

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

INAUGURAL-DISSERTATION

**Spätfolgen nach Chemotherapie versus
Spätfolgen nach Stammzelltransplantation
bei Kindern mit Rezidiv einer akuten
lymphoblastischen Leukämie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Nadja Biesold
aus Dresden

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Henze
 2. Prof. Dr. med. J. Ritter
 3. PD Dr. med. T. Langer

Datum der Promotion: 03.06.2012

gefördert durch
ein Stipendium der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung
im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft

Gewidmet den Patienten, deren Schicksal sich hinter diesen Daten verbirgt

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	EINFÜHRUNG	1
1.2	AKUTE LYMPHOBLASTISCHE LEUKÄMIE UND THERAPIEMETHODEN	3
1.2.1	Definition, Klinik, Aspekte der Epidemiologie und Ätiologie, Einteilung	3
1.2.2	Chemotherapie bei akuter lymphoblastischer Leukämie	5
1.2.3	Stammzelltransplantation bei akuter lymphoblastischer Leukämie	6
1.2.4	Chemotherapie, Radiatio und SZT: Aspekte therapieassoziierter Spätfolgen	8
1.3	DIE STUDIENGRUPPE BERLIN-FRANKFURT-MÜNSTER (BFM)	16
2	AUFGABENSTELLUNG UND ARBEITSZIELE	18
2.1	HERLEITUNG EINER AUFGABENSTELLUNG	18
2.2	ARBEITSZIELE	19
3	METHODEN	20
3.1	PATIENTENEINSCHLUSSKRITERIEN	20
3.2	DATENERHEBUNG UND DOKUMENTATION	21
3.2.1	Allgemeinzustand	22
3.2.2	CGvHD	22
3.2.3	Infektionen	22
3.2.4	Endokrinologischer Status	22
3.2.5	Neurologischer Status	23
3.2.6	Augen	23
3.2.7	Ohren	24
3.2.8	Herz-Kreislauf-System	24
3.2.9	Nieren	24
3.2.10	Leber	24
3.2.11	Haut und Hautanhangsgebilde	24
3.2.12	Bewegungsapparat	25
3.2.13	Zahnstatus	25

3.2.14	Gastrointestinaltrakt	25
3.2.15	Zweitmalignome	25
3.3	AUSWERTUNG	26
3.3.1	Patientenkollektive	26
3.3.2	Statistik	26
3.3.3	Graphische Darstellung	27
4	ERGEBNISSE	28
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV	28
4.2	PATIENTENCHARAKTERISTIK	30
4.2.1	Charakteristik der Gruppe 1	30
4.2.2	Charakteristik der Gruppe 2	30
4.2.3	Charakteristik der Gruppe 4	38
4.3	ERGEBNISSE DER SPÄTFOLGENERFASSUNG	45
4.3.1	Allgemeinzustand	45
4.3.2	CGvHD	47
4.3.3	Infektionen	49
4.3.4	Endokrinologischer Status	51
4.3.5	Neurologischer Status	57
4.3.6	Augen	60
4.3.7	Ohren	65
4.3.8	Herz-Kreislauf-System	68
4.3.9	Lunge	72
4.3.10	Niere	75
4.3.11	Leber	77
4.3.12	Haut und Hautanhangsgebilde	79
4.3.13	Bewegungsapparat	82
4.3.14	Zahnstatus	85
4.3.15	Gastrointestinaltrakt	85
4.3.16	Zweitmalignome	86
4.3.17	Fazit der Ergebnisse der Spätfolgenerfassung	86
5	DISKUSSION	88
5.1	DISKUSSION DER METHODEN	88

5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	91
5.2.1	Allgemeinzustand	91
5.2.2	Chronische GvHD	92
5.2.3	Infektionen	93
5.2.4	Wachstums- und Geschlechtsentwicklung	94
5.2.5	Schilddrüse	97
5.2.6	Neurologischer Status	98
5.2.7	Auge	99
5.2.8	Ohren	100
5.2.9	Haut und Hautanhangsgebilde.....	100
5.2.10	Zahnstatus	101
5.2.11	Gastrointestinaltrakt	101
5.2.12	Herz-Kreislauf-System	102
5.2.13	Niere	103
5.2.14	Leber	103
5.2.15	Bewegungsapparat.....	104
5.2.16	Zweitmalignome	104
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	106
	LITERATURVERZEICHNIS	
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	
	TABELLENVERZEICHNIS	
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	
	ERFASSUNGSBOGEN	
	LANSKY/KARNOFSKY-SKALA	
	TANNERSTADIEN	
	PATIENTENCHARAKTERISTIK GESAMTGRUPPE	
	CURRICULUM VITAE	
	ERKLÄRUNG	

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist mit einem Anteil von ca. 30 % das häufigste Krebsleiden des Kindesalters und stellt damit einen Schwerpunkt im Bereich der pädiatrischen Onkologie/Hämatologie dar [1]. Die jährliche Inzidenz liegt in Deutschland bei 4,1 pro 100.000 Kindern unter 15 Jahren [2]. Ca. 30 % der Patienten erleiden ein ALL-Rezidiv. Damit ist das ALL-Rezidiv die vierthäufigste maligne Erkrankung bei Kindern [3]. Ca. 30 % dieser Patienten erreichen ein ereignisfreies Langzeitüberleben [4, 5]. Mit heutigen modernen Therapiestrategien können somit je nach Risikogruppe durch Erst- und Rezidivtherapie Überlebensraten von bis zu 85 % erreicht werden, wobei die Heilungsaussichten für Kinder mit Rezidiv einer ALL ungünstiger sind als bei Ersterkrankung [4, 6, 7]. Mit der Verbesserung der Resultate nimmt die Zahl derer zu, bei denen Langzeitverläufe beobachtet werden können. In Deutschland leben momentan über 20.000 Kinder und junge Erwachsene, die Überlebende einer Krebserkrankung im Kindesalter sind [8]. Die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie/Hämatologie (GPOH) rechnete damit, dass im Jahre 2010 einer von 250 jungen Erwachsenen zwischen 15 und 45 Jahren Überlebender einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter ist [9].

Aggressive Behandlungsmodalitäten, die Organe und Gewebe schädigen und zu Funktionsverlusten führen können, werfen die Frage nach Spätfolgen auf. Krebsleiden und ihre intensive Therapie stellen ein ganzheitliches Problem dar. Das Wissen über lebensqualitätmindernde Spätfolgen ist somit von zunehmender Bedeutung bei der Entscheidung für die Therapiestrategie, die eine Relation von Behandlungsgewinn und -last im Interesse der Patienten wahren sollte. Besonders bei Patienten, die ein Rezidiv erleiden und sich einer Zweittherapie unterziehen müssen, ist das indiziert. Die im deutschen Sprachraum größte abgeschlossene Therapiestudie für Kinder mit ALL-Rezidiv ALL-REZ BFM 96 teilt seit 1996 die Patienten in Therapiegruppen bezüglich der Prognosekriterien Zeitpunkt und Ort des Rezidivs sowie Immunphänotyp der Erkrankung ein. Während die Indikation zur Stammzelltransplantation (SZT) für Patienten der ungünstigen Prognosegruppen weitgehend unbestritten ist, wird bislang die Indikation der allogenen SZT für die größte Gruppe, Kinder mit intermediärer Prognose, kontrovers beurteilt.

Ziel dieser Arbeit ist, die Spätfolgen an diversen Organsystemen bei Patienten mit ALL-Rezidiv nach alleiniger Chemotherapie gegenüber denen, die eine allogene SZT erhalten haben, zu

erfassen und zu vergleichen. Hypothese ist, dass bei Patienten gleichen Risikoprofils nach allogener SZT mehr und gravierendere Spätfolgen zu erwarten sind, als nach alleiniger Chemo- und Strahlentherapie. Die Ergebnisse können Berücksichtigung finden bei der Beurteilung der SZT-Indikation für Patienten intermediären Risikos, bei denen kein eindeutiger Überlebensvorteil der SZT nachweisbar ist. Ferner wird die Empfehlung unterstützt, dass systematische Diagnostik und Therapie von Spätfolgen integraler Bestandteil moderner Therapieprotokolle sein muss.

1.2 Akute lymphoblastische Leukämie und Therapiemethoden

1.2.1 Definition, Klinik, Aspekte der Epidemiologie und Ätiologie, Einteilung

Leukämie ist eine maligne Erkrankung der weißen Blutzellen. Der Begriff Leukämie wurde im 19. Jahrhundert von Rudolf Virchow geprägt. Man unterscheidet eine akute und eine chronische Verlaufsform. Durch ungehemmte klonale Proliferation entarteter hämatopoetischer Stammzellen der lymphoiden bzw. myeloischen Zellreihe kommt es bei der akuten Leukämie zu einem Vorherrschen von unreifen Blastenzellen im Blutbild. Die leukämischen Zellen verdrängen konsekutiv die Zellen der regelhaften Hämatopoese. Klinisch manifestieren sich u.a. häufig Inappetenz, Infektanfälligkeit, Fieber, Blutungsneigung, Blässe, Knochen- und Abdominalschmerz. Aufgrund des zunehmenden Funktionsverlusts des Knochenmarks verläuft die Erkrankung ohne therapeutische Intervention letal. Die Aktivierung von Proto-Onkogenen bzw. die Entstehung von Fusionsgenen mit onkogenetischem Potential und die Supprimierung bzw. der Verlust von Tumorsuppressorgenen sind Mechanismen, die u.a. für die unkontrollierte Vermehrung der Stammzellen verantwortlich gemacht werden [10]. Ursächlich scheinen genetische Prädispositionen und diverse äußere Faktoren wie Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wie z.B. nach den Atombombenabwürfen in Nagasaki und Hiroshima oder durch den Atomreaktorunfall in Tschernobyl, Röntgenstrahlung, Nahrungsnitrite, Pestizide, organische Lösungsmittel und zytostatische Substanzen zu sein [11, 12, 13]. Diskutiert wird ferner eine abnorme Immunantwort auf virale Infektionen wie z.B. HTLV-1 und EBV [14,15]. Die Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern ist noch nicht suffizient evaluiert. Bisher lässt sich kein erhöhtes Leukämierisiko feststellen [16].

Vermutlich tritt bei der Leukämogenese ein komplexes Zusammenwirken genetischer, immunologischer und wachstumsregulierender Prozesse auf, jeweils beeinflusst von Umweltfaktoren.

Leukämien stellen mit einem Anteil von ca. 30 % der malignen Erkrankungen eine der häufigsten malignen Erkrankungen dar, wobei 80 % akute lymphatische Leukämien sind. Weltweit ist eine starke Varianz der Leukämieinzidenz dokumentiert, wobei anzunehmen ist, dass die Erkrankung in Entwicklungsländern unterdiagnostiziert ist. Industrialisierte Regionen weisen höhere Erkrankungsraten auf. Kinder aus Familien mit höherem sozioökonomischen Status erkranken häufiger [17, 18]. In Deutschland erkranken jährlich ca. 450 Kinder an ALL

[2]. Der Gipfel der Erkrankung liegt zwischen dem ersten und dem fünften Lebensjahr. Ein vermehrtes Auftreten wird bei monozygoten Zwillingen, deren Geschwister an Leukämie erkrankt ist, beobachtet. Die allgemeine Überlebenschance nach Erstbehandlung bzw. Rezidivtherapie beträgt heutzutage je nach Risikogruppe bis zu 85 % [19, 20]. Die Anzahl der ALL-Rezidivkrankungen liegt in Deutschland bei ca. 90 pro Jahr [21]. Das Rezidiv der ALL stellt die vierthäufigste Diagnose bei malignen Erkrankungen im Kindesalter dar. Es ist definiert als Wiederauftreten von lymphoblastischen leukämischen Zellen nach kompletter Remission in einem anatomischen Kompartiment. Ein Blastenanteil von mehr als 25 % bei isolierten KM-Rezidiven und mehr als 5 % bei kombinierten KM-Rezidiven gilt als Diagnosesicherung. Diese erfolgt meist durch eine Knochenmarkpunktion. Häufigster extramedullärer Ort eines Rezidivs ist das ZNS, gefolgt von Testes. Der ZNS-Befall, in der Regel einhergehend mit einer Liquorpleozytose, wird durch Lumbalpunktion gesichert, ein testikulärer Befall durch eine Hodenbiopsie. Weitere Rezidivorte können zum Beispiel die Haut, Knochen, Muskeln, das Abdomen und das Auge sein. Extramedulläre sowie kombinierte Rezidive sind prognostisch günstiger. Ein früher Zeitpunkt eines Rezidivs ist in den ALL-REZ BFM-Studien 83 – 95 mit einer höheren Nonresponder-Rate und demzufolge niedrigerem EFS verknüpft [3, 22,23]. Als ungünstiges Manifestationsalter des Rezidivs gelten das Säuglingsalter sowie ein Alter höher als zehn Lebensjahre.

Die Chance auf ein langzeitiges Überleben bei Patienten mit einem Rezidiv der Erkrankung ist durch reduzierte Toleranz der Therapie sowie eine erhöhte Rate von Nonrespondern durch Resistenzlagen im Gegensatz zu Patienten mit Erstdiagnose vermindert.

Aufgrund diverser prognostischer Parameter erfolgt eine Stratifizierung in Gruppen mit jeweils adäquater Therapieintensität. In der ALL-REZ BFM-Studie sind vier Strategiegruppen unterteilt, wobei der S 1-Gruppe die günstigste Prognose und der S 4-Gruppe die schlechteste Prognose zugeordnet wird [4]. Die Einteilung der ALL wird nach morphologischen, zytochemischen, immunphänotypischen, zyto- und molekulargenetischen Gesichtspunkten vorgenommen. Die entsprechenden ALL-Subtypen sind durch unterschiedliche Eigenschaften charakterisiert und im klinischen Bild sowie in der Prognose verschiedenartig [24]. Morphologisch klassifiziert man heutzutage noch immer konventionell lichtmikroskopisch nach der FAB-Klassifikation in die Untergruppen L 1, L 2 und L 3, wobei die L 1-Gruppe die Häufigste ist [25]. Einige Studiengruppen fanden eine verschlechterte Prognose bei L 2-gruppiereten Patienten; die meisten Studienauswertungen folgen jedoch nicht dieser Annahme. Zytochemisch kommen

Färbetechniken wie die PAS-, die saure Phosphatase-, die Peroxidase- sowie die Esterase-Reaktion zum Einsatz [26, 27]. Immunphänotypisch sind durch eine flow-zytometrische Untersuchung B- und T-Zell-Leukämien zu unterscheiden. Der Nachweis beruht auf Differenzierungsantigenen, die sich mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern darstellen lassen. Diese Klassifizierung stellt die wichtigste Einteilung dar. Die B-Linie wird unterteilt in pro-B-ALL, prä-B-ALL, common-ALL (c-ALL) sowie B-ALL. Letztere weist eine besonders hohe Proliferationsaktivität auf. Eine Untergliederung der T-Zell-Leukämien hat sich als nicht sonderlich hilfreich erwiesen. T-Zell-Leukämien, einhergehend mit einer hohen initialen Leukozytenzahl im Vergleich zur ALL der B-Zellreihe, sind im Verlauf mit einem schlechterem prognostischem Ergebnis verbunden. [28, 29]. Genetische Aberrationen und Translokationen werden mittels DNA-Analyse festgestellt und sind bei bis zu 90 % der Patienten mit ALL zu finden [30]. Es werden sowohl numerische als auch strukturelle Chromosomenanomalien festgestellt. Der Nachweis bestimmter genetischer Befunde erlaubt Rückschlüsse auf die Prognose der Erkrankung und korreliert mit den biologischen und klinischen Eigenschaften der Untergruppen. Die Translokation t(12,21) mit dem Fusionsgen TEL/AML1 ist am Häufigsten und mit einem günstigen Verlauf der Erkrankung assoziiert [31, 32, 33]. Der Translokation t(9,22) bzw. ihrem molekulargenetisches Äquivalent BCR/ABL (Philadelphischromosom) wird eine ungünstige Prognose zugewiesen [34, 35, 36]. Sie findet sich bei 2–5 % der Patienten mit ALL. Weitere Chromosomenanomalien mit ungünstiger Prognose sind die Translokationen t(1,19) und t(4,11) mit den Fusionsgenen E2A/PBX1 und MLL/AF4 [37, 38]. Biochemisch kommt dem Nachweis der terminalen Desoxynucleotidyltransferase (TdT), einer DNA-Polymerase, die in unreifen lymphatischen Zellen der B- und T-Zellreihe vorkommt, eine diagnostische Bedeutung zu [39].

1.2.2 Chemotherapie bei akuter lymphoblastischer Leukämie

Bisher wurden zahlreiche zytostatische Substanzen entdeckt und entwickelt. Heutzutage sind ca. 30 verschiedenartige Zytostatika in der pädiatrisch-onkologischen Therapie etabliert. Die Rezidivtherapie greift oftmals auf Substanzen der Ersttherapie zurück. Wegen nachweislich schlechterer Prognose bei Einsatz von Monosubstanzen werden multiagente Therapiekonzepte favorisiert. Die Therapiephasen gliedern sich in Induktions-, Konsolidierungs- und Dauertherapie. Durch die Induktionstherapie wird eine Remission erhofft; die anschließende Konsolidierungstherapie soll die Leukämiezellen weiter reduzieren. Die Dauertherapie dient zur

weiteren Minimierung der Blastenzellen unter Schonung des rekonstituierten Knochenmarks. Als optimale Gesamttherapiedauer hat sich ein Zeitraum von zwei bis drei Jahren herausgestellt. ZNS-Leukämiezellen sind weitgehend vor der systemischen Wirkung der Zytostatika geschützt. Deshalb wird zusätzlich eine Radiatio empfohlen. Über 90 % der Patienten werden hierzulande in Therapieoptimierungsstudien mit interdisziplinärer Zusammenarbeit betreut. Diese hohe Quote stellt den Standard in der pädiatrischen Onkologie dar. Die Studiengruppen weisen allerdings nicht nur eine Heterogenität bezüglich der Risikostratifizierung auf, sondern unterscheiden sich auch in den eingesetzten zytostatischen Medikamenten. In der ALL-REZ BFM-Studienkonzeption kommen je nach stratifizierter Therapiegruppe folgende Medikamente in unterschiedlichen Applikationsformen zum Einsatz: Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Etoposid, Idarubicin, Ifosfamid, Methotrexat, Mercaptopurin, Thioguanin, Thiotepa, Vincristin, Vindesin, Dexamethason, Prednison, Folinsäure und G-CSF.

Durch die Optimierung der Therapieprotokolle, vor allem auch ermöglicht durch verbesserte supportive Maßnahmen, konnte eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens erzielt werden. Mit konventioneller Chemotherapie sind komplette Remissionen in 90–100 % der Fälle und Langzeitremissionen von bis zu 70 % erreichbar; 25–30 % der Patienten erleiden ein Rezidiv. In der ALL-REZ BFM 96-Studie weisen Patienten der Gruppen S 1 und S 2 nach alleiniger Chemotherapie eine relativ gute Heilungschance mit einem pEFS von über 77 % bzw. 35 % nach fünf Jahren auf [4]. Die Aggressivität der zytostatischen Therapie sollte risikoadaptiert dem individuellen Patienten angepasst werden, damit therapieassoziierte Spätfolgen minimiert oder gar vermieden werden können.

1.2.3 Stammzelltransplantation bei akuter lymphoblastischer Leukämie

Weltweit werden seit nunmehr über 40 Jahren Knochenmarktransplantationen durchgeführt. Die Knochenmarktransplantation bzw. Stammzelltransplantation hat sich von einer experimentellen zur etablierten Therapie bei diversen malignen und auch nichtmalignen Erkrankungen des Immunsystems, des metabolischen Systems und der Hämatopoese entwickelt. Bereits im 19. Jahrhundert hatten Ärzte versucht, Bluterkrankungen mit der Gabe von Zellen aus tierischer Milz zu behandeln. Osgood publizierte 1939 erstmals die parenterale Injektion von Knochenmarkzellen [40]. Nach dem Zweiten Weltkrieg erforschte man, leider auch durch Betrachtung der Folgen der Nuklearwaffeneinsätze in Japan, vermehrt die Auswirkungen von Bestrahlungen und so wurden die Grundlagen für die klinische Anwendung der SZT

manifestiert. Die ersten SZT verliefen ohne Kenntnis des HLA-Systems sowie der Notwendigkeit von Konditionierungsschemata wenig ermutigend [41]. 1968/1969 erfolgten die weltweit ersten erfolgreichen allogenen SZT [42, 43, 44]. Durch Anwendung der HLA-Typisierung zur Überprüfung der Gewebeverträglichkeit, technische Neuerungen wie z.B. dekontaminierte Geräte und Räumlichkeiten sowie Shunttechniken, zunehmenden Erfahrungsschatz im Umgang mit Infektionen und die Verbesserung der supportiven Maßnahmen, generell also durch die Entwicklung optimierter Therapiekonzepte, konnten SZT immer erfolgreicher durchgeführt werden. 1988 wurde erstmals umbilikales Blut für Transplantationszwecke verwendet und stellt seitdem eine weitere äußerst erfolgsversprechende Ressource von Stammzellen dar [45, 46, 47]. Zur Vergrößerung des Spenderpools können durch Leukapherese auch Stammzellen aus dem peripheren Blut nach Gabe von Wachstumsfaktoren mobilisiert werden.

Man unterscheidet die autologe von allogener SZT. Bei der autologen SZT werden dem Patienten ihm zuvor entnommene Stammzellen nach Hochdosistherapie re-infundiert. Die Anwendungshäufigkeit sinkt bei der Therapie von Leukämien wieder, denn autologe SZT gehen zwar mit geringerer therapieassoziierten Mortalität jedoch höherer Rezidivrate einher [48, 49]. Gegenüber chemotherapeutischen Konzepten ließ sich keine Verbesserung zeigen [50]. Allogene SZT bedeutet die Übertragung von Stammzellen vom verwandten oder unverwandten Spender nach entsprechender Konditionierung. Bewährt hat sich hier die Kombination von Chemotherapeutika und fraktionierter Ganzkörperbestrahlung. Auf Grund der Heterogenität des HLA-Systems bedarf es einer sehr großen Spenderzahl, um HLA-kompatible Stammzellspender finden zu können. MUD-SZT sind mit einer erhöhten Rate an schweren GvH-Reaktionen assoziiert. Einige Studiengruppen zeigen allerdings wiederum vergleichbare Ergebnisse zwischen MRD- und MUD-SZT [51, 52]. Optimal ist eine MUD- bzw. MRD-SZT mit HLA-Identität. Unter Geschwistern ist die Wahrscheinlichkeit einer HLA-Kompatibilität deutlich höher als im allgemeinen Spenderpool. Die syngene SZT, bei der ein eineiiges Zwillingsgeschwister der Spender ist, stellt den seltenen Idealfall dar. Transplantationen werden momentan jedoch aus Mangel an optimalem Spendermaterial auch von HLA-differenten verwandten und unverwandten Spendern durchgeführt. Die MRD-SZT bei ALL-Rezidivpatienten ist bis auf Patienten mit isoliertem extramedullärem Rezidiv, für die kein Vorteil einer Transplantation nachgewiesen werden konnte, allgemein etabliert. In der Studie ALL-REZ BFM 96 wurde festgestellt, dass Kinder der Stratifizierungsgruppen S 3 und S 4 nach

alleiniger Chemotherapie nach fünf Jahren ein pEFS $< 5\%$ aufweisen. Somit stellt für ALL-Rezidiv-Erkrankte dieser Risikogruppen eine Stammzelltransplantation den wohl einzigen kurativen Therapieansatz dar. In der S 3 Gruppe zeigt sich bei allogener SZT ein EFS von 0,48, in der S 4 Gruppe ein EFS von 0,27 [4]. Für Patienten der Hochrisikogruppen bescheinigen auch andere Studiengruppen eine signifikante Verbesserung des pEFS und geringeres Rezidivrisiko bei SZT im Vergleich zur Chemotherapie [53, 54]. Für Patienten der Gruppe S 2, welche die größte und heterogenste Gruppe ist, besteht kein klarer Vorteil einer SZT. Das absolute Überleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie ist nach SZT nicht eindeutig besser. Der gute antileukämische Effekt der allogenen SZT wird erklärt durch eine unspezifische Reaktion der Immunzellen des Spenders gegen die residualen leukämischen Zellen des Patienten (graft versus leukemia effect, GvL). Andererseits ist eine SZT mit der graft versus host-Reaktion (GvHD) assoziiert, die unspezifisch gegen die Zellen des Empfängerorganismus gerichtet ist und eine erhöhte Behandlungsmorbidität und -mortalität mit sich bringen kann. Der Grad der HLA-Übereinstimmung beeinflusst entscheidend das Risiko dieser Unverträglichkeitsreaktion [55, 56]. Neben der akuten Form gibt es eine chronische GvHD-Verlaufsform (cGvHD), die auch weit über das eigentliche Ende der Therapie die Funktion von Organsystemen einschränken kann. Immunsuppressiva und T-Zell-Depletion helfen, Häufigkeit und Schwere einer GvHD zu reduzieren [57]. Auch wenn die SZT im Allgemeinen mit einer höheren Morbidität und Letalität einhergeht, profitieren Patienten einiger Untergruppen klar von dieser Therapieoption [58].

1.2.4 Chemotherapie, Radiatio und SZT: Aspekte therapieassoziiertes Spätfolgen

Früher bedeutete die Erkrankung Leukämie ein fatales Schicksal, die Diagnose führte unweigerlich zum Tod. Die mittlere Lebensdauer bei Kindern mit Leukämie betrug zwischen 1927 und 1950 nur vier Monate; in den 1960er Jahren lebten 15 % der Patienten fünf Jahre nach Therapie [59]. Die Anzahl derer, die maligne Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter überleben und bei denen Langzeitverläufe zu beobachten sind, hat sich im Vergleich zu früheren Zeiten enorm erhöht. Nachdem viel Wissen über Akuttoxizität akquiriert wurde, rücken nun zunehmend Fragestellungen bezüglich therapieassoziiertes Spätfolgen in den Blickpunkt. Risiken sind zytostatische und immunsuppressive Medikamente, Radiatio und eine durch die SZT entwickelte mögliche GvHD. Besonders bei Patienten mit Krankheitsrezidiven kommt es zur Akkumulation von Therapieelementen mit bisher noch ungenügend erforschtem

Spätfolgenpotential. Spätfolgen können sich auch erst nach langer Latenzzeit manifestieren. Diese Spätfolgen beeinflussen die Lebenssituation oft nachhaltiger als die Akutkomplikationen. Die meisten Studien geben keine klare Antwort, ob das Chemotherapie- oder SZT-Konzept zu besserem EFS *u n d* Lebensqualität führt. Unbestritten ist, dass Überlebende einer malignen Erkrankung emotionale Bürden zu tragen haben und diverse somatische Störungen entwickeln können. Gefährdet scheinen vor allem stammzelltransplantierte Patienten, hier insbesondere MUD-transplantierte Patienten sowie Patienten, die bei Therapie jüngeren Alters sind [60]. Nachfolgend sind einige global bekannt gewordene Spätfolgen beider Therapieformen näher betrachtet:

- Allgemeinzustand/psychosozialer Zustand/neurologischer Status

Überlebende von einer Krebserkrankung im Kindesalter präsentieren auch nach der Heilung der malignen Grunderkrankung oft eine erhöhte Morbidität [61]. Verstärkt treten ein verändertes Bodyimage, Verhaltensprobleme mit Aufmerksamkeitsdefiziten, Angststörungen, Schlafstörungen und Depressionen bis hin zum Suizidversuch auf. Psychosoziale Desintegration in der Schule und am Arbeitsplatz sind möglich [62]. Die Häufigkeit neuropsychologischer Defekte ist in großem Ausmaß davon abhängig, ob im Rahmen der Therapie eine gesonderte ZNS-Behandlung stattgefunden hat. Nach cranialer Radiatio und intrathekaler MTX-Gabe sind kognitive Defizite, am auffälligsten im Bereich von Sprachfähigkeit und bei mathematischen Aufgaben, sowie verringerte visuelle und motorische, insbesondere feinmotorische Fähigkeiten beschrieben. Vor allem bei Kindern, die eine Bestrahlungstherapie vor dem fünften Lebensjahr erhielten, wurden eine signifikante IQ-Minderung festgestellt, die oft zusätzliche Assistenz erfordert. Weibliche Patienten scheinen eine vermehrte Vulnerabilität diesbezüglich zu besitzen [63, 64, 65, 66, 67, 68]. Es gibt Berichte über multifokale Leukenzephalopathien mit teilweise schwerem Verlauf. Neuroradiologisch können pathomorphologische Veränderungen wie z.B. Hirnatrophiezeichen, Hypodensität, Calcifizierung und Sklerosierung festgestellt werden; teilweise sind viele Kinder und Jugendliche jedoch funktionell –vorerst– unauffällig.

- Chronische GvHD

Bei der GvHD löst das Spendermark immunologische Reaktionen gegen verschiedene Organe des Empfängers aus. Als cGvHD ist ein Auftreten ab dem 100. Tag nach SZT definiert. Es werden limitierte und extensive GvHD unterschieden. Hauptsächlich betroffen sind Haut,

Augen, Leber, Gastrointestinaltrakt und Lunge. Klinisch kann sich das z.B. in unterschiedlichen Schweregraden von Dermatitis, Mukositis, Keratokonjunktivitis, Siccasyndrom, Hepatitis, Cholestase, Diarrhoe, Ösophagitis, Bronchiolitis obliterans zeigen. CGvHD kann sowohl bei HLA-kompatibel transplantierten Patienten auftreten als auch bei nicht HLA-kompatiblen transplantierten Patienten. Bei Letzteren liegt die cGvHD-Rate höher [69, 70, 71]. Es existieren keine spezifischen Detektorlabortests für die Entwicklung einer GvHD, wobei eine akute GvHD prädisponierend für die Entwicklung der chronischen Form ist. Männliche Empfänger weiblicher Stammzellen weisen eine erhöhte Rate auf [72].

GvHD tritt bei chemotherapierten Patienten nicht auf.

- Infektionen

Im Vergleich zur Normalbevölkerung treten nach Chemotherapie und SZT Immundefizite bzw. das vermehrte Vorkommen von Hämophilus influenzae-, Pneumokokken-, EBV-, CMV-, HSV- sowie Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektionen bei Patienten gehäuft auf [73, 74, 75]. Bezüglich des Impfstatus finden sich Hinweise auf eine Abschwächung bzw. einen Verlust der Immunität mit der Notwendigkeit von Revakzination [76]

- Wachstum

Wachstumsverzögerungen bis hin zum manifesten Kleinwuchs sind oft nach cranialer Bestrahlung vorzufinden, insbesondere wenn die Bestrahlung im jüngeren Alter stattfand. Weibliche Patienten sind häufiger von Störungen betroffen [77, 78]. Der mitunter verfrühte Pubertätseintritt bei weiblichen Patienten nach cranialer Radiatio spielt auch eine Rolle beim Minderwuchs. Direkte Radiatio der Wirbelsäule kann eine Dysproportion des Rumpfes nach sich ziehen [79]. Die durch Schädelradiatio reduzierte pulsatile Wachstumshormonausschüttung muss teilweise medikamentös ersetzt werden, wobei hinsichtlich der Substitution wiederum Risiken bekannt sind. MTX und Kortikosteroide haben direkte wachstumsverzögernde Effekte auf die physische Substanz. 10-15 % der Überlebenden zeigen eine Endgröße unterhalb der fünften Alterspercentile [80]. Eine erhöhte Prävalenz von Adipositas in bis zu 40 % der mit höherer Strahlendosis therapierten Patienten wird mehrfach beschrieben [81, 82, 83, 84]. Aufgrund von Übergewicht ergeben sich wiederum assoziierte Risiken für die Entwicklung eines das metabolischen Syndroms mit Diabetes mellitus und Hypertonie [85].

- Gonaden

Sowohl männliche als auch weibliche Gonaden sind vulnerabel gegenüber therapiebedingten Einflüssen. Das Ausmaß der Schädigung und die Resitutionsfähigkeit sind primär von der Konditionierung abhängig. Chemotherapieassoziierte Schäden werden dosisabhängig v.a. den alkylierenden Substanzen zugeschrieben. Kumulative Cyclophosphamiddosen beeinflussen die Samenproduktion, insbesondere in Kombination mit Radiotherapie in der Präpubertät [86]. Bei den weiblichen Patienten äußert sich die chemotherapiebedingte Toxizität an den Ovarien durch ovarielle Funktionsstörungen. Laborchemisch können erhöhte Gonadotropinwerte und variable Östradiolwerte bestimmt werden. Strahleninduzierte toxische Effekte sind lokalisations- und applikationsassoziiert, dosis- und alterabhängig. Aufgrund hoher mitotischer Aktivität der Spermatogonien sind die männlichen Gonaden besonders strahlensensibel. Bereits geringe Strahlendosen im Rahmen der SZT-vorbereitenden Konditionierung können das Keimepithel irreversibel schädigen, messbar z.B. durch verminderte Hodenvolumina, Oligo- und Azospermie [87, 88]. Leydig-Zellen sind weniger empfindlich. Somit werden niedrige Testosteronspiegel und eine verzögerte sexuelle Entwicklung seltener beschrieben. Ist eine Hormonersatztherapie notwendig, wird zumindest hierdurch auch dem Risiko z.B. für Osteoporose und Störungen des Lipidstoffwechsels begegnet. Bei weiblichen Patienten kann es zum Auftreten primärer und sekundärer Amenorrhoe bzw. zu verzögerter, jedoch auch zu verfrühter Menarche kommen [89]. Wallace et al. beschreiben eine 50 %ige Depletion von Oozyten bei Strahlenexposition der Ovarien >2 Gy [90]. Abschließende Aussagen über die Fertilität und mögliche Schwangerschaftsrisiken wie erhöhte Rate an Spontanaborten und Frühgeburten sind noch ausstehend. Weiterer Beobachtung bedürfen zudem die Nachkommen der Patienten bzgl. kongenitaler Abnormalitäten oder einer erhöhten Inzidenz für maligne Tumoren.

- Schilddrüse

Durch Radiatio der Schilddrüse bzw. craniale Bestrahlung im Rahmen der Konditionierungsschemata kommt es oftmals zu einer Hypothyreose [91]. Hyperthyreoidismus ist ebenfalls als Spätfolge beschrieben. Die Art der Dysfunktion korreliert mit der Höhe der Bestrahlungsdosis. Durch die Lage im Bestrahlungsfeld erhöht sich ausserdem die Gefahr der canerogenen Entartung [92, 93].

Mitunter muss bei relevanter Unter- bzw. Überfunktion ein Hormonersatz verabreicht werden, um konsekutiven negativen Auswirkungen auf den Stoffwechsel entgegenzuwirken [94].

- Augen

Eine oft beobachtete Komplikation nach präparativen Konditionierungsschemata mit Radiatio ist ein Katarakt [95, 96]. Meist entwickeln sich posterior subkapsuläre Linsentrübungen. Höhere Einzeldosisradiatio, Bestrahlung des Craniums sowie TBI gehen mit einem größeren Risiko im Vergleich zu fraktionierter Bestrahlung einher. Das Risiko steigt nach SZT kontinuierlich an; nach 15 Jahren wird von Gurney et al. eine Inzidenz von Katarakten von 36 % beschrieben [97]. Eine Kortikosteroidbehandlung in höheren Dosen unterstützt die Kataraktentstehung maßgeblich. Insbesondere jüngere Patienten sind bzgl. einer Kataraktentstehung vulnerabel. Um Sehverschlechterung bzw. -verlust zu vermeiden ist oft eine operative Intervention notwendig. Bei Patienten mit cGvHD sind die Augen einem hohen Maß der Fälle involviert. Im Zuge der cGvHD mit Augenbefall kann es zu chronischer Keratokonjunktivitis und Chorioretinitis, zum Siccasyndrom mit den klinischen Symptomen eines Tränenmangels, Fremdkörpergefühls und Photophobie, Gefahr der Superinfektion und Visuseinschränkung kommen [98]. Die Inzidenz für Diabetes mellitus zeigt sich bei Patienten, die eine Radiatio erhalten haben, erhöht [85, 99]. Auf dieser Grundlage können sich im Verlauf Retinopathien entwickeln.

- Ohren

Durch zytostatische Elemente wie Platinderivate, durch Antibiotikagaben wie Gentamycin und als Nebenwirkung der Bestrahlung im Kopfbereich sind Schädigungen der äußeren Haarzellen bzw. des olivocochleären Bündels bekannt. Defizite im Hörvermögen können auftreten. Bezüglich des Vestibularapparates können sich bei Schädigung Gleichgewichtsprobleme ergeben [97, 100, 101, 102, 103].

- Herz-Kreislauf-System

Anthrazykline zählen zu den Hauptkomponenten der antileukämisch zytostatischen Therapie. Die Behandlung oberhalb der akkumulativen Dosis 300 mg/m^2 wird mit der Entwicklung einer progredienten Kardiomyopathie assoziiert, die sich bis viele Jahre nach Therapieende manifestieren kann. Bei solcher Akkumulation der Anthrazykline wird ein bis 11fach erhöhtes Risiko für Herzversagen gefunden [104, 105]. Vor allem Patienten mit einem Lebensalter unter vier Jahren bei Therapie sind gefährdet. Auch wenn viele Patienten klinisch längere Zeit asymptomatisch sind, so ist echokardiografisch oft ein erhöhter linksventrikulärer Afterload

sowie eine reduzierte Kontraktilität zu sehen [106]. Larsen et al. fanden durch echoergometrische Untersuchungen signifikante kardiale Schädigungen [107]. Auch Cyclophosphamid, Vincristin, Bleomycin, hochdosierten Steroiden und spinaler sowie mediastinaler Bestrahlung, v.a. in nichtfraktionierter Form, wird Kardiotoxizität zugesprochen. Radiatio steigert das Risiko für Perikarditis und Perikardergüsse. Insbesondere im Langzeitverlauf werden Konsequenzen im kardiovaskulären Bereich antizipiert [108]. Ein Östrogendefizit bei weiblichen Patienten, das häufig sekundär durch die Therapien hervorgerufen wird, akzeleriert eine Arteriosklerose und prädisponiert damit für das Entstehen einer koronaren Herzkrankheit [109]. Nach SZT beschreiben Baker et al. ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms [110].

Nur relativ wenige Langzeitüberlebende präsentieren klinisch signifikante pulmonale Probleme, allerdings sind bei 25–50 % subklinische Befundabnormalitäten in den Lungenfunktionsuntersuchungen zu finden [106, 111]. Nach Chemotherapie v.a. mit Busulfan und MTX, Radiatio oder SZT kann es zur Ausbildung sowohl restriktiver als auch obstruktiver Veränderungen kommen [112]. 14 % der Patienten entwickeln eine obliterative Bronchiolitis im Gefolge einer cGvHD [113, 114]. Durch Infektionen z.B. mit CMV kommt es mitunter zu schweren Bronchitiden, Bronchopneumonien und interstitiellen Pneumonitiden mit evtl. Umbildung des Lungenparenchyms bis hin zur Lungenfibrose und entsprechender funktioneller Einbuße.

- Niere

Die Therapieregimes zeigen insgesamt eher akute Toxizität als gravierende Spätfolgen an den Nieren. In den Studien von Kumar et al. fanden sich bezüglich der Nierenfunktion von Kindern nach allogener SZT größtenteils Normalwerte. 11 % weisen klinisch asymptomatische Veränderungen der Hämofiltration oder Hypostenurie auf [115, 116]. Das vermehrte Vorkommen von Nierensteinen beschreiben Kaste et al. [117]. Nierenschädigung kann im Verlauf zur Entwicklung eines renalen Hypertonus führen.

- Leber

Das im Rahmen der Chemotherapie eingesetzte MTX besitzt bekanntermaßen hepatotoxisches Potential. Die Leber kann auch im Rahmen der cGvHD funktionsgestört sein. Durch Immundefizite ergibt sich ein generell erhöhtes Risiko für Hepatitis B- und Hepatitis C-

Infektionen; auch virusinfizierte Bluttransfusionen bergen Gefahren der Infektionsübertragung in sich [118]. Es wurden nodulär regenerative Hyperplasien und Leberzirrhosen beschrieben [119]. Durch einen herabgesetzten Stoffwechsel der Leber kann es zu ungenügender Aktivierung des Wachstumshormons IGF kommen mit entsprechenden Regulationsstörungen.

- Haut und Hautanhangsgebilde

Durch Strahlentherapie kann sich außer der Akuttoxizität auch eine chronische Hautentzündung bzw. Atrophie entwickeln. Im Rahmen einer cGvHD sind z.B. rezidivierende Dermatitis, trockene, schuppige Haut, Pigmentierungsstörungen, Hautulcera, Haarwachstumsstörungen zu beobachten. Basuk et al. beschreiben insbesondere das Auftreten von Mykosen [120].

- Bewegungsapparat

Wachstumsalteration aufgrund von Hormondysbalance wurde bereits im Unterpunkt Wachstum (s.o.) näher beschrieben. Osteonekrosen und vorzeitige Minderung der Knochendichte bis hin zu manifester Osteoporose können sekundär durch Steroidmedikation in hoher Dosis und durch Radiatio provoziert werden [94, 121, 122, 123, 124]. Patienten, die chemotherapiert wurden, zeigen wahrscheinlich durch eine primär neuromuskuläre Schädigung eine herabgesetzte physische Fitness [121, 125].

- Zähne/Mundhöhle

Durch Chemotherapie und Radiatio von im Strahlenfeld liegenden Strukturen können z.B. Schädigungen der Speicheldrüsen auftreten. Durch die alterierte Zusammensetzung des Speichels werden Puffer- und Remineralisierungskapazität herabgesetzt und somit die Mundflora verändert [126, 127, 128]. Es kommt u.a. zu Xerostomie, Gingivitis mit Blutungsneigung, Ulzerationen der Mundschleimhaut und verminderter bzw. veränderter Geschmackswahrnehmung. Oftmals sind bereits einige Monate nach SZT generalisierte Entkalkungen der Zähne vorzufinden. Die Kariesanfälligkeit steigt deutlich [129]. Beim kindlichen Organismus in der Entwicklungsphase besteht das Risiko von Wurzelhypoplasien und konsekutiver Mikrodontie. Nach SZT mit Entwicklung einer cGvHD sind oftmals bei Schleimhautbefall Veränderungen an der oralen Mukosa sichtbar [130].

- Gastrointestinaltrakt

Probleme im Gastrointestinaltrakt werden außer im Rahmen einer cGvHD relativ selten beschrieben. Es kann es zu chronischer Diarrhoe oder Obstipationsneigung kommen [131]. Goldsby et al. gehen von einer allgemein erhöhten Komplikationsrate nach anticanceröser Therapie aus [132].

- Zweitmalignome

Mehrere Forschergruppen bestätigen leider eine erhöhte Inzidenz von malignen Zweitmalignomen nach anticanceröser Therapie der Ersterkrankung [92, 93, 133, 134, 135]. Die erfassten Diagnosen umfassen u.a. Leukämien, myelodysplastische Syndrome, Sarkome, Lymphome, Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome, Meningeome, Glioblastome, Astrozytome, maligne Histiozytose. Bei soliden Tumoren sind Latenzzeiten von mehr als zehn Jahren beschrieben. Das Auftreten von Zweitmalignomen korreliert signifikant mit dem Therapiemodus SZT, mit hohen Kumulativdosen einer Schädelbestrahlung sowie hohen Dosen der Chemotherapeutika Etoposid und Cyclophosphamid.

1.3 Die Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)

Laut GPOH werden in Deutschland derzeit mehr als 90 % der an Krebs erkrankten Kinder und Jugendlichen in Therapiestudien behandelt. 99 % der Patienten sind zentral im Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz gemeldet. Zunehmend erfolgt eine Internationalisierung, auch um die Datenmenge für eine weitere Verbesserung der therapeutischen Konzepte zu generieren. Die Konzentration in spezialisierten Zentren gewährleistet eine günstige Behandlungslogistik und ermöglicht die Evaluation mit qualitätsgesicherten Maßnahmen. Die Therapie von Kindern mit Rezidivkrankung einer ALL wird seit 1983 systematisch von der ALL-REZ BFM-Studiengruppe in Berlin untersucht. Sie ist die größte Therapieoptimierungsstudie dieser Art im deutschsprachigen Raum. In den bisherigen multizentrischen ALL-REZ BFM-Studien konnten bereits umfangreiche Therapieerkenntnisse über die Rezidivkrankung der ALL gesammelt werden. Über 100 beteiligte Kliniken haben bisher mehr als 3.000 Rezidive einer ALL gemeldet; jährlich kommen ca. 60 bis 90 protokollgerecht behandelte Patienten mit Erstrezidiv hinzu.

Die Prognose bei einer Rezidivkrankung fällt deutlich schlechter aus als bei Ersterkrankung [7]. Die Überlebenschancen betragen für das Gesamtkollektiv der ALL-REZ BFM-Studie nach fünf Jahren ca. 35 % [4]. Internationale Studien zeigen ähnliche Ergebnisse, allerdings bei deutlich geringeren Patientenzahlen [136, 137, 138]. Das erste Therapieprotokoll der BFM-Gruppe führte Riehm 1970 in Berlin ein. Dieses Therapieschema erzielte eine Remissionsrate von 95 % und eine Wahrscheinlichkeit ereignisfreien Überlebens von 55 % [139]. Die modernen Entwicklungen ermöglichten zunehmend risikoadaptierte Konzepte und trugen dazu bei, dass eine Steigerung des pEFS des Gesamtkollektivs im Verlauf der ALL-REZ BFM-Studie 96 auf bis zu 70 % in den günstigen Prognosegruppen erreicht wurde. Es erfolgte eine Einteilung in Risikogruppen nach Definition bestimmter prognostischer Faktoren (u.a. Zeitpunkt, Ort, Immunphänotyp des Rezidivs). Bei Patienten der ungünstigsten Risikogruppe wird eine Stammzelltransplantation empfohlen [4]. Bei der Indikationsstellung einer Stammzelltransplantation kommt dem molekulargenetischen Monitoring von minimal residueller Erkrankung eine signifikante Bedeutung zu [140]. Bei Fehlen eines geeigneten Spenders wurden im Rahmen von Studienprotokollen experimentelle Ansätze wie die autologe Stammzelltransplantation mit anschließender Immunmodulation untersucht (Borgmann, 1998 #62). Aktuell liegt große Hoffnung auf der Nabelschnurbluttransplantation, insbesondere aufgrund niedriger Wahrscheinlichkeit einer ausgeprägten GvHD [45, 47, 143].

Ein direkter Vergleich der internationalen Studien ist leider nur eingeschränkt möglich. Es ist jedoch unbestritten, dass die ALL-REZ BFM-Studiengruppe nicht nur international Maßstäben gerecht wird sondern solche auch setzt.

Mit Zunahme der Anzahl Langzeitüberlebender rücken vermehrt Fragestellungen der therapieassoziierten Morbidität ins Interesse. Ziel ist eine Studienkonzeption mit hoher Heilungs- und geringer Rezidivrate bei gleichzeitiger Vermeidung einer Übertherapie, die vermehrte therapieassoziierte Spätfolgen in sich bergen kann.

2 Aufgabenstellung und Arbeitsziele

2.1 Herleitung einer Aufgabenstellung

Der Fortschritt in der Therapie einer ALL bei Patienten im Kindes- und Jugendalter ist eine der Erfolgsgeschichten der Onkologie. Durch Etablierung zentralisierter pädiatrisch-onkologischer Therapiestudien und -zentren können heutzutage bis zu 75 % der Patienten mit ALL geheilt werden. Die Heilungsaussichten für Kinder mit ALL-Rezidiv fallen mit 35 % geringer aus als bei Ersterkrankung. Mit der Erhöhung der Anzahl von Patienten, die maligne Erkrankungen überwinden, ist zunehmend das Interesse an möglichen Spätfolgen gewachsen, die nach Abschluss der Therapie auftreten. Therapienebenwirkungen in Form vielfältiger Manifestationsmöglichkeiten, die bis viele Jahre nach dem eigentlichen Therapieabschluss auftreten können, schränken die Lebensqualität mehr oder weniger stark ein. Ideale Therapien sollten maximale und langfristige Heilungsraten bei minimaler Spättoxizität erbringen. Bisher existieren nur wenige umfassende Untersuchungen über Spätfolgen der Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer ALL. Vor allem dieses Patientenkontinuum erfährt jedoch eine intensiverte, zum Teil sehr aggressive Therapie mit hohen kumulativen Dosen organotoxischer Substanzen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich im Rahmen der ALL-REZ BFM-Studiengruppe mit der Erhebung von Daten hinsichtlich der Spätfolgen, die nach Chemotherapie und SZT bei ALL im Kindes- und Jugendalter auftreten. Die Beurteilung soll bei zwei Patientengruppen erfolgen, die durch eine retrospektive matched-pair-Analyse hinsichtlich der relevanten klinischen Parameter möglichst vergleichbar sind. Dabei werden folgende Parameter herangezogen: Allgemeinzustand, cGvHD, chronische Infektionen, endokrinologischer Status, neurologischer Status, Sehen und Gehör, die Organfunktion von Herz, Lunge, Niere und Leber, Haut und Hautanhangsgebilden, Bewegungsapparat, Gastrointestinaltrakt, Zahnstatus sowie Auftreten von Zweitmalignomen. Die Vigilanz für Spätfolgen beinhaltet die Möglichkeit, Therapien ggf. zu modifizieren und Spätfolgen, die die Lebensqualität verringern, zu minimieren oder zu vermeiden. Das Ergebnis der Arbeit kann Ausschlag für eine Therapieempfehlung gegenüber der anderen geben, bei denen sich sonst kein eindeutiger Vorteil einer der beiden Therapiestrategien finden lässt.

2.2 Arbeitsziele

Aufgabe dieser Arbeit ist die Erfassung und der Vergleich der Daten über Spätfolgen nach Chemotherapie und SZT einer ALL mit Rezidiv im Kindes- oder Jugendalter.

Ziele sind

- Aussagen über Allgemeinzustand, cGvHD, chronische Infektionen, endokrinologischen Status, neurologischen Status, Sehen und Gehör, die Organfunktion von Herz, Lunge, Niere und Leber, Haut und Hautanhangsgebilden, Bewegungsapparat, Gastrointestinaltrakt, Zahnstatus und Auftreten von Zweitmalignomen,
- ein Vergleich der Therapieform Chemotherapie und SZT bezüglich Spätfolgen,
- ein Vergleich MRD-SZT versus MUD-SZT bezüglich Spätfolgen sowie
- eine zusammenfassende kritische Bewertung der Spätfolgen nach den jeweiligen therapeutischen Interventionen mit Klärung einer adäquaten Indikationsstellung einer SZT in den Patientengruppen mit intermediärer Prognose.

3 Methoden

3.1 Patienteneinschlusskriterien

Die Patienten dieser Arbeit sind mit einem Erstrezidiv einer ALL in kompletter Remission in der multizentrischen ALL-REZ BFM-Studie registriert und gemäß den Pilot- oder Studienprotokollen ALL-REZ BFM 83, 85, 87, P 89, 90, P 94, P 95, 95 oder 96 behandelt. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, deren Therapie vom Studienprotokoll differierte. Um der kleineren Patientengruppe nach SZT eine vergleichbare Gruppe nach Chemotherapie gegenüber stellen zu können erfolgte die Auswahl der Patienten durch ein matched-pair-Verfahren. Matchkriterien waren weniger prognostische Faktoren, da eine Voraussetzung das ereignisfreie Überleben bis zum Zeitpunkt der Analyse war, sondern solche Faktoren, die Einfluss auf die Entwicklung von Spätfolgen haben können. Exakt gematcht wurden: das Geschlecht, das Alter (drei Kategorien: jünger als fünf Lebensjahre, fünf bis zehn Lebensjahre und älter als zehn Lebensjahre) und die Lokalisation des Rezidivs. Voraussetzung für den Einschluss war eine EFS-Dauer von mindestens 2,5 Jahren. Das Selektionskriterium war der Abstand zwischen den Diagnosedaten beider Partner: bei mehreren möglichen Matchpartnern wurde derjenige gewählt, der das nächstliegende Diagnosedatum aufwies, der Abstand durfte jedoch nicht länger als der halbe Abstand zwischen Rezidivdiagnose und letzter Beobachtung sein. Die Gruppe der dokumentierten SZT-Patienten schließt sieben Patienten ein, die unverwandt transplantiert, jedoch nicht gematcht wurden. Ab der Studie P 95/96 wurden die Patienten nach den prognostischen Faktoren Rezidivort, Rezidivzeitpunkt und dem Immunphänotyp der ALL in vier strategische Gruppen S 1 bis S 4 eingeteilt. Die Patienten der Arbeit rekrutieren sich überwiegend aus der Gruppe mit intermediärer Prognose, da es nur bei diesen Patienten eine Chance gibt, mit alleiniger Chemotherapie zu überleben.

Tabelle 1: Risikogruppen S 1 – S 4 der Protokolle ALL-REZ BFM P 95 und 96

Immunphänotyp	non-T-ALL			(prä)-T-ALL		
Lokalisation des Rezidivs	extramedullär	KM kombiniert	KM isoliert	extramedullär	KM kombiniert	KM isoliert
Rezidivzeitpunkt*						
sehr früh	S 2	S 4	S 4	S 2	S 4	S 4
früh	S 2	S 2	S 3	S 2	S 4	S 4
spät	S 1	S 2	S 2	S 1	S 4	S 4

(*) Definition des Rezidivzeitpunktes:

sehr früh:	Rezidiv im Zeitraum < 6 Monate nach Ende der Ersttherapie und < 18 Monate nach Erstdiagnose
früh:	Rezidiv im Zeitraum < 6 Monate nach Ende der Ersttherapie, aber \geq 18 Monate nach Erstdiagnose
spät:	Rezidiv > 6 Monate nach Ende der Ersttherapie

3.2 Datenerhebung und Dokumentation

Zunächst wurden alle Patienten aus der ALL-REZ-Datei, die o.g. Einschlusskriterien erfüllten, in einem matched-pair-Verfahren gegenübergestellt, so dass jeweils einem Patienten mit Zustand nach alleiniger Chemotherapie ein vergleichbarer Patient nach SZT zugeordnet war. Nach Sichtung der Literatur bezüglich bisher bekannter relevanter Spätfolgen nach antileukämischer Therapie erfolgte computergestützt die Erstellung eines Fragebogens (siehe Anhang). Dieser Fragebogen erfasst die Stammdaten Patientennamen, Geburtsdatum, Diagnose und Diagnosedatum der Erkrankung, Chemotherapieprotokoll, Strategiegruppe, Art der SZT und erweiterte Spenderinformationen, das Datum der SZT und das aktuelle Datum der Nachsorgeuntersuchung sowie die Parameter bzgl. der einzelnen Organfunktionen. Es wurde um Aussagen zum Allgemeinzustand, zu Anzeichen einer cGvHD, um Einschätzung der Immunlage, Parameter der Wachstums- und Geschlechtsentwicklung, Aussagen zur Schilddrüsenfunktion, zum neurologischem Status, Evaluation von Auge und Ohr mit den entsprechenden Sinnesfunktionen, zum Herz-Kreislauf-System, zur Lungen-, Nieren- und Leberfunktion, Zahnstatus, zur Magen-Darmfunktion, zu Haut und Hautanhangsgebilden, zur Funktion des Bewegungsapparates sowie um Auskunft über das Auftreten von Zweitmalignomen gebeten. Neben der Aufnahme der jeweiligen Einzelaussagen wurden dann in der Studienzentrale zusätzlich übergeordnete Kategorien für die jeweiligen Organ- und Funktionssysteme gebildet. Es sollte hiermit durch Zusammenfassung der jeweiligen Einzelergebnisse eine grobe Störung der Organsystemfunktion direkt ersichtlich sein. Die Erfassung der Spätfolgen sollte durch Ankreuzen von vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten dokumentiert werden. Es bestand jeweils die Möglichkeit Freitext hinzuzufügen, falls die Vorgaben den Status nicht suffizient erfassten. Falls kein pathologischer Befund zu erheben war, wurde ebenso um Mitteilung gebeten. Alle Untersuchungsbefunde sollten jeweils mit Datum versehen werden, ebenso sollte die Nichtdurchführung dokumentiert werden. Der Erfassungsbogen wurde mit einem Schreiben, welches das Konzept der Studie erläutert, postalisch an die behandelnden Chefarzte in den jeweiligen Kliniken geschickt mit der Bitte um zeitnahe Rücksendung an die Studienzentrale in Berlin. Bei

definitivem *lost-to-follow-up* (LTF) eines Partners wurde ein alternativer Matchpartner ermittelt. Falls kein neuer Partner zugeordnet werden konnte, wurde das Paar nicht in die Analyse eingeschlossen.

Nachfolgend wird die Erhebung der einzelnen Parameter näher betrachtet:

3.2.1 Allgemeinzustand

Der klinische Allgemeinzustand sollte in den Abstufungen „sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „schlecht“ bis „sehr schlecht“ von Ärzten eingeschätzt werden. Zur genaueren Angabe ist bei Kindern jüngeren Alters der Lansky-Aktivitätsindex in Prozentangabe vorgesehen. Bei älteren Patienten wird der Karnofsky-Aktivitätsindex verwendet. Die Definition der beiden Skalen (siehe Anhang) wurde dem Fragebogen beigelegt.

3.2.2 CGvHD

Als GvHD wird eine Reaktion des Transplantats gegen den Empfängerorganismus im Sinne einer Abstoßungsreaktion bezeichnet. Während die akute GvHD frühzeitig auftritt, wird von der chronischen Form ab dem 100. Tag nach erfolgter Transplantation gesprochen. Bezüglich einer vorhandenen cGvHD, sollte in limitierte und extensive Ausprägungsform unterschieden und der Manifestationsort genannt werden. Falls eine Ausheilung der cGvHD besteht, wurde um Mitteilung gebeten.

3.2.3 Infektionen

Zur Einschätzung der Immunlage wurde bevorzugt nach chronischen Virus-Infektionen wie Hepatitis B, Hepatitis C, CMV-, EBV-, HIV-Infektionen sowie sonstigen Infektionen, nach allgemeiner Infektanfälligkeit in der Abstufung „normal“ und „erhöht“ und nach Immunglobulindefizit mit „ja“ oder „nein“ bzw. Substitutionspflicht gefragt.

3.2.4 Endokrinologischer Status

Zum Erfassen der Wachstums- und Geschlechtsentwicklung wurden Angaben zur aktuellen Größe in cm und zum aktuellen Gewicht in kg sowie zu Größe und Gewicht bei Diagnose der

Rezidivkrankung erbeten, um dann einen Vergleich der individuellen Percentilenlage durchzuführen. Zur genauen Bestimmung des Alters sollte das Knochenalter in Jahren und Monaten röntgenologisch, gemäß der Übereinkunft am distalen Radius, bestimmt werden. In der Endauswertung der Ergebnisse wurde dann das Wachstum bezüglich Gewichts- und/oder Größenpathologie betrachtet. Durch Anwendung der Tannerstadien ist es klinisch möglich, den Entwicklungszustand der Brust-, Pubes- und Genitalentwicklung einzuschätzen. Die Tanner-Skala mit der Definition der fünf Stadien wurde dem Erfassungsbogen beigelegt (siehe Anhang). Es wurde um die Messung der Hodenvolumina beidseits in ml gebeten sowie um die labordiagnostische Bestimmung der Hormonwerte Östradiol, Prolaktin, Testosteron und Gonadotropine, jeweils mit Angabe der Maßeinheiten. Bei Patientinnen erfasste der Bogen das Menarchealter und einen regel- bzw. unregelmäßigen Menstruationszyklus. Falls eine Notwendigkeit zur hormonellen Substitution mit Wachstums- und/oder Geschlechtshormonen besteht, wurde um Mitteilung des Präparates gebeten. Die Funktion der Schilddrüse sollte klinisch mit „o.B.“ oder „pathologisch“ und durch Ermittlung der Laborwerte T3, T4, TSH, TRH mit Angabe der jeweiligen Einheit bewertet werden. Eine notwendige medikamentöse Therapie sollte auch hier mit Angabe des Präparates erfolgen.

3.2.5 Neurologischer Status

Als Parameter des neurologischen Status wurde der klinische Befund erbeten, der „o.B.“ oder „auffällig“ eingeschätzt werden sollte. Eine Notiz zum Lernverhalten sowie „Sonderförderung“ konnte explizit notiert werden. Falls ein EEG, eine cCT- oder MRT-Untersuchung stattfanden, wurde um Befundmitteilung gebeten.

3.2.6 Augen

Die Einschätzung sollte generell mit „o.B.“ oder „pathologisch“ erfolgen. Visusangabe sollte beidseits in Prozent angegeben werden. Das Auftreten eines Kataraktes wurde mit „ja“ oder „nein“ erfasst, ebenso operative Eingriffe. Untersuchungen wie Perimetrie, Spaltlampenuntersuchung, Augenhintergrundspiegelung und Tränensekretions-, Farbseh- und Nystagmustest wurden zur näheren Evaluation der Funktion der Augen erbeten.

3.2.7 Ohren

Zur Beurteilung des Gehörs wurde um Durchführung eines Hörtests, einer Audiometrie gefragt. Ein Hörverlust < 4 Hz (> 20 dB) sowie ein Hochtonabfall > 4 Hz (> 20 dB) sollten beidseits erfasst werden. Es wurde um Mitteilung über eine evtl. Hörgeräteversorgung gebeten.

3.2.8 Herz-Kreislauf-System

Bezüglich Herz und Lunge wurde um klinische Einschätzung, insbesondere Angabe der Belastbarkeit gebeten. Apparative Untersuchungen wie EKG und Echokardiografie sowie Spirometrie und Röntgenaufnahme des Thorax sollten zur näheren Einschätzung durchgeführt werden. Des Weiteren wurden Angaben zu Hypo- oder Hypertonie sowie Mitteilung über eine notwendige medikamentöse Therapie erbeten.

3.2.9 Nieren

Zur Beurteilung der Nieren und ihrer Funktion wurde nach klinischem Status, Urinstatus und Labordiagnostik (Kreatinin, Harnstoff, Phosphat, Calcium, Magnesium, Bikarbonat mit Angabe der jeweiligen Einheit) gefragt.

3.2.10 Leber

Zur Beurteilung der Leber und ihrer Funktion wurde nach klinischem Befund, Labordiagnostik (GOT, GPT, Bilirubin mit der jeweiligen Einheit) sowie einer sonografischen Untersuchung der Leber gefragt.

3.2.11 Haut und Hautanhangsgebilde

Die Haut, Schleimhäute sowie Hautanhangsgebilde sollten bezüglich Hautbeschaffenheit wie Vorkommen einer schuppig trockenen Haut, Pigmentstörungen, Teleangiektasien, Haarwachstumsstörungen und Nagelschäden sowie Auftreten von Ulcera untersucht werden.

3.2.12 Bewegungsapparat

Beim Bewegungsapparat sollten Bewegungseinschränkungen, Skelettdeformationen, Gelenkretraktionen und evtl. erweiterte bildgebende Diagnostik notiert werden.

3.2.13 Zahnstatus

Der Zahnstatus sollte fachzahnärztlich untersucht und im Erfassungsbogen mit „o.B.“ oder „pathologisch“ beschrieben werden. Es wurde um Bestimmung des DMF-Kariesindex gebeten.

3.2.14 Gastrointestinaltrakt

Außer dem klinischen Befund sollte insbesondere eine Aussage zu Xerostomie, Dysphagie, Obstipationsneigung bzw. Diarrhoe gemacht werden.

3.2.15 Zweitmalignome

Das Auftreten von Zweitmalignomen sollte mit „nein“ oder „ja“ mitgeteilt werden. Falls ein Zweitmalignom diagnostiziert wurde, wurde um nähere Angabe bzgl. der Diagnose sowie um das Diagnosedatum gebeten.

3.3 Auswertung

3.3.1 Patientenkollektive

Es wurden zur Auswertung folgende Untergruppen gebildet:

Gruppe 1, Gesamtgruppe: Alle Patienten, deren ausreichend ausgefüllter Erfassungsbogen vorliegt.

Gruppe 2: Patienten, deren Erfassungsbogen ausreichend ausgefüllt vorliegt *und* bei dem der Match-Partner vorhanden ist.

Gruppe 3, Paargenaue Gruppe: Gruppe, die alle Patienten einbezieht, deren Erfassungsbogen ausreichend ausgefüllt vorliegt und bei denen der jeweilige klinische Parameter bei beiden entsprechenden Match-Partnern beurteilt ist. Gruppe 3 ist die Idealgruppe, die zur Beurteilung der Spätfolgen angestrebt wurde.

Gruppe 4, Intratransplantationsgruppe: Patienten nach SZT von verwandten gegenüber unverwandten Stammzellspendern. Gruppe 4 entspricht dem Rücklauf der Erfassungsbögen der SZT-Patienten. Diese Gruppe dient zum ungematchten Vergleich der Spätfolgen in Anbetracht des Transplantationsmodus.

3.3.2 Statistik

Die Daten wurden kodiert und computergestützt mit Hilfe des Datenbanksystems dBase 5.5 erfasst. Eine Plausibilitätsprüfung wurde durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 12.0. An statistischen Tests kamen der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test von Fisher zur Prüfung der qualitativen Variablen zur Anwendung. Mit dem Test wird die Unabhängigkeit der Proportionen verschiedener Parameter geprüft. Bei einem Testergebnis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde die Hypothese der Unabhängigkeit verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant bezeichnet. Bei $p > 0,05$ wurde das Ergebnis als nicht signifikant bezeichnet. Die Beschreibung erfolgte mit

Häufigkeitstabellen und Kreuztabellen. Die Unabhängigkeit der Verteilung kontinuierlicher Parameter wurde mit dem Man-Whitney U-Test geprüft.

3.3.3 Graphische Darstellung

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Form von Tabellen und Diagrammen. Für einige stetige Variablen wurden zur Veranschaulichung der Verteilung Boxplots erstellt. Darin sind jeweils der Median, oberes und unteres Quartil, Minimum und Maximum, Ausreißer und Extremwerte dargestellt. Ausreißer sind solche Werte, die im 1,5- bis 3-fachen interquartilen Bereich ober- bzw. unterhalb der Quartile liegen. Extremwerte befinden sich im mehr als dem 3-fachen interquartilen Bereich ober- bzw. unterhalb der Quartile.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die in die Spätfolgenerfassung eingeschlossenen Patienten rekrutieren sich aus den Patienten der ALL-REZ BFM-Studien 83-96. Insgesamt wurden Kliniken zur Datenerhebung bei 145 Patienten, die eine Chemotherapie (N = 74) oder SZT (N = 71) bei Rezidiv einer ALL erhalten haben, aufgefordert. Das Kollektiv der SZT-Patienten untergliedert sich hierbei in 50 Patienten, die eine Transplantation von verwandten Spendern und 21 Patienten, die eine Transplantation von unverwandten Spendern erhalten haben. Die Gruppe der SZT-Patienten umfasst außerdem sieben Patienten, die unverwandt transplantiert wurden, für die jedoch keine Matchpartner gefunden wurden. Die in die Analyse eingeschlossenen Patienten wurden in insgesamt 57 Kliniken in Deutschland, Österreich, Schweiz und Dänemark behandelt. Vereinzelt war eine umfangreiche Recherche über den Verbleib der Patienten erforderlich, da die Patienten bezüglich der Nachsorge teilweise fernab der ursprünglich behandelnden Kliniken betreut wurden. Die Gesamtrücklaufquote betrug 77 % (N = 111). Ausschlag für die Auswertung in unterschiedlichen Gruppen gab die Tatsache, dass in Bezug auf die gematchten Paare der Rücklauf der Erhebungsbögen teilweise unvollständig war. Bei 34 Patienten war letztendlich keine Dokumentation verfügbar. Gründe hierfür waren *lost-to-follow-up* bei 23 Patienten (z.B. Umzug ohne Mitteilung über den Verbleib, Entlassung aus der Nachsorge, Ablehnung der Nachuntersuchung durch den Patienten selbst oder durch Erziehungsberechtigte bei minderjährigen Patienten), Diagnose eines Folgerezidivs (N = 2), welches in der ALL-REZ BFM-Studienzentrale noch nicht registriert war oder Wegfall des Matchpartners ohne passendes Neumatch (N = 3). Drei Patienten fielen aufgrund von Todesfall aus der Analyse. Patienten, deren Untersuchungsdaten zwar ausgefüllt, aber veraltet waren oder zu weit von denen des Partners abwich, wurden ausgeschlossen (N = 3). Tabelle 2 zeigt den Rücklauf in den Untergruppen. In der Patientengruppe 3, der Idealgruppe, wurden vor allem die apparativ zu untersuchenden Befunde wenig erhoben (insbesondere cCT, MRT, Perimetrie, Spaltlampenuntersuchung, Augenhintergrundspiegelung, Tränentest, Audiometrie sowie Laboruntersuchungen). Teilweise wurde die erweiterte Untersuchung von den Patienten selbst bzw. den Erziehungsberechtigten abgelehnt oder aufgrund mangelnder klinischer Probleme im Bereich des jeweiligen Organsystems nach ärztlicher Einschätzung nicht veranlasst. Die klinische und somit subjektive Einschätzung überwog demnach in diesen Fällen. Die Evaluation

mit Diskussion der Spätfolgen bezieht sich somit vorwiegend schließlich auf Gruppe 2, die 48 Paare bildete bzw. im Idealfall auf Gruppe 3, falls hier eine genügende Fallzahl in den einzelnen Aspekten erreicht wurde. Die Patienten der Gruppe 1 werden bezüglich der einzelnen Parameter in ihrer Gesamtheit dennoch erfasst. In der Gruppe 4 befinden sich nur Patienten mit Therapiemodus SZT. Die Patienten wurden verwandt (N = 39) oder unverwandt transplantiert (N = 20). Diese Gruppe entspricht somit dem gesamten Rücklauf der SZT-Patienten aus der Gesamtgruppe, Gruppe 1. In dieser Gruppe erfolgt der Spätfolgenvergleich auf der Grundlage des verwandten oder unverwandten Transplantationsmodus.

Tabelle 2: Datenrücklauf der Untergruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Anzahl N Patienten Chemotherapie	52	48	divers*	-
Anzahl N Patienten SZT	59	48 (MRD 38; MUD 10)	divers*	MRD 39; MUD 20

(*) siehe Einzelergebnisse unten

4.2 Patientencharakteristik

4.2.1 Charakteristik der Gruppe 1

Im Anhang veranschaulicht Tabelle 67 die Patientencharakteristika der Gesamtgruppe, also der Gruppe 1, die alle Patienten einbezieht, deren Erfassungsbogen zurückgeschickt wurde und ausreichend ausgefüllt vorliegt.

Bei Betrachtung dieser Gesamtgruppe, die auch nicht einander zugeordnete Patienten beinhaltet, ergeben sich im Vergleich zwischen der Gruppe der chemotherapierten Patienten und der Gruppe der SZT-Patienten die gleichen Verteilungsmuster, so dass diese Gruppe als vergleichbar mit der Gruppe 2 hinsichtlich der Spätfolgen angesehen werden kann.

4.2.2 Charakteristik der Gruppe 2

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Gruppe 2, die alle Patienten einbezieht, deren Erfassungsbogen ausreichend ausgefüllt vorliegt und bei denen der jeweils zugeordnete Partner vorhanden ist.

Die Prozentangaben sind gerundete Werte. Die Transplantation erfolgte überwiegend von HLA-kompatiblen verwandten Spendern; ca. ein Viertel der Patienten wurde von unverwandten Spendern transplantiert. Geschlecht, Alter und Lokalisation der ALL sind in beiden Gruppen aufgrund der Selektionsparameter gleich verteilt. Insgesamt überwiegt in beiden Gruppen das männliche Geschlecht. Die Altersgruppe unter fünf Lebensjahren ist unterrepräsentiert. Bis auf einen Patienten mit einem ZNS-Rezidiv in jeder Gruppe lagen Knochenmarkrezidive vor; bei 25 % der Patienten bestand eine zusätzliche extramedulläre Beteiligung, überwiegend im ZNS. Dagegen sind die nicht gematchten Parameter Zeitpunkt, Immunphänotyp und daraus folgend die Risikogruppe signifikant unterschiedlich verteilt, wobei die ungünstigen Parameter früher Zeitpunkt und T-Zell-Immunologie in der SZT-Gruppe überrepräsentiert sind. Dieses Phänomen spiegelt die Vorgaben des ALL-REZ BFM- Protokolle wieder, die eine SZT-Indikation in erster Linie für Patienten mit ungünstiger Prognose sieht. Molekularbiologische Charakteristika (BCR/ABL, TEL/AML1), die in den letzten Jahren bei allen Patienten untersucht werden, sind auf Grund des überwiegend historischen Kollektivs nur von einem Teil der Patienten vorhanden und zeigen, soweit bekannt, keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Ersttherapie erfolgte bei den meisten Patienten gemäß der ALL-BFM Protokolle. Patienten der SZT-Gruppe hatten im Rahmen der Erstbehandlung signifikant häufiger eine ZNS-Bestrahlung erhalten, die jedoch im Gegensatz zu der Chemotherapiegruppe meist auf 12 Gy beschränkt war.

Die Verteilung auf die Rezidivprotokolle ist grenzwertig signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen.

In der SZT-Gruppe kamen aufgrund der Risikokonstellation vermehrt Pilotprotokolle zur Anwendung. Die im Rezidivprotokoll angewandte ZNS-Bestrahlung erfolgte in der Gruppe mit Chemotherapie nach Ende der Intensivphase und bei Kindern mit SZT im Rahmen der Konditionierung als TBI. Die Dosis belief sich in der Regel auf 12 Gy. Bei Kindern mit ZNS-Beteiligung wurde teilweise auch mit 18 Gy bestrahlt bzw. erfolgte vor den 12 Gy TBI noch ein ZNS-Boost mit 6 Gy.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die beiden Gruppen hinsichtlich der für Spätfolgen relevanten Parameter auf Grund des Selektionsverfahrens vergleichbar sind, während sich signifikante Unterschiede bei prognostischen Faktoren finden, die u.a. die Basis für die Transplantationsindikation darstellen.

Tabelle 3: Patientencharakteristik der Gruppe 2

		Chemotherapie		SZT		p
		N	%	N	%	
Patienten		48		48		
SZT Modus	MRD	-	-	38	79	0,000
	MUD	-	-	10	21	
Geschlecht	männlich	35	73	35	73	1,0
	weiblich	13	27	13	27	
Alterskategorie	< 5 Jahre	3	6	3	6	1,0
	≥ 5 - bis < 10 Jahre	24	50	24	50	
	> = 10 Jahre	21	44	21	44	
Lokalisation	isol. KM	35*	73	35	73	0,973
	komb. KM/ZNS bzw. Testes	12	25	12	25	
	isol. ZNS	1	2	1	2	
Immunphänotyp	T-/prä-T-ALL	1	2	6	13	0,037

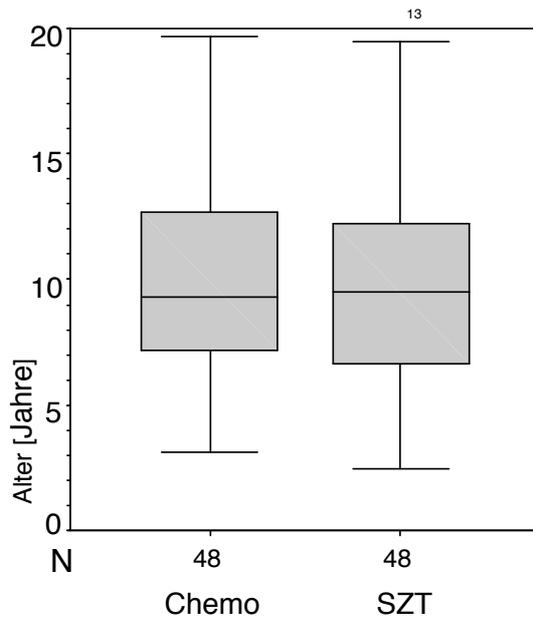
		Chemotherapie		SZT		p
		N	%	N	%	
	B-prec.-ALL	44	92	41	86	
	Hybridleukämie, biphänotypisch	-	-	1	2	
	unbekannt	3	6	-	-	
Rezidivzeitpunkt	sehr früh	-	-	10	21	0,000
	früh	4	8	11	23	
	spät	44	92	27	56	
Risikogruppe	S 2	47	98	29	60	0,000
	S 3	1	2	7	15	
	S 4	-	-	12	25	
BCR/ABL	negativ	17	35	16	33	0,581
	positiv	1	2	2	4	
	unbekannt	30	63	30	62	
TEL/AML1	negativ	1	2	3	6	0,223
	positiv	2	4	-	-	
	unbekannt	45	94	45	94	
Ersttherapieprotokoll	non-BFM (COALL, DDR)	16	33	16	33	0,869
	BFM	31	65	32	67	
	unbekannt	1	2	-	-	
ZNS-Bestrahlung vor Rezidiv	keine	23	48	11	23	0,027
	ja	25	52	36	75	
	unbekannt	-	-	1	2	
Ersttherapie: kumulative Dosis der Bestrahlung ZNS in Gy	keine	23	48	11	23	0,008
	12	4	8	18	38	
	15/18	18	38	13	27	
	24	3	6	4	8	
	unbekannt	-	-	2	4	
ALL-REZ BFM-Protokoll	83	-	-	1	2	0,050
	85	5	10	3	6	
	87	11	23	10	21	

		Chemotherapie		SZT		p
		N	%	N	%	
	P89	-	-	3	6	
	90	27	56	21	44	
	P94	-	-	3	6	
	P95	-	-	-	-	
	95	2	4	7	15	
	96	3	6	-	-	
ZNS-Bestrahlung	keine	7	15	1	2	0,001
	cranial	31	65	-	-	
	cranio-spinal	6	13	-	-	
	GKB	-	-	44	92	
	unbekannt	4	8	3	6	
ZNS-Bestrahlungsdosis in Gy	keine	7	15	1	2	0,102
	12	25	52	35	73	
	15/18	9	19	5	10	
	24	2	4	1	2	
	unbekannt	5	10	6	13	

* 1 KM-Rezidiv kombiniert mit sonstiger extramedullärer Manifestation (Lymphknoten)

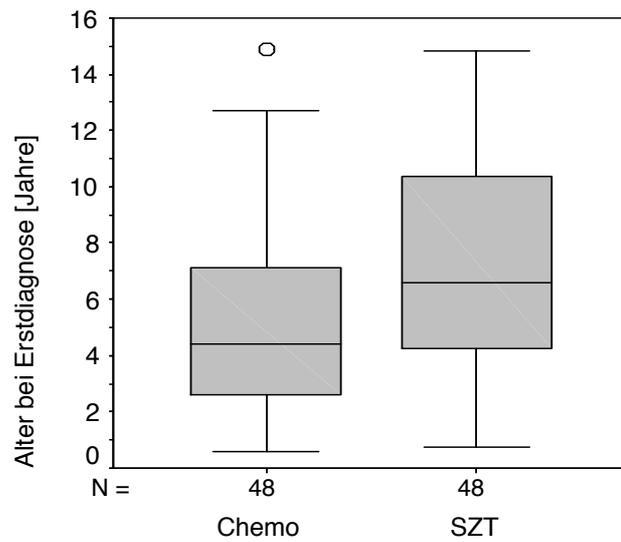
Das mediane Alter der Patienten liegt etwa gleich: bei ca. 9,3 Jahren in der Gruppe der chemotherapierten Patienten und bei 9,5 Jahren in der Gruppe der Patienten mit Transplantation (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Alter der chemotherapierten und stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 2



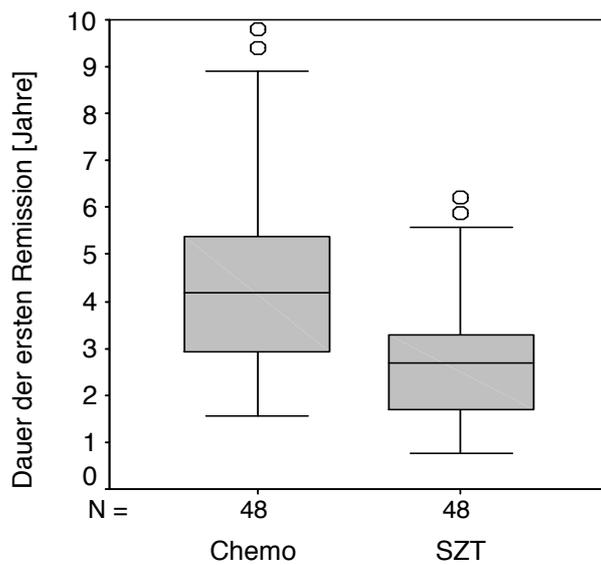
Bei Erstdiagnose der ALL-Erkrankung lag das Erkrankungsalter bei den Patienten der Chemotherapiegruppe median bei 4,4 Jahren. Patienten, die eine SZT erhielten, waren bei Ersterkrankung mit 6,6 Jahren signifikant älter (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Alter der chemotherapierten und stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 2 bei Erstdiagnose ALL



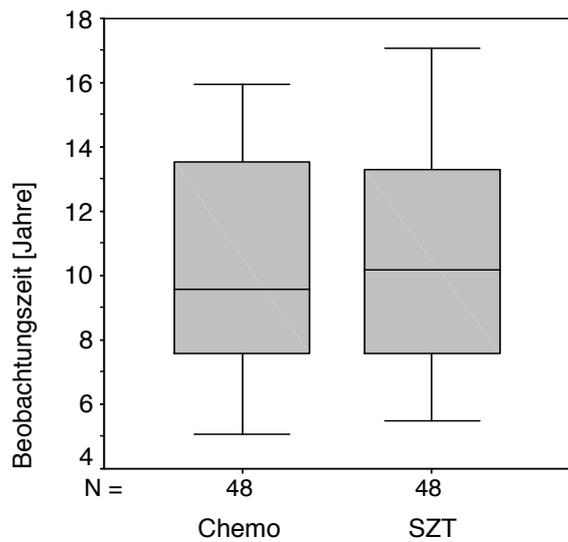
Die Patienten, die transplantiert wurden, weisen im Vergleich zu den chemotherapierten Patienten eine deutlich verkürzte Dauer der letzten Remission auf (983 d versus 1.532 d). Dem liegt u.a. die Einteilung in die Risikogruppen zugrunde (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Dauer der ersten Remission der chemotherapierten und stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 2



Die Verteilung bezüglich der aktuellen Remissionszeit ist annähernd gleich hoch mit 9,5 Jahren im Median bei den Patienten, die chemotherapiert wurden, und bei 10,2 Jahren in der Gruppe der transplantierten Patienten (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Beobachtungszeit der chemotherapierten und stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 2



4.2.3 Charakteristik der Gruppe 4

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Gruppe 4, die alle Patienten umfasst, die im Rahmen dieser Untersuchung HLA-ident verwandt oder unverwandt stammzelltransplantiert wurden. Die Prozentangaben sind gerundete Werte.

Die Transplantationen erfolgten überwiegend von HLA-kompatiblen verwandten Spendern. Die meisten Patienten wurden in beiden Untergruppen nach den ALL-REZ BFM-Protokollen therapiert. Ca. ein Drittel der Patienten wurde unverwandt transplantiert. Das männliche Geschlecht überwiegt in beiden Gruppen. Die meisten Patienten (51 %) sind in der Altersgruppe der fünf- bis zehnjährigen Patienten. Die Altergruppe unter fünf Jahren ist jeweils unterrepräsentiert. In beiden Gruppen weisen die meisten Patienten ein isoliertes KM-Rezidiv auf. Kombinierte KM/ZNS- bzw. Testes-Rezidive stellen in der Gruppe der verwandt Transplantierten mit 28 % versus 15 % in der MUD-Gruppe einen höheren Anteil dar. 15 % der unverwandt transplantierten Patienten sind zudem Patienten, die mit ZNS-Rezidiv diagnostiziert wurden. Die Patienten, die der verwandt Transplantierten Gruppe angehören, weisen bzgl. der Rezidivlokalisierung keine isolierten ZNS-Rezidive auf. Der Unterschied ist signifikant. Früher Zeitpunkt und T-Zell-Immunologie sind generell in der Gruppe der transplantierten Patienten durch Einordnung gemäß der ALL-REZ BFM-Protokolle im Vergleich zu Patienten mit Therapiemodus Chemotherapie überrepräsentiert. Vor allem MUD-transplantierte Patienten weisen eine prä-T- oder T-ALL vor (30 %) versus 2,6 % bei den MRD-transplantierten Patienten. 70 % der MUD-transplantierten Patienten haben eine c-ALL oder Form der prä-B-ALL. Patienten der MRD-Gruppe sind am häufigsten mit c-ALL diagnostiziert (71,8 %) oder einer B-precursor-ALL (21,1 %). Ein weiterer signifikanter Unterschied besteht in der Zuordnung zu den Strategiegruppen (siehe oben). Die meisten der MRD-transplantierten Patienten wurden in die Standardrisikogruppe eingruppiert, wohingegen die MUD-transplantierten Patienten größtenteils der Strategiegruppe 4 des ALL-REZ BFM-Protokolls zugeteilt wurden (50 %). 35 % der unverwandt Transplantierten erlitten ein sehr frühes Rezidiv. Ein sehr früher Zeitpunkt war bei den MRD-transplantierten Patienten in geringerem Ausmaß festzustellen. In der MRD-Gruppe traten vermehrt späte Rezidive auf (56 %). Keine signifikanten Unterschiede bestehen bezüglich der Vorbestrahlung vor Rezidiv. Die meisten der transplantierten Patienten erhielten im Rahmen der Konditionierung eine TBI, in der Gruppe der verwandt Transplantierten wurden prozentual etwas mehr Patienten ganzkörperbestrahlt. Die kumulative Bestrahlungsdosis des ZNS ist in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Die

meisten Patienten erhielten weniger als 18 Gy Bestrahlungsdosis. Bezüglich der Konditionierungsschemata vor SZT ergab sich allerdings ein signifikanter Unterschied. In beiden Gruppen erhielten die allermeisten Patienten eine TBI. Weitaus mehr MRD-transplantierte Patienten wurden allerdings mit TBI und VP 16 behandelt (82 %); MUD-transplantierte Patienten nur in 50 % der Fälle.

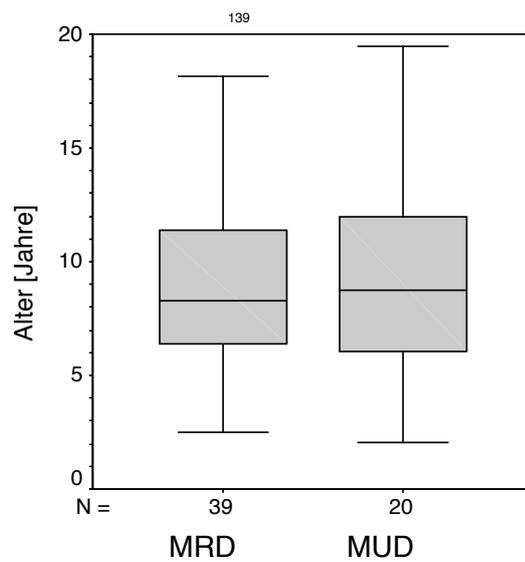
Tabelle 4: Patientencharakteristik der Gruppe 4

		MRD-SZT		MUD-SZT		p
		N	%	N	%	
SZT Modus		39		20		
Geschlecht	männlich	27	69	15	75	0,766
	weiblich	12	31	5	25	
Alterskategorie	< 5 Jahre	3	8	3	15	0,636
	≥ 5 - < 10 Jahre	21	54	9	45	
	> = 10 Jahre	15	38	8	40	
Lokalisation	isol. KM	28	72	14	70	0,033
	komb. KM/ZNS bzw. Testes	11	28	3	15	
	isol. ZNS	-	-	3	15	
Immunphänotyp	T-/prä-T-ALL	1	2,5	6	30	0,007
	B-prec.-ALL	37	95	14	70	
	Hybridleukämie, biphänotypisch	1	2,5	-	-	
Rezidivzeitpunkt	sehr früh	7	18	7	35	0,313
	früh	10	26	5	25	
	spät	22	56	8	40	
Risikogruppe	S 1	-	-	1	5	0,010
	S 2	27	69	6	30	
	S 3	6	15	3	15	
	S 4	6	15	10	50	
Ersttherapieprotokoll	non-BFM (COALL, DDR)	13	33	4	20	0,094
	BFM	26	67	14	70	
	unbekannt	-	-	2	10	

		MRD-SZT		MUD-SZT		p
		N	%	N	%	
ZNS-Bestrahlung vor Rezidiv	keine	9	23	8	40	0,330
	ja	29	74	12	60	
	unbekannt	1	3	-	-	
Ersttherapie: kumulative Dosis der Bestrahlung ZNS in Gy	keine	9	23	8	40	0,348
	12	12	31	8	40	
	15/18	13	33	3	15	
	24	3	8	1	5	
	unbekannt	2	5	-	-	
Konditionierung vor SZT	VP 16+TBI	32	82	10	50	0,041
	andere+TBI	6	15	6	30	
	keine TBI	-	-	1	5	
	unbekannt	1	3	3	15	

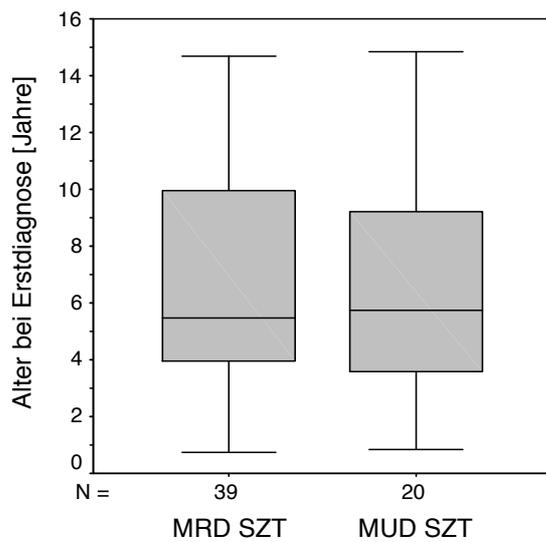
Das mediane Alter der Patienten liegt etwa gleich: bei ca. 8,3 Jahren in der Gruppe der verwandt transplantierten Patienten und bei 8,7 Jahren in der Gruppe der unverwandt transplantierten Patienten (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Alter der verwandt und unverwandt stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 4



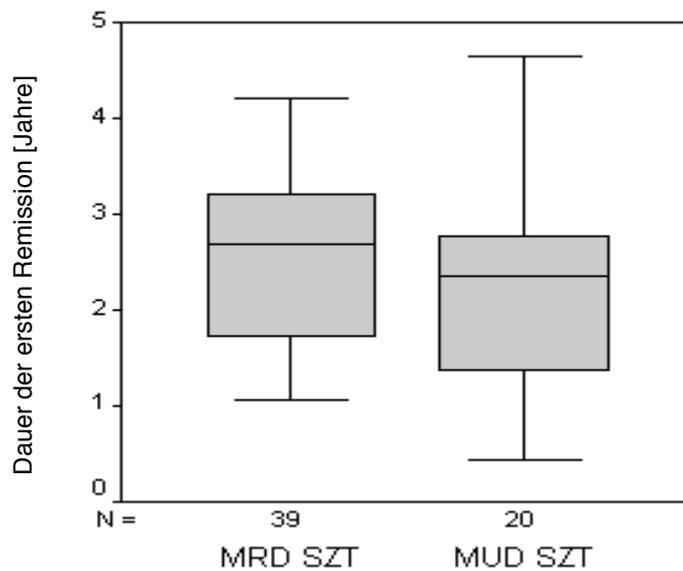
Das Alter bei Erstdiagnose der ALL lag bei den verwandt transplantierten Patienten bei 5,5 Jahren, bei den unverwandt transplantierten Patienten bei 5,7 Jahren (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Alter der verwandt und unverwandt stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 4 bei ALL Erstdiagnose



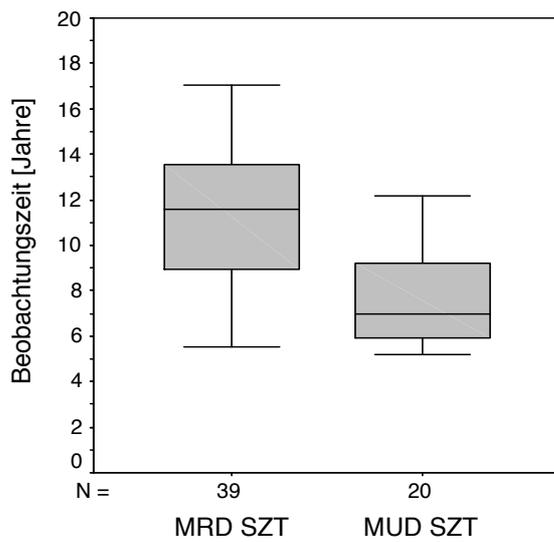
Die Patienten, die unverwandt transplantiert wurden, weisen eine deutlich kürzere Dauer der letzten Remission auf (861 d versus 981 d, siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Dauer der ersten Remission der verwandt und unverwandt stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 4



Die Verteilung bezüglich der aktuellen Beobachtungszeit ist mit 7,0 Jahren im Median bei den Patienten, die unverwandt transplantiert wurden, und mit 11,6 Jahren in der verwandt-transplantierten Gruppe verschieden (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Beobachtungszeit der verwandt und unverwandt stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 4



4.3 Ergebnisse der Spätfolgenerfassung

Im Folgenden sind die Einzelparameter gruppenweise gelistet.

4.3.1 Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand des untersuchten Patientenkollektivs der Gruppe 3 (N = 46) wird von den behandelnden Ärzten insgesamt meist als gut bezeichnet. Während nach Chemotherapie nur ein Patient, entsprechend 2,2 % der Patienten, einen reduzierten Allgemeinzustand aufweist, wurde der Allgemeinzustand bei 10,9 % der transplantierten Patienten als reduziert eingeschätzt. U.g. chemotherapierter Patient weist einen Karnofsky/Landsky-Index von 40 % auf. Einer der transplantierten Patienten wird ebenfalls noch mit sehr schlechtem Allgemeinzustand beschrieben, wobei allerdings kein Karnofsky/Landsky-Index notiert wurde. Dieser Patient entwickelte multiple Probleme im Zuge einer ausgedehnten cGvHD. Bei den unverwandt transplantierten Patienten wird ein reduzierter Allgemeinzustand bei 15,8 % und damit häufiger als bei den verwandt transplantierten Patienten festgestellt, die in 10,5 % der Fälle einen reduzierten Allgemeinzustand präsentieren. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Tabelle 5: Allgemeinzustand

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Allgemeinzustand	52	100	48	100	46	100	59	100	48	100	46	100	39	100	20	100
gut	51	98,1	47	97,9	45	97,8	50	87,7	41	89,1	41	89,1	34	89,5	16	84,2
reduziert	1	1,9	1	2,1	1	2,2	7	12,3	5	10,9	5	10,9	4	10,5	3	15,8
keine Angabe	-	-	-	-	-	-	2	3,4	2	4,2	-	-	1	2,6	1	5

p (Gruppe 1) = 0,063; p (Gruppe 2) = 0,107; p (Gruppe 3) = 0,203; p (Gruppe 4) = 0,675

Der Karnofsky/Landsky-Index als ein Parameter für die Lebensqualität wurde in der Gruppe 3, der Idealgruppe, für N = 19 Paare verglichen. Der Wert wird für beide Gruppen als überwiegend unauffällig angegeben, wobei die Chemotherapiegruppe einen 100 %-Index bei 73,7 % der

Patienten aufweist und die SZT-Gruppe bei 63,2 %. Unter den Patienten mit Chemotherapie gibt es einige Patienten mit leichten Einschränkungen, jedoch einen Patienten mit erheblichen Defiziten entsprechend einem Indexwert von 40 %. Dieser Patient zeigt in verschiedenen Organsystemen Auffälligkeiten (Wachstumsstörung, Zyklusanomalie, neuropsychologische Auffälligkeiten mit Notwendigkeit durchgehender Betreuung, Kavernom in der cerebralen Bildung, Visusminderung beidseits, Haarwachstumsstörung, Skelettdeformität mit klinischer Störung des Bewegungsapparates).

Bei den transplantierten Patienten haben mehrere Patienten leichte Einschränkungen in beiden Transplantationsmodi; ein einzelner MRD-transplantierter Patient hat einen Karnofsky/Landsky-Index von 60 %. Dieser präsentiert klinisch Wachstumsstörungen, neuropsychologische Auffälligkeiten, pulmonale Beschwerden, Störungen des Bewegungsapparates, Hautbeschwerden, Nagel- und Zahnschäden. Bei diesem Patienten wurde nicht die Diagnose einer GvHD gestellt. Die Unterschiede sind sämtlich nicht signifikant.

Tabelle 5.1: Karnofsky/Landsky-Index

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Landsky- bzw.	52	100	48	100	19	100	59	100	48	100	19	100	39	100	20	100
Karnofsky-Index																
%																
100	32	80	29	80,6	14	73,7	20	55,6	16	59,3	12	63,2	15	62,5	5	41,7
90	7	17,5	6	16,7	4	21,1	10	27,8	6	22,2	5	26,3	6	25	4	33,3
80	-	-	-	-	-	-	4	11,1	3	11,1	1	5,3	1	4,2	3	25
70	-	-	-	-	-	-	1	2,8	1	3,7	-	-	1	4,2	-	-
60	-	-	-	-	-	-	1	2,8	1	3,7	1	5,3	1	4,2	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	1	2,5	1	2,8	1	5,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
keine Angabe	12	23,1	12	25	-	-	23	39	21	43,8	-	-	15	38,5	8	40

p (Gruppe 1) = 0,072; p (Gruppe 2) = 0,124; p (Gruppe 3) = 0,515; p (Gruppe 4) = 0,292

4.3.2 CGvHD

Da die cGvHD mit entsprechenden Organmanifestationen nur nach einer SZT, nicht aber nach alleiniger Chemotherapie auftreten kann, sind hier bedingt durch die Behandlungsmethode signifikante Unterschiede vorhanden. Dieser Parameter ist relevant, weil cGvHD etliche Beeinträchtigungen unterschiedlicher Organsysteme mit sich bringen kann und einer der Hauptgründe für Spätmorbidity nach SZT ist. Ca. ein Fünftel des untersuchten Kollektivs der Transplantierten ist betroffen. In der Gruppe der unverwandt transplantierten Patienten kommt es mit 36,8 % signifikant häufiger zu einem Auftreten einer cGvHD. Bei den verwandt transplantierten Patienten tritt nur bei 12,8 % eine cGvHD auf.

Tabelle 6: cGvHD allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Chronische GvHD allg.	59	100	48	100	48	100	59	100	48	100	48	100	39	100	20	100
nein	52	100	48	100	48	100	46	79,3	39	81,3	39	81,3	34	87,2	12	63,2
ja	-	-	-	-	-	-	12	20,7	9	18,8	9	18,8	5	12,8	7	36,8
keine Angabe	-	-	-	-	-	-	1	1,7	-	-	-	-	-	-	1	5

p (Gruppe 1) =0,000; p (Gruppe 2) = 0,003; p (Gruppe 3) = 0,003; p (Gruppe 4) = 0,045

Bei der Klassifizierung der Schweregrade der cGvHD ist der Anteil an Patienten mit einer mehr oder weniger ausgedehnten Manifestation bei den Patienten mit unverwandten Stammzellspendern mit insgesamt 36,9 % höher als bei denen mit verwandten Spendern (12,8 %). Bei 15,4 % der MRD- und 15,8 % der MUD-transplantierten Patienten ist eine Ausheilung der cGvHD dokumentiert. Der Unterschied der Verteilung der cGvHD-Grade auf die beiden Spendertypen in Gruppe 4 ist nicht signifikant.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 7: cGvHD-Grad

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
cGvHD	52	100	48	100	48	100	59	100	48	100	48	100	39	100	20	100
keine	52	100	48	100	48	100	37	63,8	30	62,5	30	62,5	28	71,8	9	47,4
limited	-	-	-	-	-	-	7	12,1	5	10,4	5	10,4	3	7,7	4	21,1
extended	-	-	-	-	-	-	5	8,6	4	8,3	4	8,3	2	5,1	3	15,8
limited ausgeheilt	-	-	-	-	-	-	4	6,9	4	8,3	4	8,3	3	7,7	1	5,3
extended ausgeheilt	-	-	-	-	-	-	5	8,6	5	10,4	5	10,4	3	7,7	2	10,5
keine Angabe	-	-	-	-	-	-	1	1,7	-	-	-	-	-	-	1	5

p (Gruppe 1) = 0,000; p (Gruppe 2) = 0,000; p (Gruppe 3) = 0,000; p (Gruppe 4) = 0,288

Am prozentual Häufigsten manifestiert sich die cGvHD bei den Patienten der MUD-Gruppe. Die Angabe von kombinierter Lokalisation bzw. Sonstige überwiegt hierbei, gefolgt von Befall der Haut. In nur einem Falle ist der Gastrointestinaltrakt betroffen. Der Unterschied innerhalb der Gruppe der transplantierten Patienten ist nicht signifikant. Ggf. verbergen sich jedoch in der kombinierten Lokalisationsangabe weitere Fälle.

Tabelle 8 : cGvHD-Ort

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Manifestationsort GvHD	52	100	48	100	48	100	59	100	48	100	48	100	39	100	20	100
kein	52	100	48	100	48	100	37	63,8	30	62,5	30	62,5	28	71,8	9	47,4
Haut	-	-	-	-	-	-	10	17,2	10	20,8	10	20,8	7	17,9	3	15,8
Leber	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Darm	-	-	-	-	-	-	1	1,7	1	2,1	1	2,1	-	-	1	5,3
sonstig/ Kombi	-	-	-	-	-	-	10	17,2	7	14,6	7	14,6	4	10,3	6	31,6
keine Angabe	-	-	-	-	-	-	1	1,7	-	-	-	-	-	-	1	5

p (Gruppe 1) = 0,000; p (Gruppe 2) = 0,000; p (Gruppe 3) = 0,000; p (Gruppe 4) = 0,084

4.3.3 Infektionen

Bei einem Vergleich der Virusinfektionen erweist sich Hepatitis C als die häufigste schwerwiegende Infektion mit bis zu 10,3 % im untersuchten Kollektiv der chemotherapierten Patienten versus 7,7 % bei den transplantierten Patienten. Bei den MRD-transplantierten Patienten wurden im Gegensatz zu den unverwandt Transplantierten drei Patienten mit Hepatitis C festgestellt. Hepatitis B wurde bei den stammzelltransplantierten Patienten nicht festgestellt; im Zweig Chemotherapie wurde ein einzelner Patient mit dieser Diagnose gefunden. Eine einzelne EBV-Infektion wird nur in der Gruppe der chemotherapierten Patienten berichtet. CMV-, HIV-Infektionen sind in der vorliegenden Untersuchung jeweils nicht festgestellt worden. Es bestehen soweit keine signifikanten Unterschiede bzgl. chronischer Infektionen zwischen den Gruppen.

Tabelle 9: Chronische Infektionen

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Chronische Infektionen	52	100	48	100	39	100	59	100	48	100	39	100	39	100	20	100
keine	40	85,1	37	86	33	84,6	51	92,7	40	90,9	35	89,7	32	91,4	19	95
Hepatitis B	1	2,1	1	2,3	1	2,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepatitis C	5	10,6	4	9,3	4	10,3	3	5,5	3	6,8	3	7,7	3	8,6	-	-
CMV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EBV	1	2,1	1	2,3	1	2,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HIV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
sonstige	-	-	-	-	-	-	1	1,8	1	2,3	1	2,6	-	-	1	5
keine Angabe	5	9,6	5	10,4	-	-	4	6,8	4	8,3	-	-	4	10,3	-	-

p (Gruppe 1) = 0,376; p (Gruppe 2) = 0,354; p (Gruppe 3) = 0,525; p (Gruppe 4) = 0,175

Patienten nach Stammzelltransplantation sind mit einem Prozentsatz von 12,1 % in einem höherem Ausmaß infektfähig versus 9,1 % der chemotherapierten Patienten. Der Unterschied in den Gruppen der gematchten Partner ist nicht signifikant. Betrachtet man die Gesamtgruppe

der transplantierten Patienten, wird eine signifikant deutlich erhöhte Infektanfälligkeit bei den Patienten mit MUD-Transplantat festgestellt, wobei allerdings bei den verwandt transplantierten Patienten von 23,1 % der Patienten keine Daten vorlagen.

Tabelle 10: Infektanfälligkeit

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Infektanfälligkeit	52	100	48	100	33	100	59	100	48	100	33	100	39	100	20	100
normal	40	88,9	37	90,2	30	90,9	41	82	35	89,7	29	87,9	30	100	11	55
erhöht	5	11,1	4	9,8	3	9,1	9	18	4	10,3	4	12,1	-	-	9	45
keine Angabe	7	13,5	7	14,6	-	-	9	15,3	9	18,8	-	-	9	23,1	-	-

p (Gruppe 1) = 0,397; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 0,000

In der Idealgruppe 3 (N = 28) wurde bei 21,4 % der transplantierten Patienten ein Immunglobulinmangel festgestellt versus 3,6 % bei den chemotherapierten Patienten. Während der Unterschied hier nicht signifikant ist, wird er signifikant in Gruppe 1. Zwischen den transplantierten Patienten der MRD- und MUD-Gruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 11: Immunglobulindefizit

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Immunglobulin-defizit	52	100	48	100	28	100	59	100	48	100	28	100	39	100	20	100
nein	37	97,4	35	97,2	27	96,4	37	82,2	30	81,1	22	78,6	23	85,2	14	77,8
ja	1	2,6	1	2,8	1	3,6	8	17,8	7	18,9	6	21,4	4	14,8	4	22,2
nicht untersucht	1	1,9	1	2,1	-	-	1	1,7	1	2,1	-	-	1	2,6	-	-
keine Angabe	13	25	11	22,9	-	-	13	22	10	20,8	-	-	11	28,2	2	10

p (Gruppe 1) = 0,035; p (Gruppe 2) = 0,056; p (Gruppe 3) = 0,101; p (Gruppe 4) = 0,694

4.3.4 Endokrinologischer Status

4.3.4.1 Wachstum

Bei 47 Patienten in der Gruppe 3 konnten Parameter zum Wachstum evaluiert werden. Chemotherapierte Patienten haben hier im Gegensatz zu den transplantierten Patienten prozentual weniger Beeinträchtigungen des Wachstums (57,4 % versus 34 %). Die Werte sind allerdings ohne statistische Signifikanz. Insgesamt leiden mehr Patienten, insbesondere die MRD-transplantierten Patienten, unter einer Wachstumsstörung wie kleinerem Wuchs als an Über- oder Untergewicht. Genauere Exploration konnte aufgrund mangelnder Einträge in die Erfassungsbögen nicht stattfinden. Teilweise erfolgte nur die Angabe von Größe oder Gewicht.

Tabelle 8: Wachstum

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Wachstum	52	100	48	100	47	100	59	100	48	100	47	100	39	100	20	100
opB	30	60	27	57,4	27	57,4	21	35,6	16	33,3	16	34	11	28,2	10	50
patholog. Gewicht, Größe opB	3	6	3	6,4	3	6,4	6	10,2	5	10,4	5	10,6	4	10,3	2	10
patholog. Größe, Gewicht opB	10	20	10	21,3	10	21,3	16	27,1	13	27,1	13	27,7	12	30,8	4	20
patholog. Größe und patholog. Gewicht	5	10	5	10,6	5	10,6	14	23,7	12	25	11	23,4	10	25,6	4	20
patholog. Gewicht, keine Größenang.	1	2	1	2,1	1	2,1	1	1,7	1	2,1	1	2,1	1	2,6	-	-
Gewicht opB	-	-	-	-	-	-	1	1,7	1	2,1	1	2,1	-	-	-	-
Größe opB	1	2	1	2,1	1	2,1	-	-	-	-	-	-	1	2,6	-	-
keine Angabe	2	3,8	1	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

p (Gruppe 1) = 0,145 ; p (Gruppe 2) = 0,199; p (Gruppe 3) = 0,241; p (Gruppe 4) = 0,618

Bei SZT-Patienten muss signifikant häufiger Wachstumshormon substituiert werden im Vergleich zu den Patienten die chemotherapiert wurden.

Die unverwandt transplantierten Patienten erhalten grenzwertig signifikant weniger oft als die verwandt transplantierten Patienten eine solche Substitutionstherapie.

Tabelle 9: Substitution Wachstumshormon

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Substitution	52	100	48	100	45	100	59	100	48	100	45	100	39	100	20	100
Wachstumshormon																
nein	49	98	45	97,8	44	97,8	44	78,6	36	76,6	34	75,6	27	71,1	17	94,4
ja	1	2	1	2,2	1	2,2	12	21,4	11	23,4	11	24,4	11	28,9	1	5,6
keine Angabe	2	3,8	2	4,2	-	-	3	5,1	1	2,1	-	-	1	2,6	2	10

p (Gruppe 1) = 0,002; p (Gruppe 2) = 0,004; p (Gruppe 3) = 0,004; p (Gruppe 4) = 0,079

4.3.4.2 Geschlechtsentwicklung

In der Idealgruppe 3 konnten bezüglich der Parameter zur Geschlechtsentwicklung insgesamt 24 Paare evaluiert werden.

Bei einem substantiellen Anteil der Patienten fehlen die Angaben.

Leider konnten auch relevante Unterpunkte wie Menarche nicht näher erfasst werden.

Die meisten der Patienten befinden sich bei Untersuchung insgesamt im Tannerstadium 4 und 5 bezüglich Brust/Genitale.

Allerdings findet sich bei den transplantierten Patienten ein höherer Anteil an frühen Entwicklungsstadien mit grenzwertiger Signifikanz in Gruppe 3 und signifikantem Unterschied in Gruppe 1 und 2. Dieser Unterschied ist als klinisch relevant zu betrachten, da die Gruppen hinsichtlich ihres Alters gematcht waren. Beim Vergleich der Gesamtgruppe der MRD- und MUD-Patienten finden sich bei den MUD-transplantierten Patienten signifikant mehr frühe Stadien.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 10: Geschlechtsentwicklung/Tannerstadium

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Tannerstadium	52	100	48	100	24	100	59	100	48	100	24	100	3	100	2	100
Brust/Genitale													9		0	
Stadium 1	1	2,4	1	2,6	1	4,2	6	17,1	4	13,3	3	12,5	2	8,3	4	36,4
Stadium 2	1	2,4	1	2,6	1	4,2	4	11,4	3	10	3	12,5	3	12,5	1	9,1
Stadium 3	3	7,3	3	7,9	1	4,2	7	20	7	23,3	6	25	6	25	1	9,1
Stadium 4	8	19,5	7	18,4	4	16,7	2	5,7	1	3,3	1	4,2	-	-	2	18,2
Stadium 5	28	68,3	26	68,4	17	70,8	16	45,7	15	50	11	45,8	1	54,2	3	27,3
keine Angabe	11	21,2	10	20,8	-	-	24	40,7	18	37,5	-	-	1	38,5	9	45
													3		5	

p (Gruppe 1) = 0,009; p (Gruppe 2) = 0,026; p (Gruppe 3) = 0,055; p (Gruppe 4) = 0,040

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Tannerstadium Pubes	52	100	48	100	29	100	59	100	48	100	29	100	39	100	20	100
Stadium 1	1	2,3	1	2,5	1	3,4	5	11,9	3	8,6	2	6,9	1	3,6	4	28,6
Stadium 2	1	2,3	1	2,5	1	3,4	6	14,3	5	14,3	4	13,8	5	17,9	1	7,1
Stadium 3	2	4,7	2	5	2	6,9	4	9,5	4	11,4	4	18,8	4	14,3	-	-
Stadium 4	9	20,9	8	20	6	20,7	9	21,4	7	20	7	24,1	4	14,3	5	35,7
Stadium 5	30	69,8	28	70	19	65,5	18	42,9	16	45,7	12	41,4	14	50	4	28,6
keine Angabe	9	17,3	8	16,7	-	-	17	28,8	13	27,1	-	-	11	28,2	6	30

p (Gruppe 1) = 0,042; p (Gruppe 2) = 0,117; p (Gruppe 3) = 0,348; p (Gruppe 4) = 0,031

In der SZT-Gruppe fanden sich bevorzugt pathologische Laborwerte der Geschlechtshormone im Vergleich zur Gruppe der chemotherapierten Patienten (57,1 % versus 14,3 %). Der Unterschied ist signifikant. Vergleicht man die MRD- mit den MUD-transplantierten Patienten, ergeben sich für über die Hälfte der Patienten beider Transplantationsmodi pathologische Laborwerte bezüglich der Geschlechtshormone. Es besteht allerdings kein signifikanter Unterschied. In der

Gruppe der MUD-transplantierten Patienten gab es einen hohen Anteil nicht untersuchter Patienten.

Tabelle 11: Geschlechtshormone Labor

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Labor	52	100	48	100	21	100	59	100	48	100	21	100	39	100	20	100
Geschlechtshormone																
normal	26	83,9	24	85,7	18	85,7	19	45,2	17	44,7	9	42,9	14	45,2	5	45,5
pathologisch	5	16,1	4	14,3	3	14,3	23	54,8	21	55,3	12	57,1	17	54,8	6	54,5
nicht untersucht	14	26,9	13	27,1	-	-	10	16,9	8	16,7	-	-	6	15,4	4	20
keine Angabe	7	13,5	7	14,6	-	-	7	11,9	2	4,2	-	-	2	5,1	5	25

p (Gruppe 1) = 0,001; p (Gruppe 2) = 0,001; p (Gruppe 3) = 0,009; p (Gruppe 4) = 1,000

Während nach Chemotherapie nur 6,1 % der Patienten eine Geschlechtshormonsubstitution erhielten, müssen bei Patienten der SZT-Gruppe bei ca. jedem dritten Patienten Geschlechtshormone substituiert werden. Der Unterschied ist signifikant.

Betreffs Transplantationsmodalität wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Tabelle 12: Substitution Geschlechtshormone

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
medikamentöse	52	100	48	100	33	100	59	100	48	100	33	100	39	100	20	100
Substitution																
Geschlechtshormone																
nein	42	91,3	39	92,9	31	93,9	34	70,8	27	69,2	24	72,7	21	70	13	72,2
ja	4	8,7	3	7,1	2	6,1	14	29,2	12	30,8	9	27,3	9	30	5	27,8
keine Angabe	6	11,5	6	12,5	-	-	11	18,6	9	18,8	-	-	9	23,1	2	10

p (Gruppe 1) = 0,017; p (Gruppe 2) = 0,009; p (Gruppe 3) = 0,044; p (Gruppe 4) = 1,000

4.3.4.3 Schilddrüse

Bezüglich der allgemeinen Einschätzung der Schilddrüse gibt es bei den transplantierten Patienten bei ca. einem Viertel pathologische Veränderungen, während bei Patienten nach Chemotherapie nur 8,9 % der Patienten allgemein auffällig sind. Der Unterschied ist grenzwertig signifikant in der Idealgruppe 3 und erreicht Signifikanz in den Gruppen 1 und 2.

Insbesondere bei den MUD-transplantierten Patienten treten gehäuft Auffälligkeiten auf (MUD 47,4 % versus MRD 21,1 %), allerdings ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 13: Schilddrüse allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Schilddrüse allg.	52	100	48	100	45	100	59	100	48	100	45	100	39	100	20	100
opB	44	89,8	42	91,3	41	91,1	40	70,2	33	70,2	33	73,3	30	78,9	10	52,6
pathologisch	5	10,2	4	8,7	4	8,9	17	29,8	14	29,8	12	26,7	8	21,1	9	47,4
keine Angabe	3	5,8	2	4,2	-	-	2	3,4	1	2,1	-	-	1	2,6	1	5

p (Gruppe 1) = 0,016; p (Gruppe 2) = 0,017; p (Gruppe 3) = 0,051; p (Gruppe 4) = 0,065

Im klinischen Befund zeigen alle Patienten der Gruppe 3 einen unauffälligen Befund. Die transplantierten Matchpartner weisen in geringem Ausmaß (6,7 %) einen pathologischen klinischen Befund vor. Die MUD-transplantierten Patienten haben einen leicht erhöhten Prozentanteil pathologischer Befunde im Vergleich zu den Patienten, die vom verwandten Spender transplantiert wurden. Die Unterschiede sind jeweils nicht signifikant.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 14: Schilddrüse klinisch

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	<u>Gr. 1</u>		<u>Gr. 2</u>		<u>Gr. 3</u>		<u>Gr. 1</u>		<u>Gr. 2</u>		<u>Gr. 3</u>		<u>Gr. 4</u>		<u>Gr. 4</u>	
													<u>MRD</u>		<u>MUD</u>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Schilddrüse klinisch	52	100	48	100	30	100	59	100	48	100	30	100	39	100	20	100
opB	45	97,8	43	100	30	100	38	92,7	31	93,9	28	93,3	26	96,3	12	85,7
pathologisch	1	2,2	-	-	-	-	3	7,3	2	6,1	2	6,7	1	3,7	2	14,3
keine Angabe	6	11,5	5	10,4	-	-	18	30,5	15	31,3	-	-	12	30,8	6	30

p (Gruppe 1) = 0,339; p (Gruppe 2) = 0,185; p (Gruppe 3) = 0,492; p (Gruppe 4) = 0,265

Bezüglich der Laborwerte, die Hinweise auf eine Funktionsstörung der Schilddrüse geben, gibt es vor allem bei den chemotherapierten Patienten vorwiegend Normalbefunde.

Die transplantierten Matchpartner zeigen diesbezüglich in 12,1 % der Fälle pathologische Befunde. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Bei der Betrachtung der verwandt und unverwandt transplantierten Patienten fallen weitaus mehr normale Laborbefunde bei den MRD-transplantierten Patienten als bei den MUD-transplantierten Patienten auf (8,6 % versus 33,3 %). Der Unterschied ist signifikant.

Tabelle 15: Schilddrüse Labor

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	<u>Gr. 1</u>		<u>Gr. 2</u>		<u>Gr. 3</u>		<u>Gr. 1</u>		<u>Gr. 2</u>		<u>Gr. 3</u>		<u>Gr. 4</u>		<u>Gr. 4</u>	
													<u>MRD</u>		<u>MUD</u>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Labor Schilddrüse	52	100	48	100	33	100	59	100	48	100	33	100	39	100	20	100
normal	36	94,7	35	97,2	32	97	44	83	36	83,7	29	87,9	32	91,4	12	66,7
pathologisch	2	5,3	1	2,8	1	3	9	17	7	16,3	4	12,1	3	8,6	6	33,3
nicht untersucht	9	17,3	7	14,6	-	-	3	5,1	3	6,3	-	-	3	7,7	-	-
keine Angabe	5	9,6	5	10,4	-	-	3	5,1	2	4,2	-	-	1	2,6	2	10

p (Gruppe 1) = 0,113; p (Gruppe 2) = 0,065; p (Gruppe 3) = 0,355; p (Gruppe 4) = 0,048

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gibt es in Bezug einer medikamentösen Therapie der Schilddrüse, auch wenn prozentual 17,1 % der transplantierten Matchpartner eine solche Medikation verordnet bekommen.

Ca. ein Drittel der MUD-transplantierten Patienten erhält eine medikamentöse Therapie. Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 16: Substitution Schilddrüsenhormon

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
medikamentöse Substitution Schilddrüsenhormone	52	100	48	100	41	100	59	100	48	100	41	100	39	100	20	100
nein	44	91,7	41	93,2	38	92,7	42	79,2	36	81,8	34	82,9	29	82,9	13	72,2
ja	4	8,3	3	6,8	3	7,3	11	20,8	8	18,2	7	17,1	6	17,1	5	27,8
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	6	10,2	4	8,3	-	-	4	10,3	2	10

p (Gruppe 1) = 0,098; p (Gruppe 2) = 0,196; p (Gruppe 3) = 0,312; p (Gruppe 4) = 0,478

4.3.5 Neurologischer Status

In der Gruppe 3 konnten bezüglich des allgemeinen Status bei 41 Patienten Aussagen getroffen werden.

Der allgemeine klinische neurologische Status wurde in der Gruppe 3 in beiden Therapiemodi in gleichem Ausmaß beeinträchtigt beurteilt.

Im Vergleich der transplantierten Patienten zeigen MUD-transplantierte Patienten gegenüber MRD-transplantierten Patienten prozentual vermehrt Auffälligkeiten.

Insgesamt ergab sich in beim Vergleich der Gruppen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 17: Neurologischer Status allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Neuro allg.	52	100	48	100	41	100	59	100	48	100	41	100	39	100	20	100
opB	34	66,7	30	63,8	29	70,7	35	67,3	30	69,8	29	70,7	26	74,3	9	52,9
pathologisch	17	33,3	17	36,2	12	29,3	17	32,7	13	30,2	12	29,3	9	25,7	8	47,1
keine Angabe	1	1,9	1	2,1	-	-	7	11,9	5	10,4	-	-	4	10,3	3	15

p (Gruppe 1) = 1,000; p (Gruppe 2) = 0,656; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 0,207

Tabelle 18: Neurologischer Status klinisch

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Neuro klinisch	52	100	48	100	38	100	59	100	48	100	38	100	39	100	20	100
opB	42	84	38	82,6	30	78,9	40	83,3	34	85	32	84,2	28	84,8	12	80
pathologisch	8	16	8	17,4	8	21,1	8	16,7	6	15	6	15,8	5	15,2	3	20
keine Angabe	2	3,8	2	4,2	-	-	11	18,6	8	16,7	-	-	6	15,4	5	25

p (Gruppe 1) = 1,000; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = 0,768; p (Gruppe 4) = 0,692

Im Unterpunkt Lernverhalten haben die SZT- Patienten vermehrt Schwierigkeiten im Vergleich zu den chemotherapierten Patienten (21,4 % versus 10,7 %). In der SZT-Gruppe ergaben sich Verhältnisse zu Ungunsten der unverwandt transplantierten Patienten (44,4 % versus 14,8 %). Es besteht statistisch kein signifikanter Unterschied.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 19: Lernverhalten

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Lernverhalten	52	100	48	100	28	100	59	100	48	100	28	100	39	100	20	100
opB	38	88,4	35	87,5	25	89,3	28	77,8	26	78,8	22	78,6	23	85,2	5	55,6
beeinträchtigt	5	11,6	5	12,5	3	10,7	8	22,2	7	21,2	6	21,4	4	14,8	4	44,4
keine Angabe	9	17,3	8	16,7	-	-	23	39	15	31,3	-	-	12	30,8	11	55

p (Gruppe 1) = 0,236; p (Gruppe 2) = 0,357; p (Gruppe 3) = 0,469; p (Gruppe 4) = 0,086

Die Anzahl der Patienten, deren EEG und cCT/MRT-Befunde ausgewertet werden konnten, sind insbesondere in der Gruppe 3 äußerst niedrig. Die apparativen Untersuchungen wurden hier nur bei sehr wenigen Patienten durchgeführt. Wenige der untersuchten Patienten weisen pathologische Befunde auf, insbesondere sind hier Patienten nach MRD-SZT mit EEG-Veränderungen und nach MUD-SZT mit Veränderungen im cCT/MRT betroffen. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 20: EEG

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
EEG	52	100	48	100	7	100	52	100	48	100	7	100	39	100	20	100
opB	24	88,9	23	88,5	7	100	16	88,9	11	84,6	6	85,7	8	80	8	100
pathologisch	3	11,1	3	11,5	-	-	2	11,1	2	15,4	1	14,3	2	20	-	-
nicht untersucht	17	32,7	14	29,2	-	-	28	47,5	24	50	-	-	20	51,3	8	40
keine Angabe	8	15,4	8	16,7	-	-	13	22	11	22,9	-	-	9	23,1	4	20

p (Gruppe 1) = 1,000; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 0,477

(Weitere Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 21: CCT/MRT

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
cCT/MRT	52	100	48	100	2	100	59	100	48	100	2	100	39	100	20	100
opB	12	70,6	11	68,8	2	100	5	50	3	60	1	50	3	60	2	40
pathologisch	5	29,4	5	31,3	-	-	5	50	2	40	1	50	2	40	3	60
nicht untersucht	27	51,9	24	50	-	-	35	59,3	31	64,6	-	-	24	61,5	11	55
keine Angabe	8	15,4	8	16,7	-	-	14	23,7	12	25	-	-	10	25,6	4	20

p (Gruppe 1) = 0,415; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 1,000

4.3.6 Augen

Leider gibt es in allen Gruppen eine hohe Anzahl nicht untersuchter Patienten.

Insbesondere wurde auf speziellere Untersuchungstechniken verzichtet.

In der klinischen Beurteilung der Patienten in Gruppe 3 zeigen sich bei den 17 untersuchten Patienten der SZT-Gruppe 70,6 % pathologische Befunde versus 17,6 % bei den chemotherapierten Patienten. Der Unterschied ist nicht deutlich signifikant.

Der Vergleich der verwandt- und unverwandt transplantierten Patienten ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Beim Visus finden sich erstaunlicherweise bei beiden Therapierichtungen etliche Patienten mit erhöhter Visuseinschränkung. Bezüglich Katarakt weisen die transplantierten Patienten in ca. zwei Drittel der Fälle einen auffälligen Befund bzw. sind bereits an einem Katarakt operiert worden.

Die Gruppe der MRD-transplantierten Patienten ist prozentual häufiger betroffen (MRD-Gruppe 60 % versus MUD-Gruppe 33 %). In der Gruppe der chemotherapierten Patienten gibt es ebenfalls zwei Patienten mit Katarakt bzw. Zustand nach Katarakt-Operation. Der Unterschied ist nicht signifikant (Tabellen folgen auf den nächsten Seiten).

Tabelle 22: Augen klinisch

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Augen klinisch	52	100	48	100	17	100	59	100	48	100	17	100	39	100	20	100
opB	20	80	19	79,2	14	82,4	12	32,4	10	33,3	5	29,4	8	34,8	4	28,6
pathologisch	5	20	5	20,8	3	17,6	25	67,6	20	66,7	12	70,6	15	65,2	10	71,4
nicht untersucht	23	44,2	20	41,7	-	-	14	23,7	10	20,8	-	-	9	23,1	5	25
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	8	13,6	8	16,7	-	-	7	17,9	1	5

p (Gruppe 1) = 0,000; p (Gruppe 2) = 0,001; p (Gruppe 3) = 0,005; p (Gruppe 4) = 1,000

Tabelle 23: Visus beidseits

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Visus rechts %	52	100	48	100	22	100	59	100	48	100	22	100	39	10	20	100
100	11	28,9	10	29,4	8	36,4	13	31,7	11	33,3	6	27,3	5	20	8	50
95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	-	-	-	3	7,3	2	6,1	-	-	2	8	1	6,3
85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	3	7,9	3	8,8	2	9,1	5	12,2	5	15,2	4	18,2	4	16	1	6,3
75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	-	-	-	2	4,9	1	3	1	4,5	1	4	1	6,3
< 65	24	63,2	21	61,8	12	54,5	18	43,9	14	42,4	11	50	13	52	5	31,3
keine Angabe	14	26,9	14	29,2	-	-	18	30,5	15	31,3	-	-	14	35,9	4	20

p (Gruppe 1) = 0,170; p (Gruppe 2) = 0,294; p (Gruppe 3) = 0,573; p (Gruppe 4) = 0,328

(Weitere Tabelle folgt nächste Seite)

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
			<u>MRD</u>										<u>MUD</u>			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Visus links %	52	100	48	100	22	100	59	100	48	100	22	100	39	100	20	100
100	10	26,3	9	26,5	7	31,8	13	31,7	11	33,3	7	27,3	6	24	7	43,8
95	1	2,6	1	2,9	1	4,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	-	-	-	3	7,3	2	6,1	-	-	2	8	1	6,3
85	-	-	-	-	-	-	1	2,4	1	3	1	4,5	1	4	-	-
80	3	7,9	3	8,8	2	9,1	3	7,3	3	9,1	2	9,1	3	12	-	-
75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	-	-	-	1	2,4	1	3	-	-	1	4	-	-
< 65	24	63,2	21	61,8	12	54,5	20	48,8	15	45,5	13	59,1	12	48	8	50
keine Angabe	14	26,9	14	29,2	-	-	18	30,5	15	31,3	-	-	14	35,9	4	20

p (Gruppe 1) = 0,354; p (Gruppe 2) = 0,403; p (Gruppe 3) = 0,714; p (Gruppe 4) = 0,487

Tabelle 24: Katarakt

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
			<u>MRD</u>										<u>MUD</u>			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Katarakt	52	100	48	100	8	100	59	100	48	100	8	100	39	100	20	100
nein	10	76,9	10	76,9	6	75	14	48,3	11	44	3	37,5	8	40	6	66,7
ja bzw. Z.n. OP	3	23,1	3	23,1	2	25	15	51,7	14	56	5	62,5	12	60	3	33,3
nicht untersucht	25	48,1	22	45,8	-	-	14	23,7	10	20,8	-	-	9	23,1	5	25
keine Angabe	14	26,9	13	27,1	-	-	16	27,1	13	27,1	-	-	10	25,6	6	30

p (Gruppe 1) = 0,104; p (Gruppe 2) = 0,086; p (Gruppe 3) = 0,315; p (Gruppe 4) = 0,245

(Weitere Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 25: Okulo-/Pupillomotorik

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Okulo-	52	100	48	100	3	100	59	100	48	100	3	100	39	100	20	100
Pupillomotorik																
opB	12	100	11	100	3	100	23	100	19	100	3	100	14	100	9	100
pathologisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht untersucht	25	48,1	22	45,8	-	-	15	25,4	11	22,9	-	-	10	25,6	5	25
keine Angabe	15	28,8	15	31,3	-	-	21	35,6	18	37,5	-	-	15	38,5	6	30

p (Gruppe 1) = n.d.; p (Gruppe 2) = n.d.; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe 4) = n.d.

Tabelle 26: Perimetrie

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Perimetrie	52	100	48	100	1	100	59	100	48	100	1	100	39	100	20	100
opB	7	87,5	7	87,5	1	100	12	100	10	100	1	100	8	100	4	100
pathologisch	1	12,5	1	12,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht untersucht	25	48,1	22	45,8	-	-	17	28,8	13	27,1	-	-	12	30,8	5	25
keine Angabe	19	36,5	18	37,5	-	-	30	50,8	25	52,1	-	-	19	48,7	11	55

p (Gruppe 1) = 0,400; p (Gruppe 2) = 0,444; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe 4) = n.d.

(Weitere Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 27: Nystagmus

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Nystagmus	52	100	48	100	1	100	59	100	48	100	1	100	39	100	20	100
opB	12	100	12	100	1	100	15	100	12	100	1	100	10	100	5	100
pathologisch	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht untersucht	24	46,2	21	43,8	-	-	16	27,1	12	25	-	-	11	28,2	5	25
keine Angabe	16	30,8	15	31,3	-	-	28	47,5	24	50	-	-	18	46,2	10	50

p (Gruppe 1) = n.d.; p (Gruppe 2) = n.d.; p (Gruppe 3) = n.d.; p(Gruppe 4) = n.d.

Tabelle 28: Farbsehen

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Farbsehen	52	100	48	100	4	100	59	100	48	100	4	100	39	100	20	100
opB	11	91,7	11	91,7	3	75	16	94,1	13	92,9	4	100	10	90,9	6	100
pathologisch	1	8,3	1	8,3	1	25	1	5,9	1	7,1	-	-	1	9,1	-	-
nicht untersucht	25	48,1	22	45,8	-	-	16	27,1	12	25	-	-	11	28,2	5	25
keine Angabe	15	28,8	14	29,2	-	-	26	44,1	22	45,8	-	-	17	43,6	9	45

p (Gruppe 1) = 1,000 ; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 1,000

Tabelle 29: Tränensekretion

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Tränensekretion	52	100	48	100	-	-	59	100	48	100	-	-	39	100	20	100
opB	6	100	6	100	-	-	8	50	8	61,5	-	-	6	54,5	2	40
pathologisch	-	-	-	-	-	-	8	50	5	38,5	-	-	5	45,5	3	60
nicht untersucht	27	51,9	24	50	-	-	17	28,8	13	27,1	-	-	12	30,8	5	25
keine Angabe	19	36,5	18	37,5	-	-	26	44,1	22	45,8	-	-	16	41	10	50

p (Gruppe 1) = 0,051; p (Gruppe 2) = 0,128; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe 4) = 1,000

Tabelle 30: Spaltlampenuntersuchung

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Spaltlampenbefund	52	100	48	100	2	100	59	100	48	100	2	100	39	100	20	100
opB	9	100	9	100	2	100	11	61,1	8	53,3	2	100	5	45,5	6	85,7
pathologisch	-	-	-	-	-	-	7	38,9	7	46,7	-	-	6	54,5	1	14,3
nicht untersucht	25	48,1	22	45,8	-	-	16	27,1	12	25	-	-	11	28,2	5	25
keine Angabe	18	34,6	17	35,4	-	-	25	42,4	21	43,8	-	-	17	43,6	8	40

p (Gruppe 1) = 0,059; p (Gruppe 2) = 0,022; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe 4) = 0,151

Tabelle 31: Augenhintergrunduntersuchung

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Augenhintergrundspiegelung	52	100	48	100	4	100	59	100	48	100	4	100	39	100	20	100
opB	13	92,9	12	92,3	4	100	20	83,3	17	85	3	75	12	80	8	88,9
pathologisch	1	7,1	1	7,7	-	-	4	16,7	3	15	1	25	3	20	1	11,1
nicht untersucht	25	48,1	22	45,8	-	-	16	27,1	12	25	-	-	11	28,2	5	25
keine Angabe	13	25,0	13	27,1	-	-	19	32,2	16	33,3	-	-	13	33,3	6	30

p (Gruppe 1) = 0,633; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 1,000

4.3.7 Ohren

Bei der Beurteilung des Gehörs wurde allgemein bei einer hohen Anzahl der Patienten auf spezifischere Testverfahren verzichtet. In der Gruppe 3 konnten bei den apparativen Untersuchungen nur vier Paare zum direkten Vergleich der jeweiligen Parameter evaluiert werden. Vom klinischen Aspekt des Gehörs sind Patienten nach Transplantation prozentual mehr

eingeschränkt, insbesondere MUD-transplantierte Patienten. Hörverlust bzw. Hochtonverlust ließ sich nur bei einigen wenigen MRD-transplantierten Patienten feststellen. Hörgeräteverordnung war im gesamten untersuchten Kollektiv nicht nötig. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

Tabelle 32: Ohr allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ohr allg.	52	100	48	100	24	100	59	100	48	100	24	100	39	100	20	100
opB	35	87,5	33	86,8	20	83,3	34	82,9	26	81,3	19	79,2	21	80,8	13	86,7
pathologisch	5	12,5	5	13,2	4	16,7	7	17,1	6	18,8	5	20,8	5	19,2	2	13,3
keine Angabe	12	23,1	10	20,8	-	-	18	30,5	16	33,3	-	-	13	33,3	5	25

p (Gruppe 1) = 0,756; p (Gruppe 2) = 0,743; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 1,000

Tabelle 33: Hören klinisch

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hören klinisch	52	100	48	100	22	100	59	100	48	100	22	100	39	100	20	100
opB	37	94,9	35	94,6	21	95,5	33	89,2	27	90	19	86,4	22	91,7	11	84,6
pathologisch	2	5,1	2	5,4	1	4,5	4	10,8	3	10	3	13,6	2	8,3	2	15,4
nicht untersucht	7	13,5	5	10,4	-	-	16	27,1	12	25	-	-	10	25,6	6	30
keine Angabe	6	11,5	6	12,5	-	-	6	10,2	6	12,5	-	-	5	12,8	1	5

p (Gruppe 1) = 0,425; p (Gruppe 2) = 0,650; p (Gruppe 3) = 0,607; p(Gruppe 4) = 0,602

(Weitere Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 34: Hörgerätversorgung

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hörgerät	52	100	48	100	15	100	59	100	48	100	15	100	39	100	20	100
nein	26	100	25	100	15	100	34	100	28	100	15	100	26	100	8	100
ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht untersucht	4	7,7	4	8,3	-	-	3	5,1	2	4,2	-	-	2	5,1	1	5
keine Angabe	22	42,3	19	39,6	-	-	22	37,3	18	37,5	-	-	11	28,2	11	55

p (Gruppe 1) = n.d.; p (Gruppe 2) = n.d.; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe4) = n.d.

Tabelle 35: Hochtonabfall

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hochtonabfall rechts	52	100	48	100	4	100	59	100	48	100	4	100	39	100	20	100
nein	12	92,3	12	92,3	4	100	15	83,3	13	81,3	4	100	10	76,9	5	100
ja	1	7,7	1	7,7	-	-	3	16,7	3	18,8	-	-	3	23,1	-	-
nicht untersucht	26	50	23	47,9	-	-	30	50,8	24	50	-	-	21	53,8	9	45
keine Angabe	13	25	12	25	-	-	11	18,6	8	16,7	-	-	5	12,8	6	30

p (Gruppe 1) = 0,621; p (Gruppe 2) = 0,606; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe 4) = 0,522

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hochtonabfall links	52	100	48	100	4	100	59	100	48	100	4	100	39	100	20	100
nein	10	76,9	10	76,9	4	100	17	94,4	15	93,8	4	100	12	92,3	5	100
ja	3	23,1	3	23,1	-	-	1	5,6	1	6,3	-	-	1	7,7	-	-
nicht untersucht	26	50	23	47,9	-	-	30	50,8	24	50	-	-	21	53,8	9	45
keine Angabe	13	25	12	25	-	-	11	18,6	8	16,7	-	-	5	12,8	6	30

p (Gruppe 1) = 0,284; p (Gruppe 2) = 0,299; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe 4) = 1,000

Tabelle 36: Hörverlust

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hörverlust rechts	52	100	48	100	4	100	59	100	48	100	4	100	39	100	20	100
nein	12	100	12	100	4	100	17	94,4	15	93,8	4	100	12	92,3	5	100
ja	-	-	-	-	-	-	1	5,6	1	6,3	-	-	1	7,7	-	-
nicht untersucht	26	50	23	47,9	-	-	30	50,8	24	50	-	-	21	53,8	9	45
keine Angabe	16	26,9	13	27,1	-	-	11	18,6	8	16,7	-	-	5	12,8	6	30

p (Gruppe 1) = 1,000; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe 4) = 1,000

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hörverlust links	52	100	48	100	4	100	59	100	48	100	4	100	39	100	20	100
nein	10	83,3	10	83,3	4	100	17	94,4	15	93,8	4	100	12	92,3	5	100
ja	2	16,7	2	16,7	-	-	1	5,6	1	6,3	-	-	1	7,7	-	-
nicht untersucht	26	50	23	47,9	-	-	30	50,8	24	50	-	-	21	53,8	9	45
keine Angabe	14	26,9	13	27,1	-	-	11	18,6	8	16,7	-	-	5	12,8	6	30

p (Gruppe 1) = 0,548; p (Gruppe 2) = 0,560; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe 4) = 1,000

4.3.8 Herz-Kreislauf-System

In der Gruppe 3 können je nach einzelner Unterparameter 20 bis 44 Paare zum direkten Vergleich herangezogen werden. EKG- und echokardiografische Untersuchungen sind zurückhaltend eingesetzt worden. Bezüglich der allgemeinen Funktion des Herz-Kreislaufsystems sind bei ca. einem Fünftel der Patienten beider Therapiegruppen pathologische Veränderungen beschrieben. Patienten der SZT-Gruppe, insbesondere nach MUD-SZT, sind dabei häufiger betroffen. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 37: Herz-Kreislauf-System allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Herz/Kreislauf allg.	52	100	48	100	44	100	59	100	48	100	44	100	39	100	20	100
opB	43	86	39	84,8	37	84,1	43	75,4	35	76,1	34	77,3	30	81,1	13	65
pathologisch	7	14	7	15,2	7	15,9	14	24,6	11	23,9	10	22,7	7	18,9	7	35
keine Angabe	2	3,8	2	4,2	-	-	2	3,4	2	4,2	-	-	2	5,1	-	-

p (Gruppe 1) = 0,224; p (Gruppe 2) = 0,431; p (Gruppe 3) = 0,590; p (Gruppe 4) = 0,209

In der klinischen Untersuchung des Herzens zeigen die untersuchten Patienten der Chemotherapiegruppe keine Auffälligkeiten. 5,1 % der zugeordneten transplantierten Patienten weisen einen pathologischen Befund auf. Es besteht keine statistische Signifikanz.

Tabelle 38: Herz klinisch

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Herz klinisch	52	100	48	100	39	100	59	100	48	100	39	100	39	100	20	100
opB	46	100	42	100	39	100	52	94,5	41	93,2	37	94,9	32	91,4	20	100
pathologisch	-	-	-	-	-	-	3	5,5	3	6,8	2	5,1	3	8,6	-	-
keine Angabe	6	11,5	6	12,5	-	-	4	6,8	4	8,3	-	-	4	10,3	-	-

p (Gruppe 1) = 0,249; p (Gruppe 2) = 0,242; p (Gruppe 3) = 0,494; p (Gruppe 4) = 0,293

Die klinische Belastbarkeit wird vor allem bei unverwandt transplantierten Patienten als vermindert angegeben (17,6 % versus 6,5 % nach MRD-SZT). Alle erfassten Patienten der Chemotherapie-Gruppe zeigen keine Probleme. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 39: Klinische Belastbarkeit

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
klin. Belastbarkeit	52	100	48	100	28	100	59	100	48	100	28	100	39	100	20	100
opB	38	100	34	100	28	100	43	89,6	36	92,3	26	92,9	29	93,5	14	82,4
pathologisch	-	-	-	-	-	-	5	10,4	3	7,7	2	7,1	2	6,5	3	17,6
keine Angabe	14	26,9	14	29,2	-	-	11	18,6	9	18,8	-	-	8	20,5	3	15

p (Gruppe 1) = 0,064; p (Gruppe 2) = 0,243; p (Gruppe 3) = 0,491; p (Gruppe 4) = 0,331

Hypo- bzw. hypertone Blutdruckwerte sind nur zu einem geringen Teil ein Problem des evaluierten Patientenlientels.

Falls Auffälligkeiten bestehen, dann sind vornehmlich Patienten der Transplantationsgruppe betroffen.

Hypotonie kommt prozentual leicht häufiger vor als Hypertonie und betrifft in vorliegender Untersuchung eher die Patienten, die vom verwandten Stammzell-Spender transplantiert wurden. Medikamentöse Blutdrucktherapie erfolgt beim Vergleich der 30 Patienten der Gruppe 3 bei 3 % der Patienten in beiden Therapiezeigen.

Beim Vergleich der Patienten nach MRD- versus MUD-SZT ist der prozentuale Anteil der medikationspflichtigen Patienten in der MUD-Gruppe mit 7,1 % versus 3,4 % höher. Die Unterschiede sind jeweils nicht signifikant.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 40: Blutdruck

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Blutdruck	52	100	48	100	20	100	59	100	48	100	20	100	39	100	20	100
opB	33	100	31	100	20	100	37	90,2	31	91,2	18	90	25	89,3	12	92,3
Hypertonie	-	-	-	-	-	-	2	4,9	1	2,9	1	5	1	3,6	1	7,7
Hypotonie	-	-	-	-	-	-	2	4,9	2	5,9	1	5	2	7,1	-	-
nicht durchgeführt	-	-	-	-	-	-	1	1,7	-	-	-	-	-	-	1	5
keine Angabe	19	36,5	17	35,4	-	-	17	28,8	14	29,2	-	-	11	28,2	6	30

p (Gruppe 1) = 0,182; p (Gruppe 2) = 0,238; p (Gruppe 3) = 0,237; p (Gruppe 4) = 0,536

Tabelle 41: Medikamentöse Blutdrucktherapie

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
medikamentöse Blutdrucktherapie	52	100	48	100	30	100	59	100	48	100	30	100	39	100	20	100
nein	40	97,6	37	97,4	29	96,7	41	95,3	34	97,1	29	96,7	28	96,6	13	92,9
ja	1	2,4	1	2,6	1	3,3	2	4,7	1	2,9	1	3,3	1	3,4	1	7,1
keine Angabe	11	21,2	10	20,8	-	-	16	27,1	13	27,1	-	-	10	25,6	6	30

p (Gruppe 1) = 1,000; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 1,000

Pathologische Befunde der EKG-Diagnostik finden sich unter den 25 Patienten der Gruppe 3 bei 12 % der untersuchten Patienten, die chemotherapiert wurden, und bei 16 % der Patienten nach Transplantation.

Die Häufigkeit unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Therapiegruppen. Dies gilt ebenfalls für die Befunde der Echokardiografie. Bei dieser waren pathologische Befunde häufiger nach Chemotherapie als nach Transplantation zu sehen.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 42: EKG

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
EKG	52	100	48	100	25	100	59	100	48	100	25	100	39	100	20	100
opB	36	92,3	33	91,7	22	88	37	84,1	29	82,9	21	84	23	88,5	14	77,8
pathologisch	3	7,7	3	8,3	3	12	7	15,9	6	17,1	4	16	3	11,5	4	22,2
nicht untersucht	9	17,3	8	16,7	-	-	11	18,6	9	18,8	-	-	9	23,1	2	10
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	4	6,8	4	8,3	-	-	4	10,3	-	-

p (Gruppe 1) = 0,322; p (Gruppe 2) = 0,307; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 0,419

Tabelle 43: Echokardiografie

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Echokardiografie	52	100	48	100	25	100	59	100	48	100	25	100	93	100	20	100
opB	33	82,5	31	81,6	19	76	38	88,4	30	88,2	23	92	24	92,3	14	82,4
pathologisch	7	17,5	7	18,4	6	24	5	11,6	4	11,8	2	8	2	7,7	3	17,6
nicht untersucht	7	13,5	5	10,4	-	-	11	18,6	9	18,8	-	-	9	23,1	2	10
keine Angabe	5	9,6	5	10,4	-	-	5	8,5	5	10,4	-	-	4	10,3	1	5

p (Gruppe 1) = 0,539; p (Gruppe 2) = 0,522; p (Gruppe 3) = 0,247; p (Gruppe 4) = 0,369

4.3.9 Lunge

Während sich in der Gruppe der Patienten nach Chemotherapie kaum Patienten mit Problemen der Lunge finden, wurden bei 28,2 % der transplantierten Patienten pathologische Auffälligkeiten diagnostiziert. Der Unterschied ist signifikant. Beim Vergleich der Patienten nach MRD-SZT versus MUD-SZT treten in der Gruppe der unverwandt transplantierten Patienten prozentual häufiger pathologische Befunde auf. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 44: Lunge allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Lunge allg.	52	100	48	100	39	100	59	100	48	100	39	100	39	100	20	100
opB	46	95,8	42	95,5	37	94,9	36	67,9	29	67,4	28	71,8	24	70,6	12	63,2
pathologisch	2	4,2	2	4,5	2	5,1	17	32,1	14	32,6	11	28,2	10	29,4	7	36,8
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	6	10,2	5	10,4	-	-	5	12,8	1	5

p (Gruppe 1) = 0,000; p (Gruppe 2) = 0,001; p (Gruppe 3) = 0,013; p (Gruppe 4) = 0,760

In der klinischen Untersuchung der Lunge gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wenngleich auch hier prozentual mehr Patienten, die transplantiert wurden, einen pathologischen Befund vorweisen.

Tabelle 45: Lunge klinisch

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Lunge klinisch	52	100	48	100	34	100	59	100	48	100	34	100	39	100	20	100
opB	44	97,8	41	97,6	33	97,1	43	87,8	35	89,7	30	88,2	28	90,3	15	83,3
pathologisch	1	2,2	1	2,4	1	2,9	6	12,2	4	10,3	4	11,8	3	9,7	3	16,7
keine Angabe	7	13,5	6	12,5	-	-	10	16,9	9	18,8	-	-	8	20,5	2	10

p (Gruppe 1) = 0,113; p (Gruppe 2) = 0,191; p (Gruppe 3) = 0,356; p (Gruppe 4) = 0,656

In der Gruppe 3 konnten elf Patientenpaare bzgl. Spirometrie und acht Patientenpaare bzgl. der Röntgenuntersuchung des Thorax verglichen werden. Klinisch imponieren die pathologischen Werte weniger als gerätetechnisch erfassbar ist. Spirometrisch zeigten die chemotherapierten Patienten keine Auffälligkeiten, wohingegen bei den transplantierten Patienten bei über einem

Drittel der Patienten pathologische Befunde erhoben worden. Der Unterschied ist in Gruppe 1 und Gruppe 2 signifikant. Der Unterschied zwischen den Patienten der MRD- und MUD-Gruppe ist nicht signifikant. In der röntgenologischen Bildgebung des Thorax wurden bei den transplantierten Patienten signifikant häufiger pathologische Befunde festgestellt (62,5 %). Die erfassten MUD-transplantierten Patienten sind prozentual häufiger betroffen als die Patienten die verwandt transplantiert wurden.

Tabelle 46: Spirometrie

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Spirometrie	52	100	48	100	11	100	59	100	48	100	11	100	39	100	20	100
opB	16	94,1	15	93,8	11	100	22	61,1	18	58,1	7	63,6	15	62,5	7	58,3
pathologisch	1	5,9	1	6,3	-	-	14	38,9	13	41,9	4	36,4	9	37,5	5	41,7
nicht untersucht	28	53,8	25	52,1	-	-	16	27,1	11	22,9	-	-	10	25,6	6	30
keine Angabe	7	13,5	7	14,6	-	-	7	11,9	6	12,5	-	-	5	12,8	2	10

p (Gruppe 1) = 0,020; p (Gruppe 2) = 0,017; p (Gruppe 3) = 0,090; p (Gruppe 4) = 1,000

Tabelle 47: Röntgen Thorax

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Röntgen Thorax	52	100	48	100	8	100	59	100	48	100	8	100	39	100	20	100
opB	24	96	23	95,8	8	100	16	66,7	10	58,8	3	37,5	9	69,2	7	63,6
pathologisch	1	4	1	4,2	-	-	8	33,3	7	41,2	5	62,5	4	30,8	4	36,4
nicht untersucht	21	40,4	19	39,6	-	-	26	44,1	22	45,8	-	-	19	48,7	7	35
keine Angabe	6	11,5	5	10,4	-	-	9	15,3	9	18,8	-	-	7	17,9	2	10

p (Gruppe 1) = 0,011; p (Gruppe 2) = 0,005; p (Gruppe 3) = 0,026; p (Gruppe 4) = 1,000

4.3.10 Niere

Mehr als 95 % der chemotherapierten Patienten und 90 % der stammzelltransplantierten Patienten werden bzgl. der Niere allgemein unauffällig eingeschätzt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 48: Niere allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Niere allg.	52	100	48	100	46	100	59	100	48	100	46	100	39	100	20	100
opB	48	96	44	95,7	44	95,7	54	91,5	43	89,6	42	91,3	36	92,3	18	90
pathologisch	2	4	2	4,3	2	4,3	5	8,5	5	10,4	4	8,7	3	7,7	2	10
keine Angabe	2	3,8	2	4,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

p (Gruppe 1) = 0,449; p (Gruppe 2) = 0,436; p (Gruppe 3) = 0,677; p (Gruppe 4) = 1,000

Tabelle 49: Niere klinisch

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Niere klinisch	52	100	48	100	31	100	59	100	48	100	31	100	39	100	20	100
opB	46	100	42	100	31	100	46	97,9	36	97,3	30	96,8	30	96,8	16	100
pathologisch	-	-	-	-	-	-	1	2,1	1	2,7	1	3,2	1	3,2	-	-
keine Angabe	6	11,5	6	12,5	-	-	12	20,3	11	22,9	-	-	8	20,5	4	20

p (Gruppe 1) = 1,000; p (Gruppe 2) = 0,468; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 1,000

Der Urinstatus ist bei allen untersuchten Patienten der Gruppe 3 unauffällig. Die Anzahl der untersuchten Patientenpaare ist allerdings relativ gering. Insgesamt zeigte nur ein einzelner Patient aus SZT-MRD-Gruppe einen pathologischen Urinstatus.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 50: Urinstatus

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Urinsstatus	52	100	48	100	9	100	59	100	48	100	9	100	39	100	20	100
opB	22	100	20	100	9	100	29	96,7	23	95,8	9	100	18	94,7	11	100
pathologisch	-	-	-	-	-	-	1	3,3	1	4,2	-	-	1	5,3	-	-
nicht untersucht	21	40,4	19	39,6	-	-	20	33,9	17	35,4	-	-	16	41	4	20
keine Angabe	9	17,3	9	18,8	-	-	9	15,3	7	14,6	-	-	4	10,3	5	25

p (Gruppe 1) = 1,000; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = n.d.; p (Gruppe 4) = 1,000

Insgesamt konnten Labordaten von 36 Patientenpaaren in der Gruppe 3 ausgewertet werden. Die chemotherapierten Patienten wiesen in 97,2 % der Fälle ein unauffälliges Labor bzgl. der Nierenwerte vor versus 88,9 % bei den transplantierten Patienten. Der Unterschied ist nicht signifikant. Beim Vergleich der MRD- und MUD-transplantierten Patienten ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 51: Niere Labor

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Labor Niere	52	100	48	100	36	100	59	100	48	100	36	100	39	100	20	100
opB	41	95,3	37	94,9	35	97,2	51	91,1	40	88,9	32	88,9	33	91,7	18	90
pathologisch	2	4,7	2	5,1	1	2,8	5	8,9	5	11,1	4	11,1	3	8,3	2	10
nicht untersucht	5	9,6	5	10,4	-	-	1	1,7	1	2,1	-	-	1	2,6	-	-
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	2	3,4	2	4,2	-	-	2	5,1	-	-

p (Gruppe 1) = 0,696; p (Gruppe 2) = 0,442; p (Gruppe 3) = 0,357; p (Gruppe 4) = 1,000

4.3.11 Leber

Hinsichtlich der allgemeinen Einschätzung der Leber weisen ca. 20 % der Patienten beider Therapiemodi pathologische Veränderungen auf. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Innerhalb der Transplantationsgruppe finden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Im klinischen Befund der Leber finden sich in den allermeisten Fällen Normalbefunde.

Tabelle 52: Leber allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leber allg.	52	100	48	100	47	100	59	100	48	100	47	100	39	100	20	100
opB	41	80,4	38	80,9	38	80,9	47	81	37	77,1	36	76,6	31	79,5	16	84,2
pathologisch	10	19,6	9	19,1	9	19,1	11	19	11	22,9	11	23,4	8	20,5	3	15,8
keine Angabe	1	1,9	1	2,1	-	-	1	1,7	-	-	-	-	-	-	1	5

p (Gruppe 1) = 1,000; p (Gruppe 2) = 0,802; p (Gruppe 3) = 0,802; p (Gruppe 4) = 1,000

Tabelle 53: Leber klinisch

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leber klinisch	52	100	48	100	37	100	59	100	48	100	37	100	39	100	20	100
opB	44	95,7	40	95,2	36	97,3	49	96,1	40	95,2	35	94,6	34	97,1	15	93,8
pathologisch	2	4,3	2	4,8	1	2,7	2	3,9	2	4,8	2	5,4	1	2,9	1	6,3
keine Angabe	6	11,5	6	12,5	-	-	8	13,6	6	12,5	-	-	4	10,3	4	20

p (Gruppe 1) = 1,000; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 0,533

Die Gruppe 3 bietet Information über zwölf Patientenpaare. Bei 25 % der transplantierten Patienten wurden bei der sonografischen Untersuchung der Leber pathologische Befunde gefunden versus 8,3 % bei den chemotherapierten Patienten. Im Vergleich der Transplantationsmodi kommt es bei Patienten der Gruppe der MRD-transplantierten Patienten in

28,6 % der Fälle zu einer pathologischen Befundkonstellation versus 18,2 % bei den MUD-transplantierten Patienten. Der Anteil der nicht untersuchten Patienten ist mit ca. 30 % hoch. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Tabelle 54: Sonografie Leber

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sonografie Leber	52	100	48	100	12	100	59	100	48	100	12	100	39	100	20	100
opB	26	86,7	24	85,7	11	91,7	24	75	18	69,2	9	75	15	71,4	9	81,8
pathologisch	4	13,3	4	14,3	1	8,3	8	25	8	30,8	3	25	6	28,6	2	18,2
nicht untersucht	15	28,8	13	27,1	-	-	18	30,5	15	31,3	-	-	12	30,8	6	30
keine Angabe	7	13,5	7	14,6	-	-	9	13,5	7	14,6	-	-	6	15,4	3	15

p (Gruppe 1) = 0,339; p (Gruppe 2) = 0,196; p (Gruppe 3) = 0,590; p (Gruppe 4) = 0,681

In der laborchemischen Untersuchung der Leber konnten in der Gruppe 3 Aussagen für 38 Patientenpaare gemacht werden. Bei den chemotherapierten Patienten werden bei 21,1 % der Patienten pathologische Werte festgestellt versus 12,2 % bei den Patienten, die transplantiert wurden. Im Vergleich der Patienten nach MRD- bzw. MRD-Transplantation zeigten sich pathologische Laborresultate bei 13,5 % der MRD-transplantierten Patienten und bei 5,3 % der Patienten der MUD-Gruppe. Die jeweiligen Unterschiede sind nicht signifikant.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 55: Leber Labor

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Labor Leber	52	100	48	100	38	100	59	100	48	100	38	100	39	100	20	100
opB	34	77,3	31	77,5	30	78,9	50	89,3	40	87	33	86,8	32	86,5	18	94,7
pathologisch	10	22,7	9	22,5	8	21,1	6	10,7	6	13	5	13,2	5	13,5	1	5,3
nicht untersucht	3	5,8	3	6,3	-	-	1	1,7	1	2,1	-	-	1	2,6	-	-
keine Angabe	5	9,6	5	10,4	-	-	2	3,4	1	2,1	-	-	1	2,6	1	5

p (Gruppe 1) = 0,168; p (Gruppe 2) = 0,270; p (Gruppe 3) = 0,544; p (Gruppe 4) = 0,625

4.3.12 Haut und Hautanhangsgebilde

Es zeigen sich je nach Parameter signifikante Unterschiede zwischen den chemotherapierten und transplantierten Patienten.

63,4 % der transplantierten Patienten präsentieren einen signifikanten pathologischen Befund an der Haut bzw. den Hautanhangsgebilden.

Patienten, die chemotherapiert wurden, weisen in 75,6 % der Fälle einen Normalbefund auf.

Im Vergleich der MRD- versus MUD-transplantierten Patienten sind allgemein vermehrt pathologische Befunde bei den unverwandt Transplantierten festgestellt worden (72,2 % versus 58,3 %). Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Chronische Ulcera stellen kein gravierendes Problem dar. Ulcera wurden nur bei einem MUD-transplantierten Patienten berichtet. Der Unterschied ist nicht signifikant. Teleangiektasien traten bei den untersuchten chemotherapierten Patienten nicht auf. In der SZT-Gruppe wurden bei einem einzelnen Patienten der MUD- Transplantationsgruppe Teleangiektasien festgestellt.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 56: Haut allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Haut allg.	52	100	48	100	41	100	59	100	48	100	41	100	39	100	20	100
opB	38	77,6	35	77,8	31	75,6	20	37	15	34,1	15	36,6	15	41,7	5	27,8
pathologisch	11	22,4	10	22,2	10	24,4	34	63	29	65,9	26	63,4	21	58,3	13	72,2
keine Angabe	3	5,8	3	6,3	-	-	5	8,5	4	8,3	-	-	3	7,7	2	10

p (Gruppe 1) = 0,000; p (Gruppe 2) = 0,000; p (Gruppe 3) = 0,001; p (Gruppe 4) = 0,381

In der vorliegenden Studie wurden signifikante Unterschiede zwischen den chemotherapierten und transplantierten Patienten in Bezug auf Pigmentstörungen der Haut festgestellt.

Bei 50 % der transplantierten Patienten treten Pigmentstörungen auf. Bei chemotherapierten Patienten sind nur 12,5 % der Patienten betroffen.

Im Vergleich der verwandt und unverwandt transplantierten Patienten zeigen die unverwandt transplantierten Patienten prozentual häufiger Pigmentstörungen. Der Unterschied ist statistisch jedoch ohne Signifikanz.

Tabelle 57: Pigmentstörungen

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Pigmentstörungen	52	100	48	100	40	100	59	100	48	100	40	100	39	100	20	100
nein	43	89,6	39	88,6	35	87,5	31	57,4	23	52,3	20	50	22	61,1	9	50
ja	5	10,4	5	11,4	5	12,5	23	42,6	21	47,7	20	50	14	38,9	9	50
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	5	8,5	4	8,3	-	-	3	7,7	2	10

p (Gruppe 1) = 0,000; p (Gruppe 2) = 0,000; p (Gruppe 3) = 0,001; p (Gruppe 4) = 0,561

Trockene, schuppende Haut tritt bei den meisten der chemotherapierten Patienten nicht auf. Transplantierte Patienten sind häufiger mit diesem Problem konfrontiert. Bei ca. einem Viertel dieser Patienten wurde dieses Problem diagnostiziert. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Tabelle 58: Trockene, schuppende Haut

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trockene schuppende Haut	52	100	48	100	41	100	59	100	48	100	41	100	39	100	20	100
nein	45	91,8	41	91,1	37	90,2	42	77,8	34	77,3	31	75,6	29	80,6	13	72,2
ja	4	8,2	4	8,9	4	9,8	12	22,2	10	22,7	10	24,4	7	19,4	5	27,8
keine Angabe	3	5,8	3	6,3	-	-	5	8,5	4	8,3	-	-	3	7,7	2	10

p (Gruppe 1) = 0,060; p (Gruppe 2) = 0,087; p (Gruppe 3) = 0,140; p (Gruppe 4) = 0,506

Haarwachstumsstörungen sind bei den chemotherapierten Patienten nur bei 5 % der Patienten vorhanden. In der Gruppe der Patienten nach Transplantation ist fast jeder fünfte Patient von Störungen des Haarwachstums betroffen, insbesondere Patienten nach MRD-SZT. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 59: Störungen des Haarwachstums

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Haarwachstums- störungen	52	100	48	100	40	100	59	100	48	100	40	100	39	100	20	100
nein	45	93,8	42	95,5	38	95	47	87	37	84,1	33	82,5	30	83,3	17	94,4
ja	3	6,3	2	4,5	2	5	7	13	7	15,9	7	17,5	6	16,7	1	5,6
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	5	8,5	4	8,3	-	-	3	7,7	2	10

p (Gruppe 1) = 0,328; p (Gruppe 2) = 0,157; p (Gruppe 3) = 0,154; p (Gruppe 4) = 0,403

Signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen Chemotherapie und SZT bestehen bzgl. Nagelschäden. Während bei chemotherapierten Patienten keine Nagelschäden auffällig sind, haben Patienten der Transplantationsgruppe in 15 % der Fälle Nagelschäden. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied. Im Vergleich der MRD- und MUD-Gruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 60: Nagelschäden

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Nagelschäden	52	100	48	100	40	100	59	100	48	100	40	100	39	100	20	100
nein	48	100	44	100	40	100	48	88,9	38	86,4	34	85	33	91,7	15	83,3
ja	-	-	-	-	-	-	6	11,1	6	13,6	6	15	3	8,3	3	16,7
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	5	8,5	4	8,3	-	-	3	7,7	2	10

p (Gruppe 1) = 0,028; p (Gruppe 2) = 0,026; p (Gruppe 3) = 0,026; p (Gruppe 4) = 0,388

4.3.13 Bewegungsapparat

In der allgemeinen Beurteilung gab es bei den chemotherapierten Patienten bei ca. einem Fünftel der Patienten Auffälligkeiten. In der Gruppe der transplantierten Patienten werden mit 28,2 % etwas vermehrt pathologische Befunde gefunden. Die Unterschiede sind nur im Unterpunkt Gelenkretraktion/Bewegungsdefizit signifikant. Beim Vergleich der MRD- versus MUD-transplantierten Patienten gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 61: Bewegungsapparat allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Bewegungsapparat allg.	52	100	48	100	39	100	59	100	48	100	39	100	39	100	20	100
opB	41	83,7	37	82,2	31	79,5	37	69,8	30	71,4	28	71,8	25	75,8	12	60
pathologisch	8	16,3	8	17,8	8	20,5	16	30,2	12	28,6	11	28,2	8	24,2	8	40
keine Angabe	3	5,8	3	6,3	-	-	6	10,2	6	12,5	-	-	6	15,4	-	-

p (Gruppe 1) = 0,109; p (Gruppe 2) = 0,309; p (Gruppe 3) = 0,599; p (Gruppe 4) = 0,355

Fast 90 % der Patienten beider Therapieformen zeigen in Gruppe 3 keine Skelettdeformationen. Die unverwandt transplantierten Patienten der Gruppe 4 fallen prozentual häufiger mit pathologischen Befunden am Skelett auf, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 62: Skelettdeformationen

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Skelettdeformationen	52	100	48	100	39	100	59	100	48	100	39	100	39	100	20	100
nein	45	91,8	41	91,1	35	89,7	45	86,5	37	90,2	35	89,7	30	93,8	15	75
ja	4	8,2	4	8,9	4	10,3	7	13,5	4	9,8	4	10,3	2	6,3	5	25
keine Angabe	3	5,8	3	6,3	-	-	7	11,9	7	14,6	-	-	7	17,9	-	-

p (Gruppe 1) = 0,527; p (Gruppe 2) = 1,000; p (Gruppe 3) = 1,000; p (Gruppe 4) = 0,092

Bei allen untersuchten Patienten der Gruppe 3 im Chemotherapiearm wurden keine Gelenkretraktionen bzw. Bewegungsdefizite gefunden.

Dahingegen sind in der Gegenüberstellung mit den Patienten, die transplantiert wurden, bei 18,4 % diesbezüglich pathologische Befunde vorhanden. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

Im Vergleich der MRD- versus MUD-transplantierten Patienten sind prozentual mehr Patienten nach MRD-SZT betroffen (18,8 % versus 5 %), wobei jedoch bei den MRD-Patienten bei 17,9 % der Patienten keine Angaben gemacht wurden. Es besteht keine statistische Signifikanz im Vergleich der MRD- und MUD-Gruppe.

Tabelle 63: Gelenkretraktion/Bewegungsdefizit

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Gelenkretraktion/ Bewegungsdefizit	52	100	48	100	38	100	59	100	48	100	38	100	39	100	20	100
nein	48	100	44	100	38	100	45	86,5	34	82,9	31	81,6	26	81,3	19	95
ja	-	-	-	-	-	-	7	13,5	7	17,1	7	18,4	6	18,8	1	5
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	7	11,9	7	14,6	-	-	7	17,9	-	-

p (Gruppe 1) = 0,013; p (Gruppe 2) = 0,005; p (Gruppe 3) = 0,012; p (Gruppe 4) = 0,228

Jenseits der konkret abgefragten Störungen gibt es in beiden Gruppen einige Patienten mit sonstigen Befunden am Bewegungsapparat.

Nähere Einzelheiten konnten nicht gesondert ausgewertet werden. Es bestehen soweit keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz.

Tabelle 64: Sonstige Störungen des Bewegungsapparates

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	MRD		MUD	
Sonstige Störungen Bewegungsapparat	52	100	48	100	38	100	59	100	48	100	38	100	39	100	20	100
nein	42	87,5	38	86,4	32	84,2	43	81,1	33	78,6	30	78,9	26	78,8	17	85
ja	6	12,5	6	13,6	6	15,8	10	18,9	9	21,4	8	21,1	7	21,2	3	15
keine Angabe	4	7,7	4	8,3	-	-	6	10,2	6	12,5	-	-	6	15,4	-	-

p (Gruppe 1) = 0,425; p (Gruppe 2) = 0,402; p (Gruppe 3) = 0,768; p (Gruppe 4) = 0,725

4.3.14 Zahnstatus

In der Gruppe 3 kann die Auswertung bzgl. Zahnstatus für jeweils 15 Patienten erfolgen. 13,3 % bei den chemotherapierten Patienten versus 46,7 % bei den transplantierten Patienten weisen einen pathologischen Zahnstatus auf. Für die Gruppe 3 ist der Unterschied nicht signifikant. In Gruppe 1 und 2 hingegen ist ein signifikanter Unterschied festzustellen. Bezüglich verwandtem oder unverwandtem Transplantationsmodus gibt es keinen Unterschied mit Signifikanz. Der DMF-Kariesindex wurde leider nur in den seltensten Fällen bestimmt.

Tabelle 65: Zahnstatus

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4 MRD		Gr. 4 MUD	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Zahnstatus	52	100	48	100	15	100	59	100	48	100	15	100	39	100	20	100
opB	26	83,9	26	83,9	13	86,7	16	55,2	10	45,5	8	53,3	10	66,7	6	42,9
pathologisch	5	16,1	5	16,1	2	13,3	13	44,8	12	54,5	7	46,7	5	33,3	8	57,1
nicht untersucht	16	30,8	12	25	-	-	20	33,9	17	35,4	-	-	15	38,5	5	25
keine Angabe	5	9,6	5	10,4	-	-	10	16,9	9	18,8	-	-	9	23,1	1	5

p (Gruppe 1) = 0,024; p (Gruppe 2) = 0,006; p (Gruppe 3) = 0,109; p (Gruppe 4) = 0,272

4.3.15 Gastrointestinaltrakt

Im Allgemeinen entwickeln die in die Studie eingeschlossenen Patienten selten chronische Probleme am Gastrointestinaltrakt. Zu beachten ist, dass SZT-Patienten ein erhöhtes Risiko aufgrund einer potentiell möglichen GvHD haben. Der Gastrointestinaltrakt als Manifestationsort der cGvHD wurde jedoch explizit nur bei einem einzelnen Patienten festgestellt. Von Xerostomie wurde ebenfalls nur bei einem einzelnen MUD-transplantierten Patienten, Dysphagie in keinem Fall, chronischer Obstipationsneigung bei einem Patienten der MRD-Gruppe berichtet. Diarrhoen stellten nur bei einem einzelnen Patienten, der chemotherapiert wurde, ein Problem dar. Die Unterschiede sind jeweils ohne statistische Signifikanz.

(Tabelle folgt nächste Seite)

Tabelle 66: Gastrointestinaltrakt allgemein

Parameter	Chemotherapie						Stammzelltransplantation									
	Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 1		Gr. 2		Gr. 3		Gr. 4		Gr. 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Gastrointestinaltrakt allg.	52	100	48	100	33	100	59	100	48	100	33	100	39	100	20	100
opB	47	95,9	43	95,6	32	97	40	88,9	30	85,7	29	87,9	26	89,7	14	87,5
pathologisch	2	4,1	2	4,4	1	3	5	11,1	5	14,3	4	12,1	3	10,3	2	12,5
keine Angabe	3	5,8	3	6,3	-	-	14	23,7	13	27,1	-	-	10	25,6	4	20

p (Gruppe 1) = 0,254; p (Gruppe 2) = 0,230; p (Gruppe 3) = 0,355; p (Gruppe 4) = 1,000

4.3.16 Zweitmalignome

Bisher kam es zu keinem bekannten Fall eines Zweitmalignoms im untersuchten Kollektiv beider Therapiemodi.

4.3.17 Fazit der Ergebnisse der Spätfolgenerfassung

Zusammenfassend betrachtet ergeben sich für einige Parameter statistisch signifikante Unterschiede. Die Auswertung erfolgte in Anbetracht des Rücklaufs und der ausgefüllten Qualität der Erfassungsbögen gruppenbezogen. Bezieht man nur die Paare ein, bei denen jeweils die einzelnen Parameter bei beiden gematchten Partnern dokumentiert wurden, Patienten der Gruppe 3, dann verringert sich bei einigen Parametern die Paarzahl erheblich, vor allem bei den apparativen Untersuchungen.

Betrachtet man die ideale Gruppe 3 mit ausreichenden Fallzahlen, sind signifikante Unterschiede der transplantierten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die chemotherapiert wurden, beim Parameter der cGvHD zu finden, darüber hinaus bei der Geschlechtsentwicklung im Bereich Brust/Genitale, beim Labor der Geschlechtshormone, bei der Notwendigkeit von Substitution mit Wachstumshormon, bei der Funktion der Schilddrüse, bei der klinischen Einschätzung der Augen, bei der allgemeinen Beurteilung der Lunge, beim Ergebnis der Röntgen-Thorax-Untersuchung, bei der Einschätzung genereller Störungen an der Haut bzw.

Hautanhangsgebilden, insbesondere hier Pigmentstörungen und Nagelschäden, sowie am Bewegungsapparat in Hinblick auf Gelenkretraktionen bzw. Bewegungsdefizite.

Blickt man aufgrund teilweise niedriger Fallzahlen auf die jeweiligen Parameter aller Patienten, die Gruppe 2 bilden, dann ergeben sich hinzukommend signifikante Unterschiede bei den Parametern Spaltlampenuntersuchung und Spirometrie sowie Zahnstatus. Grenzwertige Signifikanz besteht beim Parameter Immunglobulindefizit.

Untersuchungsbefunde, die statistisch für Gruppe 3 bzgl. Signifikanz nicht bestimmt werden konnten (z.B. erweiterte Augen- und Gehördiagnostik), ergaben bei Betrachtung der Gruppe 2 keine signifikanten Unterschiede. Zieht man alle rückgesandten Bögen in Betracht, ergeben sich trendmäßig bei den meisten Parametern ähnliche Tendenzen wie dann in den fallzahlgeringeren Gruppen 2 und 3.

Bei den evaluierten Patienten der Gruppe 1 wird zusätzlich ein signifikanter Unterschied beim Immunglobulindefizit gefunden, in den Tannerstadien bzgl. Geschlechtsentwicklung der Pubes sowie ein grenzwertig signifikanter Unterschied beim Tränensekretionstest.

Beim Vergleich der MRD- versus MUD-transplantierten Patienten in Gruppe 4, die alle transplantierten Patienten der Gruppe 1 einschließt, gab es signifikante Unterschiede insbesondere beim Immunsystem mit erhöhter Infektanfälligkeit, bei der Geschlechtsentwicklung bzgl. der festgestellten Tannerstadien sowie beim Schilddrüsenlabor zu Ungunsten der unverwandt transplantierten Patienten.

5 Diskussion

Heutzutage sind multimodale Therapiekonzepte in der Onkologie weltweit etabliert. Im Rahmen der ALL-REZ-Studienprotokolle werden die Patienten nach Erreichen einer zweiten Remission je nach Risikogruppenzugehörigkeit mit Chemotherapie oder einer SZT mit entsprechendem Konditionierungsregime behandelt. Insbesondere bei Patienten mit intermediärem Risiko ist retrospektiv betrachtet der Unterschied im Gesamtüberleben nach beiden Therapiestrategien nicht substantiell unterschiedlich, so dass das Auftreten von Spätfolgen und die Lebensqualität eine herausragende Bedeutung bei der Indikationsstellung zur SZT erhalten. Ziele dieser Arbeit sind das Erfassen von Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen nach Behandlung einer rezidierten ALL gemäß Protokollen der ALL-REZ BFM-Studien und ein Vergleich der Spätfolgen bei Patienten nach Chemotherapie gegenüber Patienten nach allogener SZT. Zusätzlich werden innerhalb der transplantierten Gruppe Spätfolgen nach Transplantation von verwandten und unverwandten Spendern verglichen.

Hypothese der Arbeit ist, dass nach SZT mehr Spätfolgen auftreten als nach Chemotherapie. So würde SZT folgegemaß nur für diejenigen Patienten empfohlen, bei denen sie grundsätzlich einen eindeutigen Vorteil hinsichtlich EFS und Gesamtüberleben bietet.

5.1 Diskussion der Methoden

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wurde durch Abfrage der ALL-REZ BFM-Datenbank zusammengestellt. In den beteiligten Kliniken werden die von der Studienleitung entwickelten Therapieprotokolle verbindlich angewendet. Es kann somit von einer weitgehend einheitlichen Therapie entsprechend der jeweils aktuellen Studie ausgegangen werden. Das matched-pair-Verfahren schloss somit Patienten ein, die gemäß ALL-REZ-Studienprotokollen behandelt wurden und die mit kompletter anhaltender Remission nach Erstrezidiv einer ALL registriert sind. Um die stete Weiterentwicklung der Protokolle zu berücksichtigen, wurde durch den Matchvorgang der Partner ausgewählt, bei dem der Zeitpunkt der Diagnose am nächsten an der des SZT-Partners liegt. Paare, bei denen der Beobachtungszeitraum des Patienten nach Chemotherapie um mehr als 50 % überstieg, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Als Matchkriterien wurden solche Parameter ausgewählt, die voraussichtlich einen Einfluss auf das Auftreten von Spätfolgen haben können: das Geschlecht und das Alter, z.B. um einen Vergleich hormoneller Störungen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien einzuschätzen, und der Ort der

Erkrankung, um den Vergleich des Einflusses spezifischer Lokalthherapie zu ermöglichen. Dagegen wurden klassische prognostische Parameter wie der Zeitpunkt des Rezidivs und der Immunphänotyp der ALL nicht berücksichtigt, da diese gerade bei der Indikation der SZT maßgeblich sind, sie aber keinen relevanten Einfluss auf das Auftreten von Spätfolgen haben sollten. Die Patientencharakteristik spiegelt dieses Vorgehen wider.

Während die Match-Parameter exakt gleich verteilt sind, ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Verteilung der prognostischen, nicht gematchten Parameter wie Therapie der Ersterkrankung sowie dem Immunphänotyp und dem Rezidivzeitpunkt. Diese Parameter bilden unter anderem die Grundlage für die Zuordnung zu den Risikogruppen mit entsprechender Therapieempfehlung. Im Zusammenhang mit der Vortherapie findet sich ein signifikanter Unterschied bei der ZNS-Bestrahlung. Dieser Unterschied kann möglicherweise einen relevanten Einfluss auf das Auftreten von kognitiven Störungen oder das Entstehen von Zweitmalignomen im ZNS haben und muss bei der Interpretation dieser Parameter berücksichtigt werden. Eingeschlossen wurden auch ehemals pädiatrische Patienten, die inzwischen das Erwachsenenalter erreicht haben.

Für die Auswertung des Kollektivs war eine ausreichende Dokumentation Grundvoraussetzung. Um die Erfassung möglichst zügig zu vervollständigen, waren mehrfache Erinnerungsschreiben und -telefonate notwendig. Teilweise erfolgte weitreichender und zeitintensiver Kontakt mit nachbetreuenden Ärzten, mitunter in großer Entfernung von den Orten der ursprünglichen Behandlung. Ungenaue oder nicht logisch erscheinende Angaben konnten durch Rückfragen korrigiert werden. Bei nicht eindeutigen Angaben wurde ansonsten der entsprechende Wert als fehlend dokumentiert. Mehrfach wurde aufgrund nicht befriedigenden Datenrücklaufs eine Datenerhebung vor Ort notwendig. Fehlende Daten konnten gelegentlich auch aus in der Studienzentrale vorliegenden Befundberichten entnommen werden. Der teilweise retrospektive Ansatz unter Einschluss von Informationen aus Epikrisen bringt allerdings eine gewisse Schiefe mit sich. Konnte ein Matchpartner der Chemotherapiegruppe nicht akzeptiert werden, so wurde nach dem gleichen Verfahren ein weiterer Partner ausgewählt.

Aufgrund des inhomogenen und qualitativ differenten Rücklaufs vor allem in Bezug auf die gematchten Paare erwies sich als günstig, verschiedene Gruppen (Gruppe 1 bis 4, siehe oben) zu bilden und auszuwerten. Die Untersuchung der Spätfolgen in den jeweiligen Konstellationen Gruppe 1 bis 3 erlaubt bei Gruppe 1 den Einschluss der maximalen Fallzahl und aller vorliegender Angaben, jedoch ohne die optimale Vergleichbarkeit der Kollektive zu

berücksichtigen. Bei Gruppe 2 sind nur die gematchten Paare eingeschlossen (N = 48), jedoch auch *missing values* akzeptiert, so dass hier eine bessere Vergleichbarkeit vorliegt. In Gruppe 3 werden nur die Angaben akzeptiert, die jeweils bei beiden Matchpartnern vorliegen. Fehlen die Angaben bei einem der Partner, so fällt das ganze Paar weg. Teilweise sind dadurch die Fallzahlen reduziert. Die Anzahl an Patienten, für die eine jeweilige Aussage gemacht wurde, schwankt deutlich (N = 0 bis N = 48). Diese Gruppe 3 stellt somit die eigentliche Idealgruppe dar. Die Betrachtung der Gruppen 1 bis 3 erlaubt, bei Unterschieden in der Gruppe 3, die nur als Trend zu erkennen sind, zu überprüfen, ob bei Einbezug höherer Fallzahlen der Unterschied signifikant wird oder sich eher nivelliert. Die Schaffung der Gruppe 4 erlaubt eine gesonderte Betrachtung innerhalb der Transplantationsmodi (MRD N = 39; MUD N = 20). Dadurch kann die bisherige Vermutung, dass MRD-Transplantation mit geringeren Spätkomplikationen assoziiert sind, belegt werden.

Als Nachteil für die Durchführbarkeit der Arbeit erwies sich das umfassende Konzept des Erfassungsbogens. Vielfach wurden Untersuchungen als „nicht durchgeführt“ angegeben. Es ist davon auszugehen, dass es neben dem Umfang des Erfassungsbogens ungünstig erscheint, die Beurteilung auf vielen apparativen Untersuchungen zu basieren. Diese erfassen zwar objektivierbare und quantifizierbare Parameter, jedoch wird offenbar im pädiatrischen Bereich wenig apparative Diagnostik routinemäßig eingesetzt. Insbesondere bei Patienten die nur noch im ambulanten niedergelassenen Bereich betreut sind, strapaziert ein Diagnostikumumfang, der über die rein klinische Untersuchung hinaus geht, oft die Kapazitäten. Die Beurteilung des klinischen Status ist von der Subjektivität der Ärzte geprägt. Von Nachteil ist hierbei auch die hohe Fluktuation von ärztlichem Personal, besonders in den Ambulanzen der größeren Kliniken. Uneinheitlich gestaltete sich ebenfalls die Rückmeldung der Laborwerte. Die Dokumentation der Werte erfolgte in unterschiedlichen Einheiten, so dass von einer näheren Auswertung bzw. Darstellung abgesehen werden musste. Diesbezüglich ist bei nachfolgenden Erhebungen die Vorgabe einer verbindlichen Einheit im Sinne des SI-Systems zu bevorzugen. Bei Aussagen über Größe und Gewicht ist ein Eintrag in einer Percentilenkurve zu erwägen. Es war möglich, zusätzliche Angaben in handschriftlicher Form zu machen. Diese Information erbrachte ein umfassenderes Bild, ließ sich aber kaum kategorisieren und für die Studie auswerten. Wegen der vielfach fehlenden apparativen Untersuchungen wurden aus den einzelnen Parametern zu einem Organsystem übergeordnete Aussagen generiert. Sind bei den Einzelbefunden relevante Störungen angegeben, wurde das Organsystem als pathologisch gewertet. Insgesamt liegt die

Vermutung nahe, dass Patienten nach SZT enger in die Nachsorge eingebunden sind und dadurch Erkrankungen möglicherweise eher erfasst sind als bei Patienten nach Chemotherapie. Die Einschätzung der Spätfolgen und damit der längerfristigen Belastungen der Therapie wurde in dieser Studie ausschließlich durch die behandelnden Ärzte gegeben. Eine subjektive Einschätzung vom Patienten selbst hinsichtlich der Lebensqualität nach Therapieabschluss wäre als Ergänzung der vorliegenden Daten informativ. In die Arbeit wurden Patienten einbezogen, deren EFS > 2,5 Jahre beträgt. Bei der Aussage zu Spätfolgen muss jedoch einkalkuliert werden, dass weitere gesundheitliche Beeinträchtigungen, die mit der jeweiligen Therapieform assoziiert sind, auch nach jahrelanger Latenz auftreten können. Hierzu zählt die Manifestation eines Zweitmalignoms. Ebenso ist auch eine Remission von Befunden möglich, die zur Zeit der Erhebung nicht mehr als klinisch relevante Beeinträchtigung dokumentiert wurden. Noch nicht geklärt ist, welchen Einfluss die natürlichen Alterungsprozesse im durch Therapie veränderten Organismus haben. Für zukünftige Erhebungen wurde ein sorgsam ausgewähltes, im Ausmaß limitiertes, standardisiertes und verbindliches prospektives Untersuchungsprogramm vorgeschlagen. Seit Protokoll ALL-SZT BFM 2003 erfolgt diese Erhebung prospektiv. Dadurch kann die Erfassung von Befunden, die auf therapieassoziierte Spätfolgen schließen lassen, noch erfolgreicher gestaltet werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand ist eine wichtige Kenngröße. Im Bereich der Onkologie wird damit die Fähigkeit eingeschätzt, den Folgen der Therapie standzuhalten. Der subjektive und objektive Allgemeinzustand eines Menschen ist durch das Zusammenwirken multipler Faktoren bestimmt. Durch kodierte Systeme wie Skalen (Lansky-Play- und Karnofsky-Performance-Skala) wird der individuelle Zustand entkoppelt von der subjektiven Beurteilung. Die Karnofsky-Skala bemisst die Befindlichkeit der Patienten anhand ihrer Fähigkeit zur Teilnahme an den allgemeinen Aktivitäten des Lebens. Die Lansky-Skala stellt die modifizierte Form auf Basis des Spielverhaltens der jüngeren pädiatrischen Patienten dar. Die Kodierung ist ein Versuch der Formalisierung. Die formale Fassbarkeit des Leistungszustandes beinhaltet allerdings kritisierbare Punkte. Klinischen Sachverhalten wird durch Definition ein Kode zugeordnet. Der Komplexität des klinischen Erscheinungsbildes wird aber nicht allumfassend Rechnung

getragen. Der Allgemeinzustand der untersuchten chemotherapierten Patienten verglichen mit den stammzelltransplantierten Patienten ist statistisch nicht signifikant verschieden, allerdings zeigt die detaillierte Erfassung einen größeren Anteil an Kindern der chemotherapierten Gruppe mit einem höheren Lansky- bzw. Karnofsky-Index, der einen besseren Allgemeinzustand beschreibt. Nur ein einzelner chemotherapierter Patient wird in einem sehr stark reduzierten Allgemeinzustand gesehen. Innerhalb der Transplantationsgruppe zeigen unverwandt transplantierte Patienten wiederum einen stärker eingeschränkten Allgemeinzustand, jedoch gibt es keine Patienten, deren Allgemeinzustand gravierend reduziert ist. Insgesamt sind bei den transplantierten Patienten in ca. 40 % keine detaillierten Angaben in Form der Indices gemacht worden.

Ein Erklärungsansatz des reduzierten Allgemeinzustandes bei transplantierten Patienten ist das mögliche Auftreten einer cGvHD, die bei 12,8 % (MRD) bzw. 36,8 % (MUD) der Patienten auftritt. Chemotherapien schließen dieses Risiko per se aus. Die Häufigkeit von Organdefekten und Funktionsdefiziten ist in großem Ausmaß zudem davon abhängig, ob im Rahmen der Therapie eine gesonderte ZNS-Behandlung stattgefunden hat. Außerdem spielen Geschlecht und Alter während der therapeutischen Intervention eine Rolle bei der Ausprägung von therapieassoziierten Spätfolgen. Das wird bei der Diskussion der Einzelparameter deutlich.

5.2.2 Chronische GvHD

GvHD kann als immunologische Reaktion in akuter als auch chronischer Form ausschließlich in Folge von SZT auftreten. Somit ist die Wahrscheinlichkeit therapieassoziiierter Morbidität im Gegensatz zum Therapiemodus Chemotherapie gegeben. Das Risiko der GvHD-Entwicklung hängt eng mit der Kompatibilität zusammen, welche durch das HLA bestimmt wird. Auch bei HLA-identen Geschwisterpaaren ist das Risiko für GvHD nicht aufgehoben. Es existieren keine spezifischen Labortests für die Entwicklung einer GvHD, wobei eine akute GvHD prädisponierend ist für die Entwicklung der chronischen Form. Patienten, die nicht HLA-identisch transplantiert wurden, und ältere Patienten entwickeln eher eine GvHD [71]. Dieser Zusammenhang wurde in unserem Patientenkollektiv nicht genauer untersucht.

Neben den negativen Aspekten einer GvHD wird allerdings auch von einem vorteilhaften Einfluss ausgegangen. Eine moderate Form der GvHD nutzt dem Empfänger in der Prognose der Krebserkrankung aufgrund des graft-versus-leukemia-Effekts (GvL) [72, 144].

CGvHD stellt eine eingreifende Erkrankung dar, die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen kann. Am häufigsten äußern sich die Symptome an Haut, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge und am Auge. Man unterscheidet limitierte von extensiver cGvHD. Es können sich z.B. Mukositis, Dermatitis, Seborrhoe, Siccasyndrom, Keratokonjunktivitis, eine gastroenterale Dysregulation, Hepatitis, Cholestase oder Bronchiolitis obliterans entwickeln, und je nach Schweregrad der Ausprägung ergeben sich entsprechende Funktionseinschränkungen. In vorliegender Studie präsentieren laut Angaben der betreuenden Ärzte 18,8 % der Patienten im Therapiezeitraum Transplantation eine cGvHD. Der Vergleich MRD-Transplantation versus MUD-Transplantation ergibt ein Vorliegen von cGvHD bei 12,8 % der MRD-transplantierten Patienten und bei 36,8 % der Patienten nach MUD-SZT mit einem signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten der Chemotherapiegruppe. Innerhalb der SZT-Gruppe ist der Unterschied zu Ungunsten der MUD-transplantierten Patienten signifikant. In der näheren Auswertung ergibt sich, dass ca. 15 % der in unserer Studie untersuchten transplantierten Patienten eine ausgeheilte GvHD aufweisen.

5.2.3 Infektionen

Chemotherapeutische Regimes und Stammzelltransplantationen greifen gravierend die immunologische Integrität eines Menschen an. Durch Schädigung bzw. Suppression der körpereigenen Abwehrzellen kommt es konsekutiv zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen, die auch langfristig noch fortbestehen kann. Die Datenlage ergibt in der vorliegenden Untersuchung ein signifikant höheres Immunglobulindefizit bei den transplantierten Patienten, wobei der Transplantationsmodus keinen signifikanten Einfluss auf das Immunglobulindefizit hat. Kristinsson et al. beschreiben die vorherrschenden Auswirkungen in den Immunglobulin-Subklassen [145]. Darauf wurde in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen. Aus dem Immunglobulinmangel resultiert eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber viralen und bakteriellen Infekten. In diesem Zusammenhang steht die Funktion des Thymus als Immunorgan. Olkinuora et al. stellten fest, dass die Rekonstitution der nativen T-Lymphozyten bei stammzelltransplantierten Patienten verlangsamt ist [146].

In unserem Kollektiv sind insbesondere die unverwandt transplantierten Patienten mit statistischer Signifikanz vermehrt infektfähig. Im untersuchten Kollektiv fanden sich keine CMV-infizierten Patienten. Komatsu veröffentlichte Daten, die eine aktiv übertragene Immunität auf Grundlage einer schnelleren Rekonstitution der T-Zell-vermittelten Immunität gegenüber

CMV bei HLA-identisch transplantierten Patienten suggerieren [147]. Feuchtinger et al. untersuchten das erhöhte Auftreten von Adenovirusinfektionen [148]. Möglicherweise verbergen sich auch im Kollektiv unserer Studie hinter der Angabe der sonstigen Infektionen diese Entitäten.

Bekanntermaßen kommt es bei Immunisierungsimpfungen sowohl bei chemotherapierten Patienten als auch bei Patienten nach Stammzelltransplantation in erhöhtem Ausmaß zu einer unzureichenden Antikörperbildung bzw. Serokonversionen, die in letzterem Fall durch adoptiven Immuntransfer zum Beispiel vor HBV-Replikation schützen kann [73,76]. Insgesamt ist die Quote der Hepatitis B- bzw. C-Infizierten bei den untersuchten chemotherapierten Patienten höher. Hierbei kommen mehr Hepatitis C- als Hepatitis B-Infektionen vor. Arico et al. vermuten noch ein weitaus höheres Auftreten von HCV-Infizierten als konventionell labortechnisch gefunden wird [149]. HIV-Infektionen, die im Zusammenhang mit der Therapie stehen, treten im untersuchten Kollektiv der vorliegenden Studie nicht auf. Obligatorische Kontrolluntersuchungen der Transfusionsprodukte tragen wohl erfolgreich dazu bei.

5.2.4 Wachstums- und Geschlechtsentwicklung

Eine normale Entwicklung bzw. Wachstum, insbesondere ein normgerechter Verlauf der Pubertät sind ohne Zweifel wichtige Komponenten der Lebensqualität. Kleinwuchs, Adipositas und verfrühte bzw. retardierte Pubertät bringen außer physischen Risiken unweigerlich auch unmittelbar erlebbare psychosoziale Belastungen mit sich.

Ein Eingriff während der Entwicklungs- und somit Wachstumsphase eines Menschen, z.B. in Form von Bestrahlung der hypothalamisch-hypophysären Achse bzw. im Bereich der Gonaden, bringt das Risiko einer Wachstumsretardierung mit sich. Die pulsatile Wachstumshormonausschüttung ist bei Schädelbestrahlung durch Hemmung des Zellwachstums bzw. der Zellfunktion reduziert. Auch Chemoagenzien wie MTX und Cyclophosphamid sowie Kortikoide haben wachstumshemmenden Einfluss. Die Folgen sind vielschichtig bis hin zur oben beschriebenen Dysfunktion der Schilddrüse mit Alteration des Stoffwechsels. Diverse Studienkollektive belegen Wachstumsverzögerungen bis hin zum manifesten Kleinwuchs, besonders wenn die Strahlenapplikation in höherer Dosis und im jüngeren Alter stattfindet [154]. In Untersuchungen von Robison zeigten bis zu 15 % der Patienten eine Endgröße unterhalb der fünften Percentile [80]. Durch Aufholwachstum kann das Größendefizit bei Patienten oft

annähernd ausgeglichen werden. Diese Tendenz wird durch verschiedene internationale Arbeiten bestätigt [155, 156].

Diskrepanzen der Studien sind möglicherweise durch eine verschiedene Beobachtungsdauer nach Diagnose bzw. unterschiedliche Entwicklungsstadien der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung bedingt. Die endgültige Größe und das Gewicht eines Patienten lassen sich durch einen zwischenzeitlich erhobenen Wert nicht sicher voraussagen.

In unserem untersuchten Kollektiv zeigte sich, dass bei transplantierten Patienten Wachstum und Gewichtsentwicklung mehr beeinträchtigt sind als bei chemotherapierten Patienten. In der Gruppe 3, der Idealgruppe, konnten Parameter zur Geschlechtsentwicklung bei insgesamt 24 Paaren evaluiert werden. Die meisten der Patienten befinden sich bei Untersuchung insgesamt im Tannerstadium 4 und 5 bezüglich Brust/Genitale. Allerdings findet sich bei den transplantierten Patienten ein höherer Anteil an frühen Entwicklungsstadien, mit grenzwertiger Signifikanz in Gruppe 3 und signifikantem Unterschied in Gruppe 1 und 2. Dieser Unterschied ist als klinisch relevant zu betrachten, da die Gruppen hinsichtlich ihres Alters gematcht waren.

Beim Vergleich der Gesamtgruppe der MRD- und MUD-transplantierten Patienten finden sich die frühen Stadien signifikant gehäuft bei den MUD-transplantierten Patienten. Dieser Befund ist zumindest zum Teil durch die kürzere Beobachtungszeit der MUD-transplantierten Patienten zu erklären. Patienten nach SZT zeigen tendenziell mehr Kleinwuchs und Adipositas. Mehrere Autorengruppen bestätigen diese Tendenz [79, 81, 82, 157, 158]. Vor allem jüngere und weibliche Patienten sind betroffen [84]. Die Studien von Gurney et al., Baker et al. und Kourti et al. sensibilisieren bzgl. der Ausbildung eines metabolischen Syndroms [85, 110, 159]. Im Chemotherapiearm wurde Asparaginase mit dem Auftreten von Hyperlipoproteinämien assoziiert [160]. In unserer Studie erfolgte keine dezidierte Erfassung der Parameter des Lipidstoffwechsels. Verminderter Wuchs kann durch eine Therapie mit Wachstumshormonen kompensiert werden. Shalet et al. fanden in hohem Ausmaß das Vorliegen von Wachstumshormonmangel [161]. Nach der Datenlage unserer Erhebung entschied man sich bei den transplantierten Patienten vor allem nach verwandter Transplantation in ca. einem Viertel der Fälle für eine Gabe von Wachstumshormonen, was im Vergleich zur chemotherapierten Gruppe ein signifikant häufiger ist.

Der Einsatz von Wachstumshormon wird insbesondere im Zusammenhang mit malignen Erkrankungen kontrovers beurteilt, da ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von

Zweitmalignomen befürchtet wird. Durch Abwarten wird andererseits wertvolle Wachstumspotenz vergeben. Langzeitbeobachtungen werden hier richtungsweisend sein.

Chemotherapeutika wie z.B. Cyclophosphamid und Bestrahlung beeinflussen je nach Dosis und Alter bei Therapie die Geschlechtsentwicklung. Bei weiblichen Patienten folgt eine Ovarialinsuffizienz, die teilweise irreversibel und mit postmenopausalen Symptomen verbunden ist. Durch verfrühte Menarche, die besonders bei Patienten mit cranialer Radiatio auftritt, verringert sich die Zeit, die für weiteres Wachstum zur Verfügung steht. Pubertierende und postpubertale weibliche Patienten entwickeln erhöhte LH- und FSH-Werte mit teilweise erniedrigten Östrogenwerten, was eine Risikoerhöhung bzgl. Osteoporoseentwicklung mit Frakturneigung und Störungen des Fettstoffwechsels mit Arteriosklerose nach sich zieht. Die Minderung der Knochendichte wird potenziert durch den Einsatz von Kortikosteroiden. Hormonersatz bei ausgeprägtem Hormonmangel ist zur Vermeidung von sekundären Komplikationen an Knochen und am Herz-Kreislauf-System notwendig. Die Hinweise auf Risiken einer Hormonersatztherapie, wie die Entwicklung von Brustkrebs, werden derzeit wissenschaftlich näher eruiert.

Bezüglich der Geschlechtsentwicklung sieht man bei Patienten unserer Studie nach Chemotherapie einen reiferen Status, beurteilt nach den Tannerstadien. Im Vergleich der Transplantationsmodi zeigen die verwandt transplantierten Patienten ein signifikant fortgeschrittenes Stadium der Brust-, Genital- und Pubesentwicklung als Patienten nach unverwandter Transplantation. Präpubertäre weibliche Patienten reagieren je nach Dosis der Strahlenexposition vulnerabel. Bei weiblichen Patienten kommt es zu einer Dysregulation der Menarche bzw. Mensis. Auswirkungen auf den Eintritt der Menarche und nähere Angaben zur Menstruation wurden in unserer Studie nicht erfolgreich ausgewertet, weil die Datenlage unzureichend war. Weibliche Patienten in und nach der Pubertät weisen nach SZT laut Sarafoglou et al. in über 90 % Zeichen einer ovariellen Insuffizienz auf [162]. Präpubertäre männliche Patienten erreichen fast vollständig eine normale Pubertät mit normalen Hormonwerten [60]. Ursächlich hierfür ist die erhöhte Zahl an Sertolizellen im Vergleich zu pubertären und postpubertären Patienten. Männliche Patienten mit antileukämischer Therapie während oder nach der Pubertät zeigen oftmals ein Testosterondefizit mit verminderten Hodenvolumina und Störung der Spermatogenese wie Oligo- bzw. Azospermie [163]. Kumulative Cyclophosphamiddosen von $>7,5 \text{ g/m}^2$ bringen in über 90 % keine Erholung der Samenproduktion und kann somit Fertilitätsstörungen nach sich ziehen. Die untersuchten

labortechnischen Werte, die Ovar- und Testesfunktion widerspiegeln, weisen in unserer Studie für die Gruppe der transplantierten Patienten in signifikantem Ausmaß Werte im pathologischen Bereich auf. Fast ein Drittel der transplantierten Patienten erhält eine Substitutionstherapie mit entsprechendem Sexualhormon. Es bleibt abzuwarten, welchen Einfluss die antileukämischen Therapien abschließend auf die spätere Fertilität bzw. auf die Nachkommen haben. In unserem Kollektiv gab es bislang diesbezüglich keine Auffälligkeiten.

5.2.5 Schilddrüse

Bestrahlungen im Kopf- und Halsbereich vermögen eine Schilddrüsenfunktionsstörung auszulösen. Im Rahmen der Konditionierungsschemata mit Radiatio kommt es unweigerlich zu einer Affektion der hypothalamisch-hypophysären Achse, die mitunter dann eine Substitution von Schilddrüsenhormon notwendig macht, um Auswirkungen auf Wachstum und vegetative Dysregulationen zu vermeiden. Radiatio beinhaltet zudem das Risiko maligner Entartungen im Verlauf. In unserem untersuchten Kollektiv finden sich keine Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung bei den chemotherapierten Patienten. In der Gruppe der transplantierten Patienten finden sich in unserem Kollektiv bei ca. über einem Viertel der Patienten auffällige Untersuchungsbefunde.

Bezüglich der Substitution von Schilddrüsenhormonen gibt es in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wenngleich es doch bei bis zu einem Fünftel der erfassten MRD-Patienten und bei über einem Viertel der unverwandt transplantierten Patienten zu einer medikamentösen Substitutionstherapie kommt. Dass die unverwandt transplantierten Patienten in höherem Ausmaß eine klinisch relevante Störung als die verwandt Transplantierten präsentieren, steht wahrscheinlich mit immunmodulatorischen Vorgängen im Zusammenhang. Vor allem im Rahmen einer GvHD ist der Nachweis von Autoantikörpern belegt. Tatevossian et al. beschreiben das wohl eher seltene Auftreten einer hyperthyreoten Stoffwechsellage aufgrund autoimmunologischen Geschehens beim unverwandt transplantierten Patienten [150]. In der labortechnischen Untersuchung zeigen sich in unserer Studie signifikante Auffälligkeiten bei den unverwandt Transplantierten, wobei in der Auswertung die konkreten Werte nicht näher eruiert wurden. Andere Autorengruppen diagnostizierten wie erwähnt die Thyreosen und stellten mehr hypo- als hyperthyreote Zustände fest. Tichelli et al. beobachteten ein Auftreten von Dysfunktionen der Schilddrüse bei 40 % der SZT-Patienten, vor allem kompensierten Hypothyreoidismus [151]. Lando et al. hingegen zeigen im Zusammenhang mit

Bestrahlung bei den transplantierten Patienten erhöhte TSH-Werte, die sich in der weiteren Beobachtungszeit wieder normalisierten, jedoch bei fortbestehender signifikanter Erhöhung der T4-Werte. Es wurde keine Korrelation der TSH- und T4-Werte mit Geschlecht und Alter gefunden [152]. Berger et al. assoziieren SZT, Alter und die Bestrahlungsdosis und berichten von sonografisch nachgewiesenen thyreoidalen Knotenbildungen ohne canceröse Entartung, wobei die Befunde im Median 7,8 Jahre nach der Transplantation festgestellt wurden [153]. Das Auftreten von Zweitmalignomen muss im weiteren Lebensverlauf der Patienten noch evaluiert werden. In unserer Studie zeigten sich bei einer Beobachtungszeit von ca. neun Jahren im Median keine Schilddrüsenmalignome.

5.2.6 Neurologischer Status

Chemotherapeutika wie MTX und craniale Bestrahlung, vor allem in Kombination, bergen das Potenzial der ZNS-Toxizität. Betroffen sind besonders jüngere Patienten [66, 164]. Einige Spätfolgen manifestieren sich als morphologische Veränderungen im Gehirn. Hier sind vor allem die multifokale Leukoencephalopathie und die demineralisierende Mikroangiopathie beschrieben. Pathologische neuroradiologische Veränderungen korrelieren nicht immer mit manifesten klinischen Defiziten [165]. Mehrere Autorengruppen beschreiben jedoch, dass es auch zu Störungen der Koordination, der Feinmotorik, der Konzentration- und Merkfähigkeit bis hin zu Verhaltensauffälligkeiten kommt [166, 167, 168]. Bzgl. Radiatio ist evident, dass Patienten, die in jüngeren Lebensjahren cranial bestrahlt wurden, ein höheres Risiko für die Ausprägung kognitiver Defizite haben. Langer et al. fanden in mehr als 50 % der untersuchten Patienten Veränderungen im cranialen MRT [67]. Im Kollektiv der von uns betrachteten Patienten werden bei einem Drittel der chemotherapierten Patienten und 40 % (MRD) bzw. 60 % (MUD) der transplantierten Patienten pathologische Veränderungen im cranialen MRT bzw. cCT gesehen.

Bei über 80 % der Patienten finden sich normale EEG-Befunde. Die Ergebnisse sind aufgrund relativ niedriger Fallzahlen eingeschränkt zu werten. Bzgl. Untersuchung der neuropsychologischen Funktion finden sich zahlreiche Publikationen mit teilweise kontroversen Ergebnissen. Klinisch zeigte sich im Kollektiv unserer Patienten in mehr als 80 % kein auffälliger Status. Im Lernverhalten gibt es eine höhere Anzahl von Patienten der unverwandt transplantierten Gruppe mit einer attestierten Beeinträchtigung, die jedoch nicht näher spezifiziert wurde. Im Alltag erzielen die meisten Patienten auch durch individuelle

Kompensationsmechanismen sowie spezielle Förderung eine gute Lebensqualität. In Anbetracht der Erkrankung in der Anamnese kommt der persönlichen Krankheitsverarbeitung eine große Rolle zu. Sicherlich spielen bei der Ausprägung von Schwierigkeiten wie z.B. bei der Arbeitsplatzsuche multiple Faktoren eine Rolle, die mitunter auch gesellschaftlich mitbegründet sind. Angsterkrankungen und Depressionen sowie Neigung zu Suizidalität nach Krebserkrankungen fanden einige Forschergruppen gehäuft [169, 170].

Längere Beobachtungsintervalle sind notwendig, auch in Hinblick auf das Auftreten von cerebralen Tumoren. In unserer Datenerhebung fand sich kein Vorkommen von Zweitmalignomen.

5.2.7 Auge

Insbesondere ein präparatives Konditionierungsschema mit Radiatio birgt die Gefahr der Entwicklung eines Katarakts. Die Strahlendosis korreliert in der Höhe mit dem Ausmaß, vor allem bei jüngeren Patienten [171]. Es ist eine Zunahme im Zeitverlauf zu beobachten, so dass sich in fast allen Fällen eine operative Sanierung notwendig macht.

Chronische Keratokonjunktivitis bei Siccasyndrom mit den klinischen Symptomen eines Tränenmangels, Fremdkörpergefühls und Photophobie, welche bevorzugt im Rahmen der GvHD auftritt, lässt sich demzufolge bei transplantierten Patienten finden [172]. In unserem Kollektiv wird dies bestätigt. Es ist zu vermuten, dass sich ein Zusammenhang hier ebenso mit der GvHD ergibt, auch wenn bei der Abfrage der GvHD nicht die spezielle Ausprägung einer GvHD am okulären System erfasst wurde.

Bzgl. Siccasymptomatik sind in unserer Studie vorwiegend Patienten nach Transplantation betroffen. Es werden deutlich mehr pathologische Spaltlampenbefunde und in größerem Ausmaß pathologische Augenhintergrundbefunde dokumentiert.

Der aktuelle Visus wird in der Gruppe der chemotherapierten Patienten in hohem Ausmaß mit unter 65 % angegeben. Von einer höherdosierten Bestrahlung im Rahmen der Ersttherapie ist bei den chemotherapierten Patienten aufgrund der bindenden Studienprotokolle nicht grundsätzlich auszugehen. Über eine Schädigung durch chemotherapeutische Agenzien finden sich in der Literatur bisher keine Hinweise. Ursächlich für das Vorkommen des höhergradig verminderten Visus könnte sein, dass mehr transplantierte Patienten aufgrund eines Katarakts bereits operativ versorgt wurden. Über die Hälfte der transplantierten Patienten weist zumindest in der Anamnese einen Katarakt auf. Die Okulo- und Pupillomotorik ist bei allen untersuchten Patienten nicht

beeinträchtigt. Es tritt ebenso kein pathologischer Nystagmus auf. Das Farbsehen ist in etwa gleichem Ausmaß bei beiden Therapiemodi beeinträchtigt. Da Farbsehstörungen meist angeborene Störungen darstellen, spielt der Therapieeinfluss hier somit wohl keine bestimmende Rolle. Die apparativen Untersuchungen wurden bei einer Vielzahl der Patienten leider nicht durchgeführt, sodass die Aussagekraft deutlich eingeschränkt ist. Beim Spaltlampenbefund präsentieren in unserem Kollektiv insbesondere die verwandt transplantierten Patienten pathologische Befunde. Der Unterschied ist im Vergleich zum chemotherapierten Kollektiv nur für Gruppe 2 signifikant.

5.2.8 Ohren

Zytostatische Elemente wie Platinderivate und sowie Radiatio können Schädigungen der äußeren Haarzellen in Folge von Gefäßobliterationen hervorrufen. Irreversible Defizite im Hörvermögen sind beschrieben [100, 101, 102, 173]. In unserer Untersuchungskohorte konnte klinisch kein signifikanter Unterschied bzgl. der allgemeinen Hörfunktion zwischen chemotherapierten und transplantierten Patienten festgestellt werden. Kein therapierter Patient benötigt momentan ein Hörgerät. Im Bereich des Hochtonabfalls rechts kommt es im untersuchten Kollektiv zu einer leichten Häufung von Störungen bei den MRD-transplantierten Patienten und links bei den chemotherapierten Patienten. Plausible Erklärungsansätze bzgl. der differenten Seitenlokalisation lassen sich nicht finden. Die Ergebnisse der technischen Untersuchungen sind insgesamt allerdings zurückhaltend zu betrachten, da der Anteil nicht untersuchter Patienten hoch ist.

5.2.9 Haut und Hautanhangsgebilde

Ein häufiges Problem nach anticanceröser Therapie, insbesondere SZT, ist das Auftreten von Schäden der Haut, Schleimhaut und Hautanhangsgebilden, z.B. wurde Onychomykosis im Rahmen der GvHD näher von Basuk et al. beschrieben [120]. Dieser Zusammenhang wird durch unsere Untersuchung bestätigt. Da GvHD bei Patienten mit Chemotherapie nicht auftritt, basieren bei dieser Patientengruppe keine Störungen auf dieser Grundlage. Insgesamt zeigte sich in unserer Studie vor allem bei den unverwandt transplantierten Patienten eine hohe Quote an Patienten mit einer GvHD. Fast jeder fünfte transplantierte Patient weist in unserer untersuchten Gruppe eine GvHD-Reaktion mit Manifestationsort Haut auf. Evtl. sind weitere Patienten betroffen, die im Rahmen der Auflistung unter „kombinierte GvHD-Lokalisationen“ erfasst sind.

Besonders die unverwandt transplantierten Patienten zeigen Pigmentstörungen. Im Vergleich zu den chemotherapierten Patienten ist der Unterschied statistisch signifikant. Bestrahlung als Risikofaktor kann bei der Entwicklung von einem Siccasyndrom nicht ausgeschlossen werden, da eine radiogene Strahlung die Strukturen unweigerlich angreifen kann. Etliche transplantierte Patienten klagen über trockene, schuppige Haut mit Juckreiz sowie über Störungen des Haarwachstums und zeigen signifikante Wachstumsstörungen der Nägel im Vergleich zu den chemotherapierten Patienten. Ulcera und Teleangiektasien stellen kein gravierendes Problem dar. Schwere Hautmanifestationen wie Indurationen der Haut wurden bei den Patienten in unserer Studiengruppe nicht beobachtet.

5.2.10 Zahnstatus

Insbesondere Radiotherapie führt im Kopf- und Halsbereich zu unmittelbarer Schädigung. Finden Bestrahlungen in der Entwicklungsphase statt, besteht das Risiko von Zahnwurzelhypoplasien und nachfolgender Mikroodontie. Durch eine Ausprägung der GvHD nach Transplantation kann die Mundhöhle chronische Mukositis zeigen [130]. Alterierte Zusammensetzung des Speichels führt obligat zu veränderten Puffer- und Remineralisierungsprozessen und dadurch zu Störungen der Mundflora. Auf dieser Grundlage entwickelt sich Karies [126, 129]. Stammzelltransplantierte Patienten haben in über der Hälfte einen pathologischen Zahnstatus, was im Vergleich zu chemotherapierten Patienten ein deutlich signifikanter Befund ist. Auch wenn über ein Drittel der Patienten keine Daten einer zahnärztlichen Untersuchung aufweisen, ist zu vermuten, dass ein höherer Anteil von Patienten Zahnprobleme entwickelt hat. Spätfolgen eines maroden Zahnstatus sind Zahnprothesen.

5.2.11 Gastrointestinaltrakt

Probleme im Gastrointestinaltrakt werden außer im Rahmen einer cGvHD relativ selten beschrieben. Patienten nach SZT sind somit einem höheren Risiko ausgesetzt. 2 % der SZT-Patienten zeigen eine cGvHD-Manifestation ausschließlich am Magen-Darm-Trakt. Diese Zahl wird wahrscheinlich noch um die Patienten erhöht, die GvHD-Manifestationsorte in Kombination aufweisen. Xerostomie, wahrscheinlich durch radioinduzierte Schäden an den Speicheldrüsen verursacht, ist nur in einigen Fällen bei den transplantierten Patienten der

vorliegenden Studie zu verzeichnen. Auswertungen anderer Untersucher belegen gravierendere Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt [131].

5.2.12 Herz-Kreislauf-System

Eine Hauptkomponente des chemotherapeutischen Therapiemodus sind Anthrazykline wie Doxorubicin und Daunorubicin. Das kardiotoxische Potential vor allem oberhalb akkumulativer Dosen von 300 mg/m^2 ist bekannt und mehrfach beschrieben [174, 175, 176, 177]. Es beruht auf oxidativen Mechanismen, die das Myokard schädigen. Vor allem in jüngeren Lebensjahren kommt es zu einer Schädigung der Kardiomyozyten, die in der Folge zu einer verminderten linksventrikulären Muskelmasse führt und Erregungsleitungsstörungen verursachen kann. Durch Radiatio werden Strukturen ebenfalls geschädigt. Möglicherweise spielt die Vorschädigung der kardialen Strukturen durch Chemotherapie potenziert durch die Lage des Herzens im Bestrahlungsfeld bei TBI eine pathogenetische Rolle. Negativ begünstigend wirken akzelerierte arteriosklerotische Prozesse, die durch Adipositas, Dyslipidämie und Hormondysbalancen unterstützt werden, vor allem bei weiblichen Patienten [84, 85, 109, 110]. Kardiomyopathien können sich mit sehr langer Latenzzeit entwickeln, so dass endgültige Aussagen abzuwarten sind. In unserer Erhebung zeigen mehr Patienten aus der chemotherapierten Gruppe Auffälligkeiten in der Echokardiografie. Diese sind allerdings nicht statistisch signifikant. Die Patienten nach Chemotherapie zeigen klinisch kaum Beeinträchtigungen. Bei Kindern und Jugendlichen der Transplantationsgruppe, vor allem wenn unverwandt stammzelltransplantiert wurde, findet sich eine verminderte klinische Belastbarkeit. Die transplantierten Patienten weisen eine vergleichsweise hohe Rate an pathologischen EKG-Befunden auf. Details zu diesen Veränderungen wurden nicht erhoben. Darüber hinaus finden sich bei den Patienten nach SZT Auffälligkeiten des Blutdrucks, zum Teil mit Bedarf einer medikamentösen Therapie. Die Unterschiede sind allerdings ebenfalls nicht signifikant zwischen den Therapiegruppen.

Bedeutsame klinisch relevante pulmonale Funktionsstörungen wurden bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten kaum beobachtet. Bei der spirometrischen Untersuchung allerdings kommt es bei Patienten nach Transplantation gehäuft zu schlechteren Resultaten. Bei den unverwandt transplantierten Patienten sind vermehrt pathologische Befunde erhoben. Statistische Signifikanz besteht allerdings nur bei Betrachtung der Gruppe 1 und 2. In unserer Studie wurde nicht differenziert erfasst, ob es sich um obstruktive oder restriktive Störungen handelt. Fulgoni et al. berichten ebenso von weitgehend normalen Werten der

Lungenfunktion bei Patienten nach Chemotherapie gemäß den BFM-Protokollen, wohingegen Patienten nach SZT eher Pathologien aufweisen [178]. Mehrere Autoren beschreiben das Auftreten von Befunden wie Bronchiolitis obliterans und pulmonale Obstruktion oder Restriktion im Kontext mit allogener SZT [113, 179, 180]. Durch TBI kann sich eine Lungenfibrose entwickeln. Bei den SZT-Patienten unserer Erhebung zeigt der Röntgenbefund des Thorax signifikant mehr pathologische Befunde als bei Patienten nach Chemotherapie. Diese wurden nicht näher beschrieben. Fälle pulmonaler cGvHD wurden bei Patienten der Transplantationsgruppe nicht berichtet.

5.2.13 Niere

Nierenschädigungen stehen im Zusammenhang mit Chemoagenzien wie Platinderivate und Ifosfamid, die glomeruläre und tubuläre Funktionsstörungen provozieren. Cyclosporin A trägt als Medikament zur Verhinderung der GvHD bei und birgt andererseits das Risiko renaler Toxizität. Die Therapieregimes zeigen insgesamt eher akute Toxizität. Bei fast keinem unserer betrachteten Patienten zeigte sich klinisch eine manifeste Störung im Verlauf, so dass nicht von einer gravierenden Beeinträchtigung durch die Therapiemodi ausgegangen werden muss. Diese Beobachtung wird von anderen Forschungsgruppen bestätigt [115]. Die Patienten der Transplantationsgruppe weisen häufiger Abnormalitäten des nierenassoziierten Labors bzw. in der Urinuntersuchung auf. Die Unterschiede sind jeweils im Vergleich zur Gruppe der chemotherapierten Patienten nicht signifikant. Kopečna fand ein erhöhtes Vorkommen an Proteinurie [116]. Darauf konnte in unserer Studie nicht direkt geschlossen werden. Allerdings zeigen transplantierte Patienten öfter auffälligere Blutdruckwerte im Sinne einer Hypertension, was evtl. auch im Zusammenhang mit renaler Dysfunktion gesehen werden kann. Die Nieren befinden sich bei der TBI im Bestrahlungsfeld.

5.2.14 Leber

Etwa 95 % der untersuchten Patienten beider Gruppen zeigen klinisch keine Auffälligkeiten der Leber. CGvHD mit Manifestationsort Leber wurde in unserem Kollektiv nicht gefunden, ggf. befinden sich jedoch in der Angabe kombinierter GvHD-Lokalisationen versteckt Patienten. Bei den chemotherapierten Patienten finden sich in unserem erfassten Patientenkollektiv 2,3 % Hepatitis B- und 9,3 % Hepatitis C-infizierte Patienten, was ein höheres Ausmaß als bei den

Patienten der SZT-Gruppe mit 6,8 % Hepatitis C-infizierten Patienten darstellt. Auf diesen Aspekt wurde bereits im Unterpunkt Infektionen Bezug genommen. Das Chemotherapeutikum MTX besitzt nachgewiesene Hepatotoxizität. Labortechnische Untersuchungen zeigen bei den chemotherapierten Patienten fast bei jedem fünften Patienten Werte des leberassoziierten Labors, die außerhalb des Normbereichs liegen, wobei allerdings nicht klar ist, ob sich die Aussage z.B. auf die Werte der Transaminasen oder auf eine Hepatitisserologie bezieht. Transplantierte Patienten weisen zu einem Drittel sonografisch pathologische Befunde auf. Nähere Einzelheiten wurden leider nicht dokumentiert und konnten somit nicht näher untersucht werden. Insgesamt wurde ca. ein Drittel der Patienten nicht per Ultraschall untersucht, was die Aussagekraft zudem insgesamt schmälert. Soweit wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen festgestellt.

5.2.15 Bewegungsapparat

Beeinträchtigungen des Wachstums insbesondere durch Radiatio und Hormondysbalance wurden bereits im Unterpunkt Wachstums- und Geschlechtsentwicklung diskutiert. Längerfristiger Einsatz von Steroiden trägt zur Reduktion der Knochendichte bei und erhöht somit die Gefahr einer Osteopenie- bzw. Osteoporoseentwicklung. Verschiedene Forscherkollektive sensibilisieren für diese Thematik [94, 181, 182]. In unserer Erhebung konnten diesbezüglich noch keine Pathologien erhoben werden. In der Gruppe der transplantierten Patienten kommt es in unserer Untersuchung im Vergleich zu den chemotherapierten Patienten in signifikant hohem Ausmaß zu Störungen des Bewegungsapparates mit Gelenkretraktionen bis hin zu Bewegungsdefiziten. Hier besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit den strahleninduzierten Veränderungen der Wachstumszonen und der hervorgerufenen Hormondysbalance. Vor allem bei unverwandt transplantierten Patienten werden vermehrt pathologische Befunde im Sinne von Skelettdeformation gefunden. Diese sind allerdings nicht signifikant.

5.2.16 Zweitmalignome

Aufgrund der zunehmenden Anzahl von Patienten, die maligne Ersterkrankungen langfristig überleben, gewinnt die Entwicklung von Zweitmalignomen wachsende Bedeutung.

Zytotoxische Medikamente, länger andauernde immunsuppressive Maßnahmen und Radiatio sind mit der Entstehung sekundärer Malignome assoziiert.

In unserem Studienkollektiv wurden bis zum Zeitpunkt der Erhebung keine Zweitmalignome registriert.

Die mediane Dauer der aktuellen Nachbeobachtungszeit in unserem Kollektiv liegt bei ca. zehn Jahren. Längerfristige Beobachtung unserer Studienpatienten ist demzufolge nötig. In der Literatur finden sich längere follow-up-Studien, die ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung sekundärer Neoplasien bei Überlebenden von onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter zeigen [134, 135, 184, 185, 186]. Die ALL-REZ BFM Studiengruppe hat die Inzidenz von Zweitmalignomen bei Kindern mit ALL- Rezidiv untersucht und eine Assoziation mit hohen kumulativen Dosen an Cyclophosphamid, allogener SZT und Strahlentherapie festgestellt [133].

6 Zusammenfassung

Durch diese Arbeit konnte erstmals anhand eines homogenen Patientenkollektivs mit gleicher Diagnose und einem vergleichbaren Risikoprofil gezeigt werden, dass Patienten nach allogener Stammzelltransplantation, vor allem diejenigen mit unverwandten Stammzellspendern, mit erheblich mehr Spätfolgen belastet sind als Patienten nach alleiniger Chemotherapie.

Die gehäuften Spätfolgen in der Gruppe der stammzelltransplantierten Patienten waren in der Regel assoziiert mit der chronischen graft-versus-host-Erkrankung sowie mit den toxischen Folgen der Ganzkörperbestrahlung.

Dies betrifft Parameter des Wachstums und der Geschlechtsentwicklung, der Infektabwehr, der Funktion der Schilddrüse, der Augen, der Lunge, der Haut bzw. Hautanhangsgebilde sowie des Bewegungsapparats. Bei den anderen erfassten Systemen wie Gehör, Gastrointestinaltrakt, Nieren- und Leberfunktion, Herz, neurologischem System und Allgemeinzustand wurden jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodi festgestellt. Zweitmalignome traten nicht auf.

Beim Vergleich der MRD- versus MUD-transplantierten Patienten fanden sich signifikante Unterschiede bei der Geschlechtsentwicklung, bei der Funktion der Schilddrüse sowie bei der Infektabwehr zu Ungunsten der unverwandt transplantierten Patienten.

Die Aussagekraft der Arbeit wird beeinträchtigt durch eine eingeschränkte Patientenzahl und durch fehlende Werte bei diversen untersuchten Parametern, vor allem bei Betrachtung der vorhandenen Werte der tatsächlich gematchten Paare. Die fehlenden Werte sind zu erklären durch das retrospektive Design der Studie und durch das Fehlen verbindlicher Nachsorge-Protokolle. Insgesamt bestätigt sich dennoch, dass die allogene Stammzelltransplantation im Vergleich zu mehrfach und intensiv mit Chemotherapie behandelten Patienten mit mehr und zum Teil gravierenden Spätfolgen belastet ist.

Die allogene SZT sollte daher nur bei solchen Patienten zum Einsatz kommen, für die sie eine eindeutige Verbesserung des Gesamtüberlebens bringt. Bei gleichem oder nur geringfügig verbessertem Gesamtüberleben im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie muss die Indikation einer allogene SZT aufgrund der gravierenden Spätfolgen in Frage gestellt werden. Die Studie konnte die Schwierigkeiten einer retrospektiven Erhebung von Spätfolgen belegen, und führt zum Schluss, dass die für die Lebensqualität essentiellen Daten unbedingt prospektiv erhoben werden müssen. Das momentane Protokoll zur allogenen Stammzelltransplantation von Kindern

mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL SZT BFM 2003) gewährleistet einerseits eine homogene Methodik der Transplantation und sieht andererseits eine prospektive Erhebung von möglichen Spätfolgen vor. Die Vigilanz für Spätfolgen beinhaltet die Möglichkeit, Therapien ggf. zu modifizieren und Spätfolgen, die Lebensqualität verringern, zu minimieren oder zu vermeiden.

Summary

Children with relapsed leukemia are particularly exposed to accumulated therapy elements. The analysis of the data aimed to evaluate late effects after chemotherapy and allogenic stem cell transplantation in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia.

Post remission therapy consists of chemo/radiotherapy or stem cell transplantation alone. Stem cell transplantation is so far considered as preferable post-remission treatment in patients with high risk features. For intermediate risk patients, the indication for stem cell transplantation remains unclear with comparable EFS rates in retrospective analysis. In this context, late effects after both strategies are of decisive significance. Our study was conducted as a matched pair analysis. Patients, all treated according to ALL-REZ-BFM trials 83-96, were matched according to sex, age, site of relapse and duration of complete remission. Data of 111 patients, (77%) was analyzed by means of a questionnaire. Chronic graft-versus-host- disease was a major and significant risk factor for suffering from late effects after therapy. In contrast, patients who received chemotherapy were not at risk from this. Radiation modi and dosage also played an important role. We found significantly fewer problems in patients after chemotherapy concerning immunological status, growth and sexual development, less need for substitution of growth hormones and sexual hormones, less thyroid and pulmonary dysfunction, fewer skin lesions and nail damage, less impaired dental status and fewer movement deficits. No significant differences could be detected in neurological deficits, function of the heart and circulation, eyes, audiologic capacity, renal, liver and gastrointestinal function. Also, no second neoplasmas were reported. Whereas late effects occur at significantly higher rates in a variety of compartments and organs after allogenic stem cell transplantation, no significant effect on general status could be found. Comparison of matched family donor and matched unrelated donor therapy modus revealed patients with unrelated donors at a significantly higher risk of developing problems concerning sexual development, recurrent infections and thyroid dysfunction. Unfortunately, the design of the study lead to a reduced number of patients whose data could be evaluated.

Therefore, upcoming treatment protocols should include prospective evaluation. Examination of late effects after therapy has proven to be of utmost importance. In this way, there is a chance of modifying therapies and choosing an individual tailored therapy in order to improve the quality of life of patients treated for malignancies even many years after completing treatment.

Literaturverzeichnis

- 1 Miller RW YJJ, Novakovic B. Childhood Cancer. *Cancer* 1995; 75(1): 395-405
- 2 Kinderkrebsregister Deutschland, Jahresbericht 2010
- 3 Gaynon SP QR, Chappell RJ, Willoughby MLN, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998; 82(7): 1387-1395
- 4 Henze G FR, Adams HP, von Stackelberg A, Kretschmann A. ALL-REZ BFM 96: Studie zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 1997
- 5 Uderzo C VM, Bacigalupo A, Meloni G, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogenic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-year experience of the italian bone marrow transplantation group and the italian pediatric hematology oncology association. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13(2): 352-358
- 6 Schrappe M CB, Pui CH, Eden T, et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14(12): 2193-2194
- 7 Reiter A SM, Ludwig WD, Hiddemann W, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122-3133
- 8 Dopfer R, Niethammer D. Report on the international workshop of the Kind Philipp Foundation on late effects after bone marrow transplantation in childhood malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; 10(1): 63-84
- 9 Calaminus G. Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs. *Monatszeitschrift für Kinderheilkunde* 2006; 154(7): 644-649

- 10 Sawyers CL. Molecular genetics of acute leukaemia. *Lancet* 1997; 349(9046): 196-200
- 11 Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma 1950-1987. *Radiat Res.* 1994; 137(2): 68-97
- 12 Noshchenko AG, Zamostyan PV, Bondar OY, et al.. Radiation-induced leukemia risk among those aged 0-20 at the time of the Chernobyl accident: a case-control study in the Ukraine. *Int J Cancer* 2002; 99(4): 609-618
- 13 Thorpe N, Shirmohammadi A. Herbicides and nitrates in groundwater of Maryland and childhood cancer: a geographic information systems approach. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2005; 23(2): 261-278
- 14 Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997; 349(9048): 344-349
- 15 Neglia JP, Linet MS, Shu XO, et al. Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 82(1): 234-240
- 16 Merzenich H, Schmiedel S, Bennack S, et al. Childhood leukemia in relation to radiofrequency electromagnetic fields in the vicinity of TV and radio broadcast transmitters. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(10): 1169-1178
- 17 Greaves MF, Colman SM, Beard ME, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia* 1993; 7(1): 27-34
- 18 Greaves MF, Alexander FE. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1994; 8(10): 1793-1794

- 19 Henze G. Chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 5(2-4): 199-213
- 20 Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(2): 149-165
- 21 www.kinderkrebsinfo.de, 2010
- 22 Wheeler K, Richards S, Bailey C, et al. Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: The MRC UKALL X experience. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1998; 101(1): 94-103
- 23 Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, et al. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Med Pediatr Oncol* 1995; 25(5): 372-378
- 24 Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605-615
- 25 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33(4): 451-458
- 26 Löffler H, Gassmann W. Morphology and cytochemistry of acute lymphoblastic leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7(2): 263-272
- 27 Hayhoe FG. Cytochemistry of the acute leukaemias. *Histochem J* 1984; 16(10): 1051-1059

- 28 Abshire TC, Buchanan GR, Jackson JF, et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic studies in children with acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and relapse: A Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 1992; 6(5): 357-362
- 29 Chessells JM, Leiper AD, Richards SM. A second course of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up is needed to assess results. *Br J Haematol* 1994; 86(1): 48-54
- 30 Lafage-Pochitaloff M, Charrin C. Cytogenetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Pathol Biol (Paris)* 2003; 51(6): 329-336
- 31 Loh ML, Silverman LB, Young ML, et al. Incidence of TEL/AML1 fusion in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 92(12): 4792-4797
- 32 Seeger K, Stackelberg AV, Taube T, et al. Relapse of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: a matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3188-3193
- 33 Ford AM, Fasching K, Panzer-Grumayer ER, et al. Origins of late relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL-AML1 fusion genes. *Blood* 2001; 98(3): 558-564
- 34 Fletcher JA, Lynch EA, Kimball VM, et al. Translocation (9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991; 77(3): 435-439
- 35 Cazzaniga G, Lanciotti M, Rossi V, et al. Prospective molecular monitoring of BCR/ABL transcript in children with Ph+ acute lymphoblastic leukaemia unravels differences in treatment response. *Br J Haematol* 2002; 119(2): 445-453
- 36 Milone JH, Enrico A. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(2): 9-15

- 37 Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, et al. Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* 1996; 87(7): 2870-2877
- 38 Ross ME, Zhou X, Song G, et al. Classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Blood* 2003; 102(8): 2951-2959
- 39 Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(1): 42-48
- 40 Osgood E, Riddle M, Mathews T. Aplastic anaemia treated with daily transfusions and intravenous marrow. *Annals of Internal Medicine* 1939; 13: 357-367
- 41 Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257(11): 491-496
- 42 Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2(7583): 1366-1369
- 43 Bach FH, Albertini RJ, Joo P, et al. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 196; 2(7583): 1364-1366
- 44 De Koning J, Van Bekkum DW, Dicke KA, et al. Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1969; 1(7608): 1223-1227
- 45 Locatelli F, Rocha V, Chastang C, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. *Blood* 1999; 93(11): 3662-3671

- 46 Cairo MS, Wagner JE. Placental and/or umbilical cord blood: an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Blood* 1997; 90(12): 4665-4678
- 47 Wang J, Zhang P, Ouyang J, et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients: a meta-analysis. *Leuk Res* 2010; 34(8): 1018-1022
- 48 Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, et al. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(3): 231-245
- 49 Weisdorf DJ, Billett AL, Hannan P, et al. Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90(8): 2962-2968
- 50 Borgmann A, Schmid H, Hartmann R, et al. Autologous bone-marrow transplants compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukaemia in a second remission: A matched-pair analysis. The Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Lancet* 1995; 346(8979): 873-876
- 51 Beatty PG, Hansen JA, Longton GM, et al. Marrow transplantation from HLA-matched unrelated donors for treatment of hematologic malignancies. *Transplantation* 1991; 51(2): 443-447
- 52 Oakhill A, Pamphilon DH, Potter MN, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission. *Br J Haematol* 1996; 94(3): 574-578
- 53 Dopfer R, Henze G, Bender-Goetze C, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood* 1991; 78(10): 2780-2784

- 54 Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* 1994; 331(19): 1253-1258
- 55 Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1767-1777
- 56 Kawano Y, Takaue Y, Watanabe A, et al. Partially mismatched pediatric transplants with allogeneic CD34(+) blood cells from a related donor. *Blood* 1998; 92(9): 3123-3130
- 57 Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98(12): 3192-3204
- 58 Schrauder A, von Stackelberg A, Schrappe M, et al. Allogeneic hematopoietic SCT in children with ALL. Current concepts of ongoing prospective trials. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(2): 71-74
- 59 Schrappe M, Camitta B, Pui CH, et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14(12): 2193-2194
- 60 Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med* 1999; 341(1): 14-21
- 61 Stuber ML, Meeske KA, Krull KR, et al. Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder in adult survivors of childhood cancer. *Pediatrics* 2010; 125(5): 1124-1134

- 62 Zebrack BJ. Psychological, social and behavioral issues for young adults with cancer. *Cancer* 2011;117(10): 2289-2294
- 63 Waber DP, Tarbell NJ, Kahn CM, et al. The relationship of sex and treatment modality to neuropsychologic outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1992; 10(5): 810-817
- 64 Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(3): 206-213
- 65 Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, et al. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003;97(4): 1115-1126
- 66 Hertzberg H, Huk WJ, Ueberall MA. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL- an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The German Late Effects Working Group. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(6): 387-400
- 67 Langer T, Martus P, Ottensmeier H, et al. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38(5): 320-328
- 68 Edelstein K, D'Agostino N, Bernstein LJ, et al. Long-term neurocognitive outcomes in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; epub 06/2011

- 69 Reinhardt D, Führer M, Bender-Götze C. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Blutstammzelltransplantation. Springer Verlag 2007; 8. Auflage: Kap. 171
- 70 Davies SM, Wagner JE, Shu XO, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 557-565
- 71 Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(4): 215-233
- 72 Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, et al. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103(1): 347-352
- 73 Gigliotti AR, Fioredda F, Giacchino R, et al. Hepatitis B and C infection in children undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. Changes in hepatitis B virus serology in bone marrow transplanted children. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(3): 184-192
- 74 Storek J, Joseph A, Espino G, et al. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2001; 98(13): 3505-3512
- 75 Brodtman DH, Rosenthal DW, Redner A, et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr* 2005; 146(5): 654-661
- 76 Nilsson A, De Milito A, Engström P, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002; 109(6): e91

- 77 Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 2007; 150(4): 370-375
- 78 Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2008; 26(28): 4639-4645
- 79 Sklar CA, Mertens A, Walter A, et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993; 123(1): 59-64
- 80 Robison LL, Nesbit ME, Jr., Sather HN, et al. Height of children successfully treated for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Late Effects Study Committee of Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13(1): 14-21
- 81 Sklar CA, Mertens A, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35(2): 91-95
- 82 Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hahlen K, et al. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 1995; 38(1): 86-90
- 83 Odame I, Reilly JJ, Gibson BE, et al. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1994; 71(2): 147-149
- 84 Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1359-1365

- 85 Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al. Metabolic syndrom and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 107(6): 1303-1312
- 86 Meistrich ML. Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(2): 261-266
- 87 Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 332-339
- 88 Green DM. Fertility and Pregnancy Outcome after Treatment for Cancer in Childhood or Adolescence. *Oncologist* 1997; 2(3): 171-179
- 89 Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(4): 854-858
- 90 Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18(1): 117-121
- 91 Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, et al. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest* 1997; 20(4): 215-219
- 92 Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 53(3): 432-437
- 93 Bhattia P, Veiga LH, Ronckers CM, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res* 2010; 176(4): 741-752

- 94 Sklar C, Boulad F, Small T, et al. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci* 2001; 6: G17-22
- 95 Van Kempen-Harteveld ML, Belkacemi Y, Kai HB, et al. Dose-effect relationship for cataract induction after single-dose total body irradiation and bone marrow transplantation for acute leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5): 1367-1374
- 96 Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 103-109
- 97 Gurney JG, Ness KK, Rosenthal J, et al. Visual, auditory, sensory and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Cancer* 2006; 106(6): 1402-1408
- 98 Ng JS, Lam DS, Li CK, et al. Ocular complications of pediatric bone marrow transplantation. *Ophthalmology* 1999; 106(1): 160-164
- 99 Meacham LR, Sklar CA, Li S, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch Intern Med.* 2009; 169(15): 1381-1388
- 100 Johannesen TB, Rasmussen K, Winther FO, et al. Late radiation effects on hearing, vestibular function and taste in brain tumor patients. Mechanism of hearing loss in irradiated ears: a long-term longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 86-90
- 101 Riga M, Psarommatis I, Korres S, et al. Neurotoxicity of vincristine on the medial olivocochlear bundle. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71(1): 63-69

- 102 Riga M, Korres S, Varvutsi M, et al. Long-term effects of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia on the olivocochlear bundle: effects of different cumulative doses of gentamicin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71(11): 1767-1773
- 103 Goldsby RE, Liu Q, Nathan Pc, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 324-331
- 104 Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *Jama* 1991; 266(12): 1672-1677
- 105 Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324(12): 808-815
- 106 Uderzo C, Pillon M, Corti P, et al. Impact of cumulative anthracycline doses, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(11): 667-675
- 107 Larsen RL, Barber G, Heise CT, et al. Exercise assessment of cardiac function in children and young adults before and after bone marrow transplantation. *Pediatrics* 1992; 89(4 Pt 2): 722-729
- 108 Tichelli A, Bhatia S, Socié G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008; 142(1): 11-26
- 109 Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(7): 424-430

- 110 Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007; 109(4): 1765-1772
- 111 Cerveri I, Zoia MC, Fulgoni P, et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. *Thorax* 1999; 54(2): 131-135
- 112 Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002; 95(11): 2431-2441
- 113 Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, et al. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(10): 657-666
- 114 Gadaleta G, Angelucci E. The irreplaceable image: Pulmonary graft-versus-host disease. *Haematologica* 2001; 86(12): 1322
- 115 Kumar M, Kedar A, Neiberger RE. Kidney function in long-term pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13(4): 375-379
- 116 Kopečna L. Late effects of anticancer therapy on kidney function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(8): 357-360
- 117 Kaste SC, Thomas NA, Rai SN, et al. Asymptomatic kidney stones in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009; 23(1): 104-108
- 118 Gigliotti AR, Fioredda F, Giacchino R, et al. Hepatitis B and C infection in children undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(3): 184-192

- 119 Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood* 1999; 93(10): 3259-3266
- 120 Basuk PJ, Scher RK. Onychomycosis in graft versus host disease. *Cutis* 1987; 40(3): 237-241
- 121 Ness KK, Baker KS, Dengel DR, et al. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(7): 975-981
- 122 Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 117(8): 2340-2347
- 123 Arico M, Boccalatte MF, Silvestri D, et al. Osteonecrosis: An emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2003; 88(7): 747-753
- 124 Mori A, Hashino S, Kobayashi S, et al. Avascular necrosis in the femoral head secondary to bone marrow infarction in a patient with graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 2001; 80(4): 238-242
- 125 Van Brussel M, Takken T, van der Net J, et al. Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukemia. *Pediatr Rehabil* 2006; 9(3): 267-274
- 126 Dahllof G, Bagesund M, Ringden O, et al. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(6): 479-83

- 127 Maciel JC, de Castro CG Jr, Brunetto AL, et al. Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(3): 361-365
- 128 Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer survivor Study. *Cancer* 2009; 115(24): 5817-5827
- 129 Uderzo C, Fraschini D, Balduzzi A, et al. Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(10): 865-869
- 130 Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, et al. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGvHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med* 2001; 30(3): 148-153
- 131 Schulenburg A, Turetschek K, Wrba F, et al. Early and late gastrointestinal complications after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2004; 83(2): 101-106
- 132 Goldsby R, Chen Y, Raber S, et al. Survivors of childhood cancer have increased risk of gastrointestinal complications later in life. *Gastroenterology* 2011; 140(5): 1464-1471
- 133 Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer* 2008; 44(2): 257-268
- 134 Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasm in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009; 27(14): 2356-2362

- 135 Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1352-1358
- 136 Sadowitz PD SS, Shuster J, Wharam MD, et al. Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1993; 81: 602-609
- 137 Sauerbrey A ZF, Malke H, Reimann M, et al. Ergebnisse und Erfahrungen mit einem modifizierten BFM-Protokoll zur Rezidivbehandlung von Kindern mit akuten lymphoblastischen Leukämien (ALL) in den ostdeutschen Ländern. *Klin Pädiatr* 1993; 205: 281-287
- 138 von der Weid N WB, Angst R, Arnet B, et al. Treatment of relapsing acute lymphoblastic leukemia in childhood. III. Experiences with 54 first bone marrow, nine isolated testicular, and eight isolated central nervous system relapses observed 1985-1989. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 361-369
- 139 Riehm H LH, Gadner H, Odenwald E, Henze G. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia study 70-76. *Am J Ped Hematol Oncol* 1980; 2: 299-305
- 140 Eckert C, Biondi A, Seeger K, et al. Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2001; 358(9289): 1239-1241
- 141 Borgmann A, von Stackelberg A, Baumgarten E, et al. Immunotherapy of acute lymphoblastic leukemia by vaccination with autologous leukemic cells transfected with a cDNA expression plasmid coding for an allogeneic HLA class I antigen combined with interleukin-2 treatment. *J Mol Med* 1998; 76(3-4): 215-221

- 142 Bertaina A, Bernardo ME, Caniglia M, et al. Cord blood transplantation in children with haematological malignancies. *Best Pract Clin Haematol* 2010; 23(2): 189-196
- 143 Locatelli F. Improving cord blood transplantation. *Br J Haematol* 2009; 147(2): 217-226
- 144 Passweg JR, Tiberghien P, Cahn JY, et al. Graft-versus-leukemia effects in T lineage and B lineage acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(2): 153-158
- 145 Kristinsson VH, Kristinsson JR, Jonmundsson GK, et al. Immunoglobulin class and subclass concentrations after treatment of childhood leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18(3): 167-172
- 146 Olkinuora H, Talvensaari K, Kaartinen T, et al. T cell regeneration in pediatric allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(3): 149-156
- 147 Komatsu H, Kogawa K, Nonoyama S, et al. Bone marrow transplantation from a pediatric donor with a high frequency of cytomegalovirus-specific T-cells. *J Med Virol* 2006; 78(12): 1616-1623
- 148 Feuchtinger T, Lang P, Handgretinger R. Adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(2): 244-255
- 149 Arico M, Maggiore G, Silini E, et al. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994; 84(9): 2919-22
- 150 Tatevossian R, Blair JC, Plowman PN, et al. Thyrotoxicosis after matched unrelated bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(8): 529-531

- 151 Tichelli A, Gratwohl A, Uhr M, et al. Health status and late complications following allogeneic bone marrow transplantation. A review. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121(41): 1473-1481
- 152 Lando A, Holm K, Nysom K, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Petersen JH, et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(1): 21-25
- 153 Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, et al. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(10): 991-995
- 154 Mohnike K, Dorffel W, Timme J, et al. Final height and puberty in 40 patients after antileukaemic treatment during childhood. *Eur J Pediatr* 1997; 156(4):272-276
- 155 Birkholz D, Balcrerska A, Kaminska H, et al. Growth velocity in children after chemo- and radiotherapy. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2002; 8(2): 63-71
- 156 Alves CH, Kuperman H, Dichtchekenian V, et al. Growth and puberty after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; 59(2): 67-70
- 157 Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, et al. Bone mass after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(2): 191-196
- 158 Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, et al. Degree of fatness after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(8): 817-820

- 159 Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(9): 499-501
- 160 Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 89(6): 1886-1895
- 161 Shalet SM, Brennan BM. Growth and growth hormone status following treatment for childhood leukaemia. *Horm Res* 1998; 50(1): 1-10
- 162 Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, et al Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr* 1997; 130(2): 210-216
- 163 Humpl T, Schramm P, Gutjahr P. Male fertility in long-term survivors of childhood ALL. *Arch Androl* 1999; 43(2): 123-129
- 164 Laitt RD, Chambers EJ, Goddard PR, et al.. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography in long term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with cranial irradiation. *Cancer* 1995; 76(10): 1846-1852
- 165 Kingma A, van Dommelen RI, Mooyaart EL, et al. Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *J Pediatr* 2001; 139(3): 413-420
- 166 Inati A, Sallan SE, Cassady JR, et al. Efficacy and morbidity of central nervous system prophylaxis in childhood acute lymphoblastic leukemia: eight years' experience with cranial irradiation and intrathecal methotrexate. *Blood* 1983; 61(2): 297-303

- 167 Kaleita TA. Central nervous system therapy in the treatment of childhood lymphoblastic leukemia and studies of neurobehavioral outcome: children's cancer group trials. *Curr Oncol Rep* 2002; 4(2): 131-141
- 168 Noll RB, MacLean WE JR, Whitt JK, et al. Behavioral adjustment and social functioning of long-term survivors of childhood leukemia: parent and teacher reports. *J Ped Psychol* 1997; 22(6): 827-847
- 169 Recklitis CJ, Diller LR, Li X, et al. Suicide ideation in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 655-661
- 170 Schultz KA, Chen L, Chen Z, et al. Health and risk behaviors in survivors of childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(1): 157-164
- 171 Belkacemi Y, Ozsahin M, Pene F, et al. Cataractogenesis after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(1): 53-60
- 172 Ng JS, Lam DS, Li CK, et al. Ocular complications of pediatric bone marrow transplantation. *Ophthalmology* 1999; 106(1): 160-164
- 173 Krocicka S, Steczkowska-Klucznik M, Romaniszyn A. Auditory evoked potentials in patients after acute children's lymphoblastic leukemia treatment. *Przegl Lek* 2006; 63(11): 1205-1209
- 174 Sorensen K, Levitt GA, Bull C, et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer* 2003; 97(8): 1991-1998
- 175 Prestor VV, Rakovec P, Kozelj M, et al. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17(7): 527-540

- 176 Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, et al. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol* 2011; 4(2): 185-197
- 177 Van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med* 2010; 170(14): 1247-1255
- 178 Fulgoni P, Zoia MC, Corsico A, et al. Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Chest* 1999; 116(5): 1163-1167
- 179 Jenney ME, Faragher EB, Jones PH, et al. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24(4): 222-230
- 180 Griese M, Rampf U, Hofmann D, et al. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30(5): 393-401
- 181 Athanassiadou F, Tragiannidis A, Rousso I, et al. Evaluation of bone metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia after induction chemotherapy treatment. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22(4): 285-289
- 182 Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist* 2001; 6(3): 278-285
- 183 Perel Y, Leverger G, Carrere A, et al. Second thyroid neoplasms after prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1998; 59(1): 91-94
- 184 Bhatia S RN, Steinbuch M, Dusenbery KE, Shapiro RS, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87(9): 3633-3639

- 185 Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354(9172): 34-39
- 186 Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Jama* 2007; 297(11): 1207-1215

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Alter der chemotherapierten und stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 2, Seite 34

Abbildung 2:

Alter der chemotherapierten und stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 2 bei Erstdiagnose der ALL, Seite 35

Abbildung 3:

Dauer der ersten Remission der chemotherapierten und stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 2, Seite 36

Abbildung 4:

Beobachtungszeit der chemotherapierten und stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 2, Seite 37

Abbildung 5:

Alter der verwandt und unverwandt stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 4, Seite 41

Abbildung 6:

Alter der verwandt und unverwandt stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 4 bei Erstdiagnose der ALL, Seite 42

Abbildung 7:

Dauer der ersten Remission der verwandt und unverwandt stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 4, Seite 43

Abbildung 8:

Beobachtungszeit der verwandt und unverwandt stammzelltransplantierten Patienten der Gruppe 4, Seite 44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikogruppen S 1 – S 4 der Protokolle ALL-REZ BFM P 95 und 96	20
Tabelle 2: Datenrücklauf der Untergruppen	29
Tabelle 3: Patientencharakteristik der Gruppe 2	31
Tabelle 4: Patientencharakteristik der Gruppe 4	39
Tabelle 5: Allgemeinzustand	45
Tabelle 6: cGvHD allgemein	47
Tabelle 7: cGvHD-Grad	48
Tabelle 8: Wachstum	51
Tabelle 9: Substitution Wachstumshormon	52
Tabelle 10: Geschlechtsentwicklung/Tannerstadium	53
Tabelle 11: Geschlechtshormone Labor	54
Tabelle 12: Substitution Geschlechtshormone	54
Tabelle 13: Schilddrüse allgemein	55
Tabelle 14: Schilddrüse klinisch	56
Tabelle 15: Schilddrüse Labor	56
Tabelle 16: Substitution Schilddrüsenhormon	57
Tabelle 17: Neurologischer Status allgemein	58
Tabelle 18: Neurologischer Status klinisch	58
Tabelle 19: Lernverhalten	59

Tabelle 20: EEG	59
Tabelle 21: CCT/MRT	60
Tabelle 22: Augen klinisch	61
Tabelle 23: Visus beidseits	61
Tabelle 24: Katarakt	62
Tabelle 25: Okulo-/Pupillomotorik	63
Tabelle 26: Perimetrie	63
Tabelle 27: Nystagmus	64
Tabelle 28: Farbsehen	64
Tabelle 29: Tränensekretion	64
Tabelle 30: Spaltlampenuntersuchung	65
Tabelle 31: Augenhintergrunduntersuchung	65
Tabelle 32: Ohr allgemein	66
Tabelle 33: Hören klinisch	66
Tabelle 34: Hörgerätversorgung	67
Tabelle 35: Hochtonabfall	67
Tabelle 36: Hörverlust	68
Tabelle 37: Herz-Kreislauf-System allgemein	69
Tabelle 38: Herz klinisch	69
Tabelle 39: Klinische Belastbarkeit	70
Tabelle 40: Blutdruck	71

Tabelle 41: Medikamentöse Blutdrucktherapie	71
Tabelle 42: EKG	72
Tabelle 43: Echokardiografie	72
Tabelle 44: Lunge allgemein	73
Tabelle 45: Lunge klinisch	73
Tabelle 46: Spirometrie	74
Tabelle 47: Röntgen Thorax	74
Tabelle 48: Niere allgemein	75
Tabelle 49: Niere klinisch	75
Tabelle 50: Urinstatus	76
Tabelle 51: Niere Labor	76
Tabelle 52: Leber allgemein	77
Tabelle 53: Leber klinisch	77
Tabelle 54: Sonografie Leber	78
Tabelle 55: Leber Labor	79
Tabelle 56: Haut allgemein	80
Tabelle 57: Pigmentstörungen	80
Tabelle 58: Trockene, schuppige Haut	81
Tabelle 59: Störungen des Haarwachstums	81
Tabelle 60: Nagelschäden	82
Tabelle 61: Bewegungsapparat allgemein	83

Tabelle 62: Skelettdeformationen	83
Tabelle 63: Gelenkretraktion/Bewegungsdefizit	84
Tabelle 64: Sonstige Störungen des Bewegungsapparates	84
Tabelle 65: Zahnstatus	85
Tabelle 66: Gastrointestinaltrakt allgemein	86
Tabelle 67: Patientencharakteristik Gesamtgruppe	im Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALL	akute lymphoblastische Leukämie
allg.	allgemein
ALL-REZ BFM	Studiengruppe rezidierte akute lymphoblastische Leukämie Berlin-Frankfurt-Münster
Ang.	Angabe
AML	akute myeloische Leukämie
BCR/ABL	Fusionsgen BCR/ABL
BMI	Body Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CCR	<engl.: continous complete remission>, andauernde komplette Remission
cGvHD	<engl.: chronic graft-versus-host disease>, chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
CR	<engl.: complete remission>, komplette Remission
CT	Computertomogramm
cCT	craniales Computertomogramm
d	Tage
dB	Dezibel
E2A/PBX1	Fusionsgen E2A/PBX1
EBV	Epstein-Barr-Virus
EEG	Elektroenzephalogramm
EFS	<engl: event free survival>, ereignisfreies Überleben
EKG	Elektrokardiogramm
FAB-Klassifikation	French-American-British-Klassifikation

G-CSF	Granulozyten-stimulierender Faktor
ggf.	gegebenenfalls
GKB	Ganzkörperbestrahlung, <engl.: TBI>
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gr	Gruppe
GvH	<engl.: graft versus host>, Spender gegen Empfänger
GvHD	<engl.: graft versus host disease>, Spender-gegen-Empfänger-Reaktion
GvL	<engl.: graft versus leukemia>
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
HSV	Herpes simplex-Virus
HTLV	humanes T-Zell lymphotropes Virus
Hz	Hertz
IQ	Intelligenzquotient
kg	Kilogramm
klin.	klinisch
KM	Knochenmark
komb.	kombiniert
Max.	Maximum
Min.	Minimum
missing values	<engl.>, fehlende Werte
MLL/AF4	Fusionsgen MLL/AF4
monitoring	<engl.>, Überwachung
MRD	<engl. matched related donor >, HLA-kompatibler verwandter Spender
MRT	Magnetresonanztomogramm, Kernspinuntersuchung
MTX	Methotrexat
MUD	<engl.: matched unrelated donor>, HLA-kompatibler unverwandter Spender
N	Anzahl Patienten
n.d.	nicht definiert

NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
o.g.	oben genannt
opB	ohne pathologischen Befund
P	Pilot
p	Signifikanz
patholog.	pathologisch
pEFS	Wahrscheinlichkeit ereignisfreien Überlebens
SZT	Stammzelltransplantation
s.o.	siehe oben
TBI	<engl.: total body irradiation>, Ganzkörperbestrahlung (GKB)
TEL/ AML 1	Fusionsgen TEL/ AML 1
TSH	Thyreostimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
u.g.	unten genannt
v.a.	vor allem
VP 1616	Etoposid
z.B.	zum Beispiel
Zfs.	Zusammenfassung
Z.n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem

Erfassungsbogen

Spätfolgen nach allogener SZT und Chemotherapie

**Fall-Kontrollstudie der ALL-REZ BFM Studiengruppe (Prof. Dr. med. G. Henze)
in Kooperation mit der Spätfolgenstudie nach SZT (Prof. Dr. med. M. B. Ranke)
und der Spätfolgenstudie nach Chemotherapie (Prof. Dr. med. J.-D. Beck)**

Bitte zurücksenden an: Therapiestudie ALL- REZ BFM, Leiter: Prof. Dr. med. G. Henze
Charité CVK, Klinik für Pädiatrie Onkologie/Hämatologie,
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, FAX 49-(0)30-450-566901. Vielen Dank!

Patient (Name, Vorname):	Geburtsdatum:
Diagnose:	Diagnosedatum:
Chemotherapie Protokoll:	Strategiegruppe:
SZT: Spender: SZT Datum:	
Datum der klinischen Nachuntersuchung, ggf. letzte Untersuchung: ____ / ____ / ____	

Klinischer Allgemeinzustand

sehr gut gut mässig schlecht sehr schlecht
Karnofsky/Lansky- Aktivitätsindex (siehe Anlage) _____ %
Anmerkungen:

Chronische graft versus host Reaktion

keine limited extended Manifestationsort _____
Anmerkungen:

Chronische Infektionen

Hepatitis B Hepatitis C Cytomegalie Epstein Barr HIV sonstige _____
Infektanfälligkeit normal erhöht
Immunglobulin Defizit nein ja substituionspflichtig
Anmerkungen:

Wachstum

Grösse bei Rezidiv-Diagnose: ____ cm aktuell: ____ cm Datum: ____ / ____ / ____
Gewicht bei Rezidiv- Diagnose: ____ kg aktuell: ____ kg Datum: ____ / ____ / ____
Knochenalter ____ Jahre Datum: ____ / ____ / ____
Wachstumshormon Substitution nein ja _____
Anmerkungen:

Geschlechts-Hormonstatus

klinischer Befund: Tannerstadien (siehe Anlage):

Brust/Genitalentwicklung Stadium _____

Pubesentwicklung Stadium _____

Menarchenalter _____ Jahre

Zyklus regelmässig unregelmässig

Hodenvolumen re _____ ml li _____ ml

Labordiagnostik nicht durchgeführt o.B. pathologisch Datum ____/____/____

(Wert angeben) Östradiol _____ Einheit _____

Prolaktin _____ Einheit _____

Testosteron _____ Einheit _____

GnRH Test LH max _____ Einheit _____

FSH max _____ Einheit _____

Hormonsubstitutionspflichtig nein ja, Hormon: _____

Anmerkungen:

Schilddrüsenfunktion

klinischer Befund o.B. pathologisch: _____

Labordiagnostik nicht durchgeführt o.B. pathologisch Datum: ____/____/____

(Wert angeben) T3 _____ Einheit _____

T4 _____ Einheit _____

TSH _____ Einheit _____

TRH _____ Einheit _____

Medikamentöse Therapie nein ja, Präparat _____

Anmerkungen:

Neurologischer Status

klinischer Befund: o.B. auffällig _____

schulisches Lernverhalten nicht beeinträchtigt Sonderförderung

EEG nicht durchgeführt o.B. pathologisch Datum: ____/____/____

MRT/CT nicht durchgeführt o.B. pathologisch Datum: ____/____/____

Anmerkungen:

Ophthalmologische Untersuchung

Datum: ____/____/____

nicht durchgeführt o.B. pathologisch _____

Visus re _____ % li _____ %

Katarakt nein ja

Okulo-/Pupillomotorik o.B. pathologisch: _____

Perimetrie o.B. pathologisch: _____

Nystagmus o.B. pathologisch: _____

Farbsehen o.B. pathologisch: _____

Fortsetzung nächste Seite

Tränensekretion/Schirmertest [] o.B. [] pathologisch: _____
 Spaltlampenuntersuchung [] o.B. [] pathologisch: _____
 Augenhintergrunduntersuchung [] o.B. [] pathologisch: _____
 Operative Eingriffe [] nein [] ja _____
 Anmerkungen:

Gehör Datum: ___/___/___
 klinischer Befund [] nicht durchgeführt [] o.B. [] pathologisch: _____
 Hörgerät [] nein [] ja
 Hörtest [] nicht durchgeführt [] o.B. [] pathologisch: _____
 Hochtonabfall >4 Hz (>20dB) [] re [] li
 Hörverlust <4 Hz (>20dB) [] re [] li
 Anmerkungen:

Herzfunktion
 klinischer Befund [] o.B. [] pathologisch: _____
 klinische Belastbarkeit [] o.B. [] pathologisch: _____
 Blutdruck [] o.B. [] Hypertonie [] Hypotonie
 Medikamentöse Blutdrucktherapie [] nein [] ja _____
 EKG: [] nicht durchgeführt [] o.B. [] pathologisch Datum ___/___/___
 (bitte Befund) _____
 Echo: [] nicht durchgeführt [] o.B. [] pathologisch Datum ___/___/___
 (bitte Befund) _____
 Anmerkungen:

Lungenfunktion
 klinischer Befund [] o.B. [] pathologisch: _____
 Spirometrie: [] nicht durchgeführt [] o.B. [] pathologisch Datum ___/___/___
 (bitte Befund) _____
 Röntgen Thorax [] nicht durchgeführt [] o.B. [] pathologisch Datum ___/___/___
 (bitte Befund) _____
 Anmerkungen:

Nierenfunktion
 klinischer Befund [] o.B. [] pathologisch: _____
 Urinstatus [] nicht durchgeführt [] o.B. [] pathologisch: _____
 Labordiagnostik [] nicht durchgeführt [] o.B. [] pathologisch Datum ___/___/___
 (Wert angeben) Serum - Kreatinin _____ Einheit _____
 - Harnstoff _____ Einheit _____
 - Phosphat _____ Einheit _____
 - Calcium _____ Einheit _____
 - Magnesium _____ Einheit _____
 Fortsetzung nächste Seite

- Bikarbonat _____

Einheit _____

Anmerkungen: _____

Leberfunktion

klinischer Befund o.B. pathologisch: _____

Sonographie nicht durchgeführt o.B. pathologisch Datum ___/___/___

(bitte Befund) _____

Labordiagnostik nicht durchgeführt o.B. pathologisch Datum ___/___/___

(Wert angeben) GOT _____ Einheit _____

GPT _____ Einheit _____

Bilirubin _____ Einheit _____

Anmerkungen:

Haut/Schleimhaut

klinischer Befund: o.B. pathologisch: _____

chronische Ulcera

Pigmentstörungen / Naevi

trockene, schuppige Haut

Teleangiektasien

Haarwachstumsstörungen

Nagelschäden

sonstige Störungen _____

Anmerkungen:

Bewegungsapparat

klinischer Befund o.B. pathologisch: _____

Skelettdeformitäten

Gelenkretraktionen, Bewegungseinschränkungen

sonstige Störungen _____

Anmerkungen/Röntgenbefund:

Zähne

Zahnstatus nicht untersucht o.B. pathologisch: Datum ___/___/___

DMF Kariesindex _____

Anmerkungen:

Gastrointestinaltrakt

Klinischer Befund o.B. pathologisch: _____

Xerostomie

Dysphagie

Obstipation

Diarrhoe

Anmerkungen:

Zweitmalignome

keine

ja Diagnose: _____ Datum ____/____/____

Anmerkungen:

Besonderheiten: _____

Aktuelle Medikation/ Dosis: _____

____/____/____

Datum

Klinikstempel

Unterschrift

Wir danken Ihnen sehr herzlich für das Ausfüllen dieser Dokumentationsbögen.

Wenn Sie Kritik oder Anregungen haben, bitte teilen Sie es uns mit: _____

Zfs:

Apparative Diagnostik: EEG, CT/MRT, EKG, Echokardiographie, Thorax- Röntgen, Abdomen- Sonographie, Spirometrie, Knochenalterbestimmung,

Blutentnahme: Kreatinin, Harnstoff, Phosphat, Calcium, Magnesium, Bikarbonat, GOT, GPT, Bilirubin, Östradiol, Prolaktin, Testosteron, GnRH Test, T3/T4, TSH, Serologie Hepatitis B/C, CMV, EBV, HIV

Konsile: ophthalmologisches Konsil, HNO-Konsil, zahnärztliches Konsil

Lansky/Karnofsky-Skala

Lansky Play-Performance-Skala

100%	unbehindert aktiv, normal
90%	geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Tätigkeit
80%	aktiv, ermüdet jedoch rascher
70%	Einschränkungen in Spieldauer, erschöpft rasch
60%	steht noch auf, spielt aber kaum noch, bevorzugt ruhigere Aktivitäten
50%	ist bekleidet, liegt jedoch auch am Tag viel, kein aktives Spiel, nimmt aber an allen ruhigen Spielen und Beschäftigungen teil
40%	meist bettlägerig, nimmt an ruhiger Beschäftigung teil
30%	bettlägerig, benötigt auch für ruhigere Spiele Hilfe
20%	schläft häufig, nimmt nur noch passiv an seiner Umgebung teil
10%	spielt nicht, verlässt das Bett nicht
5%	antwortet nicht mehr
0%	tot

Karnofsky Performance-Skala

100%	Normal, keinerlei Beschwerden, kein Anhalt für eine Krankheit
90%	kann an normalen Aktivitäten teilnehmen, geringe Krankheitsanzeichen oder- symptome
80%	normale Aktivitäten nur unter Anstrengungen, sichtbare Krankheitsanzeichen oder- symptome
70%	kann für sich selbst sorgen, kann nicht an normalen Aktivitäten teilnehmen oder aktiv arbeiten
60%	benötigt gelegentlich Hilfe, kann aber die meisten eigenen Bedürfnisse selbst erledigen
50%	braucht beträchtliche Hilfe und häufige medizinische Unterstützung
40%	behindert, benötigt besondere Hilfe und Unterstützung
30%	schwer behindert, Krankenhausbetreuung ist indiziert, ist aber nicht lebensbedrohlich erkrankt
20%	Krankenhausbetreuung ist notwendig, schwer krank, aktive unterstützende Behandlung nötig
10%	moribund, verfällt zusehends
0%	tot

Tannerstadien

Tannerstadien Mädchen/Frauen

Brustentwicklung

- B 1 präpubertär: nur die Brustwarze ist vom Hautniveau leicht abgehoben
- B 2 Knospenbrust: leichte Erhebung der Brustdrüse und der Brustwarze, Durchmesser der Areola vergrößert
- B 3 weiter Größenzunahme und Erhebung der Brustdrüse und der Areola, keine genauen Konturen
- B 4 Areola und Brustwarze als zweite Erhebung von Brustdrüse und Mamille abgegrenzt
- B 5 vollentwickelte Brust: Areola ist abgeflacht und hebt sich von der Kontur der Brust nicht mehr ab

Pubesentwicklung

- P 1 präpubertär: keine Pubes
- P 2 spärliches Wachstum von langen, leicht pigmentierten, geraden oder nur ganz leicht gekräuselten Haaren der großen Labien
- P 3 wesentlich dunklere, dichtere und gekräuselte Haare über der Symphyse
- P 4 Haare wie beim Erwachsenen, noch nicht dreieckförmig und kein Übergang auf die Innenseite der Oberschenkel
- P 5 dreieckförmige Verteilung der Haare mit horizontalem Abschluss, Übergang auf die Innenseite der Oberschenkel

Tannerstadien Knaben/Männer

Genitalentwicklung:

- G 1 präpubertär: Hoden, Scrotum und Penis von kindlicher Größe
- G 2 Vergrößerung von Hoden und Scrotum
- G 3 Vergrößerung des Penis, weiter Vergrößerung von Hoden und Scrotum
- G 4 Vergrößerung und Verdickung des Penis, Ausprägung der Glans, weitere Größenzunahme von Hoden und Scrotum, Haut des Scrotums wird dunkler
- G 5 Genitale entspricht dem eines erwachsenen Mannes

Pubesentwicklung:

- P 1 präpubertär: keine Pubes, die Behaarung der Genitalregion ist gleich der des Abdomens
- P 2 spärliches Wachstum von langen, leicht pigmentierten, geraden Haaren oder nur leicht gekräuselten Haaren an der Basis des Penis
- P 3 dunklere und mehr gekräuselte, sowie dichter wachsende Haare über der Symphyse
- P 4 Haare wie beim erwachsenen Mann, allerdings geringere Ausdehnung, nicht dreieckförmig und kein Übergang auf die Innenseite der Oberschenkel
- P 5 dreieckförmige Verteilung der Haare mit horizontalem Abschluss und Übergang auf die Oberschenkel, bei der Mehrzahl der Männer dehnt sich die Behaarung auf der Linea alba zum Nabel hin zugespitzt aus

Patientencharakteristik Gesamtgruppe (Gruppe 1)

Tabelle 67: Patientencharakteristik Gruppe 1

		Chemotherapie		SZT		p
		N	%	N	%	
Patienten		52	100	59	100	
SZT Modus	MRD	-	-	39	66	0,000
	MUD	-	-	20	34	
Geschlecht	männlich	38	73	42	71	0,836
	weiblich	14	27	17	29	
Lokalisation	isol. KM	34	65	42	71	0,692
	komb. KM/ZNS bzw. Testes	16	31	14	24	
	isol. ZNS	2	4	3	5	
Immunphänotyp	T-/prä-T-ALL	1	2	7	12	0,284
	B-prec.-ALL	48	92	51	86	
	Hybridleukämie, biphänotypisch	-	-	1	2	
	unbekannt	3	6	-	-	
Rezidivzeitpunkt	sehr früh	-	-	14	24	0,000
	früh	4	8	15	25	
	spät	48	92	30	51	
Risikogruppe	S 1	1	2	1	2	0,000
	S 2	50	96	33	56	
	S 3	1	2	9	15	
	S 4	-	-	16	27	
BCR/ABL	negativ	19	37	22	37	0,742
	positiv	1	2	2	3	
	unbekannt	32	62	35	59	
TEL/AML1	negativ	1	2	5	9	0,106
	positiv	2	4	-	-	
	unbekannt	49	94	54	92	
Ersttherapieprotokoll	non-BFM	19	37	17	29	0,309

		Chemotherapie		SZT		p
		N	%	N	%	
(COALL, DDR)						
	BFM	33	64	42	71	
ZNS-Bestrahlung vor Rezidiv	keine	23	44	17	29	0,171
	ja	29	56	41	70	
	nicht bekannt	-	-	1	2	
Ersttherapie: kumulative Dosis der Bestrahlung ZNS in Gy	keine	22	42	17	29	0,034
	12	5	10	20	34	
	15/18	21	40	16	27	
	24	3	6	4	7	
	Unbekannt	1	2	2	3	
ALL-REZ BFM-Protokoll	83	-	-	1	2	0,027
	85	5	10	3	5	
	87	13	25	11	19	
	P89	-	-	4	7	
	90	29	56	25	42	
	P94	-	-	3	5	
	P95	-	-	-	-	
	95	2	4	11	19	
	96	3	6	1	2	
ZNS- Bestrahlung	keine	9	17	1	2	0,000
	cranial	33	64	-	-	
	cranio-spinal	6	12	-	-	
	TBI	-	-	54	92	
	unbekannt	4	8	4	7	
ZNS-Bestrahlungsdosis in Gy	keine	9	17	1	2	0,023
	12	27	52	44	75	
	15/18	9	17	6	10	
	24	2	4	1	2	
	unbekannt	5	10	7	12	

Curriculum vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Erklärung

Ich, Nadja Biesold, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Spätfolgen nach Chemotherapie versus Spätfolgen nach Stammzelltransplantation bei Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Günter Henze für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas sowie bei der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft für die Förderung durch ein Dissertationsstipendium.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Arend von Stackelberg für die Betreuung der Arbeit und alle wertvollen Anregungen. Herrn Reinhard Hartmann danke ich für seine Mithilfe in der Konzeptionsphase.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei den Dokumentationsassistentinnen des Virchowklinikums Frau Andrea Kretschmann und Frau Sabine Brühmüller sowie allen anderen an den ALL-REZ-Studien mitwirkenden Kollegen für ihre Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung.

Meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Herrn Dr. Olaf Hartenstein, danke ich für jegliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.