

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter (Gurney et al. 1995, Miller et al. 1995). Mittlerweile können durch eine risikoadaptierte Therapie 75% bis 80% der an einer ALL erkrankten Kinder geheilt werden (Reiter et al. 1994, Gaynon et al. 1997, Pui et al. 1998, Schrappe et al. 2000). Jedoch erleiden immer noch 20 bis 25% der Patienten ein Folgerezidiv. Damit ist das Rezidiv einer ALL die vierthäufigste Diagnose bei den malignen Erkrankungen im Kindesalter (Gaynon et al. 1998).

Die Heilungsaussichten der Kinder mit ALL-Rezidiv fallen im Vergleich zu Kindern mit Ersterkrankung einer ALL deutlich ungünstiger aus. Trotz Erreichens einer zweiten Remission in der Mehrzahl der Fälle liegt die Wahrscheinlichkeit aller Patienten mit einem ALL-Rezidiv 5 Jahre zu überleben bei nur rund 35% (Henze et al. 1994). Das hohe Risiko, ein zweites Rezidiv zu erleiden, ist der Hauptgrund für die geringe Überlebensrate.

Die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (SZT) mit vorhergehender myeloablativer Konditionierung wird im Vergleich zur Chemotherapie als Therapieansatz mit besseren Überlebenschancen für bestimmte Patientengruppen angesehen (Dopfer et al. 1991, Barrett et al. 1994). Die gute antileukämische Effektivität der allogenen SZT beruht einerseits auf der ultra-hochdosierten Konditionierungstherapie und andererseits auf dem Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (GvL) im Rahmen der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD).

Die Frage, für welche Patientengruppe die SZT eine adäquate bzw. eine zu rechtfertigende Therapieoption darstellt, bzw. welche Patientengruppe nach Remissionsinduktion dagegen mit einer Chemotherapie allein ausreichend behandelt ist, wurde jedoch noch nicht abschließend geklärt und wird von verschiedenen Studiengruppen unterschiedlich bewertet. Zur Beantwortung dieser Frage ist eine genaue Aufarbeitung der bisher durchgeführten SZT bei Kindern mit ALL-Rezidiv notwendig. In diesem Zusammenhang kommt detaillierten transplantationsassoziierten Daten über Stammzellspender, Konditionierungsschemata, GvHD-Prophylaxe, Toxizität, ggf. Todesursachen sowie Spätfolgen der SZT eine entscheidende Bedeutung zu.

Ziel dieser Arbeit ist eine umfassende, möglichst vollständige Erfassung dieser Daten bei Kindern mit Rezidiv einer ALL, die im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien von einem verwandten SZ-Spender transplantiert wurden. Mit Hilfe der Ergebnisse sollen Aussagen zur Bedeutung der Spendermodalitäten, der unterschiedlichen Konditionierungsschemata, der GvHD-Prophylaxe und anderer SZT-Modalitäten für das Auftreten von akuter Toxizität, therapieassoziierten Todesfällen, Folgerezidiven und ggf. relevanten Spätfolgen getroffen werden. Darüber hinaus erlaubt erst die vollständige Erfassung dieser Daten einen differenzierten Vergleich der Behandlungsergebnisse nach SZT mit Patienten gleicher Risikogruppen nach alleiniger Chemotherapie und kann damit zur Klärung der Indikation der unterschiedlichen Transplantationsformen bei Patienten mit ALL-Rezidiv beitragen.

Die Arbeit kann als Resümee der Transplantationen von verwandten Spendern bei Kindern mit ALL-Rezidiv der letzten 15 Jahre betrachtet werden, bevor durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) für alle Transplantationszentren einheitliche und verbindliche Protokolle für diese Therapiemodalität eingeführt werden.

1.2 Akute lymphoblastische Leukämie

1.2.1 Begriff, Epidemiologie, Ätiologie

Leukämie ist eine bösartige Erkrankung der weißen Blutkörperchen. Akute Leukämien sind charakterisiert durch ein Vorherrschen von unreifen Blastenzellen im Blutbild auf Grund der ungehemmten Proliferation maligne entarteter hämatopoetischer Stammzellen. Durch Translokation oder Deletion eines Chromosoms kann es zur Aktivierung eines Proto-Onkogens kommen, dessen Proteinprodukte durch Eingriff in Zellwachstum und -differenzierung eine maligne Transformation auslösen. Ebenso kann es zum Verlust bzw. zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und deren proliferationskontrollierenden Funktionen kommen (Cline 1994). Im weiteren Verlauf des Krankheitsprozesses verdrängen die Leukämiezellen zunehmend alle anderen blutbildenden Zellen des Knochenmarks (KM). Die Patienten zeigen als typische Symptome eine erhöhte Infektanfälligkeit, Blutungsneigung, Anämie und Knochenschmerzen. Die Erkrankung führt unbehandelt infolge des fortschreitenden Funktionsverlustes des Knochenmarks unweigerlich zum Tode.

Fünfunddreißig Prozent der malignen Erkrankungen im Kindesalter sind akute Leukämien. Davon sind 80% akute lymphoblastische Leukämien (Young et al. 1986). Die Inzidenzrate beträgt in Deutschland 3,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren und erreicht einen Höhepunkt mit 8,5 Neuerkrankungen zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr (Kaatsch et al. 1995).

Verschiedene endogene, exogene und genetische Faktoren werden diskutiert, die an der Entstehung von Leukämien beteiligt sein können (Taylor 1994). Der Kontakt mit Chemikalien, insbesondere organische Lösungsmittel (Benzen), radioaktive Strahlung und Viren (HTLV-I) sind möglicherweise an der Pathogenese von Leukämien beteiligt (Greaves 1997). Ein leukämogener Einfluss ionisierender Strahlen lässt sich aufgrund einer erhöhten Leukämierate nach dem Atombombenabwurf auf Nagasaki und Hiroshima vermuten (Preston et al. 1994). Auch nach der Reaktorkatastrophe in Tschernobyl ist kürzlich eine erhöhte Inzidenz akuter Leukämien in den umliegenden Gebieten festgestellt worden (Noshchenko et al. 2002). Ein Zusammenhang zwischen dem Risiko, an einer ALL zu erkranken, und erhöhter elektromagnetischer Strahlung konnte dagegen nicht bewiesen werden (Linet et al. 1997).

Vergleiche der ALL-Inzidenzen weltweit zeigen Unterschiede in einem Bereich von 0,4 bis 4,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren. Dabei wurden die niedrigsten Inzidenzen in Afrika ermittelt (Parkin et al. 1988). Die unterschiedliche geographische Verteilung korreliert mit dem sozioökonomischen Niveau der Populationen, wobei Wohlstand mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert ist (Greaves et al. 1993). In diesem Zusammenhang wird die Entwicklung des individuellen Immunsystems sowie das Auftreten von Infektionen als Kofaktor der Leukämogenese untersucht (Alexander et al. 1990, Kinlen et al. 1995). Die Beobachtung der

klonalen Übereinstimmung von Leukämien eineiiger Zwillinge in mehreren Studien (Ford et al. 1993, 1997) stützt die Vermutung, dass ein Ereignis bereits während der Schwangerschaft eine Transformation hämatopoetischer Zellen auslöst, die über die gemeinsame Plazenta auf das Zwillingsgeschwister übertragen werden können. Erst durch ein zweites Ereignis nach der Geburt, möglicherweise eine Infektion, werden diese fetalen präleukämischen Zellen in einen malignen Klon transformiert (Wiemels et al. 1999, Ford et al. 2001).

1.2.2 Diagnostische Einteilung

Blasten sind undifferenzierte Vorläuferstufen im Zellreifungsprozess der Hämatopoese. Die konventionelle Beurteilung der Blasten im Knochenmarkausstrich unter dem Lichtmikroskop ist Grundlage der Diagnosestellung einer Leukämie. Ein Blastenanteil von < 5% der nukleären Zellen des Knochenmarks wird als Remissionsmark angesehen. Ein Anteil zwischen 5% und 25% wird bei extramedullärer Leukämie als KM-Beteiligung gewertet. Ist das Knochenmark mit > 25% Blasten infiltriert, wird die Diagnose einer Leukämie mit Knochenmarkmetaplasie gestellt.

Morphologische und zytochemische Eigenschaften der leukämischen Blasten, die Bestimmung des Immunphänotyps sowie weitere zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungsmethoden ermöglichen eine genaue Klassifizierung der ALL nach Geno- und Phänotyp. Die entsprechend klassifizierten ALL-Subtypen sind durch unterschiedliche biologische und klinische Eigenschaften charakterisiert, die ihre Prognose beeinflussen (Pui 1997). Anhand prognostischer Faktoren lässt sich das jeweilige Rezidivrisiko abschätzen. Dementsprechend werden risikoadaptierte Behandlungsmodelle mit dem Ziel entwickelt, die Heilungschancen zu verbessern und die Toxizität in einem akzeptablen Rahmen zu halten. Durch die Entwicklung und Anwendung risikoadaptierter Therapiestrategien konnte die prognostische Bedeutung bekannter Risikofaktoren zum Teil kompensiert werden, so dass die Therapie an sich ein wichtiger und unabhängiger prognostischer Faktor bei der ALL-Behandlung geworden ist (Pui & Crist 1994).

1.2.3 Morphologie

Die Einteilung der ALL auf Grundlage der morphologischen und zytochemischen Merkmale in drei Untergruppen (L1, L2, L3) wurde Mitte der 70er Jahre durch die French-American-British-Klassifikation (FAB) entwickelt (Bennett et al. 1976). FAB-L1 und -L2 korrelieren nicht mit der gegenwärtigen Unterscheidung nach Immunphänotyp (Lilleyman et al. 1992) und weisen keinerlei prognostische Bedeutung auf (Reid & Proctor 1982, Kalwinsky et al. 1985). FAB-L3 entspricht dagegen dem Phänotyp reifer B-Zellen und ist ein wesentlicher Parameter zur Differenzierung dieser biologisch differenten Leukämie (Lilleyman 1997). Die morphologische Untersuchung und der Nachweis zytochemischer Eigenschaften der Blasten sind nach wie vor unverzichtbar für die Diagnosestellung und zur Abgrenzung der ALL von der AML.

1.2.4 Immunphänotyp

Eine wichtige Klassifikation der ALL erfolgt durch die Immunphänotypisierung. Die Zuordnung eines Blastenklangs zur B- oder T-Zellreihe erfolgt durch Nachweis eines typischen Musters von Oberflächenantigenen auf den Zellen mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern. Die B-Vorläufer-ALL wird zusätzlich in prä-B-ALL, pro-B-ALL und common-ALL unterteilt. Auch bei der T-ALL sind Subtypen beschrieben (Pui et al. 1993, Schott et al. 1998). Dabei hat sich der kortikale Subtyp als prognostisch günstig erwiesen (Niehues et al. 1999). Wegen ihrer hohen Proliferationsrate ist es sinnvoll, die reife B-ALL abzugrenzen. Für diesen Subtyp wurden intensivere und kürzer dauernde Behandlungsprotokolle entwickelt, um die vormals hohe Rate an Therapieversagern zu senken (Reiter et al. 1992, Bowman et al. 1996). Häufig findet sich eine Koexpression myeloischer Marker auf den lymphoblastischen Leukämiezellen. Entgegen Ergebnissen aus früheren Untersuchungen (Kurec et al. 1991) hat dieses Merkmal keine prognostische Relevanz (Uckun et al. 1997, Pui et al. 1998a).

1.2.5 Molekulargenetische Merkmale

Genveränderungen werden als Ursprung der malignen Entartung von Zellen angesehen. Mittlerweile können bei fast allen Patienten mit ALL numerische oder strukturelle Chromosomenanomalien festgestellt werden. Sie korrelieren in hohem Maße mit den biologischen und klinischen Eigenschaften der ALL-Untergruppen. Daraus ergibt sich für die Bestimmung von Genaberrationen eine hohe prognostische Relevanz (Pui 1997), die bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden muss.

Zu den Genveränderungen bei Kindern mit ALL, die mit einer guten Prognose assoziiert sind, zählen Hyperdiploidität, d.h. > 50 Chromosomen pro Zelle, (Trueworthy et al. 1992) und die t(12;21)Translokation bzw. ihr molekulargenetisches Äquivalent, die TEL/AML1-Fusion (Shurtleff et al. 1995, Borkhardt et al. 1997).

Andere Chromosomenanomalien sind dagegen mit einer ungünstigen Prognose verbunden, wie z. B. die Translokationen t(1;19) und t(4;11) mit den dazugehörigen Fusionsgenen E2A/PBX1 (Crist et al. 1990) und MLL/AF4 (Behm et al. 1996). Einer der am besten erforschten strukturellen Chromosomendefekte ist die prognostisch ungünstige t(9;22) Translokation, die das Philadelphia-Chromosom bzw. das BCR-ABL-Fusionsgen bildet (Fletcher et al. 1991, Arico et al. 2000). Des Weiteren werden bei Patienten mit hypodiploidem Chromosomensatz äußerst schlechte Behandlungsergebnisse erreicht, die sich trotz intensiver Chemotherapie nicht verbessern ließen (Heerema et al. 1999).

1.2.6 Therapie

Unmittelbar nach Diagnose der ALL erfolgt neben der Behandlung akuter Komplikationen, die infolge der ALL-Neuerkrankung auftreten, eine Remissionsinduktionstherapie mit dem Ziel, den Anteil leukämischer Blasten im Knochenmark auf unter 5% zu reduzieren. Eine rasche Verminderung der Blastenzahl ist verbunden mit einer verbesserten Prognose für das ereignisfreie Überleben. Die ZNS-Behandlung ist bereits Bestandteil der Induktionstherapie. Mittlerweile erreichen fast alle Patienten eine Remission nach Beendigung der Induktionstherapie.

Nach Erreichen der kompletten Remission schließt sich die Konsolidierungstherapie an, um die Blastenreduzierung zu intensivieren. Die Intensität der Konsolidierungstherapie ist abhängig von der Risikogruppenzugehörigkeit des Patienten.

Durch die darauffolgende Erhaltungs- oder Dauertherapie sollen verbliebene Leukämiezellen unter Schonung des rekonstituierten Knochenmarks und der immunologischen Kompetenz des Patienten beseitigt sowie die Möglichkeit eines Rezidivs minimiert werden.

Bei einem Rezidiv der ALL wird eine erneute, in der Regel intensivierte Polychemotherapie eingesetzt, um eine zweite Remission zu erreichen. Zur weiteren Konsolidierung erfolgt entweder eine intensive Chemo-, Strahlen- und Dauertherapie, oder es wird durch eine SZT eine zusätzliche Intensivierung durchgeführt.

1.3 Die Stammzelltransplantation

1.3.1 Historische Entwicklung der Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation

Bereits vor Ende des 19. Jahrhunderts hatten Ärzte erste Versuche unternommen, durch orale Gabe von roher oder gekochter tierischer Milz Bluterkrankungen zu behandeln. Osgood publizierte 1939 den Therapieversuch einer aplastischen Anämie durch erstmals parenterale Injektion von KM-Zellen. Mögliche positive Auswirkungen dieser und ähnlicher Behandlungen schrieb man anderen Inhaltssubstanzen als den übertragenen Zellen zu.

Die verheerenden Folgen der Atombombenabwürfe 1945 in Japan ließen verstärktes Interesse an der Frage aufkommen, inwieweit lebende Organismen durch Strahlen geschädigt werden. Mit den daraufhin durchgeführten Tierversuchen schaffte man die experimentellen Grundlagen für die klinische Anwendung der Knochenmarktransplantation. Es wurde gezeigt, dass Mäuse eine tödliche Bestrahlung überleben können, bei denen man zuvor die Milz mit Bleifolie abgedeckt hatte (Jacobson et al. 1951). In einer weiteren Untersuchung konnte die Sterberate von Mäusen nach supraletaler Strahlenexposition durch Infusion von KM-Zellen gesenkt werden (Lorenz et al. 1952). Anfangs herrschte Uneinigkeit darüber, ob humorale Faktoren oder ein Zellersatz Ursache für diese Versuchsergebnisse waren. Die Zellersatztheorie konnten u.a. Ford et al. 1956 in einem Versuch mit Mäusen bestätigen, die mit letaler Dosis bestrahlt wurden und deren Knochenmark nach Infusion Merkmale des Spendermarks aufwies.

Die Methode der Übertragung hämatopoetischer Stammzellen wurde neben Untersuchungen mit Tieren bald darauf auch in klinischen Versuchen fortgeführt. Jedoch verliefen die ersten Transplantationen wenig ermutigend (Thomas et al. 1957). Es erscheint verständlich, dass ohne Kenntnis des HLA-Systems und der Notwendigkeit einer Konditionierungsbehandlung zur Immunsuppression sowie zur Eliminierung maligner Zellen Transplantationen in den meisten Fällen nicht den erhofften Erfolg brachten. Die daraus resultierenden Probleme der ersten klinischen Anwendungen waren vor allem das Nichtanwachsen des Transplantats und das sekundäre Krankheitssyndrom („secondary disease“), später als GvHD bezeichnet. Mathé et al. haben dieses Phänomen bei einem ALL-Patienten nach erfolgreicher Transplantation beschrieben (1963). Bereits in den 50er Jahren wurde über einen möglichen

antileukämischen Nutzen der immunkompetenten Spenderzellen spekuliert (Barnes et al. 1956), der in späteren Studien als Graft-versus-Leukämie-Effekt im Zusammenhang mit dem Auftreten der GvHD bestätigt werden konnte (Weiden et al. 1979). Für eine effektive Konditionierung sowie für die Vorbeugung einer GvHD wurden Chemotherapeutika wie z.B. Cyclophosphamid (Santos et al. 1971) in zahlreichen Untersuchungen erprobt und entwickelt. Methotrexat (MTX) und später Cyclosporin A (CSA) kamen als Immunsuppressiva zur Anwendung und sind bis heute grundlegender Bestandteil der GvHD-Prophylaxe. Erst durch die Kombination von Ganzkörperbestrahlung (TBI) und Chemotherapeutika konnte eine effektive Immunsuppression und ein verstärkter antileukämischer Effekt erreicht werden (Buckner et al. 1974). Die erste erfolgreiche allogene SZT vom verwandten KM-Spender mit bekannter HLA-Kompatibilität wurde bei einem Säugling mit schwerer kombinierter Immundefizienz durchgeführt (Gatti et al. 1968). Trotz wegweisender Fortschritte konnte die Stammzelltransplantation jedoch noch nicht als allgemeine Therapiemethode etabliert werden.

Eine Reihe zusätzlicher Erkenntnisse und Entwicklungen waren notwendig, damit die SZT im Laufe der 70er Jahre als mögliche Therapieform zur Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen anerkannt und zunehmend durchgeführt werden konnte. Dazu zählen die Anwendung der HLA-Typisierung zur Überprüfung der Gewebeverträglichkeit sowie die Verbesserung der supportiven Therapie, insbesondere während der Posttransplantationsphase, in der die Patienten kein funktionsfähiges Knochenmark besitzen. Technische Neuerungen, die die Bereitstellung von Blutprodukten gewährleisten oder Shunt-Techniken, die einen längerfristigen Gefäßzugang ermöglichen (Hickman et al. 1979), die Dekontamination und Isolation der transplantierten Patienten in keimarmen Räumen, der Erfahrungszuwachs bei der gezielten Behandlung von opportunistischen Infektionen und anderen Komplikationen haben dazu beigetragen, die Zeitspanne bis zur hämatopoetischen und immunologischen Rekonstitution besser und sicherer überbrücken zu können.

1.3.2 Formen der Stammzelltransplantation und ihre Indikationen

Gegenwärtig ist die SZT als fester Bestandteil der Therapie zahlreicher maligner und nicht-maligner Erkrankungen etabliert (Armitage 1994). Es werden drei, nach Herkunft des Transplantats unterschiedliche Formen der SZT durchgeführt. Bei der allogenen SZT werden Stammzellen von verwandten oder unverwandten SZ-Spendern übertragen. Als Idealspender wird in erster Linie ein HLA-identisches Familienmitglied (MFD), in zweiter Linie ein HLA-identischer unverwandter SZ-Spender angesehen. Ist ein eineiiges Zwillingsgeschwister der Spender, so handelt es sich um eine syngene SZT. Darüber hinaus werden Transplantationen von HLA-differenten verwandten oder unverwandten Spendern in einem mehr oder weniger experimentellen Stadium durchgeführt. Bei der autologen SZT werden dem Patienten zuvor entnommene Stammzellen nach Hochdosistherapie rückübertragen.

Hauptindikation der allogenen SZT 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. Indessen sind lymphoproliferative Störungen und solide Tumoren, hier überwiegend das Mammakarzinom, die häufigsten Indikationen für eine autologe SZT geworden. Die Zahl der Anwendung autologer SZT bei Leukämien hat sich dagegen verringert (Gratwohl et al. 1999).

1.3.3 Überblick zu Ablauf und Komplikationen der Stammzelltransplantation

Als vorbereitende Maßnahme einer SZT wird in den meisten Fällen eine Konditionierungsbehandlung durchgeführt. Folgen der weitgehenden Zerstörung des vorhandenen Knochenmarks durch die Konditionierung sind die Immunsuppression, um einer Transplantatabstoßung vorzubeugen, und im Falle bösartiger Erkrankungen die angestrebte endgültige Beseitigung residualer maligner Zellen. Gleichzeitig wird dem Transplantat Raum zum Anwachsen gegeben. Gängige Konditionierungsschemata beinhalten eine alleinige hochdosierte Chemotherapie mit mehreren Zytostatika oder eine Chemotherapie zusammen mit einer Ganzkörperbestrahlung. Je nach Indikation können einzelne Körperkompartimente zusätzlich mit einem Boost bestrahlt werden. In Deutschland hat sich die Kombination aus VP16 und fraktionierter Ganzkörperbestrahlung als Basiselement für Konditionierungsschemata vor allogener SZT durchgesetzt.

Die Entnahme von Knochenmark des Spenders durch multiple Beckenkammpunktionen stellt die klassische Methode zur Gewinnung von Stammzellen (SZ) dar. Mit Hilfe mehrerer Leukapheresen können Stammzellen auch aus dem peripheren Blut nach Mobilisierung durch Wachstumsfaktoren gesammelt werden (Bensinger et al. 2001). Alternative Möglichkeiten zur Vergrößerung des Spenderpools wurden entwickelt. Die Verwendung von Nabelschnurblut ist eine noch nicht sehr verbreitete, aber Erfolg versprechende Methode der Bereitstellung von Stammzellen (Cairo & Wagner 1997). Bei Fehlen eines geeigneten verwandten SZ-Spenders besteht die Möglichkeit, durch Abfrage von Spenderdateien einen passenden unverwandten SZ-Spender für die Durchführung einer SZT zu finden (Bunin et al. 2002). Nach der Gewinnung und Aufbereitung des Transplantats werden dem Patienten die SZ über einen zentralvenösen Zugang infundiert.

Die Durchführung der SZT ist für den Patienten mit erheblichen Toxizitäten verbunden. Die vorübergehende KM-Aplasia infolge der myeloablativen Konditionierung bedingt eine hohe Infektanfälligkeit. Trotz umfangreicher prophylaktischer Hygienemaßnahmen treten bakterielle, virale und fungale Infektionen auf, die unverzüglich durch eine breit wirksame antiinfektiöse Therapie behandelt werden müssen. Als eine weitere Folge der Therapietoxizität führt die Thrombozytopenie zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Sie kann in der Phase der KM-Aplasia die regelmäßige Gabe von Thrombozytenkonzentraten erforderlich machen. Darüber hinaus können auf Grund der aggressiven zytotoxischen Konditionierungstherapie zahlreiche weitere Nebenwirkungen auftreten wie Übelkeit, Erbrechen, Alopezie und Mukositis.

Eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität nach SZT ist die GvHD. Es werden eine akute und im späteren Verlauf eine chronische Form der GvHD unterschieden. Sie entsteht auf Grundlage einer Reaktion von immunkompetenten T-Lymphozyten des Spenders gegen Antigenstrukturen des Empfängergewebes. Das Risiko dieser Gewebeunverträglichkeitsreaktion wird im Wesentlichen beeinflusst durch den Grad der Übereinstimmung der Histokompatibilitätsantigene zwischen SZ-Spender und -Empfänger (Petersdorf et al. 1999). Weitere Faktoren, die eine Rolle bei der Genese der GvHD spielen sind u.a. die Art der Konditionierung, Alter des SZ-Empfängers und -Spenders sowie Herkunft der SZ (Weisdorf et al. 1991, Rocha et al. 2001). Manifestationsorgane sind hauptsächlich Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt. Zur Vorbeugung der GvHD hat sich eine längerfristige Therapie mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin A kombiniert mit einem Methotrexat-

Kurs als am wirkungsvollsten erwiesen (Storb et al. 1992, Chao et al. 1999). Die T-Zell-Depletion, d.h. die Inaktivierung oder Entfernung der T-Lymphozyten aus dem Transplantat, ist eine zusätzliche Methode zur Reduzierung von Häufigkeit und Schwere der GvHD, die allerdings zu einem erhöhten Abstoßungsrisiko und durch Ausbleiben des GvL-Effekts auch zu einer höheren Rezidivrate bei bösartigen Erkrankungen führen kann (Ho & Soiffer 2001).

Ferner sind neben den zuvor genannten Komplikationen die Transplantatabstoßung sowie die Venenverschlusskrankheit der Leber nach SZT zusätzliche Faktoren für eine erhöhte therapieassoziierte Mortalität. Im Rahmen der Spättoxizität kommt es bei Kindern u.a. sehr häufig zu gonadaler Insuffizienz und Wachstumsstörungen. Die Lebenserwartung ist bei Langzeitüberlebenden einer hämatologischen Erkrankung, die mit einer Knochenmarktransplantation behandelt wurden, im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert. Das Rezidiv der Erkrankung und die chronische GvHD sind dabei die häufigsten Spättdesfolgen (Socié et al. 1999).

1.4 Die ALL-REZ BFM Studie

Die Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer ALL wird im Rahmen von prospektiven Therapiestudien untersucht. Die größte multizentrische Studie dieser Art im deutschsprachigen Raum ist die ALL-Rezidivstudie der Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster (ALL-REZ BFM). Seit 1983 haben die ca. 100 beteiligten Kliniken über 2000 Rezidive gemeldet. Pro Jahr kommen etwa 100 protokollgerechte Patienten mit Erstrezidiv neu hinzu. In den Studien wird die Wirksamkeit von neuen Behandlungsansätzen mit dem Ziel einer Therapieoptimierung und Verbesserung der ungünstigen Heilungschancen untersucht. Die Studienergebnisse werden direkt in die weitere Behandlungsplanung mit einbezogen.

In den ersten drei ALL-Rezidiv-Studien ALL-REZ BFM 83, 85 und 87 erfolgte eine einheitliche Einteilung der Patienten nach dem damaligen Erfahrungsstand in drei strategische Gruppen unter Berücksichtigung der prognostischen Faktoren Zeitpunkt und Ort des Rezidivs. Strategieguppe A mit dem höchsten Risiko umfasste frühe KM-Rezidive, Gruppe B späte KM-Rezidive und Gruppe C isoliert extramedulläre Rezidive. Ergebnisse dieser Studien haben die prognostische Relevanz der Faktoren Zeitpunkt und Ort des Rezidivs sowie des Immunphänotyps bestätigt (Henze et al. 1991, 1996, Bühner et al. 1993). Bereits in der Studie ALL-REZ BFM 90 wurden Kinder mit besonders ungünstiger Prognose (sehr frühes KM-Rezidiv sowie T-ALL-Rezidiv, einschließlich extramedullär) von der Hauptstudie ausgeschlossen und als Hochrisikogruppe (poor prognosis group) nach Pilotprotokollen behandelt.

Nach Analyse der Daten der Protokollpatienten wurde eine modifizierte Einteilung in vier Risikogruppen S1-S4 vorgenommen. Gegenüber den Vorläuferstudien erreichten die Patienten der Studie ALL-REZ BFM 95/96 insgesamt ein signifikant besseres Ergebnis ($pEFS = 0.47 \pm 0.03$). Die Einteilung S1-S4 (s. Kap. 3.4.1) nach den bekannten prognostischen Faktoren hat sich bewährt. Sie ermöglicht eine sehr gute Diskriminierung der Patienten bezüglich ihrer Überlebenschancen (Henze et al. 2002). Das Behandlungsprotokoll für die einzelnen Untergruppen konnte entsprechend der jeweiligen Risikostruktur besser angepasst werden. Es zeigte sich, dass der Abstand der Therapieblöcke Einfluss auf die Prognose hat (Hartmann et al. 1995), was die Bedeutung einer konsequenten Durchführung der Initialtherapie hervorhebt. Für Patienten ohne realistische Überlebenschance

(S3/S4 mit pEFS < 0.05 nach alleiniger Chemotherapie) erfolgte die Intensivierung der Therapie in Form einer obligatorischen SZT. Bei Fehlen eines geeigneten verwandten oder unverwandten SZ-Spenders werden experimentelle Ansätze wie die autologe SZT mit anschließender Immunmodulation untersucht (Borgmann et al. 1998). Die konventionelle autologe SZT konnte keine Verbesserung der Heilungsraten gegenüber der Chemotherapie erzielen (Borgmann et al. 1995) und wird nicht mehr angewandt. In modifizierter Form wird die autologe SZT auf Grund neuer Erkenntnisse als Therapieoption für eine prognostisch ungünstige Patientengruppe mit isoliertem ZNS-Rezidiv erwogen. Zur Verbesserung der intermediären Prognose nach Chemotherapie wurde auch für Patienten der größten und heterogenen Gruppe S2 eine Erweiterung der SZT-Indikation angestrebt. Initiale Blastenzahl, BCR-ABL-Expression, der zytologische Response und die t(12;21) Translokation wurden innerhalb dieser Gruppe als prognostisch wichtige Faktoren ermittelt (Bührer et al. 1996, Beyermann et al. 1997, Seeger et al. 1998), die als Richtlinien bei der Einschätzung einer möglichen SZT-Indikation angewendet werden. Der molekulargenetische Nachweis von minimaler Resterkrankung (MRD) nach der Remissionsinduktion erwies sich in einer Pilotphase als prognostisch relevanter Parameter (Eckert et al. 2001). In der aktuellen Studie ALL-REZ BFM 2002 wird prospektiv geprüft, ob die Gesamtprognose von Patienten der S2-Gruppe durch Transplantation von MRD-positiven Patienten verbessert werden kann.