

5 DISKUSSION

Die myeloablative Hochdosiskonditionierung in Kombination mit anschließender Übertragung von Stammzellen eines im Idealfall HLA-identischen verwandten SZ-Spenders hat sich als Behandlungsoption für Kinder mit ALL-Rezidiv zur Erhaltung der erreichten zweiten Vollremission bewährt. Das dennoch bestehende Risiko für Folgerezidive sowie die erhebliche Toxizität sind nach wie vor Hauptprobleme dieser Therapie. Der Einfluss klinischer Parameter bei Rezidivdiagnose sowie transplantationsassoziierter Parameter auf die Rezidivrate, die Toxizität und die Letalität und damit auf die Effektivität der SZT ist bisher nur zum Teil untersucht und geklärt worden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dieser Problematik durch eine genaue Dokumentation und Auswertung der Daten der zahlreichen Patienten, die im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien eine SZT vom verwandten SZ-Spender erhalten haben. Während die SZT-Indikation für Hochrisikopatienten unbestritten ist, konnte eine eindeutige Indikation der SZT für Patienten mit intermediärer Prognose nach alleiniger Chemotherapie noch nicht etabliert werden. Ziel der Arbeit ist insbesondere die Ermittlung spezifischer Risikofaktoren für die SZT vom verwandten SZ-Spender, die eine Voraussage des Verlaufes ermöglichen. Dies gilt sowohl für das Auftreten akuter Toxizität als auch für Folgerezidive und das Auftreten chronischer Morbidität. Dabei wird ein besonderer Schwerpunkt auf die Hauptgruppe der in zweiter Vollremission transplantierten Patienten mit verwandtem HLA-identischen SZ-Spender gelegt. Diese Gruppe gilt als Referenzgruppe bei dem Vergleich mit der SZT vom verwandten SZ-Spender in dritter Vollremission oder ohne Remission bzw. vom HLA-differenten SZ-Spender.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Patientenkollektiv

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wurde durch Abfrage der ALL-REZ-BFM-Datenbank zusammengestellt. Es wurden alle Patienten einbezogen, bei denen eine SZT vom verwandten SZ-Spender dokumentiert ist. Für eine umfassende Auswertung des Kollektivs war eine vollständige Dokumentation zumindest der wesentlichen Therapie- und Verlaufsdaten notwendig. Einzelne Patienten mussten nach Überprüfung der Einschlusskriterien ausgeschlossen werden, wenn diese nicht mehr erfüllt waren. Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse anhand der in den Akten der Studienzentrale vorhandenen Aufzeichnungen (SZT-Briefe, Protokolle etc.) und den Angaben, die Mitarbeiter in den angeschlossenen Kliniken gemacht haben. Dabei war eine möglichst einheitliche und objektive Dokumentation gefordert. Ungenaue oder nicht logisch erscheinende Angaben wurden durch Rückfragen in den Kliniken korrigiert. Bei nicht eindeutigen Angaben wurde der entsprechende Wert als fehlend dokumentiert. Das in dieser Arbeit betrachtete Patientenkollektiv wurde im Rahmen der multizentrischen Studien ALL-REZ BFM behandelt und in 21 Transplantationszentren transplantiert. In den beteiligten Kliniken wurden die von der Studienleitung entwickelten Therapieprotokolle angewendet, so dass von einer weitgehend einheitlichen Vorbehandlung entsprechend der jeweils aktuellen Studie ausgegangen werden kann. Ein entspre-

chend einheitlich festgelegtes Vorgehen gab es hinsichtlich der Durchführung der Transplantationen in den SZT-Zentren nicht. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von mehr als 15 Jahren eingeschlossen. In dieser Zeit wurden erhebliche diagnostische und therapeutische Fortschritte gemacht, so dass ein Einfluss auf das Therapieergebnis möglich ist. Der retrospektive Ansatz unter Einschluss von Informationen aus Epikrisen bringt eine Ungenauigkeit mit sich, die bei der Betrachtung der hier vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.

5.1.2 Patienteneinteilung

Nach Überprüfung der Einschlusskriterien konnten die Patienten für die Untersuchung in mehreren Auswertungsgruppen zusammengefasst werden. Die Zuordnung zu den Auswertungsgruppen erfolgte auf Grundlage der HLA-Kompatibilität, des Remissionsstatus und der Anzahl der Remissionen.

Die Gruppe MFD CR2 stellt die zahlenmäßig größte und wichtigste Gruppe dar, die in dieser Arbeit untersucht wurde. In ihr sind die Patienten mit den Idealvoraussetzungen für eine SZT vertreten. Alle Patienten hatten einen HLA-identischen verwandten SZ-Spender und befanden sich nach erlittenem Erstrezidiv zum Zeitpunkt der SZT in anhaltender zweiter Vollremission. Für dieses Kollektiv wurden deshalb die besten Behandlungsergebnisse erwartet. Die Gruppe MFD CR2 ist daher auch gleichzeitig Referenzgruppe bei der Gegenüberstellung mit den Vergleichsgruppen.

Ein HLA-identischer verwandter SZ-Spender ist ebenso gemeinsames Merkmal der Patienten in den Vergleichsgruppen MFD CR3 und MFD CR0. Der entscheidende Unterschied zwischen den drei MFD-Gruppen ist der Remissionsstatus. Patienten der Gruppe MFD CR3 wurden erst nach dem zweiten ALL-Rezidiv transplantiert. Sie befanden sich dementsprechend in dritter Vollremission. Die Gruppe MFD CR0 stellt ein Kollektiv von Patienten dar, die zumeist kurz vor der SZT erneut rezidierten bzw. bei denen vergeblich eine Vollremission angestrebt wurde und die vermutlich als „Ultima ratio“ im Rezidiv transplantiert wurden.

Patienten mit verwandtem HLA-differenten SZ-Spender, die man in zweiter oder dritter Vollremission transplantiert hat, wurden der Vergleichsgruppe MMFD CR2/3 zugeordnet. Hauptmerkmal dieser Gruppe ist die fehlende Übereinstimmung der HLA-Antigene zwischen Patient und SZ-Spender.

5.2 Diskussion der Studienergebnisse

5.2.1 MFD CR 2

5.2.1.1 Einfluss der Patientencharakteristik auf die pEFS

Für die Parameter Zeitpunkt des Rezidivs, Immunphänotyp und Alter bei Erstdiagnose konnte eine signifikante Assoziation mit der pEFS nach SZT bei Patienten nachgewiesen werden, die vom HLA-identischen verwandten SZ-Spender in zweiter Vollremission transplantiert wurden. Rezidivzeitpunkt und Immunphänotyp erwiesen sich darüber hinaus als unabhängige prognostische Faktoren in der multivariaten Analyse (Tab.17 u.18).

Wie bei Patienten mit neu aufgetretener ALL erweist sich auch bei Patienten mit Rezidiv einer ALL das höhere Alter bei Erstdiagnose als ungünstiger prognostischer Faktor (Donadieu et al. 1998, Wheeler et al. 1998, Lawson et al. 2000), während dem Alter bei Rezidivdiagnose nach erneuter Chemotherapie keine prognostische Bedeutung zukommt. Diese Diskrepanz ist erklärbar durch die Interferenz mit dem Faktor Rezidivzeitpunkt, der das Alter bei Rezidiv mitbestimmt, aber ein dem Alter entgegen gesetzten prognostischen Einfluss hat (z.B. ein sehr frühes Rezidiv hat eine ungünstige Prognose, ist aber mit einem niedrigeren Alter bei Rezidiv assoziiert als ein spätes Rezidiv).

Bei der in diesem Abschnitt betrachteten Patientengruppe MFD CR2 findet sich ebenfalls ein signifikanter prognostischer Einfluss des Alters bei Erstdiagnose. Ein grundlegender Faktor dabei ist die schlechtere Therapietoleranz älterer Kinder gegenüber der allogenen SZT (Abb.16-19). Das Rezidivrisiko bleibt dagegen vom Alter bei Erstdiagnose als auch bei Rezidivdiagnose einer ALL unbeeinflusst. Das mediane Alter bei Erstdiagnose und das bei Rezidivdiagnose unterscheiden sich nicht zwischen den Patienten mit Folge Rezidiv und denen ohne Folgeereignis (Anhang/Abb.37 u.38). Die pREL hat also im Gegensatz zur pTRD keine kausale Bedeutung für die prognostische Relevanz des Alters.

Die prognostische Relevanz des Rezidivzeitpunkts und des Immunphänotyps bei Kindern mit ALL-Rezidiv nach alleiniger Chemotherapie wurde ebenfalls bereits mehrfach belegt (Henze et al. 1991, Gaynon et al. 1998, Wheeler et al. 1998, Lawson et al. 2000). Auch nach einer MFD-SZT haben Patienten mit einer T-ALL bzw. mit einem sehr frühen Rezidiv einer ALL eine signifikant schlechtere pEFS und pSRV als Patienten mit Non-T-ALL bzw. frühem oder spätem Rezidiv (Tab.5). Die Annahme, dass die prognostische Relevanz der bekannten Risikofaktoren nach Chemotherapie bei Intensivierung der Postremissionstherapie durch SZT aufgehoben wird, kann anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden.

Auswertungen der SZT-Ergebnisse anderer Studiengruppen wiesen für den Zeitpunkt des Rezidivs und die initiale Leukozytenzahl einen signifikanten Einfluss auf die pEFS nach (Weisdorf et al. 1994, Boulad et al. 1999). In der einzigen Studie, die speziell darauf ausgerichtet war, diverse Faktoren auf ihre prognostische Relevanz bei Kindern mit ALL-Rezidiv nach SZT zu testen, wurde bis auf den initialen Karyotyp für keinen der zur Patientencharakteristik gehörenden Parameter ein signifikanter Einfluss auf die pEFS ermittelt (Moussalem et al. 1995). Die untersuchten Patientenkollektive in den erwähnten Studien sind jedoch entweder vergleichsweise klein oder heterogen in Bezug auf Patientenalter und Rezidivanzahl bzw. die

Transplantationsart, was bei der Beurteilung ihrer Ergebnisse berücksichtigt werden sollte. Demgegenüber ist die Fallzahl der Patientengruppe MFD CR2 in dieser Arbeit ausreichend, um aussagekräftige Ergebnisse zu gewährleisten. Außerdem sind die Vorbehandlung sowie die Zusammensetzung der Gruppe einheitlich.

Bei den übrigen in der Patientencharakteristik aufgeführten Parametern kann kein signifikanter Einfluss auf die pEFS und pSRV festgestellt werden. Während für Jungen nach Erst- als auch nach Rezidivdiagnose einer ALL eine schlechtere Prognose nachgewiesen wurde (Schroeder et al. 1995, Shuster et al. 1998, Pui et al. 1999, Lawson et al. 2000), hat das Geschlecht wie auch das Geschlechterverhältnis zwischen SZ-Spender und -Empfänger in der Gruppe MFD CR2 keine prognostische Relevanz. Nach den Daten der ALL-REZ BFM Studien hat das Geschlecht lediglich bei Kindern mit ZNS-Rezidiv einen Einfluss auf die Behandlungsprognose (von Stackelberg et al. 2002).

Der Rezidivort hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Überlebenschancen von Patienten, die mit alleiniger Chemotherapie behandelt wurden. In zurückliegenden Studien konnten bei unselektierten, mit Polychemotherapie behandelten Kohorten die besten Überlebensraten für Patienten mit isoliert extramedullärer Rezidivlokalisierung nachgewiesen werden. Darüber hinaus fand sich eine signifikant bessere pEFS für Patienten mit kombiniertem KM-Rezidiv gegenüber Patienten mit isoliertem KM-Rezidiv (Bührer et al. 1993, Gaynon et al. 1998).

Für die hier untersuchte Kohorte von SZT-Patienten ist die prognostische Relevanz des Rezidivortes nicht signifikant. Es besteht jedoch ein Trend zu einer schlechteren pEFS bei Patienten mit isoliert extramedullärem Rezidiv. Eine SZT-Indikation für Kinder mit isoliert extramedullärem Rezidiv wurde von der ALL-REZ BFM Gruppe nur zurückhaltend gestellt, da angenommen wird, dass der Graft-versus-Leukämie-Effekt als ein wichtiger Bestandteil der antileukämischen Wirkung der allogenen SZT in Extrakompartimenten, wie ZNS oder Hoden, beeinträchtigt ist (Borgmann et al. 1995a). Deshalb wurden nur solche Patienten mit extramedullärem Rezidiv einer SZT zugeführt, bei denen auf Grund von zusätzlichen Risikofaktoren eine vergleichsweise schlechtere Prognose anzunehmen war. Überdurchschnittlich viele Patienten mit extramedullärem Rezidiv in dem hier untersuchten Kollektiv vereinigen auf sich Faktoren mit schlechter Prognose wie z.B. T-Immunologie sowie sehr früher oder früher Rezidivzeitpunkt (Anhang/Tab.26). Eine mögliche Ursache des vergleichsweise schlechten Ergebnisses dieser Patienten nach allogener SZT mag einerseits die negative Selektion sein. Andererseits mag der beeinträchtigte GvL-Effekt zu einer im Vergleich zu KM-Rezidiven hohen Folgerezidivrate führen. Der Rezidivort ist ein Beispiel dafür, dass ein nach Chemotherapie signifikanter prognostischer Parameter durch Selektion der Patienten und/oder Intensivierung der Therapie seine Relevanz verlieren kann.

Die signifikante prognostische Diskriminierung der Patienten nach Chemotherapie durch die Risikogruppeneinteilung S1 bis S4 (Henze et al. 2002) ist in dem hier untersuchten Kollektiv weitgehend aufgehoben. Dies lässt sich durch die Positivselektion erklären, die mit der Anwendung der Auswahlkriterien für eine SZT stattgefunden hat. Nur diejenigen Patienten wurden berücksichtigt, die eine zweite Vollremission erreicht haben und bis zur SZT in CR geblieben sind. Patienten der Hochrisikogruppe S4 haben ein hohes Risiko, ein Folgerezidiv zu erleiden. Dies belegt die mediane Remissionsdauer von S4, die mit 3 Monaten die kürzeste aller vier Risiko-

gruppen ist (Henze et al. 1997). Eine SZT als remissionserhaltende Maßnahme kommt folglich nur für einen insgesamt geringeren, prognostisch günstigeren Teil der in die Gruppe S4 eingestuften Patienten in Frage, die bis zum Zeitpunkt der SZT in stabiler CR2 geblieben sind und kein Folgerezidiv erlitten haben. Außerdem erfolgte durch die SZT eine gerichtete Intensivierung der Therapie, insbesondere in den Hochrisikogruppen.

Bei Diskussionen um SZT-Ergebnisse wird häufig darauf hingewiesen, dass bei dieser Behandlungsmethode ein erheblicher Zuwachs an Erfahrung und eine Verbesserung der Methode stattgefunden hat. Nach unseren Daten hat der Zuwachs an Erfahrung keinen Einfluss auf die pEFS gebracht (Tab.5). Man könnte vermuten, der Vergleich wird dadurch überlagert, dass in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes auf Grund stringenterer Indikationskriterien vermehrt Patienten der Hochrisikogruppen S3 und S4 transplantiert wurden. Dieser Sachverhalt lässt sich ebenfalls nicht bestätigen (Anhang/Tab.27 u.31 u. Abb.31).

Dagegen wurde ein prognostischer Einfluss der Größe bzw. Erfahrung der SZT-Zentren festgestellt. pEFS und pSRV sind signifikant geringer bei Patienten, die man in einem Transplantationszentrum transplantierte, in dem insgesamt weniger als zehn MFD-SZT bei Patienten der Gruppe MFD CR2 durchgeführt wurden (Abb.7). Dieser Effekt ist in erster Linie bedingt durch eine geringere pTRD in den „größeren“ Zentren (Abb.8). Die geringere pTRD ist am ehesten auf eine größere Erfahrung im Umgang mit den Komplikationen der Therapie in den „größeren“ Zentren zurückzuführen. Dieses Ergebnis wird auch bei der SZT zur Behandlung von myelodysplastischen Syndromen beschrieben, wobei dort die Rezidivrate den Unterschied ausmacht (C.Niemeyer / Freiburg, persönliche Mitteilung). Der somit mehrfach belegte Zentrumseffekt bei der allogenen SZT zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen bei Kindern sollte in die Diskussion um eine Zertifizierung von SZT-Zentren in Deutschland mit einbezogen werden.

5.2.1.2 Einfluss transplantationsassoziierter Parameter auf die pEFS nach SZT

Neben den klassischen Faktoren der Patientencharakteristik wurde der Einfluss der transplantationsassozierten Parameter auf die pEFS untersucht. Dabei erweist sich die Konditionierungstherapie als wichtigster prognostischer Parameter.

Die Anzahl der übertragenen mononukleären Zellen hat ebenfalls einen Einfluss auf die pEFS in der Gruppe MFD CR2. Patienten mit einer höheren Anzahl transplantiert mononukleärer Zellen verzeichnen eine signifikant bessere pEFS. Dieses Ergebnis gilt jedoch nicht nach gleicher Berechnung auf der Grundlage der Anzahl aller kernhaltigen Zellen. Bei beiden Parametern besteht ein hoher Anteil fehlender Angaben. In den wenigsten Fällen wurden Angaben zu beiden Zellzahlwerten gleichzeitig gemacht. Die beiden Mediane können demnach nicht zueinander ins Verhältnis gesetzt werden und diese Ergebnisse müssen unter großem Vorbehalt betrachtet werden.

Die Anzahl transplantiert Zellen erwies sich in zahlreichen anderen Studien als prognostisch relevanter Faktor (Bittencourt et al. 2002, Dominiotto et al. 2002). Neben dem ungünstigen Einfluss einer geringen Zellzahl auf die Rezidivfreiheit wird auch von einem nachteiligen Einfluss auf die pTRD berichtet. Diese beiden Assoziationen zeigen sich auch bei dem hier untersuchten Kollektiv. Allerdings sind die

Unterschiede nicht oder nur grenzwertig signifikant, vermutlich auf Grund der geringen Fallzahlen bzw. der vielen fehlenden Werte (Anhang/Abb.32 u.33).

Konditionierungstherapie

Die Konditionierung als Therapiemaßnahme vor der Übertragung der Stammzellen spielt neben dem GvL-Effekt eine zentrale Rolle bei der Eradikation der leukämischen Zellen. Außerdem muss mit der Konditionierung eine ausreichende Immunsuppression erreicht werden, um eine Abstoßung der Spenderhämatopoese zu vermeiden. Seit dem Beginn der routinemäßigen Durchführung der SZT wurden eine Vielzahl von Konditionierungsschemata entwickelt und erprobt mit dem Ziel, ihre Wirksamkeit zu verbessern und die Nebenwirkungen zu vermindern.

Die Art der Konditionierung stellt sich in dieser Studie als unabhängiger Risikofaktor dar (Tab.17). Mit TBI/VP16 (+/-CY) konditionierte Patienten erreichen die besten Behandlungsergebnisse nach den hier durchgeführten Berechnungen der pEFS in Abhängigkeit der angewandten Konditionierungsprotokolle (Tab.7 u. Abb.10).

Um auszuschließen, dass dieser Effekt durch ungleiche Patientenkollektive bedingt ist, wurde die Gruppe der mit TBI/VP16 (+/-CY) vorbehandelten Patienten mit dem Kollektiv der übrigen Patienten verglichen (Tab.8 u.9). Naheliegende Gründe für eine ungleiche Verteilung wären mehr Kinder unter 2 Jahren gewesen, die keine TBI erhalten konnten, oder solche mit einer hohen kumulativen Vorbestrahlung. Beide Parameter erwiesen sich jedoch nicht als unterschiedlich verteilt. Lediglich ein Unterschied in der Altersverteilung lässt sich feststellen. Das Kollektiv der mit TBI/VP16 (+/-CY) behandelten Patienten ist signifikant jünger bei Vergleich des Alters bei Erst- und Rezidivdiagnose. Des Weiteren wurden signifikant mehr Patienten, die TBI/VP16 (+/-CY) erhielten, nach 1990 behandelt, also in der zweiten Hälfte des Gesamtbeobachtungszeitraums. Die Patienten, bei denen man andersartige Konditionierungsschemata anwendete, wurden hauptsächlich vor 1990 behandelt und gehörten damit in der Mehrzahl den ersten drei ALL-REZ BFM Studien 83, 85 sowie 87 an. Dieser Umstand kennzeichnet die uneinheitliche Handhabung bei der Wahl der Konditionierung in der Zeit vor 1990. Nach 1990 hat sich demnach die Kombination TBI/VP16 als Standardkonditionierung durchgesetzt. Der Behandlungszeitraum bzw. die Studiengruppe haben in der Gruppe MFD CR2 jedoch keinen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse (Tab.5 u.7). Das geringere Alter bei Erstdiagnose sowie bei Rezidivdiagnose der mit TBI/VP16 (+/-CY) konditionierten Patienten ist somit der einzige prognostische Vorteil, der sich durch Ergebnisse dieser Arbeit auch belegen lässt (Tab.5).

Der Vorteil der Konditionierung mit TBI/VP16 (+/-CY) zeigt sich sowohl hinsichtlich einer geringeren Therapiemortalitätsrate als auch hinsichtlich eines besseren rezidivfreien Überlebens. Es lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass durch Anwendung einer Konditionierung mit TBI/VP16 (+/-CY) eindeutig bessere Behandlungsergebnisse erreicht wurden. Dopfer et al. (1991) und Klingebiel et al. (1998) haben in vorangegangenen Auswertungen bereits von einem Trend zu besseren Ergebnissen nach Konditionierung mit TBI/VP16 bei Patienten der ALL-REZ BFM Studien berichtet. In anderen Studiengruppen wird die Kombination bestehend aus TBI, VP16 und CY als Konditionierungsschema wegen der sich einander ergänzenden Wirkungsweisen gegenüber der Kombination von TBI mit nur einem der beiden Chemotherapeutika favorisiert (Biagi et al. 2000, Duerst et al. 2000). Mit TBI/VP16/CY konditio-

nierte Patienten erreichten in dieser Untersuchung ebenfalls die beste pEFS (Tab.7). Dieses unterscheidet sich nicht signifikant von der pEFS der Patienten, die mit TBI/VP16 ohne CY konditioniert wurden. Die Aussagekraft des Vergleichs ist wegen der kleinen Fallzahl der mit TBI/VP16/CY konditionierten Patienten jedoch eher gering (Anhang/Tab.28).

Die Anwendung der Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung ist mit toxischen Nebenwirkungen und Spätfolgen verbunden (Sanders 1991, Chou et al. 1996). Anstelle einer TBI kann alternativ Busulphan (BUS) zusätzlich zu CY gegeben werden (Tutschka et al. 1989). Mehrere Studiengruppen haben die Konditionierungsregimes TBI/CY und BUS/CY vergleichend untersucht, ohne dass ein Unterschied hinsichtlich des leukämiefreien Überlebens nachgewiesen wurde (Ringdén et al. 1996, Hartman et al. 1998). Dagegen hat man in einer späteren Studie bei Kindern mit ALL, die BUS/CY erhalten hatten, ein schlechteres leukämiefreies Überleben gegenüber der mit TBI/CY konditionierten Vergleichsgruppe festgestellt (Davies et al. 2000). Auch in dieser Arbeit wurde für die mit BUS/CY vorbehandelten Patienten die schlechteste pEFS ermittelt, das sich jedoch nur von dem der mit TBI/VP16 konditionierten Patienten signifikant unterscheidet; sicherlich ebenso auf Grund der kleinen Fallzahl.

Die Anwendung der Vorbehandlung mit BUS/CY stellt bei dem Patientenkollektiv MFD CR2 eine Ausnahme dar. Ein Grund für den Einsatz von BUS/CY und den Verzicht auf eine TBI im Rahmen der Konditionierung ist bei der Hälfte der Kinder sicherlich das geringe Alter von unter 3,5 Jahren bei Rezidivdiagnose. Ein anderer Patient hatte bereits eine hohe kumulative Vorbestrahlung auf das ZNS erhalten. Die übrigen Patienten waren zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose bereits älter als 16 Jahre und waren nicht oder nur mit einer geringen kumulativen Dosis vorbestrahlt (Anhang/Tab.29). Bei diesen Patienten scheint es sich deshalb um zentrumspezifische Entscheidungen hinsichtlich des Konditionierungsprotokolls zu handeln.

Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien ist auch in diesem Fall nur bedingt möglich wegen der geringeren Fallzahlen und der uneinheitlichen Patientencharakteristik der untersuchten Kohorten, die u.a. Patienten mit ungleichen Spendermodalitäten oder unterschiedlichen Anzahlen von Rezidiven eingeschlossen haben (Zecca et al. 1999, Davies et al. 2000).

Die Erkenntnis, dass TBI/VP16 die günstigsten Ergebnisse erbringt, wurde bei der Konzeption des ersten standardisierten Protokolls zur SZT bei Kindern mit ALL, ALL BFM-SZT 2003, berücksichtigt. Offen bleibt nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, ob nicht durch den Zusatz von CY noch bessere Resultate erreicht werden können. Dies mag Gegenstand zukünftiger prospektiver Studien sein.

5.2.1.3 GvHD und therapieassoziierte Mortalität

Die pEFS von 0.56 (± 0.04) der hier untersuchten Gruppe von Patienten mit ALL-Rezidiv in zweiter Vollremission nach SZT vom HLA-identischen verwandten SZ-Spender ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (Boulad et al. 1999, Lawson et al. 2000, Bleakley et al. 2002). Das Auftreten eines Folgerezidivs wurde ferner als das häufigste ungünstige Ereignis nach SZT bestätigt. Folgerezidive bleiben damit der Hauptfaktor für eine Beeinträchtigung der Überlebensrate von Kindern mit ALL-Rezidiv auch nach MFD-SZT (Chessels 1998).

Das Auftreten von akuter und chronischer GvHD und ihr Einfluss auf die pEFS

Ein antileukämischer Effekt im Zusammenhang mit dem Auftreten der GvHD ist in mehreren Untersuchungen dargelegt worden (Weiden et al. 1979, Weisdorf et al. 1987, Passweg et al. 1998). Bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv mit ALL-Rezidiv ließ sich kein Einfluss der akuten GvHD auf die pEFS nachweisen (Moussalem et al. 1995). Die Analyse der Daten von über 2000 Knochenmarktransplantierten Patienten mit verschiedenen Leukämien, die dem internationalen Knochenmarktransplantationsregister (IBMTR) gemeldet wurden, ergab das höchste leukämiefreie Überleben bei Patienten mit akuter GvHD I°. Zusätzlich wurde für Patienten mit akuter Leukämie ohne stattgehabte akute GvHD das signifikant höchste Rezidivrisiko ermittelt (Ringdén et al. 1996a). Das Auftreten einer akuten und/oder chronischen GvHD ist in der Studie von Weisdorf et al. (1994) ebenfalls mit einer grenzwertig geringeren Rezidivrate verbunden.

In dem hier untersuchten Kollektiv konnte ebenfalls ein Einfluss des Auftretens akuter GvHD auf das ereignisfreie Überleben festgestellt werden (Abb.13). Ursache dafür ist die für Patienten mit akuter GvHD III°/IV° signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, an den Folgen der Therapie zu versterben (Abb.15). Das Rezidivrisiko bleibt vom Auftreten akuter GvHD unbeeinflusst (Anhang/Abb.34). Die Bedeutung eines akuten GvL-Effekts für die antileukämische Wirksamkeit der SZT kann daher anhand der hier vorliegenden Daten nicht belegt werden. Ein solcher Effekt wird möglicherweise durch die assoziierten Komplikationen und die meist erforderliche interventionelle Immunsuppression aufgehoben. Es ließ sich kein Parameter ermitteln, der die Voraussage des Auftretens akuter GvHD III°/IV° ermöglicht hätte, was auch bei anderen Studien der Fall ist (Moussalem et al. 1995).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde u.a. der protektive antileukämische Effekt der chronischen GvHD untersucht (Zecca et al. 2002). In der genannten Untersuchung ist die Wahrscheinlichkeit therapieassoziiierter Mortalität für Patienten mit chronischer GvHD erhöht. Das Auftreten chronischer GvHD hat dennoch auf Grund eines geringeren Rezidivrisikos zu einer signifikant besseren pEFS bei Patienten mit malignen Erkrankungen geführt, insbesondere mit ALL. Bei dem in dieser Arbeit betrachteten Kollektiv von Patienten mit MFD in CR2 wurde nach Auftreten einer chronischen GvHD eine signifikant geringere Rezidivwahrscheinlichkeit ermittelt (Abb.14), die ebenfalls zu einer grenzwertig signifikant besseren pEFS führte (Tab.11). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese eines chronischen GvL-Effekts.

Das höchste Risiko, eine chronische GvHD nach SZT zu erleiden, haben Patienten mit vorangegangener akuter GvHD (Atkinson et al. 1990, Ochs et al. 1994). In dieser Arbeit ist unter den Patienten mit akuter GvHD die Rate an chronischer GvHD größer als bei den Patienten ohne Anamnese einer akuten GvHD. Der Unterschied ist hier jedoch nicht signifikant (Tab.13). Aus diesen Daten kann man schließen, dass eine akute GvHD möglichst vermieden werden sollte, z.B. durch initial intensive Immunsuppression, dass aber eine limitierte chronische GvHD aufgrund der besseren Rezidivfreiheit erwünscht ist. Einige Autoren berichten über eine bessere Rezidivfreiheit nach frühzeitiger Beendigung der Immunsuppression durch CSA (Locatelli et al. 2000). Eine prospektive Studie der BFM-Gruppe, die versuchte, ein besseres rezidivfreies Überleben durch eine niedrigere CSA-Dosis und ein frühzeitiges Ausschleichen zu erreichen, wurde auf Grund von schweren und frühzeitigen GvHD-assoziierten Komplikationen abgebrochen (C.Peters / Wien, per-

sönliche Mitteilung). Der Effekt der Dauer und Intensität der Immunsuppression durch CSA konnte wegen der unvollständigen Daten bei der retrospektiven Datenerhebung in dieser Arbeit nicht untersucht werden.

Toxizität bzw. therapieassoziierte Mortalität

Die Durchführung der SZT als Intensivierung der Rezidivtherapie ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko der Patienten in CR verbunden (Barrett et al. 1994a). Autoren vergleichbarer Studien berichten von Therapiemortalitätsraten zwischen 11 und 21% (Wheeler et al. 1998, Schroeder et al. 1999, Harrison et al. 2000). In der Gruppe MFD CR2 verstarb ungefähr jeder 10. Patient in CR an den Folgen der SZT, die meisten davon auf Grund der Frühtoxizität innerhalb der ersten 2 Monate nach SZT (Tab.16). Dabei korreliert vor allem das Auftreten akuter GvHD III°/IV° mit einer erhöhten pTRD (Abb.15), was auch von Bordigoni et al. (1998) berichtet wurde. Das Auftreten akuter GvHD III°/IV° scheint daher einer der wichtigsten prädiktiven Faktoren für die pTRD zu sein. Eine Assoziation zwischen pTRD und Behandlungsperiode, in der die SZT stattfand, wie vom letztgenannten Autor festgestellt, besteht in der Gruppe MFD CR2 nicht (Anhang/Abb.36). Ferner besteht in der hier vorgelegten Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen chronischer GvHD und pTRD (Anhang/Abb.35). Dieser Umstand steht im Gegensatz zu der zuvor zitierten Beobachtung von Zecca et al. (2002). In dessen Studie ist jedoch auch die Gesamttherapiemortalität sehr viel höher als bei dem hier untersuchten Kollektiv.

Ein signifikanter Zusammenhang findet sich zwischen der pTRD und einem höheren Alter der Patienten (Abb.16 u.17). Dieses Ergebnis bezieht sich allein auf die Therapietoleranz, so dass im Gegensatz zur pEFS bei der pTRD sowohl das Alter bei Erstdiagnose als auch bei Rezidivdiagnose relevant sind. Wichtigste Prävention des Therapietodes wären demnach die Vermeidung akuter GvHD III°/IV°. Diese lässt sich allerdings aus den bekannten klinischen Parametern nicht vorhersagen. Eine initial intensive Immunsuppression in den ersten Wochen der SZT wäre insbesondere bei älteren Patienten dazu wohl am ehesten geeignet.

5.2.2 Vergleich Remissionsstatus

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des Vergleiches zwischen der Hauptgruppe MFD CR2 und den Nebengruppen MFD CR3 und MFD CR0 zur Untersuchung des Einflusses des Remissionsstatus vor SZT behandelt.

Das Erreichen einer vollständigen Remission gilt üblicherweise als Voraussetzung für die Durchführung einer allogenen SZT. Im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien konnte bei einem substantiellen Teil der Patienten, die ein Folgerezidiv erlitten haben, eine erneute dritte CR erreicht werden. Offen blieb, ob eine SZT in diesem Erkrankungsstadium eine akzeptable Toxizität und Rezidivfreiheit gewährt. Eine frühere Analyse mit geringeren Fallzahlen konnte keinen Unterschied zwischen der SZT in CR2 oder CR3 feststellen (Borgmann et al. 1997). Insbesondere bei Vorhandensein eines passenden Geschwisters wurden aber auch Transplantationen bei Patienten durchgeführt, die keine vollständige Remission erreichen konnten oder bei denen kurz vor der geplanten SZT ein Folgerezidiv aufgetreten ist. Auch für diesen experimentellen Ansatz stand eine Zusammenfassung der Effektivität und Toxizität aus.

5.2.2.1 Patientencharakteristik und Rezidivtherapie

Zwischen den drei Gruppen bestehen bezüglich ihrer Patientencharakteristik und der durchgeführten Rezidivtherapie mehrere Abweichungen, die neben dem ungleichen Remissionsstatus vermutlich auch einen wesentlichen Einfluss auf die unterschiedlichen Therapieergebnisse haben.

Ein grenzwertig signifikant höheres Rezidivalter der Patienten in CR3 ist Ausdruck der bereits länger andauernden Erkrankung (Tab.19). Rezidive mit extramedullärer Beteiligung sind in der CR3-Gruppe grenzwertig signifikant häufiger vertreten. Dies ist sicherlich Ausdruck der Selektion, die bei Patienten mit zweitem Rezidiv stattfindet. Patienten mit frühen KM-Folgerezidiven werden häufig von vornherein palliativ behandelt, und nur Patienten mit prognostisch „günstigerer“ Konstellation wie einem späten Rezidivzeitpunkt oder extramedullärer Beteiligung erreichen überhaupt eine dritte CR als Voraussetzung für die SZT. Der vergleichsweise niedrige Anteil an Blasten bei Patienten mit SZT in CR3 zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose lässt sich auf den selben Selektionsmechanismus zurückführen.

Die Gruppe MFD CR0 ist durch Patienten mit überwiegend sehr schlechter Prognose gekennzeichnet, was der höchste Anteil an Patienten der Risikogruppe S4 deutlich macht. Die vergleichsweise kurze Dauer der ersten Remission ist der ausschlaggebende Grund für die Einteilung in die Gruppe S4. Der Anteil an prognostisch ungünstigen Parametern wie T-Immunologie und isolierte KM-Beteiligung ist ebenfalls vergleichsweise hoch, jedoch ohne dass der Unterschied Signifikanzniveau erreicht.

Bei Patienten der Gruppe MFD CR2 war das Zeitintervall zwischen Rezidivdiagnose und der SZT signifikant länger als in den Gruppen CR3 und CR0 (Tab.20). Bei diesen beiden prognostisch schlechteren Gruppen wurde eine SZT zu einem möglichst frühen Zeitpunkt angestrebt. Des weiteren unterscheiden sich die Verteilungen der Konditionierungsschemata der Gruppen MFD CR2 und MFD CR3 signifikant voneinander. Die Gruppe MFD CR2 hat den höchsten Anteil an Konditionierungen mit TBI/VP16. Dieses Konditionierungsprotokoll mit der besten belegten anti-leukämischen Wirksamkeit konnte insbesondere in der CR3-Gruppe auf Grund des hohen Anteils an Patienten mit einer hohen kumulativen Vorbestrahlung häufig nicht eingesetzt werden.

5.2.2.2 Folgeereignisse

In der Literatur finden sich wenige Angaben über Ergebnisse allogener SZT bei Patienten mit ALL in CR3. Brochstein et al. berichten von einer pEFS von 0.40 (± 0.14) bei ALL-Patienten in dritter Remission nach MFD-SZT (1987). Für Kollektive mit Patienten in \geq CR3 wurde eine ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von >0.20 bzw. 0.23 (± 0.15) ermittelt (Horowitz & Bortin 1993, Weisdorf et al. 1994). In Anbetracht der erheblichen kumulativen Vorbehandlung der in CR3 transplantierten Patienten dieser Studie ist eine pEFS von 0.48 (± 0.10) zufriedenstellend. In dem hier durchgeführten Vergleich mit der Hauptgruppe MFD CR2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der pEFS und pSRV (Abb.23).

Für beide Gruppen, MFD CR2 und MFD CR3, ist das Risiko gleich groß, ein Folge rezidiv zu erleiden (Abb.24). Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, einen Therapietod zu erleiden, signifikant höher bei in CR3 transplantierten Patienten (Abb.25). Wegen der insgesamt guten Überlebenswahrscheinlichkeiten nach SZT in CR3 wurden Überlegungen geäußert, bestimmte Patienten (z.B. mit spätem KM-Rezidiv) erst nach dem zweiten Rezidiv zu transplantieren und so bei insgesamt weniger Patienten durch die SZT eine Intensivierung der Therapie mit stark erhöhter Toxizität anzuwenden (Borgmann et al. 1997). Diese Aussage gilt allerdings nur für Kinder, die bereits eine dritte Remission erreicht haben. Diejenigen Kinder, bei denen nach einem prognostisch ungünstigen Rezidiv nur eine palliative Therapie durchgeführt wird bzw. diejenigen, die nach einer erneuten kurativen Therapie keine dritte Remission erreichen, bleiben in der zitierten Studie und dem hier gemachten Vergleich unberücksichtigt. Zweifellos sollte bei einem zweiten Rezidiv eine dritte CR angestrebt werden, um dann bei vorhandenem MFD mit kurativer Intention zu transplantieren.

Nur ein sehr geringer Teil der Patienten, die im Rezidiv transplantiert wurden, überlebte ereignisfrei fünf Jahre nach SZT. Die pEFS und pSRV der Gruppe MFD CR0 sind signifikant geringer gegenüber den in Vollremission transplantierten Patienten. Die Anzahl der zuvor erlittenen Rezidive hat keinen Einfluss auf die pEFS (Anhang/Tab.30). Das Rezidivrisiko ist im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen das signifikant höchste. Die Mehrzahl der Rezidive wurde innerhalb des Folgejahres nach SZT festgestellt. Auch die pTRD steigt innerhalb kurzer Zeit nach SZT auf den höchsten Wert, der sich aber von dem der Gruppe MFD CR3 nicht signifikant unterscheidet.

Diese Ergebnisse der SZT im Rezidiv spiegeln sich auch bei anderen Untersuchungen wider (Sanders et al. 1985, Horowitz & Bortin 1993, Weyman et al. 1993). Es wird kontrovers diskutiert, ob die Durchführung der SZT für Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung in Anbetracht der sehr hohen pTRD und pREL sowie der geringen pEFS vertretbar ist. Während im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien eine SZT im Rezidiv nicht empfohlen wird, sprechen sich andere Autoren trotz der Risiken für die Anwendung der SZT bei Patienten mit refraktärer Leukämie aus, um den betroffenen Patienten die, wenn auch noch so geringe Heilungschance nicht vorzuenthalten (De Alarcon et al. 1990, Greinix et al. 1998). Diese Kontroverse erhält bei den in den letzten Jahren explodierenden Kosten westlicher Gesundheitssysteme eine gesundheitspolitische Relevanz.

5.2.3 Vergleich HLA-Kompatibilität

In diesem Abschnitt wird auf den Vergleich zwischen den Patientengruppen mit SZT vom HLA-identischen sowie mit SZT vom HLA-differenten SZ-Spender, MFD und MMFD, eingegangen.

5.2.3.1 Patientencharakteristik und Rezidivtherapie

Bei Nichtvorhandensein eines HLA-identischen SZ-Spenders wurden Transplantationen mit haploidentischen oder anderen alternativen SZ-Spendern vorrangig bei Patienten mit schlechterer Prognose durchgeführt (Henslee-Downey et al. 1997, Szydlo et al. 1997, Godder et al. 2000). Auch in der hier vorliegenden Arbeit haben die Patienten mit SZT vom HLA-differenten SZ-Spender in zweiter Vollremission, MMFD CR2, gegenüber der vergleichbaren Referenzgruppe mit HLA-identischem SZ-Spender in CR2, MFD CR2, die prognostisch ungünstigeren Voraussetzungen, was u.a. durch die unterschiedliche Risikogruppenverteilung zum Ausdruck kommt. Vor allem die kürzere Remissionsdauer vor dem aktuellen Rezidiv bei den MMFD-Patienten bedingt in erster Linie die signifikant unterschiedliche Risikogruppenverteilung (Anhang/Tab.32). Bei Patienten in CR2 war die experimentelle MMFD-SZT Patienten der Hochrisikogruppen (S3, S4) vorbehalten. Bei Patienten in CR3, die der Risikogruppe S2 angehören, wurde die MMFD-SZT vergleichsweise häufiger durchgeführt. In Anbetracht der prognostisch ungünstigeren Situation nach dem bereits zweiten Folgerezidiv sollte vermutlich das Risiko einer länger dauernden Fremdspendersuche bei CR3-Patienten nicht in Kauf genommen werden (Anhang/Tab.35). Bei den MMFD-Patienten in CR2 wurde auf Grund des experimentellen Ansatzes häufiger von den gängigen Konditionierungsschemata abgewichen (Anhang/Tab.33). Diese Abweichung lässt sich aber nicht durch eine höhere Rate von Patienten erklären, die bereits mit hohen Dosen vorbestrahlt waren und bei denen deshalb auf eine TBI verzichtet wurde (Anhang/Tab.32).

Der Vergleich zwischen MFD- und MMFD-Patienten wurde wegen der ungleichen Patientencharakteristiken auf der Basis einer Matched-Pair-Analyse durchgeführt. Bei dieser Art der Analyse ist eine gleiche Verteilung der prognostisch wichtigen Risikofaktoren und des Remissionsstatus vor SZT gewährleistet. Dadurch wurde der Einfluss dieser Faktoren auf die Therapieergebnisse soweit wie möglich minimiert. Folglich lassen sich Abweichungen in den Behandlungsergebnissen in erster Linie auf die HLA-Inkompatibilität bei den MMFD-Patienten zurückführen.

Bezüglich der Patientencharakteristik sind lediglich Beobachtungszeiten und die Anzahl peripherer Blasten zwischen beiden Patientengruppen ungleich verteilt. Patienten der Gruppe MFD hatten eine geringere Blastenzahl und wurden in einem länger zurückliegenden Zeitraum behandelt als die MMFD-Patienten. Allerdings wurde für keinen der beiden Parameter in dieser Arbeit ein Einfluss auf die pEFS festgestellt. Die kürzere mediane Beobachtungszeit der MMFD-Gruppe von 8,4 Jahren kann aber für die Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Zeit als ausreichend lang angesehen werden (Tab.23).

Die signifikant längere Zeitspanne zwischen Rezidivdiagnose und Durchführung der SZT bei MMFD-Patienten lässt sich mit der länger dauernden und letztendlich ver-

geblichen Suche nach einem HLA-identischen Fremdspender erklären. Im Zusammenhang mit der HLA-Inkompatibilität als Hauptmerkmal der Gruppe MMFD waren in der Mehrzahl andere Verwandte als Geschwister SZ-Spender dieser Patienten. Auf Grund der mit steigender HLA-Inkompatibilität einhergehenden schweren GvHD wurden signifikant mehr *ex vivo*- und *in vivo*-T-Zelldepletionen angewendet. Dementsprechend wurde bei MMFD-Patienten häufiger auf eine weitere GvHD-Prophylaxe verzichtet (Tab.24).

5.2.3.2 Engraftment und GvHD

Mit zunehmenden HLA-Disparitäten zwischen SZ-Empfänger und -Spender gehen steigende Therapiemortalitäts- und Abstoßungsraten einher (Anasetti et al. 1990, Ash et al. 1991, Petersdorf et al. 1998).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen diesen Zusammenhang. Während bei allen MFD-Patienten ein Engraftment des Transplantats erfolgt ist, kam es in der Gruppe MMFD zu einer signifikant höheren Rate an Nonengraftment bzw. Abstoßungen. Dagegen wurde ein verzögerter Take gegenüber der Gruppe MFD nicht festgestellt (Tab.25).

Erwartungsgemäß erkrankten mehr MMFD-Patienten an einer akuten GvHD III°/IV°. Dieses Ergebnis ist grenzwertig signifikant. Signifikante Unterschiede wurden bei den Vergleichen MFD vs. MMFD in CR2 sowie MFD vs. MMFD in CR3 ermittelt (Anhang/Tab.34 u.37). In einer Auswertung der Daten des Internationalen Registers für Knochenmarktransplantation (IBMTR) mit mehr als 300 Patienten nach SZT vom haploidem SZ-Spender, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens akuter GvHD III°/IV° signifikant größer als bei Patienten nach SZT vom verwandtem HLA-identen SZ-Spender (Szydlo et al. 1997). Diese Ergebnisse bestätigen das erhöhte Risiko einer schweren GvHD (III°/IV°) nach SZT vom haploidem SZ-Spender. Weitaus geringere Inzidenzraten akuter GvHD innerhalb sehr viel kleinerer Patientengruppen berichten Henslee-Downey et al. und Munn et al. (jeweils 1997), die ihre Ergebnisse auf eine hocheffektive GvHD-Prophylaxe zurückführen.

In der genannten Studie von Szydlo et al. (1997) ist auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens chronischer GvHD nach SZT vom haploidem SZ-Spender signifikant erhöht. In der vorliegenden Arbeit ist der Anteil der Patienten mit chronischer GvHD in der haploidenten Gruppe MMFD ebenfalls größer, ohne sich von der MFD-Gruppe signifikant zu unterscheiden (Tab.25). Ob dieser Unterschied zu der zuvor zitierten Studie allein durch die geringe Fallzahl zustande kommt, kann nur in weiteren Untersuchungen mit größeren Fallzahlen geklärt werden.

5.2.3.3 Folgeereignisse

Im Vergleich zu den MFD-Patienten blieben weniger MMFD-Patienten in anhaltender CR. Die Patienten der Gruppe MMFD erreichen gegenüber denen der MFD-Gruppe eine signifikant schlechtere pEFS und pSRV (Abb.28). Das Rezidivrisiko ist für MMFD-Patienten grenzwertig signifikant größer. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens

eines Therapietodes ist in der hier durchgeführten Matched-Pair-Analyse für MMFD-Patienten größer, aber nicht signifikant erhöht. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven demonstriert, dass bei MMFD-Patienten die Folgeereignisse nach SZT relativ früh eintraten (Abb.29 u.30).

Konkrete Aussagen zu den Folgeereignissen in Abhängigkeit der unterschiedlichen Ausprägung der HLA-Disparitäten lassen sich hier nicht machen. Die Patientenzahl der Gruppe MMFD CR2/3 ist für eine Untersuchung dieser Art zu gering. Ein signifikanter Einfluss der HLA-Disparität auf die pEFS wurde von Munn et al. (1997) berichtet. Szydlo et al. (1997) konnten mit Hilfe der IBMTR-Daten bei Patienten mit fortgeschrittener Leukämie nachweisen, dass das relative Risiko für einen Therapietod mit zunehmender Anzahl der Antigen-Mismatches (2 Ag-MM zu 1 Ag-MM) ansteigt.

Die zur Prophylaxe der schweren GvHD notwendige T-Zelldepletion führt zu keiner Verbesserung des leukämiefreien Überlebens (Ash et al. 1991). Neben einer lang anhaltenden schweren Immunsuppression mit dem hohen Risiko für schwere virus-assoziierte Komplikationen kommt es infolge der T-Zelldepletion offenbar zu einer Verringerung des GvL-Effekts und damit zur Erhöhung der Rezidivrate. Dieser Effekt spiegelt sich wahrscheinlich auch hier in dem grenzwertig signifikant erhöhten kumulativen Rezidivrisiko der MMFD-Gruppe gegenüber der MFD-Gruppe wider.

Bei Verwendung größerer Fallzahlen fallen die Unterschiede zwischen Patientengruppen mit HLA-identischem verwandten bzw. haploidentem SZ-Spender z.T. deutlicher aus (Szydlo et al. 1997). Weitere in der Literatur verfügbare Ergebnisse zur haploidenten SZT sind auf Grund der uneinheitlichen Patientenkollektive nur bedingt miteinander zu vergleichen (Henslee-Downey et al. 1997, Munn et al. 1997) und lassen sich auch im Vergleich mit den Ergebnissen der MFD-SZT schwer einordnen. In der einzigen Auswertung eines pädiatrischen Kollektivs nach MMFD-SZT wird ebenfalls von einer schlechteren pEFS berichtet (Godder et al. 2000). Der überwiegende Teil der Kinder in jener Studie wurde jedoch im Rezidiv transplantiert.

Einzelne Autoren sprechen sich auf Grund vergleichbarer Ergebnisse zwischen HLA-identen und haploidenten SZT für eine Berücksichtigung dieser Behandlungsoption bei der Therapieplanung aus (Fleming et al. 1996, Godder et al. 2000). Diese Standpunkte beruhen jedoch in der Regel auf monozentrischen Erfahrungen. In der Tat sollte diese experimentelle Methode spezialisierten Zentren vorbehalten sein, da die Austarierung der notwendigen GvHD-Prophylaxe in diesem Zusammenhang besondere Risiken in sich birgt und einer besonderen Erfahrung bedarf. Möglicherweise wird eine wie in dieser Arbeit durchgeführte multizentrische Auswertung dieser Methode zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerecht.

Einige der erwähnten Studien, in denen von vergleichbaren Ergebnissen zwischen HLA-identen und haploidenten SZT berichtet wird und deren Autoren ausdrücklich eine breitere Anwendung der haploidenten SZT vorschlagen, basieren auf Untersuchungen mit sehr heterogenen Patientenkollektiven. In dieser Arbeit konnte aber mit Hilfe einer Matched-Pair-Analyse eine signifikant schlechtere pEFS sowie pSRV für die haploidente SZT bei Kindern mit ALL-Rezidiv nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis widerspricht der zuvor zitierten Argumentation. Patienten haben nach haploidenten SZT eindeutig schlechtere Überlebenschancen. Die Entscheidung für eine Anwendung dieser Therapieoption muss daher sehr genau und vorsichtig getroffen werden.

Da nur für ca. 20% der Patienten ein HLA-identischer verwandter SZ-Spender gefunden wird, ist eine Erweiterung des Spenderpools notwendig. Als SZ-Spender der zweiten Wahl werden HLA-identische unverwandte Spender angesehen. Die Wahrscheinlichkeit, in einer angemessenen Zeit einen solchen SZ-Spender zu finden, beträgt zur Zeit etwa 70%. Dennoch ist die Berücksichtigung haploidenter SZ-Spender sinnvoll. Vorteile der haploidenten SZT sind u.a. die schnelle Verfügbarkeit eines SZ-Spenders zur Vermeidung eines fortschreitenden Krankheitsverlaufs sowie geringere Kosten (Henslee-Downey et al. 1997). Bei der Bewertung von Therapieergebnissen nach haploidenter SZT sollte berücksichtigt werden, dass die untersuchten Kollektive neben dem nachteiligen Effekt der HLA-Disparität in der Mehrheit aus Hochrisikopatienten bestehen mit prognostisch sehr viel ungünstigeren Eigenschaften für einen Heilungserfolg.

5.3 Ausblick

Trotz der großen Fortschritte, die bei der Entwicklung der SZT als Behandlungsmethode für Kinder mit ALL gemacht wurden, kommt es nach wie vor zu einer substantiellen Rate an Therapietodesfällen und Folgerezidiven. Neben der Verringerung der Therapiemortalität besteht die größte Herausforderung weiterhin in der Reduzierung der Rezidivrate nach SZT. Vielversprechende Ansätze werden bereits seit einiger Zeit verfolgt, mit deren Hilfe ein erhöhtes Rezidivrisiko möglicherweise vorzeitig erkannt werden kann.

Dem Monitoring des Chimärismus (Definition s. Kap. 3.4.1) im Blut des Patienten nach erfolgter SZT wird besondere Bedeutung beigemessen. Patienten mit nachgewiesenem gemischtem Chimärismus haben ein erhöhtes Risiko, ein Folgerezidiv nach SZT zu erleiden (Bader et al. 2000).

Der klonspezifische Nachweis von minimaler Resterkrankung (MRD) vor SZT wurde als signifikanter prädiktiver Parameter für ein Folgerezidiv von einer englischen Studiengruppe beschrieben (Knechtli et al. 1998). Da ein Einfluss der Rezidivchemotherapie und der Transplantationsmethoden auf die Ergebnisse nach SZT anzunehmen ist, wird die Bedeutung von MRD vor SZT in der aktuellen ALL-REZ BFM-Studie zunächst prospektiv untersucht (Henze et al. 2002). Finden sich im Rahmen der deutschen Studie vergleichbar ungünstige Ergebnisse bei Patienten mit positivem MRD-Befund vor SZT, so bestünde die Möglichkeit, durch einen weiteren Reintensivierungsblock die MRD zu reduzieren. Alternativ oder zusätzlich könnte durch Modifikation der Transplantationsprozedur Einfluss auf den Verlauf genommen werden. Man könnte einem drohenden Folgerezidiv durch möglichst kontrollierte Zulassung einer mäßigen GvHD und damit einem verstärkten GvL-Effekt begegnen (Uzunel et al. 2001, Bader et al. 2002). Der bereits zuvor erwähnte Therapieansatz einer Reduzierung der GvHD-Prophylaxe (Cyclosporin A) (Locatelli et al. 2000) ließ sich in der vorgeschlagenen Form nicht umsetzen, da er mit einer unverhältnismäßig starken Toxizität verbunden ist (C.Peters / Wien, persönliche Mitteilung). Mit Hilfe der Infusion von Spenderlymphozyten (DLI) konnten insbesondere Patienten mit CML in der chronischen Phase, die nach SZT rezidierten, eine erneute CR erreichen. Die Remissionsraten bei Patienten mit akuter Leukämie waren dagegen weitaus niedriger (Collins et al. 1997). Bei ALL-Patienten blieb der Nutzen dieser Therapie durch das geringe Ansprechen bisher sehr begrenzt (Collins et al. 2000).

Allerdings scheinen jüngst Versuche mit wiederholten niedrig dosierten DLI erfolgversprechend zu sein (T.Klingebiel / Frankfurt a.M., bis 10/2000 Tübingen, persönliche Mitteilung).

Die SZT mit nonmyeloablativer Konditionierung ist eine alternative Methode zur SZT mit vorhergehender Myeloablation. Dabei steht die Reduzierung der Toxizität im Vordergrund. Die Durchsetzung der Spenderhämatopoese sowie die antileukämische Effektivität beruhen bei diesem Ansatz in erster Linie auf der Wirkung von Spender-T-Lymphozyten in einer HLA-differenten Konstellation (Slavin et al. 1998). Diese Ergebnisse konnten jedoch bei Kindern mit ALL-Rezidiv im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien nicht reproduziert werden (W.Ebell / Berlin, persönliche Mitteilung).

Bei Kindern mit Hochrisikorezidiv einer ALL (Gruppe S3/S4) besteht fraglos die Indikation für eine SZT sowohl von HLA-identischen verwandten und unverwandten als auch von HLA-differenten SZ-Spendern, soweit eine CR erreicht werden konnte. Bei Patienten mit intermediärer Prognose nach Chemotherapie (S2) besteht jedoch weiterhin Unklarheit hinsichtlich der Indikation für eine allogene SZT und für die unterschiedlichen Spendertypen.

Wird die Durchführung einer SZT angestrebt, so sind HLA-identische Geschwister wie auch andere HLA-identische Familienmitglieder nach wie vor erste Wahl bei der Suche nach einem passenden SZ-Spender. HLA-kompatible unverwandte SZ-Spender werden daher als Spender der zweiten Wahl angesehen, da diese Methode mit einer höheren Therapiemortalität assoziiert ist. Mittlerweile konnten für die SZT vom HLA-identischen unverwandten SZ-Spender auf Grund der z.T. besseren Rezidivfreiheit in einigen Studien annähernd gleiche Ergebnisse nachgewiesen werden (Hongeng et al. 1997, Saarinen-Pihkala et al. 2001). Der erforderliche Grad an HLA-Identität bei der unverwandten SZT ist Gegenstand kontroverser Diskussionen und auf Grund einer sich rasch entwickelnden Methodik der Immungenetik im Fluss. Unverwandte SZ-Spender mit nur einem vorhandenen Ag-MM werden am ehesten als SZ-Spender akzeptiert (Petersdorf et al. 1998). Bei mehr als einem AG-MM muss man von einem experimentellen Ansatz sprechen.

Die haploidente SZT befindet sich ebenfalls in einem experimentellen Stadium. Auf Grund erster vielversprechender Ergebnisse stellt sie für Hochrisikopatienten ohne verfügbaren HLA-identischen SZ-Spender jedoch eine mögliche Therapieoption dar, die noch ein erhebliches Entwicklungspotential beinhaltet und die wegen der uneingeschränkten und raschen Spenderverfügbarkeit eine hohe Attraktivität aufweist (Eyrich et al. 2001, Klingebiel et al. 2002).

Eine große Bedeutung muss prospektiven Studien zu Spätfolgen beigemessen werden. Die z.T. erheblichen Probleme chronischer GvHD und weitere Folgen wie Unfruchtbarkeit, Hormondefizite, Katarrakte sowie das Risiko eines Zweitmalignoms müssen bei dem Vergleich mit Ergebnissen nach Chemotherapie mit berücksichtigt werden.