehr als 500 Leukozyten/ μ l Blut an drei aufeinander folgenden Tagen gemessen werden. Ein Thrombozytenengraftment ist erreicht, wenn mehr als 20.000 Thrombozyten/ μ l Blut an drei aufeinander folgenden Tagen gemessen werden und die letzte Thrombozyten-Substitution mehr als drei Tage zurückliegt. Ein Erythrozytenengraftment ist aufgrund einer möglichen Erythropoetin Gabe und der langen Lebensdauer der Erythrozyten nicht von klinischer Bedeutung.

2.7.4. Graft failure (Abstoßung des Transplantats)

Es gibt ein primäres und sekundäres bzw. spätes Graft Failure (Graft-Versagen). Ein primäres Graft-Versagen besteht, wenn das Transplantat nicht anwächst. Es liegen keine stabilen Werte an Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten vor.

Ein sekundäres Graft-Versagen ist definiert durch einen Abfall der Leukozyten auf $< 0,5 \times 10^9/L$ nach bereits erfolgtem Engraftment.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2.7.5. Disease Status (Krankheitsstatus)

- „Continued Complete Remission“ (CCR, Anhaltende komplette Remission): Eine komplette Remission bestand am Tag der Transplantation und auch nach der SZT.
- „Relapse (Rezidiv)“: 100 Tage nach SZT kommt es zum Wiederauftreten der Erkrankung, nachdem der Patient in kompletter Remission war.
- „Progression“: Progression ist definiert als ein mehr als 50%iger Anstieg von messbaren Größen (maligne Zellen) bei Leukämiepatienten oder das Auftreten von neuen Lokalisationen bei Lymphompatienten. Bei CML-Patienten ist Progression definiert als Entwicklung von chronischer Phase zur akzelerierten Phase oder zum Blastenschub.
- „Stable disease“: Bei CML-Patienten sind Blasten im Knochenmark und/oder im peripheren Blut vorhanden. Eine akzelerierte Phase oder ein Blastenschub liegt nicht vor.

2.7.6. Survival Status

Der Überlebensstatus wurde an Tag 100 nach SZT und am letzten follow up (mehr als 100 Tage nach SZT) untersucht. Angegeben wird, ob der Patient lebt (alive) oder nicht (dead) oder ob er zu den Untersuchungsterminen nicht mehr gekommen (lost to follow up) ist und sein Status nicht definiert werden konnte.

Wenn der Patient zwischen dem Beginn der Konditionierung und der Transfusion der Stammzellen gestorben ist, ist dies definiert als „gestorben vor Transplantation“ (died before transplantation).

Wenn der Patient nicht mehr zu den Untersuchungsterminen erschienen ist, wird das letzte Datum, an dem der Patient noch lebte, angegeben.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

2.7.7. Tod

Bei verstorbenen Patienten wird die Todesursache angegeben. Es gibt 2 Kategorien von Todesursachen: krankheitsbedingte und transplantationsbedingte Ursachen.

Transplantationsbedingte Ursachen sind: GvHD, Organdysfunktionen, Graft Failure, Infektionen, Blutungen und Entzündungen. Krankheitsbedingte Ursachen sind Progression der Erkrankung oder Rezidiv.

2.7.8. Lost

Angegeben wird das letzte Datum, an dem der Patient noch lebend gesehen wurde, wenn der Überlebensstatus „alive“ ist. Wenn der Patient gestorben ist, wird das Todesdatum angegeben.

2.7.9. Last Follow Up (LFU)

Am letzten Untersuchungstermin werden der Krankheitsstatus und der Überlebensstatus angegeben. Der Überlebensstatus beinhaltet Tod, Leben oder unbekannt. Der Krankheitsstatus gibt an, ob der Patient in kompletter Remission ist oder ein Rezidiv hat.

2.7.10. TRM-Score

Der TRM-Score aus drei Risiko-Punkten kombiniert Patienten-spezifische (Alter, Grunderkrankung) und Therapie-spezifische (Spender) Charakteristika (Tabelle 14). Dieser Score teilt die Patienten in 4 TRM-Risikogruppen ein mit einem Score von 0 Punkten (Patient unter 10 Jahren mit HLA-identischen Geschwister als Donor) bis zu 3 Punkten (Patient über 10 Jahren, CR3 und HLA-nicht passenden Spender) (Matthes-Martin et al., 2008).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Alter bei Transplantation	0 Punkte \leq 10 Jahre
	1 Punkt $>$ 10 Jahre
Spender	0 Punkte: MSD
	1 Punkt: MRD, MMRD, MUD, MMUD
Krankheitsstatus bei Transplantation	0 Punkte \leq CR2; $<$ CP1; MDS
	1 Punkt $>$ CR2; $>$ CP1; non remission

Tabelle 14: Definition TRM-Score: Die 3 Risikofaktoren sind Alter bei SZT, fortgeschrittene Erkrankung und Spendertyp (modifiziert aus: Matthes-Martin et al., 2008).

MRD: HLA-matched related Donor; MMRD: HLA-mismatched related Donor; MUD: HLA-matched unrelated Donor; MMUD: HLA-mismatched unrelated Donor; MSD: matched-sibling Donor; CR2: 2. komplette Remission bei akuten Leukämien; CP1: 1. chronische Phase bei chronischen Leukämien; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; NR: Non Remission

2.7.11. Modifizierter TRM-Score (mTRM-Score)

Wir modifizierten den TRM-Score von Matthes-Martin et al. und entwickelten den mTRM-Score (modifizierter TRM-Score). Wir fassten die Patienten mit einem TRM-Score von 0 und 1 in eine erste Gruppe (mTRM-Score I) und die Patienten mit dem TRM-Score von 2 und 3 in eine zweite Gruppe zusammen (mTRM-Score II).

2.8. Statistik

Die Ergebnisse wurden der Fragestellung entsprechend deskriptiv dargestellt. Die Auswertung des Datenmaterials erfolgte mithilfe Microsoft® Excel Version 2003. Die berechneten Resultate der deskriptiven Statistik werden mit Median und Spannweite (range) angegeben. Mit Hilfe der multiplen logistischen Regression untersuchten wir den Einfluss erklärender Variablen (Risikofaktoren) auf die binäre Zielvariable (TRM ja/nein). Aus den Regressionskoeffizienten berechneten wir adjustierte Odds Ratios als Maß für die Stärke des Zusammenhangs. Die statistische Relation zwischen Alter bei SZT, Spendertyp, Diagnose, Jahr der SZT, Klinik, Remissionsstatus, TRM-Score, TRM-Score I und TRM wurden mit dem exakten Fisher-Test und dem Chi-Quadrat-Test (X^2) berechnet. Alle Signifikanzen wurden

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

zweiseitig bezüglich $p < 0,05$ festgelegt. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dr. Martin Zimmermann, Medizinischen Hochschule Hannover.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

207 Patienten mit den Erkrankungen ALL, AML, CML, MDS, HL oder NHL erhielten in dem untersuchten Zeitraum in den Zentren A bis D eine Erststammzelltransplantation. Sie wurden mit einer Hochdosischemotherapie mit anschließender Knochenmarkstransplantation, peripherer Blutstammzelltransplantation oder einer Kombination aus beiden Transplantationen behandelt. Von diesen 207 Fällen konnten 205 zur weiteren Analyse herangezogen werden. 2 Fälle wurden aufgrund fehlender Daten von den selektierten Risikofaktoren nicht berücksichtigt.

Der Median des Patientenalters betrug 10 Jahre mit einer Spannweite von 0 bis 23 Jahren.

Von den 205 Patienten waren 83 weiblich und 122 männlich.

ALL, AML und MDS sind mit im Durchschnitt etwa 30% gleich oft vertreten.

Die weiteren Patientencharakteristika können der Tabelle 15 entnommen werden.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

	n	%
Beobachtungsdauer (Tage)		
Median	241	
Anzahl der Patienten	205	
Alter (Jahre)		
Median	10	
Spannbreite	0 – 23	
Geschlecht		
männlich	122	59,5
weiblich	83	40,5
Total	205	100
Diagnose		
ALL	64	31,2
AML	55	26,9
CML	16	7,8
MDS	63	30,7
Malignes Lymphom	7	3,4
Total	205	100
CMV-Status		
Positiv	60	29,3
Negativ	131	63,9
Unbekannt	14	6,8
Total	205	100
Remissionsstatus bei SZT		
CR1; CP1	65	31,7
CR2; >CP1	26	12,7
>CR2	10	4,9
NR	41	20
Unbehandelt (bei MDS)	63	30,7
Total	205	100
Tod nach SZT		
Ja	80	39
Nein	125	61
Total	205	100
Todesursache		
TRM	46	57,5
Rezidiv	33	41,25
Unbekannt	1	1,25
Total	80	100

Tabelle 15: Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, Diagnosen, CMV-Status, Remissionsstatus bei SZT, Tod und Todesursache absoluten Zahlen (n) und Prozent (%).

CR1: erste Vollremission; CR2: zweite Vollremission; CP1: erste chronische Phase, NR: Non Remission, keine Remission erreicht vor SZT

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.2. Spender

Das Alter der Spender lag zwischen 1 Jahr und 57 Jahren (Median 31 Jahre).

Von den 205 Spendern waren 76 weiblich und 123 männlich. Bei 6 Spendern gab es keine Angaben über das Geschlecht.

26% der Spender waren HLA-identische Geschwister, 63,4% der Spender waren Fremdspender. Spendercharakteristika sind in Tabelle 16 aufgelistet.

	n	%
Spender		
Alter (Jahre)		
Median	31	
Spannbreite	1 - 57	
Geschlecht		
männlich	123	60
weiblich	76	37,1
Unbekannt	6	2,9
Total	205	100
CMV-Status		
Positiv	65	31,7
Negativ	128	62,4
Unbekannt	12	5,9
Total	205	100
Spender		
MSD	55	26,8
MRD	2	1
MMRD	18	8,8
MUD	109	53,2
MMUD	21	10,2
Total	205	100

Tabelle 16: Spendercharakteristika: Alter, Geschlecht, CMV-Status, Übereinstimmung der HLA-Merkmale und Verwandtschaftsgrad in absoluten Zahlen (n) und Prozent (%).

MSD: HLA-matched sibling Donor; MRD: HLA-matched related Donor; MMRD: HLA-mismatched related Donor; MUD: HLA-matched unrelated Donor; MMUD: HLA-mismatched unrelated Donor

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.3. Diagnose

ALL, AML und MDS sind ungefähr gleich häufig vertreten (31,2% versus 26,8% versus 30,7%). 3,4% der Patienten haben die Diagnose malignes Lymphom, 7,8% der Patienten haben eine CML.

4,4% (n=9) der Patienten hatten eine Zusatzdiagnose: Monosomie 7, Mediastinaltumor, Fanconi Anämie, Schwachmann Diamond, M. Down, von Willebrandt Syndrom, ALL oder Histozytosis X.

3.4. Konditionierung

1/3 der Patienten bekam im Rahmen der Konditionierung eine Ganzkörperbestrahlung (Tabelle 17). Die Dosis der Bestrahlung und deren Fraktionen sind in Tabelle 18 aufgeführt.

	n	%
TBI		
Ja	71	34,6
Nein	131	63,9
Unbekannt	3	1,5
Total	205	100

Tabelle 17: Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung. 131 Patienten erhielten eine TBI, 71 Patienten keine TBI.

TBI: total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

	n	%
Dosis TBI		
12Gy	67	94,4
14Gy	1	1,4
Unbekannt	3	4,2
Total	71	100
Fraktionierung TBI		
6 Fraktionen	66	93
7 Fraktionen	1	1,4
8 Fraktionen	1	1,4
Unbekannt	3	4,2
Total	71	100

Tabelle 18: Angabe von Dosis und Fraktionen der Ganzkörperbestrahlung bei den 71 Patienten, die eine TBI erhielten.

Tabelle 20 listet die im Rahmen der Konditionierung verwendeten Substanzen für unser Patientenkollektiv auf. Angegeben sind der Wirkstoff, einzelne Handelsnamen und Hersteller der Substanzen. Tabelle 20 zeigt, wie häufig bestimmte Substanzen bei der Konditionierung verwendet wurden.

Am häufigsten wurden Cyclophosphamid, Busulfan und Melphalan verwendet.

Neben Zytostatika wurden Steroide, monoklonale Antikörper und Signaltransduktions-Inhibitoren eingesetzt. 1,5% der Patienten bekamen Steroide. Eine Serotherapie mit ATG, ALG, Campath oder OKT3 erhielten 2/3 der Patienten (Tabelle 19).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Gabe von	Ja		Nein		Unbekannt		Total
	n	%	n	%	n	%	%
Cyclophosphamid	122	59,5	82	40	1	0,5	100
Busulfan	115	56,1	89	43,4	1	0,5	100
Busulfex	5	2,4	199	97,1	1	0,5	100
Melphalan	99	48,3	105	51,2	1	0,5	100
VP 16	62	30,2	142	69,3	1	0,5	100
Thiotepa	27	13,2	177	86,3	1	0,5	100
Fludarabin	25	12,2	179	87,3	1	0,5	100
Extra	5	2,4	199	97,1	1	0,5	100
Serotherapie	141	68,8	63	30,7	1	0,5	100
Steroide	3	1,5	201	98	1	0,5	100

Tabelle 19: Substanzen im Rahmen der Konditionierung: Neben Zytostatika wurden Steroide, monoklonale Antikörper und Signaltransduktions-Inhibitoren eingesetzt. Die Patienten erhielten am häufigsten Cyclophosphamid.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Wirkstoff	Handelsname	Hersteller
Zytostatika		
Cyclophosphamid	Endoxan®	Baxter Oncology
Busulfan	Myleran®	Glaxo SmithKline
Busulfex iv Injektion	Busilvex Busulfex® Injektion	Pierre Fabre Pharma Ben Venue Labs, Inc.
Melphalan	Alkeran®	GlaxoSmithKline
Etoposid	Etopophos® Etoposid HEXAL® Riboposid® Vepesid®	Bristol-Myers Squibb HEXAL Ribosepharm
Thiotepa	Thiotepa „Lederle“®	RIEMSER
Fludarabin	Fludara®	Bayer Vital
Daunorubicin liposomal	Daunoxome®	Gilead Sciences, Inc., USA
Carmustin	Carmubris®	Bristol-Myers Sqibb
Cytarabin	Alexan® Cytarabin HEXAL DepoCyte®	EBEWE Pharma / NeoCorp HEXAL Mundipharma
Immunsuppressiva		
Ciclosporin (CSA)	Cicloral® HEXAL® Ciclosporin 1°-Pharma® Immunosporin® Sandimmun®	HEXAL 1 A Pharma Novartis Pharma Novartis Pharma
Methotrexat (MTX)	Methotrexat 5/-15/-50 Injektionslösung medac Methotrexat-GRY® 5 mg/2 ml/-50 mg/2 ml Injektionslösung; -500 mg/20 ml/-1000 mg/10 ml/-5000 mg/50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Methotrexat „Lederle“ Lösung 25 mg/-50 mg Injektionslösung, Infusionslösung	Medac Gry Wyeth
Serotherapie		
ATG (Anti-Thymocyten-Globulin, Rabbit)	Thymoglobulin®	Genzyme Polyclonals, S.A.S.
ALG (Anti-Lymphozyten-Globulin)	Tecelac® Lymphoglobulin Zellinie Jurkat	Biotest Pharma GmbH Institut Mérieux GmbH ATG-Fresenius S
Alemtuzumab	MabCampath®	Bayer Vital
Muromonab-CD3 (OKT3)	Orthoclone® OKT 3	Janssen-Cilag
Glucocorticoid		
Prednisolon	Decortin® H PredniHEXAL®	Merck HEXAL
Methylprednisolon	Metypred® M-PredniHEXAL® Urbason®	GALENpharma HEXAL Aventis Pharma
Dexamethason	Dexamethason GALEN® Fortecortin®	GALENpharma Merck

Tabelle 20: Substanzen, die im Rahmen der Konditionierung verwendet wurden. Aufgelistet sind Wirkstoff, Auszüge aus den Handelsnamen und Hersteller.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.5. Graft

Knochenmark und peripheres Blut wurden gleichermaßen als Stammzellquelle verwendet. ¼ der Transplantate wurden manipuliert.

Ein Anwachsen des Transplantats wurde bei 93,7% der Patienten beobachtet.

In einem Zeitraum von 25 Tage vor SZT und 37 Tage nach SZT bekamen 136 Patienten Zytokine. Der Median beträgt 5 Tage.

Tabelle 21 listet die Stammzellquellen, Graft Manipulation, Zytokingabe und Engraftment auf.

	n	%
Quelle		
KM	88	42,9
PB	115	56,1
KM+PB	2	1
Total	205	100
Graft Manipulation		
Ja	50	24,4
Nein	155	75,6
Total	205	100
Zytokingabe		
Ja	136	66,3
Nein	59	28,8
Unbekannt	10	4,9
Total	205	100
Engraftment		
Ja	192	93,6
Nein	12	5,9
Unbekannt	1	0,5
Total	205	100

Tabelle 21: Transplantatcharakteristika: Stammzellquelle, Graft Manipulation, Zytokingabe und Engraftment.

KM: Knochenmark; PB: peripheres Blut

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.6. GvHD-Prophylaxe

90% der Patienten bekamen eine GvHD-Prophylaxe (Tabelle 22). Am häufigsten ist die Kombination aus Methotrexat und Cyclosporin A (Tabelle 23) vertreten.

Zusätzliche Medikamente zur Minimierung des GvHD-Risikos sind Prednisolon, Dexamethason, Prednison, MMF, ATG und OKT3. 4% der Patienten bekamen Leukovorin (Tabelle 24).

	n	%
GvHD-Prophylaxe		
Ja	183	89,3
Nein	16	7,8
Unbekannt	6	2,9
Total	205	100

Tabelle 22: GvHD-Prophylaxe: 90% der Patienten erhielten eine GvHD-Prophylaxe.

	n	%
GvHD Standardmedikation		
CSA	66	34,9
CSA+MTX	113	59,8
Andere	3	1,6
Unbekannt	7	3,7
Total	189	100

Tabelle 23: Medikamente zur GvHD-Prophylaxe: 189 Patienten bekamen eine GvHD-Prophylaxe. Die Standardmedikation besteht aus CSA und MTX.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

	n	%
Zusatzmedikation zur GvHD-Prophylaxe		
Prednisolon	3	1,5
Dexamethason	2	1
Prednison	8	3,9
MMF	3	1,5
ATG	1	0,5
OKT3	1	0,5
Unbekannt	3	1,5
Keine	184	89,6
Total	205	100
Leukovoringabe		
Ja	8	3,9
Nein	190	92,7
Unbekannt	7	3,4
Total	205	100

Tabelle 24: Medikamente, die zusätzlich zur GvHD-Prophylaxe gegeben wurden. 21 Patienten erhielten eine Zusatzmedikation. 8 Patienten bekamen Leukovorin, eine Folsäure zur Minimierung der Nebenwirkungen von MTX (Leukovorinrescue).

MMF: Mycophenolat-Mofetil; ATG: Anti-Thymozyten-Globulin vom Kaninchen; OKT3: Muromonab-CD3; CSA: Cyclosporin A; MTX: Methotrexat

3.7. GvHD

59% der Patienten entwickelten eine aGvHD und 24,4% eine cGvHD (Tabelle 25).

Die aGvHD Gesamtgrad 1 ist am meisten vertreten (Tabelle 25). Die Haut als Manifestationsort der aGvHD ist mit 50% am häufigsten betroffen gegenüber Darm- und/oder Leberbeteiligung (Tabelle 26).

Der Beginn der aGvHD von 107 Patienten wurde dokumentiert. Es ergibt sich ein Median für das Intervall SZT - Beginn aGvHD von 20 Tagen mit einer Spannbreite von 5 bis 120 Tagen.

3,9% der Patienten entwickelten eine extended cGvHD und 9,8% eine limited cGvHD.

Der Beginn der cGvHD wurde bei 23 Patienten angegeben. Der Median für das Intervall SZT - Beginn cGvHD liegt bei 176 Tagen mit einer Spannbreite von 11 – 1425 Tagen, wobei 2 Patienten den Status einer weiter bestehenden cGvHD aufwiesen. Diese Patienten wurden nicht in die Berechnung des Medians miteinbezogen.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

	n	%
Gesamtgrad aGvHD		
0	84	41
1	51	24,9
2	44	21,4
3	17	8,3
4	5	2,4
Unbekannt	4	2
Total	205	100
Schweregrad cGvHD		
extended	8	3,9
limited	20	9,8
Keine	155	75,6
Unbekannt	22	10,7
Total	205	100

Tabelle 25: GvHD: Gesamtgrad der aGvHD - Aus Kombination von Einzelorgan und Einschränkung der Leistungsfähigkeit ergibt sich der Grad der Gesamt-GvHD – und Schweregrad der cGvHD.

	n	%
aGvHD Haut		
Ja	96	46,8
Nein	100	48,8
Unbekannt	9	4,4
Total	205	100
aGvHD Darm		
Ja	43	21
Nein	153	74,6
Unbekannt	9	4,4
Total	205	100
aGvHD Leber		
Ja	22	10,7
Nein	174	84,9
Unbekannt	9	4,4
Total	205	100

Tabelle 26: Organbeteiligung der aGvHD.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.8. Rezidiv

21,5% der Patienten erlitten ein Rezidiv (Tabelle 27). Bei 3 Fällen ist der Zeitpunkt des Rezidivs unbekannt. Das Intervall zwischen SZT und dem Auftreten eines Rezidivs lag zwischen 19 und 1679 Tagen.

32 Patienten (72,7%) hatten ihr Rezidiv innerhalb des ersten Jahres nach SZT, 13,6% (n=6) zwischen dem ersten und dem zweiten Jahr nach SZT.

	n	%
Intervall SZT-Rezidiv (Tage)		
Spannbreite	19 – 1679	
Median	103	
Rezidiv		
Ja	44	21,5
Nein	161	78,5
Total	205	100

Tabelle 27: Rezidiv: Intervall zwischen SZT und Rezidiv in Tagen. Anzahl der Patienten, die ein Rezidiv zeigten.

3.9. Tod und Todesursachen

39% (n=80) der Patienten verstarben (Tabelle 28). Von den verstorbenen Patienten starben 87,5% (n=70) innerhalb des ersten Jahres nach SZT, 5% (n=4) innerhalb der ersten zwei Jahre und 3,75% (n=3) innerhalb der ersten drei Jahre nach SZT. Das größte Intervall zwischen SZT und Tod war 2023 Tage (ca. 5,5 Jahre).

Von den 80 verstorbenen Patienten verstarben 41,25% aufgrund eines Rezidivs und 57,5% aufgrund Transplantationskomplikationen (Tabelle 29).

Die Todesursachen lassen sich in 5 Hauptgruppen einteilen: Rezidive (41,25%), Infektionen (18,75%), Abstoßungen (16,25%), GvHD (7,5%) und Organtoxizitäten (5%). Zu den selteneren Todesursachen zählten ARDS, Sepsis, Zweitmalignom, Leberversagen, MOV und Hämorrhagien.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

	n	%
Intervall SZT-Tod (Tage)		
Spannbreite	6 – 2023	
Median	105,5	
Tod		
Ja	80	39
Nein	125	61
Total	205	100

Tabelle 28: Intervall zwischen SZT und Tod in Tagen. Anzahl der verstorbenen Patienten, 39% der Patienten verstarben in unserer Studie.

	n	%
Todesursache		
Rezidiv	33	41,25
TRM	46	57,5
Unbekannt	1	1,25
Total	80	100

Tabelle 29: Todesursachen der 80 verstorbenen Patienten.

3.10. Letztes Follow up (LFU)

Das Intervall zwischen SZT und letztem Follow up lag zwischen 0 und 2176 Tagen. Der Median lag bei 610 Tagen. Die Zahl der aus der Beobachtung herausfallenden Patienten (Lost to follow-up) war mit 2 Patienten gering.

Am LFU waren 125 Patienten am Leben und 80 Patienten waren verstorben.

3.11. TRM

Die TRM ist definiert als Tod in Abwesenheit von Rezidiv oder Progression der Primärerkrankung. Die Ursachen der TRM sind in Tabelle 30 zusammengefasst.

Die TRM-Rate lag bei 22,4%.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Der Median für das Intervall zwischen SZT und TRM lag bei +70,5 Tagen nach SZT mit einer Spannbreite von 6 bis 2023 Tagen.

Von den 47 Patienten, die transplantationsassoziiert verstarben, starben 29 Patienten (61,7%) bis zum Tag +100 nach Transplantation, 13 (27,7%) zwischen 100 Tage und 1 Jahr, 2 (4,3%) zwischen 1 Jahr und 2 Jahren und 3 (6,4%) Patienten später als 3 Jahre nach SZT. Das längste Intervall betrug 5,5 Jahre.

	n	%
Ursachen der TRM		
Infektion	15	32,6
Abstoßung	13	28,3
GvHD	6	13
Organtoxizität	4	8,7
ARDS	2	4,3
Sepsis	2	4,3
Leberversagen	1	2,2
MOV	1	2,2
Hämorrhagien	1	2,2
Zweitmalignom	1	2,2
Total	46	100

Tabelle 30: Ursachen der transplantationsassoziierten Mortalität (TRM). Die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) ist definiert als Tod in Abwesenheit von Rezidiv oder Progression der Primärerkrankung. Ursachen sind Infektionen, Organtoxizitäten, Abstoßungen, GvHD, ARDS, Sepsis, Leberversagen, MOV, Hämorrhagien und Zweitmalignom. Die Ursachen der TRM sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens aufgelistet.

TRM: transplant related mortality (transplantations-assoziierte Mortalität); GvHD: Graft versus host Disease; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (akutes progressives Lungenversagen, Atemnotsyndrom des Erwachsenen); MOV: Multiorganversagen

3.11.1. TRM-Rate bei den verschiedenen Spendertypen

Tabelle 31 fasst den Einfluss der verschiedenen Spendertypen auf die TRM-Rate zusammen.

Es waren 75 verwandte Spender vertreten, HLA-passend oder HLA-different. Von den 75 Patienten, die das Transplantat von den verwandten Spendern erhielten, verstarben 8 transplantationsassoziiert, das sind 10,7%. Die Zahl der unverwandten Spendern lag bei 130. 38 Patienten verstarben bei Verwendung dieses Spendertyps (29,2%) (Tabelle 32).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Die geringste TRM-Rate zeigt sich mit 7,3% bei HLA-passenden Verwandten (Eltern oder Geschwistern), die höchste TRM-Rate ist mit 31,2% bei MUD erkennbar.

Vom Standpunkt der HLA-Disparität aus gesehen, gab es 166 HLA-passende Spender und 39 HLA-nicht passende Spender, jeweils verwandt oder unverwandt. 38 Patienten (22,9%) verstarben nach SZT von einem HLA-passenden Spender, 8 Patienten (20,5%) nach SZT von einem HLA-nicht passenden Spender (Tabelle 32).

	Total	TRM				Total
		Nein		Ja		
		n	%	n	%	
Spender						
MSD	55	51	92,7	4	7,3	100
MRD	2	2	100	0	0	100
MMRD	18	14	77,8	4	22,2	100
MUD	109	75	68,8	34	31,2	100
MMUD	21	17	81	4	19	100
Total	205	159	77,6	46	22,4	100

Tabelle 31: Einfluss der verschiedenen Spendertypen auf die TRM; der MUD weist die höchste TRM-Rate auf.

	Total	TRM				Total
		Nein		Ja		
		n	%	n	%	
Spender						
Verwandter Spender	75	67	89,3	8	10,7	100
Unverwandter Spender	130	92	70,8	38	29,2	100
Total	205	159	77,6	46	22,4	100
Spender						
HLA-ident	166	128	77,1	38	22,9	100
HLA-different	39	31	79,5	8	20,5	100
Total	205	159	77,6	46	22,4	100

Tabelle 32: Einfluss der verschiedenen Spendertypen nach Verwandtschaftsgrad und HLA-Disparität zwischen Spender und Patienten.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.12. TRM-Score / mTRM-Score

Jeweils ca. 40% der Patienten haben einen TRM-Score 1 bzw. 2 und 6,3% der Patienten haben einen TRM-Score 3.

Abbildung 4 zeigt die Verteilung des TRM-Scores auf das Patientenkollektiv bei Anwendung des TRM-Scores und Abbildung 5 bei Anwendung des mTRM-Scores.

Je höher der TRM-Score ist, desto höher steigt die TRM-Rate innerhalb der Gruppen an. Patienten mit einem TRM-Score von 2 weisen die höchste TRM-Rate mit 33,7% auf. Die Zahl der transplantationsassoziierten Verstorbenen fällt in der Gruppe mit einem TRM-Score von 3 ab, die mit 13 Patienten die kleinste Gruppe ist.

Der mTRM-Score hat signifikanten Einfluss auf die TRM ($P=0,0447$). Die erste Gruppe zeigte eine niedrigere TRM-Rate als die zweite Gruppe. Patienten mit einem TRM-Score von 0 bzw. mit dem TRM-Score I haben den geringsten Anteil an transplantationsassoziierten Todesfällen (Tabelle 33).

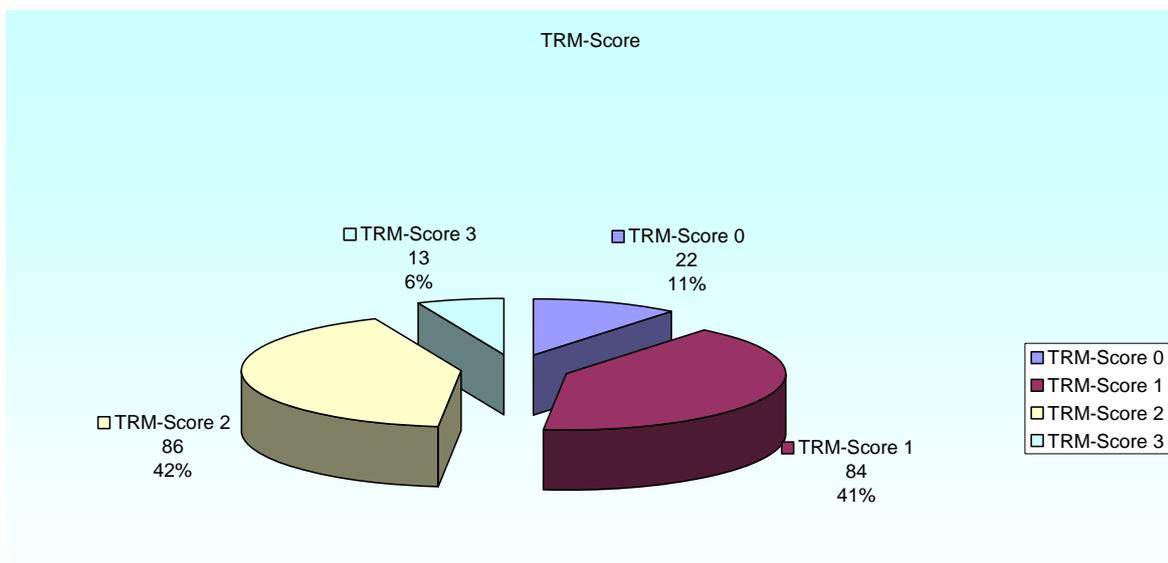


Abbildung 4: Verteilung des TRM-Scores auf das Patientenkollektiv; Anzahl der Patienten und Prozentangabe.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

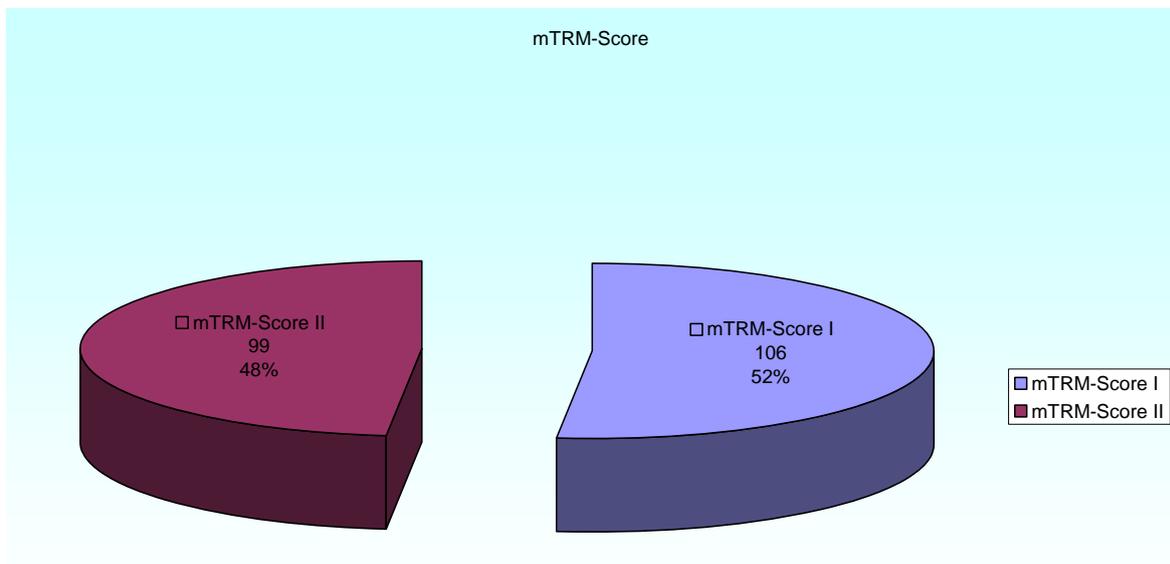


Abbildung 5: Verteilung des mTRM-Scores auf das Patientenkollektiv; Anzahl der Patienten und Prozentangabe.

	Total	Tod an TRM				Total
		nein		ja		
	n	n	%	n	%	%
TRM-Score						
0	22	21	95,5	1	4,5	100
1	84	71	84,5	13	15,5	100
2	86	57	66,3	29	33,7	100
3	13	10	76,9	3	23,1	100
Total	205	159	77,6	46	22,4	100
mTRM-Score						
I	106	92	86,8	14	13,2	100
II	99	67	67,7	32	32,3	100
Total	205	159	77,6	46	22,4	100

Tabelle 33: TRM in Bezug auf den TRM-Score und mTRM-Score. Dargestellt sind Anzahl der Patienten, die transplantationsassoziiert verstarben, in Zusammenhang mit den jeweiligen Scores. Je höher der Score, desto mehr Patienten verstarben transplantationsassoziiert. Bei den Patienten mit einem TRM-Score von 3 sinkt die TRM-Rate wieder ab.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.13. Klinik

Abbildung 6 zeigt die Gesamtzahl der SZT pro Jahr und deren Verteilung auf die Kliniken. Klinik D machte in den Jahren 2001 und 2002 keine Angaben über die durchgeführten Stammzelltransplantationen.

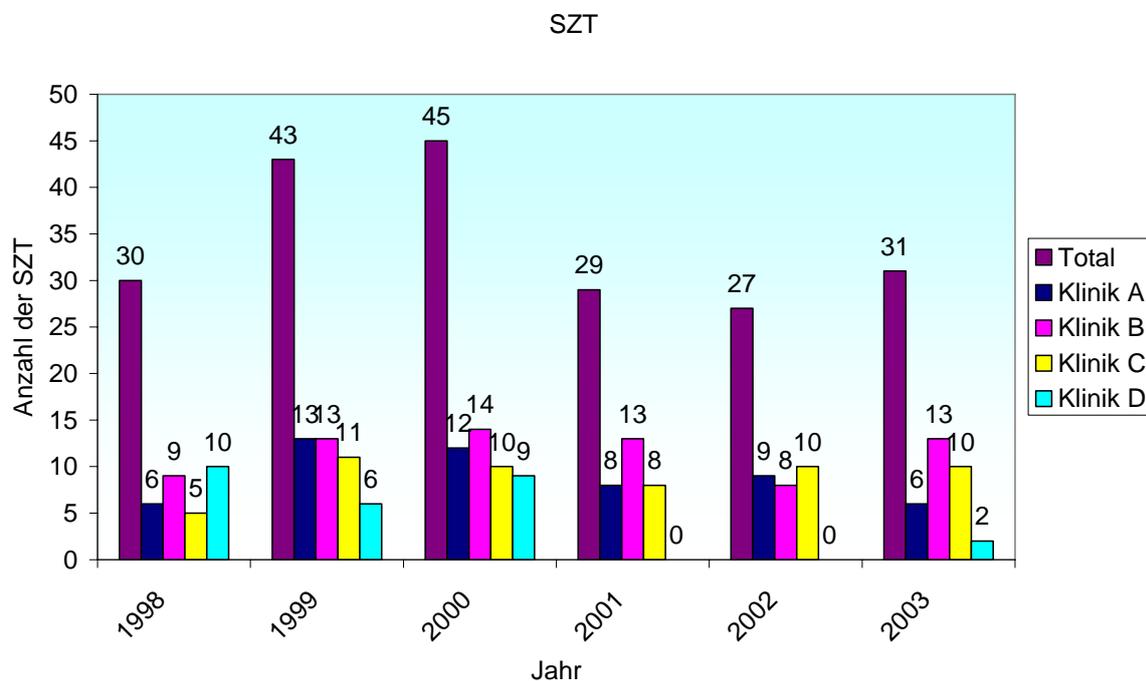


Abbildung 6: Gesamtanzahl der SZT in dem untersuchten Zeitraum von 1998 bis 2003 und Verteilung der SZT auf Klinik A bis D.

3.13.1. Klinikgröße

In dem untersuchten Zeitraum meldeten Klinik A und Klinik C jeweils 54 SZT. Klinik B führte mit 70 SZT die größte Anzahl und Klinik D mit 27 SZT die geringste Anzahl an SZT durch.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.13.2. Diagnosenverteilung in den Kliniken

Die Kliniken weisen eine ungleichmäßige Diagnosenverteilung auf.

Klinik B hat mit 65,7% den höchsten Anteil an MDS-Patienten. Die Diagnose Lymphom ist in Klinik C nicht vertreten. Tabelle 34 zeigt die Diagnoseverteilung Klinik A bis D.

	Diagnose										
	Total	ALL		AML		CML		MDS		Lymphom	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Klinik											
A	54	19	35,2	18	33,3	5	9,3	9	16,7	3	5,5
B	70	10	14,3	8	11,4	3	4,3	46	65,7	3	4,3
C	54	22	40,8	24	44,4	4	7,4	4	7,4	0	0
D	27	13	48,2	5	18,5	4	14,8	4	14,8	1	3,7
Total	205	64	31,2	55	26,8	16	7,8	63	30,7	7	3,4

Tabelle 34: Diagnoseverteilung in den Kliniken.

3.13.3. Verteilung des TRM-Scores / mTRM-Scores auf die Kliniken

13 Patienten haben einen TRM-Score von 3. Von diesen 13 Patienten wurden 8 Patienten in Klinik A transplantiert und 4 Patienten in Klinik D. Klinik C transplantierte keinen Patienten mit einem TRM-Score von 3 in dem untersuchten Zeitraum. Klinik A und Klinik D ähneln sich hinsichtlich der Verteilung des TRM-Scores und des mTRM-Scores und Klinik B zeigt eine ähnliche Verteilungen auf wie Klinik C.

Die Verteilung des TRM-Scores und des mTRM-Scores innerhalb der einzelnen Kliniken kann Abbildung 7 und Abbildung 8 entnommen werden.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

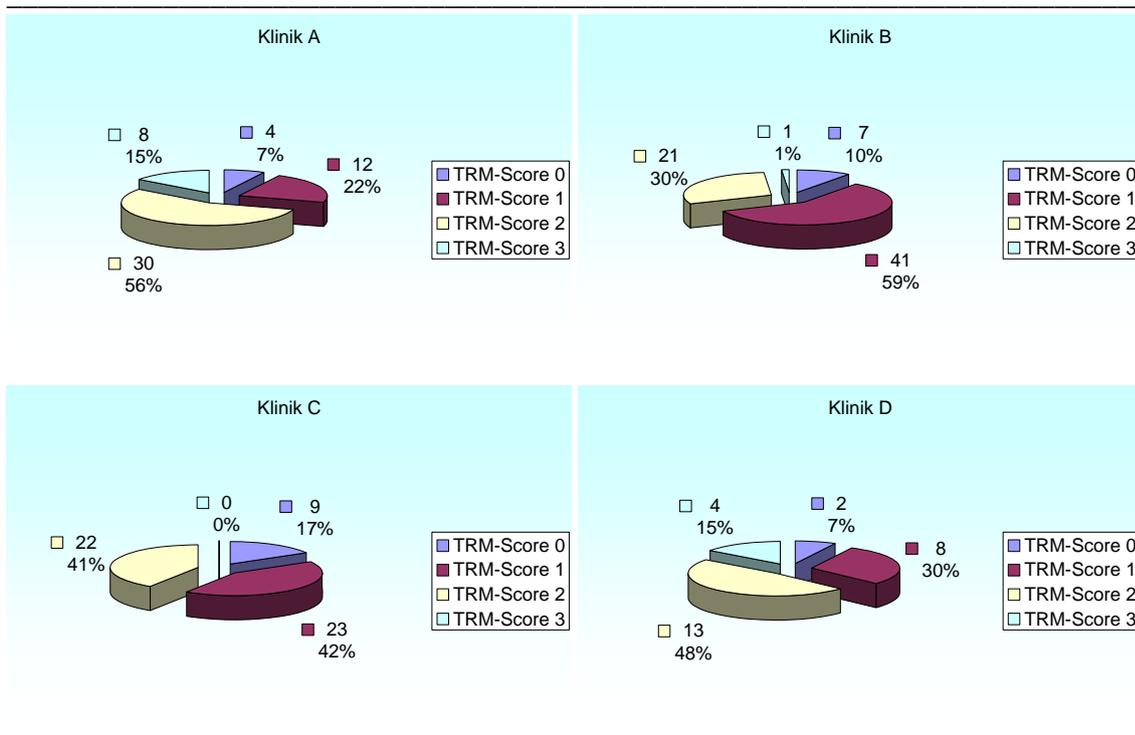


Abbildung 7: Verteilung des TRM-Scores innerhalb der einzelnen Kliniken.

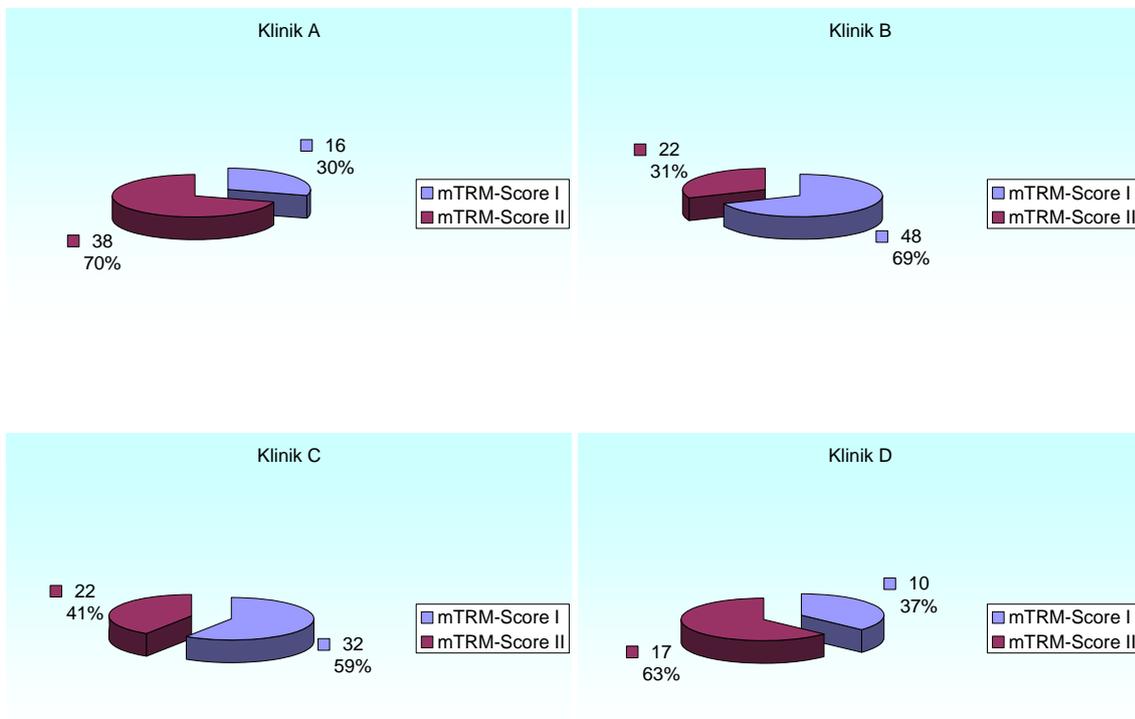


Abbildung 8: Verteilung des mTRM-Scores innerhalb der einzelnen Kliniken.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.13.4. TRM-Rate in den einzelnen Kliniken

Klinik D weist mit 41% die höchste und Klinik C mit 9,3% die niedrigste TRM-Rate auf. Abbildung 11 veranschaulicht die TRM-Rate innerhalb den einzelnen Kliniken.

Die 4 Kliniken wurden in 2 verschiedene Klassen, bestehend aus jeweils 2 Kliniken, eingeteilt: Eine Klinikklasse mit einem hohen Risikoprofil und eine mit einem niedrigen Risikoprofil. Die multivariante Analyse zeigte, dass die Klinikklassen ein Prädiktor für die TRM sind ($p=0,0045$) (Kapitel 3.15.6., Tabelle 59).

Zu den Kliniken mit einem niedrigen Risikoprofil zählen Klinik B und C, zu denen mit einem hohen Risikoprofil Klinik A und D.

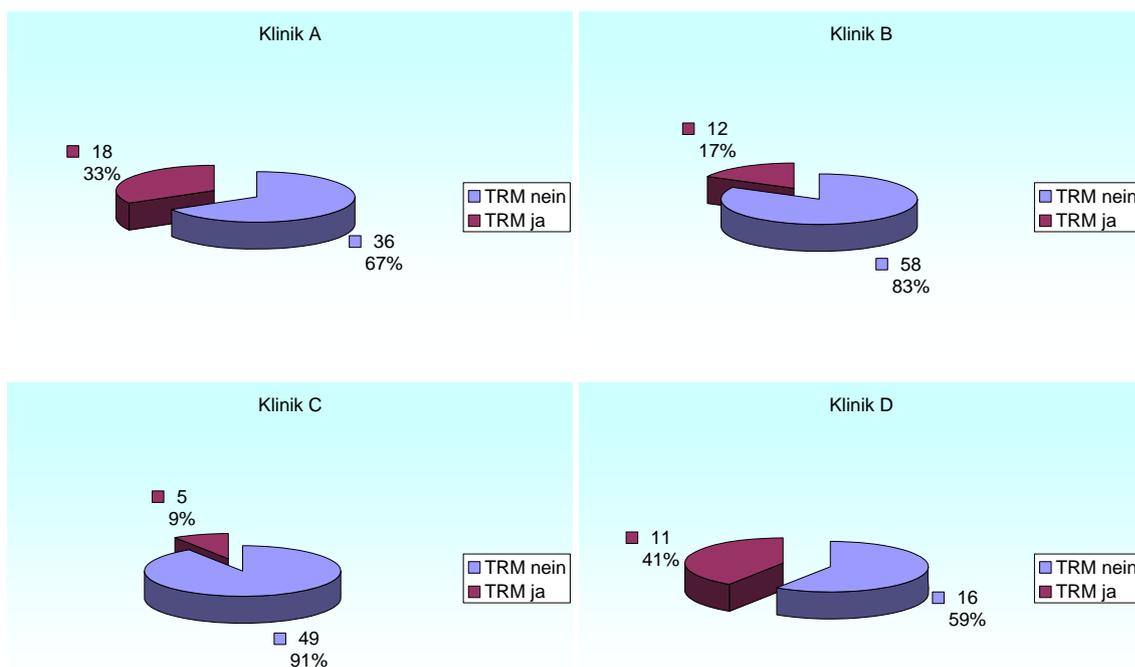


Abbildung 9: TRM-Rate der einzelnen Kliniken. Klinik D hat die höchste TRM-Rate, Klinik C die geringste TRM-Rate.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.13.5. Verteilung der Spender auf die Kliniken

Der häufigste Spendertyp ist der MUD (53,2%). Klinik A transplantierte am häufigsten Stammzellen von MUD, Klinik C und Klinik D am häufigsten Stammzellen von MUD (Tabelle 35).

Klinik D hat mit 14,8% den geringsten Anteil an MSD und zeigt die größte TRM-Rate mit 40,7%.

	Spender										
	Total	MSD		MRD		MMRD		MUD		MMUD	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Klinik											
A	54	13	24,1	0	0	3	5,6	36	66,7	2	3,7
B	70	20	28,6	1	1,4	0	0	40	57,1	9	12,9
C	54	18	33,3	1	1,9	8	14,8	20	37	7	13
D	27	4	14,8	0	0	7	25,9	13	48,1	3	11,1
Total	205	55	26,8	2	1	18	8,8	109	53,2	21	10,2

Tabelle 35: Verteilung der Spendertypen auf die Kliniken.

MSD: HLA-matched sibling Donor; MRD: HLA-matched related Donor; MMRD: HLA-mismatched related Donor; MUD: HLA-matched unrelated Donor; MMUD: HLA-mismatched unrelated Donor

3.13.6. Einfluss der Spendertypen auf die TRM in den Kliniken

Klinik D, mit der höchsten TRM-Rate von 41%, hatte den niedrigsten Anteil an MSD (14,8%). Klinik C hatte mit 50% den geringsten Anteil an unverwandten Spendern, den höchsten Anteil an MSD (33,3%) und die niedrigste TRM-Rate (9,3%). Tabelle 36 bis 39 fassen den Anteil der Spendertypen und die TRM-Rate in den einzelnen Kliniken zusammen.

In der multivarianten Analyse war der Spendertyp (definiert als nicht MSD) neben der Klinik, dem Jahr der SZT und dem mTRM-Score ein Risikofaktor für die TRM ($p = 0,0101$) (Kapitel 3.15.6., Tabelle 59).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Klinik A				
	Spender			
TRM (%)	MSD (%)	Unverwandter Spender (%)	MRD	MMRD
33,3	24,1	70,4	0	5,6

Tabelle 36: Anteil der Spendertypen und die TRM-Rate in Klinik A.

Klinik B				
	Spender			
TRM (%)	MSD (%)	Unverwandter Spender (%)	MRD	MMRD
17	28,6	70	1,4	0

Tabelle 37: Anteil der Spendertypen und die TRM-Rate in Klinik B.

Klinik C				
	Spender			
TRM (%)	MSD (%)	Unverwandter Spender (%)	MRD	MMRD
9,3	33,3	50	1,9	14,8

Tabelle 38: Anteil der Spendertypen und die TRM-Rate in Klinik C.

Klinik D				
	Spender			
TRM (%)	MSD (%)	Unverwandter Spender (%)	MRD	MMRD
41	14,8	59,3	0	25,9

Tabelle 39: Anteil der Spendertypen und die TRM-Rate in Klinik D.

3.14. TRM-Rate

Die Gesamt-TRM-Rate betrug in der Studie 22,4%.

42 der 46 Patienten, die transplantationsassoziiert verstarben, verstarben innerhalb des ersten Jahres nach SZT. Die Gesamt-1-Jahres-TRM-Rate lag bei 20%.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Tabelle 40 und 41 zeigen die entsprechende 1-Jahres-TRM-Rate für den jeweiligen TRM-Score bei Anwendung des TRM-Scores und des mTRM-Scores. Tabelle 42 und 43 fasst die Gesamt-TRM-Rate für den jeweiligen TRM-Score zusammen.

TRM-Score	1-Jahres-TRM (%)
0	4,5
1	11,9
2	33,7
3	15,4
Gesamt-1-Jahres-TRM 20%	

Tabelle 40: Die 1-Jahres-TRM-Rate der Studie bei Anwendung des TRM-Scores.

mTRM-Score	1-Jahres-TRM (%)
I	10,4
II	31,3
Gesamt-1-Jahres-TRM 20%	

Tabelle 41: Die 1-Jahres-TRM-Rate der Studie bei Anwendung des mTRM-Scores.

TRM-Score	TRM (%)
0	4,5
1	15,5
2	34,9
3	23,1
Gesamt-TRM 22,4%	

Tabelle 42: Gesamt-TRM-Rate der Studie bei Anwendung des TRM-Scores. Die TRM-Rate steigt mit höheren TRM-Score an, fällt bei einem TRM-Score von 3 wieder ab.

mTRM-Score	TRM (%)
I	13,2
II	33,3
Gesamt-TRM 22,4%	

Tabelle 43: Gesamt-TRM-Rate der Studie bei Anwendung des mTRM-Scores. Die TRM-Rate steigt mit höherem mTRM-Score an.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

3.14.1. Zusammenhang zwischen TRM-Rate und TRM-Score / mTRM-Score

Klinik A und Klinik D haben prozentual gesehen den höchsten Anteil an TRM-Score von 3 (jeweils 15%) und den geringsten Anteil an TRM-Score von 0 (Kapitel 3.13.3., Abbildung 7). Klinik D zeigt die höchste TRM-Rate mit 41% und Klinik A die zweithöchste TRM-Rate mit 33,3% (Tabellen 44 bis 47). Klinik C transplantierte keine Patienten mit einem TRM-Score von 3, weist den höchsten Anteil an Patienten mit einem TRM-Score von 0 auf und hat die geringste TRM-Rate mit 9,3%.

Klinik A weist den höchsten Anteil an Patienten mit einem TRM-Score II auf (71%), gefolgt von Klinik D mit 63%.

Tabellen 44 bis 47 zeigen die TRM-Rate in den jeweiligen Kliniken und die Verteilung des TRM-Scores und des mTRM-Scores.

Tabelle 48 und 49 zeigen die TRM-Rate in den Kliniken A bis D bezogen auf den jeweiligen TRM-Score bzw. mTRM-Score.

Die Signifikanz verschiedener Faktoren wurde in der logistischen Regressionsanalyse untersucht. Tabelle 50 zeigt prognostische Faktoren, die die TRM beeinflussen. Der mTRM-Score ist ein signifikanter Prädiktor für die TRM ($p=0,0447$), d.h., je höher der mTRM-Score ist, desto höher ist die TRM-Rate.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Klinik A				
TRM-Score	%	mTRM-Score	%	Gesamt-TRM-Rate (%)
0	7	I	29	33,3
1	22			
2	56	II	71	
3	15			

Tabelle 44: TRM-Rate in Klinik A: Die TRM-Rate variiert je nach TRM-Score bzw. mTRM-Score. Je höher der TRM-Score ist, desto höher ist die TRM-Rate. Beim TRM-Score 3 fällt die TRM-Rate ab.

Klinik B				
TRM-Score	%	mTRM-Score	%	Gesamt-TRM-Rate (%)
0	10	I	69	17
1	59			
2	30	II	31	
3	1			

Tabelle 45: TRM-Rate in Klinik B: Die TRM-Rate variiert je nach TRM-Score bzw. mTRM-Score. Klinik B hat den größten Anteil an Patienten mit einem TRM-Score I.

Klinik C				
TRM-Score	%	mTRM-Score	%	Gesamt-TRM-Rate (%)
0	17	I	59	9,3
1	42			
2	41	II	41	
3	0			

Tabelle 46: TRM-Rate in Klinik C: Die TRM-Rate variiert je nach TRM-Score bzw. mTRM-Score. Die TRM-Rate steigt mit zunehmenden TRM-Score. Klinik C hatte keine Patienten mit einem TRM-Score von 3.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Klinik D					
TRM-Score	%	mTRM-Score	%	Gesamt-TRM-Rate (%)	
0	7	I	37	41	
1	30				
2	48	II	63		
3	15				

Tabelle 47: TRM-Rate in Klinik D: Die TRM-Rate variiert je nach TRM-Score bzw. mTRM-Score. Klinik D und Klinik A zeigen ähnliche Verteilungen des TRM-Scores und des mTRM-Scores. Klinik D und Klinik A hatten die höchste Gesamt-TRM-Rate mit 41% bzw. 33,3%.

		Total	Tod an TRM			
			nein		ja	
			n	%	n	%
Total		205	159	77,6	46	22,4
Klinik	TRM-Score					
A	0	4	4	100	0	0
	1	12	9	75	3	25
	2	30	17	56,7	13	43,3
	3	8	6	75	2	25
Total		54	36	66,7	18	33,3
B	0	7	7	100	0	0
	1	41	34	82,9	7	17,1
	2	21	16	76,2	5	23,8
	3	1	1	100	0	0
Total		70	58	82,9	12	17,1
C	0	9	9	100	0	0
	1	23	22	95,7	1	4,3
	2	22	18	81,8	4	18,2
	3	0	0	0	0	0
Total		54	49	90,7	5	9,3
D	0	2	1	50	1	50
	1	8	6	75	2	25
	2	13	6	46,2	7	53,8
	3	4	3	75	1	25
Total		27	16	59,3	11	40,7

Tabelle 48: TRM-Rate in den jeweiligen Kliniken bezogen auf den TRM-Score. Die TRM-Rate bei Patienten mit einem TRM-Score von 3 ist gering.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

		Total	Tod an TRM			
			nein		ja	
		n	n	%	n	%
Total		205	159	77,6	46	22,4
Klinik	mTRM-Score					
A	I	16	13	81,25	3	18,75
	II	38	23	60,5	15	39,5
Total		54	36	66,7	18	33,3
B	I	48	41	85,5	7	14,6
	II	22	17	77,3	5	22,7
Total		70	58	82,9	12	17,1
C	I	32	31	96,9	1	3,1
	II	22	18	81,8	4	18,2
Total		54	49	90,7	5	9,3
D	I	10	7	70	3	30
	II	17	9	52,9	8	47,1
Total		27	16	59,3	11	40,7

Tabelle 49: TRM-Rate in den jeweiligen Kliniken bezogen auf den mTRM-Score. Je höher der mTRM-Score, desto höher ist die TRM-Rate.

Parameter	95% CI	Odds Ratio	p-value
Klinik	1,211 – 5,196	2,508	0,0134
Jahr der SZT (ab 2001)	0,204 – 0,967	0,444	0,0408
mTRM-Score	1,018 – 4,570	2,157	0,0447

Tabelle 50: Logistische Regressionsanalyse für die TRM. Risikofaktoren für die TRM sind die Klinik, das Jahr der SZT und der mTRM-Score.

3.14.2. Beobachtete TRM versus erwartete TRM

Anhand der 1-Jahres-TRM (23%) von Matthes-Martin et al. errechneten wir die zu erwartende TRM-Rate für unsere Kliniken und verglichen die Werte mit der von uns beobachteten TRM-Rate. Die Werte sind in Tabelle 51 wiedergegeben. Die erwartete TRM weicht in Klinik C und Klinik D von der beobachteten TRM ab.

Mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests wurde ermittelt, ob der Unterschied signifikant ist (Tabelle 52). Die zweite Spalte gibt den p-Wert für den TRM-Score an, die dritte Spalte für den mTRM-Score. Ein signifikanter Unterschied besteht bei Klinik C mit einem p-Wert von 0,05 bei

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

TRM-Score und 0,02 bei mTRM-Score. Bei Klinik A, B und D zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen erwarteter und beobachteter TRM.

	TRM beobachtet (%)	TRM erwartet (%)
Klinik A	33,3	27,6
Klinik B	17,1	20,2
Klinik C	9,3	19,9
Klinik D	40,7	26,9

Tabelle 51: Beobachtete TRM im Vergleich zur erwarteten TRM. Mithilfe der von Matthes-Martin et al. ermittelten 1-Jahres-TRM für den einzelnen Score konnte die zu erwartende TRM-Rate in den von uns analysierten Kliniken errechnet werden. Die erwartete TRM-Rate weicht von der beobachteten TRM-Rate in Klinik C und D ab.

	p-Wert bei TRM-Score	p-Wert bei mTRM-Score
Klinik		
A	0,34	0,31
B	0,53	0,51
C	0,05	0,02
D	0,09	0,07

Tabelle 52: Mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests wurden die p-Werte für erwartete und beobachtete TRM ermittelt. Die zweite Spalte gibt den p-Wert für den TRM-Score an, die dritte Spalte für den mTRM-Score. Bei Klinik A, B und D zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen erwarteter und beobachteter TRM.

3.15. Entwicklung

3.15.1 TRM-Score

Der Anteil der Patienten mit einem TRM-Score von 2 sinkt von 60 % (1999) auf ca. 30% (2002), der Anteil der Patienten mit einem TRM-Score von 1 steigt von 33% (1999) auf 50% (2002). Die Verteilung des TRM-Scores von 0 und von 3 zeigt im Laufe der Jahre einen eher willkürlichen Verlauf. Die Zahl der Patienten mit einem TRM-Score I bzw. TRM-Score II ändert sich während

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

des untersuchten Zeitraumes nur geringfügig. Die graphische Darstellung der Verteilung des TRM-Scores und des mTRM-Scores zeigen Abbildung 10 und Abbildung 11.

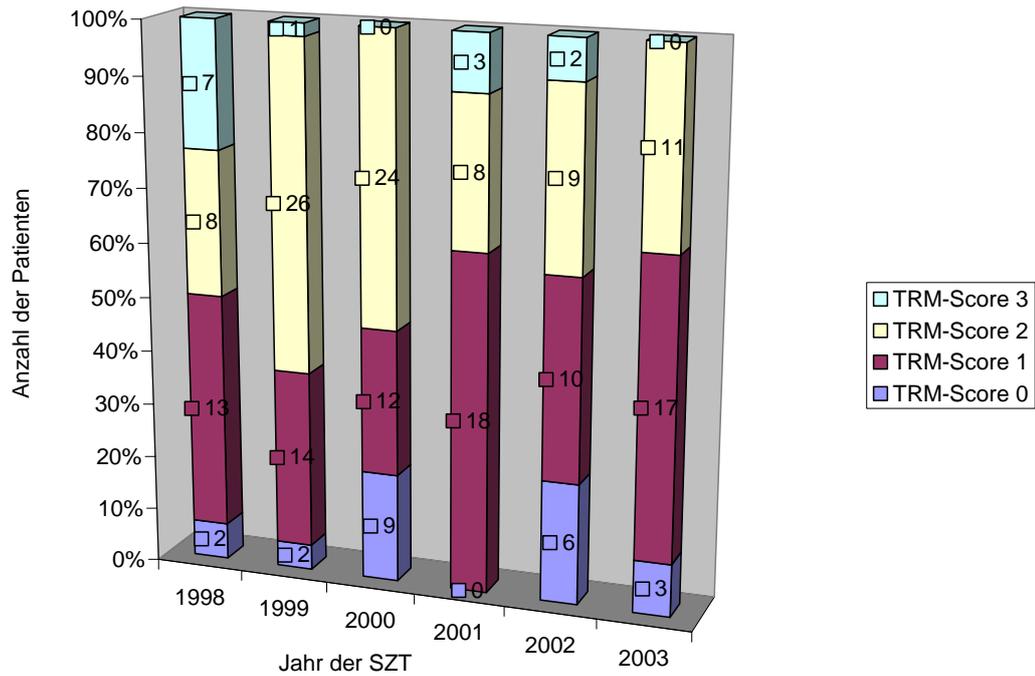


Abbildung 10: Verteilung des TRM-Scores während des untersuchten Zeitraums. Es wurden während des Zeitraumes weniger Patienten mit einem TRM-Score von 3 transplantiert.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

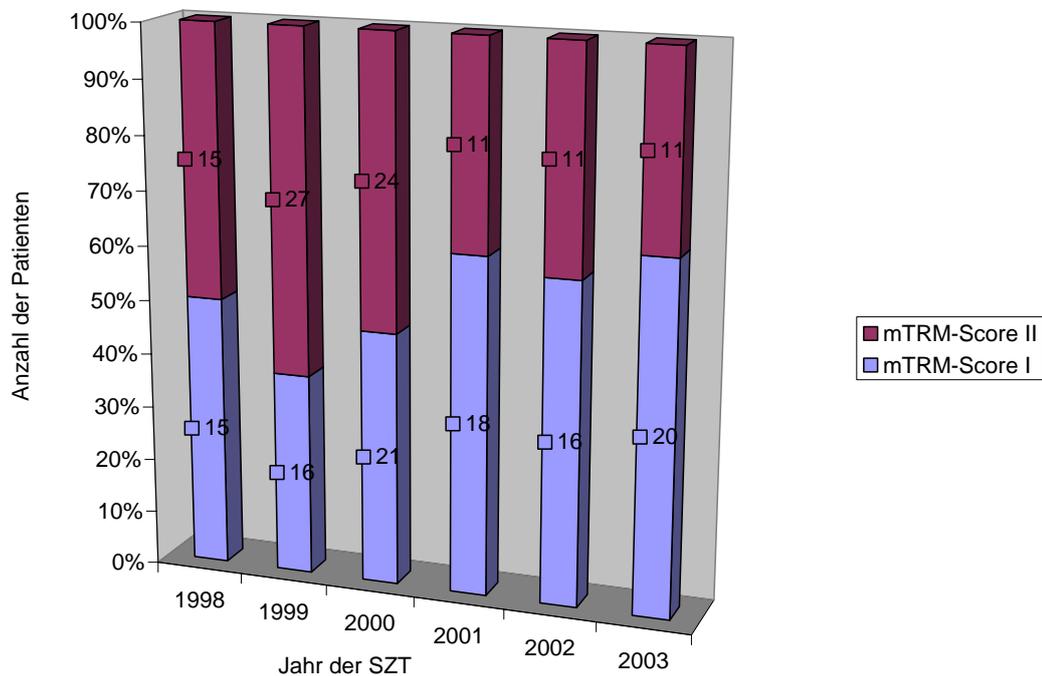


Abbildung 11: Verteilung des mTRM-Scores während des untersuchten Zeitraums. 1999 und 2000 gab es viele Patienten mit einem TRM-Score II. Von 2001 bis 2003 zeigten sich keine Veränderungen, die Anzahl der Patienten mit einem TRM-Score I bzw. TRM-Score II ist stabil geblieben.

3.15.2. TRM-Rate

Von 1998 bis 2000 zeigten sich wenige Veränderungen bezüglich der TRM-Rate. Ab dem Jahr 2000 gab es eine Abnahme der transplantationsassoziierten Todesfälle. Abbildung 12 zeigt, dass der Anteil der Patienten, die transplantationsassoziiert verstarben, in den ersten 3 Jahren von 1998 bis 2000 bei ca. 30% war und ab 2001 bis auf ca. 10% gesunken ist.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

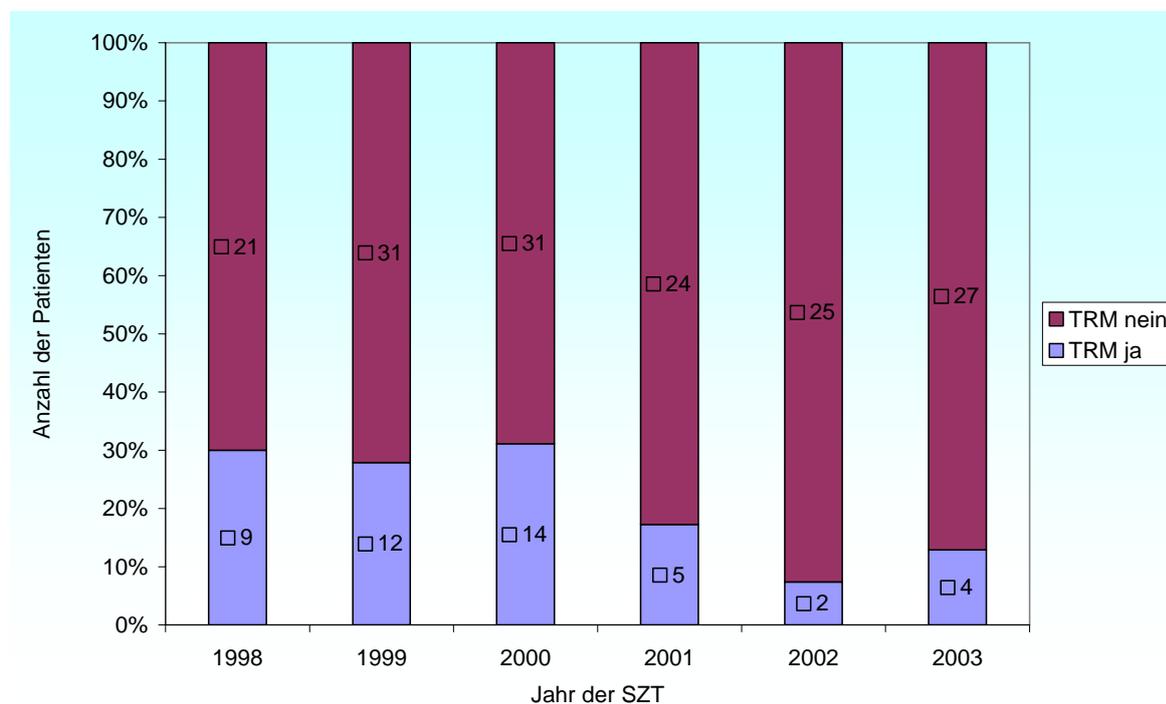


Abbildung 12: Anzahl der Patienten, die transplantationsassoziiert verstarben. Im Diagramm wird sichtbar, dass ab 2001 die TRM gesunken ist.

3.15.3. Konditionierung

Der Anteil der Patienten, die die Medikamente Melphalan (Alkeran®), Fludarabin (Fludara®) oder Busulfan iv Injection (Busulfex®) im Rahmen der Konditionierung erhielten, änderte sich während des untersuchten Zeitraumes geringfügig.

Die Gabe von Cyclophosphamid variierte während der Jahre. 2/3 der Patienten bekamen Cyclophosphamid zu Beginn (1998 bis 2000) und im letzten Jahr des untersuchten Zeitraumes (2003). 2001 und 2002 erhielten ca. die Hälfte der Patienten Cyclophosphamid (Tabelle 53).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

	Total	Cyclophosphamid					
		Ja		Nein		Unbekannt	
		N	%	n	%	n	%
Jahr SZT							
1998	30	20	66,7	9	30	1	3,3
1999	43	25	58,1	18	41,9	0	0
2000	45	30	66,7	15	33,3	0	0
2001	29	15	51,7	14	48,3	0	0
2002	27	13	48,1	14	51,9	0	0
2003	31	19	61,3	12	38,7	0	0
Total	205	122	59,5	82	40	1	0,5

Tabelle 53: Gabe von Cyclophosphamid im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums. 2001 und 2002 erhielten die Hälfte der Patienten Cyclophosphamid, in den anderen Jahren waren es 2/3 der Patienten.

50 bis 60% der Patienten bekamen im Durchschnitt Busulfan. Eine Ausnahme ist das Jahr 2001. In diesem Jahr erhielten 37% der Patienten die Substanz (Tabelle 54).

	Total	Busulfan					
		Ja		Nein		Unbekannt	
		n	%	n	%	n	%
Jahr SZT							
1998	30	16	53,4	13	43,3	1	3,3
1999	43	27	62,8	16	37,2	0	0
2000	45	30	66,7	15	33,3	0	0
2001	29	16	55,2	13	44,8	0	0
2002	27	10	37,0	17	63,0	0	0
2003	31	16	51,6	15	48,4	0	0
Total	205	115	56,1	89	43,4	1	0,5

Tabelle 54: Gabe von Busulfan im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Durchschnittlich 20 bis 30% der Patienten bekamen VP 16. Im Jahr 2002 lag der Anteil bei 50% (Tabelle 55).

	VP 16						
	Total	Ja		Nein		Unbekannt	
	n	N	%	n	%	n	%
Jahr SZT							
1998	30	6	20	23	76,7	1	3,3
1999	43	11	25,6	32	74,4	0	0
2000	45	12	26,7	33	73,3	0	0
2001	29	10	34,5	19	65,5	0	0
2002	27	13	48,1	14	51,9	0	0
2003	31	10	32,3	21	67,7	0	0
Total	205	62	30,2	142	69,3	1	0,5

Tabelle 55: Gabe von VP16 im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums.

Bis zum Jahr 2000 bekamen 20% der Patienten Thiotepa, ab 2001 lag der Anteil bei 3% (Tabelle 56).

	Thiotepa						
	Total	Ja		Nein		Unbekannt	
	n	N	%	n	%	n	%
Jahr SZT							
1998	30	7	23,4	22	73,3	1	3,3
1999	43	8	18,6	35	81,4	0	0
2000	45	9	20	36	80	0	0
2001	29	1	3,4	28	96,6	0	0
2002	27	1	3,7	26	96,3	0	0
2003	31	1	3,2	30	96,8	0	0
Total	205	27	13,2	177	86,3	1	0,5

Tabelle 56: Gabe von Thiotepa im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Der Anteil der Ganzkörperbestrahlung variierte in der Studie zwischen ca. 30% bis ca. 50%. Tabelle 57 zeigt die Anzahl der Patienten, die eine Ganzkörperbestrahlung bekamen.

	Total	TBI					
		Ja		Nein		Unbekannt	
		n	N	%	n	%	n
Jahr SZT							
1998	30	10	33,3	17	56,7	3	1
1999	43	10	23,3	33	76,7	0	0
2000	45	15	33,3	30	66,7	0	0
2001	29	10	34,5	19	65,5	0	0
2002	27	13	48,1	14	51,9	0	0
2003	31	13	41,9	18	58,1	0	0
Total	205	71	34,6	131	63,9	3	1,5

Tabelle 57: Ganzkörperbestrahlung (TBI) im Rahmen der Konditionierung während des untersuchten Zeitraums.

3.15.4. Graft Manipulation

Der Anteil der SZ, die im Rahmen der Stammzellbearbeitung eine chemische oder immunologische Behandlung erfuhren, nahm während des untersuchten Zeitraumes ab. Abbildung 13 zeigt die Anzahl der Transplantate, die in dem jeweiligen Jahr vor der SZT manipuliert wurden.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

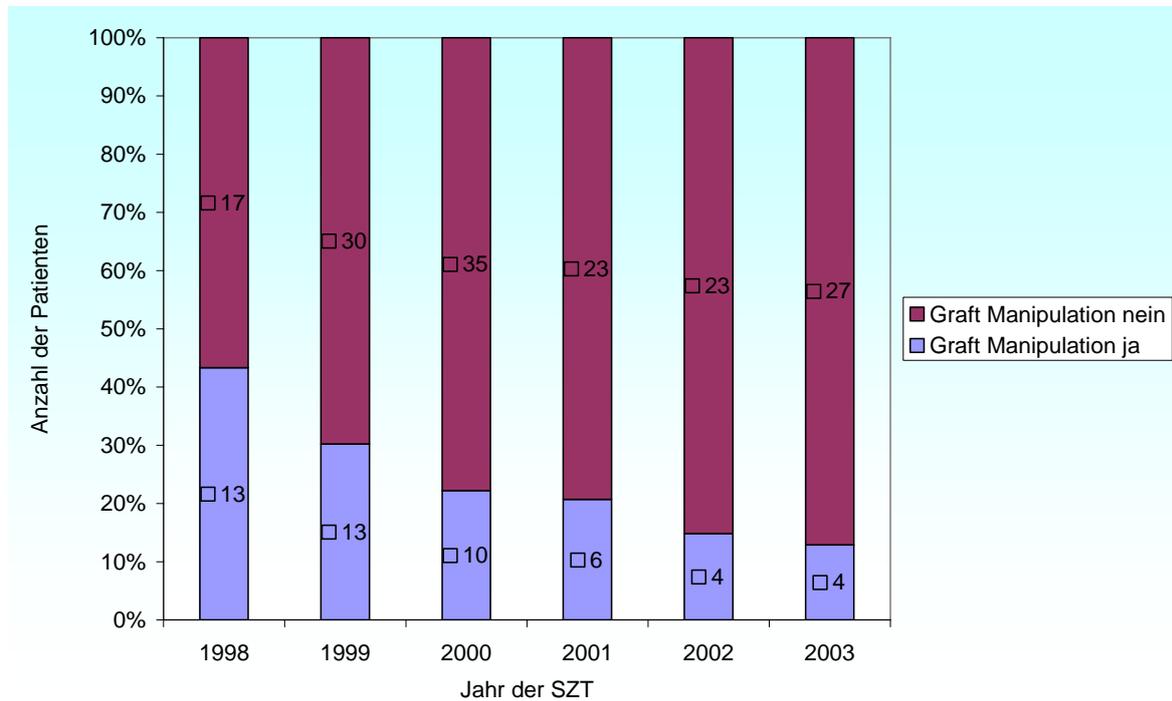


Abbildung 13: Häufigkeit der Graft Manipulation in den jeweiligen Jahren während des untersuchten Zeitraums.

3.15.5. GvHD-Prophylaxe

Mindestens 80% der Patienten bekamen Medikamente zur Prophylaxe der GvHD. Am häufigsten wurde eine Kombination aus CSA und Methotrexat benutzt. 2002 erhielten jeweils 50% der Patienten diese Kombination bzw. die Einzelgabe von CSA. Tabelle 58 zeigt, welche Substanzen zur GvHD-Prophylaxe verwendet wurden und in welcher Häufigkeit.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

	Total	GvHD-Prophylaxe							
		CSA		CSA+MTX		Unbekannt		Keine	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Jahr SZT									
1998	30	7	23,4	13	43,3	4	13,3	6	20
1999	43	14	32,6	24	55,8	3	7	2	4,6
2000	45	13	28,9	26	57,7	3	6,7	3	6,7
2001	29	9	31	16	55,2	0	0	4	13,8
2002	27	13	48,1	14	51,9	0	0	0	0
2003	31	10	32,3	20	64,5	0	0	1	3,2
Total	205	66	32,2	113	55,1	10	4,9	16	7,8

Tabelle 58: GvHD-Prophylaxe in dem untersuchten Zeitraum. Am häufigsten wurde die Kombination aus CSA und MTX gegeben.

3.15.6. Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der SZT und TRM-Rate

Während des untersuchten Zeitraumes verringerte sich die TRM-Rate. Es wurden weniger Patienten mit einem hohen Score transplantiert. Der Anteil der Patienten, die Cyclophosphamid, Busulfan, VP 16, Thiotepa, Zytokine, eine TBI oder eine GvHD-Prophylaxe erhielten oder deren Stammzellen manipuliert wurden, veränderte sich. Die einzelnen Faktoren haben in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die TRM-Rate. Wenn die Studie in 2 Perioden unterteilt wird, von 1998 bis 2000 und von 2001 bis 2003, ist die zeitliche Variable ein Risikofaktor für die TRM (Tabelle 59). SZT nach 2001 waren mit einer niedrigeren TRM-Rate assoziiert als vor 2001.

Parameter	95% CI	Odds Ratio	p-value
Klinik *	1,398 – 6,197	2,944	0,0045
Jahr der SZT (ab 2001)	0,2 – 0,985	0,444	0,0457
Spendertyp [°]	1,412 – 12,928	4,273	0,0101

Tabelle 59: Das Jahr der SZT beeinflusst die TRM-Rate. Teilt man die Studie in 2 Perioden, ist die TRM-Rate bei SZT ab 2001 niedriger.

*2 Klinikklassen: hohes Risikoprofil versus niedriges Risikoprofil

[°]nicht MSD

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

4. Diskussion

Das Ziel der Studie war, transplantationsassoziierte Faktoren einschließlich Patienten- und Spendercharakteristika zu ermitteln, die Einfluss auf die TRM haben. Die Faktoren wurden in fünf Gruppen eingeteilt: Patienten-assoziierte Variablen, Spender-assoziierte, Krankheits-assoziierte, Therapie-assoziierte Variablen und sonstige Variablen. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen transplantationsassoziiierter Mortalität und dem Jahr, in dem die SZT durchgeführt wurde, dem unverwandten Spender, dem Ort bzw. der Klinik und dem mTRM-Score wurde ermittelt.

Die Beobachtungen, dass der Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Patient und das Jahr der SZT Einfluss auf die TRM haben, stimmen mit publizierten Daten (Balduzzi et al., 1995; Davies et al., 1997; Hows et al., 1993; Kernan et al., 1993; Speiser et al., 1996; Szydlo et al., 1997; Dominietto et al., 2002) überein.

4.1. Patientenassoziierte Variablen

Zu den Patientencharakteristika zählen das Alter, Geschlecht und der CMV-Status.

4.1.1. Patientenalter

Das Patientenalter war in der multivariaten Analyse kein signifikanter Prädiktor für die TRM ($P=0,8969$). Der mTRM-Score, der sich zusammensetzt aus Punktwert für Patientenalter, Remissionsstatus und Spendertyp, war ein signifikanter Risikofaktor für die TRM. Das Patientenalter für sich alleine genommen beeinflusst in der Studie nicht die TRM-Rate, sondern nur zusammen mit den Variablen Remissionsstatus und Spendertyp.

Die Studien von Yakoub-Agha et al. (2006) und Gustafsson et al. (2004) konnten ebenfalls keinen Einfluss des Patientenalters auf die TRM zeigen.

In anderen Studien wurde das Patientenalter als ein unabhängiger Risikofaktor für die TRM identifiziert. Bunin et al. stellten fest, dass das Patientenalter signifikanten Einfluss auf das

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Outcome hatte. Sie untersuchten das Outcome von 363 Kindern mit ALL in zweiter kompletter Remission (CR2) von 1988 bis 2000, die Stammzellen aus Knochenmarksblut von unverwandten Spendern erhielten. 5 Jahre nach KMT war die TRM 38% bei 289 Patienten, die jünger als 15 Jahre waren. Im Gegensatz dazu war die TRM für 65 Patienten, die älter als 15 Jahre waren, 60% ($P=0,003$). In der multivarianten Analyse wurde das Patientenalter (älter als 15 Jahre) neben drei weiteren Faktoren (Dauer der 1.CR länger als 12 Monate ($P=0,02$), HLA-Mismatch ($P<0,0001$) und Karnofsky-Index von 90 oder mehr ($P=0,02$)) als Risikofaktor für die TRM gefunden ($P=0,0009$).

Woolfrey et al. (2002) prüften von 1987 bis 1999 die Risikofaktoren für das Outcome von 88 Patienten mit ALL, die jünger als 18 Jahre waren und Knochenmarkstransplantat von HLA-indifferenten oder HLA-differenten unverwandten Spendern erhielten. Sie berichteten, dass ein Patientenalter ≥ 10 Jahre in der multivarianten Analyse assoziiert war mit einem erhöhten Risiko für die TRM ($P<0,001$).

Zu der gleichen Schlussfolgerung gelangten Miano et al. (2007), die 31713 pädiatrische allogene und autologe SZT zwischen 1970 und 2002 analysierten. Bei den allogenen SZT beobachteten sie eine erhöhte TRM bei Patienten, die älter als 16 Jahre waren ($P<0,0001$).

Dominietto et al. (2002) untersuchten den Einfluss der infundierten Stammzelldosis auf das Outcome von 905 Patienten, die unmanipulierte SZ von MSD, MMRD oder MUD erhielten. In der Studie bestätigten sie auch den negativen Einfluss des hohen Patientenalters auf das TRM-Risiko. Hohes Patientenalter (älter als 30 Jahre) ging mit einem erhöhten TRM-Risiko einher ($P=0,02$).

Barrett et al. analysierten das Outcome von 690 Patienten mit ALL in CR1 oder CR2, die eine KMT erhielten (Barrett et al., 1989). Die häufigste Ursache des Therapieversagens bei pädiatrischen Patienten in CR1 war das Rezidiv. Adulte Patienten in CR1 hatten eine gleiche Rezidivrate, aber erhöhte transplantationsassoziierte Komplikationen wie GvHD und interstitielle Pneumonien. Patienten, die älter als 16 Jahre waren, hatten ein 1,6 höheres Risiko des Therapieversagens als jüngere Patienten ($P<0,0002$).

Kook et al. zeigten, dass junge Patienten in der frühen Posttransplantationsphase zu einer höheren proliferativen Antwort auf ein T-Zell-Mitogen (PHA, Phytohämagglutinin) tendieren als ältere Patienten (Kook et al., 1997). Diese Diskrepanz war erst 1 bis 2 Jahre nach SZT signifikant ($P=0,033$ 12 Monate Post-SZT, $P=0,036$ 18 Monate Post-SZT, $P=0,025$ 24 Monate Post-SZT).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Die proliferative Lymphozytenantwort wurde zur Abschätzung der Immunrekonstitution nach SZT herangezogen. Kook et al. prüften die Funktion von peripheren Empfänger-Lymphozyten bei T-Zell depletiertem Knochenmarktransplantat mit T- und B-Zell Mitogenen u.a. PHA. Eine Korrelation zwischen der Antwort auf PHA und der totalen Anzahl an Lymphozyten ($r > 0,5$) und der CD3+ Zellzahl ($r > 0,5$) konnte gezeigt werden. Kook et al. schlussfolgerten, dass jüngere Patienten aufgrund der besseren Antwort auf PHA eine schnellere Immunrekonstitution aufweisen.

Small et al. analysierten Faktoren, die die Immunrekonstitution beeinflussen, bei erwachsenen (Alter: Median 37,8 Jahre) und pädiatrischen Patienten (Alter: Median 12 Jahre) nach unverwandter oder verwandter T-Zell-depletierter KMT. Sie beobachteten Unterschiede in der Immunrekonstitution zwischen den beiden Altersgruppen (Small et al., 1999). Sie berichteten, dass erwachsene Empfänger von T-Zell depletierter unverwandter Knochenmarktransplantation einen verlängerten und profunden Mangel an CD3+, CD4+ und CD8+ T-Zellpopulationen aufwiesen verglichen mit pädiatrischen Empfängern nach unverwandter KMT oder mit erwachsenen Empfängern nach verwandter KMT ($P < 0,01$). Die Erwachsenen hatten ein 3,1fach erhöhtes Risiko an opportunistisch lebensbedrohlichen Infektionen zu erkranken ($P = 0,04$, CI 95%: 1,2 – 8,5), einhergehend mit einer langsamen Regeneration der CD4-T-Zellen, als die beiden anderen untersuchten Gruppen. Erwachsene zeigten in den ersten 6 Monaten nach SZT weniger als 100 CD4+ Zellen/ μ L und weniger als 200 Zellen/ μ L 12 bis 18 Monaten nach SZT. Die Mehrheit der Kinder hatte in den ersten 6 Monaten über 200 Zellen/ μ L und 6 bis 12 Monate Posttransplantation wiesen sie normwertige Zellzahlen auf.

Diese Ergebnisse könnten eine Erklärung für die hohe TRM bei älteren Patienten sein. Bei älteren Patienten entwickeln sich Subpopulationen des Immunsystems nach SZT unterschiedlich schnell und es kann zu abnormalen Verhältnissen zwischen den Subpopulationen kommen. Das Immunsystem kann nicht adäquat reagieren und Patienten versterben transplantationsassoziiert z.B. an Infektionen (Fallen et al., 2003).

Dahlke et al. untersuchten den Einfluss des Patientenalters auf die TRM bei verwandten und unverwandten SZT (Dahlke et al., 2006). In der univarianten Analyse ermittelten Dahlke et al. das Patientenalter, älter als 18 Jahre, als Risikofaktor für die TRM ($P = 0,004$). Der Einfluss dieses Faktors war in der Gruppe mit unverwandten Spendern ausgeprägter ($P = 0,011$) als in der Gruppe mit verwandten Spendern ($P = 0,07$). Dahlke et al. beobachteten eine Zunahme an fatalen

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Infektionen und eine hohe Rate an Organtoxizitäten aufgrund intensiver Chemotherapien im Rahmen der Konditionierung.

4.1.2. Patientengeschlecht

Das Geschlecht des Patienten war in unserer Studie kein Risikofaktor für die TRM. Yakoub-Agha et al. (2006) untersuchten in einer Studie speziell den Einfluss des Spendertyps wie auch andere prognostische Faktoren auf das Outcome von Patienten, die zwischen März 2000 und Januar 2003 eine allogene KMT erhielten. Sie beobachteten, dass das Patienten- oder Spendergeschlechts keine Einfluss auf das Outcome hatte ($P=0,322$) (Yakoub-Agha et al., 2006). Dahlke et al. stellten eine Assoziation zwischen Patientengeschlecht und der TRM fest (Dahlke et al., 2006). Sie untersuchten das Outcome von Patienten mit ALL nach einer verwandten oder unverwandten SZT. Der Median des Patientenalters lag bei 23 Jahren. Das Outcome der Patienten mit einem unverwandten Spender war vergleichbar mit dem Outcome von Patienten mit einem verwandten Spender. Dahlke et al. ermittelten verschiedene Faktoren, die die TRM beeinflussen. Handelte es sich um eine Patientin, der Stammzellen infundiert wurden, war die TRM niedriger als bei männlichen Patienten ($P=0,035$). Der positive Effekt des weiblichen Geschlechts der Patientin auf die TRM wurde in der multivariaten Analyse bestätigt ($P=0,042$). Weitere Faktoren, die Einfluss auf die TRM haben, waren das Patientenalter und wenn Patient und Spender nicht das gleiche Geschlecht hatten (Geschlechter-Mismatch).

4.1.3. Patienten-CMV-Status

Im untersuchten Kollektiv wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Patienten-CMV-Status und TRM gefunden. Eine positive CMV-Serologie beim Patienten erhöht nach publizierten Daten die TRM. Eine positive CMV-Serologie bei adulten Empfängern wurde von Yakoub-Agha et al. als ein Risikofaktor für eine erhöhte TRM-Inzidenz beobachtet (Yakoub-Agha et al., 2006). Eine negative Empfänger-CMV-Serologie verringerte das Risiko der TRM ($P=0,023$).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Kook et al. beobachteten in ihrer Analyse von T-Zell depletierten pädiatrischer KMT mit MUD oder partiell HLA-passenden Familienspendern, dass CMV-positive Patienten eine signifikante Verspätung der proliferativen Immunantwort auf Mitogene aufwiesen als CMV-negative Patienten, was mit einem erhöhten Risiko für die TRM einhergeht. CMV-positive Patienten hatten eine positive CMV-IgM-Antwort nach KMT oder eine positive systemische CMV-Kultur (Blut, Urin oder andere Körperflüssigkeiten) (Kook et al., 1997).

Dieses Ergebnis wurde durch die Studie von Dahlke et al. bestätigt. Sie analysierten das Outcome von ALL-Patienten nach unverwandter oder verwandter SZT. Dahlke et al. fanden eine signifikante Reduktion der TRM bei CMV-seronegativen Patienten ($P=0,014$) (Dahlke et al., 2006). Das Ergebnis wurde in der multivarianten Analyse gestützt ($P=0,015$). Die erhöhte TRM bei CMV-seropositiven Patienten erreichte in der Gruppe mit unverwandten Spendern signifikante Werte ($P=0,004$), während die TRM in der Gruppe mit verwandten Spendern durch den CMV-Status nicht beeinflusst wurde ($P=0,5$).

4.2. Spender-assoziierte Variablen

Zu den Spender-assoziierten Variablen gehören das Alter, Geschlecht und CMV-Status.

4.2.1. Spenderalter

Das Spenderalter war in der Studie kein Risikofaktor für die TRM. Es gibt Daten, die demonstrieren, dass ein hohes Spenderalter negativen Einfluss auf die TRM hat oder transplantationsassoziierte Komplikationen (aGvHD, cGvHD) erhöht.

Gustafsson et al. identifizierten in einer univarianten Analyse das Spenderalter als Risikofaktor, der aber als unabhängige Determinante keinerlei Einfluss auf die definierten Endpunkte aGvHD, TRM, Rezidiv, Tod oder Rezidiv und Tod hatte (Gustafsson et al., 2004).

Eisner et al. zeigten, dass ein hohes Spenderalter mit einer erhöhten Inzidenz der aGvHD (univariante Analyse: $P=0,002$; multivariante Analyse: $P=0,003$) und der cGvHD ($P=0,032$) einhergeht (Eisner et al., 1995).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Kollman et al. bestätigten in ihrer Studie die vermehrte Entwicklung einer aGvHD und cGvHD bei steigendem Spenderalter (Kollman et al., 2001). Sie untersuchten den Effekt des Spenderalters auf das Outcome von 6978 Patienten, die zwischen 1987 und 1999 eine unverwandte KMT erhielten. Dafür unterteilten sie die Spender nach ihrem Alter in 3 Altersklassen: Spender im Alter von 18 bis 30, von 31 bis 45 Jahren und Spender, die älter als 45 Jahre waren. Die kumulative Inzidenz der aGvHD Grad III-IV (P=0,005), der cGvHD (P=0,02) und der 5-Jahres-Überlebenschance (P=0,0002) in den 3 unterschiedlichen Altersklassen der Spender zeigt Tabelle 60.

Spenderalter	aGvHD - Inzidenz Grad III-IV (%)	cGvHD - Inzidenz (%)	5-Jahres-Überlebenschance (%)
18-30 Jahre	30	44	33
31-45 Jahre	34	48	29
> 45 Jahre	34	49	25
	P= 0,005	P= 0,02	P= 0,0002

Tabelle 60: Dargestellt sind die Inzidenz einer aGvHD Grad III-IV und einer cGvHD sowie die 5-Jahres-Überlebenschance in % bei den entsprechenden Spenderaltersklassen für die von Kollman et al. analysierten Patienten, die eine unverwandte KMT erhielten.

Yakoub-Agha et al. untersuchten den Einfluss von MSD und MUD bei adulten Patienten mit akuten Leukämien, chronischen Leukämien oder MDS auf das Outcome nach einer allogenen SZT (Yakoub-Agha et al., 2006). Alle Patienten waren jünger als 55 Jahre und bekamen im Rahmen der Konditionierung Cyclophosphamid und TBI und als GvHD-Prophylaxe CSA und MTX. Yakoub-Agha et al. fanden heraus, dass die Inzidenz der TRM abnahm, wenn die Spender jünger als 37 Jahre waren (P=0,019).

Dominietto et al. sahen eine signifikante Reduzierung der TRM, wenn die Spender 31 Jahre oder jünger waren (P=0,06) (Dominietto et al., 2002).

Dahlke et al. fanden auch einen Zusammenhang zwischen TRM und Spenderalter (Dahlke et al., 2006). Die Grenze des Spenderalters war in dieser Studie niedriger. Spender, die jünger als 20 Jahre waren, erniedrigten die TRM (P=0,043).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

4.2.2. Spendergeschlecht

Das Spendergeschlecht war in der Studie kein Risikofaktor für die TRM.

Gustafsson et al. (2004) analysierten 181 Kinder (Alter: Median 9) mit ALL, AML und CML, die eine allogene SZT erhielten, um Faktoren, die die TRM beeinflussen, benennen zu können. Ein weiblicher Spender war kein prognostischer Faktor für die TRM ($p= 0,047$). In der Studie verdeutlichte sich, dass aber ein Geschlechter-Mismatch die TRM-Rate erhöht. Der p-Wert bei weiblichen Spendern und männlichen Empfängern lag bei 0,007 und bei sensibilisierten weiblichen Spender und männlichen Empfängern (sensitised FtoM; sensitised female to male) bei 0,004. „Sensibilisiert“ bedeutete, dass die weibliche Person vor der Entnahme der Blutstammzellen schwanger war oder Bluttransfusionen bekommen hatte.

Der Einfluss des Spendergeschlechts auf die TRM wurde in den Studien von Bunin et al. (2002), Barrett et al. (1989) und Woolfrey et al. (2002) nur in Kombination als Geschlechter-Mismatch und Geschlechter-Match zwischen Empfänger und Spender analysiert. Die Geschlechter-Konstellation hatten wir in der vorliegenden Studie nicht weiter überprüft.

4.2.3. Spender-CMV-Status

In unserer Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Spender-CMV-Status und der TRM sichtbar. Yakoub-Agha et al. (2006) zeigten in ihrer Studie, dass der Spender-CMV-Status kein Risikofaktor der TRM war ($p= 0,734$). Sie identifizierten aber ein CMV-Mismatch zwischen Spender und Empfänger als ein Prädiktor für die TRM ($p= 0,033$). Wenn der Spender CMV-negativ war und der Empfänger CMV-positiv war die TRM-Rate erhöht (Yakoub-Agha et al., 2006).

Gustafsson et al. (2004) untersuchten Spender-, Empfänger- und Transplantat-bezogene Variablen bei pädiatrischen allogenen SZT. Das Alter der Patienten lag zwischen 0,5 bis 17 Jahren (Median 9 Jahre). Vor der SZT wurde die Herpesvirusserologie von HSV, EBV, CMV und VZV bei Spender und Empfänger überprüft. Die Spender wurden darauf in 2 Gruppen eingeteilt: eine Gruppe, die für 0 bis 2 Herpesvirengruppen positiv waren und eine andere Gruppe, die für 3 bis 4 Herpesvirengruppen positiv waren. Die TRM wurde unter anderem durch

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

einen Spender mit einer positiven Herpesvirusserologie für 3-4 Herpesvirengruppen ($P=0,04$) erhöht (Gustafsson et al., 2004).

Paulin et al. (1985), Paulin et al. (1987) und Schroff et al. (1982) wiesen in den Studien nach, dass die Zeit bis zum völligen Wiederherstellen des Immunsystems nach allogener KMT durch eine akute CMV-Infektion verlängert wird. CMV-Infektionen sind mit einer Erhöhung der CD8+-Zellen und einer Abnahme der CD4+-Zellzahl assoziiert. Dadurch resultiert ein umgekehrtes CD4+/CD8+-Verhältnis (Normalwert 1,4). Ein erniedrigtes CD4+/CD8+-Verhältnis ist Zeichen einer unzureichenden Immunität. Es kann nachgewiesen werden bei Defektimmunopathien, typischerweise beim 'AIDS-related Complex' oder 'full-blown AIDS', passager bei Virusinfekten, bei Autoimmunopathien und bei fortgeschrittenen Stadien maligner Tumore.

4.3. Krankheitsassoziierte Variablen

Zu den Krankheitsassoziierten Variablen gehören die Diagnose und der Remissionsstatus bei SZT.

4.3.1. Diagnose

In der vorliegenden Arbeit waren in der multivariaten Analyse die Diagnose ALL ($p=0,58$) und MDS ($p=0,43$) keine signifikanten Risikofaktoren für die TRM.

Yakoub-Agha et al. (2006) konnten in der Studie über den Einfluss von MSD und MUD bei adulten Patienten mit akuten Leukämien, chronischen Leukämien oder MDS auf das Outcome nach einer allogenen SZT die Diagnosen akute Leukämie ($p=0,915$), CML ($p=0,3$) und MDS ($p=0,205$) nicht als Prädiktor für die TRM identifizieren.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

4.3.2. Remissionsstatus bei SZT

In unserer Studie war der Remissionsstatus kein signifikanter Risikofaktor für die TRM ($P=0,0971$).

In der Arbeit von Yakoub-Agha et al. (2006) wurden Patienten mit akuten Leukämien in 1. Vollremission und mit chronischen Leukämien in 1. chronischer Phase untersucht. Fortgeschrittene Erkrankungen oder das Status der Non-Remission wurden nicht mit eingeschlossen. Der Remissionsstatus bei adulten SZT war in der Studie kein Risikofaktor für die TRM (Yakoub-Agha et al., 2006).

In der Studie von Dahlke et al. (2006) gab es keine Unterschiede hinsichtlich der TRM oder der Überlebensrate zwischen den insgesamt 84 Patienten (Alter: Median 23Jahre) mit ALL in CR1, partieller Remission, ohne Remission oder mit fortgeschrittener Erkrankung. Das Ergebnis erklärten sich Dahlke et al. mit der geringen Anzahl an Patienten mit partieller Remission, ohne Remission oder mit fortgeschrittener Erkrankung. Andere Studien hingegen zeigten ungünstigere Resultate für Patienten mit ALL, die bei Transplantation nicht in CR waren (Grigg et al., 1999; Tabata et al., 2002).

In der Studie von Woolfrey et al. wiesen pädiatrische Patienten mit ALL, die ohne Remission transplantiert wurden, eine hohe TRM-Rate auf (Woolfrey et al., 2002). Woolfrey et al. beobachteten eine TRM-Rate von 20% bei Patienten in CR1, von 22% bei Patienten in CR2, von 60% bei Patienten in CR3 und von 41% bei Patienten, die sich nicht in Remission vor der KMT befanden. In der multivariaten Analyse war der Remissionsstatus signifikant assoziiert mit der TRM ($P=0,006$).

Bunin et al. analysierten den Effekt des Remissionsstatus bei 363 Kindern mit ALL auf die Inzidenz der TRM (Bunin et al., 2002). Die Dauer der ersten Vollremission (CR1) wurde als wichtiger Prädiktor für das Outcome nach SZT ermittelt. Eine Dauer der CR1 von weniger als 12 Monaten war signifikant assoziiert mit einer höheren Inzidenz der TRM ($P=0,02$).

Barrett et al. beobachteten eine höhere Inzidenz des Rezidivs und der fatalen Infektionen bei adulten und pädiatrischen Patienten mit ALL in CR2 verglichen mit Patienten mit ALL in CR1 (Barrett et al., 1989).

Die Ergebnisse von Dominietto et al. verdeutlichten den Einfluss der Krankheitsphase auf die TRM. Patienten mit Leukämie, deren Erkrankung sich in einer frühen Phase befand, hatten eine

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

geringere Wahrscheinlichkeit für die TRM als Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (P=0,06) (Dominietto et al., 2002).

Szydlo et al. stellten fest, dass Leukämie-Patienten im frühen Stadium bei KMT mit Alternativspendern (MMUD, MUD, haploidente Familienspender) ein zweifach erhöhtes Risiko des Therapieversagens (Tod aufgrund TRM oder Rezidiv) haben verglichen mit MSD-Transplantate. Bei fortgeschrittener Erkrankung war dieser Gegensatz nicht stark ausgeprägt (Szydlo et al., 1997).

4.4. Therapieassoziierte Variablen

Therapieassoziierte Variablen sind HLA-Mismatch, Verwandtschaftsgrad Spender-Patient, Konditionierung, GvHD-Prophylaxe, aGvHD, cGvHD und Stammzellquelle.

4.4.1. HLA-Mismatch

In der vorliegenden Studie war ein unverwandter Spender mit einer höheren TRM-Rate assoziiert als ein verwandter Spender. Die HLA-Disparität nimmt per Definitionem bei unverwandten gegenüber verwandten Spendern zu. Die Methoden der HLA-Typisierung sind unterschiedlich. Es gibt serologische und hochauflösende molekulargenetische Bestimmungen. Da in unserer Studie keine einheitliche Typisierung der HLA-Merkmale gefordert war, könnten Unterschiede in den HLA-Merkmalen zwischen Spender und Empfänger aufgrund der Methodik nicht bestimmt worden sein.

Studien von Balduzzi et al. (1995), Bunin et al. (2002), Drobyski et al. (2002), Kollman et al. (2001), Petersdorf et al. (1999) und Szydlo et al. (1997) zeigten eine Erhöhung der TRM bzw. eine Reduktion des mittleren Überlebens bei HLA-Disparität.

Das Outcome von ALL-, AML- und CML-Patienten nach KMT mit verschiedenen Spendertypen (MSD, MUD, MMUD, haploidente Familienspender) ist in der Arbeit von Szydlo et al. von der HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger abhängig (Szydlo et al., 1997). Sie zeigten, dass das relative Risiko des Therapieversagens (Tod oder Rezidiv) mit der MSD-Gruppe als

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Referenzgruppe 2,43 bei MMRD mit 1 HLA-Antigen Mismatch ($P < 0,0001$) betrug, 3,79 bei MMRD mit 2 HLA-Antigen Mismatches ($P < 0,0001$), 2,11 bei MUD ($P < 0,0001$) und 3,33 bei MMUD mit 1 HLA-Antigen Mismatch ($P < 0,0001$).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung waren die Unterschiede bezüglich des Therapieversagens bei HLA-Disparität nicht so signifikant wie bei Patienten mit Leukämien im frühen Stadium: Das relative Risiko lag bei 1,22 (P : nicht signifikant) bei MMRD mit 1 HLA-Antigen Mismatch, bei 1,81 ($P < 0,0001$) bei MMRD mit 2 HLA-Antigen Mismatches, bei 1,39 ($P = 0,002$) bei MUD und bei 1,63 ($P = 0,002$) bei MMUD mit 1 HLA-Antigen Mismatch.

Woolfrey et al. wiesen Faktoren nach, die mit der TRM assoziiert waren. Zu diesen Faktoren zählten Alter bei Transplantation, Immunophänotyp, Patienten- und Spendergeschlecht sowie HLA-Mismatch ($P = 0,004$) (Woolfrey et al., 2002). Da die HLA-Typisierung serologisch oder hochauflösend molekulargenetisch während des von Woolfrey et al. untersuchten Zeitraums durchgeführt wurde, könnte die Patienten/Spender-Gruppe mit identischen HLA-Merkmalen auch HLA-Disparitäten beinhalten, die mit den jeweiligen Methoden nicht aufgedeckt wurden. Die Ergebnisse müssten dann hinsichtlich des Einflusses der HLA-Disparität auf das Outcome von Leukämie-Patienten kritisch betrachtet werden. Der wirkliche Effekt könnte maskiert sein.

Kook et al. (1997) untersuchten die Rekonstitution des Immunsystems nach T-Zell-depletierter KMT bei 64 Kindern (Alter: Median 7,8 Jahre) mit ALL, akuter non-lymphatischer Leukämie (ANLL), CML und schwerer aplastischer Leukämie. Eine hohe HLA-Disparität war mit einer verspäteten Immunrekonstitution verbunden, die in einer höheren Infektionsrate bei unverwandten Spendern oder HLA-nicht passenden Spendern resultierte im Vergleich zu MSD (Kook et al., 1997).

Kalwak et al. analysierten den Einfluss der HLA-Disparität auf die T-Zell-Rekonstitution und untersuchten, inwieweit ein MMRD eine Alternative zu einem HLA-identischen Spender darstellt (Kalwak et al., 2003). Die Autoren folgerten, dass ein MMUD, wenn von einer extensiven T-Zell-Depletion abgesehen wird, die gleichen Risiken bezüglich Infektionen und GvHD zeigt wie ein HLA-identischer Spender. Die Repopulation durch T-Zellen war bei HLA-nicht identischen- und HLA-identischen Spendern gleich.

Gustafsson et al. untersuchten Risikofaktoren der SZT bei Kindern mit Leukämien. Spender-, Empfänger- und Transplantat-bezogene Variablen wurden hinsichtlich des Outcomes nach SZT erforscht (Gustafsson et al., 2004). Als Endpunkte wurden definiert: akute GvHD Grad II-IV,

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

TRM, Rezidiv, Tod oder Rezidiv und Tod. Die TRM an Tag +100 nach SZT, welche Komplikationen wie inkomplettes Anwachsen des Transplantats, GvHD, Toxizität und Infektionen reflektiert, war 8% und die 5-Jahres-TRM 18%. Die TRM wurde durch 4 verschiedene Faktoren erhöht: Akute GvHD Grad II-IV ($P=0,008$), HLA-Mismatch ($P=0,01$), Donor mit einer positiven Herpesvirusserologie für 3-4 Viren ($P=0,04$) und ein sensibilisierter weiblicher Spender für einen männlichen Empfänger ($P=0,003$) (sensitised FtoM; sensitised female to male). Transplantate von HLA-differenten Spendern waren assoziiert mit einem schlechteren Ergebnis in allen fünf Endpunkten.

In der Studie von Bunin et al. war die HLA-Disparität verbunden mit einer höheren Inzidenz der TRM ($P<0,001$) (Bunin et al., 2002). Je nach Typisierung und Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Patient und Spender wurden die Spender in 3 Gruppen eingeteilt: 1. Match in HLA-A, -B und -DRB1 (65%),

2. Match in HLA-A, -B und serologischer Match in HLA-DR (11%) und

3. Mismatch in HLA-A, -B oder -DR (24%).

Die kumulative Inzidenz der TRM bei Patienten mit der 3. Spendergruppe war 58%, mit der 2. Gruppe 42% und mit der 1. Gruppe 33% ($P=0,0004$). Strenge Kriterien für die Typisierung von HLA-passenden Spendern könnten das Risiko der GvHD minimieren. Dies würde das Problem, einen passenden Spender für eine SZT zu finden, erhöhen und die Anzahl der SZT reduzieren.

4.4.2. Verwandtschaftsgrad zwischen Patient und Spender

MSD werden bei SZT bevorzugt, um das Risiko früher Komplikationen wie akute GvHD zu reduzieren. Nur 30% der Patienten haben einen MSD (Blau et al., 2007). Daher wird immer mehr auf Alternativspendern wie MUD und haploidente Spendern ausgewichen.

Im EBMT activity survey 2005 wurde eine Zunahme von unverwandten Spendern bei allogenen SZT beobachtet (Gratwohl et al., 2007). Dieser Trend zeichnete sich schon 1997 ab (Gratwohl et al., 1999). 2005 hat die Anzahl der allogenen SZT um 20% gegenüber dem Vorjahr zugenommen. 41% der allogenen SZT wurden mit unverwandten Spendern durchgeführt (Gratwohl et al., 2007).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Miano et al. untersuchten in einer Studie die Entwicklung der hämatopoetischen SZT bei Kindern in den letzten 30 Jahren (Miano et al., 2007). Der Trend ging dahin, dass mehr allogene SZT verzeichnet werden konnten (1520 allogene SZT in 1999), dass als Stammzellquelle periphere Stammzellen verwendet wurden (1999-2002 30% PBSC) und dass vermehrt Stammzellen von unverwandten und/oder HLA-differenten Spendern genommen wurde (1999-2002 61% alternative Spender). Bei bestimmten Erkrankungen wie AML und Non-Hodgkin-Lymphome ist dieses Phänomen am deutlichsten zu erkennen. Eine Zunahme der allogenen SZT mit unverwandten Spendern ist primär in Ländern mit einem hohen Bruttoinlandsprodukt zu finden. Ein unverwandter Spender zeigte sich in der vorliegenden Studie als ein Risikofaktor für die TRM ($P=0,0083$). Unsere Daten legen dar, dass eine SZT mit einem MSD eine niedrigere TRM-Rate aufwies als mit einem MUD, MMUD oder MMRD. Die TRM war 7,3% bei MSD, 0% bei MRD (es gab nur 2 dieser Spendertypen), 31,2% bei MUD, 19% bei MMUD und 22,2% bei MMRD. Die aGvHD-Rate Grade I-IV lag bei 67,3% bei MSD, 100% bei MRD, 55,6% bei MMRD, 47,7% bei MUD, 76,2% bei MUD und 52,3% bei unverwandten Spendern (MMUD und MUD).

Blau et al. analysierten das Outcome bei PBSCT mit verschiedenen Spendertypen (Blau et al., 2007). Sie untersuchten von April 1996 bis Juli 1998 18 Patienten, die periphere Blutstammzellen von MMRD oder MUD bekamen. Die akute GvHD-Rate am letzten Untersuchungstermin war 40%, welche vergleichbar war mit Werten, die bei SZT mit MSD erreicht werden (Ottinger et al., 2003; Bensinger et al., 1995).

Die Studie von Yamasaki et al. gaben eine aGvHD-Rate von 64% bei MMRD und MUD an (Yamasaki et al., 2004). Die extrem hohe Rate wurde darauf zurückgeführt, dass in dieser Studie die MMRD zwei bis drei HLA-Mismatches hatten. In der vorliegenden Studie wurden ebenfalls zwei bis drei HLA-Mismatches bei MMRD akzeptiert, in der Studie von Blau et al. (2007) hingegen nur ein HLA-Mismatch.

10,9% der Patienten mit einem MSD erkrankten während unseres Beobachtungszeitraumes an einer cGvHD, 11,1% mit einem MMRD und 13,8% mit einem MUD.

Die cGvHD-Rate bei Blau et al. (2007) betrug 70%. Sie ist höher als unsere beobachtete Rate und höher als publizierte Daten von 30-40% bei MRD bzw. 10-20% bei MMRD (Yamasaki et al., 2004; Mehta et al., 2004; Henslee-Downey 1997). Diese Diskrepanz lässt sich auf die Verwendung von unterschiedlichen Stammzellquellen zurückführen.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

In den Studie von Mehta et al. (2004) und Henslee-Downey et al. (1997) war die Stammzellquelle das Knochenmark, in der Studie von Yamasaki et al. (2004) wurden SZ aus dem Knochenmark und aus dem peripheren Blut transfundiert. In unserer Studie wurden Knochenmark und periphere Stammzellen, teilweise manipuliert, verwendet. In der Studie von Blau et al. wurden unmanipulierte periphere Blutstammzellen transfundiert.

Die Studie von Blau et al. (2007) zeigte zusammenfassend, dass allogene PBSCT von Alternativspendern, d.h. keine HLA-identischen Verwandten, hinsichtlich des Anwachsens des Transplantats, der aGvHD und des Rezidivrisikos vergleichbar sind mit allogenen SZT mit MRD. Unsere Ergebnisse konnten diese Aussage nicht stützen, sondern zeigten, dass ein unverwandter Donor mit einer erhöhten TRM verbunden ist.

Miano et al. (2007) untersuchten 31713 allogene und autologe pädiatrische SZT zwischen 1970 und 2002. Die Daten entstammten aus dem EBMT-Register. Sie identifizierten neben anderen Risikofaktoren (Patientenalter > 16 Jahre, SZT vor 1996 und Zentren, die weniger als 10 allogene SZT pro Jahr durchführen) einen unverwandten Spender ($P < 0,0001$) als Prädiktor für die TRM (Miano et al., 2007).

Ein unverwandter Spender wurde auch in den Studien von Balduzzi et al. (1995), Davies et al. (1997), Hows et al. (1993), Kernan et al. (1993) und Speiser et al. (1996) als ein Risikofaktor für die TRM identifiziert.

Koehl et al. (2007) evaluierten in ihrer Arbeit Faktoren, die die Immunrekonstitution von Kindern mit ALL, AML und MDS nach allogener SZT beeinflussen (Koehl et al., 2007). Ein verlängertes lymphozytäres Defizit wurde mit einer hohen Morbidität und einem erhöhten Rezidivrisiko – beides mit einer erhöhten Mortalität verbunden- in Beziehung gesetzt. Faktoren, die die hämatopoetische Rekonvaleszenz beeinflussen, sind die Stammzellquelle, die Menge von CD34+ und CD3+ Zellen im Transplantat (Berger et al., 1999; Kook et al., 1996; Kalwak et al., 2002; Roux et al., 2000; Fallen et al., 2003), der CMV-Status vor und nach SZT (Kalwak et al., 2002; Storek et al., 2001; Kook et al. 1997), die zusätzliche Infusion von Spenderlymphozyten (Small et al., 1999; Powles et al., 1998; Elmaagacli et al., 2003), das Patientenalter (Fallen et al., 2003; Kook et al., 1997; Small et al., 1999), die Entwicklung einer GvHD (Roux et al., 2000; Kook et al., 1997; Gratama et al., 1984) und die Verwandtschaft und HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger (Niehues et al., 2001; Kalwak et al., 2003).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Niehues et al. bestätigten, dass Verwandtschaftsgrad und HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger Einfluss auf die T-Zell-Rekonstitution hatten (Niehues et al., 2001). Ein Defizit an T-Zellen führte zu GvHD und Infektionen und erhöhte die transplantationsassoziierte Mortalität. Unverwandte Spender verhinderten eine schnelle T-Zell-Rekonstitution, vor allem die Bildung von CD3+ (HR: 0,24; 95% CI: 0,095-0,60; P=0,002) und CD8+ Zellen (HR: 0,22; 95% CI: 0,1-0,51; P=0,0004). Die Entwicklung der CD4+ Zellen wurde nicht vom Spendertyp beeinflusst. Niehues et al. räumten ein, dass die unterschiedliche GvHD-Prophylaxe bei verwandten und unverwandten Spendern Einfluss auf die T-Zell-Rekonstitution haben könnte.

Gustafsson et al. untersuchten Risikofaktoren der SZT bei Kindern mit Leukämien (Gustafsson et al., 2004). Die TRM wurde durch 4 verschiedene Faktoren erhöht: Akute GvHD Grad II-IV (P=0,008), HLA-Mismatch (P=0,01), Donor mit einer positiven Herpesvirusserologie für 3-4 Viren (P=0,04) und ein sensibilisierter weiblicher Spender für einen männlichen Empfänger (P=0,003) (sensitised FtoM; sensitised female to male). Sie schlussfolgerten, dass anstatt des Verwandtschaftsgrades zwischen Spender und Empfänger andere Spendercharakteristika potentiellen Einfluss auf das Outcome von Kindern nach hämatopoetischer SZT haben: HLA-Mismatch, positive Herpesvirusserologie und sensitised FtoM. Diese Variablen konnten wir in unserer Studie nicht als Risikofaktoren identifizieren.

Yakoub-Agha et al. untersuchten den Einfluss von unverwandten und verwandten HLA-identischen Spendern auf das Outcome bei adulten Patienten mit akuten Leukämien, chronischen Leukämien oder MDS, die die gleiche Konditionierung (Cyclophosphamid und TBI) und die gleiche GvHD-Prophylaxe (CSA und MTX) erhielten (Yakoub-Agha et al., 2006). Yakoub-Agha et al. zeigten, dass folgende Variablen keinen Einfluss auf die TRM hatten: Patientenalter (p= 0,202), Spendergeschlecht (p= 0,322), Patientengeschlecht (p= 0,28), Sex-Mismatch (p=0,968), Spender-CMV-Status (p= 0,734), Diagnose AL (p= 0,915), CML (p= 0,3) und MDS (p= 0,205) und der Spendertyp MSD (p= 0,533). Ein unverwandter Spender war hingegen mit einer höheren aGvHD-Inzidenz Grad II-IV assoziiert als ein MSD (p= 0,049). Die Autoren diskutierten, ob eine differenziertere HLA-Typisierung, die eine Bestimmung von 12 Allelen zuließe, um maskierte HLA-MM aufzudecken, eine Reduktion der aGvHD-Inzidenz zu Folge hätte.

Kernan et al. berichteten, dass in ihrer Studie, die 462 Transplantationen mit unverwandten Spendern analysierte, Infektionen und interstitielle Pneumonien bei mehr als 30% der Patienten die Haupttodesursachen waren. Rezidive, die zum Tod führten, traten bei 14% der Patienten auf

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

(Kernan et al., 1993). Die hohe Inzidenz der opportunistischen Infektionen nach unverwandten KMT wird dem Einfluss der Mikro- und Makro-HLA-Disparität zwischen Empfänger und Spender (Nademanee et al., 1995; Hansen et al., 1998; Davies et al., 1995; Madrigal et al., 1997), der intensiven Immunsuppression (Nademanee et al., 1995; Casper et al., 1995; Davies et al., 1995; Hongeng et al., 1997), um GvHD und Transplantatabstoßung zu verhindern, und der höheren Inzidenz der schweren aGvHD und der extensiven cGvHD (Kernan et al., 1993; Nademanee et al., 1995; Hansen et al., 1998; Davies et al., 1995) zugeschrieben.

Small et al. analysierten aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos nach unverwandter KMT Parametern, die die Immunrestitution beeinflussen (Small et al., 1999). Das Ziel war, eine Korrelation zwischen diesen Parametern und der Infektionsrate zu finden. Small et al. untersuchten den Effekt des Patientenalters und der Spenderleukozyteninfusion auf die Immunrestitution nach unverwandter und verwandter T-Zell-depletierter KMT. Die Anzahl der CD3⁺-, CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen korrelierte mit dem Infektionsrisiko. Je geringer die Zellzahl war, desto höher war das Risiko opportunistischer Infektionen. Bei pädiatrischen Patienten konnten Small et al. keinen Unterschied hinsichtlich der Erholung der CD3⁺-, CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen zwischen verwandten und unverwandten KMT zeigen. Bei adulten Patienten nach T-Zell-depletierter unverwandter KMT wurde jedoch ein längerer CD3⁺-, CD4⁺- und CD8⁺-T-Zell-Mangel beobachtet als bei adulten Patienten nach verwandter KMT ($P < 0,01$) oder als bei pädiatrischen Patienten nach unverwandter KMT.

Die Wahrscheinlichkeit der opportunistischen Infektionen war bei Erwachsenen nach unverwandter KMT höher als bei Kindern nach unverwandter KMT ($p = 0,02$) oder als bei Erwachsenen nach verwandter KMT ($P = 0,02$). Die Arbeit von Small et al. demonstrierte, dass der Spendertyp nur bei adulten KMT eine signifikante Rolle spielt, bei pädiatrischen KMT scheint er keinen Einfluss auf die Immunrestitution zu haben.

Eine IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry) Studie, welche HLA-passende unverwandte mit HLA-passenden verwandten KMT für Leukämie-Patienten verglich, berichtete von einer signifikant höheren TRM-Rate bei unverwandter KMT (Szydlo et al., 1997). Es gab keine separate Analyse für pädiatrische Patienten. Szydlo et al. (1997) untersuchten 2055 Patienten, die eine allogene KMT erhielten. Es handelte sich um ALL-, AML- und CML-Patienten. Spendertypen waren MSD, HLA-haploidente Familienspender, MUD oder MMUD. Die HLA-Typisierung erfolgte serologisch. Szydlo et al. beobachteten eine signifikant erhöhte

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

TRM nach KMT mit Alternativspendern (HLA-haploidente Familienspender, MUD, MMUD) als mit MSD. Bei CML-Patienten in 1. CP oder ALL- und AML-Patienten in 1. CR lag die 3-Jahres-TRM bei $21\% \pm 2\%$ nach MSD-Transplantate und bei mehr als 50% nach alternativen Transplantaten (MUD, MMUD, haploidente Familienspender).

Die Studie von Dominietto et al. (2002) zeigte ein 2,19fach erhöhtes Risiko für die TRM bei Transplantate von Alternativspendern (MUD, MMRD, MMUD) als bei MSD-Transplantaten ($P=0,0001$).

Balduzzi et al. analysierten die transplantationsassoziierte Toxizität und Mortalität bei 636 pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Leukämien, die eine autologe oder allogene SZT erhielten (Balduzzi et al., 2002). Spender bei der allogenen SZT waren MSD und Alternativspender (MUD, MMRD, MMUD). Balduzzi et al. beobachteten einen Einfluss des Spendertyps auf die TRM: Das Risiko für die TRM war bei allogenen SZT mit MSD um das 2,6fache und mit Alternativspendern um das 11,4fache erhöht verglichen mit dem Ergebnis der autologen SZT.

Andere Studien zeigten keinen Unterschied in der TRM zwischen MRD und MUD-KMT bei pädiatrischen Patienten (Casper et al., 1995). Casper et al. (1995) beschrieben die Resultate von T-Zell depletierter KMT mit unverwandten Spendern bei 50 Kindern mit ALL, AML, JCML (Juvenile Chronische Myeloische Leukämie), CML und MDS. Nur 13 der Patienten hatten einen serologischen HLA-passenden Spender. Die Resultate hinsichtlich des Schweregrads der aGvHD unterschieden sich nicht signifikant von den Resultaten bei MSD-Transplantaten (Horowitz et al., 1993; Locatelli et al., 1993). 98% der Patienten zeigten ein Anwachsen des Transplantats. 33% der Patienten entwickelten eine aGvHD Grad II-IV, davon 4 Patienten eine schwere aGvHD Grad III/IV. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des EFS zwischen Patienten, die serologisch HLA-identisch mit ihren Spendern waren (46%), und den Patienten, die nur partiell HLA-identisch mit den Spendern waren (43%) ($P=0,97$).

4.4.3. Stammzellquelle

Koehl et al. untersuchten Faktoren, die die Immunrekonstitution v.a. von Lymphozytensubpopulationen negativ bzw. positiv beeinflussen (Koehl et al., 2007).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Die Stammzellquelle ist ein entscheidender Faktor für die Immunrekonstitution, da die Anzahl der Lymphozyten im Transplantat abhängig ist von der Quelle. Unmanipulierte PBSC enthalten $3,3-9,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg und $0,5-17,1 \times 10^8$ CD3+ Zellen/kg, eine Zehnerpotenz mehr an CD3+ Zellen als Blutstammzellen aus dem Knochenmark ($1,5-15,1 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg und $0,3-4,5 \times 10^7$ CD3+ Zellen/kg). Dies könnte die frühere Immunrekonstitution bei PBSCT gegenüber KMT erklären.

In der Studie von Koehl et al. (2007) wurde die schnellste Rekonstitution von CD3+, CD4+ und CD8+ Zellen bei PBSCT gesehen gefolgt von KMT und PBSC-CD34+-Transplantation.

Bei Kindern ist im Gegensatz zu Erwachsenen eine schnellere Immunrekonstitution zu beobachten. Bei Erwachsenen dauert sie nach SZT 2 bis 3 Jahre, bei Kindern 1 bis 1 ½ Jahre. Dieses Phänomen erklärten Koehl et al. mit dem bei Kindern noch vorhandenen Thymus, der sich nach der Pubertät zurückbildet. Die schnellere Regeneration des Immunsystems ist verbunden mit einer Abnahme des Risikos von opportunistisch lebensbedrohlichen Infektionen und Rezidiven im Vergleich zu Erwachsenen.

Storek et al. berichteten über eine höhere Inzidenz von Infektionen bei Erwachsenen nach Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark als bei PBSCT (Storek et al., 2001).

Vicent et al. evaluierten, ob die PBSCT Vorteile gegenüber der KMT hinsichtlich der Kinetik des Anwachsens, der aGvHD- und cGvHD-Inzidenz, der TRM, des Rezidivrisikos und des Überlebens bei ALL-Patienten aufweist (Vicent et al., 2002). Jeder Patient zeigte ein Anwachsen des Transplantats. Die Patienten, die eine PBSCT bekamen, wiesen eine schnellere Rekonstitution der Neutrophilen (10 Tage nach PBSCT versus 14 Tage nach KMT) ($P=0,0001$) und der Thrombozyten (13 Tage nach PBSCT versus 23 Tage nach KMT) ($P=0,0001$) auf. Dieser Befund wird so erklärt, dass in Zytokin-mobilisiertem peripheren Blut mehr Vorläuferzellen vorhanden sind. Einen Zusammenhang zwischen der CD34+-Zellzahl und dem Neutrophilenengraftment konnte nicht gefunden werden. Vicent et al. beobachteten aber, dass das Thrombozytenengraftment signifikant schneller war, wenn die Patienten mehr als 5×10^6 CD34+-Zellen/kg bekamen. Dies lässt den Schluss zu, dass eine hohe Anzahl an CD34+-Zellen zu einer schnelleren hämatopoetischen Erholung führt. Eine erhöhte cGvHD-Inzidenz konnte bei der PBSCT-Gruppe gezeigt werden ($50,6 \pm 12,2\%$ PBSCT versus $27,8 \pm 9,7\%$ KMT). Dieses Ergebnis wurde von anderen Autoren bestätigt. Zusammenfassend folgerten Vicent et al., dass PBSCT in pädiatrischen Patienten zu einer schnelleren hämatopoetischen Erholung führt

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

verglichen mit KMT, mit einer gleichen Inzidenz der aGvHD, der TRM und des Rezidivs. Keinen Unterschied zwischen PBSCT und KMT konnten Vicent et al. (2002) bei der aGvHD-Inzidenz, der TRM ($25,2 \pm 7,7\%$ für PBSCT versus $24,1 \pm 10,2\%$ für KMT; $P=0,29$) und dem Rezidivrisiko zeigen. Die erhöhte Inzidenz der cGvHD sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Madero et al. (2000) berichteten über eine gleiche Inzidenz und Schweregrad der cGvHD bei PBSCT bei pädiatrischen Patienten verglichen mit Ergebnissen aus Studien, in denen Kinder eine KMT erhielten (Madero et al., 2000). Die Inzidenz der cGvHD 1 Jahr nach PBSCT bzw. KMT lag bei 20%.

Dominietto et al. prüften den Einfluss der Zelldosis auf die Transplantatfunktion und das Outcome von 905 Patienten, die ein unmanipuliertes Knochenmarktransplantat von MSD, MMRD oder MUD erhielten (Dominietto et al., 2002). Dominietto et al. teilten die Patienten in 3 Gruppen entsprechend der infundierten Zelldosis ein: Low dose $\leq 2,4 \times 10^8/\text{kg}$, intermediate dose $> 2,4 \times 10^8/\text{kg}$ und $\leq 5 \times 10^8/\text{kg}$ und high dose $> 5 \times 10^8/\text{kg}$. Die 5-Jahres-TRM lag bei 41% versus 36% versus 28% ($P=0,01$), die TRM am Tag +100 nach KMT bei 24% versus 19% versus 16% ($P=0,008$) und die TRM, bei Patienten, die länger als 100 Tage nach KMT lebten, bei 23% versus 17% versus 11% ($P=0,01$) bei Patienten mit low dosis, intermediate oder high dosis. Der Effekt der Zelldosis war bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ausgeprägter (47% versus 33% versus 26%, $P<0,008$) verglichen mit Patienten, deren Grunderkrankung sich in früher Phase befand (32% versus 31% versus 26%, $P=0,1$) und einen ausgeprägteren Effekt war bei Patienten älter als 30 Jahre zu beobachten (56% versus 35% versus 27%, $P<0,0001$) verglichen mit Patienten jünger als 30 Jahre (31% versus 32% versus 20%, $P=0,1$). Der Zelldosis-Effekt auf die TRM konnte sowohl bei Patienten mit Transplantate von Alternativspendern (62% versus 44% versus 33%, $P=0,004$) als auch bei Patienten mit Transplantate von MSD (37% versus 31% versus 22%, $P=0,006$) gesehen werden. Die Zelldosis wurde in einer multivarianten Analyse als ein signifikanter Prädiktor für die TRM ($P=0,002$) bestätigt. Dies führten Dominietto et al. darauf zurück, dass eine hohe Zelldosis das Risiko von fatalen Infektionen und GvHD reduziert. Das Risiko der Infektionen bzw. der GvHD war 28%, 23% bzw. 16% für Patienten, die eine niedrige, mittlere bzw. hohe Zelldosis erhielten ($P=0,009$).

Unbeantwortet bleibt die Frage, welche Zellkomponente die Inzidenz der TRM reduzieren kann. Das könnten sein: Stammzellen, hämatopoetische Vorläuferzellen, Lymphozyten oder andere

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Zellen wie Stroma- oder Mesenchymalzellen. Dominietto et al. behaupteten, dass der positive Effekt der Zelldosis nur bei KMT signifikant ist, aber nicht bei PBSCT. Daher schlussfolgerten sie, dass die Transplantatfunktion nicht nur von CD34+-Zellen abhängig ist, sondern auch von anderen Zellsubpopulationen, deren Effekt in Studien weiter untersucht werden muss (Dominietto et al., 2002).

4.4.4. Konditionierung

Patienten, die im Rahmen der Konditionierung eine Ganzkörperbestrahlung bekamen, zeigten nach der Studie von Dominietto et al. ein geringeres TRM-Risiko, als Patienten ohne Bestrahlung ($P=0,02$) (Dominietto et al., 2002).

Vicente et al. beobachteten eine erhöhte Inzidenz der TRM bei Patienten, die eine geringere TBI-Dosis als 990 cGy erhielten ($P=0,3$) (Vicente et al., 2007). Ein weiterer Faktor, der das Risiko für die TRM erhöht, war, wenn die Patienten mehr als eine Chemotherapieeinheit benötigten, bis sie die Vollremission erreichten ($P=0,5$).

Die Ganzkörperbestrahlung oder die Art der Konditionierung hatten in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die TRM.

4.4.5. GvHD-Prophylaxe

Am häufigsten wurde in der vorliegenden Studie CSA kombiniert mit MTX (55,1%) zur GvHD-Prophylaxe gegeben. CSA alleine bekamen 32,2% der Patienten, 7,8% erhielten keine GvHD-Prophylaxe und bei 4,8% gab es keine Daten. In unserer Studie wurde keine Assoziation zwischen der Art der GvHD-Prophylaxe und der TRM deutlich.

In der multivarianten Analyse von Barrett et al. (1989) hatten Patienten, die MTX oder CSA ohne Kortikosteroide als GvHD-Prophylaxe erhielten, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens (Tod oder Rezidiv) im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich noch Kortikosteroide erhielten (relatives Risiko 2,8; $P<0,004$) (Barrett et al., 1989). Die Ursachen des Therapieversagens unterschieden sich je nach GvHD-Prophylaxe. Eine interstitielle Pneumonie

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

war die häufigste Todesursache bei Patienten mit MTX als GvHD-Prophylaxe. Bei Patienten mit CSA trat das Rezidiv häufiger auf. Kortikosteroide kombiniert mit entweder MTX oder CSA waren assoziiert mit einer erhöhten Inzidenz von Rezidiven und fatalen Transplantationskomplikationen (Barrett et al., 1989).

In der univarianten Analyse von Vicente et al. war die GvHD-Prophylaxe ohne MTX mit einer höheren TRM assoziiert ($P=0,01$). Sie untersuchten drei verschiedene Regimes, CSA mit MTX, CSA in niedriger Dosis und CSA in hoher Dosis, und beobachteten die geringste TRM bei der Gabe von CSA kombiniert mit MTX (Vicente et al., 2007).

4.4.6. Akute und chronische GvHD

Die Entwicklung einer aGvHD oder cGvHD war in der vorliegenden Studie kein Risikofaktor für die TRM.

Bunin et al. demonstrierten eine Korrelation der aGvHD Grad III-IV mit der TRM (risk ratio 3,15, $P<0,0001$). Einen Effekt der aGvHD Grad I-II und der cGvHD auf die TRM konnten sie nicht beobachten (Bunin et al., 2002).

In der Studie von Barrett et al. hatten Patienten, die eine aGvHD oder cGvHD entwickelten, ein 1,9fach erhöhtes Risiko des Therapieversagens verglichen mit Patienten ohne GvHD (relatives Risiko 1,9; $P<0,002$) (Barrett et al., 1989).

Gustafsson et al. zeigten in einer multivarianten Analyse einen negativen Einfluss der aGvHD Grad II-IV ($P=0,008$) auf die TRM (Gustafsson et al., 2004).

Die Studie von Balduzzi et al. verdeutlichte den Einfluss der aGvHD auf die TRM-Rate (Balduzzi et al., 2002). 56% der Patienten mit einer aGvHD Grad III-IV verstarben transplantationsbedingt. Im Vergleich dazu lag die Zahl bei Patienten mit einer aGvHD Grad I-II bei 19%.

Kook et al. untersuchten die Immunentwicklung und -antwort von knochenmarktransplantierten Kindern, indem sie die proliferative Antwort auf Mitogene bestimmten. Die Entwicklung einer GvHD ging einher mit einer verspäteten Immunantwort auf PHA (Phytohämagglutinin, $P=0,015$ neun Monate nach KMT) und auf Concanavalin A ($P=0,028$ neun Monate nach KMT).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Sie schlussfolgerten, dass das Vorhandensein einer GvHD Grad II oder höher mit einer verspäteten Immunrekonstitution assoziiert war (Kook et al., 1997).

4.5. Sonstige Variablen

Zu den sonstigen Variablen gehören: Jahr der SZT, Klinik/Ort der SZT und der TRM-Score.

4.5.1. Jahr

Das Jahr der SZT ist in der multivarianten Analyse ein Risikofaktor für die TRM ($P=0,0457$ bei SZT ab 2001). Eine Verbesserung der TRM zeigte sich in der zweiten Hälfte des von uns untersuchten Zeitraumes (2001 bis 2003). In diesem Zeitraum sind 12,6% der Patienten transplantationsbedingt verstorben. In den Jahren davor, von 1998 bis 2000, waren es 29,7% ($P=0,0324$). Diese Entwicklung könnte auf eine Änderung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Patienten-assoziierten Risikofaktoren zurückzuführen sein oder/und Ausdruck der gewonnenen Erfahrung durch die durchgeführten SZT während der letzten Jahre sein.

Autoren stellten die These auf, dass der Trend zur niedrigeren TRM-Rate in Veränderungen der Therapiemodalitäten liegt. So berichteten Bacigalupo et al., dass die TRM seit den 80er Jahren bis zum heutigen Zeitpunkt, aufgrund der GvHD-Prophylaxe und den suffizienten Therapien von Infektionen, abgenommen habe (Bacigalupo et al., 2004). In einer Arbeit von Espigado et al. wurden autologe und allogene SZT über 14 Jahre beobachtet (Espigado et al., 2005). Die TRM-Rate sank bei den autologen SZT von 7,25% 1989 bis 1999 auf 0% 1999 bis 2002. Bei den allogenen SZT ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennen (21% von 1989 bis 1999 versus 14% von 1999 bis 2002). Eine Verbesserung der Überlebensrate zeigte sich bei den autologen und bei den allogenen SZT. Bei den allogenen SZT stieg die Überlebensrate von 25% auf 64% bei HLA-identischen Spendern und von 12,5% auf 50% bei alternativen Spendern (MMRD, MMUD).

Die Gründe hierfür wären nach Dini et al. und Niethammer et al. die Verbesserung der supportiven Maßnahmen, die GvHD-Prophylaxe, die effektiven Behandlungen von

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Transplantationskomplikationen, insbesondere von Infektionen, und die hohe Erfahrung spezialisierter Transplantationsteams (Dini et al., 2002; Niethammer et al., 2002).

Miano et al. (2007) untersuchten 7 Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf die TRM. Das waren Alter, Diagnose, Transplantattyp (Donor und Quelle des Grafts), totale Anzahl der SZT, die in den jeweiligen Zentren in dem untersuchten Zeitraum durchgeführt wurden, der Median der SZT pro Jahr, das transplantierende Team und das Jahr, in dem die SZT durchgeführt wurde. Die multivariante Analyse fand 4 Faktoren, die die TRM-Rate erhöhen. Das waren:

- Alter über 16 Jahre (HR=1,38, 95% CI=1,26 – 1,52, P<0,0001),
- unverwandter Donor (HR=2,85, 95% CI=2,63 – 3,00, P<0,0001),
- SZT vor 1996 (HR=1,38, 95% CI=1,30 – 1,49, P<0,0001) und
- weniger als 10 SZT pro Klinik pro Jahr (HR=1,22, 95% CI=1,09 – 1,37, P=0,0009).

Miano et al. behaupteten, dass die TRM-Rate aufgrund der Erfahrung und des damit verbundenen Lerneffekt verbessert wurde und empfahlen, SZT sorgfältig im Rahmen eines pädiatrischen Programms zu planen und diese speziell ausgebildeten und erfahrenden Teams zu übertragen (Miano et al., 2007).

In der Studie von Dominietto et al. wurde das Jahr der KMT als Risikofaktor identifiziert (Dominietto et al., 2002). KMT, die nach 1997 durchgeführt wurden, gingen mit einem geringeren Risiko für die TRM einher, als KMT vor 1997 (P=0,0001).

Vicente et al. befassten sich mit dem Outcome von Patienten (1 bis 47 Jahre) mit AML in CR1, die eine allogene KMT vor bzw. nach 1990 erhielten. Die TRM-Inzidenz lag bei 30% versus 7% (P=0,0001) in der Gruppe, die vor bzw. nach 1990 transplantiert wurde (Vicente et al., 2007). Ursachen der TRM waren in den zwei Gruppen ähnlich: aGvHD (10 Patienten, die vor 1990 transplantiert wurden und 2 Patienten, die nach 1990 transplantiert wurden), cGvHD (3 und 2), Infektionen (3 und 2), Zweittumore (2 und 0) und andere nicht definierte Ursachen (6 und 2). In der univariante Analyse stellte sich das Jahr der Transplantation neben anderen Faktoren (geringe TBI, GvHD-Prophylaxe ohne MTX, langes Intervall zwischen Diagnose und Transplantation und mehr als eine Chemotherapieeinheit) als ein Risikofaktor für die TRM dar (P=0,004). In der multivariante Analyse wurde das Jahr der Transplantation als einzig signifikanter Prädiktor bestätigt (P<0,0001). Diese Ergebnisse führten zur Überlegung, ob es Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika oder ob es verschiedene Transplantationsprotokolle in den Zeiträumen gab.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Die zwei Gruppen, die vor bzw. nach 1990 transplantiert wurden, unterschieden sich in einigen Faktoren. Patienten, die nach 1990 therapiert wurden, zeigten ungünstige Charakteristika: Sie waren älter, hatten FAB Subtypen und ein kürzeres Intervall zwischen Diagnose und KMT. Der einzige Unterschied zwischen den Gruppen, der negativen Einfluss auf die vor 1990 transplantierten Patienten hatte, war, dass einige Patienten mehr als eine Chemotherapieeinheit bis zum Erreichen der CR benötigten. Zu beachten ist, dass die Chemotherapien in den 80er Jahren nicht so aggressiv waren wie heutzutage.

Zusammenfassend gab es Unterschiede in den zwei Patientengruppen. Die Patienten, die nach 1990 transplantiert wurden, wiesen mehr Risikofaktoren für die TRM auf verglichen mit der anderen Gruppe.

Vicente et al. (2007) verglichen die Entwicklung der Transplantationsmodalitäten. Sie identifizierten signifikante Unterschiede in der Zelldosis, GvHD-Prophylaxe und TBI-Dosis.

1. Die Zelldosis wurde Anfang 1990 erhöht. Die Relevanz der Zellanzahl, erhalten aus dem Knochenmark, wurde in einer EBMT-Studie gezeigt: Patienten mit AML nach allogener SZT mit einer hohen Zellzahl aus dem Knochenmark hatten ein besseres Outcome als Patienten mit einer niedrigen Zellzahl aus dem Knochenmark ($<2,7 \times 10^8/\text{kg}$) oder als Patienten, die eine PBSCT erhielten (Gorin et al., 2003).

2. Drei verschiedene Regime für die GvHD-Prophylaxe wurden vor und nach 1990 angewendet: CSA in hoher Dosis, CSA in niedriger Dosis oder CSA in niedriger Dosis kombiniert mit MTX. Das Risiko der aGvHD Grad II-IV unterschied sich je nach GvHD-Prophylaxe-Regime. Das geringste Risiko zeigte sich bei der Gabe von CSA mit MTX, was mit der geringsten TRM korreliert. Vicente et al. zeigten eine signifikante Reduktion der GvHD als Todesursache: 16% in der vor 1990 transplantierten Gruppe versus 4% in der nach 1990 transplantierten Gruppe.

3. Der dritte Unterschied bezüglich der Transplantationsmodalitäten zwischen den 2 Gruppen war die TBI-Dosis. Die nach 1990 transplantierte Gruppe erhielt eine höhere TBI-Dosis verglichen mit der vor 1990 transplantierten Gruppe (990cGy versus 966cGy) ($P=0,0001$).

Die TBI-Dosis und die GvHD-Prophylaxe stellten sich als Risikofaktoren für die TRM in der univarianten Analyse dar. In der multivarianten Analyse waren sie keine signifikanten Risikofaktoren mehr.

Woolfrey et al. konnten den Zeitpunkt der SZT nicht als Prädiktor für die TRM nachweisen ($P=0,99$) (Woolfrey et al., 2002). Sie beobachteten jedoch, dass Patienten, die nach 1992

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

transplantiert wurden, ein höheres Rezidivrisiko hatten. Diese Patienten erhielten signifikant mehr intensive Chemotherapie ($P < 0,0001$) vor ihrer SZT. Woolfrey et al. (2002) schlussfolgerten, dass diese intensiven Therapien vor SZT Rezidive resistenter bezüglich Chemotherapie und Transplantation machen.

4.5.2. Klinik

Für die Studie wurden 4 Kliniken hinsichtlich ihrer TRM-Rate ausgewählt. 2 der Kliniken wiesen die höchste TRM-Rate auf, 2 Kliniken die niedrigste TRM-Rate. Beim Vergleich der Klinikklassen mit einem niedrigen Risikoprofil und der Klinikklassen mit einem hohen Risikoprofil wurde in der multivarianten Analyse die Klinik als ein Risikofaktor für die TRM ermittelt ($p = 0,0045$).

Die analysierten Kliniken unterschieden sich in der Anzahl der durchgeführten SZT. Klinik B hatte die höchste Anzahl mit 70 SZT, Klinik A und Klinik C hatten jeweils 54 SZT und Klinik D 27 SZT. Klinik D wies die höchste TRM-Rate mit 41% auf. Klinik B, mit der größten Anzahl an SZT, hat mit 17% TRM die zweitniedrigste Rate. Die Konstellation, niedrige SZT-Anzahl und hohe TRM-Rate, könnte die These unterstützen, dass die Anzahl an SZT aufgrund der damit verbundenen Erfahrung Einfluss auf die TRM hat.

Der Spendertyp wirkte sich in der vorliegenden Studie in den einzelnen Kliniken auf die TRM-Rate aus. Klinik A mit 29,2% unverwandten Spendern zeigte eine hohe TRM-Rate von 33,3%. Klinik D hatte nur 12,3% unverwandte Spender und eine hohe TRM-Rate von 41%. Gleichzeitig zeigte Klinik D den niedrigsten Anteil an MSD mit 7,3%.

Der Spendertyp ist ein Faktor des mTRM-Scores, der noch die Patientencharakteristika Alter und Remissionsstatus beinhaltet. In der multivarianten Analyse war der mTRM-Score ein signifikanter Risikofaktor für die TRM. Klinik D (TRM 41%) und Klinik A (TRM 33,3%) hatten einen hohen Anteil an Patienten mit einem TRM-Score von II: 63% der Patienten in Klinik D und 71% der Patienten in Klinik A. In Klinik B und Klinik C lag der Anteil bei 31% bzw. 41%. Daraus ließe sich schlussfolgern, dass das Patientenkollektiv die TRM beeinflusst.

Die unterschiedlichen TRM-Raten in den Kliniken könnten auf Unterschiede im Patientenkollektiv und/oder in der Auswahl des Spenders zurückzuführen sein.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Beobachtete und erwartete TRM-Rate wichen in den Kliniken A bis D unterschiedlich stark voneinander ab. Klinik A und Klinik D hatten eine hohe TRM-Rate von 33,3% bzw. 40,7%, Klinik B und Klinik C eine niedrige TRM-Rate von 17,1% bzw. 9,3%. Die beobachtete TRM-Rate wich von der erwarteten TRM-Rate in Klinik C (beobachtete TRM 9,3% versus erwartete TRM 19,9%) ($p = 0,02$ bei mTRM-Score) und in Klinik D (beobachtete TRM 40,7% versus erwartete TRM 26,9%) ($p = 0,07$ bei mTRM-Score) ab. Klinik C zeigte eine niedrigere beobachtete TRM-Rate als die erwartete und Klinik D eine höhere beobachtete TRM-Rate als die erwartete. Bei Klinik D ist der Unterschied zwischen erwarteter und beobachteter TRM-Rate im Gegensatz zu Klinik C nicht signifikant ($p = 0,07$ bei mTRM-Score). In Klinik A und Klinik B ist der Unterschied zwischen beobachteter und erwarteter TRM-Rate nicht signifikant.

Die Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass das Outcome der SZT von den Kliniken an sich bzw. deren Therapiemodalitäten beeinflusst wurde. Die erwartete und beobachtete TRM-Rate stimmten jeweils in Klinik A und Klinik B überein, d.h., dass deren Therapiemodalitäten eine gute Therapie für Kinder mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die eine SZT benötigen, gewährleisten. Klinik C zeigte eine niedrigere beobachtete TRM-Rate als erwartet. Ihre Therapiemodalitäten gewährleisten somit eine bestmögliche Therapie bezüglich von SZT. Klinik D hingegen wies das schlechteste Outcome auf, da ihre beobachtete TRM-Rate höher als zu erwarten war. Da die Kliniken aufgrund ihrer höchsten bzw. niedrigsten TRM-Rate ausgewählt wurden, könnte die Diskrepanz zwischen beobachteter und erwarteter TRM-Rate auf die Auswahl der Klinikategorien zurückzuführen sein.

Matthes-Martin et al. entwickelten in einem multidisziplinären, multizentrischen und interdisziplinären deutsch-österreichischen Projekt einen patientenorientierter Risikoscore für die 1-Jahres-TRM zur kontinuierlichen Messung der Ergebnisqualität von Stammzelltransplantationszentren. Akkreditierungsprogramme wie JACIE (Joint Accreditation Committee ISHAGE-EBMT) und FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy) verlangen zur Akkredierung neben organisatorischen Maßnahmen und Ressourcen die Etablierung eines Qualitätsmanagement-Systems. Eine Möglichkeit ist, die Ergebnisqualität über die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) zu messen.

Bei heterogenem Patientencharakteristika und einer geringen Anzahl an allogenen SZT bei Kindern von 5 bis 45 Fällen pro Jahr, ist es schwierig, Aussagen über die TRM zu machen oder die jährliche TRM-Rate als Meßgröße zu benutzen. Eine Abnahme oder Zunahme der TRM-Rate

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

kann auf eine Änderung der Qualität zurückzuführen sein, aber auch auf eine Änderung des Patientenklientels hinsichtlich ihres Risikos (Matthes-Martin et al., 2008).

Unsere Ergebnisse und die Aussage von Matthes-Martin et al. unterstreichen, dass TRM-Raten nicht isoliert gesehen und interpretiert werden dürfen, da sie keine Meßgrößen für die Qualität der Therapiemodalitäten darstellen. Eine hohe TRM-Rate kann auf ein Patientenkollektiv mit vielen Risikofaktoren zurückzuführen sein, aber auch auf die Klinik an sich und sagt nichts über die Qualität der Therapien aus. Dafür muss erst eine Gegenüberstellung der beobachteten und erwarteten TRM-Raten erfolgen, um Interpretationen hinsichtlich der Therapien zulassen zu können. Der Stellenwert der Klinik als unabhängiger Risikofaktor für die TRM und ob die Ergebnisse der Kliniken beeinflusst sind durch die jeweiligen Therapiemodalitäten oder durch Überprüfung und Korrektur durch ein Qualitätsmanagement, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.5.3. TRM-Score

4.5.3.1. Risikoscores

Es gibt wenige prädiktive Risikoscores in der Hämatonkologie für Patienten nach einer SZT. Entweder sie sind für adulte Patienten mit Tumorerkrankungen entwickelt worden und nur eingeschränkt auf hämatonkologisch erkrankte Kinder anwendbar oder der Risikoscore ist krankheitsspezifisch und nur für eine kleine Gruppe geeignet.

4.5.3.1.1. Risikoscore für CML-Patienten

Gratwohl et al. entwickelten einen prädiktiven Score für CML-Patienten nach allogener SZT (Gratwohl et al., 1998). Dieser Score ist krankheitsspezifisch. Die CML ist eine seltene Erkrankung bei Kindern, daher hat dieser Score eine geringe Relevanz.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

4.5.3.1.2. CII (Charlson-Comorbidity-Index)

Ein häufig verwendeter Risikoscore in der Hämatonkologie ist der Charlson-Comorbidity-Index (CII). Dieser Index dient zur Klassifizierung von Komorbiditäten, die das Risiko der 1-Jahres-TRM erhöhen (Charlson et al., 1987).

19 Komorbiditäten wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die 1-Jahres-TRM analysiert. Jeder Nebenerkrankung kann ein Punktwert von 1,2,3 oder 6 zugeordnet werden. Die Punktwerte der einzelnen Nebenerkrankungen werden summiert, um den CII zu erhalten (Bsp.: Myokardinfarkt 1 Punkt und Leukämie 2 Punkte ergibt insgesamt einen CII von 3). Der CII beinhaltet die Anzahl und den Schweregrad der Komorbiditäten, die Schwere der Grunderkrankung und das Alter des Patienten (für jede Dekade erhält der Patient 1 Punkt).

4.5.3.1.3. HCT-CI (hematopoietic cell transplantation-comorbidity-index)

Der CII wurde von Sorror et al. (2005) für SZT-Patienten modifiziert. Gründe hierfür waren, dass der CII Komorbiditäten klassifiziert, die bei SZT-Patienten nicht vorkommen, da diese schon Ausschlußkriterien sind wie hepatische und pulmonale Erkrankungen. Weiterhin weisen 35% der Patienten keine Komorbiditäten auf und wichtige Erkrankungen, die bei Tumorerkrankungen gehäuft auftreten, wie Infektionen und psychische Erkrankungen, sind im CII nicht enthalten. Der neue HCT-CI (hematopoietic cell transplantation-comorbidity-index) weist den Komorbiditäten eine andere Gewichtung zu. Arrhythmien, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, rheumatologische und pulmonale (FEV1 66-80% oder Dyspnoe bei leichter Aktivität) Erkrankungen, Magenulkus, vorausgegangene solide Tumoren und Herzklappenerkrankungen werden stärker gewichtet. Kardiale, zerebrovaskuläre, renale und hepatische Erkrankungen sowie Diabetes mellitus haben im CII und im HCT-CI die gleiche Wertigkeit. Zusätzlich werden im HCT-CI Adipositas, Infektionen und psychiatrische Erkrankungen berücksichtigt. Jede Komorbidität erhält nach ihrer Gewichtung einen Punktwert. Die Summe dieser Punktwerte ergibt den Risikoscore, der von 0 bis 11 Punkte geht. Dieser Risikoscore korreliert linear mit der TRM in adulten SZT ($P < 0,001$) (Sorror et al., 2005).

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

4.5.3.1.3.1. Anwendbarkeit von CII und HCT-CI auf pädiatrische SZT

Die Anwendung des CII oder HCT-CI auf pädiatrische SZT ist aus 2 Gründen schwierig: Komorbiditäten weisen eher Erwachsene auf und sind keine Charakteristika für Kinder. Weiterhin weisen Kinder, die für eine allogene SZT geplant sind, trotz hoher infektiöser und toxischer Vorbelastung keine messbaren Organdysfunktionen auf.

4.5.3.1.4. Pädiatrischer Risikoscore von Bacigalupo

Ein pädiatrischer Risikoscore wurde von Bacigalupo et al. entwickelt und basiert auf den Bilirubin und Blut Harnstoff-Stickstoff-Gehalt im Blut an Tag +7 nach SZT (Bacigalupo et al., 1999). Blut-Harnstoff-Stickstoff (engl. Blood urea nitrogen, abgekürzt BUN) ist ein Maß für die Menge des Stickstoffs im Blut, der durch den Harnstoff hervorgerufen wird. Bei der Bestimmung des BUNs wird nicht der Harnstoff sondern nur der im Harnstoff enthaltene Stickstoff angegeben. BUN-Werte (in mg/dl) sind daher geringer als Harnstoffwerte. Die Bedeutung von Harnstoff und BUN-Werten ist aber ident. Liegt der Bilirubingehalt unter 0,9mg/dl und/oder BUN unter 21mg/dl erhalten die Patienten einen Score von 0 bzw. 1. Ist Bilirubin größer als 0,9mg/dl und BUN größer als 21mg/dl handelt es sich um einen Score von 2.

Bei einem Score von 2 erhöht sich die Rate an aGvHD III-IV ($P=0,03$), an CMV und eine langsame Rekonstitution der Neutrophilen ($P=0,02$) und der Thrombozyten ($P=0,002$) wird beobachtet. Je höher der Score liegt, desto größer ist die TRM (hazard ratio 1,9; $P<0,01$).

4.5.3.1.5. TRM-Score

Wir überprüften die Anwendbarkeit und Validität des von Matthes-Martin et al. entwickelten TRM-Scores auf unser Patientenkollektiv. In der multivarianten Analyse sahen wir keine Korrelation des TRM-Scores mit der TRM, was auf die niedrige Anzahl der Patienten ($n=13$) mit einem TRM-Score von 3 zurückzuführen sind. Bei Anwendung des mTRM-Scores konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem mTRM-Score und der TRM-Rate ermitteln.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Ein TRM-Score von I war mit einer geringeren TRM verbunden als ein TRM-Score von II (P=0,0447).

Die Gesamt-TRM-Rate lag in unserer Studie bei 22,4%, die 1-Jahres-TRM bei 20%. Der Median für das Intervall Transplantation – TRM lag bei 105,5 Tage nach SZT. Bis zum Tag +100 nach Transplantation sind 60,9% der Transplantierten verstorben und 6,5% zwei Jahre nach Transplantation. Die häufigste Ursache für die TRM waren Infektionen (32,6%), gefolgt von Komplikationen aufgrund Abstoßung (28,3%), GvHD (13%) und Organtoxizitäten (8,7%).

Matthes-Martin et al. untersuchten in ihrer Arbeit die 1-Jahres-TRM bei 1364 Kindern im Zeitraum von 1998 bis 2003, die eine allogene SZT bekamen, um einen Risikoscore zu definieren. Die 1-Jahres-TRM, definiert als jede Todesursache außer Rezidiv oder Progression der Grunderkrankung innerhalb des ersten Jahres nach SZT, betrug 23% (308/1364 Transplantate). Der Median für das Intervall Transplantation – TRM lag bei +78 Tage nach SZT. Bis zum Tag +100 nach Transplantation sind (n=177) 13% der Transplantierten verstorben, 23% ein Jahr nach Transplantation. In 1% der Fälle (n=14) war der Zeitpunkt der TRM mehr als zwei Jahre nach SZT.

Die häufigste Ursache für die TRM waren Infektionen (10%), gefolgt von Komplikationen aufgrund Organtoxizitäten (5%), GvHD (4%) und Abstoßung oder Graft Failure (Graft-Versagen) (2%). In 17 Fällen konnte der Grund für die TRM nicht näher spezifiziert werden.

In der Studie von Matthes-Martin et al. stieg die TRM-Rate mit einem höheren TRM-Score an (Tabelle 61). In unserer Studie stieg die TRM-Rate anfangs mit einem höheren TRM-Score an, fiel aber bei einem TRM-Score von 3 ab (Kapitel 3.14., Tabelle 40 und 42). Der Anteil der Patienten, die einen TRM-Score 3 hatten, war in unserer Studie gering (6%). Das Patientenkollektiv war zu klein und damit nicht repräsentativ. Bei Anwendung des mTRM-Scores stieg die TRM-Rate an, je höher der Score war (Kapitel 3.14., Tabelle 41 und 43).

Eine signifikante Korrelation zwischen der – anhand des Scores – vorhergesagten und der tatsächlich beobachteten jährlichen TRM-Rate zeigten Matthes-Martin et al. Die Ratio zwischen erwarteter und beobachteter TRM bewegte sich in der Studie von Matthes-Martin et al. zwischen 0,6 und 1,5, trotz der unterschiedlichen Verteilung der Risikogruppen und der TRM-Rate auf die Zentren: Der TRM-Score von 0 variierte zwischen 11% und 23%, die TRM variierte in den einzelnen Zentren zwischen 11% und 34%. In dem Projekt konnte in einer retrospektiven

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Analyse eine signifikante Korrelation der 1-Jahres-TRM mit dem Risiko-Score ($P < 0,001$) gezeigt werden.

Matthes-Martin et al. schlussfolgerten, dass der Score eine realistische Einschätzung der tatsächlichen Überlebenswahrscheinlichkeit für einzelne Patienten ermöglicht und so für Therapieentscheidungen hilfreich sein kann, was in unserer Studie bei Anwendung des mTRM-Scores bestätigt wurde. Einschränkungen für die Anwendbarkeit des TRM-Scores sind dennoch gegeben:

1. Die Strategien der HLA-Typisierungen sind von Zentrum zu Zentrum verschieden. Eine hochauflösende Typisierung kann zur Folge haben, dass die TRM aufgrund einer genauen Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Patient und Spender sinkt, da der Spendertyp ein Risikofaktor für die TRM darstellt.
2. Der TRM-Score wurde mit Daten aus Zentren, die nach standardisierten Protokollen arbeiten, entwickelt, so dass der TRM-Score nur in Zentren mit gleichen Strukturen hinsichtlich Therapie und Management anwendbar ist.
3. Die Validität des TRM-Scores ist zeitlich begrenzt bis sich Indikationen für allogene SZT und Transplantationsmodalitäten ändern.
4. Der Risikoscore von Matthes-Martin et al. sieht vor, dass jeder Spendertyp außer einem MSD einen Punktwert für den TRM-Score darstellt. Eine Abgrenzung zwischen HLA-passenden und HLA-nicht passenden unverwandten Spendern wurde nicht gemacht, da, wie oben schon angesprochen, die HLA-Typisierung nicht einheitlich erfolgte.

Das Outcome ist bei Patienten mit unverwandten Spendern schlechter als bei MSD, da Alternativspender gewöhnlich bei Hochrisiko-Leukämien eingesetzt werden, die aufgrund der vorherigen und späteren intensiven Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für die TRM haben. Die Immunsuppression kann zu einer erhöhten Inzidenz von GvHD und von Infektionen, die die häufigsten Todesursachen bei Kindern nach allogener SZT darstellen (Balduzzi et al., 1995; Moussalem et al., 1995), führen.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

TRM-Score	1-Jahres-TRM (%)
0	5
1	18
2	28
3	52
Gesamt-1-Jahres-TRM 23%	

Tabelle 61: 1-Jahres-TRM-Rate aus der Studie von Matthes-Martin et al. Je höher der TRM-Score ist, desto höher ist die TRM-Rate.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

5. Zusammenfassung

Akute Hochrisiko-Leukämien oder deren Rezidive, chronische Leukämien, Myelodysplastische Syndrome und Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome sind Indikationen für hämatopoetische Stammzelltransplantationen. Das Verfahren ist mit einer hohen Therapie-assoziierten Morbidität und Mortalität (TRM), die bei 5-40% liegt, assoziiert. Hauptprobleme sind dabei neben Infektionen die akute und chronische Transplantatreaktion (Graft-versus-Host-Erkrankung, GvHD). Die TRM variiert je nach Grunderkrankung, Spender und Allgemeinzustand des Patienten. Um Risikofaktoren für die TRM zu identifizieren, analysierten wir in einer retrospektiven Studie 205 allogene pädiatrische SZT in 4 Kliniken, von denen jeweils 2 Kliniken ein hohes bzw. niedriges Risikoprofil hinsichtlich der TRM hatten. Wir überprüften die Anwendbarkeit und Validität des von Matthes-Martin et al. entwickelten Risikoscores (TRM-Score), der aus drei Risiko-Punkten Patientenspezifische (Alter, Grunderkrankung) und Therapie-spezifische (Spender) Charakteristika miteinander kombiniert. Dieser Score teilt die Patienten in 4 TRM-Risikogruppen ein mit einem Score von 0 Punkten (Patient unter 10 Jahren mit HLA-identischen Geschwister als Donor) bis zu 3 Punkten (Patient über 10 Jahren, CR3 und HLA-nicht passenden Spender). Wir modifizierten den TRM-Score von Matthes-Martin et al., indem wir die Patienten mit einem TRM-Score von 0 und 1 in eine erste Gruppe (TRM-Score I) und die Patienten mit dem TRM-Score von 2 und 3 in eine zweite Gruppe zusammen (TRM-Score II) zusammenfassten, und entwickelten den mTRM-Score (modifizierter TRM-Score).

Die Indikationen zur SZT waren ALL, AML, CML, Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome und MDS. Es gab 88 KMT und 115 PBSZT und in 2 Fällen war die Stammzellquelle eine Kombination aus Knochenmark und peripherem Blut. Das Patientenalter lag zwischen 0 und 23 Jahren. Spender waren MSD (26,8%), MRD (1%), MUD (53,2%), MMUD (10,2%) und MMRD (8,8). Am LFU lebten 61% der Patienten. Von den 39% der verstorbenen Patienten sind 40% aufgrund eines Rezidivs verstorben und 60% transplantationsassoziiert. Die Gesamt-TRM lag bei 22,4%.

Wir teilten transplantationsassoziierte Faktoren in folgende Gruppen ein: Patienten-assoziierte Variablen, Spender-assoziierte, Krankheits-assoziierte, Therapie-assoziierte Variablen und sonstige Variablen. Die logistische Regression zeigte signifikant prognostische Faktoren, die die TRM beeinflussen. Das waren die Klinik ($P=0,0045$), in der die SZT durchgeführt wurde, das

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Jahr der SZT ($P=0,0457$, ab 2001) und der Spendertyp ($P=0,0083$, kein MSD). Die Diagnose, der Remissionsstatus bei SZT und der TRM-Score waren keine prognostischen Risikofaktoren für die TRM. Bei Anwendung des mTRM-Scores kristallisierte sich dieser als ein Prädiktor für die TRM ($P=0,0447$) heraus. Ein TRM-Score von I ging mit einer niedrigen TRM-Rate einher. Der mTRM-Score kann aufgrund der Ergebnisse zur Therapieentscheidung herangezogen werden, da er eine Einschätzung der tatsächlichen Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten möglich macht.

Die Klinik als Risikofaktor für die TRM ist nicht alleine durch das Patientenkollektiv und durch die Auswahl des Spendertyps zu erklären. Anhand der 1-Jahres-TRM (23%) von Matthes-Martin et al. errechneten wir die zu erwartende TRM-Rate für unsere Kliniken. Die erwartete TRM wich in Klinik C und Klinik D stark von der beobachteten TRM ab, in Klinik A und Klinik B waren sie annähernd gleich. Ein signifikanter Unterschied bestand nur bei Klinik C mit einem p-Wert von 0,05 bei dem TRM-Score und 0,02 bei dem mTRM-Score.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das Outcome der SZT von den Kliniken an sich bzw. deren Therapiemodalitäten beeinflusst wurde.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

6. Summary

Acute high-risk leukaemia or relapses, chronic leukaemia, myelodysplastic syndrome and Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma are indications for the use of haematopoietic stem cell transplant (SCT) as a therapy. The procedure is associated with a high therapy-induced morbidity and mortality (TRM) which lies between 5-40%. As well as infections, major problems are caused by acute and chronic transplant reactions (Graft-versus-Host-Disease, GVHD). The TRM varies with the underlying disease, the donor and the general condition of the patient. To identify risk factors for TRM we analysed 205 cases of paediatric allogenic SCT in a retrospective study of 4 clinics, of which two each had a low and a high risk profile concerning TRM. We checked the applicability and the validity of the risk score (TRM-score) developed by Matthes-Martin et al., which uses both patient-specific (age, underlying disease) and therapy-specific (donor) traits to create a combined risk score. This score classifies patients into four TRM risk groups with a score of 0 (patients below 10 years with HLA-matched sibling-donor) up to a score of 3 (patients over 10 years, CR3 and HLA-mismatched unrelated donor). We modified the TRM-score of Matthes-Martin et al. by combining patients with a TRM score of 0 and 1 into the first group (TRM-score I) and patients with a TRM score of 2 and 3 into the second group (TRM-score II) in order to develop a modified TRM score (mTRM score).

The indications for use of SCT were ALL, AML, CML, Non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma and MDS. There were 88 bone marrow transplants and 115 PBSCT. In two cases a combination of bone marrow and peripheral blood was used.

The patients' ages were between 0 and 23 years. Donors were MSD (26.8%), MRD (1%), MUD (53.2%), MMUD (10.2%) and MMRD (8.8%). At the last follow up, 61% of the patients were still alive. Of the 39% of deceased patients, 40% died due to a relapse, the other 60% due to factors associated with the transplant. The total TRM amounted to 22.9%.

We classified the factors associated with transplant into the following groups: patient-associated variables, donor-associated, disease-associated, therapy-associated and other variables. The regression analysis shows significant prognostic factors that affect the TRM. These were the clinic ($p=0,0045$) in which the stem cell transplant was performed, the year of the stem cell

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

transplant ($p=0,0457$, from 2001) and the donor type ($p=0,0083$, no MSD). The diagnosis, the remission status with SCT and the TRM-score were not prognostic risk factors for the TRM. The mTRM-score however was shown to be a predictive variable for the TRM ($p=0.04477$). A TRM score of I was related to a low TRM rate. From these results it can be seen that the mTRM-score could be used in the therapy decision as it makes it possible to predict the probability of survival for the patient.

The risk factor of the clinic for the TRM cannot be explained by the patient related factors and the choice of the donor type on their own. Using the 1 year-TRM (23%) of Matthes-Martin et al. we calculated the expected TRM rate for our clinics. The expected TRM of clinic C and D deviated significantly from the observed TRM. In clinics A and B the expected and the observed TRM were almost identical. A significant difference was observed in clinic C only with a p-value of 0,05 for the TRM-score and p-value of 0,02 for the mTRM-score. These results suggest that the outcome of stem cell transplants is influenced by the clinics themselves respectively their therapy regimes.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

7. Literaturverzeichnis

- Apperley J**, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T.
The EBMT Handbook – Haemopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology, 2004 Revised Edition.
- Bacigalupo A**, Oneto R, Bruno B, Soracco M, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Raiola A, Mordini N, Berisso G, Bregante S, Dini G, Lombardi A, Lint MV, Brand R.
Early predictors of transplant-related mortality (TRM) after allogeneic bone marrow transplants (BMT): blood urea nitrogen (BUN) and bilirubin. *Bone Marrow Transplantation* 1999, 24, 653-659.
- Bacigalupo A**, Sormani MP, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Raiola AM, di Grazia C, Dominietto A, Tedone E, Piaggio G, Podesta M, Bruno B, Oneto R, Lombardi A, Frassoni F, Rolla D, Rollandi G, Viscoli C, Ferro C, Garbarino L, Van Lint MT.
Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2004; 89:1238.
- Balduzzi A**, Gooley T, Anasetti C, Sanders JE, Martin PJ, Petersdorf EW, Appelbaum FR, Buckner CD, Matthews D, Storb R, Sullivan KM, Hansen JA.
Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood* 1995; 86: 3247-3256.
- Balduzzi A**, Valsecchi MG, Silvestri D, Locatelli F, Manfredini L, Busca A, Iori AP, Messina C, Prete A, Andolina M, Porta F, Favre C, Ceppi S, Giorgiani G, Lanino E, Rovelli A, Fagioli F, De Fusco C, Rondelli R, Uderzo C; for the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica-BMT Group.
Transplant-related toxicity and mortality: an AIEOP prospective study in 636 pediatric patients transplanted for acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 2002, 29: 93-100.
- Barrett AJ**, Horowitz MM, Gale RP, Biggs JC, Camitta BM, Dicke KA, Gluckman E, Good RA, Herzig RH, Lee MB, et al.
Marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia: factors affecting relapse and survival. *Blood* 1989, 74: 862-871.
- Bensinger WI**, Weaver CH, Appelbaum FR, Rowley S, Demirer T, Sanders J, Storb R, Buckner CD.
Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1995; 85: 1655.
- Blau IW**, Schmidt-Hieber M, Basara N, Hopfenmüller W, Bischoff M, Günzelmann S, Kirsten D, Schmetzer B, Roemer E, Kiehl MG, Thiel E, Fauser AA.
Long-term follow-up of peripheral blood stem cell transplantation from mismatched related and unrelated donors. *Clinical Transplantation* 2007; 21: 110-116.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Bruce D.** Cheson, Sandra J. Horning, Bertr Coiffier, Margaret A. Shipp, Richard I. Fisher, Joseph M. Connors, T. Andrew Lister, Julie Vose, Antonio Grillo-López, Anton Hagenbeek, Fernando Cabanillas, Donald Klippensten, Wolfgang Hiddemann, Ronald Castellino, Nancy L. Harris, James O. Armitage, William Carter, Richard Hoppe, George P. Canellos.
Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, No 4 (April), 1999: 1244-1253.
- Bunin N,** Carston M, Wall D, Adams R, Casper J, Kamani N, King R;
National Marrow Donor Program Working Group.
Unrelated marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukaemia in second remission. *Blood* 2002; 99: 3151-3157.
- Casper J,** Camitta B, Truitt R, Baxter-Lowe LA, Bunin N, Lawton C, Murray K, Hunter J, Pietryga D, Garbrecht F, et al.
Unrelated bone marrow transplants for children with leukaemia or myelodysplasia. *Blood* 1995, 85 (9): 2354-2364.
- Charlson ME,** Pompei P, Ales KL, MacKenzie RC.
A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; Vol 40, No 5: 373-383.
- Cheson BD,** Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, Lowenberg B, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Wijermans PW, Gore S, Greenberg PL; Word Health Organisation (WHO) international working group.
Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000 Dec 1; 96(12):3671-4.
- Cheson BD,** Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Löwenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD;
International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.
Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.
J Clin Oncol. 2003 Dec 15; 21 (24): 4642-9.
- Chessells JM,** Bailey C, Richards SM.
Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UK-ALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood. *Lancet* 1995, 345: 143-148.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Dahlke J**, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C, Waschke O, Schieder H, Renges H, Krüger W, Kruell A, Hinke A, Erttmann R, Kabisch H, Zander AR.
Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukaemia after related and unrelated stem cell transplantation.
Bone Marrow Transplantation 2006, 37 (2): 155-163.
- Davies SM**, Shu XO, Blazar BR, Filipovich AH, Kersey JH et al.
Unrelated donor marrow transplantation: Influence of HLA-A and -B incompatibility on outcome. Blood 1995, 86: 1636.
- Davies SM**, Wagner JE, Shu XO, Blazar BR, Katsanis E, Orchard PJ, Kersey JH, Dusenbery KE, Weisdorf DJ, McGlave PB, Ramsay NK.
Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute leukaemia. J Clin Oncol 1997; 15: 557-565.
- Dini G**.
Future and perspectives: where the Paediatric Diseases Working Party is going. Bone Marrow Transplant 30 (suppl 1):S49, 2002.
- Dominietto A**, Lamparelli T, Raiola AM, Van Lint MT, Gualandi F, Berisso G, Bregante S, Di Grazia C, Soracco M, Pitto A, Frassoni F, Bacigalupo A.
Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. Blood 2002, Vol 100, No 12, 3930-3934.
- Drobyski WR**, Klein J, Flomenberg N, Pietryga D, Vesole DH, Margolis DA, Keever-Taylor CA.
Superior survival associated with transplantation of matched unrelated versus one-antigen-mismatched unrelated or highly human leukocyte antigen-disparate haploidentical family donor marrow grafts for the treatment of hematologic malignancies: establishing a treatment algorithm for recipients of alternative donor grafts. Blood 2002; 99: 806-814.
- Eisner MD**, August CS.
Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 663-668.
- Elmaagacli AH**, Peceny R, Steckel N, Trenschele R, Ottinger H, Grosse-Wilde H, Schaefer UW, Beelen DW.
Outcome of transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells with T-cell add back compared with unmanipulated bone marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukaemia. Blood 2003; 15: 446-453.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Espigado I**, Marín-Niebla A, Pérez-Hurtado JM, Ríos E, Carmona M, Plaza E, Vaquero A, Campo T, Pérez de Soto I, Martino ML, Parody R, Rodríguez-Fernández JM.
Hemopoietic stem cell transplantation in childhood: Reduction in mortality and improvement of survival over the years. *Transplant Proc.* 2005 Apr;37(3):1555-6.
- Fallen PR**, McGreavey L, Madrigal JA, Potter M, Ethell M, Prentice HG, Guimarães A, Travers PJ.
Factors affecting reconstitution of the T-cell compartment in allogeneic haematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 1001-1014.
- Gattermann N**, Aul C, Schneider W.
Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA).
Br J Haematol 1990; 74: 45.
- Gorin NC**, Labopin M, Rocha V, Arcese W, Beksac M, Gluckman E, Ringden O, Ruutu T, Reiffers J, Bandini G, Falda M, Zikos P, Willemze R, Frassoni F; European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party.
Marrow versus peripheral blood for genotypical allogeneic stem cell transplantation in acute myelocytic leukaemia: influence of dose and stem cell source shows better outcome with rich marrow. *Blood* 2003, 102: 3043-3051.
- Gratama JW**, Naipal A, Oljans P, Zwaan FE, Verdonck LF, de Witte T, Vossen JM, Bolhuis RL, de Gast GC, Jansen J.
T-Lymphocyte repopulation and differentiation after bone marrow transplantation. Early shifts in the ratio between T4 and T8 T-lymphocytes correlate with the occurrence of GvHD. *Blood* 1984; 63: 1416-1423.
- Gratwohl A**, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D; Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT; European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT.
Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donor. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(2): 71-87.
- Gratwohl A**, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A; Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood.* 2002 Oct 1;100(7):2374-86.
- Gratwohl A**, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, Frassoni F, Gahrton G, Kolb HJ, Niederwieser D, Ruutu T, Vernant JP, de Witte T, Apperley J.
Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 1998 Oct 3;352(9134):1087-92.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Gratwohl A**, Passweg J, Baldomero H and Hermans J.
Special report: Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 24: 231-245.
- Grigg AP**, Szer J, Beresford J, Dodds A, Bradstock K, Durrant S, Schwarer AP, Hughes T, Herrmann R, Gibson J, Arthur C, Matthews J.
Factors affecting the outcome of Allogeneic bone marrow transplantation for adult patients with refractory or relapsed acute leukaemia.
Br J Haematol 1999, 107: 409-419.
- Gustafsson G**, Kreuger A, Clausen N, Garwicz S, Kristinsson J, Lie SO, Moe PJ, Perkiö M, Yssing M, Saarinen-Pihkala UM.
Intensified treatment of acute childhood lymphoblastic leukaemia has improved prognosis, especially in non-high-risk patients: the Nordic experience of 2648 patients diagnosed between 1981 and 1996. *Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Acta Paediatr* 1998, 87: 1151-1161.
- Gustafsson Jernberg A**, Remberger M, Ringdén O, Winiarski J.
Risk factors in pediatric stem cell transplantation for leukaemia. *Pediatr Transplantation* 2004; 8: 464-474.
- Hansen JA**, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F, Chauncey TF, Clift RA, Petersdorf EW.
Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 1998, 338: 962.
- Henslee-Downey PJ**, Abhyankar SH, Parrish RS, Pati AR, Godder KT, Neglia WJ, Goon-Johnson KS, Geier SS, Lee CG, Gee AP.
Use of partially mismatched related donors extends access to allogeneic marrow transplant. *Blood*. 1997 May 15;89(10):3864-72.
- Hongeng S**, Krance RA, Bowman LC, Srvastava DK, Cunningham JM, Horwitz EM, Brenner MK, Heslop HE.
Outcome of transplantation with matched sibling and unrelated donor marrow on children with leukaemia. *Lancet* 1997, 350: 767.
- Hoodin F**, Weber S.
A systematic review of psychosocial factors affecting survival after bone marrow transplantation. *Psychosomatics* 2003; 44: 181-195
- Horowitz M**, Bortin MM.
Results of bone marrow transplants from human leukocyte antigen-identical sibling donors for treatment of childhood leukemias. *Am J Ped Hematol Oncol* 1993, 15:56.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Hossfeld DK**, Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Haas R, Aul C.
Myelodysplastische Syndrome: Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie;
Dtsch Ärztebl 2001; 98(36): A-2272 / B-1940 / C-1824.
- Hows J**, Bradley BA, Gore S, Downie T, Howard M, Gluckman E.
Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation. The International Marrow Unrelated Search and Transplant (IMUST) Study. Bone Marrow Transplant 1993; 12: 371-380.
- Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie**, Morbus Hodgkin im Kindesalter, Stand 06/2005
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/025-012.htm>
- Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie**, Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter, Stand: 06/2005
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online
http://www.krebsgesellschaft.de/ISTO/Standards/P%E4dia_Non_Hodgkin_Lymph.PDF
- Kalwak K**, Gorczyńska E, Toporski J, Turkiewicz D, Slociak M, Ussowicz M, Latos-Grazyńska E, Król M, Boguslawska-Jaworska J, Chybicka A.
Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. Br J Haematol 2002; 118: 74-89.
- Kalwak K**, Mosoń I, Cwian J, Gorczyńska E, Toporski J, Turkiewicz D, Latos-Grazyńska E, Chybicka A.
A prospective analysis of immune recovery in children following allogeneic transplantation of T-cell-depleted or non-depleted hematopoietic cells from HLA-disparate family donors. Transplant Proc 2003; 35: 1551-1555.
- Kawano Y**, Takaue Y, Watanabe A, Takeda O, Arai K, Itoh E, Ohno Y, Teshima T, Harada M, Watanabe T, Okamoto Y, Abe T, Kajiume T, Matsushita T, Ikeda K, Endo M, Kuroda Y, Asano S, Tanosaki R, Yamaguchi K, Law P, McMannis JD.
Partially mismatched pediatric transplants with allogeneic CD34(+) blood cells from a related donor. Blood. 1998 Nov 1;92(9):3123-30.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Kernan NA**, Bartsch G, Ash RC, Beatty PG, Champlin R, Filipovich A, Gajewski J, Hansen JA, Henslee-Downey J, McCullough J, et al.
Analysis of 462 transplantation from unrelated donors facilitated by the National Marrow Program. *N Engl J Med* 1993; 328: 593-602.
- Klingebiel T**, Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004, 83-97.
- Koehl U**.
Stammzelltransplantation, Immunrekonstitution, GvL und GvHD.
Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
http://www.radeke.de/Lehre/Immunrek-GvL-GVHD-2007_HHR.pdf
- Koehl U**, Bochennek K, Zimmermann SY, Lehrnbecher T, Sörensen J, Esser R, Andreas C, Kramm C, Grüttner HP, Falkenberg E, Orth A, Bader P, Schwabe D, Klingebiel T.
Immune recovery in children undergoing allogeneic stem cell transplantation: absolute CD8+CD3+ count reconstitution is associated with survival. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 39: 269-278.
- Kollman C**, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R, Ratanatharathorn V, Weisdorf D, Confer DL.
Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001; 98: 2043-2051.
- Kook H**, Goldman F, Giller R, Goeken N, Peters C, Comito M, Rumelhart S, Holida M, Lee N, Trigg M.
Reconstitution of the immune system after unrelated or partially matched T-cell-depleted bone marrow transplantation in children: functional analysis of lymphocytes and correlation with immunophenotypic recovery following transplantation. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 96-103.
- Kook H**, Goldman F, Padley D, Giller R, Rumelhart S, Holida M, Lee N, Peters C, Comito M, Huling D, Trigg M.
Reconstruction of the immune system after unrelated or partially matched T-cell-depleted bone marrow transplantation in children: immunophenotypic analysis and factors affecting the speed of recovery. *Blood* 1996; 88: 1088-1097.
- Ljungman P**, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J; European Group for Blood and Marrow.
Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006, 37: 439-449.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Locatelli F**, Uderzo C, Dini G, Zecca M, Arcese W, Messina C, Andolina M, Minihero R, Porta F, Rovelli A, Pession A, Rondelli R, Paolucci P.
Graft-versus-host disease in children: The AIEOPBMT Group experience with cyclosporin A. *Bone Marrow Transplant* 1993, 12: 627.
- Löffler und Petrides.**
Biochemie und Pathobiochemie, Springer Verlag 1998, 6. Auflage.
- Madero L**, González Vincent M, Ramirez M, Quintero V, Benito A, Díaz MA.
Clinical and economic comparison of allogeneic peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children. *Bone Marrow Transplantation* 2000, 26: 269-273.
- Madrigal JA**, Arguello R, Scott I, Avakian H.
Molecular histocompatibility typing in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood* 1997, Rev 11: 105.
- Martínez C**, Salamero O, Arenillas L, Duque J, López-Guillermo A, Rovira M, Urbano-Ispizua A, Fernández-Avilés F, Carreras E, Montserrat E.
Autologous stem cell transplantation for patients with active Hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of 61 patients from a single institution. *Leukemia & Lymphoma*, October 2007; 48 (10): 1968-1975.
- Matthes-Martin S**, Pötschger U, Bergmann K, Frommlet F, Brannath W, Bauer P, Klingebiel T.
Risk-adjusted outcome measurement in pediatric allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Mar;14(3):335-43.
- Mehhta J**, Singhal S, Gee AP, Chiang KY, Godder K, Rhee Fv F, DeRienzo S, O'Neal W, Lamb L, Henslee-Downey PJ.
Bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched family donor for acute leukaemia: single-center experience of 201 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Feb;33(4):389-96.
- Miano M**, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordigoni P, Iori AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G; Paediatric Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.
Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jan;39(2):89-99.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Moussalem M, Esperou Bourdeau H, Devergie A, Baruchel A, Ribaud P, Socie G, Parquet N, Traineau R, Hirsch I, Schaison G, et al.
Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission : factors predictive of survival, relapse and graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 1995, 15: 943-947.

Nademanee A, Schmidt GM, Parker P, Dagens AC, Stein A, Snyder DS, O'Donnell M, Smith EP, Stepan DE, Molina A, et al.
The outcome of matched, unrelated donor bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies using molecular typing for donor selection and graft-versus-host disease prophylaxis regimen of cyclosporine, methotrexate, and prednisone. Blood. 1995 Aug 1;86(3):1228-34.

Newsletter der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg, Check-up, November 2006, 3. Ausgabe.
http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/kinderklinik/Abteilung_1/Newsletter_CHECK-UP3.pdf
Herausgeber: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums
Im Neuenheimer Feld 153
69120 Heidelberg
www.klinikum.uni-heidelberg.de/kinder

Niehues T, Rocha V, Filipovich AH, Chan KW, Porcher R, Michel G, Ortega JJ, Wernet P, Göbel U, Gluckman E, Locatelli F.
Factors affecting lymphocyte subset reconstitution after either related or unrelated cord blood transplantation in children – a Eurocord analysis.
Br J Haematol 2001; 114: 42-48.

Niethammer D.
The 4th Paediatric WP Meeting: results and consequences. Bone Marrow Transplant 30 (suppl 1): S47, 2002.

Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, Husing J, Grosse-Wilde H.
Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. Blood. 2003 Aug 1;102(3):1131-7. Epub 2003 Apr 10.

Paulin T, Ringden O, Lonnqvist B.
Faster immunological recovery after bone marrow transplantation in patients without cytomegalovirus infection. Transplantation 1985, 39: 377-384.

Paulin T, Ringden O, Nilsson B.
Immunological recovery after bone marrow transplantation: role of age, graft-versus-host disease, prednisolone treatment and infections.
Bone Marrow Transplant. 1987, 1: 317-328.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Petersdorf EW**, Mickelson EM, Anasetti C, Martin PJ, Woolfrey AE, Hansen JA.
Effect of HLA-mismatches on the outcome of hematopoietic transplants. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 521-526.
- Powles R**, Singhal S, Treleaven J, Kulkarni S, Horton C, Mehta J.
Identification of patients who may benefit from prophylactic immunotherapy after bone marrow transplantation for acute leukaemia on the basis of lymphocyte recovery early after transplantation. *Blood*: 1998; 11: 3481-3486.
- Pui Ch.**
Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995, 332: 1618-1630.
- Reiter A**, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, Zimmermann M, Lampert F, Havers W, Niethammer D, et al.
Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukaemia patients. Results and conclusion of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994 Nov 1;84(9):3122-33.
- Rivera GK**, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM.
Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993, 329: 1289-1295.
- Roux E**, Dumont-Girard F, Starobinski M, Siegrist CA, Helg C, Chapuis B, Roosnek E.
Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. *Blood* 2000; 96: 299-2303.
- Runde V**, Ross S, Trenchel R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Köhler K, Schaefer UW, Roggendorf M, Holler E.
Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 51-57.
- Schroff RW**, Gale RP, Fahey JL.
Regeneration of T cell subpopulations after bone marrow transplantation: cytomegalovirus infection and lymphoid subset imbalance. *J Immunol*. 1982, 129: 1926-1930.
- Seeber S**, Schütte J.
Therapiekonzepte Onkologie. Springer, Berlin 4. überarb. und erw. Auflage 2003.
- Small TN**, Papadopoulos EB, Boulad F, Black P, Castro-Malaspina H, Childs BH, Collins N, Gillio A, George D, Jakubowski A, Heller G, Fazzari M, Kernan N, MacKinnon S, Szabolcs P, Young JW, O'Reilly RJ.
Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood*: 1999; 93: 467-480.

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

- Sorrer ML**, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BA, Maloney DG, Storer B.
Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new toll for risk assessment before alogeneic HCT. *Blood* 2005; Vol 106, No 8, 2912-2918.
- Speiser DE**, Tiercy JM, Rufer N, Grundschober C, Gratwohl A, Chapuis B, Helg C, Löliger CC, Siren MK, Roosnek E, Jeannet M.
High resolution HLA matching associated with decreased mortality after unrelated bone marrow transplantation. *Blood*. 1996 May 15;87(10):4455-62.
- Storek J**, Dawson MA, Storer B, Stevens-Ayers T, Maloney DG, Marr KA, Witherspoon RP, Bensinger W, Flowers ME, Martin P, Storb R, Appelbaum FR, Boeckh M.
Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood* 2001; 11: 3380-3389.
- Szydlo R**, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, Bradley BA, Casper JT, Flomenberg N, Gajewski JL, Gluckman E, Henslee-Downey PJ, Hows JM, Jacobsen N, Kolb HJ, Lowenberg B, Masaoka T, Rowlings PA, Sondel PM, van Bekkum DW, van Rood JJ, Vowels MR, Zhang MJ, Horowitz MM.
Results of allogeneic bone marrow transplants for leukaemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):1767-77.
- Tabata M**, Satake A, Okura N, Yamazaki Y, Toda A, Nishioka K, Tanaka H, Chin M, Itsukuma T, Yamaguchi M, Misawa M, Kai S, Hara H.
Long-term outcome after allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancies with non-remission status: Results of a single-center study of 24 patients. *Ann Hematol* 2002, 81: 582-587.
- Vicent MG**, Madero L, Ortega JJ, Martinez A, Gomez P, Verdeguer A, Badell I, Muñoz A, Olive T, Maldonado MS, Bureo E, Cubells J, Diaz MA; Spanish Working Party for BMT in Children (GETMON).
Matched-pair analysis comparing allogeneic PBPCT and BMT from HLA-identical relatives in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Jul;30(1):9-13.
- Vicente D**, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Raiola AM, Ibatici A, Van Lint MT, Gobbi M, Miglino M, Clavio M, Risso M, Frassoni F, Bacigalupo A.
Improved outcome in young adults with de novo acute myeloid leukemia in first remission, undergoing an allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Aug;40(4):349-54. Epub 2007 Jun 25.
- Woolfrey AE**, Anasetti C, Storer B, Doney K, Milner LA, Sievers EL, Carpenter P, Martin P, Petersdorf E, Appelbaum FR, Hansen JA, Sanders JE.
Factors associated with outcome after unrelated marrow transplantation for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood* 2002; 99: 2002-2008

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socié G, Golmard JL, Jouet JP; French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy.

Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donor (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2006, Vol 24, No 36, 5695-5702.

Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takaue Y, Harada M, Mineishi S; Japanese group for blood and marrow transplantation.

Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two- or three-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Feb;33(3):279-89.

**Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen
pädiatrischen Stammzelltransplantationen**

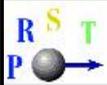
8. Anhang A: Fragebogen

**Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen
pädiatrischen Stammzelltransplantationen**

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen

**Transplant Centre****Patient Name** (first name/surname)**UPN** (expected if supplied to DRST/EBMT)**Patient Sex** M F**Date of birth****Age at SCT in years****Diagnosis****Date of Diagnosis****Donor****Donor Type**

HLA-identical sibling

HLA-matched other relative

HLA-mismatched relative

HLA-matched unrelated donor

HLA-mismatched unrelated donor

Donor Age

years

Donor Sex

male

female

U

Viral status

CMV IgG pos

CMV IgG neg

unknown

HLA Type

<input type="text"/>	A	<input type="text"/>	A	<input type="text"/>	DRB1	<input type="text"/>	DRB1
<input type="text"/>	B	<input type="text"/>	B				

Patient**Viral status**

CMV IgG pos

CMV IgG neg

unknown

HLA Type

<input type="text"/>	A	<input type="text"/>	A	<input type="text"/>	DRB1	<input type="text"/>	DRB1
<input type="text"/>	B	<input type="text"/>	B				

Conditioning regime**Drugs** (incl. ATG, mono AB):expected: daily dose; kg/m² and no. of days

daily dose: mg/kg/day, on day/s.

daily dose: mg/kg/day, on day/s.

For evaluation purpose (e.g. items above indicate missing values or given drug/s missing/inconclusive):

drug: daily dose: mg O kg / O m²/day, on day/sdrug: daily dose: mg O kg / O m²/day, on day/s**TBI**

N

Y

total dose:

no. of fractions:

Transplantation**Date of Transplantation** (dd/mm/yyyy)**No.:****Status of disease at Transplantation****Graft-Manipulation / T-cell depletion**

Y

N

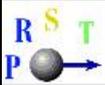
If yes, method:

Source of stem cells

bone marrow

PBSC

Cells infusednucleated cells | *10⁸/kg CD34⁺ cells | *10⁶/kg

**Cytokines in the immediate post-transplant period**

Y N

date started:

if yes, please specify

G-CSF

GM-CSF

other if other, specify **Engraftment**

x Y N

Haematopoietic reconstitution (dd/mm/yyyy)Neutrophiles >500/ μ l

(first of 3 consecutive days)

Platelets >20,000/ μ l ever achieved

Y N

If yes, please complete date. add. comment from

center: TT not supplied

 (untransfused the last 3 consecutive days)

Secondary graft failure

Y N

GVHD Prophylaxis

Cyclosporine A

Y N

if yes, target dose after loading

 mg/kg/day

Methotrexate

Y N

Other (e.g. FK 506, Pred, MFA/MMF)

Y N

if yes, specify

Status at d +100

Date

Acute GvHD

Y N

If yes, date of onset

Max. overall grade

I° II° III° IV°

organ involvement

skin

Y N

liver

Y N

gut

Y N

Disease status

continued CR

CR achieved after transplantation

relapse / progression / stable disease

 date of relapse/progression:

unknown

Survival status

alive

dead

lost to follow up

Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank.

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas, die freundliche Betreuung und die fachliche Unterstützung herzlich danken.

Bei statistischen Problemen konnte ich auf die Hilfe von Herrn Dr. Martin Zimmermann, Medizinischen Hochschule Hannover, vertrauen.

Tatkräftige Unterstützung bei der Erfassung und Regidierung der Daten hat Frau Kirsten Bergmann, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, geleistet.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium überhaupt erst ermöglicht haben und mich finanziell als auch moralisch sehr unterstützt haben.

Außerdem möchte ich diese Gelegenheit nutzen Dir, Dirk, für deinen grenzenlosen Rückhalt und Geduld Dank zu sagen.

Vielen Dank auch an Constanze, die mir mit Ihrem englischen Fachwissen immer zur Seite stand.

Zuletzt möchte ich all denen Dank sagen, die mich durch ihre Anteilnahme während der Zeit dieser Promotion unterstützten. Ganz gleich wie, ohne euch hätte ich das niemals geschafft.

14. Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Risikofaktoren für die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) bei allogenen pädiatrischen Stammzelltransplantationen“

Im Zentrum der Kinderheilkunde der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Klinik III (Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie, Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. T. Klingebiel) unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. T. Klingebiel

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Zwingenberg, den 11.1.2009

Ort und Datum

Unterschrift