4 ERGEBNISSE

4.1 Vollständigkeit der Dokumentation

Aus der Datei der ALL-REZ BFM Studien wurden 251 Patienten mit SZT vom verwandten SZ-Spender ermittelt, deren Daten erfasst und ausgewertet werden sollten. Von 188 Patienten konnten annähernd vollständige Datensätze (maximal zwei fehlende Angaben) erhoben werden. Die Datensätze von 29 Patienten waren zu mindestens zwei Dritteln vollständig (drei bis 11 fehlende Angaben pro Patient / Median: 5,0, Mittelwert: 6,0). Nach Abschluss der Dokumentation wurden deshalb die Datensätze von insgesamt 217 Patienten als vollständig und auswertbar eingestuft, was einem Anteil von 86% entspricht (Tab.3).

Von den 141 Patienten der Hauptgruppe der Arbeit, MFD CR2, wurden bei 127 Patienten (90%) die Daten vollständig erfasst und ausgewertet. Die Vergleichsgruppen MFD CR3, MFD CR0 sowie MMFD CR2/3 sind mit 24 bzw. 30 Patienten zahlenmäßig sehr viel kleiner. Vierzehn Patienten konnten wegen unzureichender Angaben keiner Transplantationsart zugeordnet werden (Tab.3). Die Patientengruppen mit syngenem sowie verwandtem HLA-differenten SZ-Spender ohne komplette Remission wurden auf Grund der geringen Fallzahlen für die Auswertungen nicht berücksichtigt.

In Abbildung 1 ist der zahlenmäßige Anteil der unterschiedlichen SZT-Modi in Abhängigkeit des Jahres der Rezidivdiagnose im Verlauf von Dez. 1983 bis Juli 1998 (frühestes und spätestes Rezidivdatum von 237 Pat.) abgebildet. Die SZT vom verwandten HLA-identischen SZ-Spender in CR2 hat seit Beginn der ALL-REZ BFM Studien den größten Anteil gegenüber allen anderen SZT-Modi.

Abbildung 1 Anzahl der SZT nach Modus und Jahr der Rezidivdiagnose

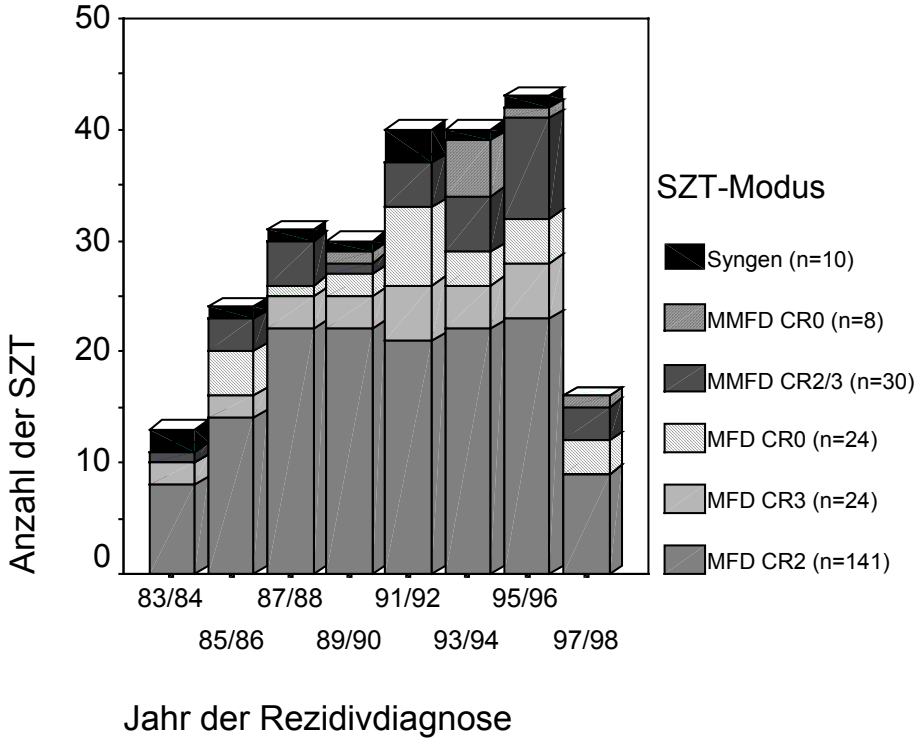


Tabelle 3 Patientengruppen und Vollständigkeit der Dokumentation

Patientengruppen	*Gesamt*	*Daten vollständig*		*Daten unvollständig*	
	n	*n*	*in %*	*n*	*in %*
MFD CR2	141	127	90	14	10
MFD CR3	24	23	96	1	4
MFD CR0	24	24	100	-	-
MMFD CR2/3	30	29	97	1	3
MMFD CR0	8	8	100	-	-
Syngen	10	6	60	4	40
Keine Angaben	14	-	-	14	100
Gesamt	251	217	86	34	14

4.2 MFD CR2

4.2.1 Patientencharakteristik

Das Kollektiv der Hauptgruppe umfasst insgesamt 127 Patienten, die in zweiter Vollremission vom HLA-identischen verwandten SZ-Spender transplantiert und in die folgende Auswertung mit einbezogen wurden. Alle Patienten gehörten initial einem pädiatrischen Kollektiv an. Patienten, die zum Zeitpunkt des Rezidivs über 18 Jahre alt waren, wurden ebenfalls in die Studie mit eingeschlossen.

Kontinuierliche sowie kategorische Parameter, die die Patientencharakteristik der Hauptgruppe MFD CR2 beschreiben, sind in Tabelle 4 und 5 wiedergegeben. Das mediane Alter bei Rezidiv liegt um 2,4 Jahre über dem bei Erstdiagnose. Vier Patienten waren bei Erstdiagnose unter einem Jahr alt. Ein Patient hatte einen pro-B-Immunphänotyp und seine Leukämie kann als typische Infant-ALL bezeichnet werden. Bei Rezidiv waren fünf Patienten jünger als drei Jahre. Die mediane Beobachtungszeit von über zehn Jahren reflektiert den Zeitraum von fast 20 Jahren, aus dem Kinder in die Analyse aufgenommen wurden, und gewährleistet eine zuverlässige Grundlage für die Kaplan-Meier-Statistik.

Tabelle 4 MFD CR2, Patientencharakteristik / kontinuierliche Parameter

	in	*Median*	*min.*	*max.*
Alter bei Erstdiagnose	Jahren	5,4	0,6	21,4
Alter bei Rezidiv	Jahren	7,8	1,1	24,8
Remissionsdauer CR1	Jahren	2,3	0,2	6,6
Log10 peripherer Blastenzahl	1/µl	2,4	0	5,0
Follow up	Jahren	10,9	3,7	18,2
Beobachtungszeit	Jahren	10,3	3,7	18,2

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren etwa 50% der Patienten jünger als fünf Jahre alt. Jeweils rund ein Viertel der Patienten waren zwischen fünf und zehn Jahre alt sowie älter als zehn Jahre. Zum Zeitpunkt des Rezidivs waren nur noch 17% der Patienten jünger als fünf Jahre. Knapp die Hälfte der Patienten war zwischen fünf und zehn Jahre alt. Rund 40% waren bei Auftreten des Rezidivs bereits älter als zehn Jahre. Sechs Patienten waren über 18 Jahre alt.

Jungen sind mit zwei Dritteln überrepräsentiert (Tab.5). Die Verteilung der Immunphänotypen entspricht weitgehend dem Gesamtkollektiv von Kindern mit ALL-Rezidiv mit etwa 10% T-ALL und einem Überwiegen der c-ALL. Die Mehrzahl der Patienten (73%) hatte ein isoliertes Knochenmarkrezidiv erlitten. Bei knapp 20% der Patienten wurde ein kombiniertes Knochenmarkrezidiv diagnostiziert und bei 8% trat ein extramedulläres Rezidiv auf. Bezüglich des Rezidivzeitpunkts hatten ein Viertel der Kinder ein sehr frühes Rezidiv, rund 30% ein frühes und knapp die Hälfte ein spätes Rezidiv (Definition des Rezidivzeitpunkts s. Kap. 3.4.1).

Anhand der Faktoren Ort und Zeitpunkt des Rezidivs sowie Immunphänotyp werden Patienten mit ALL-Rezidiv den Risikogruppen S1 bis S4 zugeordnet (Risikogruppeneinteilung s. Kap. 3.4.1). Nach Einteilung der MFD CR2-Patienten in diese Risikogruppen lassen sich rund 60% der Standardrisikogruppe S2 und je ein Fünftel den Risikogruppen S3 und S4 zuordnen. Diese Verteilung unterscheidet sich von der des gesamten ALL-Rezidiv-Kollektivs, indem der Anteil der Gruppe S1 mit 2% geringer ausfällt, da für diese Gruppe keine SZT-Empfehlung bestand. Der Anteil der Gruppe S4 ist im Vergleich zum Gesamtkollektiv niedriger, da ca. 50 % dieser Patienten keine Remission erreichen und somit für eine Transplantation in CR nicht in Frage kommen.

Die meisten Patienten (66%) hatten bei Rezidivdiagnose eine periphere Blastenzahl zwischen 1 und 10.000/μl. Bei gut einem Viertel der Patienten ergab die Zählung der peripheren Blasten einen Wert < 1/μl, bei 6% einen Wert > 10.000/μl.

Nur zwei Patienten in der Hauptgruppe MFD CR2 waren BCR-ABL-positiv. Bei den meisten Patienten wurde eine Untersuchung hinsichtlich dieses Fusionsgens nicht durchgeführt, da ein systematisches Screening für diesen Parameter erst seit Mitte der 90er Jahre erfolgt.

Mehr als zwei Drittel der Patienten erhielten eine Initialtherapie gemäß der ALL-BFM-Protokolle. Vier Prozent der Patienten mit der Erstdiagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms wurden nach dem NHL-BFM-Protokoll erstbehandelt. Jeweils über 10% der Patienten wurden nach Co-ALL-Protokollen bzw. anderen Therapieschemata behandelt.

Ein Viertel der Patienten hatte im Rahmen der Vorbehandlung keine ZNS-Bestrahlung erhalten. Rund 50% der Patienten waren bei Rezidivdiagnose bereits mit einer kumulativen Dosis von 12 bis 18 Gray vorbestrahlt, während bei 8% eine ZNS-Vorbestrahlung von bereits 24 Gray und mehr bestand. Die hohe Rate an Strahlentherapie in der Erstbehandlung spiegelt erneut die z.T. lange Beobachtungszeit wider. Der Anteil an vorbestrahlten Patienten mit Rezidivdiagnose bis 11/1991 (entspricht dem Median der Beobachtungszeit) liegt mit 80 % deutlich höher als bei Patienten mit Rezidivdiagnose nach 11/1991 (63%), die nach Erstbehandlungsprotokollen mit zunehmend restriktiver Bestrahlungsindikation behandelt sind.

Tabelle 5 MFD CR2, Patientencharakteristik / kategorische Parameter

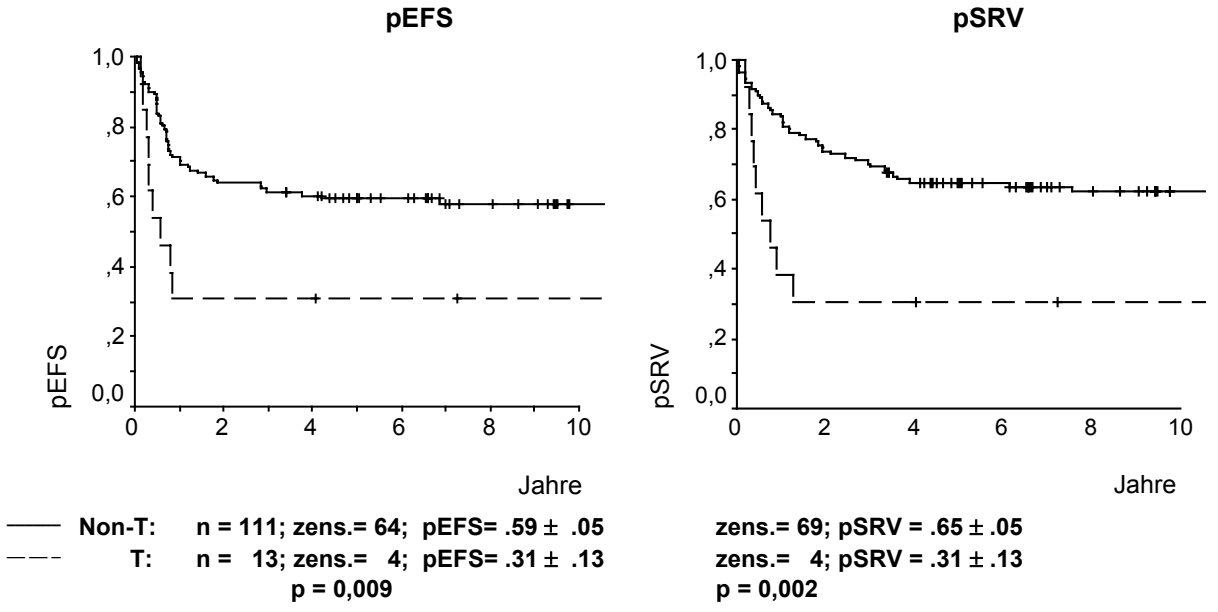
		Fallzahlen		*pEFS*	*± SE*	*p*
		absolut	*in %*			
Anzahl der Patienten		127	100	.56	±.04	
Geschlecht	Männlich	81	64	.58	±.06	0,63
	Weiblich	46	36	.52	±.07	
Alter bei Erstdiagnose in Jahren	0 – 5	62	49	.64	±.06	0,097
	5 – 10	34	27	.47	±.09	
	> 10	31	24	.48	±.09	
Alter bei Rezidiv in Jahren	0 – 5	21	17	.62	±.11	0,80
	5 – 10	58	46	.57	±.07	
	> 10	48	38	.52	±.07	
Immunphänotyp	T-/ Prä-T-ALL	13	10	.31	±.13	0,037
	c-ALL	85	69	.59	±.05	
	Prä-B-ALL	17	14	.59	±.12	
	Pro-B-ALL	*8*	*6*	*.75*	*±.15*	
	biphänotypisch	*1*	*1*	*.00*	-	
	Keine Angaben	*3*	-	*.33*	*±.27*	
Rezidivort	Knochenmark isoliert	93	73	.56	±.05	0,42
	Kombiniert	24	19	.62	±.10	
	Extramedullär isoliert	10	8	.40	±.16	
Rezidivzeitpunkt	Sehr früh	31	24	.36	±.09	0,014
	Früh	36	28	.58	±.08	
	Spät	60	47	.65	±.06	
Risikogruppe	S1	*2*	*2*	*.50*	*±.35*	0,057
	S2	74	58	.62	±.06	
	S3	23	18	.57	±.10	
	S4	28	22	.39	±.09	
Periphere Blastenzahl in 1/µl	< 1	34	27	.56	±.09	1,00
	1 – 10.000	82	66	.55	±.06	
	> 10.000	*8*	*6*	*.75*	*±.15*	
	Keine Angaben	*3*	-	*.33*	*±.27*	
BCR-ABL	Pos.	*2*	*5*	*.00*	-	-
	Neg.	39	95	.62	±.08	
	Keine Angaben	*86*	-	*.48*	*±.08*	
Frontline-Therapie	ALL-BFM	88	70	.60	±.05	0,49
	NHL-BFM	*5*	*4*	*.20*	*±.18*	
	CoALL	17	14	.47	±.12	
	Andere	15	12	.60	±.13	
	Keine Angaben	*2*	-	*.00*	-	
Kumulative Dosis der ZNS-Bestrahlung in Gy	Keine Bestrahlung	32	30	.62	±.09	0,88
	12	37	35	.59	±.08	
	15/18	28	26	.61	±.09	
	≥ 24	10	9	.50	±.16	
	Keine Angaben	*20*	-	*.35*	*±.11*	
Beobachtungszeit	Zeit > Median (vor 12/91)	64	50	.58	±.06	0,78
	Zeit < Median (nach 11/91)	63	50	.54	±.06	

4.2.1.1 Prognostische Bedeutung der Parameter der Patientencharakteristik

In den univariaten Analysen zeigen die Parameter Immunphänotyp und Rezidivzeitpunkt eine signifikante prognostische Relevanz. Für die Risikogruppeneinteilung und das Alter bei Erstdiagnose ist ein Trend zur prognostischen Relevanz erkennbar. Bei den restlichen Parametern besteht bei Vergleich der einzelnen pEFS-Werte kein signifikanter Unterschied. Bemerkenswert ist aber eine wenn auch nicht signifikant schlechtere pEFS von Patienten mit isoliert extramedullärem Rezidiv im Vergleich zu denen mit KM-Beteiligung.

Für die grafische Darstellung der pEFS abhängig vom Immunphänotyp in Abbildung 2 erfolgte eine Unterteilung in Patienten mit T- (n=13) und Non-T-ALL (n=111; 3 Pat. ohne Angaben für den Immunphänotyp von 127 Pat. sind ausgeschlossen). Dabei ist die pEFS in der Non-T-ALL-Gruppe fast doppelt so hoch wie in der T-ALL-Gruppe, die pSRV der Non-T-ALL-Gruppe mehr als doppelt so hoch wie in der T-ALL-Gruppe.

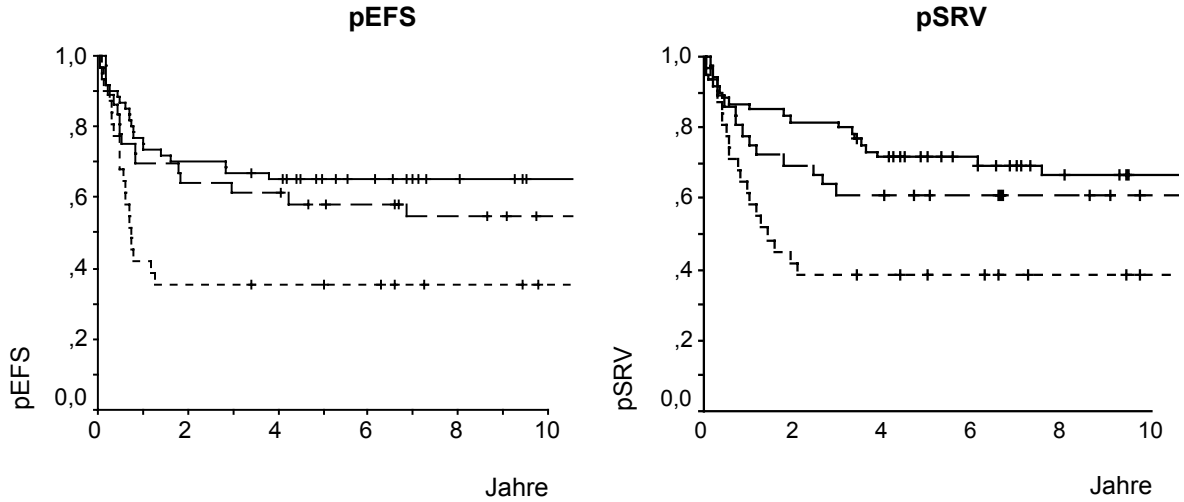
Abbildung 2 MFD CR2, pEFS und pSRV nach Immunphänotyp



Der Zeitpunkt des Rezidivs wurde als Faktor mit einer hohen prognostischen Relevanz für das ereignisfreie Überleben in der Auswertung dieser Arbeit bestätigt. Je früher der Rezidivzeitpunkt liegt, um so geringer ist die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien und des gesamten Überlebens nach SZT (Abb.3).

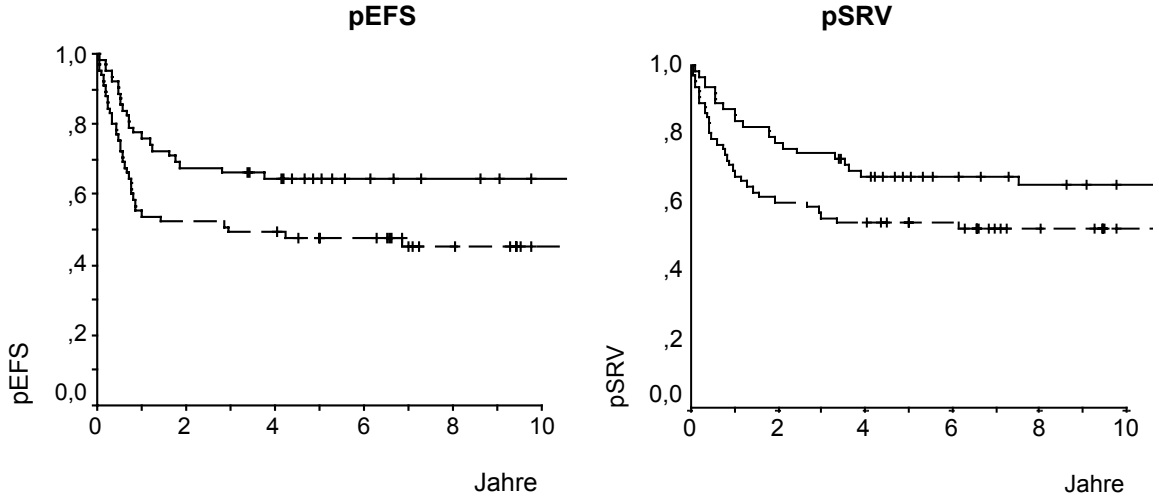
Die pEFS-Werte der Patienten mit einem Alter zwischen fünf und zehn Jahren bei Erstdiagnose und der Patienten, die älter als zehn Jahre bei Erstdiagnose waren, sind fast gleich (Tab.5). Bei Zusammenfassung dieser Patienten ergibt sich eine signifikant schlechtere pEFS gegenüber der pEFS der Patienten, die bei Erstdiagnose fünf Jahre alt oder jünger waren (Abb.4).

Abbildung 3 MFD CR2, pEFS und pSRV nach Rezidivzeitpunkt



—— **spät: n = 60; zens.= 38; pEFS= .65 ± .06** **zens.= 40; pSRV = .72 ± .06**
– – – **früh: n = 36; zens.= 20; pEFS= .58 ± .08** **zens.= 22; pSRV = .61 ± .08**
- - - - **sehr früh: n = 31; zens.= 11; pEFS= .36 ± .09** **zens.= 12; pSRV = .39 ± .09**
p = 0,012 **p = 0,009**

Abbildung 4 MFD CR2, pEFS und pSRV nach Alter bei Erstdiagnose



—— **≤5 Jahre: n = 62; zens.= 39; pEFS= .64 ± .06** **zens.= 40; pSRV= .68 ± .06**
– – – **>5 Jahre: n = 65; zens.= 30; pEFS= .48 ± .06** **zens.= 34; pSRV= .54 ± .06**
p = 0,032 **p = 0,084**

Der Parameter Beobachtungszeit erlaubt, eine mögliche Verbesserung der Therapieergebnisse z.B. durch Erfahrungszuwachs oder Verbesserung der Methode über die Zeit nachzuweisen. Das Kollektiv wurde dazu in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe umfasst Patienten, die innerhalb der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes rezidivierten (bis 11/1991). Die zweite Gruppe schließt alle Patienten mit Rezidivdiagnose zu einem späteren Zeitpunkt ein. Beide Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der pEFS kaum voneinander (Tab.5). Somit lässt sich ein „Gain-of-

experience“-Effekt in der univariaten Analyse nicht nachweisen. Der Parameter wird in Kapitel 4.2.5 mittels einer multivariaten Cox-Regression hinsichtlich seines prognostischen Einflusses unter Berücksichtigung weiterer relevanter prognostischer Parameter erneut beurteilt.

4.2.2 Rezidivtherapie und transplantationsassoziierte Therapie

Der Zeitraum zwischen Datum der Rezidivdiagnose und Datum der SZT betrug im Median 125 Tage. Die Anzahl transplantierter Zellen lag im Median bei 4,2 10^8 kg KG (kernhaltige Zellen) und 2,8 10^8 kg KG (mononukleäre Zellen). Die Angaben zur Anzahl der transplantierten Zellen sind jedoch lückenhaft. Den Berechnungen des Medians liegen nur knapp 60% bzw. ein Drittel der möglichen Angaben zugrunde. Bei nur drei Patienten liegen Angaben zu beiden Werten vor (Tab.6). Die Anzahl der transplantierten CD34+ Zellen konnte lediglich bei 16 Patienten (13%) ermittelt werden, weshalb auf eine Auswertung verzichtet wurde.

Tabelle 6 MFD CR2, Rezidivtherapie / kontinuierliche Parameter

	in	*Median*	*min.*	*max.*	*Keine Angaben*	
					absolut	*in %*
Zeit bis SZT	Tagen	125	46	481	-	-
Zahl der kernhaltigen Zellen	[10^8kg KG]	4,2	0,4	41,5	53	42
Zahl der mononukleären Zellen	[10^8kg KG]	2,8	0,6	9,0	81	64

In Tabelle 7 sind die kategorischen Parameter enthalten, die die Spender- / Empfänger-Konstellation, therapievorbereitende Maßnahmen und die praktische Durchführung der SZT betreffen.

Die meisten Patienten gehörten mit einem Anteil von fast 40% der Studie ALL-REZ BFM 90 an. Ein Viertel der Patienten wurde gemäß den Protokollen der 87er Studie behandelt. Die übrigen Patienten sind mit einem Anteil zwischen 8 und 16% der Gesamtgruppe auf die Studien ALL-REZ BFM 83, 85, 95 und 96 verteilt.

Im Rahmen der Konditionierung erhielt die Hälfte der Patienten keine ergänzende Boostbestrahlung. Bei rund einem Viertel des Gesamtkollektivs wurde zusätzlich zur Ganzkörperbestrahlung eine Dosisaufsättigung des Hodens vorgenommen. Bei 13% der Patienten erfolgte eine Boostbestrahlung des ZNS. Zehn Prozent erhielten einen ZNS-Boost in Kombination mit einem Hodenboost. Bei den restlichen 4% der Patienten wurde eine Bestrahlung des Mediastinums mit einer Aufsättigung des ZNS oder Hodens kombiniert.

Knapp zwei Drittel der Patienten waren mit ihrem SZ-Spender blutgruppenkompatibel. Bei 13% bestand eine AB0-Majordifferenz zum SZ-Spender, bei 15% eine Minordifferenz. Bei lediglich zwei Patienten lag eine Major- und Minorinkompatibilität vor.

Dem Großteil der Patienten stand ein Geschwister als SZ-Spender zur Verfügung. In 7% der Fälle dienten ein HLA-kompatibles Eltern- bzw. Großelternteil als SZ-Spender.

Tabelle 7 MFD CR2, Rezidivtherapie / kategorische Parameter

		Fallzahlen		*pEFS*	*± SE*	*P*
		absolut	*in %*			
Anzahl der Patienten		127	100	.56	±.04	
Studienzugehörigkeit	ALL-REZ BFM 83/85	20	16	.50	±.11	0,22
	ALL-REZ BFM 87	33	26	.58	±.09	
	ALL-REZ BFM 90	49	39	.53	±.07	
	ALL-REZ BFM 95	15	12	.47	±.13	
	ALL-REZ BFM 96	10	8	.90	±.09	
Konditionierung	TBI/VP16	85	68	.61	±.05	0,03
	TBI/VP16/CY	11	9	.73	±.13	
	TBI/CY*	21	17	.42	±.11	
	CY/BUS**	*8*	*6*	*.25*	*±.15*	
	Keine Angaben	*2*	-	*.00*	-	
Boostbestrahlung	Kein Boost	66	52	.55	±.06	0,98
	Neurokranium/ZNS°	16	13	.50	±.13	
	Hoden°°	30	24	.60	±.09	
	ZNS + Hoden	13	10	.62	±.13	
	Anderer Boost	*1*	*1*	*1.00*	-	
	Keine Angaben	*1*	-	*.00*	-	
AB0-Kompatibilität	AB0-kompatibel	81	63	.56	±.06	0,96
	AB0-Majordifferenz	17	13	.53	±.12	
	AB0-Minordifferenz	19	15	.51	±.12	
	AB0-Maj.+Min.diff.	*2*	*2*	*1.00*	-	
	Keine Angaben	*8*	-	*.63*	*±.17*	
SZ-Spender	Geschwister	118	93	.55	±.05	0,51
	Eltern/Großeltern	9	7	.67	±.16	
Geschlechtsverhältnis Empfänger / Spender	geschlechtsidentisch	57	45	.49	±.07	0,36
	geschlechtsdifferent	70	55	.61	±.06	
CMV-Status Empfänger	Negativ	62	52	.53	±.06	0,57
	Positiv (IgG)	57	47	.59	±.07	
	Positiv (IgG/IgM)	*1*	*1*	*1.00*	-	
	Keine Angaben	7	-	.43	±.19	
CMV-Status SZ-Spender	Negativ	58	62	.52	±.07	0,12
	Positiv (IgG)	35	37	.68	±.08	
	Positiv (IgG/IgM)	*1*	*1*	*1.00*	-	
	Keine Angaben	*33*	-	*.48*	*±.09*	
Herkunft des Transplantats	Knochenmark	121	97	.56	±.05	-
	Periphere SZ	*4*	*3*	*.50*	*±.25*	
	Keine Angaben	*2*	-	*.50*	*±.35*	
In vivo-T-Zelldepletion	Keine ATG-Gabe	119	98	.59	±.05	-
	ATG	*2*	*2*	*.00*	-	
	Keine Angaben	*6*	-	*.33*	*±.19*	
Ex vivo-T-Zelldepletion	Keine	117	97	.58	±.05	-
	Ja	*4*	*3*	*.25*	*±.22*	
	Keine Angaben	*6*	-	*.17*	*±.15*	
Anzahl der SZT pro Transplantationszentrum	10 Pat.< / SZT-Zentr.	38	30	.45	±.08	0,02
	10 Pat. ≥ / SZT-Zentr.	89	70	.61	±.05	
Zahl der kernhaltigen Zellen [10^8kg KG] (Median = 4,2)	Zellzahl < Median	37	50	.68	±.08	0,57
	Zellzahl ≥ Median	37	50	.62	±.08	
	Keine Angaben	*53*	-	*.43*	*±.07*	
Zahl der mononukleären Zellen [10^8kg KG] (Median = 2,8)	Zellzahl < Median	22	48	.27	±.10	0,02
	Zellzahl ≥ Median	24	52	.58	±.10	
	Keine Angaben	*81*	-	*.67*	*±.05*	

* 1x mit Thiotepa

** je 3x mit Thiotepa bzw. je 3x mit VP16

° 4x + Mediastinum

°° 1x + Mediastinum

Fünfundvierzig Prozent der Patienten hatten einen gleichgeschlechtlichen SZ-Spender. Gegenüber diesen Patienten ist die pEFS der Patienten mit geschlechtsdifferentem KM-Spender nicht schlechter. Herkunft der Stammzellen war fast ausschließlich das Knochenmark (97%). Lediglich vier Patienten erhielten Stammzellen, die aus dem peripheren Blut der SZ-Spender gewonnen wurden.

Knapp die Hälfte der SZ-Empfänger und -Spender hatte vor SZT einen negativen CMV-Status. Fünfundvierzig Prozent der Patienten und 28% der SZ-Spender waren IgG-positiv. Jeweils ein Patient und ein SZ-Spender wurden sowohl IgG- als auch IgM-positiv getestet. Eine *in-vivo*- oder *ex-vivo*-T-Zelldepletion wurde lediglich bei 2% bzw. 3% der Patienten durchgeführt.

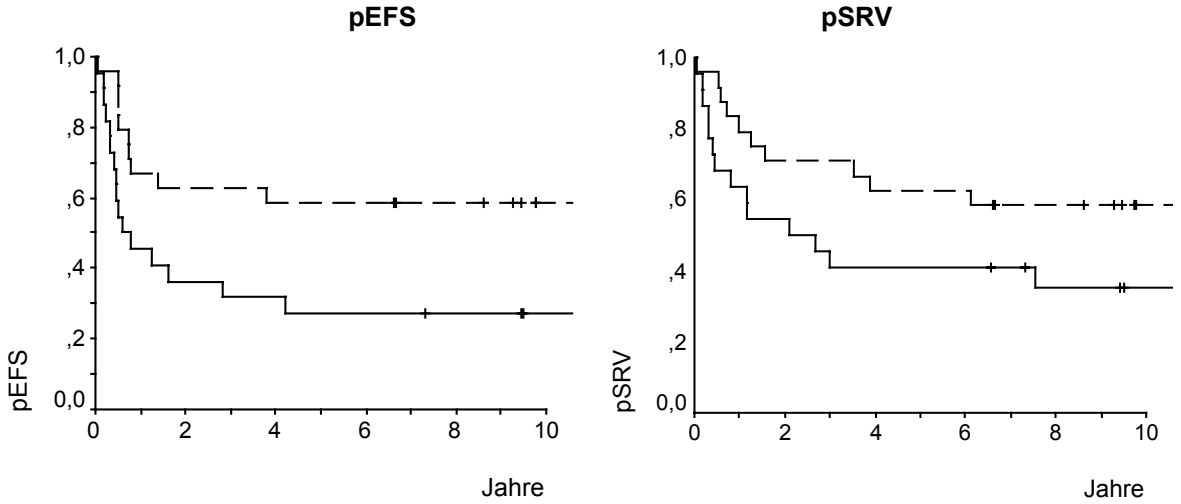
4.2.2.1 Prognostische Bedeutung therapieassoziierter Parameter

Die jeweils unterschiedliche Induktion einer zweiten Remission gemäß der ALL-REZ BFM Therapiestudien 83 – 96 hat keinen signifikanten Einfluss auf die pEFS. Innerhalb der Studien wurden insgesamt 19 Patienten nach Pilot- und 108 Patienten protokollgerecht nach Hauptstudien behandelt. Die Behandlung gemäß Pilot- oder Hauptstudie weist ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die pEFS auf (p=0,11).

Signifikante Unterschiede bezüglich der pEFS ergaben sich bei den Parametern Anzahl der transplantierten mononukleären Zellen und Konditionierung. Des weiteren wurde ein Zentrumseffekt festgestellt.

Bei Aufteilung des Patientenkollektivs MFD CR2 in jeweils zwei Gruppen mit Patienten, deren Anzahl transplantierter mononukleärer Zellen über bzw. unter dem berechneten Median liegt, unterscheiden sich die Wahrscheinlichkeiten ereignisfreien Überlebens signifikant voneinander (p=0,02), die Wahrscheinlichkeiten des Ge-

Abbildung 5 MFD CR2, pEFS und pSRV nach Anzahl der transplantierten mononukleären Zellen



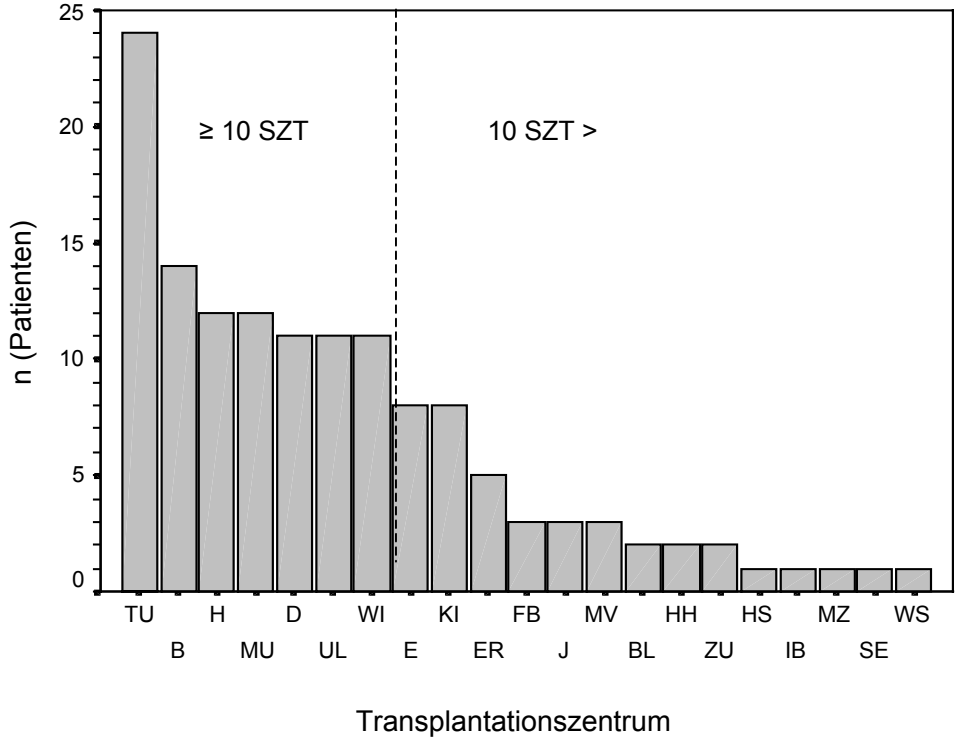
Zellzahl ≥ Median: n = 24; zens.= 14; pEFS=.58 ± .10 zens.= 14; pSRV =.62 ± .10
Zellzahl < Median: n = 22; zens.= 6; pEFS=.27 ± .10 zens.= 8 ; pSRV =.41 ± .10
p = 0,02 p = 0,09

samtüberlebens jedoch nicht. Allerdings besteht bei diesem Parameter ein hoher Anteil an fehlenden Werten (64%) und ein entsprechender Unterschied findet sich bei Betrachtung der Gesamtanzahl kernhaltiger Zellen nicht. In Abbildung 5 wird dieser Zusammenhang veranschaulicht.

Der Zentrumseffekt bezieht sich auf die Anzahl der transplantierten Patienten pro Transplantationszentrum. Sieben SZT-Zentren führten jeweils bei zehn oder mehr Patienten der MFD CR2-Gruppe während des Beobachtungszeitraum dieser Arbeit eine Transplantation durch. Insgesamt wurden 89 Patienten in diesen sieben Kliniken transplantiert. Die übrigen 14 SZT-Zentren haben jeweils weniger als zehn Patienten behandelt, insgesamt 38 Patienten (Abb.6).

Die pEFS der Patienten, die in den sieben „größeren“ Zentren behandelt wurden, ist signifikant höher. Gleichzeitig verzeichnen „größere“ Zentren gegenüber „kleineren“ Zentren eine signifikant geringere pTRD. Für die pREL wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (Abb.7, 8 u. 9).

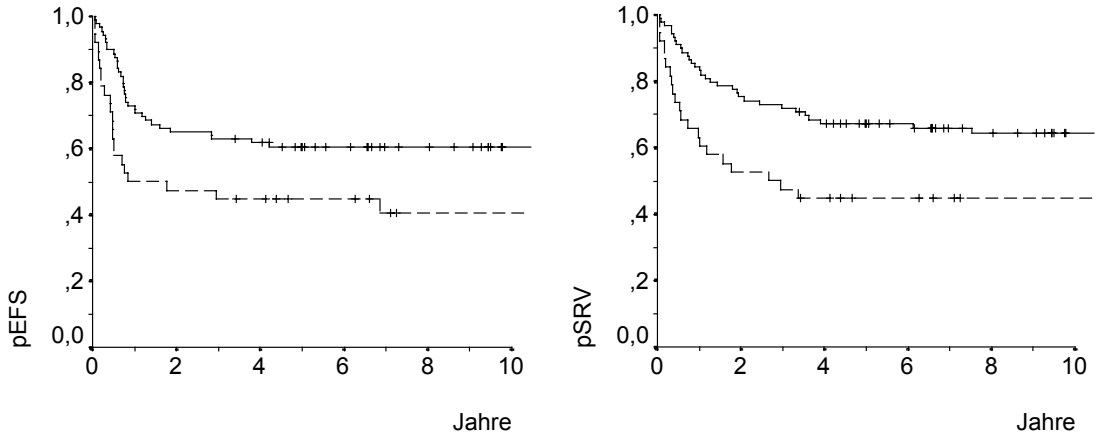
Abbildung 6 MFD CR2, Anzahl der SZT pro Klinik



Abkürzungen der Transplantationszentren:

BL	Basel	HH	Hamburg	MV	München/von Hauner
B	Berlin	HS	Homburg/Saar	SE	Seattle
D	Düsseldorf	IB	Innsbruck	TU	Tübingen
ER	Erlangen	J	Jena	UL	Ulm
E	Essen	KI	Kiel	WI	Wien
FB	Freiburg	MZ	Mainz	WS	Wiesbaden
H	Hannover	MU	München	ZU	Zürich

Abbildung 7 MFD CR2, pEFS und pSRV nach Anzahl der SZT pro Klinik



—— ≥ 10 Pat/Zentr: n = 89; zens.= 53; pEFS = .61 ± .05 zens.= 57; pSRV = .67 ± .05
- - - < 10 Pat/Zentr: n = 38; zens.= 16; pEFS = .45 ± .08 zens.= 17; pSRV = .45 ± .08
p = 0,018 p = 0,012

Abbildung 8 MFD CR2, pTRD nach Anzahl der SZT pro Klinik

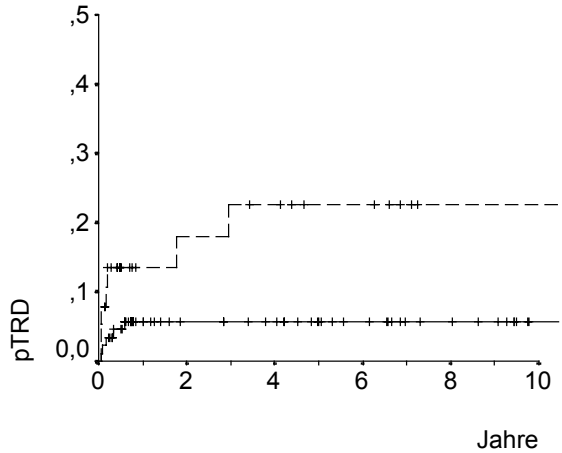
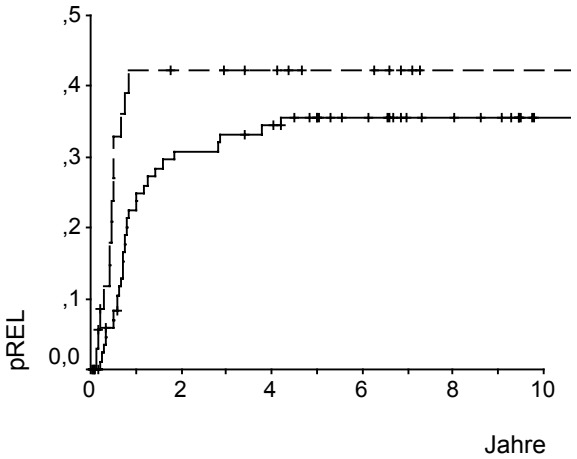


Abbildung 9 MFD CR2, pREL nach Anzahl der SZT pro Klinik



—— ≥ 10 Pat./Zentr: n = 89; zens.= 83; pTRD = .06 ± .03 zens.= 59; pREL = .36 ± .05
- - - < 10 Pat./Zentr: n = 38; zens.= 31; pTRD = .23 ± .08 zens.= 24; pREL = .42 ± .09
p = 0,029 p = 0,22

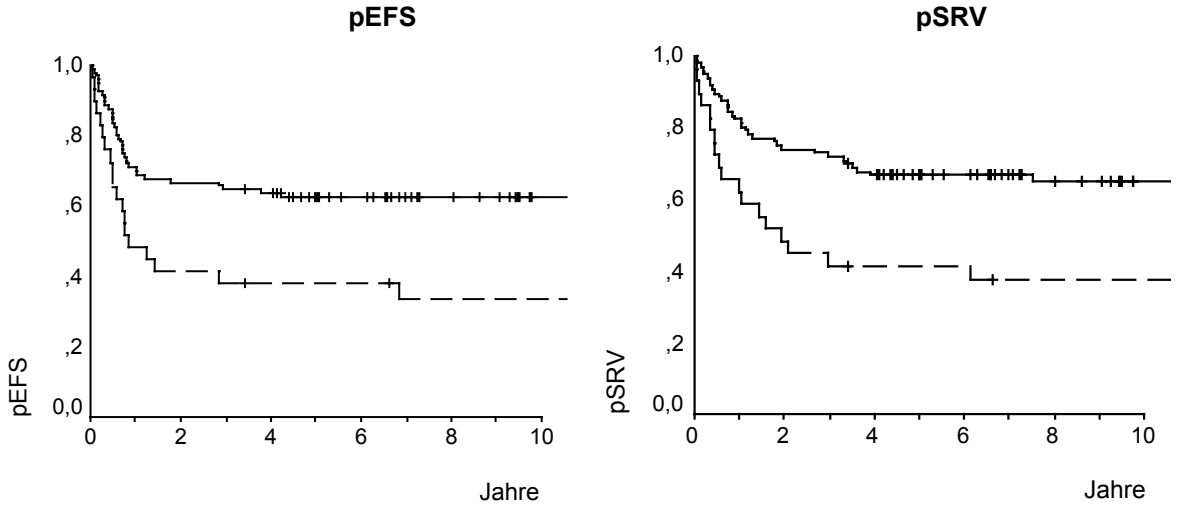
4.2.2.2 Prognostische Bedeutung der Konditionierungstherapie

Die Wahrscheinlichkeiten ereignisfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung unterscheiden sich signifikant voneinander (Tab.7). Für eine gesonderte Auswertung erfolgte eine Unterteilung anhand der Konditionierungsschemata in zwei Gruppen. Zusammengefasst wurden Patienten, die mit einer Ganzkörperbestrahlung und VP16 mit oder ohne Cyclophosphamid (CY) vorbehandelt wurden. Die restlichen Patienten bildeten die zweite Gruppe (Andere). In Abbildung 10 ist der Verlauf der pEFS und der pSRV beider Gruppen dargestellt.

In Tabelle 8 ist eine Patientencharakteristik beider Gruppen aufgeführt, um mögliche Schiefen bei der Verteilung prognostischer Parameter auszuschließen. Dabei bestehen zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede bei den Parametern Beobachtungszeit und Studienzugehörigkeit sowie Alter bei Erstdiagnose und Rezidiv. Patienten mit anderen Konditionierungen sind jeweils signifikant älter.

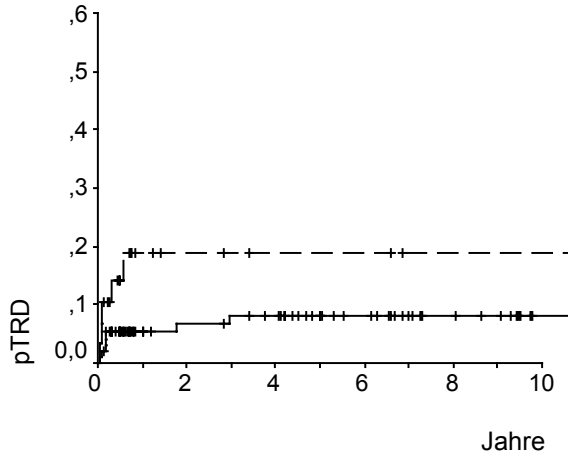
Einen signifikanten Unterschied weist auch die Verteilung der Folgeereignisse zwischen den beiden Gruppen auf (Tab.9). Mit TBI/VP16 konditionierte Patienten haben eine geringere Rezidiv- und Therapietodesrate.

Abbildung 10 MFD CR2, pEFS und pSRV nach Konditionierung



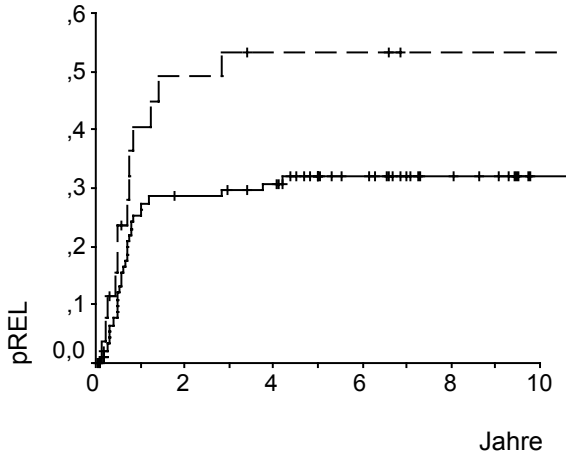
—— **TBI/VP16 (±CY): n = 96; zens.= 60; pEFS= .62 ± .05** **zens.= 63; pSRV = .67 ± .05**
– – – **Andere: n = 29; zens.= 9; pEFS= .38 ± .09** **zens.= 10; pSRV = .41 ± .09**
p = 0,002 **p = 0,001**

Abbildung 11 MFD CR2, pTRD nach Konditionierung



—— **TBI/VP16 (±CY) n = 94; zens.= 87; pTRD= .08 ± .03**
– – – **Andere n = 29; zens.= 23; pTRD= .19 ± .08**
p = 0,023

Abbildung 12 MFD CR2, pREL nach Konditionierung



zens.= 67; pREL = .32 ± .05
zens.= 16; pREL = .53 ± .10
p = 0,05

Dieser Unterschied zeigt sich in gleicher Weise bei Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten therapieassoziierter Todesfälle (pTRD) und Rezidive (pREL) in den Abbildungen 8 und 9. Die kurze Kaskade der Therapietodesfälle in der Gruppe mit anderen Konditionierungen deutet auf mehr akute Todesfälle hin, während in der TBI/VP16-Gruppe auch spätere Todesfälle im Rahmen einer chronischen GvHD zu verzeichnen sind.

Tabelle 8 MFD CR2, TBI/VP16 (±CY) vs. Andere, Patientencharakteristik / Rezidivtherapie

Konditionierung		***TBI/VP16 (±CY)***	***Andere***	***P***
Anzahl der Patienten		96	29	
Alter bei Erstdiagnose in J.	Median (min./max.)	4,6 (0,7 / 16,7)	9,1 (0,6 / 21,4)	0,02
Alter bei Rezidiv in J.	Median (min./max.)	7,6 (1,6 / 20,7)	11,7 (1,1 / 19,8)	0,01
Remissionsdauer des vorherigen Rezidivs in J.	Median (min./max.)	2,3 (0,4 / 6,2)	2,0 (0,2 / 6,6)	0,58
Beobachtungszeit in J.	Median (min./max.)	9,8 (3,8 / 17,6)	15,2 (3,7 / 18,2)	<0,001
Log10 der Anzahl peripherer Blasten in 1/µl	Median (min./max.) Keine Angaben	2,4 (0 / 5,0) 2	2,1 (0 / 4,3) 1	0,43
Zeit bis SZT in d	Median (min./max.)	124 (46 / 481)	144 (61 / 347)	0,11
Geschlecht	männlich weiblich	64 (67%) 32 (33%)	16 (55%) 13 (45%)	0,26
Immunphänotyp	T/prä-T-ALL B-Vorläufer-ALL Keine Angaben	11 (11%) 85 (89%) -	2 (5%) 24 (95%) 3	0,58
Rezidivort	Knochenmark isoliert Kombiniert Extramedullär isoliert	69 (72%) 18 (19%) 9 (9%)	22 (75%) 6 (21%) 1 (3%)	0,59
Rezidivzeitpunkt	sehr früh früh spät	22 (23%) 28 (29%) 46 (48%)	9 (31%) 7 (24%) 13 (45%)	0,66
Risikogruppe	S1 S2 S3 S4	2 (2%) 58 (60%) 17 (18%) 19 (20%)	- 15 (52%) 5 (17%) 9 (31%)	0,54
Kumulative Dosis der ZNS-Bestrahlung in Gy	Keine Bestrahlung 12 15/18 ≥ 24 Keine Angaben	26 (29%) 33 (37%) 22 (25%) 8 (9%) 7	6 (35%) 3 (18%) 6 (35%) 2 (12%) 12	0,48
Studienzugehörigkeit	ALL-REZ BFM 83 ALL-REZ BFM 85 ALL-REZ BFM 87 ALL-REZ BFM 90 ALL-REZ BFM 95 ALL-REZ BFM 96	1 (1%) 3 (3%) 30 (31%) 41 (43%) 12 (13%) 9 (9%)	6 (21%) 9 (31%) 3 (10%) 7 (24%) 3 (10%) 1 (3%)	<0,0001

Tabelle 9 MFD CR2, TBI/VP16 (±CY) vs. Andere, Therapieergebnisse

Konditionierung		*TBI/VP16 (±CY)*	*Andere*	*P*
Anzahl der Patienten		96	29	
Take in d (> 1000 Leukos/µl)	Median (min./max.)	18 (6 / 51)	17,5 (10 / 51)	0,26
	Abstoßung nach Engraftment	2 (2%)	-	
	Kein Take wg. Ereignis	1 (1%)	2 (8%)	
	Keine Angaben	2	3	
Folgeereignisse	Therapietodesfälle	7 (7%)	6 (21%)	0,007
	Rezidiv	29 (31%)	13 (45%)	
	Zweitmalignom	-	1 (3%)	
	CCR	58 (62%)	9 (31%)	
	Keine Angaben	2	2	

4.2.3 Engraftment und GvHD

Der Take als Gradmesser für die hämatopoetische Rekonstitution nach durchgeführter SZT trat im Median nach 18 Tagen ein. Drei Patienten sind vor dem möglichen Erreichen eines Takes verstorben. Bei allen anderen Patienten konnte ein Anwachsen des Transplantats festgestellt werden. In zwei Fällen kam es zu einer Abstoßung des bereits angewachsenen Transplantats (Tab.10).

Tabelle 10 MFD CR2, Engraftment

	Median (min./max.)	*Kein Take wg. Ereignis*	*Kein Engraftment*	*Abstoßung nach Engraftment*	*Keine Angaben*
Take in d (> 1000 Leukos/µl)	18 (6 / 51)	3 (2%)	-	2 (2%)	4

Der Anteil der Patienten mit Diagnose einer akuten GvHD überwiegt den Anteil der Patienten ohne manifeste Zeichen einer akuten GvHD. Es handelte sich in den meisten Fällen um eine GvHD I°/II°, die sich zumeist auf eine Beteiligung der Haut beschränkte. In 7% der Fälle kam es zu einer GvHD III°/IV°, meistens mit Beteiligung aller drei Manifestationsorgane Haut, Darm und Leber. Eine chronische GvHD trat bei 23 Patienten auf, jeweils zu fast gleichen Anteilen in der Ausprägung einer limitierten bzw. ausgedehnten chronischen GvHD (Tab.11).

Tabelle 11 MFD CR2, Engraftment und GvHD

		Fallzahlen		*pEFS*	*± SE*	*P*
		absolut	*in %*			
Anzahl der Patienten		127	100	.56	±.04	
Take (Median = 18d)	Take < Median	54	43	.54	±.07	0,40
	Take ≥ Median	68	54	.59	±.06	
Akute GvHD	Keine	47	38	.57	±.07	0,98
	I°	52	42	.58	±.07	
	II°	17	14	.71	±.11	
	III°	*6*	*5*	*.33*	±*.19*	
	IV°	*2*	*2*	*.00*	-	
	Ereignis vor Take	*2*	-	*.00*	-	
	Keine Angaben	*1*	-	*.00*	-	
Chronische GvHD	Keine	79	77	.58	±.06	0,17
	Limitiert	11	11	.82	±.12	*0,06
	Ausgedehnt	12	12	.83	±.11	
	Ereignis v. chr. GvHD	*13*	-	*.08*	±*.07*	
	Keine Angaben	*12*	-	*.29*	±*.17*	

* bei Zusammenfassung von limitierter und ausgedehnter chronischer GvHD

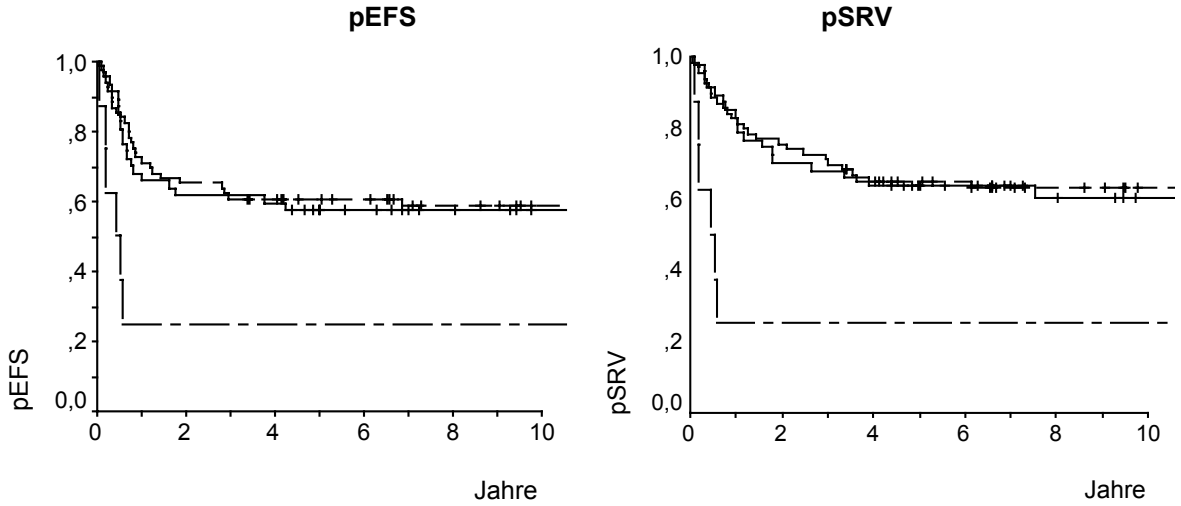
4.2.3.1 Prognostische Bedeutung von Engraftment und GvHD

Ein Vergleich der pEFS in Abhängigkeit der Zeitdauer bis zum Erreichen des Takes ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen erfolgte anhand des Medians.

Nach Zusammenfassung der Patienten, die eine akute GvHD erlitten haben, ist die pEFS und pSRV der Patienten mit akuter GvHD I°/II° ungefähr gleich dem der Patienten ohne GvHD. Demgegenüber haben Patienten mit akuter GvHD III°/IV° eine signifikant geringere pEFS und pSRV (Abb.13).

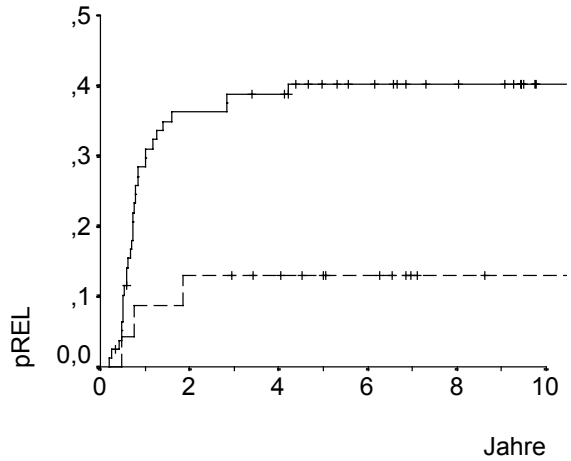
Patienten mit chronischer GvHD erreichen eine grenzwertig signifikant bessere pEFS gegenüber den Patienten, die keine chronische GvHD erlitten haben (Tab.11). Auch die Häufigkeiten der Folgeereignisse in Abhängigkeit des Auftretens chronischer GvHD ist grenzwertig signifikant unterschiedlich (Tab.12). Dabei ist die Mortalität unter den Patienten mit chronischer GvHD nur geringfügig höher. Das Auftreten von chronischer GvHD ist aber mit einer signifikant geringeren kumulativen Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert (Abb.14).

Abbildung 13 MFD CR2, pEFS und pSRV nach akuter GvHD



—— Ø ak. GvHD : n = 47; zens.= 27; pEFS= .57 ± .07 zens.= 29; pSRV = .64 ± .07
- - - ak. GvHD I°/II° : n = 69; zens.= 40; pEFS= .61 ± .06 zens.= 43; pSRV = .65 ± .06
– - – ak. GvHD III°/IV°: n = 8; zens.= 2; pEFS= .25 ± .15 zens.= 2; pSRV = .25 ± .15
p = 0,01 p = 0,002

Abbildung 14 MFD CR2, pREL nach chronischer GvHD



—— Ø chron. GvHD: n = 79; zens.= 48; pREL = .40 ± .06
- - - mit chron. GvHD: n = 23; zens.= 20; pREL = .13 ± .07
p = 0,02

Tabelle 12 MFD CR2, Folgeereignisse ohne chronische / mit chronischer GvHD

	Keine chronische GvHD	*Chronische GvHD Limitiert/ausgedehnt*
CCR	43 (56%)	18 (78%)
Rezidiv	31 (40%)	3 (13%)
Therapietodesfälle	2 (3%)	2 (9%)
Zweitmalignom	1 (1%)	-
Keine Angaben	2	2

p = 0,06 (Pearson)

4.2.3.2 Prädiktive Faktoren für akute und chronische GvHD

Es konnte kein Parameter mit Hilfe univariater oder multivariater Analysen ermittelt werden (Pearson- und Fisher-Test sowie binär logistische Regression), der mit dem Auftreten akuter GvHD I°- IV°, akuter GvHD II°- IV° bzw. akuter GvHD III°- IV° assoziiert ist. Dabei wurden zahlreiche Parameter wie z.B. Geschlecht und Alter des Patienten, Verhältnis des Spendergeschlechts zum Empfängergeschlecht, Blutgruppenkompatibilität, Art der Konditionierung, Anzahl der transplantierten Zellen, Art der GvHD-Prophylaxe, Zeitpunkt des Take und CMV-Reaktivierung mit untersucht. Auch der Status der CMV-Serologie von Patient und Spender bzw. das Verhältnis der CMV-Status zwischen Patient und Spender hat keinen Einfluss auf das Risiko, eine akute GvHD zu erleiden.

Unter den Patienten mit akuter GvHD ist im Verlauf ein größerer Teil an einer chronischen GvHD erkrankt (sekundär chronische GvHD) als unter den Patienten ohne Manifestation einer akuten GvHD (primär chronische GvHD). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Bei einigen Patienten verhinderte ein Ereignis innerhalb der ersten 100 Tage nach SZT das mögliche Auftreten einer chronischen GvHD (Tab.13).

Tabelle 13 MFD CR2, Häufigkeit der primären bzw. sekundären chronischen GvHD

	Gesamtanzahl d. Pat. n (100%)	*Keine chronische GvHD*	*Chronische GvHD, limitiert/ausgedehnt*	*Keine chronische GvHD, da vorher Ereignis*
Anzahl d. Patienten	102	79 (77%)	23 (23%)	9
Keine akute GvHD	36	31 (86%)	5 (14%)	4
Akute GvHD I°/II°	62	45 (73%)	17 (27%)	4
Akute GvHD III°/IV°	4	3 (75%)	1 (25%)	1

p = 0,30 (Pearson)
p = 0,14 (Fisher / bei Zusammenfassung aller Patienten mit akuter GvHD)

4.2.4 Folgeereignisse

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Auswertung in anhaltender kompletter Remission. Ein Folgerezidiv war das häufigste Ereignis nach SZT. Jeder zehnte Patient verstarb an den Therapiefolgen. Bei einem Patienten wurde ein Zweitmalignom diagnostiziert (Tab.14).

Tabelle 14 MFD CR2, Folgeereignisse

	Fallzahlen	
	absolut	*in %*
CCR, ohne Folgeereignis	67	54
Rezidiv	44	35
Therapietodesfälle	13	10
Zweitmalignom	1	1
Keine Angaben	2	-
Gesamt	125 (+2)	100

Bei 43 der 44 Patienten mit Folgerezidiv ist der Ort des Folgerezidivs bekannt. Die Verteilung der unterschiedlichen Lokalisationen des Folgerezidivs gegenüber der Lokalisation des vorhergehenden (ersten) Rezidivs ist in Tabelle 15 aufgeführt. Die meisten Folgerezidive waren isolierte Knochenmarkrezidive, sowohl insgesamt als auch in Abhängigkeit von der Lokalisation des vorhergehenden Rezidivs.

Tabelle 15 MFD CR2, Ort des Folgerezidivs

Ort des Folgerezidivs / *Ort des ersten Rezidivs*		*Gesamt*		*KM isoliert*		*KM kombiniert*		*ZNS*		*Testis*		*Sonstige*	
		n	*in%*	*n*	*in%*	*n*	*in%*	*n*	*in%*	*n*	*in%*	*n*	*in%*
KM isoliert		33	*100*	23	*70*	3	*9*	1	*3*	3	*9*	3	*9*
KM kombiniert		5	*100*	3	*60*	1	*20*	1	*20*	-	-	-	-
EM isoliert	ZNS	2	*100*	1	*50*	-	-	1	*50*	-	-	-	-
	Testis	1	*100*	1	*100*	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sonstige	2	*100*	1	*50*	-	-	-	-	-	-	1	*50*
Gesamt		43	*100*	29	*67*	4	*9*	3	*7*	3	*7*	4	*9*

1 Patient mit Folgerezidiv ohne Angaben zum Rezidivort

4.2.4.1 Therapieassoziierte Todesfälle

Insgesamt 13 Patienten verstarben nach durchgeführter SZT an den Folgen der Therapie. Therapieassoziierte Todesfälle sind damit das zweithäufigste Folgeereignis nach SZT (10%). Die meisten Patienten sind an einem Multiorganversagen im Zeitraum von 2 ½ Wochen bis 2 Jahren nach SZT verstorben. Drei Patienten verstarben infolge einer GvHD; davon zwei Patienten innerhalb von 2 Monaten auf Grund einer

Tabelle 16 MFD CR2, Ursachen der Therapietodesfälle

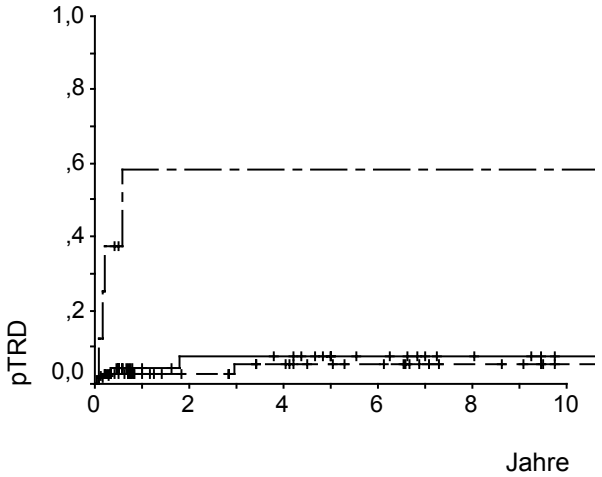
Ursachen (Gesamtfallzahl n)	*Pat. Nr.*	*Zeitintervall zwischen SZT u. Therapietod*	*Bemerkungen*
Multiorganversagen (6)	1	2 ½ Wochen	Candida-Sepsis, HK-Versagen
	2	3 ½ Wochen	Sepsis
	3	4 Wochen	V.a. Reye-Syndrom / zerebrales Koma
	4	4 Wochen	HK-Versagen
	5	4 Monate	V.a. Virusenzephalitis
	6	2 Jahre	Abstoßung n. SZT, mehrmals retransplantiert, Leberinsuff., HK-Versagen
GvHD (3)	1	2 Monate	Akute GvHD III°
	2	2 Monate	Akute GvHD IV°
	3	12 Jahre	Ausgedehnte chronische GvHD
Interstitielle Pneumonie (4)	1	2 ½ Wochen	-
	2	2 Monate	Respirator. Insuffizienz nach 2. SZT
	3	7 Monate	-
	4	3 Jahre	Ausgedehnte chronische GvHD

akuten GvHD und ein Patient mit einer chronischen GvHD, der nach 12 Jahren den Komplikationen erlegen ist. Vier Patienten verstarben auf Grund einer interstitiellen Pneumonie, in einem Fall 3 Jahre nach SZT vor dem Hintergrund einer chronischen GvHD. Eine genaue Benennung der Todesursache ist wegen der multifaktoriellen Genese und der teilweise sehr knappen Angaben zum Krankheitsverlauf insgesamt schwierig (Tab.16).

4.2.4.2 Prädiktoren für therapieassoziierte Mortalität

Das Therapiemortalitätsrisiko ist bei Patienten mit akuter GvHD III°/IV° erheblich höher als bei Patienten mit akuter GvHD I°/II° (Abb.15). An den Folgen der Therapie verstorbene Patienten haben ein wesentlich höheres medianes Alter bei Erstdiagnose und Rezidivdiagnose als das übrige Patientenkollektiv (Abb.16 u.17). Bei einem Vergleich der pTRD ergibt sich die höchste Signifikanz nach Unterteilung in Patienten, die jünger bzw. älter als 12 Jahre bei Erstdiagnose sowie jünger bzw. älter als 13 Jahre bei Rezidivdiagnose sind (Abb.18 u.19).

Abbildung 15 MFD CR2, pTRD nach Grad der akuten GvHD



—— Ø ak. GvHD : n = 47; zens.= 44; pTRD = .08 ± .04
- - - - ak. GvHD I°/II° : n = 69; zens.= 65; pTRD = .05 ± .03
– - – ak. GvHD III°/IV°: n = 8; zens.= 4; pTRD = .58 ± .21
p < 0,0001

Abbildung 16 MFD CR2, Alter bei Erstdiagnose nach Therapietod ja/nein (p=0,056)

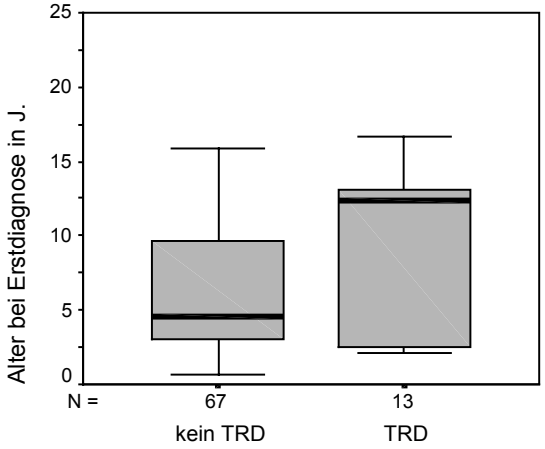


Abbildung 17 MFD CR2, Alter bei Rezidiv nach Therapietod ja/nein (p=0,043)

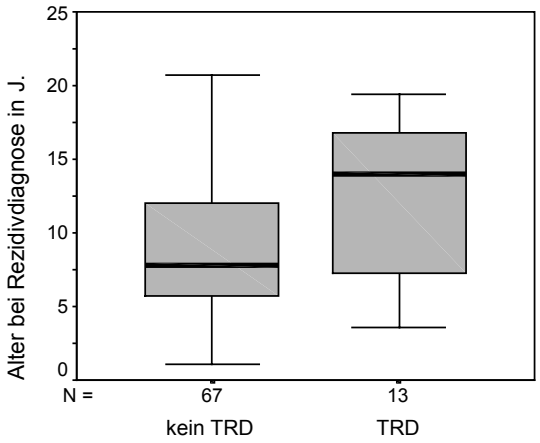
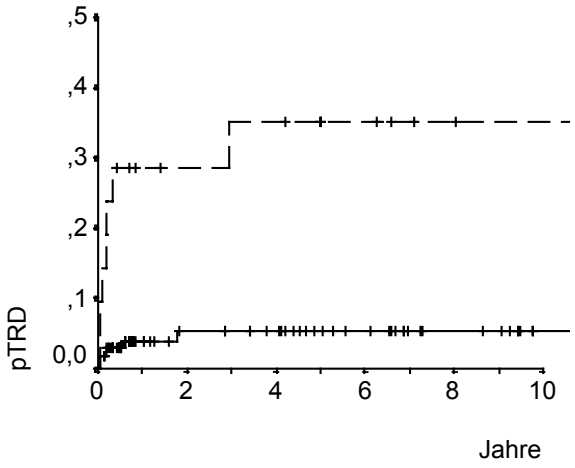


Abbildung 18 MFD CR2, pTRD nach Alter bei Erstdiagnose

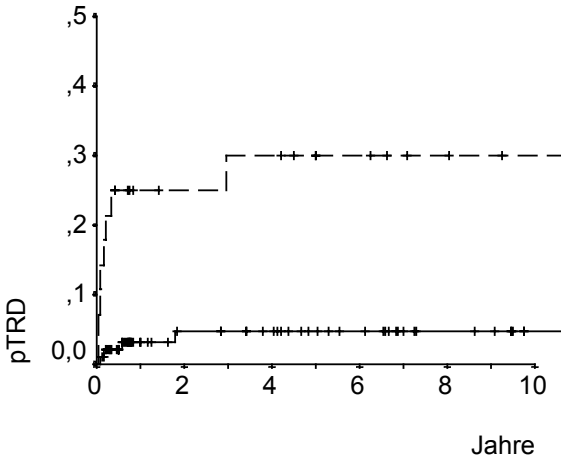


—— **≤ 12 Jahre:**
n = 106; zens.= 100; pTRD = .05 ± .02

- - - - **> 12 Jahre:**
n = 21; zens.= 14; pTRD = .35 ± .11

p = 0,0001

Abbildung 19 MFD CR2, pTRD nach Alter bei Rezidiv



—— **≤ 13 Jahre:**
n = 99; zens.= 94; pTRD = .05 ± .02

- - - - **> 13 Jahre:**
n = 28; zens.= 20; pTRD = .30 ± .09

p = 0,0001

4.2.5 Unabhängige prognostische Faktoren für das ereignisfreie Überleben

Die Ergebnisse der univariaten Analysen wurden durch die multivariate Cox-Regression überprüft. Art der Konditionierung und Immunphänotyp stellen sich als unabhängige prognostische Faktoren dar (Tab.17). Nach Ausschluss des Parameters Konditionierung werden zusätzlich die Parameter Rezidivzeitpunkt und Zentrumseffekt signifikant (Tab.18). Für das Alter bei Erstdiagnose konnte in der univariaten Analyse ein Einfluss auf die pEFS festgestellt werden. Eine unabhängige prognostische Relevanz dieses Parameters wurde mit Hilfe der multivariaten Cox-Regression nicht nachgewiesen.

Tabelle 17 MFD CR2, Multivariate Cox-Regression

Parameter	*Ausprägung*	*N*	*Risiko-Ratio (ExpB)*	*P*
Konditionierung				0,002
	TBI/VP16 Non-TBI/VP16	96 29	1 2,354	
Immunphänotyp				0,008
	Non-T T	111 13	1 2,633	

Tabelle 18 MFD CR2, Multivariate Cox-Regression (ohne Konditionierung)

Parameter	*Ausprägung*	*N*	*Risiko-Ratio (ExpB)*	*P*
Immunphänotyp				0,080
	Non-T T	111 13	1 1,946	
Rezidivzeitpunkt				0,040
	Spät Früh Sehr früh	60 36 31	1 1,019 2,085	 0,957 0,023
Zentrumseffekt				0,025
	Klinik mit ≥ 10 SZT Klinik mit < 10 SZT	89 38	1 1,878	

4.3 Vergleich von Haupt- und Nebengruppen

In diesem Abschnitt werden in zwei vergleichenden Auswertungen der Einfluss des Remissionsstatus vor SZT sowie der Einfluss der HLA-Kompatibilität von KM-Spender und –Empfänger auf die Behandlungsergebnisse nach MFD-SZT untersucht. Im ersten Teil werden die Hauptgruppe MFD CR2 und die Gruppen der in dritter Vollremission sowie der im Rezidiv transplantierten Patienten (MFD CR3 und MFD CR0) miteinander verglichen. Im zweiten Teil werden im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse 23 Patienten mit HLA-differentem SZ-Spender aus der Gruppe MMFD CR2/3 den jeweils in prognostisch relevanten Parametern übereinstimmenden Patienten mit HLA-identischem SZ-Spender aus den Gruppen MFD CR2 und MFD CR3 gegenüber gestellt.

4.3.1 Remissionsstatus vor SZT: MFD CR2 vs. CR3 vs. keine CR

4.3.1.1 Patientencharakteristik

Hinsichtlich des Alters bei Erstdiagnose besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen. Auf Grund des fortgeschritteneren Krankheitsstadiums unterscheidet sich die Gruppe MFD CR3 von der Gruppe MFD CR2 tendenziell im Alter bei Diagnose des aktuellen Rezidivs. Außerdem hatten Patienten der Gruppe MFD CR3 zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose eine signifikant geringere Anzahl peripherer Blasten. (Abb.20/Tab.19)

Abbildung 20 CR2 vs. CR3 vs. CR0, Dekadischer Logarithmus der Anzahl peripherer Blasten

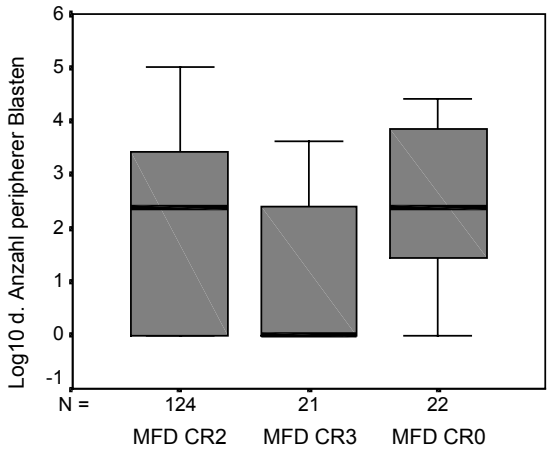
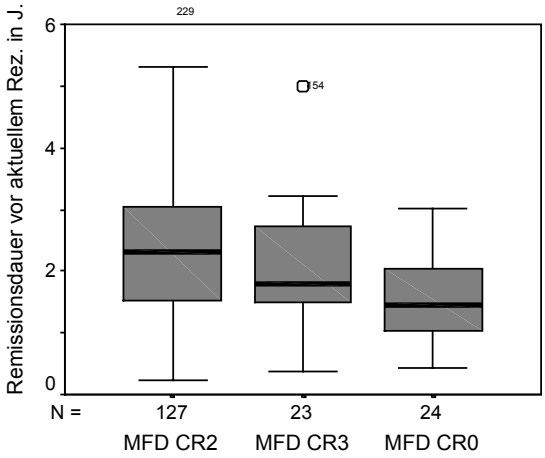


Abbildung 21 CR2 vs. CR3 vs. CR0, Remissionsdauer vor aktuellem Rezidiv



Weiterhin existieren Unterschiede bei der Verteilung des Rezidivorts und des Rezidivzeitpunkts. Bei Patienten der Gruppe MFD CR3 traten vermehrt extramedulläre Rezidive und weniger isolierte KM-Rezidive auf. Die Abweichung ist signifikant gegenüber der Gruppe MFD CR0 und grenzwertig signifikant gegenüber der Gruppe MFD CR2. In der Gruppe MFD CR0 wurden signifikant häufiger sehr frühe Rezidive diagnostiziert, was auch in der kürzesten medianen Remissionsdauer vor dem aktuellen Rezidiv zum Ausdruck kommt (Abb.21/Tab.19).

Die genannten Umstände wirken sich auf die Risikogruppenverteilung innerhalb der einzelnen Patientengruppen aus. MFD CR0 ist dabei durch den höchsten Anteil an Hochrisikopatienten gekennzeichnet. Die meisten Patienten mit einer kumulativen Dosis der ZNS-Bestrahlung von ≥ 15 Gy sind in der Gruppe MFD CR3 vertreten. Der Anteil nicht vorbestrahlter Patienten ist in dieser Gruppe vergleichsweise am geringsten (Tab.19).

Tabelle 19 CR2 vs. CR3 vs. CR0, Patientencharakteristik

Remissionsstatus		***CR2***	***CR3***	***CR0***	***P***
Anzahl der Patienten		127	23	24	
Alter bei Erstdiagnose in J.	Median (min./max.)	5,4 (0,6 / 21,4)	4,1 (1,5 / 14,1)	5,3 (0,8 / 16,2)	*0,14 **0,81 ***0,42
Alter bei Rezidiv in J.	Median (min./max.)	7,8 (1,1 / 24,8)	9,6 (3,0 / 19,8)	9,2 (2,7 / 19,2)	*0,06 **0,90 ***0,23
Dauer der vorhergehenden Remission in J.	Median (min./max.)	2,3 (0,2 / 6,6)	1,8 (0,4 / 10,4)	1,5 (0,4 / 3,0)	*0,36 **<0,001 ***0,06
Beobachtungszeit in J.	Median (min./max.)	10,3 (3,7 / 18,2)	10,7 (6,0 / 18,0)	9,9 (4,1 / 16,7)	*0,59 **0,37 ***0,27
Log10 der Anzahl peripherer Blasten in 1/µl	Median (min./max.)	2,4 (0 / 5,0)	0,0 (0 / 3,6)	2,4 (0 / 4,4)	*0,007 **0,97 ***0,03
Geschlecht	männlich weiblich	81 (64%) 46 (36%)	16 (70%) 7 (30%)	14 (58%) 10 (42%)	*0,59 **0,61 ***0,42
Immunphänotyp	T/prä-T-ALL B-Vorläufer-ALL keine Angaben	13 (10%) 111 (90%) 3	1 (5%) 21 (95%) 1	4 (18%) 18 (82%) 2	*0,63 **0,10 ***0,10
Rezidivort	KM isoliert Kombiniert EM isoliert	93 (73%) 24 (19%) 10 (8%)	13 (57%) 5 (22%) 5 (22%)	17 (71%) 7 (29%) -	*0,07 **0,99 ***0,05
Rezidivzeitpunkt	sehr früh früh spät	31 (24%) 36 (28%) 60 (47%)	5 (22%) 9 (39%) 9 (39%)	13 (54%) 7 (29%) 4 (17%)	*0,70 **0,001 ***0,06
Risikogruppe	S1 S2 S3 S4	2 (2%) 74 (58%) 23 (18%) 28 (22%)	- 14 (61%) 4 (17%) 5 (22%)	- 6 (25%) 5 (21%) 13 (54%)	*1,00 **0,001 ***0,03
Kumulative Dosis der ZNS-Bestrahlung in Gy	Keine Bestrahlung 12 15/18 ≥ 24 Keine Angaben	32 (30%) 37 (35%) 28 (26%) 10 (9%) 20	2 (11%) 3 (17%) 8 (44%) 5 (28%) 5	6 (29%) 8 (38%) 5 (24%) 2 (10%) 3	*0,004 **0,98 ***0,11

* CR2 vs. CR3
** CR2 vs. CR0
*** CR3 vs. CR0

4.3.1.2 Rezidivtherapie

Bezüglich der Rezidivtherapie wurden die Gruppen anhand der wichtigsten Parameter, die die Therapiemodalitäten betreffen, miteinander verglichen.

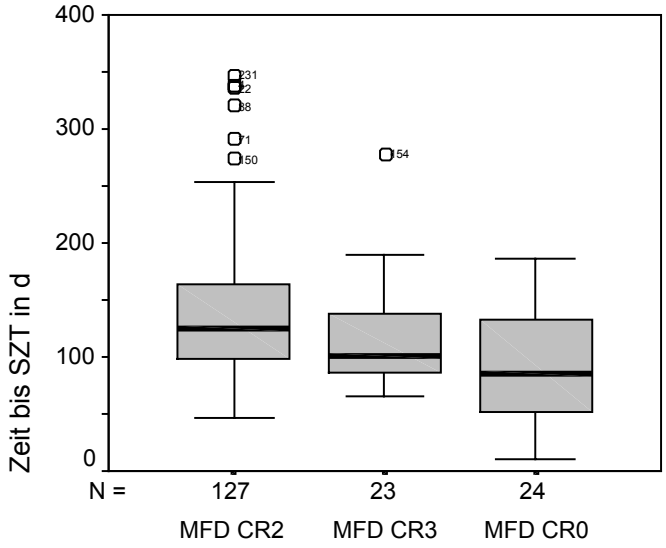
Das Zeitintervall zwischen Datum der Rezidivdiagnose und SZT-Datum ist in der Gruppe MFD CR2 signifikant länger als in den beiden anderen Gruppen (*Zeit bis SZT* in Tab.20/Abb.22). In Bezug auf die Verteilung der durchgeführten Konditionierungen finden sich in der Gruppe MFD CR2 signifikant mehr Patienten mit TBI/VP16 als in der Gruppe MFD CR3. Hinsichtlich der Anzahl der transplantierten kernhaltigen Zellen ist der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ebenfalls signifikant (Tab.20).

Tabelle 20 CR2 vs. CR3 vs. CR0, Rezidivtherapie

Remissionsstatus		***CR2***	***CR3***	***CR0***	***P***
Anzahl der Patienten		127	23	24	
Zeit bis SZT in d	Median (min./max.)	125 (46 / 481)	101 (65 / 278)	85 (11 / 187)	*0,04 **<0,001 ***0,15
Zahl der kernhaltigen Zellen [10^8kg KG]	Median (min./max.) Keine Angaben	2,25 (0,4 / 41,5) 53 (42%)	2,47 (0,5 / 8,4) 11 (48%)	4,6 (0,3 / 13) 6 (25%)	*0,04 **0,96 ***0,13
Zahl der mononukl. Zellen [10^8kg KG]	Median (min./max.) Keine Angaben	2,8 (1,5 / 14,1) 81 (64 %)	3,25 (1,1/ 4,6) 13 (57%)	2,1 (0,1 / 5,6) 16 (67%)	*1,00 **0,42 ***0,53
Studienzugehörigkeit	ALL-REZ BFM 83 ALL-REZ BFM 85 ALL-REZ BFM 87 ALL-REZ BFM 90 ALL-REZ BFM 95 ALL-REZ BFM 96	7 (6%) 13 (10%) 33 (26%) 49 (39%) 15 (12%) 10 (8%)	2 (9%) 2 (9%) 6 (26%) 10 (43%) 3 (13%) -	- 4 (17%) 1 (4%) 13 (54%) 3 (13%) 3 (13%)	*0,80 **0,15 ***0,09
Konditionierung	TBI/VP16 TBI/VP16/CY TBI/CY CY/BUS Keine Angaben	85 (68%) 11 (9%) 21 (17%)° 8 (6%)°° 2	9 (39%) 3 (13%) 5 (22%) 6 (26%)°°° -	12 (50%)° 6 (25%) 5 (21%)° 1 (4%) -	*0,02 **0,11 ***0,17
Spender	Geschwister Eltern/Großeltern/Onkel	118 (93%) 9 (7%)	23 (100%) -	23 (96%) 1 (4%)	*0,19 **0,60 ***0,32

* CR2 vs. CR3
** CR2 vs. CR0
*** CR3 vs. CR0
° 1x mit Thiotepa
°° 3x mit VP16+3x mit Thiotepa
°°° 6x mit VP16+2x mit Thiotepa

Abbildung 22 CR2 vs. CR3 vs. CR0, Zeitintervall zwischen Diagnosedatum des Rezidivs und SZT-Datum



4.3.1.3 Therapieergebnisse

Die Verteilung der Folgeereignisse bei den im Rezidiv transplantierten Patienten (MFD CR0) weicht von denen der übrigen Gruppen signifikant ab. Lediglich ein Patient ist nach erfolgter SZT in Remission geblieben. Die meisten Patienten der Gruppe MFD CR0 (63%) haben ein Folgerezidiv erlitten. Darüber hinaus ist eine Tendenz zur ungleichen Verteilung der Folgeereignisse zwischen den beiden Gruppen der in kompletter Remission transplantierten Patienten (MFD CR2 und CR3) erkennbar (Tab.21).

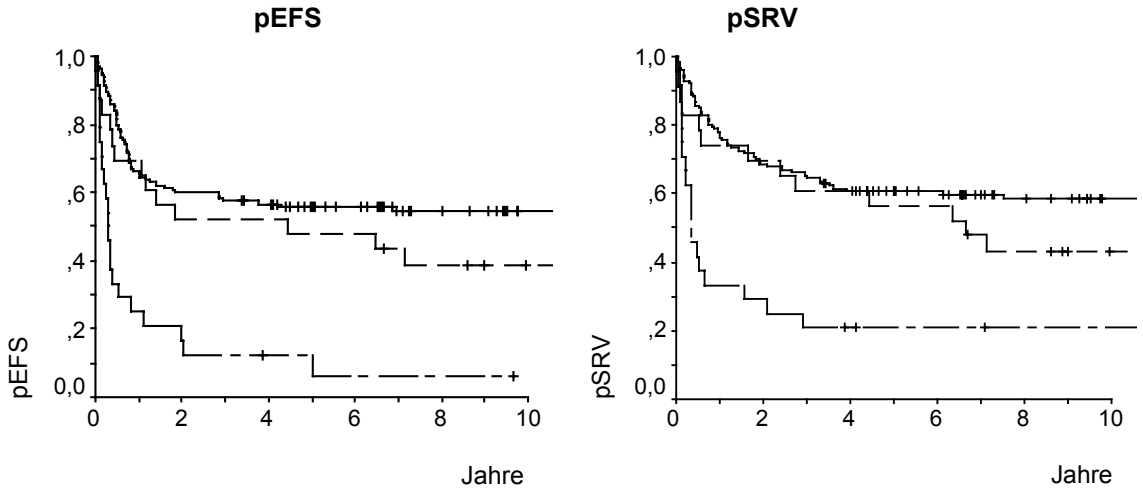
Die pEFS und pSRV der Gruppe MFD CR0 sind signifikant schlechter als bei den in Vollremission transplantierten Patienten. MFD CR2 und CR3 erreichen dagegen ähnliche Werte der pEFS und pSRV (Abb.23). Die Wahrscheinlichkeit, ein weiteres Rezidiv zu erleiden (pREL), ist bei den letztgenannten Gruppen fast identisch. Dagegen haben Patienten der Gruppe MFD CR0 ein Rezidivrisiko, das die anderen Werte um mehr als das Doppelte übertrifft (Abb.24). Außerdem wurde für diese Patienten das größte Risiko des Auftretens therapieassoziierter Todesfälle ermittelt. Die in zweiter Vollremission transplantierten Patienten haben das signifikant geringste Risiko, an Folgen der Therapie zu versterben (Abb.25).

Tabelle 21 CR2 vs. CR3 vs. CR0, Therapieergebnisse

Remissionsstatus		***CR2***	***CR3***	***CR0***	***P***
Anzahl der Patienten		127	23	24	
Take in d (> 1000 Leuko/µl)	Median (min./max.)	18 (6 / 51)	18 (9 / 30)	17 (9 / 27)	°0,32 °°0,66 °°°0,73
	Nonengraftment	-	-	1 (7%)	
	Abstoßung	2 (2%)	1 (7%)	-	
	Kein Take wg. Ereignis	5	2	4	
	Keine Angaben	6	1	1	
Akute GvHD	Keine	47 (38%)	5 (25%)	8 (36%)	*0,48 **0,92 ***0,73
	I°/II°	69 (56%)	14 (70%)	13 (59%)	
	III°/IV°	8 (6%)	1 (5%)	1 (5%)	
	Ereignis vor Take	2	2	2	
	Keine Angaben	1	1	-	
Chronische GvHD	Keine	79 (78%)	12 (75%)	8 (89%)	*0,17 **0,57 ***0,41
	Limitiert	11 (11%)	-	-	
	Ausgedehnt	12 (12%)	4 (25%)	1 (11%)	
	Ereignis v. chr. GvHD	13	4	11	
	Keine Angaben	12	3	4	
Folgeereignisse	CCR	67 (53%)	9 (39%)	1 (4%)	*0,092 **<0,001 ***0,025
	Rezidiv	44 (35%)	7 (30%)	15 (63%)	
	Therapietodesfälle	13 (9%)	6 (26%)	7 (25%)	
	Zweitmalignom	1 (1%)	1 (4%)	1 (4%)	
	Keine Angaben	2	-	-	

*/° CR2 vs. CR3 * Pearson / ° Mann-Whitney-U
**/°° CR2 vs. CR0
***/°°° CR3 vs. CR0

Abbildung 23 CR2 vs. CR3 vs. CR0, pEFS und pSRV



——— MFD CR 2: n = 127; zens.= 69; pEFS= .56 ± .04 **zens.= 74; pSRV = .60 ± .04**
– – – MFD CR 3: n = 23; zens.= 9; pEFS= .48 ± .10 **zens.= 10; pSRV = .57 ± .10**
– - – MFD CR 0: n = 24; zens.= 2; pEFS= .08 ± .06 **zens.= 5; pSRV = .14 ± .08**

p (MFD CR2/MFD CR3) =0,23 **p (MFD CR2/MFD CR3) =0,27**
p (MFD CR2/MFD CR0) =<0,001 **p (MFD CR2/MFD CR0) =<0,001**
p (MFD CR3/MFD CR0) =0,002 **p (MFD CR3/MFD CR0) =0,01**

Abbildung 24 CR2 vs. CR3 vs. CR0, pREL

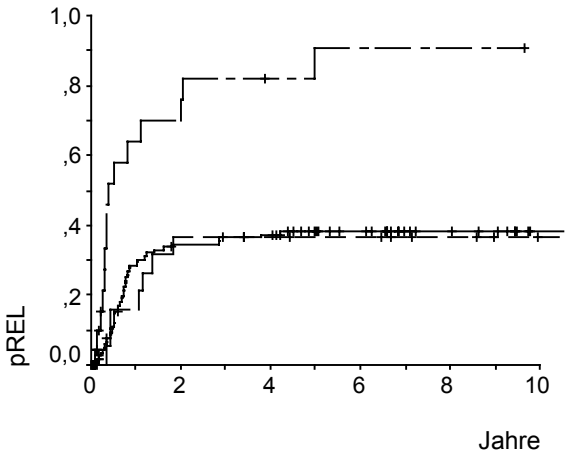
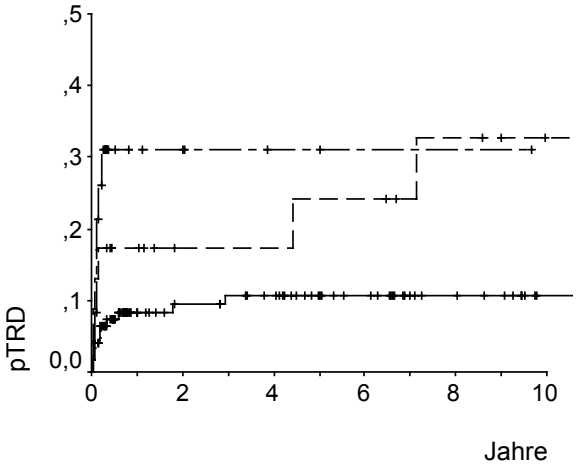


Abbildung 25 CR2 vs. CR3 vs. CR0, pTRD



——— MFD CR 2: n = 125; zens.= 81; pREL= .38 ± .05
– – – MFD CR 3: n = 23; zens.= 16; pREL= .37 ± .11
– - – MFD CR 0: n = 24; zens.= 9; pREL= .91 ± .08

p (MFD CR2/MFD CR3) =0,85
p (MFD CR2/MFD CR0) =<0,001
p (MFD CR3/MFD CR0) =<0,001

zens.= 112; pTRD = .11 ± .03
zens.= 17; pTRD = .24 ± .10
zens.= 17; pTRD = .31 ± .10

p (MFD CR2/MFD CR3) =0,035
p (MFD CR2/MFD CR0) =0,001
p (MFD CR3/MFD CR0) =0,46

4.3.2 HLA-Kompatibilität: MFD vs. MMFD

Im Folgenden wird der Vergleich zwischen Patienten mit SZT vom HLA-identischen SZ-Spender (Gruppe MFD) und Patienten mit SZT vom HLA-differenten SZ-Spender (Gruppe MMFD) wiedergegeben. Von den 29 MMFD-Patienten in dieser Auswertung wurden 18 in zweiter und 11 in dritter Vollremission transplantiert. In Tabelle 22 sind alle 29 MMFD-Patienten mit der Anzahl der vorhandenen Mismatches und den dazugehörigen HLA-Genloci aufgeführt.

Der Vergleich MFD vs. MMFD wurde mit Hilfe einer Matched-Pair-Analyse durchgeführt. Dreiundzwanzig MMFD-Patienten konnte jeweils ein Patient aus den Gruppen MFD CR2 bzw. MFD CR3 zugeordnet werden. Die gebildeten Patientenpaare stimmen überein in den prognostisch relevanten Parametern Rezidivanzahl, Immunphänotyp, Rezidivort und Zeitpunkt des Rezidivs sowie Geschlecht.

Tabelle 22 MMFD CR2/3, Anzahl der MM, HLA-Genloci

MMFD CR2/3	*Studiennummer des Patienten*	*Anzahl der MM*		*HLA-Genloci*	
		Klasse I	*Klasse II*	*Klasse I*	*Klasse II*
MMFD CR2	136	3	-	A, B, C	-
	280	1	-	A	-
	352	1	-	A	-
	482	2	1	A, B	Dr
	833	1	-	A	-
	1115	1	-	A	-
	1346	1	-	B	-
	1363	1	-	A	-
	1478	-	1	-	Dr
	1546	1	1	B	Dr
	1581	2	2	A, B	Dr, Dq
	1686	1	1	A	Dr
	1757	1	2	B	Drb1, Drb3
	1804	1	-	B	-
	1810	1	3	A	Dr, Drw,Dqw
	1870	1	-	A	-
	1963	1	-	A	-
	2032	-	2	-	Drb1, Drb3
MMFD CR3	212	2	-	B, C	-
	504	-	1	-	Dr
	518	1	-	A	-
	952	1	-	A	-
	1110	1	1	A	Dr
	1316	2	-	A, B	-
	1429	1	-	A	-
	1430	-	2	-	Dr, Dq
	1775	2	2	B, C	Dr, Dq
	1794	1	-	A	-
	1987	2	2	B, C	Dr, Dq

4.3.2.1 Patientencharakteristik

Die meisten Parameter der Patientencharakteristik dienten als Übereinstimmungskriterien für die Zuordnung der Patientenpaare. Aus diesem Grund bestehen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen lediglich bei der Beobachtungszeit und dem dekadischen Logarithmus der Anzahl peripherer Blasten. Die Beobachtungszeit der Gruppe MFD ist signifikant länger gegenüber der Gruppe MMFD. Des weiteren hat die Gruppe MFD einen signifikant geringeren dekadischen Logarithmus der Anzahl peripherer Blasten (Tab.23, Abb.26 u. 27).

Tabelle 23 MFD vs. MMFD, Matched-Pair-Analyse, Patientencharakteristik

		MFD	*MMFD*	*P*
Anzahl der Patienten		23	23	
Alter bei Erstdiagnose in J.	Median (min./max.)	4,1 (0,8 / 11,1)	3,1 (0,9 / 11,7)	0,48
Alter bei Rezidiv in J.	Median (min./max.)	8,7 (1,1 / 13,7)	7,3 (1,3 / 12,6)	0,91
Remissionsdauer des vorhergehenden Rezidivs in J.	Median (min./max.)	1,7 (0,2 / 3,2)	1,8 (0,4 / 3,6)	0,76
Beobachtungszeit in J.	Median (min./max.)	13,4 (6,0 / 18,1)	8,4 (4,2 / 17,8)	0,01
Log10 der Anzahl peripherer Blasten in 1/µl	Median (min./max.) Keine Angaben	2,4 (0 / 3,8) 2	3,2 (0 / 4,5) 2	0,01
Rezidivindex	CR2 CR3	16 (70%) 7 (30%)	16 (70%) 7 (30%)	1,0
Geschlecht	männlich weiblich	17 (74%) 6 (26%)	17 (74%) 6 (26%)	1,0
Alter bei Rezidivdiagnose	< 5 Jahre ≥ 5 - < 10 Jahre ≥ 10 Jahre	6 (26%) 12 (52%) 5 (22%)	6 (26%) 11 (50%) 6 (24%)	0,94
Immunphänotyp	T- /prä-T-ALL B-Vorläufer-ALL	21 (91%) 2 (9%)	21 (91%) 2 (9%)	1,0
Rezidivort	Knochenmark isoliert KM Kombiniert Extramedullär isoliert	18 (78%) 5 (22%) -	18 (78%) 5 (22%) -	1,0
Rezidivzeitpunkt	sehr früh früh spät	7 (30%) 11 (48%) 5 (22%)	7 (30%) 11 (48%) 5 (22%)	1,0
Risikogruppe	S1 S2 S3 S4	- 6 (30%) 10 (44%) 7 (26%)	- 6 (30%) 10 (44%) 7 (26%)	1,0
Kumulative Dosis der ZNS-Bestrahlung in [Gy]	Keine Bestrahlung 12 15/18 ≥ 24 Keine Angaben	3 (20%) 5 (33%) 6 (40%) 1 (7%) 8	6 (30%) 6 (30%) 6 (30%) 2 (10%) 3	0,87

Abbildung 26 MFD vs. MMFD, Beobachtungszeit

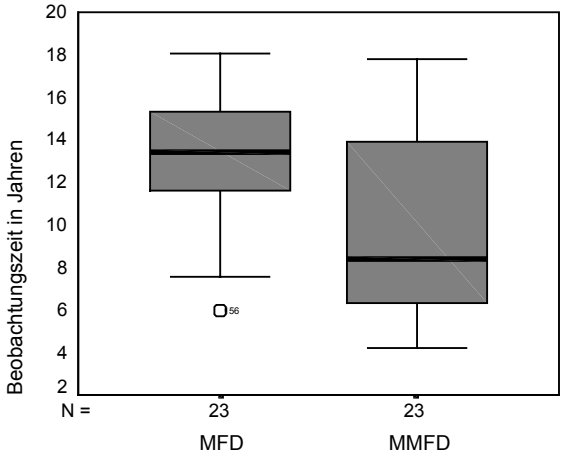
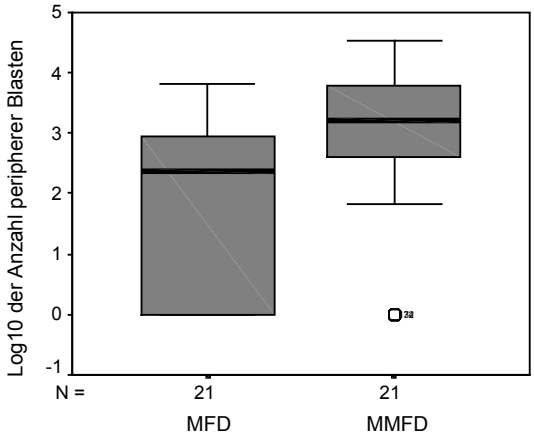


Abbildung 27 MFD vs. MMFD, Dekadischer Logarithmus der Anzahl peripherer Blasten



4.3.2.2 Rezidivtherapie

Der Zeitraum zwischen Rezidivdiagnose und Durchführung der SZT ist bei Patienten der MMFD-Gruppe signifikant länger. MMFD-Patienten unterscheiden sich auch signifikant von den MFD-Patienten hinsichtlich der SZ-Spender. Während MFD-Patienten fast ausschließlich mit Stammzellen von ihrem Geschwister transplantiert wurden, standen den MMFD-Patienten in der Mehrzahl Eltern als SZ-Spender zur Verfügung (Tab.24).

Außerdem bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Anteils durchgeführter *ex vivo*- oder *in vivo*-T-Zelldepletionen sowie der Art der angewandten GvHD-Prophylaxe. Bei allen MFD-Patienten wurde gänzlich auf T-Zelldepletionen verzichtet, während man bei jeweils rund 30% der MMFD-Patienten eine *ex vivo*- oder *in vivo*-T-Zelldepletion angewendet hat. Der signifikante Unterschied bezüglich der Art der angewandten GvHD-Prophylaxe beruht darauf, dass im Gegensatz zur Gruppe MFD 17% der MMFD-Patienten keine GvHD-Prophylaxe erhalten haben.

Tabelle 24 MFD vs. MMFD, Matched-Pair-Analyse, Rezidivtherapie

		MFD	*MMFD*	*P*
Anzahl der Patienten		23	23	-
Zeit bis SZT in d	Median (min./max.)	103 (57 / 187)	127 (95 / 215)	0,02
Studienzugehörigkeit	ALL-REZ BFM 83	1 (4%)	1 (4%)	0,23
	ALL-REZ BFM 85	6 (26%)	3 (13%)	
	ALL-REZ BFM 87	7 (30%)	3 (13%)	
	ALL-REZ BFM 90	8 (35%)	10 (39%)	
	ALL-REZ BFM 95	1 (4%)	3 (13%)	
	ALL-REZ BFM 96	-	3 (13%)	
Konditionierung	TBI/VP16	10 (44%)	8 (35%)	0,93
	TBI/VP16/CY	4 (17%)	4 (17%)	
	TBI/CY	6 (26%)	7 (30%)*	
	CY/BUS	3 (13%)	4 (17%)**	
SZ-Spender	Geschwister	21 (91%)	3 (13%)	<0,001
	Eltern	2 (9%)	15 (65%)	
	Tante/Onkel	-	5 (22%)	
In vivo-T-Zelldepletion	Keine ATG-Gabe	23 (100%)	17 (74%)	0,01
	ATG	-	6 (26%)	
Ex vivo-T-Zelldepletion	Keine	22 (100%)	16 (70%)	0,01
	Ja	-	7 (30%)	
	Keine Angaben	1	-	
GvHD-Prophylaxe	Keine	-	4 (17%)	0,006
	Nur CSA	3 (14%)	7 (30%)	
	Nur MTX	7 (33%)	-	
	CSA/MTX	11 (52%)	12 (52%)	
	Keine Angaben	2	-	

* 3x mit Thiotepa

** 1x mit VP16 u. 2x mit Thiotepa

4.3.2.3 Engraftment, GvHD und Folgeereignisse

Die Dauer bis zum Take ist bei beiden Gruppen ungefähr gleich lang gewesen. Bei vier MMFD-Patienten ist ein Engraftment des Transplantats ausgeblieben. Bei einem Patienten der Gruppe MMFD kam es zu einer Abstoßung des Transplantats.

Vergleicht man die Häufigkeiten des Auftretens akuter und chronischer GvHD, so lassen sich Unterschiede erkennen, die aber nicht signifikant sind. Eine ausgedehnte chronische GvHD trat häufiger bei MMFD-Patienten auf. Sie haben auch vermehrt eine akute GvHD III°/IV° erlitten. Dieser Unterschied ist nur grenzwertig signifikant.

Der Anteil von Patienten ohne Folgeereignis ist in der Gruppe MFD höher, der Anteil an Therapietodesfällen und Rezidiven niedriger. Insgesamt unterscheiden sich die Verteilungen der Folgeereignisse der Gruppe MFD gegenüber der Gruppe MMFD nicht signifikant voneinander (Tab.25).

Tabelle 25 MFD vs. MMFD, Matched-Pair-Analyse, Engraftment, GvHD und Folgeereignisse

		MFD	*MMFD*	*P*
Anzahl der Patienten		23	23	-
Take in d (> 1000 Leuko/µl)	Median (min./max.)	19 (12 / 42)	18 (9 / 81)	0,88
	Engraftment	21 (100%)	16 (76%)	0,06
	Nonengraftment	-	4 (19%)	*0,02
	Abstoßung	-	1 (5%)	
	Kein Take wg. Ereignis	1	2	
	Keine Angaben	1	-	
Akute GvHD	Keine	4 (18%)	4 (22%)	0,13
	I°/II°	15 (68%)	7 (39%)	**0,07
	III°/IV°	3 (14%)	7 (39%)	
	Ereignis vor Take	1	5	
Chronische GvHD	Keine	15 (83%)	8 (61%)	0,36
	Limitiert	1 (6%)	1 (8%)	***0,17
	Ausgedehnt	2 (11%)	4 (31%)	
	Ereignis v. chr. GvHD	3	9	
	Keine Angaben	2	1	
Folgeereignisse	CCR	11 (50%)	6 (26%)	0,31
	Rezidiv	5 (23%)	7 (30%)	
	Therapietodesfälle	4 (18%)	9 (39%)	
	Zweitmalignom	2 (9%)	1 (4%)	
	Keine Angaben	1	-	

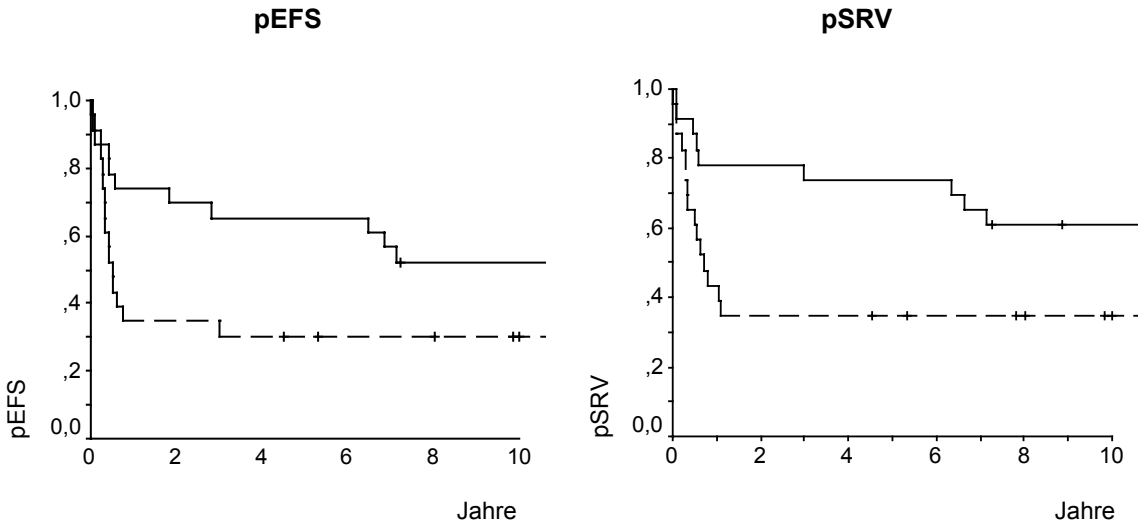
* Engraftment **vs.** Nonengraftment oder Abstoßung

** keine GvHD oder akute GvHD I°/II° **vs.** akute GvHD III°/IV°

*** keine chronische GvHD **vs.** chronische GvHD limitiert/ausgedehnt

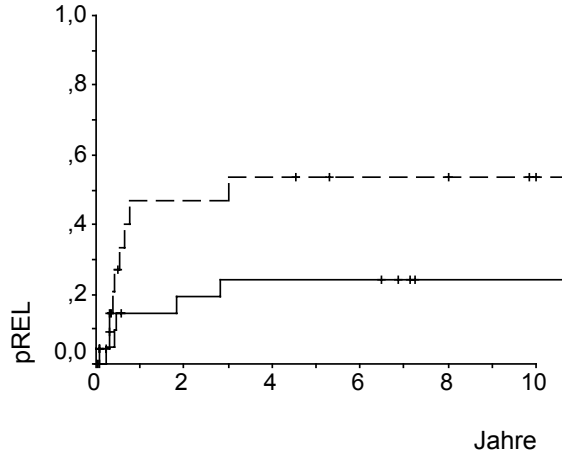
Patienten mit HLA-identischem SZ-Spender haben eine signifikant bessere pEFS und pSRV gegenüber den Patienten mit HLA-differentem SZ-Spender (Abb.28). Außerdem wurden für die MFD-Gruppe geringere kumulative Wahrscheinlichkeiten eines Folgerezidivs sowie des Auftretens therapieassoziierter Todesfälle ermittelt. Jedoch ist nur die pREL zwischen beiden Gruppen grenzwertig signifikant ungleich (Abb.29 u. 30).

Abbildung 28 MFD vs. MMFD, pEFS und pSRV



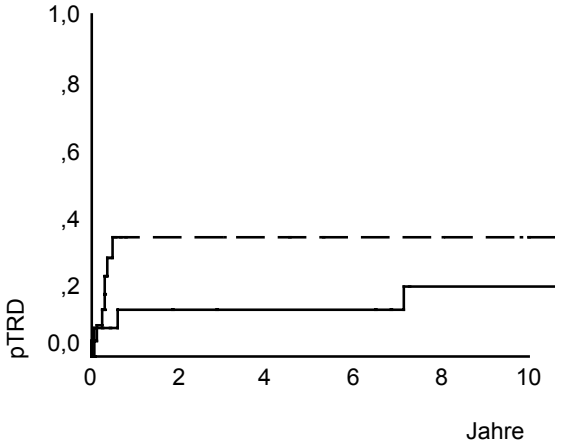
—— MFD: n = 23; zens. = 12; pEFS= .65 ± .10 zens.= 14; pSRV = .74 ± .09
– – – MMFD: n = 23; zens. = 7; pEFS= .30 ± .10 zens.= 8; pSRV = .35 ± .10
p = 0,048 p = 0,034

Abbildung 29 MFD vs. MMFD, pREL



—— MFD: n = 23; zens. = 18; pREL= .24 ± .10
– – – MMFD: n = 23; zens. = 14; pREL= .53 ± .13
p = 0,064

Abbildung 30 MFD vs. MMFD, pTRD



—— MFD: n = 23; zens. = 19; pTRD= .14 ± .07
– – – MMFD: n = 23; zens. = 16; pTRD= .24 ± .11
p = 0,19