Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K.-M. Debatin

Bereich Stammzelltransplantation

Leiter: PD. Dr. med. A. Schulz

Radioimmuntherapie basierte Konditionierung im Rahmen hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern mit malignen und nicht malignen Erkrankungen

Dissertation zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Simon Florian Grewendorf

aus München

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Ansgar Schulz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Donald Bunjes

Tag der Promotion: 16.11.2012

Inhalt

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen
1. Einleitung: ... 1
1.1 Die Stammzelltransplantation (HSCT) ... 1
1.1.1 Indikationen und Stammzellquelle ... 1
1.1.2 Komplikationen ... 1
1.1.3 Konditionierung ... 4
1.2 Nuklearmedizinische und radiologische Verfahren ... 5
1.2.1 Strahlentherapie und Radionuklide ... 5
1.2.2 Antikörpertherapie ... 6
1.3 RIT im Rahmen der HSCT ... 7
1.3.2 RIT bei adulten Patienten ... 8
1.3.3 RIT bei pädiatrischen Patienten ... 9
1.3.4 Konzept dieser Studie ... 9
1.4 Hypothesen und Fragestellungen ... 10
2. Patienten, Material und Methoden: ... 11
2.1 Studiendesign ... 11
2.2 Patienten ... 11
2.3 Datenerhebung und Datenbank ... 11
2.3.1 Die KMT-Datenbank ... 11
2.3.2 Definition und Schweregradeinteilung der Toxizität ... 15
2.4 Auswertung ... 16
3. Ergebnisse: ... 17
3.1 Patienten ... 17
3.1.1 Diagnosen ... 17
3.1.2 Spender ... 18
3.1.3 GvHD-Prophylaxe ... 19
3.2 Konditionierung ... 20
3.2.1 Radioimmuntherapie ... 20
3.2.2 Konditionierung (zusätzlich zur RIT) ... 24
3.3 Myeloablation und hämatologische Rekonstitution ... 26
3.3.1 Dauer der Aplasie ... 26
3.3.2 Hämatologischer Verlauf am Beispiel einer Patientin ... 28

3.3.3 Rekonstitution 29
3.3.4 Transfusionen 34
3.4 Toxizität 37
3.4.1 Schmerzmittelgabe 37
3.4.2 Parenterale Ernährung 39
3.4.3 Gastrointestinale Toxizität 41
3.4.4 Hepatische und renale Toxizität 45
3.4.5 Kardiale Toxizität 47
3.4.6 Pulmonale Toxizität 48
3.5 GvHD 49
3.6 Fieber und Infektionen 51
3.7 Überleben und krankheitsfreies Überleben 53
3.7.1 Chimärismus 53
3.7.2 Rezidiv 55
3.7.3 Überleben 55
4. Diskussion: 57
4.1 Durchführbarkeit und Dosimetrie 57
4.2 Komplikationen 59
4.3 Myeloablative und antileukämische Effektivität 64
4.4 Überwindung der Grundkrankheit und Überleben 65
4.5 Schlussfolgerung und Perspektiven 70
5. Zusammenfassung: 71
6. Literaturverzeichnis 72
7. Anhang 84
Danksagung 97
Lebenslauf 98

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	antihuman T-Lymphozytenglobulin
Bu	Busulfan
CGD	chronic granulomatosus disease
CHF	congestive heart failure
CID	combined immunodeficiency
CPAP	continuous positive air pressure
CR	complete remission
CSA	Cyclosporin-A
DLI	donor lymphocyte infusion
DTI	Dauertropfinfusion
EF	ejection fraction
Ek	Erythrozytenkonserven bzw. Erythrozytentransfusion
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second (Einsekundenkapazität)
Flu	Fludarabin
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GvHD	graft-versus-host-disease
GvME	graft-versus-malignancy-effect
Gy	Gray (physikalische Einheit)
HLA	human leukocyte antigen
HSCT	haematopoetic stem cell transplantation
IFN	Interferon
KMT	Knochenmark-Transplantation
LFS	leukemia free survival
LV-SF	Left Ventricular Systolic Function
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Mel	Melphalan
MFD	matched family donor
MMF	Mycophenolatmofetil

MMFD	mismatched family donor
MMUD	mismatched unrelated donor
MNC	mononuclear cells
MRD	matched related donor
MSD	matched sibling donor
MTX	Methotrexat
MUD	matched unrelated donor
n.e.	nicht evaluierbar
NRM	non relapse mortality (nicht rezidivbedingte Mortalität)
Okt3	Orthoclone-3
pB	peripheres Blut
PBSC	peripheral blood stem cell
PCP	pneumocystis jirovecii-Pneumonie
PR	partial remission
^{188}Re	Rhenium-188
RIC	reduced intensitiy conditioning (nicht-myeloablative Konditionierung)
RIT	Radioimmuntherapie
SCID	severe combined immunodeficiency
SNP	single nucleotide polymorphism
STR	short tandem repeat (DNA-Untersuchung)
TBI	total body irradiation
Tk	Thrombozytenkonserven bzw. Thrombozytentransfusion
TPN	total parenteral nutrition
TRM	treatment related mortality (therapiebedingte Mortalität)
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
ULN	upper limits of normal (bzgl. Laborwerten)
UPN	unique patient number
VOD	veno-occlusive disease
VP16	Etoposid
XY-FISH	fluorescent in situ hybridization (des X- und Y-Chromosoms)
^{90}Y	Yttrium-90

1. Einleitung:

1.1 Die Stammzelltransplantation (HSCT)

1.1.1 Indikationen und Stammzellquelle

Durch die Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen (HSCT) können lebensbedrohliche Erkrankungen des hämatopoetischen Systems kurativ behandelt werden. Zu diesen Erkrankungen gehören bestimmte Formen von Leukämien, Myelodisplasien und aplastische Anämien, schwere Immundefektsyndrome, angeborene Stoffwechselerkrankungen und maligne Lymphome (23, 66, 78).

Wichtige Voraussetzung für eine HSCT ist die Verfügbarkeit eines allogenen Spenders. Für etwa ein Drittel der Patienten sind HLA-identische Geschwister- bzw. Familienspender („matched sibling donor", MSD; „matched family donor", MFD) vorhanden. Darüber hinaus steht eine große Zahl an freiwilligen Spendern zur Verfügung („matched unrelated donor", MUD). Aufgrund von einzigartigen Gewebemerkmalen (HLA-Merkmalen) und der dadurch entstehenden großen Zahl von Gewebemerkmalskombinationen, kann in ca. 20% der Fälle in vertretbarer Zeit kein HLA-kompatibler Spender gefunden werden (63, 64). Unter bestimmten Voraussetzungen ist dann eine HLA-nichtidentische oder haploidentische Transplantation z.B. von einem Elternteil möglich.

Als Quelle hämatopoetischer Vorläuferzellen zur HSCT können Knochenmark, periphere Blutstammzellen nach Stimulation des Spenders mit G-CSF oder Plazentarestblut (sog. Nabelschnurblut) verwendet werden (7, 8, 81).

1.1.2 Komplikationen

Für ein Anwachsen der hämatopoietischen Zellen des Spenders („Engraftment") ist vor der Übertragung die Zerstörung des (kranken) Knochenmarks und eine wirkungsvolle Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers notwendig. Diese Phase wird als Konditionierung bezeichnet, die üblicherweise durch Hoch-Dosis-Chemotherapie ggf. in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation, TBI) erfolgt (13, 28). Das grundsätzliche Dilemma besteht darin, dass die Intensität der Konditionierung sowohl mit der Effektivität (bezüglich Engraftment und Verhinderung eines Rückfalls) als auch mit der Toxizität (Nebenwirkungen der Chemotherapie oder Bestrahlung) korreliert. Je intensiver konditioniert wird, desto höher ist das Risiko lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, aber desto geringer ist die Gefahr eines Rezidivs bzw. eines Transplantatverlusts.

Im Detail können die Risiken einer allogenen HSCT in vier Gruppen eingeteilt werden:

1.) Toxizität

Die Hochdosis-Chemotherapie und die TBI wirken sich toxisch nicht nur auf das Knochenmark, sondern auch auf den gesamten Organismus aus. Bestimmte Organsysteme werden abhängig von dem gewählten Konditionierungsverfahren und der Grunderkrankung bzw. der Vortherapie besonders belastet. Akut kann sich die Toxizität insbesondere an den Schleimhäuten, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge, Herz und Niere äußern (3, 18, 77, 84). Dies resultiert unter anderem in starken Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Stoffwechselentgleisungen, Leber und Nierenschäden. Zu diesen akuten Nebenwirkungen kommen chronische Schädigungen insbesondere von Schilddrüse, Lunge, ZNS und Endokrinium hinzu. Diese Schädigungen sind nicht selten gerade bei pädiatrischen Patienten mit Ernährungs- und Wachstumsproblemen sowie langfristig zusätzlichen endokrinologischen Dysfunktionen wie Infertilität verbunden (16, 61). Darüber hinaus besteht auch gerade bei Kindern ein erhöhtes Risiko von sekundären malignen Erkrankungen im späteren Lebensalter (17, 42).

2.) Infektionen

Durch die Zerstörung des Knochenmarks und der immunologischen Kompetenz durch die Konditionierung ist der Patient während und nach dem Transplantationsvorgang einer erhöhten Infektionsgefahr ausgesetzt. Üblicherweise 10-16 Tage nach HSCT sind erstmals Zellen der Spende im peripheren Blut nachweisbar. Allerdings ist erst nach einigen Monaten, auch abhängig vom Transplantationsverfahren und ggf. auftretenden Komplikationen wie „graft-versus-host disease“ (GvHD s.u.) das Immunsystem des Patienten wieder ausreichend rekonstituiert. In dieser Phase der Immuninkompetenz können lebensbedrohliche Infektionen insbesondere durch opportunistische Erreger (Pilze, Viren, PCP) auftreten (6, 67).

3.) GvHD („graft versus host disease“)

Mit dem Transplantat werden üblicherweise auch Lymphozyten des Spenders übertragen. Diese immunkompetenten Spenderzellen, insbesondere T-Lymphozyten, können u.U. Zellen des Empfängers als fremd erkennen und eine Immunreaktion (GvHD) auslösen (29, 52, 76). Für das Risiko und den Schweregrad dieser Reaktion sind die Histokompatibilitätsantigene (HLA-Merkmale) an der Zelloberfläche von entscheidender Bedeutung. Je geringer die Übereinstimmung der HLA-Marker von Spender und Empfänger, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer GvHD (29, 52). Man unterscheidet die akute GvHD, welche definitionsgemäß innerhalb der ersten hundert Tage nach HSCT auftritt, von der chronischen GvHD. Die akute GvHD wird je nach Ausmaß und Anzahl der betroffenen Organe in vier

Schweregrade unterteilt (9). Eine GvHD kann durch Immunsuppressiva (z.B Ciclosporin A, Kortikosteroide, Antimetabolite, monoklonale Antikörper) prophylaktisch und therapeutisch angegangen werden. Dennoch treten auch heute noch höhergradige GvHDs auf, die schwerwiegende, z.T. bleibende Organschäden hervorrufen und zum Tod des Empfängers führen können (6, 67). Infektionen und insbesondere toxische Komplikationen können dabei den klinischen Verlauf einer GvHD negativ beeinflussen bzw. „triggern". Darüber hinaus können aber durch diese Immunreaktion auch verbliebene Tumorzellen des Wirtes zerstört werden („graft-versus malignancy"-Reaktion), was das Rezidivrisiko senkt (74).

Diese drei Komplikationsgruppen, Toxizität, Infektionen und GvHD, sind für die therapiebedingte Morbidität und Mortalität verantwortlich (so genannte „treatment related mortality", TRM; bei malignen Erkrankungen auch „non-relapse related mortality", NRM). Dieser TRM steht das Rezidiv der Grundkrankheit gegenüber.

4.) Rezidiv der Grundkrankheit

Wenn das erkrankte Knochenmark des Patienten durch die Konditionierung nicht vollständig zerstört werden konnte, kann kurz nach HSCT aber auch noch Jahre später ein Rezidiv auftreten. Das Risiko eines Rezidivs der Grundkrankheit nach HSCT wird durch verschiedene Faktoren bestimmt. Modus und Intensität der Konditionierung sind auch hier von entscheidender Bedeutung. Bei malignen Erkrankungen ist darüber hinaus der Remissionsstatus vor HSCT besonders wichtig (1, 73).

Wegen der aufgeführten Komplikationen ist die Morbidität und Mortalität der HSCT trotz erheblicher Fortschritte in den letzten Jahrzehnten immer noch hoch (23, 66, 78). Je nach Grundkrankheit und den genannten Risikofaktoren kann die Sterblichkeit sehr unterschiedlich sein. Besonders hoch ist die Mortalität bei

a) ***Patienten mit malignen Knochenmarkerkrankungen und hohem Rezidivrisiko*** (z.B. nach vorangegangenen Rezidiven, bei inkompletter Remission vor HSCT und/oder bei HLA-inkompatiblen Spendern bzw. T-Zelldepletion des Transplantats). So liegt das rezidivfreie Überleben der Patienten mit einer Hochrisiko-AML bei 20-30% bzw. bei Erwachsenen mit einer Hochrisiko-ALL bei 30-40% nach konventioneller myeloablativer Konditionierung (1, 57, 75).
b) ***Patienten mit malignen und nicht-malignen Knochenmarkerkrankungen und hoher Komorbidität*** aufgrund ihrer Grunderkrankung oder aufgrund einer intensiven Therapie vor der HSCT (z.B. vorbestehende Organschäden und/oder aktive

Infektionen, vorausgegangene Hochdosis-Therapien und Zweit-Transplantationen, HLA-inkompatibler Spender) (54).

Diese Komplikationen haben zur Folge, dass die HSCT in nicht seltenen Fällen scheitert und den Tod des Patienten zur Folge hat (54).

1.1.3 Konditionierung

Die Konditionierung dient hauptsächlich zwei Zielen: 1.) Vernichtung der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark des Patienten, um ein Anwachsen („Engraftment“) des Transplantats zu ermöglichen 2.) Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers, um eine Transplantat-Abstoßung zu verhindern. Bei malignen Knochenmarkerkrankungen kommt als drittes und übergeordnetes Ziel die Vernichtung leukämischer oder maligner Zellen hinzu, um ein Rezidiv zu verhindern.

Es konnte gezeigt werden, dass bei einer höheren Bestrahlungsdosis der Ganzkörperbestrahlung ein niedriges Rezidivrisiko zu erreichen ist. Gleichzeitig erhöhten sich mit der TBI-Dosis jedoch die Organtoxizität, GvHD-Inzidenz und letztlich die TRM, was in einer unveränderten Überlebensrate resultierte (24, 25). Nach einem gegensätzlichen Konzept wurde durch Reduktion der Konditionierungsintensität in den letzten 10 Jahren versucht, die Toxizität der HSCT zu senken, um damit die TRM zu reduzieren (55). Diese nicht-myeloablative, oder auch RIC (reduced-intensity conditioning) genannte Konditionierung beinhaltet für gewöhnlich keine TBI oder niedrig dosierte TBI; die Chemotherapiedosis ist bezüglich einer Myeloablation ebenfalls reduziert und enthält insbesondere eine stark immunsuppressive Chemotherapie (z.B. Fludarabin). Somit liegt das Hauptgewicht also auf der Immunsuppression und nicht auf der Myeloablation (1, 57). Die RIC erwies sich als erfolgreich in der Reduzierung der Organtoxizität und der TRM (1, 57). Eine Verringerung des Risikos einer GvHD konnte nicht gezeigt werden, insbesondere bei nichtverwandten Spendern. Auch ist das Rezidivrisiko bei besonders aggressiven malignen Erkrankungen erheblich, da offensichtlich die Intensität der Konditionierung zur Eradikation der Leukämie wichtig ist (s.o.) (31). Die RIC wird somit besonders bei älteren, sehr kranken oder stark vorbelasteten Patienten angewandt, um die TRM zu senken (1, 58). Hier kann insbesondere bei chronischen Leukämien die oben genannte „graft versus malignancy“-Reaktion von Spenderlymphozyten erfolgreich genutzt werden, restliche Leukämiezellen zu zerstören und die Remission zu sichern (44, 45).

Die Erwartung an das toxizitätsreduzierte Konditionierungsverfahren ist eine Senkung der Toxizität und somit der transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität.

Dosisreduzierte Konditionierungsverfahren haben gemeinsam mit der Verbesserung von supportiven Therapiemaßnamen in den letzten Jahren zu einer Indikationserweiterung der HSCT geführt. Außerdem spielt eine toxizitätsreduzierte Konditionierung bzw. nicht-myeloablative Konditionierung vor HSCT bei Patienten mit Rezidiven nach vorhergegangener konventioneller HSCT oder nach intensiver Radio- oder Chemotherapie und bei insbesondere älteren Hochrisikopatienten eine zunehmende Rolle (2, 34, 58, 79). Auch toxizitätsreduzierte Konditionierungsverfahren bei nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen wurden bereits in klinischen Studien geprüft (40, 72, 75).

Zusammenfassend ist für manchen Patienten aufgrund ihrer Erkrankung und Begleitmorbidität eine konventionelle Hochdosis-Konditionierung mit nicht akzeptablen Risiken verbunden, andererseits die Reduktion der Konditionierungsintensität mit erheblichen Problemen behaftet. Ziel einer optimierten Konditionierung ist eine intensivierte Knochenmarkeradikation mit möglichst wenigen Begleitschäden in anderen Organen. Optimalerweise wäre dadurch sowohl eine Reduktion des Rezidivrisikos als auch eine Reduktion der TRM zu erzielen. Eine Konditionierung unter Einschluss einer selektiven Behandlung („Targeting“) des Knochenmarks, z.B. durch gezielte Bestrahlung, könnte diesem Ziel nahe kommen (26).

1.2 Nuklearmedizinische und radiologische Verfahren

1.2.1 Strahlentherapie und Radionuklide

Bei der Strahlentherapie unterscheidet man Methoden der Teletherapie, bei welcher die Strahlung von außen auf den Körper wirkt, von Methoden der Brachytherapie, bei welcher sich die Strahlenquelle direkt im oder am Körper befindet.

Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung treten in Abhängigkeit von der Dosis, Eindringtiefe und Anzahl der applizierten Einzeldosen auf und sind auf so genannte Risikoorgane bezogen. Jedes Organ hat seine eigene Toleranzdosis (angegeben in Gray, Gy), ab welcher relevante Nebenwirkungen zu erwarten sind. Bei einem Risikoorgan handelt es sich um ein gesundes Gewebe oder Organ mit einer gewissen Strahlenempfindlichkeit, das sich in der Nähe eines Tumors und dessen Bestrahlungsfeld (insbesondere bei der Teletherapie) befindet. Für die Bestrahlungsplanung ist es notwendig, die jeweiligen Toleranzdosen der Risikoorgane zu kennen und die Therapiedosis in räumlicher Lage und Applikationsdosis entsprechend anzupassen mit dem Ziel, das gesunde Gewebe so weit wie möglich zu schonen.

Eine weitere nuklearmedizinische Methode der Bestrahlung ist die Therapie mit Nukliden, die v.a. als Brachytherapie eingesetzt wird. Als Radionuklide oder radioaktive Nuklide bezeichnet man instabile Atome, welche unter Aussendung radioaktiver Strahlung spontan und ohne äußere Einwirkung zerfallen. Radionuklide können sowohl therapeutisch als auch diagnostisch eingesetzt werden, wie beispielsweise in der Szintigraphie zur Untersuchung des Funktionszustandes bestimmter Organe, welcher mit Hilfe von leicht radioaktiven Substanzen sichtbar gemacht werden kann. Therapeutisch werden radioaktive Substanzen mit einer geringen Reichweite gezielt eingesetzt, wobei in der konventionellen Therapie das Radionuklid an einen Trägerstoff gebunden ist, der dafür sorgt, dass die radioaktive Strahlung im Körper an der gewünschten Stelle wirkt. Der Trägerstoff besitzt oft eine ähnliche Struktur wie das Zielgewebe und kann dadurch an dieses binden bzw. sich dort anreichern. Beispiele für die therapeutische Anwendung von Radionukliden sind Schilddrüsenerkrankungen, die Schmerztherapie bei Knochenmetastasen und rheumatische Gelenkbeschwerden.
Radioisotope haben für den therapeutischen Einsatz zu berücksichtigende Eigenschaften (22). So emittieren sie verschiedene Arten von Strahlung, die evtl. je nach verwendetem Radionuklid und Höhe der Dosis sogar die Isolation von Patienten erfordern (z.B. bei Gammastrahlung) (59). Das bei den Patienten in dieser Arbeit verwendete Yttrium-90 (^{90}Y) ist ein reiner, hochenergetischer Betastrahlen-Emitter mit einer Halbwertszeit von 2,7 Tagen. Die Strahlendosis besitzt im Körperinneren nur eine Reichweite von etwa 5mm. Andere Radionuklide wie Rhenium-188 (^{188}Re) oder Jod-131 (^{131}I) wurden bereits mehrfach verwendet um die Konditionierung bei Patienten mit Hochrisiko-Leukämien zu intensivieren (20, 21).

1.2.2 Antikörpertherapie

Monoklonale Antikörper werden in zunehmendem Maße in der Medizin zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken verwendet. Die ersten experimentellen Versuche verschiedener Arbeitsgruppen mit tumorspezifischen Antikörpern, an die radioaktive Substanzen gekoppelt wurden, begannen in den siebziger Jahren (11, 33). Heute werden zur gezielten Krebstherapie z.B. CD20 Antikörper eingesetzt, bei denen sich der variable Teil gegen das Zelloberflächenmolekül CD20 richtet, welches sich bei einem Teil der Non-Hodgkin-Lymphome nachweisen lässt. Zunehmend wird dieser Antikörper als anti-B-Zell-Antikörper auch zur Therapie von Autoimmunkrankheiten eingesetzt.

1.2.3 Radioimmuntherapie außerhalb der HSCT

Durch Koppelung des Antikörpers an radioaktive Nuklide kann die Anti-Tumor-Wirkung verstärkt werden. Durch die Radioimmuntherapie (RIT) können maligne Non-Hodgkin-Lymphome und andere hämatologische Systemerkrankungen sehr effektiv behandelt werden (36-38). Bei der RIT ist die Wirkung (und Nebenwirkung) abhängig sowohl vom verwendeten Radionuklid als auch vom verwendeten Antikörper (22). Gute Ansprechraten sind auch bei rezidivierten und gegenüber klassischen Chemotherapeutika refraktären Erkrankungsverläufen beschrieben (32). In diesen Situationen hat konventionell dosierte RIT meist eher palliativen Charakter, was bei der Nebenwirkungsarmut jedoch bereits ein Gewinn für den Patienten ist (10). Es scheinen sich andererseits bei myeloablativer Hochdosistherapie auch kurative Ansätze abzuzeichnen (10). Bei weitgehend therapierefraktären Mantelzelllymphomen scheint die Hochdosis-RIT, allein oder mit Chemotherapie, eine in vielen Fällen kurative Therapieoption zu sein (35). Auch bei der Therapie neuroendokriner Tumoren zeigten sich bislang unerreichbare therapeutische Erfolge mit objektiven Ansprechquoten von ca. 25% und Stabilisierungen von vorher rasch progredienten Erkrankungen (12, 82). Zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten haben in diesen Studien die kurze Behandlungsdauer und in besonderem Maße das wenig belastende Nebenwirkungsprofil beigetragen.

1.3 RIT im Rahmen der HSCT

1.3.1 Prinzip der Radioimmuntherapie im Rahmen der HSCT

Im Rahmen einer HSCT sind die beladenen Antikörper besonders bezüglich ihrer Anreicherung im Knochenmark zu bedenken. In klinische Studien wurden bislang anti-CD33, anti-CD45 und anti-CD66 Antikörper verwendet, die mit Beta-Strahlen emittierenden Isotopen, wie zum Beispiel ^{131}I, ^{90}Y und ^{188}Re beladen wurden.

Antikörper können im Rahmen der HSCT nach zwei Prinzipen eingesetzt werden:

a) die konventionelle Methode verwendet Antikörper mit dem Zielantigen auf der „abzutötenden“ Zielzelle, z.B. leukämiespezifische Antigene, und ist damit ***„Leukämie-spezifisch“***;

b) die alternative Methode verwendet Antikörper mit dem Zielantigen auf der „normalen“ Hämatopoese, die eine hohe Dichte im Knochenmark haben, sie ist also ***„Knochenmark-selektiv“***.

Die im Rahmen dieser Studie verwendeten Antikörper beruhen auf der zweiten Methode, die folgende Vorteile bietet:
a) durch den so genannten „Kreuzfeuereffekt“, d.h. durch die Bindung mehrerer beladener Antikörper an die Ziel-Zellen und ihre Strahlenwirkung in alle Richtungen (in einem Radius von etwa 250 Zell-Durchmessern um die Antikörper bindende Zelle), ist die im Knochenmark zu erwartende Strahlendichte deutlich höher.
b) die Methode ist bei jeder Art von Leukämie unabhängig von deren Antigen-Expression und auch bei nicht-malignen Erkrankungen durchführbar, da durch den Kreuzfeuereffekt eine spezifische Antikörperbindung mit den Leukämiezellen nicht notwendig ist.

Die radioaktiv beladenen Antikörper werden bei der RIT in den Blutkreislauf injiziert, wo in etwa die Hälfte der verwendeten CD66-Antikörper aufgrund ihrer hohen Selektivität an hämatopoetisches Knochenmark binden und dort ihren strahlentherapeutischen Effekt lokal begrenzt entfalten (69). Es erfolgt eine über Tage langsam abfallende, kontinuierliche Bestrahlung. Allerdings ist eine gewisse Bindungsdichte eine notwendige Voraussetzung um ein ausreichend starkes Strahlungsfeld aufzubauen. Durch diesen Effekt und die unmittelbare Nähe der Strahlenquelle zu den Zielzellen wird im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie nur eine sehr geringe Strahlendosis benötigt, was unter anderem zur guten Verträglichkeit beitragen kann.

1.3.2 RIT bei adulten Patienten

Im Rahmen einer HSCT konnten Phase I-II Studien ***bei erwachsenen Patienten*** die Durchführbarkeit der RIT belegen (46). Zur Behandlung von Leukämiepatienten mit Hilfe der RIT stehen die Daten von etwa 300 Patienten zur Verfügung. Bislang wurde der anti-CD66 Antikörper in 6 klinischen Studien bei Erwachsenen verwendet, entweder gekoppelt an ^{188}Re oder ^{90}Y (20, 43, 46, 70). In drei Studien wurde die RIT als Teil einer intensitätsreduzierten Konditionierung und in drei weiteren Studien zur Intensivierung der Konditionierung verwendet. Die Studien belegen, dass die RIT mit Betastrahlen-Emittern bei akuten Leukämien aber auch bei anderen nicht-malignen Erkrankungen durchführbar und sicher bei der Anwendung verschiedener Antikörper (anti-CD33, anti-CD45, anti-CD66) und Radionukliden (^{131}I, ^{188}Re, ^{90}Y) ist. Durch das Fehlen einer Emission von Gammastrahlen (elektromagnetische Röntgenstrahlen) ist ^{90}Y gegenüber Rhenium-188 (^{188}Re) in der Therapie jedoch von großem Vorteil, da die Strahlenbelastung außerhalb des Patienten geringer ist. Auch wenn es möglich ist, einem Tumor gezielt eine höhere Strahlendosis zu applizieren,

wird die Dosimetrie (szintigrafische Aufzeichnung der Organverteilung des Nuklids) jedoch durch die fehlende Gammastrahlung der ^{90}Y-Nuklide im Gegensatz zu ^{188}Re erschwert (47).
Durch die RIT konnte das Rezidivrisiko bei Hochrisiko-Leukämien (AML) um 20-30% gesenkt werden, wenn sie rechtzeitig bei nicht allzu weit fortgeschrittener Erkrankung (<15% Blasten) transplantiert wurden (20, 68). Die NRM betrug 25% verglichen mit einer Rezidivrate von 55% innerhalb von zwei Jahren (20, 21).

1.3.3 RIT bei pädiatrischen Patienten

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Ulm wurde in den vergangenen Jahren auch ***bei Kindern*** die Konditionierung durch die RIT exploriert (46). In einer initialen Pilotstudie wurden 17 Patienten mit Hochrisiko-Leukämien (8x AML, 8x ALL, 1x biphenotypische akute Leukämie) zusätzlich zur herkömmlichen Konditionierung mit RIT behandelt. Bei den ersten 14 Patienten war der mit ^{188}Re gekoppelte anti-CD66 Antikörper verwendet worden. Es wurde eine durchschnittliche Knochenmarkdosis von 15,1 Gy erreicht; die Niere war das Organ mit der höchsten Toxizität mit durchschnittlich 6,2 Gy. Die Konditionierung nach RIT wurde hauptsächlich mit TBI durchgeführt. Elf Patienten erhielten Transplantate von Fremdspendern, sechs von haploidentischen Familienspendern. Die TRM betrug 53% und war der Hauptgrund für das Scheitern der Behandlung. Zwei der Patienten entwickelten eine TTP. Die Rezidivrate betrug 23%. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 22 Monaten betrug die LFS 24%. Alle Langzeitüberlebenden waren vor der Transplantation in Remission (46). Darüber hinaus liegen größere Erfahrungen in der RIT bei Kindern auch aus anderen Zentren bislang nicht vor.

1.3.4 Konzept dieser Studie

Bei dem in dieser Studie hauptsächlich verwendeten CD-66 Antikörper, handelt es sich um einen Antikörper der gegen ein Antigen von hämatopoetischen Zellen gerichtet ist, das jedoch meist nicht auf leukämischen Blasten exprimiert wird. Dieser Antikörper zeigt eine hohe Knochenmark-Affinität (69), weswegen er sich rasch und in großer Zahl im Knochenmark anreichert und somit einen besonders starken „Kreuzfeuereffekt“ zur Folge hat (21, 68). Er besitzt auch den Vorteil der leichten Verfügbarkeit (65). Bei einem Patienten dieser Studie wurde ein CD-45 Antikörper verwendet. Bei CD-45 handelt es sich um ein Antigen, welches bei allen Leukozyten vorkommt, gleichzeitig aber auch von vielen leukämischen Blasten exprimiert wird.

Die mit ^{90}Y bestückten anti-CD66 Antikörper haben die höchste Selektivität aller momentan verwendeten Antikörper bezüglich des hämatopoetischen Knochenmarks (68). Es werden routinemäßig Strahlungsdosen zwischen 25-30 Gy im Knochenmark erreicht, mit einer nur geringen Strahlenexposition für extramedulläre Organe (21, 68). Es konnte gezeigt werden, dass durch diese Antikörper-Nuklid-Kombinationen bei einer akzeptablen Toxizität erhebliche Strahlendosen dem Knochenmark appliziert werden können (41, 46).

1.4 Hypothesen und Fragestellungen

Trotz der großen Erfolge und Verbesserungen in der Therapie maligner und nicht-maligner Knochenmark-Erkrankungen im Kindesalter tragen Rezidivrisiko und TRM zu einer weiterhin unbefriedigenden Mortalität der Behandlung durch HSCT bei.
Daher sind folgende ***Ziele*** für eine „optimierte" Konditionierung anzustreben:
a) eine höhere antileukämische Effizienz, ohne dass Toxizität und TRM erhöht werden, bzw.
b) eine geringere Toxizität und TRM bei gleicher Effizienz.

Die ***Fragestellung*** dieser Arbeit ist, ob durch den gezielten Einsatz der RIT mit an ^{90}Y gekoppelten anti-CD66- bzw. anti-CD45-Antikörpern bei pädiatrischen Patienten mit signifikanten Risikofaktoren diese Ziele erreicht werden können. Dazu wurden 26 Patienten retrospektiv untersucht, die an der Ulmer Klinik für Kinder- und Jugendmedizin eine RIT mit den ^{90}Y CD66/CD45-Antikörpern erhalten hatten. Erstmals wurden dabei auch Patienten in die Untersuchung einbezogen, die an keiner malignen Grundkrankheit litten.

Folgende ***Fragen*** waren zentral:

- Ist die RIT auch bei Kindern durchführbar („Feasibility")?
- Wie ist die Toxizität der Behandlung?
- Wie ist die Effektivität der Behandlung?

Dabei wurde von folgenden ***Hypothesen*** ausgegangen:

- Bei INTENSIVIERTER Konditionierung durch zusätzliche RIT im Rahmen der Konditionierung kann das REZIDIVRISIKO nach HSCT bei Hochrisiko-Leukämiepatienten gesenkt werden.
- Durch REDUZIERTE Chemotherapie in Kombination mit RIT kann die TOXIZITÄT und TRM der herkömmlichen Hochdosis-Konditionierung bei Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen und hoher Begleitmorbidität vermindert werden.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Arbeit beschäftigt sich mit einer retrospektiven Datenanalyse des Verfahrens der RIT vor HSCT bei Kindern mit lebensbedrohlichen malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen, das in den vergangenen Jahren an der Ulmer Klinik für Kinder- und Jugendmedizin exploriert wurde.

2.2 Patienten

Im Zeitraum zwischen den Jahren 2002 bis 2007 wurden 26 Kinder einbezogen. Dabei handelt es sich um 17 männliche und 9 weibliche Patienten, die bei der Knochenmarktransplantation zwischen 1 und 23 Jahre alt waren. Alle Patienten hatten eine Transplantationsindikation nach den aktuell gültigen Therapierichtlinien. Einschlusskriterien waren Patienten mit a) malignen Erkrankungen mit hohem Rezidivrisiko und b) malignen und nicht-malignen Erkrankungen mit hoher Begleitmorbidität.

2.3 Datenerhebung und Datenbank

Die Erfassung der Krankengeschichten erfolgte größtenteils aus den Krankenakten anhand von standardisierten Anamnese- und Aufnahmebögen der Klinik, klinischen Untersuchungsbefunden, Krankheitsverlaufsbögen von Ärzten und Pflegepersonal, allen für eine HSCT relevanten Daten von Spendern und Empfängern, Befunden und Konsilen aus anderen Fachbereichen und der Intensivstation sowie dokumentierten Nachsorgeuntersuchungen.

Die Patienten bzw. Angehörigen haben schriftlich ihr Einverständnis zu dieser Datenerfassung und der Speicherung in elektronischer Form gegeben.

2.3.1 Die KMT-Datenbank

Aus den Patientenakten wurden gezielt bestimmte für diese Studie relevante Daten ausgewählt und in eine Datenbank übertragen, die im Bereich KMT der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm etabliert ist. In dieser Datenbank werden transplantationsrelevante Daten und Patienteninformationen eingetragen und gespeichert. Die Patienten sind über eine anonyme Nummer (UPN: unique patient number) identifizierbar. Es handelt sich bei dieser Datenbank um ein auf Microsoft Access basierendes System, dessen Daten nur für berechtigte Mitarbeiter des KMT-Teams einsehbar sind. Die Datenbank wurde in einigen Bereichen dieser Arbeit und ihren Fragestellungen angepasst und entsprechend

erweitert, insbesondere hinsichtlich der Erfassung von Parametern der Toxizität, Komplikationen und Rekonstitution.

Die Hauptkategorie der Datenbank „Dokumentation“ ist unterteilt in folgende Rubriken:

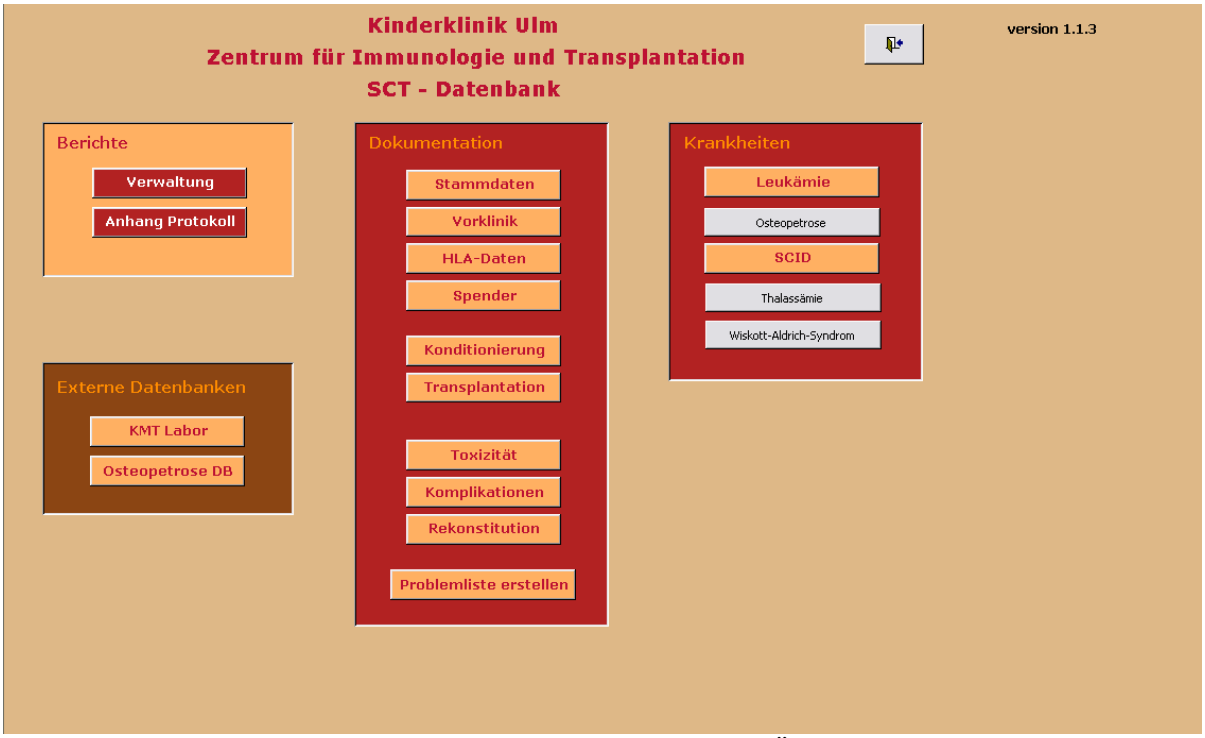

Abbildung 1: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Übersicht

In der Rubrik „Stammdaten“ sind alle Patienten-relevanten Daten sowie Diagnose und aktueller Status erfasst, sowie die mögliche Teilnahme an einer Studie *(s. Anhang Abb. 32)*.

Unter der Rubrik „Vorklinik“ sind Patienten-relevante Daten der Aufnahme, Anamnese, virologischer Status und Nebendiagnosen erfasst *(s. Anhang Abb. 33)*.

In der Rubrik „HLA-Daten“ ist es möglich, alle relevanten Informationen über Spender und Empfänger, deren Beziehung und ihre HLA-Daten zu erfahren *(s. Anhang Abb. 34)*.

In der Rubrik „Spender“, sind Informationen über den Spender und seinen virologischen Status aufgeführt *(s. Anhang Abb. 35)*.

Die Rubrik „Konditionierung“ enthält Informationen über Bestrahlung, Chemotherapie und Radioimmuntherapie *(s. Anhang Abb. 36)*.

In der Rubrik „Transplantation“ sind Informationen über Transplantat und die Gabe von G-CSF und/oder Boost/DLI enthalten *(s. Anhang Abb. 37)*.

Die bereits existierenden Rubriken der Datenbank wurden im Rahmen dieser Arbeit um die Rubrik Toxizität erweitert *(Details s.u.).*

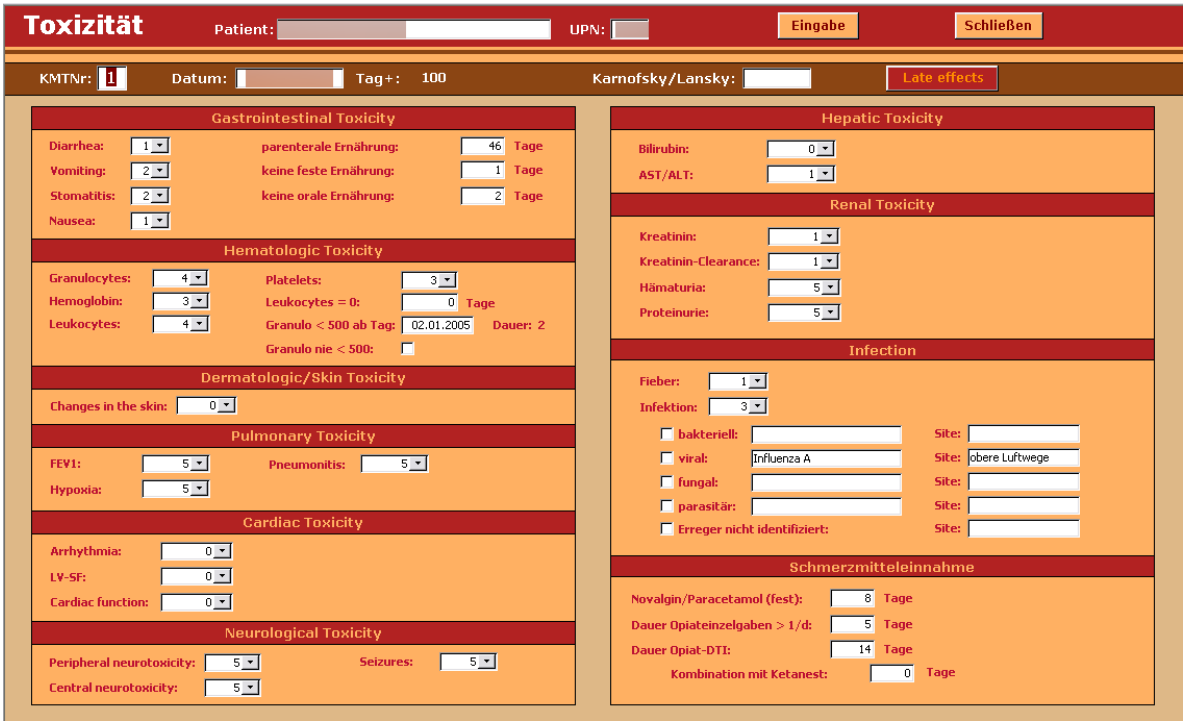

Abbildung 2: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Toxizität

Diese Parameter für die Toxizität können für jede erfolgte Transplantation wiederholt erfasst werden: üblicherweise dreimal im Rahmen der Transplantation (Tag 0-100, Tag 100-365 und Tag >365 bis heute), wobei jeweils der höchste Grad der Toxizität in diesem Zeitraum angegeben ist. In der Kopfleiste können unter „Late Effekts“ zusätzliche Parameter eingetragen werden, die Langzeitnebenwirkungen oder Spätfolgen betreffen. Dazu gehören das Auftreten von Allergien, Katarakt oder Keratitis, ebenso die Parameter des Knochenmetabolismus, der gonadalen Funktionen und andere endokrinologische Parameter.

Die Rubrik „Komplikationen“ enthält Informationen über akute und chronische GvHD („graft-versus-host-disease“), weitere schwerwiegende Komplikationen und ggf. intensivmedizinische Maßnahmen. Die akute GvHD ist in Grad I bis IV eingeteilt (siehe Toxizitätsscore der Studie:„ALL-SZT-BFM 2003“; „Allogene Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie“, siehe auch *Abbildung 39* im Anhang). Dieser Grad ergibt sich aus dem Ausmaß des Befalls von Haut, Darm und Leber.

Tabelle 1: Gradeinteilung der GvHD („graf-versus-host-disease“) nach Organbeteiligung

Grad	Haut	Leber	Darm
I	1-2	0	0
II	1-3	1 und/oder	1
III	2-3	2-3 und/oder	2-3
IV	2-4	2-4 und/oder	2-3

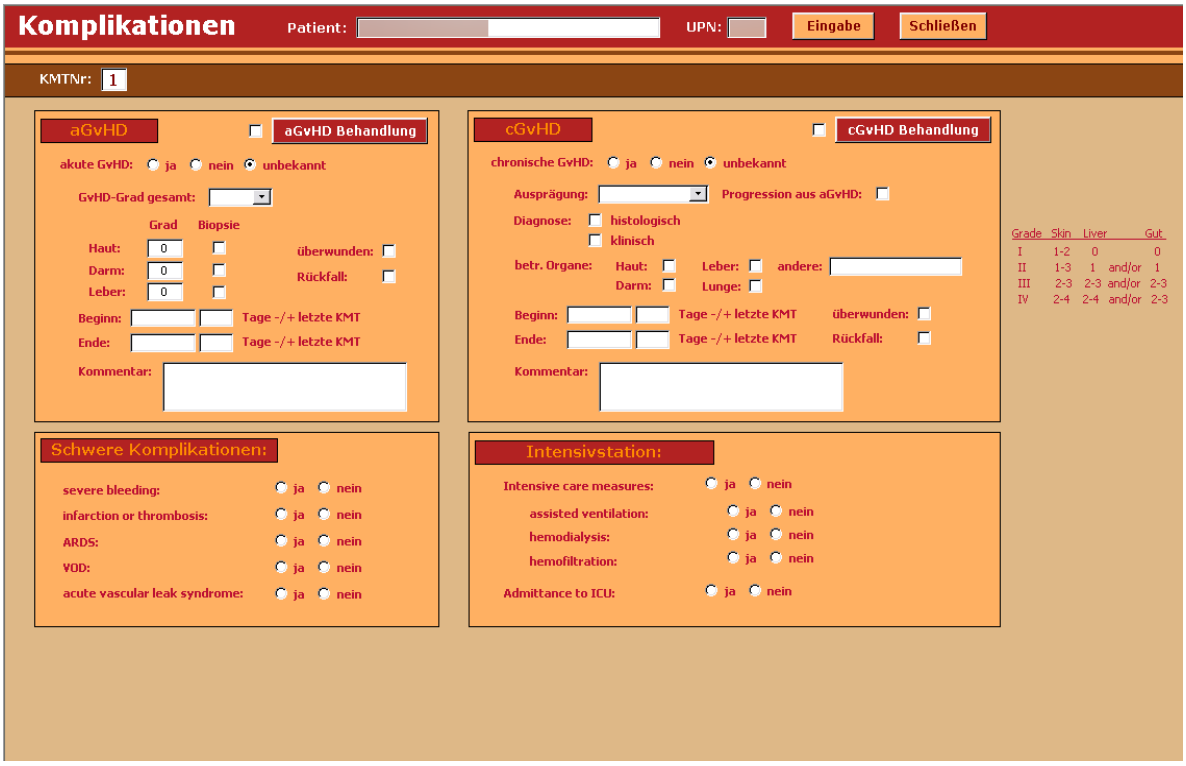

Abbildung 3: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Komplikationen

In der Rubrik „Rekonstitution“ sind hämatologisch relevante Parameter, Transfusionen, Take/Abstoßung und Chimärismus aufgeführt.

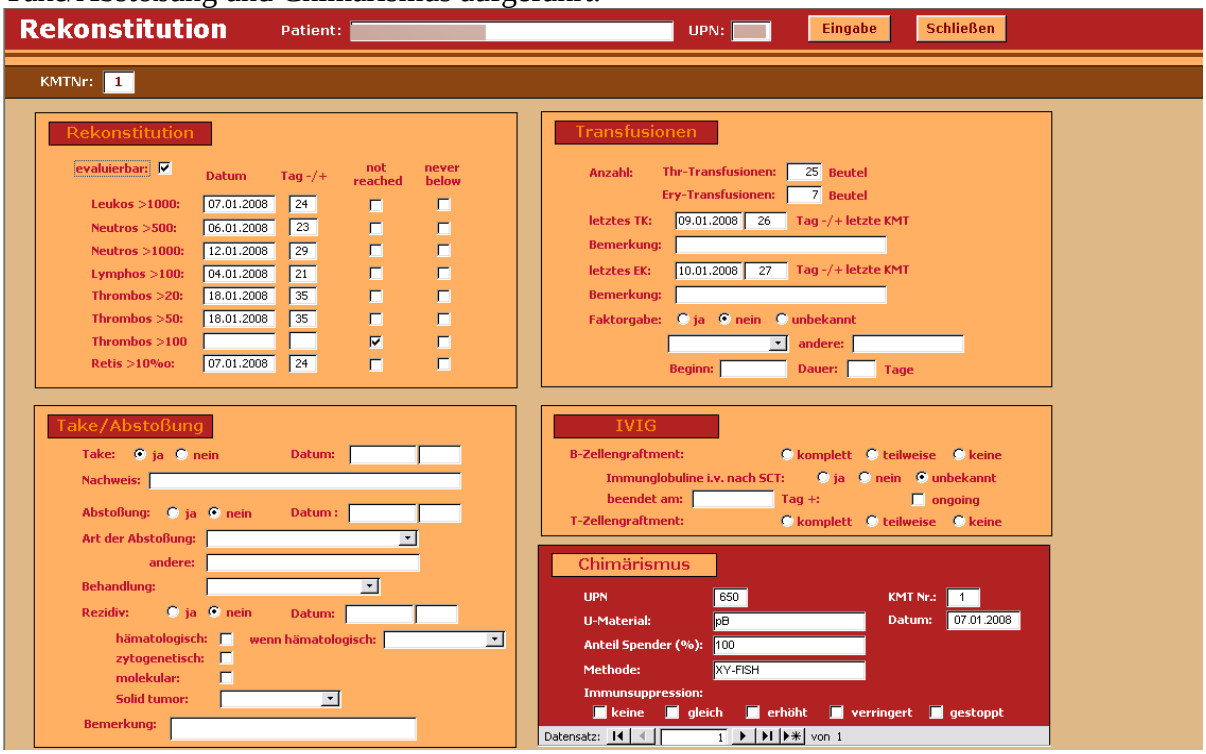

Abbildung 4: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Rekonstitution

Unter der Hauptkategorie „Krankheiten“ ist es möglich, zusätzliche Informationen zu krankheitsspezifischen, relevanten Parametern zu erfassen. Als Beispiel sind in der Rubrik „Leukämie“ wichtige Ergebnisse der Diagnostik vor der HSCT festgehalten sowie der aktuelle Remissionsstatus des Patienten *(siehe Anhang Abbildung 38).*

2.3.2 Definition und Schweregradeinteilung der Toxizität

Für die Erfassung der Toxizität wurde als Grundlage der Toxizitätsscore der Studie:„ALL-SZT-BFM 2003“ („Allogene Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie“) verwendet und für die Datenbank angepasst. Die erfasste Toxizität ist in 1-4 bzw. 1-5 Schweregrade eingeteilt. Grad 5 steht bei allen Gradeinteilungen für unbekannte bzw. nicht erfasste Daten. Diese Schweregrade sind für jede Art der erfassten Toxizität wie folgt definiert *(siehe Anhang Abbildung 39)*:

- **Definition der Gradeinteilung: Gastrointestinale Toxizität**
  Erfasst Ausmaß von Diarrhoe, Erbrechen innerhalb von 24h, Stomatitis und Übelkeit.

- **Definition der Gradeinteilung: Hämatologische Toxizität**
  Erfasst Anzahl der Granulozyten, Leukozyten, Thrombozyten und das Hämoglobin.

- **Definition der Gradeinteilung: Dermatologische Toxizität**
  Erfasst Veränderungen der Haut wie Erytheme, Desquamationen, Ulzerationen oder Nekrosen.

- **Definition der Gradeinteilung: Pulmonologische Toxizität**
  Erfasst Ausmaß von Pneumonie und Lungeninfiltraten, Hypoxie und FEV1.

- **Definition der Gradeinteilung: Kardiologische Toxizität**
  Erfasst Herzfunktion und Arrhythmien, sowie über Echokardiografie die LV-SF.

- **Definition der Gradeinteilung: Toxizität Fieber und Infektionen**
  Erfasst Fieber und Ätiologie, Schweregrad und Therapie von Infektionen.

- **Definition der Gradeinteilung: Hepatologische Toxizität**
  Erfasst die Höhe des Bilirubins und von AST/ALT.

- **Definition der Gradeinteilung: Renale Toxizität**
  Erfasst Höhe von Kreatinin und Kreatinin-Cl., Schweregrad von Hämaturie, Proteinurie.

- **Definition der Gradeinteilung: Neurologische Toxizität**
  Erfasst die periphere und zentrale Neurotoxizität.

2.4 Auswertung

Nach Überarbeitung und Ergänzung der Datenbankstruktur und ihrer Datenfelder sowie der Übertragung aller relevanter erfassten Daten aus den Patientenakten erfolgte an Hand dieser Datenbank die Auswertung.

Zur graphischen Darstellung ausgesuchter erfasster Untersuchungsparameter in Tabellen und Diagrammen wurden die Programme MS Excel und SAS zur Erstellung verwendet. Zur graphischen Darstellung der Überlebenskurven von Patienten wurde das Kaplan-Meyer Verfahren angewendet.

Weitere statistische Verfahren kamen aufgrund der geringen Fallzahl nicht zur Anwendung.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Die *Tabelle 20 (siehe Anhang)* gibt einen Überblick über die 26 eingeschlossenen Patienten. Die Tabellen in dieser Studie sind wie folgt eingeteilt:

- Bei den 15 Patienten mit den Nummern 1-15, jeweils auf weißem Hintergrund, handelt es sich um Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen, welche toxizitätsreduziert konditioniert wurden (RIT kombiniert mit nicht-myeloablativer, toxizitätsreduzierter Konditionierung/ Chemokonditionierung, in der Regel mit Fludarabin und Melphalan).
- Bei den 11 Patienten mit den Nummern 16-26 handelt es sich um Patienten mit malignen Erkrankungen, wobei hellgrau unterlegte Spalten mit vier Patienten toxizitätsreduziert konditioniert wurden und dunkelgrau unterlegte Spalten mit sieben Patienten eine intensivierte Konditionierung erhielten (RIT kombiniert mit Hochdosis-Konditionierung nach Standard-Protokollen/ TBI oder Busulfan).

3.1.1 Diagnosen

Auf Grund der Diagnosen lassen sich die 26 Patienten in Patienten mit nicht-malignen und Patienten mit malignen Erkrankungen aufteilen.

Entsprechend den Einschlusskriterien für diese Studie haben die Patienten in diesen zwei Gruppen folgende Grunderkrankungen:

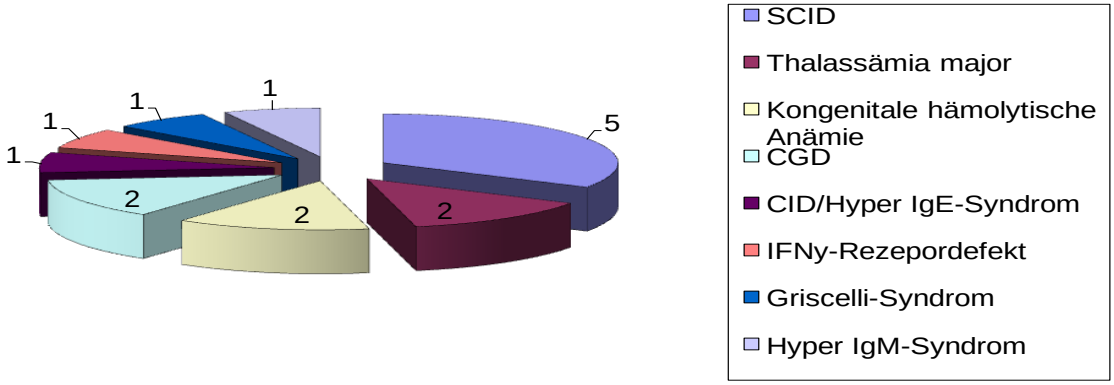

Abbildung 5: Diagnosen der 15 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(SCID: severe combined immunodeficiency, CGD: chronic granulomatosus disease, IFN: Interferon)*

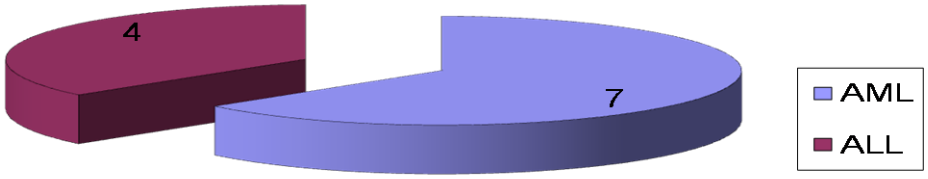

Abbildung 6: Diagnosen der 11 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten mit malignen Erkrankungen, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(ALL: Akute lymphatische Leukämie, AML: Akute myeloische Leukämie)*

3.1.2 Spender

MSD (matched sibling donor) und MFD (matched family donor) werden im Folgenden in der Gruppe der 8 HLA-identisch, verwandten Spendern zusammengefasst, da es sich in diesen Fällen um genotypisch HLA-identische Familienangehörige handelt *(Abbildung 7)*. Alle 14 unverwandte Spender (MUD - matched unrelated donor) waren für alle 10 HLA-Antigene der Klasse I (A, B & C) und Klasse II (DR, DP, & DQ) hochauflösend identisch („10/10 identisch“). Bei 4 Patienten wurden Stammzellen von HLA-haploidentischen Familienspendern (MMFD - mismatched family donor) übertragen. Bei 8 Patienten wurden periphere Blutstammzellen übertragen (nach T-Zell-Depletion bzw. Reduktion, s.u.), in allen anderen Fällen konnte unselektioniertes Knochenmark verwendet werden *(Anhang Tab. 20)*.

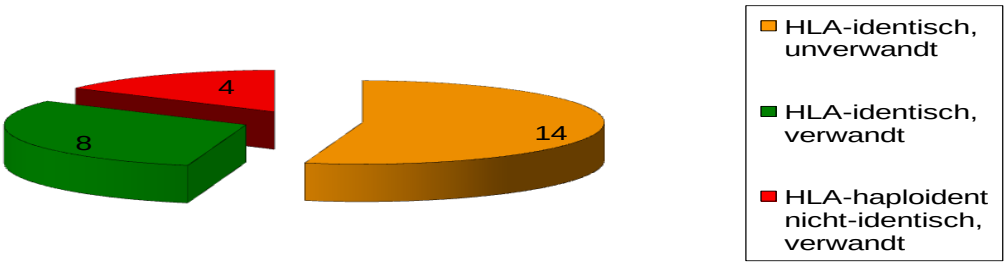

Abbildung 7: Spenderverteilung vor HSCT für 26 mit Radioimmuntherapie konditionierte pädiatrische Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HLA: human leukocyte antigen, HSCT: haematopoetic stem cell transplantation)*

3.1.3 GvHD-Prophylaxe

Die GvHD-Prophylaxe war abhängig vom Spender, von der Art des Transplantats und der Grunderkrankung *(siehe Anhang Tabelle 20)*. Bei 16 von 19 toxizitätsreduziert behandelten Patienten wurde zur GvHD-Prophylaxe CSA/MMF eingesetzt, bei den übrigen nur CSA oder keine. Bei jeweils 3 von 7 intensiviert behandelten Patienten wurde zur GvHD-Prophylaxe CSA/MMF oder nur CSA verabreicht, bei einem Patienten keine medikamentöse GvHD-Prophylaxe.

Stand Knochenmark von einem HLA-kompatiblen verwandten oder unverwandten Spender zur Verfügung, wurde dies grundsätzlich ohne in vitro Bearbeitung übertragen (außer Erythrozytendepletion bei Blutgruppen-Inkompatibilität) und als GvHD-Prophylaxe CSA alleine (bei 4 von 8 HLA-identischen verwandten Spendern (n=4)) oder CSA+MMF (n=11) bzw. CSA+MTX (n=2) eingesetzt. Bei Transplantation von peripheren Stammzellen HLA-kompatibler Fremdspender wurden über CD34-Selektion T-Zellen in vitro aus dem Transplantat entfernt und dosiert auf $1x10^7$ T-Zellen/ kg Körpergewicht Empfänger zurückgegeben sowie anschließend eine GvHD-Prophylaxe mit CSA+MMF durchgeführt (n=4). Diese Menge an T-Zellen entspricht etwa dem T-Zellanteil im Knochenmark.

Bei den 4 HLA-haploidentischen Transplantationen wurden die Stammzellen mittels CD34-Selektion über mit magnetischen „Beads“ beladenen Antikörpern angereichert. Zusätzlich wurde für die 2 haploidentischen Transplantationen bei nicht malignen Erkrankungen anschließend eine T-Zelldepletion mit CD3- Antikörpern durchgeführt.

Für die in vitro Manipulationsverfahren wurde am IKT Ulm das CliniMACS System der Milteny Biotec eingesetzt. Bei der initialen Positiv-Selektion (aus peripheren Blutstammzellen von HLA-haploidentischen Spendern und Fremdspendern) werden die hämatopoetischen Vorläuferzellen mit Hilfe von gegen CD34+ gerichteten Antikörpern aus dem Blut isoliert. Bei haploidentischen Spendern reicht diese einfache Selektion zur Vermeidung einer GvHD unter bestimmten Umständen (z.B. fehlende Serotherapie in vivo, s.u.) nicht aus. Daher wurde in zwei Fällen zusätzlich eine Negativ-Selektion von T-Lymphozyten durchgeführt, um eine T-Zell-Zahl von $<2x10^4$ CD3+/kg Körpergewicht Empfänger zu erhalten. Dabei werden die T-Zellen mit Antikörpern, die gegen das CD3-Antigen auf T-Zellen gerichtet und an Magnetpartikel gekoppelt sind, inkubiert und in einem Magnetfeld von den übrigen Zellen der Blutstammzellspende getrennt. Eine weitere GvHD-Prophylaxe ist in diesen Fällen nicht notwendig.

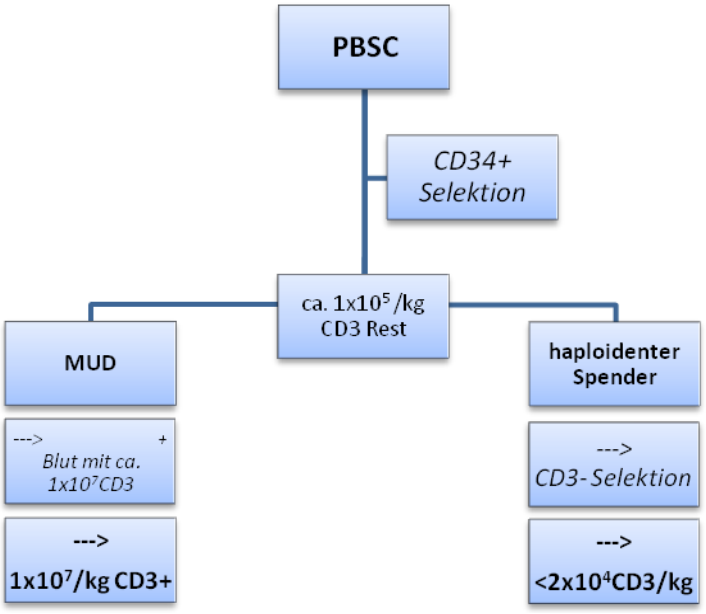

Abbildung 8: Aufbereitung von peripheren Stammzellen bei MUD und haploidentischen Spendern vor HSCT bei Konditionierung mit Radioimmuntherapie, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HSCT: haematopoetic stem cell transplantation, MUD: matched unrelated donor, PBSC: peripheral blood stem cell)*

Bei allen Transplantationen, die nicht von einem HLA-identischen Familienspender stattfanden, wurde zur Abstoßungs- bzw. GvHD-Prophylaxe als so genannte Serotherapie ein T-Zell-gerichteter Antikörper in vivo eingesetzt. Bei Patienten mit SCID ist diese Abstoßungsprophylaxe aufgrund der Immuninkompetenz des Empfängers nicht notwendig, so dass bei haploidentischen Spendern eine zusätzliche in vitro T-Zelldepletion zur Verhütung einer GvHD durchgeführt wurde.

3.2 Konditionierung

3.2.1 Radioimmuntherapie

Mit Hilfe der Dosimetrie, der szintigrafischen Aufzeichnung der Organverteilung des Nuklids, wird vor der eigentlichen RIT sowohl die Gesamtdosis des therapeutischen Nuklids als auch die Organverteilung der Strahlung berechnet. Bei der Dosimetrie für die RIT mit ^{90}Y muss wegen der fehlenden Gammastrahlung dieses Nuklids ein anderes Nuklid, nämlich Indium, eingesetzt werden (s.o.) (47).

Bei allen bis auf einen Patienten wurde die RIT mit ^{90}Y beladenen anti-CD66 Antikörpern durchgeführt. Bei Patient Nr. 21 wurde aufgrund einer ungünstigen Dosisverteilung mit anti-CD66 Antikörpern ein anti-CD45 Antikörper verwendet.

Bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen war eine Strahlungsdosis im Knochenmark um 17 Gy angestrebt. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen wurde dagegen eine Strahlungsdosis von ca. 35 Gy im Knochenmark angestrebt. Dabei ist die Strahlungsdosis durch evtl. Ganzkörperbestrahlung (TBI) von üblicherweise 12 Gy zu berücksichtigen, damit eine maximale kumulative Strahlung (Brachy- und Teletherapie) auf das KM von 35 Gy nicht überschritten wird.

Tabellen 2 und 3 zeigen die jeweilige resultierende Strahlungsdosis auf, welche für jedes Organ aufgrund der Dosimetrie berechnet wurde.

Tabelle 2: Verwendete Radioantikörper und errechnete Organ-Strahlungsdosis bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten vor HSCT, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung; HSCT: haematopoetic stem cell transplantation, KM: Knochenmark, TB: total body, UPN: unique patient number)*

Nr.	UPN	Radio-AK	KM	Milz	Leber	Niere	Lunge	TB
1	563	CD66-Y-90	17,2	53,8	12,5	2,2	0,3	1,4
2	565	CD66-Y-90	16,0	0,4	6,1	1,2	0,4	1,2
3	501	CD66-Y-90	19,7	22,2	2,5	2,0	0,4	1,1
4	570	CD66-Y-90	20,0	44,9	2,9	3,0	0,1	1,0
5	579	CD66-Y-90	16,0	29,6	3,6	1,2	0,3	1,1
6	576	CD66-Y-90	16,8	49,9	3,1	2,2	0,1	1,0
7	588	CD66-Y-90	15,8	2,0	2,0	2,3	0,2	0,9
8	487	CD66-Y-90	20,1	18,8	3,0	1,0	0,3	1,0
9	614	CD66-Y-90	17,5	30,4	4,3	0,4	0,2	1,0
10	621	CD66-Y-90	17,0	11,6	1,7	1,0	0,1	0,9
11	626	CD66-Y-90	16,8	-	3,3	0,8	-	-
12	627	CD66-Y-90	16,4	-	3,2	1,6	-	-
13	560	CD66-Y-90	17,0	-	2,9	1,3	-	-
14	631	CD66-Y-90	17,0	-	3,8	1,6	-	-
15	341	CD66-Y-90	17,0	-	5,0	3,7	-	-
16	462	CD66-Y-90	27,5	10,8	3,0	1,1	0,3	1,5
17	502	CD66-Y-90	18,6	29,6	4,9	5,4	0,8	1,7
18	540	CD66-Y-90	18,4	82,3	8,7	3,0	0,8	1,9
19	553	CD66-Y-90	23,2	26,9	9,4	4,1	0,6	1,9
20	555	CD66-Y-90	10,8	17,9	9,7	5,0	0,7	1,4
21	556	CD**45**-Y-90	29,3	74,6	14,9	2,1	0,5	1,8
22	567	CD66-Y-90	46,3	35,7	4,8	1,7	0,5	2,2
23	593	CD66-Y-90	35,1	44,5	4,1	1,1	5,7	1,6
24	581	CD66-Y-90	33,5	58,2	6,2	2,4	0,4	2,0
25	612	CD66-Y-90	36,2	37,1	6,5	2,1	0,8	1,8
26	615	CD66-Y-90	36,1	71,8	7,3	3,5	0,4	2,2

Tabelle 3: Mittelwerte und Extremwerte der errechneten Organ-Strahlungsdosis bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten vor HSCT, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung; HSCT: haematopoetic stem cell transplantation, KM: Knochenmark, TB: total body)*

26 Pat.	KM	Milz	Leber	Niere	Lunge	TB
Gesamt	18,0 (10,3-46,3)	30,4 (0,4-82,3)	4,2 (1,7-14,7)	2,05 (0,4-5,4)	0,4 (0,1-5,7)	1,4 (0,9-2,2)
Leukämie	29,3 (10,8-46,3)	37,1 (10,8-82,3)	6,5 (3,0-14,9)	2,4 (1,1-5,4)	0,6 (0,3-5,7)	1,8 (1,4-2,2)
Nicht-Leukämie	17 (16,0-20,1)	25,9 (0,4-53,8)	3,2 (1,7-12,5)	1,6 (0,4-3,7)	0,25 (0,1-0,4)	1 (0,9-1,4)
Int. Kond.	27,5 (18,4-46,3)	35,7 (10,8-82,3)	7,3 (3,0-14,9)	3 (1,1-5,4)	0,5 (0,3-0,8)	1,9 (1,5-2,2)
Tox.red. Kond.	17 (10,8-36,2)	30 (0,4-58,2)	3,6 (1,7-12,5)	1,6 (0,4-5,0)	0,3 (0,1-5,7)	1,1 (0,9-2,0)

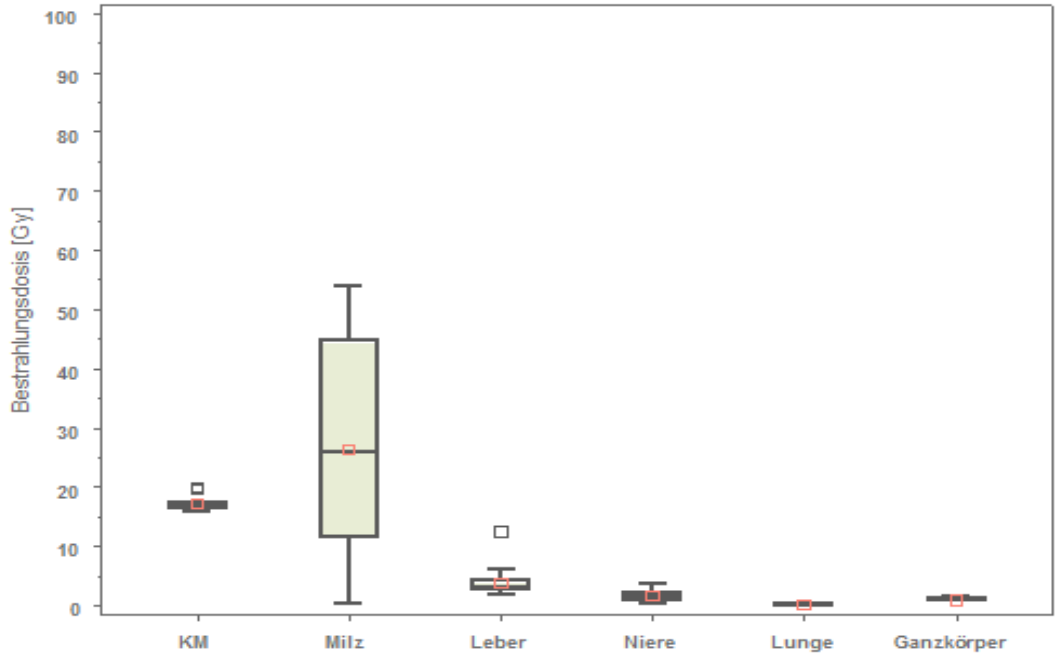

Abbildung 9: Boxplotdarstellung der Organ-Bestrahlungsdosis vor HSCT bei 15 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Gy: Gray, HSCT: haematopoetic stem cell transplantation, KM: Knochenmark)*

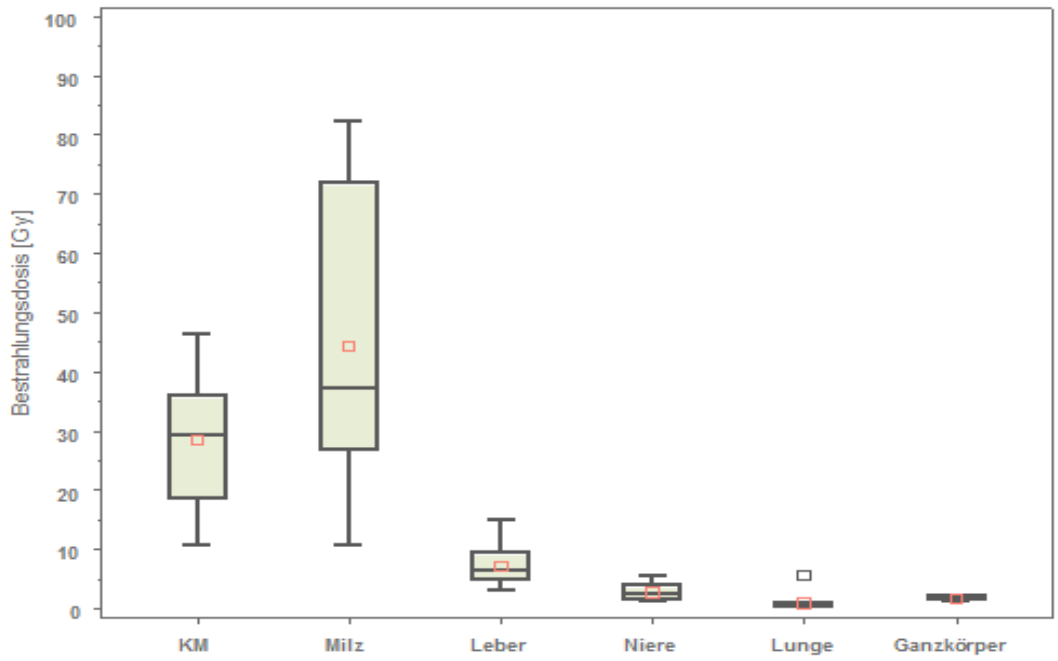

Abbildung 10: Boxplotdarstellung der Organ-Bestrahlungsdosis vor HSCT bei 11 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten mit malignen Erkrankungen, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Gy: Gray, HSCT: haematopoetic stem cell transplantation, KM: Knochenmark)*

Es zeigte sich eine bevorzugte Knochenmarkbestrahlung, wobei bei allen Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen die gewünschte KM-Dosis von 17 Gy erreicht werden konnte. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen wurde eine durchschnittliche Bestrahlungsdosis des Knochenmarks von 29,3 Gy (ohne Teletherapie/TBI) erzielt. Das Organ mit der höchsten Strahlenbelastung war die Milz. Entscheidend für eine gezielte Knochenmarkbestrahlung ist das Verhältnis der Knochenmarkdosis zur Strahlendosis, die andere strahlensensible Organe (Leber, Niere, Lunge) erhalten haben, der so genannte therapeutische Index. Bei allen Patienten lag die Strahlungsdosis für Leber, Niere und Lunge erheblich unter der bei der Teletherapie üblichen Ganzkörper-Dosis von 12 Gy. Insbesondere die Dosis der Leber liegt bei den Patienten, die den anti-CD66 Antikörper erhalten haben, deutlich unter 10 Gy. Lediglich bei Patient Nr.21, der wegen schlechter Dosisverteilung des Anti-CD66-Antikörpers einen Anti-CD45 Antikörper erhalten hat, wurde eine Leberdosis von 14 Gy errechnet.

Wegen der erheblichen Strahlungsdosis auf die Milz wurde allen Patienten eine Penicillin-Prophylaxe bei möglicher funktioneller Asplenie empfohlen.

3.2.2 Konditionierung (zusätzlich zur RIT)

Anschließend an die RIT erhielten:

- 7 Patienten eine intensive Konditionierung basierend auf TBI oder Busulfan,
- 19 Patienten eine toxizitätsreduzierte Konditionierung, welche hauptsächlich auf der Behandlung mit Fludarabin und Melphalan beruhte.

Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen *(siehe Tabelle 4)* wurde üblicherweise Fludarabin (160 mg/m²) und Melphalan (70 mg/m² bei verwandten Spendern und 140 mg/m² bei unverwandten Spenden) verabreicht. Ausnahmefälle sind Patienten mit SCID welche nur Fludarabin erhalten haben. Patient Nr.8 wurde wegen autologer Rekonstitution nach erster Transplantation mit konventioneller Konditionierung erneut vom selben Spender transplantiert. In diesem Fall wurde nur Melphalan zusätzlich zur RIT verabreicht. Bei Patient Nr.13 erfolgte ebenfalls eine Retransplantation bei autologer Rekonstitution nach erster Transplantation. In diesem Fall wurde zusätzlich zur RIT keine weitere Konditionierung durchgeführt.

Tabelle 4: Konditionierung zusätzlich zur Radioimmuntherapie bei 26 pädiatrischen Patienten vor HSCT, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung; BU: Busulfan, Cy: Cyclosporin, Flu: Fludarabin, Gy: Gray, HSCT: haematopoetic stem cell transplantation, MEL: Melphalan, TBI: total body irradiation, UPN: unique patient number, VP16: Etoposid)*

Nr.	UPN	Konditionierung und Dosis (kumulative Dosis)						
		Spender	TBI [Gy]	BU [mg/kg]	Mel [mg/m²]	Flu (4x) [mg/m²]	VP16 [mg/kg]	Cy (2x) [mg/kg]
1	563	MUD	-	-	140	160	-	-
2	565	MSD	-	-	70	160	-	-
3	501	MMFD	-	-	-	160	-	-
4	570	MUD	-	-	-	160	-	-
5	579	MUD	-	-	140	160	-	-
6	576	MUD	-	-	140	160	-	-
7	588	MUD	-	-	140	160	-	-
8	487	MFD	-	-	140	-	-	-
9	614	MUD	-	-	70	160	-	-
10	621	MUD	-	-	70	160	-	-
11	626	MUD	-	-	140	160	-	-
12	627	MFD	-	-	70	160	-	-
13	560	MMFD	-	-	-	-	-	-
14	631	MUD	-	-	140	160	-	-
15	341	MFD	-	-	70	160	-	-
16	462	MUD	12	-	-	160	-	-
17	502	MSD	12	-	-	160	-	-
18	540	MUD	12	-	-	160	-	-
19	553	MFD	12	-	-	-	68	-
20	555	MMFD	-	-	-	160	-	120
21	556	MSD	-	4	-	160	-	-
22	567	MMFD	-	3,2	-	160	-	120
23	593	MUD	-	-	140	160	-	-
24	581	MUD	-	-	140	160	-	-
25	612	MUD	-	-	140	160	-	-
26	615	MSD	12	-	-	-	40	-

Die Konditionierung von Patienten mit malignen Erkrankungen ist heterogen und abhängig von der Grunderkrankung und der Vorbelastung des Patienten. 5 Patienten wurden mit TBI, zwei mit Busulfan und vier Patienten aufgrund von hohen vorherrschenden Organschäden dosisreduziert konditioniert.

Bei Patient Nr. 20 musste aufgrund einer Sepsis auf die geplante TBI verzichtet werden. Dies war damit akzidentell der erste Patient, der eine Dosis-reduzierte Konditionierung erhalten hat.

3.3 Myeloablation und hämatologische Rekonstitution

3.3.1 Dauer der Aplasie

Die Dauer der Aplasiephase ist anhand der Parameter „Granulozyten unter 500/µl“ und „Leukozyten auf 0/µl“ im peripheren Blut als Ausdruck einer Knochenmarkaplasie in Abhängigkeit von Grunderkrankung und zusätzlichen Konditionierungsverfahren in *Tabelle 5* dargestellt.

Tabelle 5: Dauer der Aplasie nach HSCT bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung, HSCT: haematopoetic stem cell transplantation)*

Anzahl der Patienten: 26	Dauer der Aplasie (Anzahl der Tage)			
	Tage Granulozyten <500/µl		Tage Leukozyten =0/µl	
	Median	Range	Median	Range
Gesamt	20	11-111	8	0-31
Leukämie	17	12-32	8	0-20
Nicht-Leukämie	21	11-111	8	0-31
Int. Kond.	17	13-32	**12**	0-20
Tox.red. Kond.	21	11-111	**8**	0-31

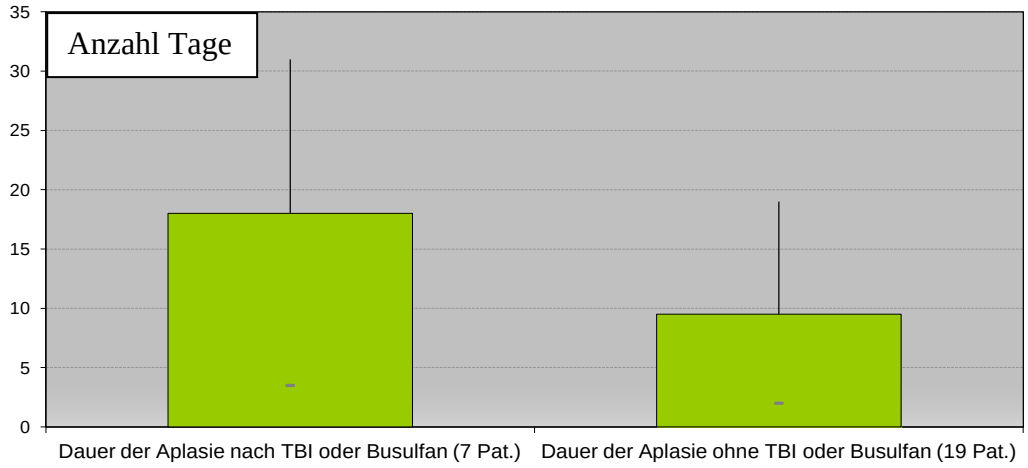

Abbildung 11: Dauer der Aplasie (Leukozyten =0/µl) nach HSCT bei insgesamt 26 pädiatrischen Patienten bei intensivierter versus toxizitätsreduzierter Konditionierung, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HSCT: haematopoetic stem cell transplantation, TBI: total body irradiation)*

Bei allen Patienten fielen die Granulozyten zeitweise unter 500/µl, bei allen bis auf einen Patienten sanken die Leukozyten zeitweise bis auf null. Nur Patient Nr. 13, der keine weitere Konditionierung außer RIT erhalten hatte, war bezüglich der Leukozyten niemals aplastisch. Der Leukozytenverlauf dieser Patientin ist unter Abschnitt 3.3.2 detaillierter aufgeführt. Intensiviert konditionierte Patienten befanden sich im Schnitt 12 Tage in Aplasie und damit ca. 4 Tage länger als toxizitätsreduziert konditionierte Patienten *(s. Tabelle 5)*. Außerdem waren die Extremwerte der Aplasie bei intensiviert konditionierten Patienten größer als bei toxizitätsreduziert konditionierten Patienten.

Die hämatologische Rekonstitution wird anhand des jeweiligen Toxizitätsgrades der hämatologischen Parameter im zeitlichen Verlauf dargestellt *(s. Anhang Tabelle 21)*. Bemerkenswert ist, dass nach Tag +100 noch 6 Patienten bezüglich der Leukozyten und 8 Patienten bezüglich der Granulozyten einen Toxizitätsgrad von 4 (d.h. Leukozyten <1.0 G/L, Granulozyten <0.5 G/L) aufwiesen. Günstiger war der Verlauf bezogen auf die Parameter Thrombozyten und Hämoglobin, wobei nur 1 bzw. kein Patient nach Tag 100 noch einen Toxizitätsgrad von 4 (d.h. Thrombozyten <10 G/L, Hämoglobin <6.5 g/dl) aufwies. Damit ist bezüglich dieser Blutparameter bei den meisten Patienten nach Tag 100 bereits eine deutliche hämatopoetische Rekonstitution eingetreten.

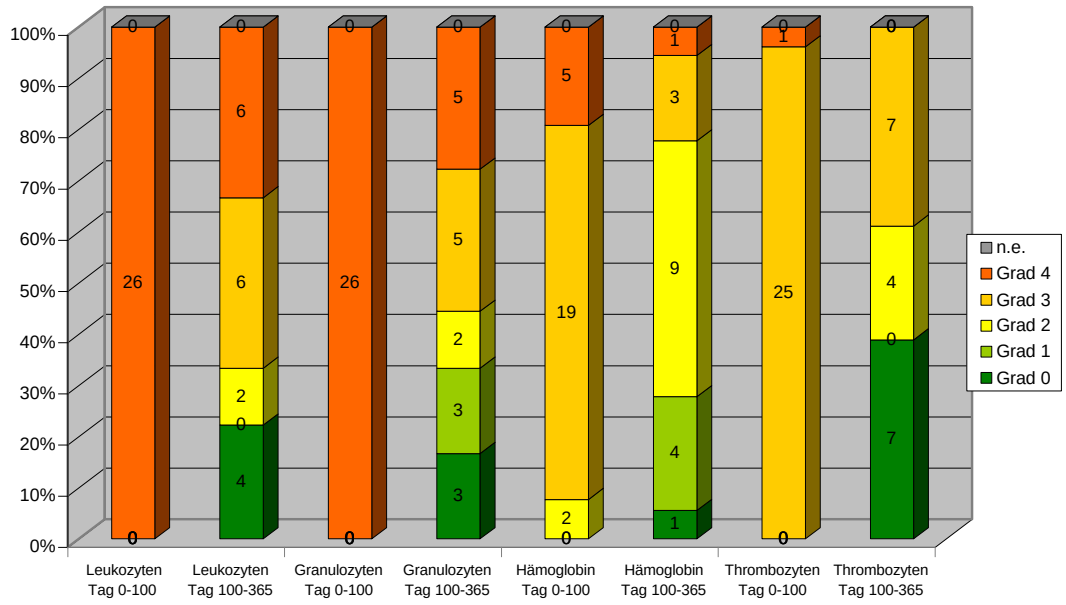

Abbildung 12: Hämatologische Toxizität von Tag 0-100 und Tag 100-365 nach HSCT bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HSCT: haematopoetic stem cell transplantation, n.e.: nicht evaluierbar; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

3.3.2 Hämatologischer Verlauf am Beispiel einer Patientin

Das myeloablative Potential der RIT konnte bei einer Patientin (Nr. 13) verdeutlicht werden, welche keine weitere Konditionierung außer der RIT vor ihrer zweiten HSCT erhielt. Bei dieser Patientin mit der Grundkrankheit Griscelli-Syndrom wurde nach einer HLA-haploidentischen HSCT mit konventioneller myeloablativer Konditionierung ein sekundäres Transplantatversagen festgestellt. Da neben dem Großteil der hämatopoetischen Zellen auch ein kleiner Anteil von allogenen T-Zellen des Spenders persistierte, konnte eine immunologische Abstoßung ausgeschlossen werden. Daher wurde neben der RIT (Knochenmarkdosis 17 Gy) auf jegliche weitere Konditionierung zur Immunsuppression verzichtet, und es erfolgte nach RIT eine Reinfusion von T-Zell-depletierten Stammzellen desselben Spenders. Dieses Vorgehen resultierte nach einer kurzen Aplasie-Zeit der Granulopoese in einem stabilen, vollständigen Spenderchimerismus, zunächst der hämatopoetischen Stammzellen und der Granulopoese, schließlich der gesamten Hämatopoese. Interessanterweise fiel die Anzahl der T-Zellen nach RIT nie auf unter 200/µl und erreichte bereits 6 Tage nach HSCT über 500/µl. Der Spenderanteil der T-Zellen stieg mit

der Zeit kontinuierlich an. Der Verlauf dieser Patientin ist in *Abbildung 13* detaillierter aufgeführt.

Dieses Beispiel belegt, dass die RIT mit ^{90}Y beladenen CD-66-Antikörpern eine hohe myeloablative Effektivität besitzt.

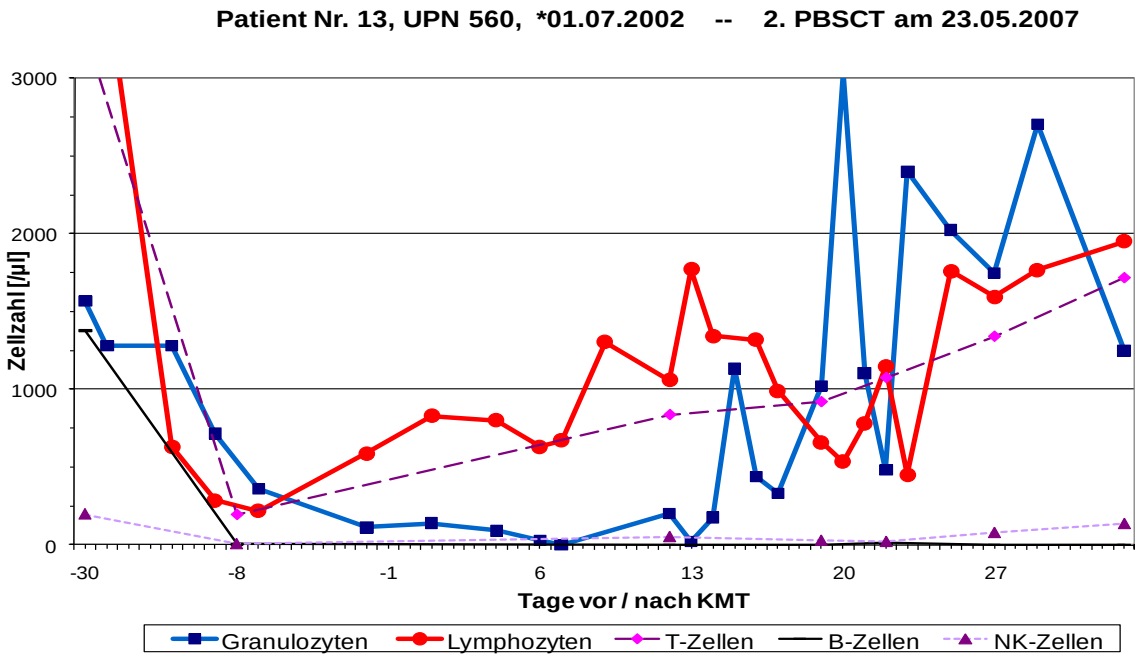

Abbildung 13: Auswertung der Dauer der Aplasie vor/nach HSCT bei Konditionierung mit Radioimmuntherapie, detaillierter Verlauf des pädiatrischen Patienten Nr. 13, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HSCT: haematopetic stem cell transplantation, KMT: Knochenmarktransplantation, PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation, UPN: unique patient number)*

3.3.3 Rekonstitution

Abbildung 14 gibt einen Überblick über die hämatologische Rekonstitution der Patienten; in den *Abbildungen 15* und *16* wird die Rekonstitution hinsichtlich toxizitätsreduzierter und intensivierter Konditionierung gegenübergestellt. Kein nennenswerter Unterschied zeigt sich im Vergleich hinsichtlich des Erreichens einer suffizienten Anzahl an Leukozyten und Neutrophilen. Bezüglich der Thrombopoese wurden nach toxizitätsreduzierter Konditionierung Thrombozytenzahlen >50.000/µl im Schnitt 10 Tage früher (nach 30 gegenüber 40 Tagen) als nach intensivierter Konditionierung erreicht. Drei Patienten erreichten keine suffiziente Anzahl an Thrombozyten und zwei Patienten keinen Anstieg der Retikulozyten. Die große „Range“ bei der toxizitätsreduzierten Konditionierung ist zum einen durch eine kaum beeinträchtigte Hämatopoese bei einigen Patienten, und zum anderen durch

sehr langwierige Krankheitsverläufe einzelner Hochrisikopatienten mit Abstoßungsreaktionen bedingt.

In den *Abbildungen 17-20* ist die Rekonstitution detaillierter dargestellt. Auch hier werden Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen verglichen. Bezüglich der ***Leukozyten***-Rekonstitution *(Abbildung 17)* ist bis Tag 14 kein nennenswerter Unterschied in der Rekonstitution erkennbar, etwa 30% aller Patienten weisen Leukozytenzahlen >1000/µl auf. Anschließend verläuft die Rekonstitution bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen im Durchschnitt rascher; an Tag 21 weisen alle Leukozyten >1000/µl auf. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen verläuft die Rekonstitution durchschnittlich langsamer; an Tag 28 haben 80% der Patienten Leukozytenzahlen >1000/µl erreicht. Hinsichtlich der Rekonstitution der ***neutrophilen Granulozyten*** *(Abbildung 18)* ist ebenfalls zunächst kein nennenswerter Unterschied der beiden Konditionierungsverfahren erkennbar. Dann zeigen auch hier mehr Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen innerhalb eines kürzeren Zeitraums eine Anzahl an Neutrophilen >500/µl; diesen Wert erreichen z.B. an Tag 27 ca. 90% der Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen gegenüber 70% der Patienten mit malignen Erkrankungen. Bezüglich der ***Thrombopoese*** *(Abbildung 19)* zeigen bereits unmittelbar nach HSCT 30% der Patienten mit malignen und 50% der Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen Thrombozytenzahlen von >50.000/µl. Insgesamt aber verläuft die Rekonstitution langsamer als bei Leukozyten und Neutrophilen. Prozentual zeigen im Verlauf mehr Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen Thrombozyten >50.000/µl als Patienten mit malignen Erkrankungen. Ein Anstieg der ***Retikulozyten***-Werte beginnt ab Tag 14 *(Abbildung 20)*. Es ist kein signifikanter Unterschied im Verlauf der Rekonstitution bei Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen zu erkennen. Nach 28-29 Tagen weisen ca. 90% beider Patientengruppen Retikulozytenzahlen >10% auf.

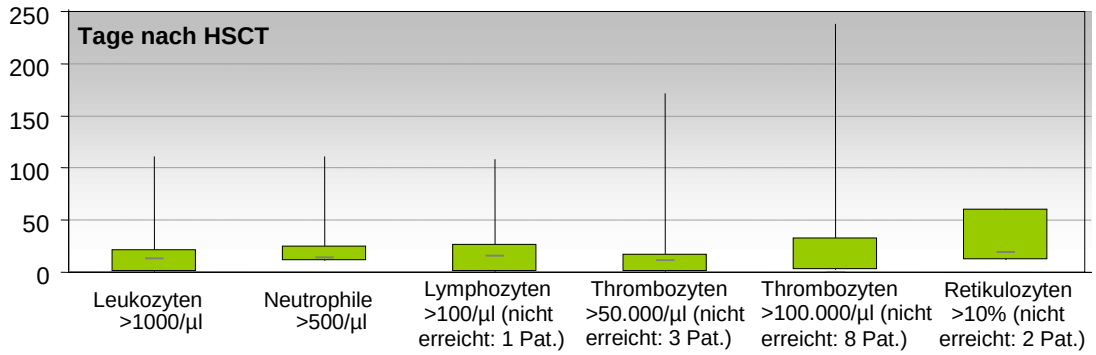

Abbildung 14: Übersicht über die hämatologische Rekonstitution nach HSCT bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HSCT: haematopoetic stem cell transplantation)*

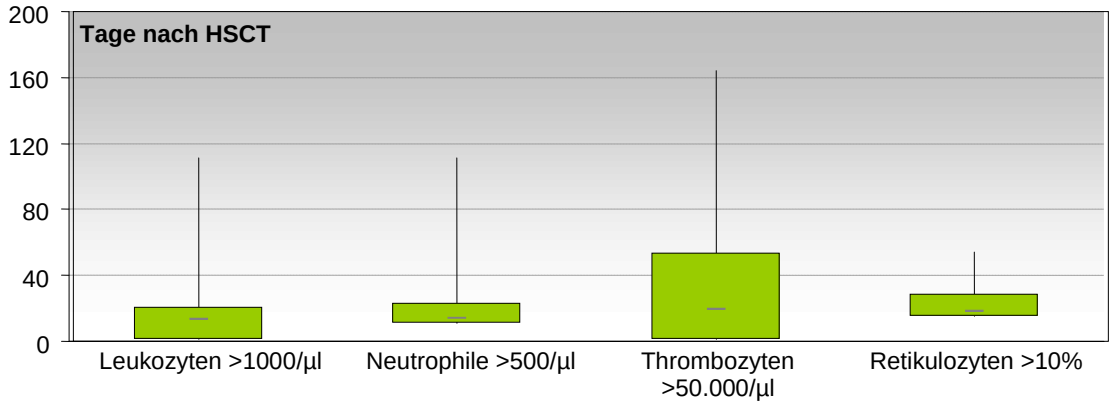

Abbildung 15: Rekonstitution nach HSCT bei 19 pädiatrischen Patienten mit toxizitätsreduzierter Konditionierung und Radioimmuntherapie, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HSCT: haematopoetic stem cell transplantation)*

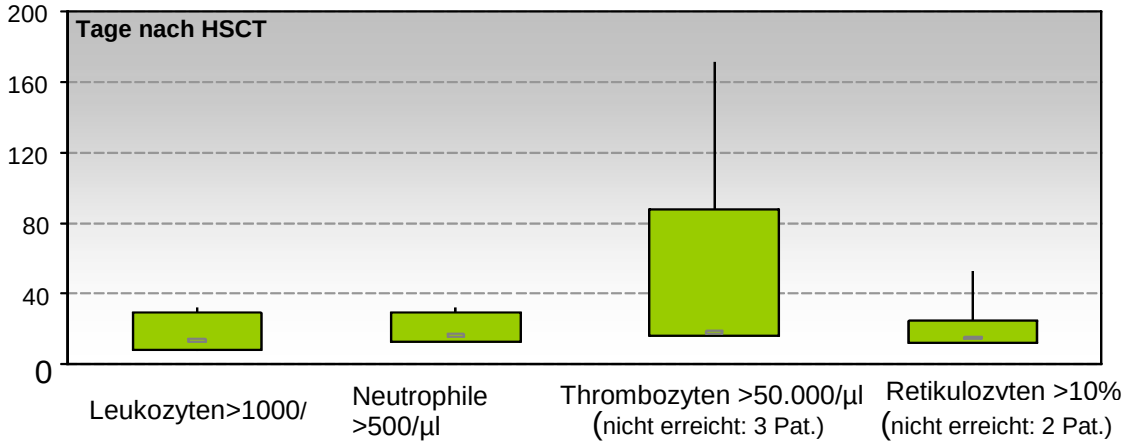

Abbildung 16: Rekonstitution nach HSCT bei 7 pädiatrischen Patienten mit intensivierter Konditionierung und Radioimmuntherapie, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HSCT: haematopoetic stem cell transplantation)*

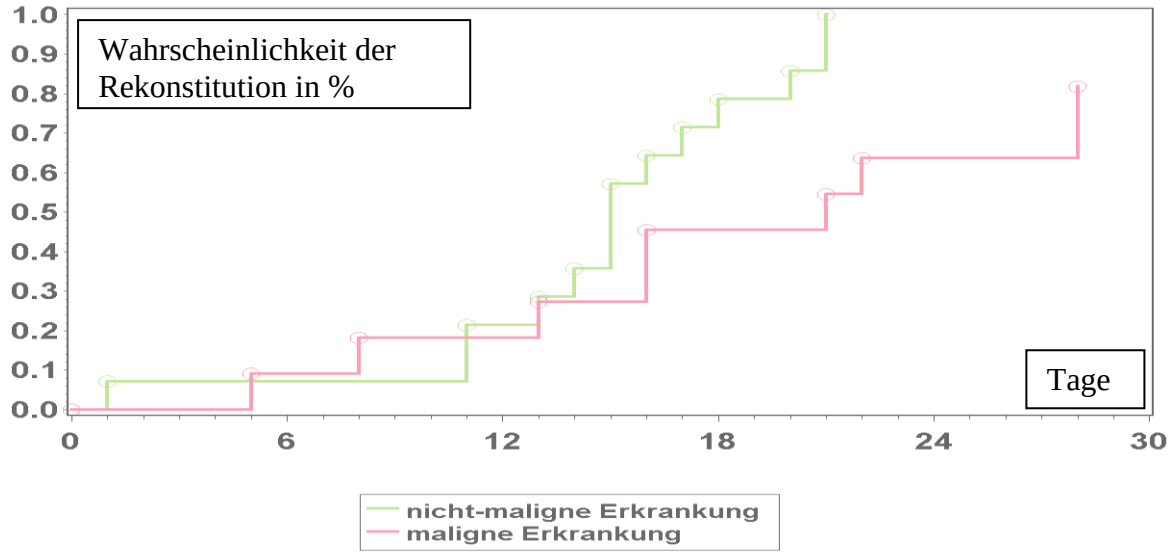

Abbildung 17: Rekonstitution der Leukozyten (>1000/µl für 3 Tage) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Grunderkrankung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007

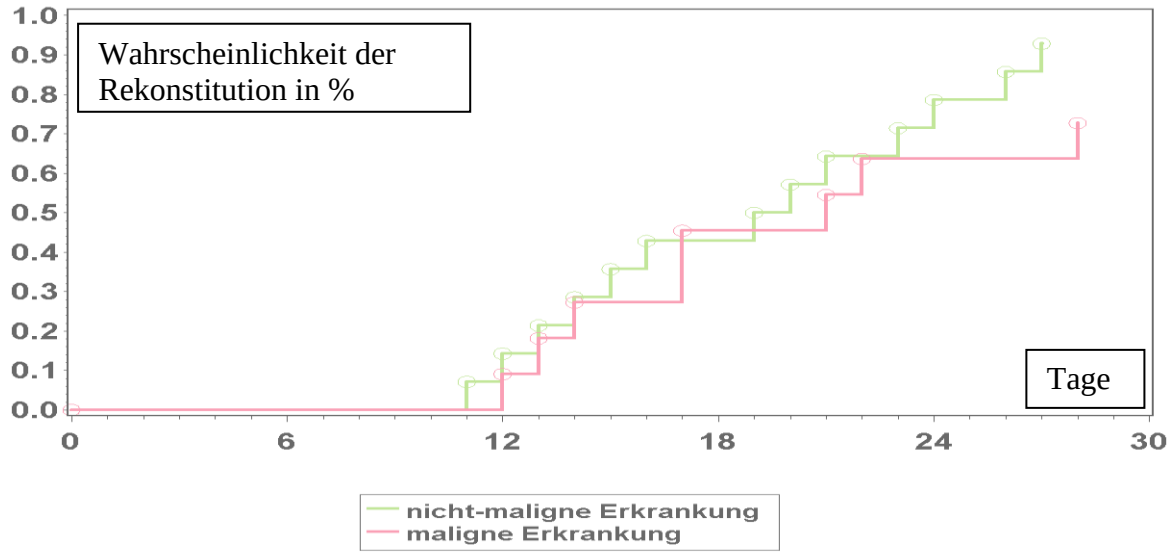

Abbildung 18: Rekonstitution der Neutrophilen (>500/µl für 3 Tage) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Grunderkrankung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007

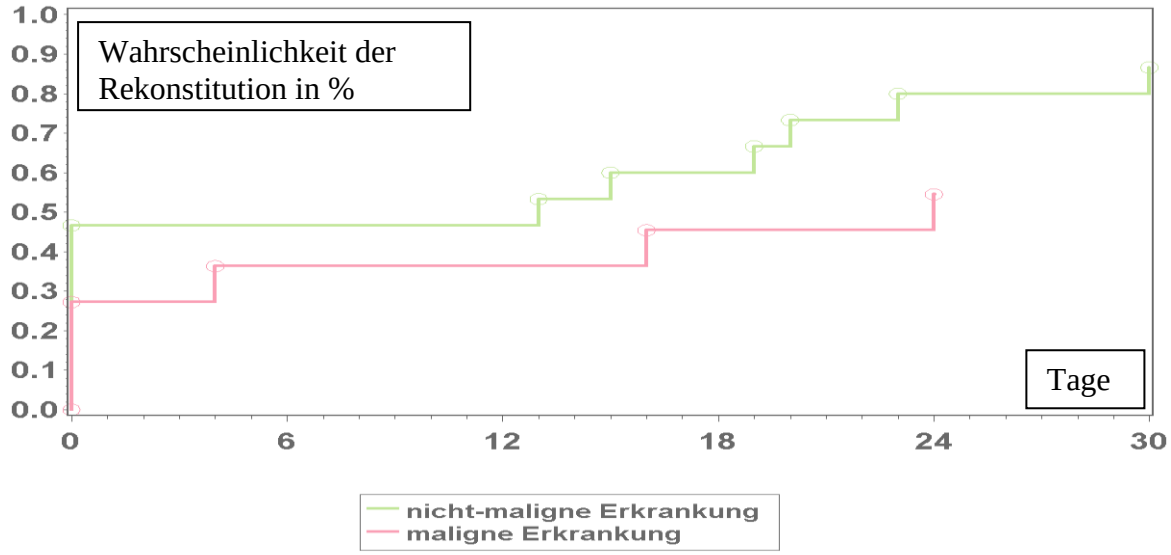

Abbildung 19: Rekonstitution der Thrombozyten (>50.000/µl für 3 Tage) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Grunderkrankung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007

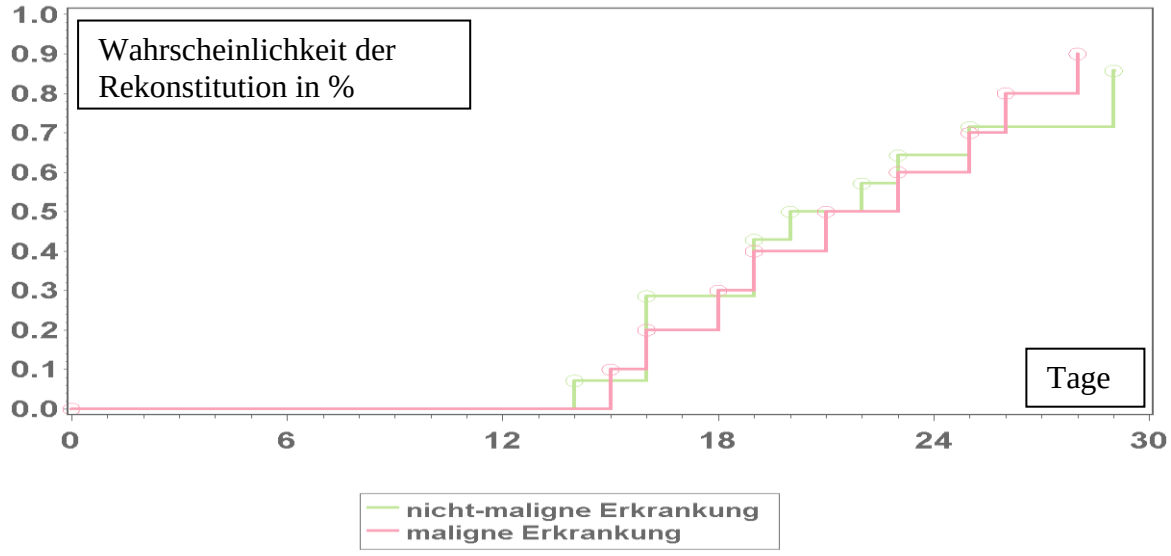

Abbildung 20: Rekonstitution der Retikulozyten (>10% für 3 Tage) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Grunderkrankung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007

3.3.4 Transfusionen

Wenn eine bestimmte Anzahl an Blutzellen unterhalb eines bestimmten kritischen Werts lag (in der Regel <15.000 Thrombozyten/µl bzw. Hb < 7,5 g/dl), wurden Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Patienten mit malignen Erkrankungen haben nach intensivierter Konditionierung im Schnitt mehr Transfusionen als Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen bzw. nach toxizitäts-reduzierter Konditionierung benötigt *(Tabelle 6, Abbildung 21 und Abbildung 40 im Anhang)*. Besonders deutlich ist dies bei den Thrombozytenkonzentraten zu erkennen.

Tabelle 6: Anzahl benötigter Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung)*

Anzahl der Patienten: 26	Anzahl Thrombozyten Transfusionen		Anzahl Erythrozyten Transfusionen	
	Median	Range	Median	Range
Gesamt	21	3-69	5	0-16
Leukämie	**44**	19-69	**9**	2-16
Nicht-Leukämie	**14**	3-55	**4**	0-15
Int. Kond.	**60**	19-69	**9**	1-12
Tox.red. Kond.	**18**	3-71	**4**	0-16

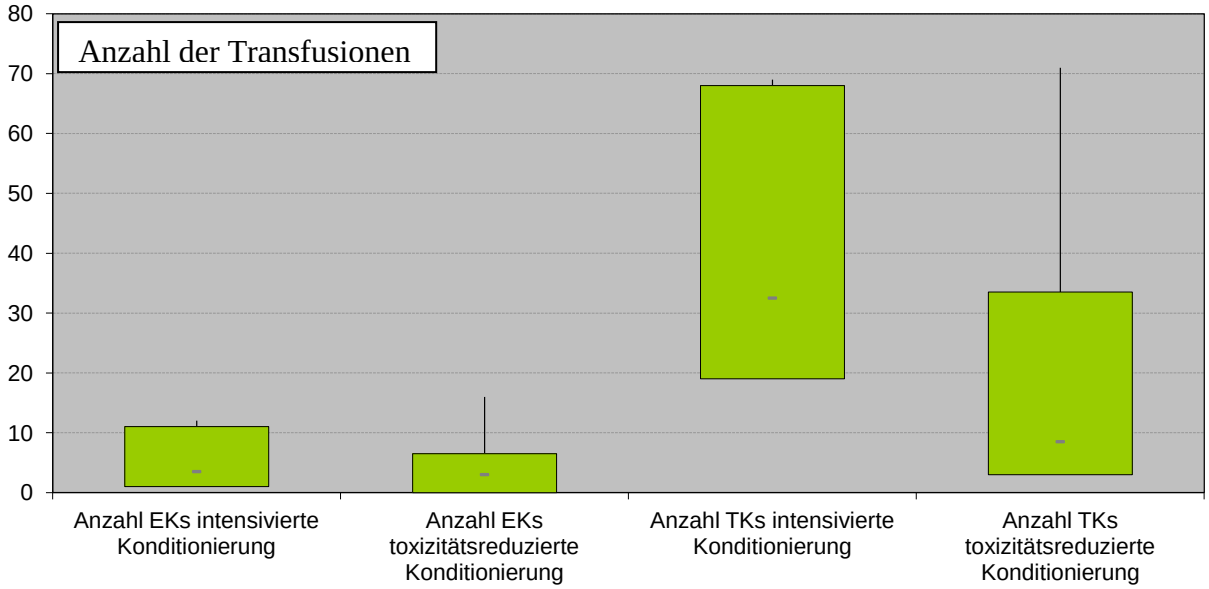

Abbildung 21: Übersicht über die benötigte Anzahl von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(EK: Erythrozytenkonzentrate, TK: Thrombozytenkonzentrate)*

Thrombozyten-Transfusionen waren gegenüber Erythrozyten-Transfusionen nicht nur häufiger sondern im Schnitt auch für einen längeren Zeitraum notwendig *(s Anhang Abbildung 41).* Beim Vergleich der verschiedenen Patientengruppen mussten intensiviert konditionierte Patienten über einen längeren Zeitraum transfundiert werden als toxizitätsreduziert konditionierte Patienten *(Abbildung 22).* Besonders deutlich wird dies erneut bei den Thrombozytentransfusionen. Die längere Transfusionsbedürftigkeit der intensiviert konditionierten Patienten kann dabei sowohl mit der (malignen) Grundkrankheit, der Vortherapie (intensive Chemotherapie), aber auch mit der in der Regel höheren Knochenmarkdosis der RIT zusammenhängen. Demgegenüber sind Extremwerte bei den toxizitätsreduziert konditionierten Patienten durch Abstoßungsreaktionen einzelner Patienten erklärbar.

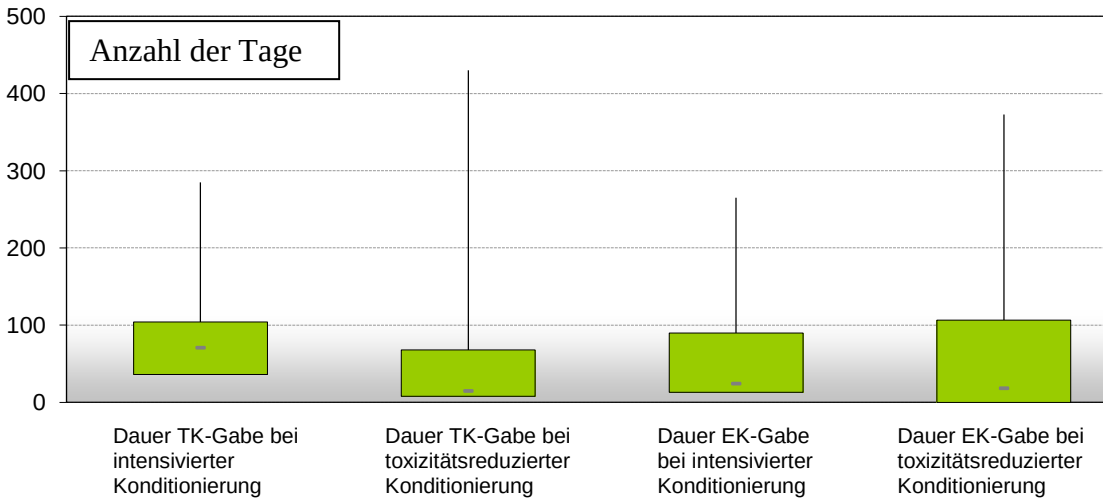

Abbildung 22: Übersicht über die benötigte Dauer von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(EK: Erythrozytenkonzentrate, TK: Thrombozytenkonzentrate)*

3.4 Toxizität

3.4.1 Schmerzmittelgabe

Durch Chemotherapie und Bestrahlung kommt es zur Schädigung proliferativer Gewebe, insbesondere auch der Schleimhäute. Das Ausmaß der Schädigung kann nach unserer Hypothese an der Intensität der Schmerzmitteltherapie ermittelt werden, wobei natürlich auch ein subjektiver Faktor des Patienten und der Behandelnde sowie das behandelnde Personal eine Rolle spielen. Die Applikation von Schmerzmitteln erfolgte nach einem Stufenschema, das dem Schmerzempfinden der Patienten angepasst wurde. Zunächst wurde Novalgin bzw. Paracetamol als Basistherapie angesetzt. Als weitere Stufe wurden Opiateinzelgaben fest angesetzt. Einzelgaben dieser Schmerzmedikamente bei Bedarf sind bei der Auswertung ausgenommen. Als letzte Stufe der Schmerztherapie wurde erfasst, ob und wie lange Opiat-Dauertropfinfusionen, ggf. ergänzt durch Ketanest-Therapie notwendig waren.

Einundzwanzig Patienten erhielten eine Basisschmerzmedikation Novalgin/Paracetamol kombiniert mit Opiateinzelgaben über einige Tage bzw. eine Opitat-DTI. Die Gabe von einer Opiat-DTI wurde im Schnitt über acht Tage benötigt und Opiateinzelgaben >1/d waren für durchschnittlich fünf Tage notwendig *(Tabelle 7 und Abbildung 42 s. Anhang)*. Bemerkenswert ist, dass zehn Patienten keine Gabe von Opiat-DTI benötigten. Bei einem Patienten war überhaupt keine Gabe von Schmerzmitteln notwendig (Pat. Nr. 9); bei einem weiteren Patienten reichte die Gabe von Novalgin/Paracetamol über zwei Tage aus (Pat. Nr. 13); Patient Nr. 9 erhielt zusätzlich zur RIT eine Konditionierung mit Flu/Mel; bei Patient Nr. 13 wurde keine zusätzliche Konditionierung durchgeführt. Bei 5 der 26 Patienten wurde eine Schmerzmittelgabe nach Tag 100 notwendig, was sicherlich nicht mehr im direkten Zusammenhang zur Konditionierung steht.

Bei insgesamt 5 Patienten war eine zusätzliche Kombination der Schmerzmedikamente mit Ketanest nötig, jeweils im Rahmen einer Verlegung auf die Intensivstation. Zwei dieser Patienten hatten zusätzlich zur RIT jeweils einmal Flu/Mel und einmal nur Flu erhalten. Die anderen drei erhielten zusätzlich zur RIT jeweils eine Konditionierung mit jeweils TBI/Flu (n=2) bzw. TBI/VP16 (n=1).

Im Vergleich hinsichtlich der Dauer der notwendigen Schmerzmittelgabe benötigten toxizitätsreduziert konditionierte Patienten im Schnitt für einen kürzeren Zeitraum Basisschmerz-Therapie und Opiateinzelgaben, jedoch, falls notwendig geworden, über einen etwa gleich langen Zeitraum Opiat-Dauertropfinfusionen wie intensiviert konditionierte Patienten *(Abbildung 23)*. Letztlich war somit der Gesamtbedarf an Schmerzmitteln nach toxizitätsreduzierter Konditionierung geringer. Dies betrifft ebenso das in dieser Abbildung

nicht aufgeführte Ketanest, wie man in der *Tabelle 22* (s. *Anhang*) zur Auswertung der Schmerzmittelgabe erkennen kann.

Tabelle 7: Anzahl Tage der Schmerzmittelgabe (Median/Range) innerhalb Tag 0-100 nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung; DTI: Dauertropfinfusion)*

Tag 0 bis 100	Novalgin/ Paracetamol	Dauer Opiat-Einzelgaben >1/Tag	Dauer Opiat-DTI
Gesamt	18,5 (0-58)	5 (0-45)	8 (0-43)
Leukämie	19 (6-53)	5 (0-45)	8 (0-38)
Nicht-Leukämie	18 (0-58)	5 (0-33)	8 (0-43)
Int. Kond.	**30 (8-53)**	**10 (2-45)**	8 (0-37)
Tox.red. Kond.	**17 (0-58)**	**5 (0-33)**	6 (0-43)

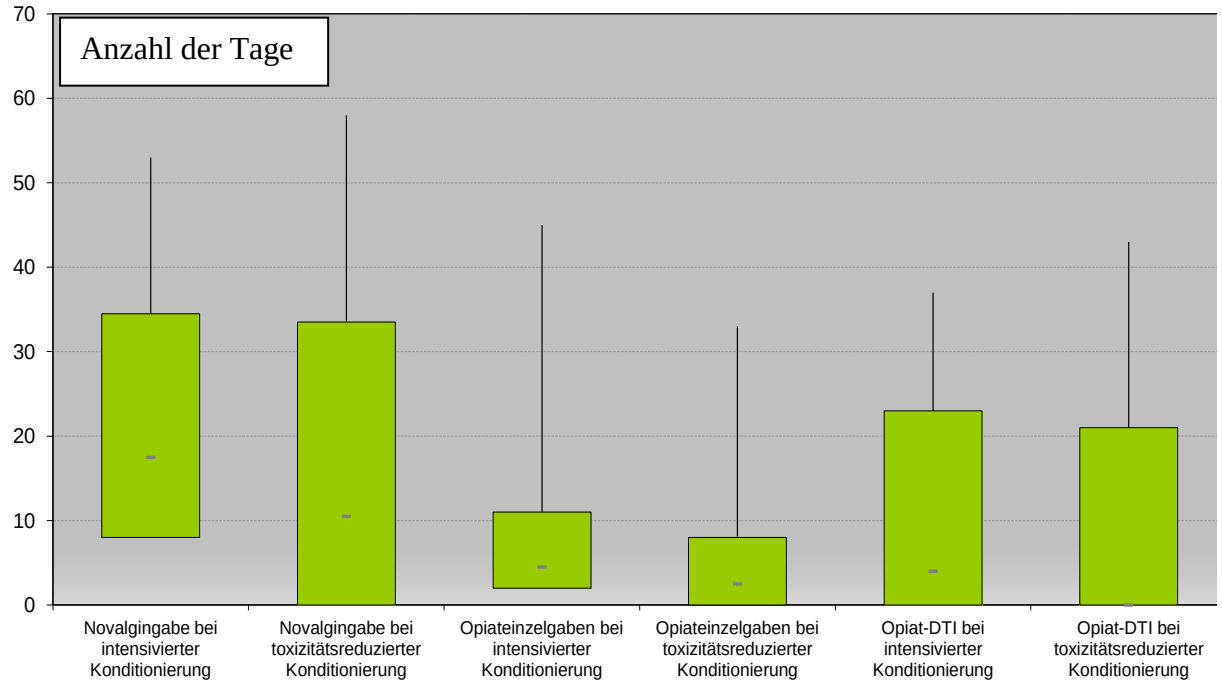

Abbildung 23: Dauer der Schmerzmittelgabe nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(DTI: Dauertropfinfusion)*

3.4.2 Parenterale Ernährung

Durch die Schleimhautschädigung und die damit vorhandenen Schmerzen ist nach HSCT üblicherweise für einen bestimmten Zeitraum keine orale Nahrungszufuhr möglich sowie eine (teil-) parenterale Ernährung notwendig. Insbesondere die Dauer dieser Einschränkungen stellt somit ein weiteres Maß der Toxizität der Konditionierung dar.

Eine Hypothese war, dass vor allem die zusätzliche Konditionierung (Chemotherapie und Bestrahlung) einen erheblichen Einfluss nicht nur auf die an Schmerzmittelgabe gemessene Schleimhauttoxizität, sondern auch auf die Toxizität im gesamten gastrointestinalen Bereich hat. Daher wurde, wie in *Abbildung 24* und *Tabelle 8* gezeigt, die gastrointestinale Toxizität bei intensivierter und toxizitätsreduzierter Konditionierung der Patienten verglichen. Bezüglich der Dauer, für welche den Patienten keine orale Nahrungsaufnahme möglich war, ist mit durchschnittlich 23 Tagen nach intensivierter und durchschnittlich 10 Tagen nach toxizitätsreduzierter Konditionierung durchaus ein Unterschied zu erkennen. Hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer der parenteralen Ernährung ist beim Vergleich der unterschiedlichen Konditionierungsverfahren kein Unterschied deutlich, was sicher auch mit der Indikationsstellung zusammenhängen kann (z.B. parenterale Teilernährung als „Supportivtherapie“ bei multimorbiden Patienten). So erfolgte hauptsächlich eine teilparenterale Ernährung und nicht eine total parenterale Ernährung, da bei den meisten Patienten eine orale Nahrungsaufnahme bereits nach wenigen Tagen (durchschnittlich elf bis zwölf Tagen) möglich war. Wiederum gibt es bei toxizitätsreduziert konditionierten Patienten auch bezüglich dieser Parameter größere Extremwerte. Beispielsweise konnte ein Patient (Nr. 2) durchgehend Nahrung zu sich nehmen; weitere konnten nur wenige Tage nicht essen (*s. Anhang Tabelle 23*: Patient Nr. 9 für einen Tag; Patienten Nr. 21 und 22 für zwei Tage; Patienten Nr. 4, 12, 13, 23 für vier Tage); andererseits mussten andere Patienten auch nach toxizitätsreduzierter Konditionierung über mehr als drei Monate parenteral ernährt werden, was auf einen Einfluss anderer Parameter als der Konditionierung hinweisen könnte (Grundkrankheit, Infektion, GvHD etc.).

Tabelle 8: Auswertung der parenteralen Ernährung (Median/Range) Tag 0-100 nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung)*

Anzahl der Patienten: 26	Parenterale Ernährung Anzahl der Tage	Keine orale Ernährung Anzahl der Tage
Gesamt	48 (8-100)	10,5 (0-64)
Leukämie	49 (8-95)	11 (2-57)
Nicht-Leukämie	48 (17-100)	10 (0-64)
Int. Konditionierung	49 (35-95)	**23** (2-57)
Toxizitätsred. Kond.	48 (17-100)	**10** (0-64)

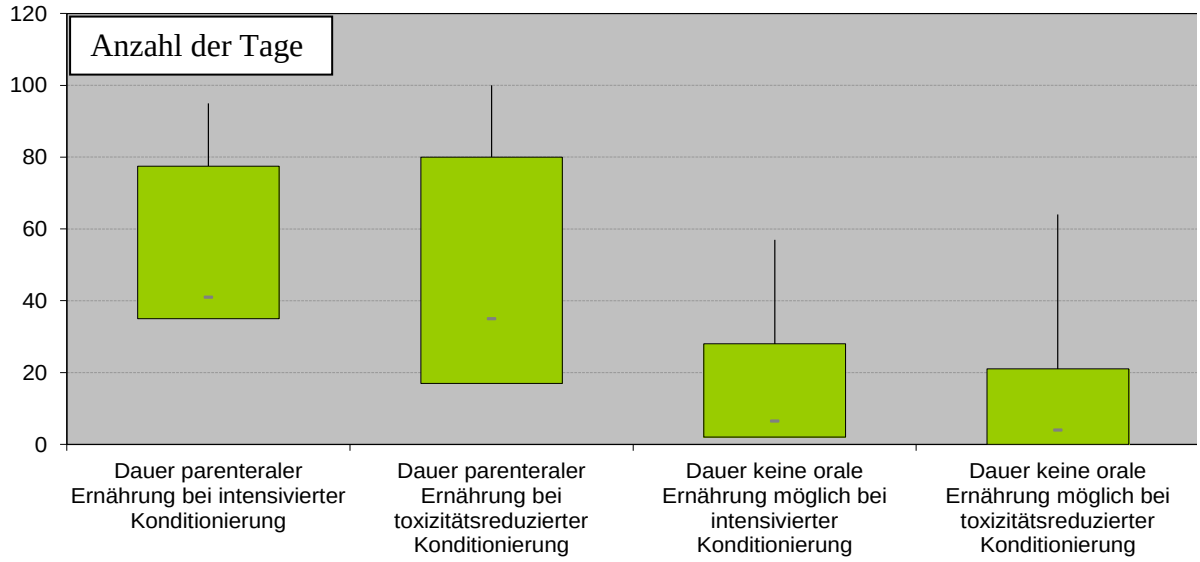

Abbildung 24: Benötigte Dauer der parenteralen Ernährung nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007

Insgesamt war bei vier Patienten eine parenterale Ernährung über Tag 100 hinaus nötig (Nr. 3,6,7,10). Über Tag 100 hinaus wurden nur noch Patienten erfasst, welche einen kritischen Zustand oder langwierigen Krankheitsverlauf aufwiesen und deswegen für einen längeren Zeitraum stationär waren oder zu intensiven Nachkontrollen einbestellt wurden. Bei den restlichen Patienten erfolgte oft wegen sehr guten Verläufen keine weitere Erfassung von Parametern, was bedeutet, dass keine relevante Toxizität mehr vorhanden war.

3.4.3 Gastrointestinale Toxizität

Das Ausmaß von Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe wurde aus den täglich geführten Krankheitsverlaufsbögen der Patienten erfasst, die von Ärzten und Pflegepersonal geführt werden. In der *Abbildung 44 (siehe Anhang)* ist zu erkennen, dass neunzehn Patienten eine Stomatitis von ≤ Grad 2 (schmerzlose Ulzerationen, milder Soor, Erytheme) entwickelten, was eine Nahrungsaufnahme mit Einschränkungen ermöglichte. Sechs Patienten zeigten gar keine Symptome einer Stomatits. Übelkeit und Erbrechen trat bei allen Patienten auf. Die Erfassung des Ausmaßes der Übelkeit ist aufgrund der subjektiven Wahrnehmung der Patienten oftmals wenig aussagekräftig, spielt jedoch im Rahmen der HSCT und angesichts der Nebenwirkungen der Chemotherapeutika eine große Rolle. Zwölf Patienten zeigten Erbrechen ≤ Grad 2. Bei sechzehn Patienten betrug das Ausmaß der Diarrhoe ≤ Grad 2; ein Patient zeigte keine Diarrhoe.

Auch für diese Parameter ist zu vermuten, dass die Art der zusätzlichen Konditionierung, wie in *Abbildung 25* dargestellt, einen erheblichen Einfluss auf das Maß der Toxizität hatte. Dies trifft jedoch nur hinsichtlich des Ausmaßes der Stomatitis und in geringem Maße der Diarrhoe zu. Stomatitis und Diarrhoe sind bei toxizitätsreduziert konditionierten Patienten geringer ausgeprägt. Bezüglich des Ausmaßes von Übelkeit und Erbrechen ist kein nennenswerter Unterschied erkennbar.

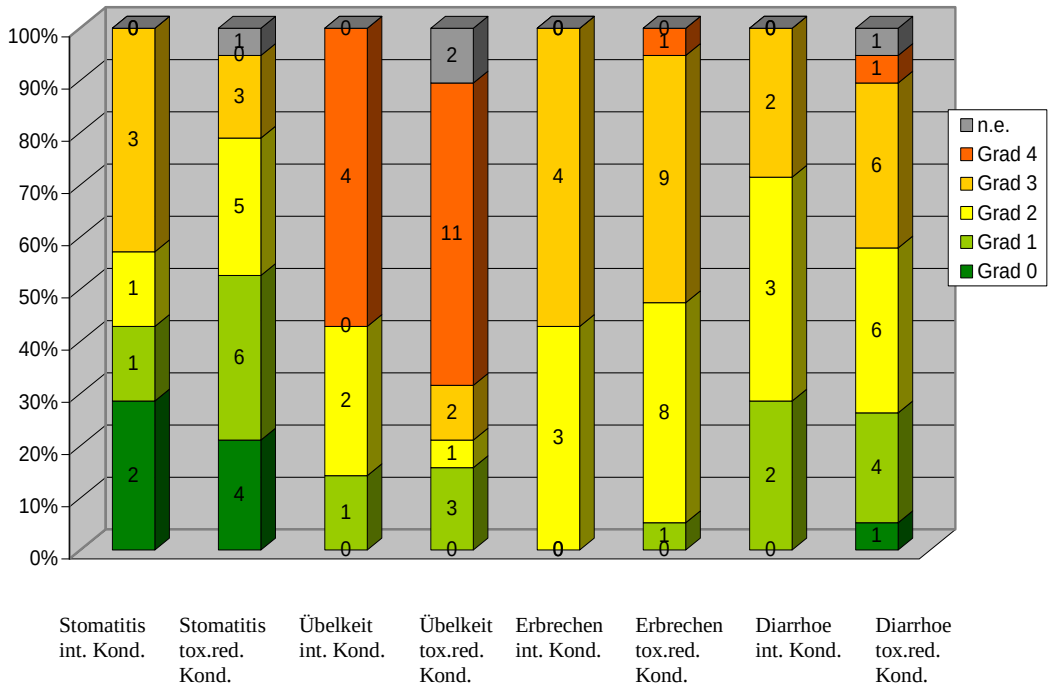

Abbildung 25: Auswertung der gastrointestinalen Toxizität nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(n.e.: nicht evaluierbar, int. Kond.: intensivierte Konditionierung, tox.red. Kond.: toxizitätsreduzierte Konditionierung; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Tabelle 9: Gastrointestinale Toxizität **Tag 0-100** nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: intensivierte Konditionierung; n.e.: nicht evaluierbar; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Übelkeit	**n.e.**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	4	0	2	1	0	4	3
Toxizitätsred. Kond.	2	10	3	1	3	0	15	4
Gesamt	2	14	3	3	4	0	19	7
Erbrechen	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	4	3	0	0	4	3
Toxizitätsred. Kond.	0	1	8	9	1	0	9	10
Gesamt	0	1	12	12	1	0	13	13
Diarroe	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	2	3	2	0	2	5
Toxizitätsred. Kond.	0	1	6	7	3	2	7	12
Gesamt	0	1	8	10	5	2	9	17
Stomatitis	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	3	1	1	2	3	4
Toxizitätsred. Kond.	1	0	3	5	5	5	4	15
Gesamt	1	0	6	6	6	7	7	19

Tabelle 10: Gastrointestinale Toxizität **Tag 100-365** nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei nur noch 17 erfassten mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: intensivierte Konditionierung; n.e.: nicht evaluierbar; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Übelkeit	**n.e.**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	0	0	0	3	0	3
Toxizitätsred. Kond.	1	2	0	1	3	7	3	11
Gesamt	1	2	0	1	3	10	3	14
Erbrechen	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	0	0	0	3	0	3
Toxizitätsred. Kond.	1	0	1	1	1	10	2	12
Gesamt	1	0	1	1	1	13	2	15
Diarroe	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	0	0	0	3	0	3
Toxizitätsred. Kond.	1	0	0	2	0	11	1	13
Gesamt	1	0	0	2	0	14	1	16
Stomatitis	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	0	0	0	3	0	3
Toxizitätsred. Kond.	2	0	0	0	0	12	2	12
Gesamt	2	0	0	0	0	15	2	15

3.4.4 Hepatische und renale Toxizität

Um das Ausmaß der hepatischen und renalen Toxizität festzustellen, wurden die Parameter Bilirubin, AST/ALT, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Hämaturie und Proteinurie erfasst *(Abbildung 26)*. Bezüglich der hepatischen Toxizität zeigte nur ein Patient einen Bilirubin-Toxizitätsgrad von 4, neun Patienten wiesen AST/ALT Erhöhungen von > Grad 2 auf. Es zeigte sich keine erhebliche Nierentoxizität bis auf einen Patienten mit einer Erhöhung des Kreatinins bis Grad 4. Die Erhöhung dieser Werte ist zum einen durch die teilweise bereits hohe Begleitmorbidität, die Toxizität der Behandlung und durch infektionsbedingte Komplikationen zu erklären. Nicht immer lässt sich jedoch eine eindeutige alleinige Ursache hierfür identifizieren wie beispielsweise bei einem Patienten mit hämorrhagischer Zystitis und Sepsis.

Vergleicht man das Ausmaß der Toxizität bei unterschiedlicher Konditionierung, so ist im Verhältnis für die erfassten Parameter kein eindeutiger Unterschied zu erkennen; die hepatische und renale Toxizität zeigte generell eine sehr niedrige Ausprägung bzw. niedrige Toxizitätsgrade.

Tabelle 11: Hepatische und renale Toxizität nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: intensivierte Konditionierung; n.e.: nicht evaluierbar; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Bilirubin	**n.e.**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	2	2	1	2	2	5
Toxizitätsred. Kond.	0	**1**	2	4	2	10	3	16
Gesamt	0	1	4	6	3	12	5	21
AST/ALT	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	2	4	1	0	2	5
Toxizitätsred. Kond.	0	0	9	3	7	0	**9**	10
Gesamt	0	0	11	7	8	0	11	15
Kreatinin	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	0	2	5	0	0	7
Toxizitätsred. Kond.	0	0	0	3	8	8	0	19
Gesamt	0	0	0	5	13	8	0	26
Kreatinin-Clearance	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	**1**	1	1	4	0	2	5
Toxizitätsred. Kond.	1	0	3	1	7	7	4	15
Gesamt	1	1	4	2	11	7	6	20
Hämaturie	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	1	0	0	1	1	4	1	6
Toxizitätsred. Kond.	0	0	0	1	1	17	0	19
Gesamt	1	0	0	2	2	21	1	25
Proteinurie	**n.e**	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	1	0	1	2	1	2	2	5
Toxizitätsred. Kond.	1	0	1	3	5	9	2	17
Gesamt	2	0	2	5	6	11	4	22

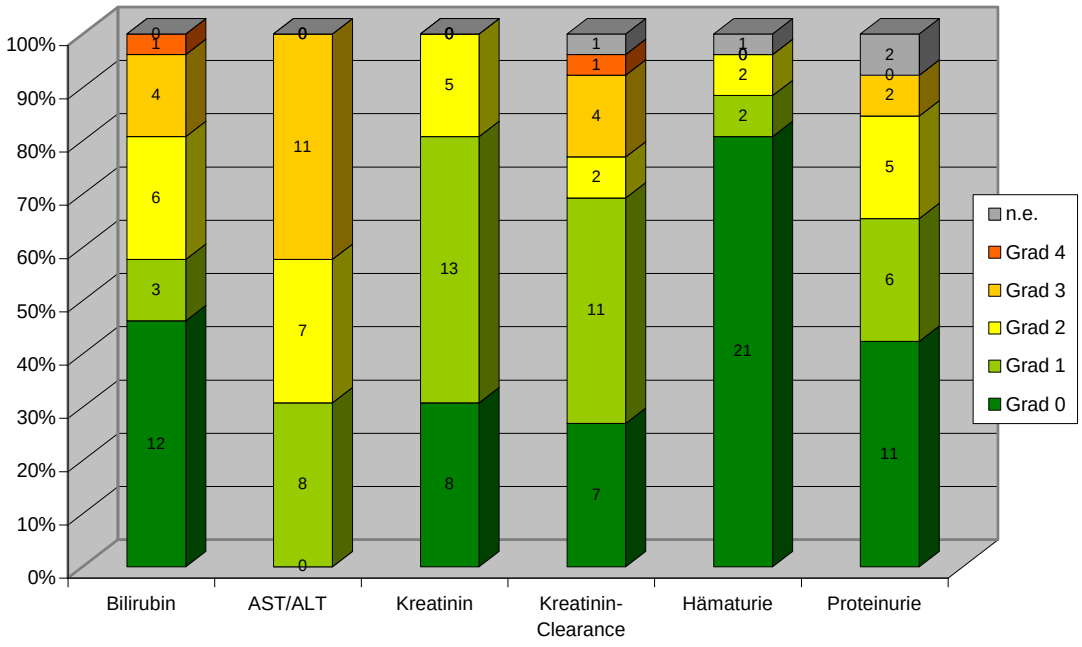

Abbildung 26: Auswertung der hepatischen und renalen Toxizität nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(n.e.: nicht evaluierbar, AST: Aspartat-Aminotransferase, ALT: Alanin-Aminotransferase; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

3.4.5 Kardiale Toxizität

Um das Ausmaß der kardiologischen Toxizität zu bestimmen, wurden die Herzfunktion, LV-SF und das Auftreten von Arhythmien untersucht *(Abbildung 27)*. Die kardiologische Toxizität war bei einigen Patienten jedoch nicht explizit dokumentiert worden. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass sie zu einem früheren Zeitpunkt eine normale Herzfunktion hatten und/oder bei den klinischen Parametern keine kardiologischen Probleme festgestellt wurden. Die kardiologische Toxizität wurde somit nur bei Patienten untersucht, bei welchen Anzeichen eines kardialen Problems bestanden. Bei allen Patienten, bei welchen das Herz explizit untersucht worden war, traten jedoch keine Zeichen für eine erhöhte Toxizität auf, bzw. betrug diese ≤ Grad 2. Im weiteren Verlauf hat sich die Herzfunktion bei allen untersuchten Patienten bis auf einen vollkommen normalisiert. Dieser Patient (Nr. 16) entwickelte einen unklaren Perikarderguss und zeigte im weiteren Verlauf noch einen Toxizitätsgrad von Grad 1.

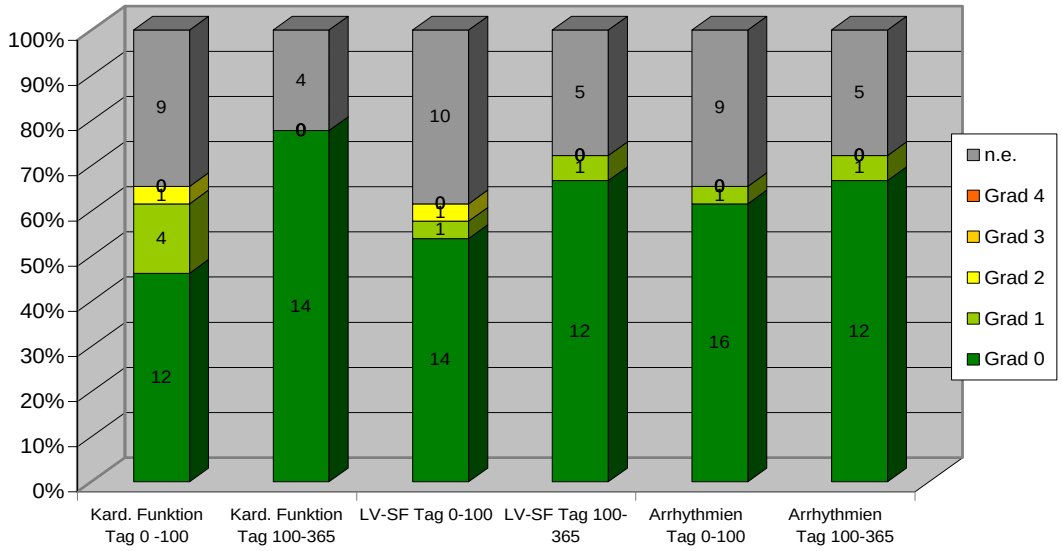

Abbildung 27: Auswertung der innerhalb von Tag 0-100 und Tag 100-365 aufgetretenen kardiologischen Toxizität nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(n.e.: nicht evaluierbar, LV-SF: Left Ventricular Systolic Function; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

3.4.6 Pulmonale Toxizität

Im Zeitraum von einem Jahr nach HSCT wurde die pulmonale Toxizität untersucht *(Abbildung 28)*. Erfasst wurden die Parameter FEV1, Ausmaß von Hypoxien und Pneumonien. Wie in der Grafik erkennbar, zeigte ein Großteil der Patienten keine oder nur eine geringe pulmonale Toxizität. Bei 5 Patienten traten schwere pulmonale Beschwerden auf bis hin zur Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. Drei dieser fünf Patienten verstarben im Verlauf nach HSCT, wovon zwei mit intensivierter Konditionierung behandelt worden waren. Im Vergleich von intensivierter und toxizitätsreduzierter Konditionierung ist das Ausmaß der Toxizität nahezu gleich ausgeprägt. Ein Großteil der Patienten wurde wie bei der kardialen Toxizität nicht erfasst, da klinisch keine pulmonalen Probleme erkennbar waren.

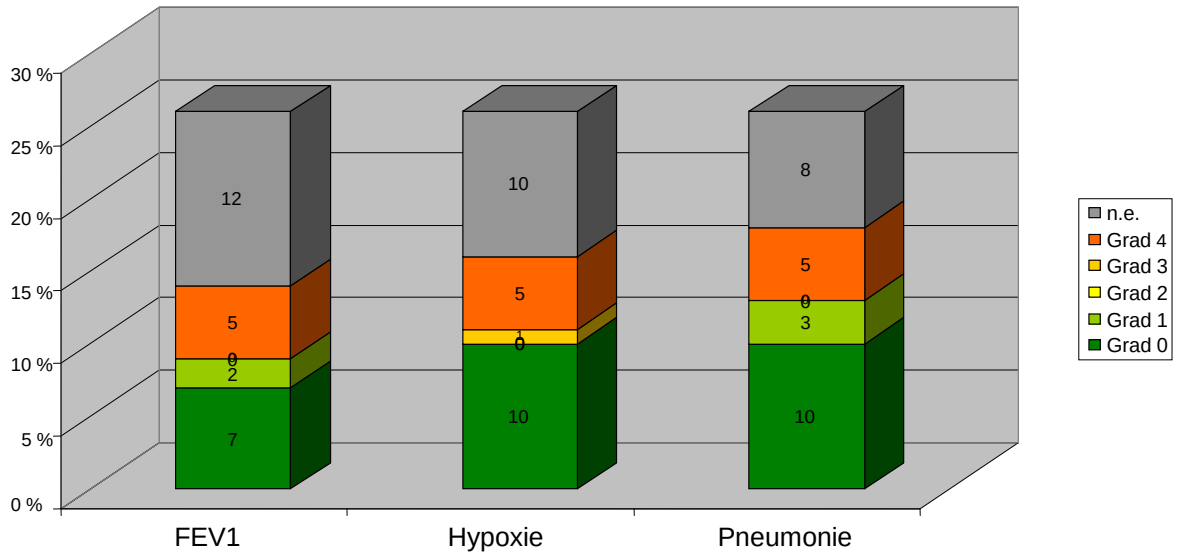

Abbildung 28: Auswertung der innerhalb eines Jahres nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation aufgetretenen pulmonalen Toxizität bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(n.e.: nicht evaluierbar, FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second/ Einsekundenkapazität; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

3.5 GvHD

In *Tabelle 12* wird ein Überblick über das Auftreten von akuter oder chronischer GvHD nach HSCT gegeben. Das Organsystem, welches von der akuten GvHD bei den meisten Patienten hauptsächlich betroffen war, ist erwartungsgemäß die Haut.

Sieben Patienten entwickelten bis zum jetzigen Zeitpunkt eine chronische GvHD. Davon entwickelten zwei der toxizitätsreduzierten Patienten eine cGvHD nach der Gabe von Spenderlymphozyten („donor lymphocyte infusion“, DLI). Drei Patienten mit intensivierter Konditionierung waren hinsichtlich einer cGvHD nicht evaluierbar (n.e.), da sie innerhalb von 100 Tagen verstarben. Die Häufigkeit des Auftretens einer GvHD war bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen tendenziell etwas niedriger als bei Patienten mit malignen Erkrankungen.

Im Vergleich der Patienten mit toxizitätsreduzierter Konditionierung zu den Patienten mit intensivierter Konditionierung *(Tabelle 13)*, ist das Ausmaß der akuten GvHD nahezu gleich geringfügig ausgeprägt. Die einzige aGvHD von Grad IV trat bei einem intensiviert konditionierten Patienten auf.

Tabelle 12: Auswertung von akuter und chronischer GvHD nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung; DLI: donor lymphocyte infusion, GvHD: graft-versus-host disease, n.e.: nicht evaluierbar, UPN: unique patient number; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Nr.	UPN	Akute GvHD				Chronische GvHD
		Grad	Haut	Darm	Leber	
1	563	I	1	0	0	Nein
2	565	Nein	-	-	-	Unb.
3	501	I	2	0	0	Ja
4	570	I	2	0	0	Nein
5	579	I	1	0	0	Nein
6	576	I	1	0	0	Ja
7	588	I	1	0	0	Nein
8	487	II	3	0	1	Nein
9	614	I	1	0	0	Nein
10	621	II	3	1	0	Nein
11	626	I	1	0	0	Nein
12	627	III	3	4	3	Ja
13	560	Nein	-	-	-	Nein
14	631	Nein	-	-	-	Nein
15	341	I	1	0	0	Ja
16	462	II	2	0	1	Nein
17	502	IV	4	1	1	Ja
18	540	Nein	-	-	-	n.e.
19	553	Nein	-	-	-	n.e.
20	555	II	3	0	0	Ja (nach DLI)
21	556	II	3	0	0	Nein
22	567	II	3	0	0	Nein
23	593	I	2	0	0	Nein
24	581	II	3	0	0	Nein
25	612	III	2	3	2	Ja (nach DLI)
26	615	I	1	0	0	n.e.

Tabelle 13: Auswertung der akuten und chronischen GvHD nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: intensivierte Konditionierung; GvHD: graft-versus-host disease; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Gesamtanzahl der Patienten: 26	Akute GvHD							Chronische GvHD	
	°IV	°III	°II	°I	Keine	>°II	≤°II	Ja	Nein
Gesamt	1	2	7	11	5	3	23	7	15
Int. Kond.	1	0	3	1	2	1	6	1	3
Tox.red. Kond.	0	2	4	10	3	2	17	6	12

3.6 Fieber und Infektionen

Die *Tabelle 14* erfasst alle aufgetretenen Infektionen nach HSCT inklusive relevanter Parameter (Schweregrad von Fieber und Infektionen, Ätiologie, betroffene Organsysteme). Zusätzlich ist erfasst, ob ggf. intensivmedizinische Maßnahmen erfolgen mussten.

Bei 11 Patienten traten relevante Infektionen von Grad 3 auf, welche gezielt antibiotisch, antimykotisch oder antiviral behandelt werden mussten. Bei fünf Patienten traten schwerwiegendere Infektionen auf, welche unter anderem intensivmedizinische Maßnahmen wie maschinelle Beatmung erforderten. Drei Patienten, bei welchen eine maschinelle Beatmung notwendig wurde, verstarben auf der Intensivstation.

Im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Konditionierungsverfahren sind, wie in *Tabelle 15* ersichtlich, bei allen intensiviert konditionierten Patienten Infektionen aufgetreten, bei 6 von 7 Patienten waren die Infektionen schwer bzw. ≥ Grad 3. 10 von 19 toxizitätsreduziert konditionierte Patienten zeigten Infektionen ≥ Grad 3. Drei Patienten entwickelten allerdings nur leichte unspezifische Infektionen, 2 Patienten gar keine.

Hinsichtlich der Häufigkeit und dem Ausprägungsgrad von Infektionen ist somit ein Unterschied zwischen den beiden Konditionierungsverfahren zu erkennen.

Tabelle 14: Fieber, Infektionen, Erreger und intensivmedizinische Maßnahmen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung; ANV: Akutes Nierenversagen, ARDS: acute respiratory distress syndrome, CMV: Cytomegalievirus, EBV: Epstein-Barr Virus, GIT: Gastrointestinaltrakt, HHV6: Humanes Herpesvirus 6, MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus, UPN: unique patient number; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abb. 39)*

Nr.	UPN	Fieber	Inf.	Identifizierte Erreger/ Komplikationen/ Lokalisation			Intensivmed. Maßnahmen
				bakteriell	Viral	fungal	
1	563	1	3	-	-	Candida, GIT	-
2	565	1	1	Unspezif. Inf.	-	-	-
3	501	3	4	Unspezif. Inf.	Adenovirus, GIT	-	maschinelle Beatmung
4	570	2	2	Unspezif. Inf.	-	Aspergillose	-
5	579	2	3	Syst. MRSA Infektion	Syst. EBV-Reakt., syst. HHV6 Inf.	-	-
6	576	2	4	-	H. Zoster Inf., Adenovirusinf., EBV-Reakt., Lunge und GIT	-	maschinelle Beatmung
7	588	2	4	Osteomyelitis	CMV-Reakt., HHV6	Candida, Sepsis, Meningo-encephalitis	maschinelle Beatmung
8	487	2	3	E.Coli Inf., Sepsis	CMV-Infektion	-	-
9	614	0	0	-	-	-	-
10	621	2	1	Unspezif. Inf.	-	-	-
11	626	2	3	G+ Haufenkokken in Blutkultur	Adenovirus Gastroenteritis/ Colitis, CMV-Reakt.	-	-
12	627	1	2	-	Unspezif. Enterocolitis	-	-
13	560	2	0	-	-	-	-
14	631	1	3	-	Adenovirus, Influenza, Parainfluenza im Trachealsekret	-	-
15	341	2	2	Unspezif. Inf.	-	-	-
16	462	2	4	Sepsis durch unbek. Erreger	Unklarer Perikarderguss in Aplasie, apallisches Syndrom nach Reanimation, Pneumonie	-	maschinelle Beatmung
17	502	2	3	Clostridium diff. Enteritis	-	-	-
18	540	2	3	Klebsiella p., Sepsis	-	Aspergillose, NNH, Sinusitis	-
19	553	2	4	-	Unspezif. Virusinf., Sepsis, ANV, ARDS	Aspergillose	maschinelle Beatmung
20	555	2	3	E.Coli, G+ Kokken, Sespis	CMV, Noroviren, BK-Virus, GIT und Niere	Candida Mukositis	-
21	556	1	3	-	Influenza A	-	-
22	567	2	3	Enterokokken, Enterobakt., Sepsis	CMV-Antigenämie, BK-Zystitis, EBV-Reaktivierung	-	-
23	593	2	1	-	CMV-Reaktivierung, Varizelleninf.	Aspergillose	-
24	581	1	2	Unspezif. Inf.	-	-	-
25	612	2	3	-	Adenovirus-Enteritis, Polyoma-BK-Virus, Hämorrhag. Zystitis		-
26	615	2	1	Unspezif. Inf.	-	-	-

Tabelle 15: Auswertung von Fieber und Infektionen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: intensivierte Konditionierung; IT: Intensivstation; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Fieber	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	0	0	6	1	0	0	7
Toxizitätsred. Kond.	0	1	12	5	1	1	18
Gesamt	0	1	18	6	1	1	25
Infektionen	**°4**	**°3**	**°2**	**°1**	**°0**	**>Grad 2**	**<Grad 2**
Int. Konditionierung	2	4	0	1	0	**6**	**1**
Toxizitätsred. Kond.	3	7	4	3	2	**10**	**9**
Gesamt	5	11	4	4	2	15	11

Gesamtanzahl der Patienten: 26	Anzahl bakt. Infektionen	Anzahl viraler Infektionen	Anzahl fungaler Infektionen	Anzahl der Patienten auf IT
Gesamt	16	15	7	5
Int. Kond.	5	4	2	2
Tox.red. Kond.	11	11	5	3

3.7 Überleben und krankheitsfreies Überleben

3.7.1 Chimärismus

Der Spender-Chimärismus der Blutzellen, d.h. der prozentuale Anteil der Spenderhämatopoese, ist ein Hauptindex für die Überwindung der Grundkrankheit. Bei malignen Erkrankungen ist in jedem Fall ein vollständiger Chimärismus anzustreben; bei nicht-malignen Erkrankungen kann die Grundkrankheit u.U. auch bei einem gemischten Chimärismus überwunden sein. Die *Tabelle 16* erfasst die Anzahl der Patienten mit „Engraftment“, Abstoßung und Rezidiv, sowie den aktuellen Chimärismus, Überlebensstatus und die vergangene Zeit seit HSCT. Ein primäres Anwachsen des Transplantates war bei 25 von 26 Patienten, ein anhaltender vollständiger Chimärismus bei letztlich 20 Patienten zu beobachten. Bei zwei Patienten (Nr. 3, 22) trat im Verlauf eine Abstoßung auf.

Vergleicht man intensiviert konditionierte mit toxizitätsreduziert konditionierten Patienten, so ist weder bezüglich „Engraftment“ noch bezüglich Abstoßung ein Unterschied zu erkennen. Vier der intensiviert konditionierten Patienten und drei der toxizitätsreduziert konditionierten Patienten weisen keinen vollständigen Chimärismus auf.

Tabelle 16: „Engraftment“, Abstoßung, Rezidiv, Spenderanteil, Methode und Überleben nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung; HLA: human leukocyte antigen, HSCT: haematopoetic stem cell transplantation, KM: Knochenmark, MNC: mononuclear cells, n.e.: nicht evaluierbar, pB: peripheres Blut, STR: short tandem repeat, UPN: unique patient number, XY-FISH: fluorescent in situ hybridization);* ***Zeit seit HSCT bis 10.06.09***

Nr.	UPN	Engraft-ment	Ab-stoßung	Rezidiv	Spenderanteil (Chimärismus)	Zelltyp. bzw. Methode	Überleben	Zeit seit HSCT
1	563	Ja	Nein	Nein	100%,	STR, pB	Ja	Tag 1495
2	565	Ja	Nein	Nein	98%,	Blutgruppe, Erythrozyten	Ja	Tag 1447
3	501	Nein	Ja	Nein	n.e. (Abstoßung)		Nein	Tag 396
4	570	Ja	Nein	Nein	100%,	XY-FISH, pB	Ja	Tag 1400
5	579	Ja	Nein	Nein	100%, 100%	STR, pB Blutgruppe, Erythrozyten	Ja	Tag 1302
6	576	Ja	Nein	Ja	100%	STR, pB	Nein	Tag 1081
7	588	Ja	Nein	Nein	100%	XY-FISH,Vollblut	Ja	Tag 1213
8	487	Ja	Nein	Nein	100%	Blutgruppe, Erythrozyten	Ja	Tag 1079
9	614	Ja	Nein	Nein	Empfänger>> Spender	pB	Ja	Tag 917
10	621	Ja	Nein	Nein	100%	STR, pB	Ja	Tag 848
11	626	Ja	Nein	Nein	100%	Blutgruppe, Erythrozyten	Ja	Tag798
12	627	Ja	Nein	Nein	100% 100%	STR,Blut-MNC STR, Granulozyten	Ja	Tag 790
13	560	Ja	Nein	Nein	100% 71%	HLA, pB CD14 HLA, pB CD19	Ja	Tag 735
14	631	Ja	Nein	Nein	100%	XY-FISH, pB	Ja	Tag 716
15	341	Ja	Nein	Nein	100%	STR, pB	Ja	Tag 715
16	462	Ja	Nein	Nein	(nicht beurteilbar)		Nein	Tag 129
17	502	Ja	Nein	Nein	100%	STR, pB	Ja	Tag 2182
18	540	Ja	Nein	Ja	(Rezidiv)		Nein	Tag 94
19	553	Ja	Nein	Nein	100%	STR, pB	Nein	Tag 36
20	555	Ja	Nein	Nein	100%	STR, pB	Ja	Tag 1626
21	556	Ja	Nein	Ja	90% 90%	STR, KM STR, pB	Ja	Tag 1606
22	567	Ja	Ja	Nein	99%	STR, pB	Ja	Tag 1378
23	593	Ja	Nein	Nein	100%	STR, pB	Ja	Tag 1172
24	581	Ja	Nein	Ja	(Rezidiv)		Nein	Tag 853
25	612	Ja	Nein	Nein	100%	STR, pB	Ja	Tag 938
26	615	Ja	Nein	Ja	60%	STR, pB	Nein	Tag 37

3.7.2 Rezidiv

Fünf der Patienten erlitten im Verlauf ein Rezidiv. Drei dieser Patienten waren intensiviert konditioniert worden. Bemerkenswert ist, dass bei nur einem Patienten mit nicht-maligner Erkrankung die Krankheit nach HSCT wieder auftrat.

Drei Patienten (Nr. 8, 13, 22) wurden nach erneuter Rekonditionierung bzw. modifizierter Chemokonditionierung erfolgreich retransplantiert und haben bisher rezidivfrei überlebt.

Tabelle 17: „Engraftment“, Abstoßung, Rezidiv, Chimärismus und Überleben nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung);* ***Stand bis 10.06.09***

Gesamtanzahl 26 Patienten	„Engraft-ment“	Abstoßung	Rezidiv	Chimärismus 90-100%	Überleben
Gesamt	25 von 26	2 von 26	5 von 26	20 von 26	19 von 26
Leukämie	11 von 11	1 von 11	4 von 11	7 von 11	6 von 11
Nicht-Leukämie	14 von 15	1 von 15	1 von 15	13 von 15	13 von 15
Int. Kond.	7 von 7	1 von 7	3 von 7	4 von 7	3 von 7
Tox.red. Kond.	18 von 19	1 von 19	2 von 19	16 von 19	16 von 19

3.7.3 Überleben

Bis zum jetzigen Zeitpunkt haben von 26 Patienten 7 nicht überlebt. Bei vier der verstorbenen Patienten war intensiviert konditioniert worden, drei hatten eine toxizitätsreduzierte Konditionierung erhalten *(Abbildung 29).*

Das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben sind in *Abbildung 30* und *31 (s. Diskussion)* als Kaplan-Meyer-Kurve im Vergleich der Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen dargestellt.

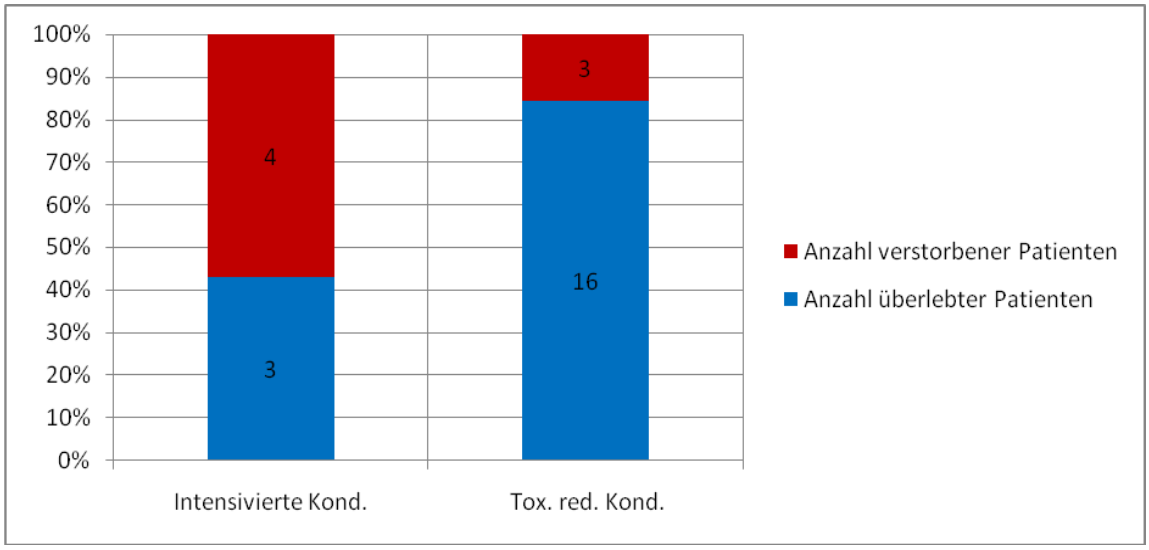

Abbildung 29: Überlebensstatus nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007; ***Stand bis 10.06.09***

4. Diskussion:

In dieser Arbeit wird der Verlauf von pädiatrischen Patienten mit malignen Erkrankungen und mit nicht-malignen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen dargestellt, welche im Rahmen einer HSCT mit einem Yttrium-90 (^{90}Y) beladenen Antikörper behandelt wurden. Trotz der vergleichsweise geringen Anzahl an Patienten und der Heterogenität bezüglich Erkrankungen und Transplantationsbedingungen können wichtige Rückschlüsse in Bezug auf die Fragestellungen gezogen werden.

4.1 Durchführbarkeit und Dosimetrie

Bei allen 26 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, konnte die RIT durchgeführt werden. Die Dosimetrie zeigte eine günstige Organverteilung bei allen Patienten (ein Patient erhielt aufgrund einer ungünstigen Dosisverteilung des CD66-Antikörpers den CD45-Antikörper), d.h. die errechnete Knochenmarkdosis war im Schnitt 13,8 Gy höher als die Leberdosis, 17,6 Gy höher als die Lungendosis und 16 Gy höher als die Nierendosis. Das entspricht einem mittleren therapeutischen Index (Verhältnis von Knochenmarkdosis zu Organdosis) von 4,3 für die Leber, 4,5 für die Lunge und 8,8 für die Niere. Dadurch konnte eine hohe lokale Knochenmarkdosis erzielt werden, die bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen in jedem Fall bei den angestrebten ca. 18 Gy lag und bei Patienten mit malignen Erkrankungen mit durchschnittlich 29,3 Gy signifikant höher war als bei vorausgegangenen RIT-Studien mit erwachsenen Patienten, in denen andere Nuklide wie ^{131}I oder ^{188}Re verwendet wurden (19, 21). Dementsprechend ist die Strahlungsdosis anderer Organe wie Lunge, Leber und besonders der Nieren im Vergleich zu diesen vorangegangenen Studien deutlich niedriger. Dieser Vorteil des hier verwendeten Antikörpers könnte unter anderem an der höheren in vivo Stabilität der ^{90}Y Konjugate liegen, welche über einen Chelator an die Antikörper gebunden sind, wohingegen ^{188}Re Konjugate direkt über SH-Gruppen an den Antikörper binden (21). Diese größere Stabilität reduziert die Exposition der Niere gegenüber zerfallenden Radioisotopen und trägt dazu bei, die Nierendosis zu verringern und damit eine höhere Knochenmarkdosis zuzulassen. Die Strahlungsdosis der Niere zeigte sich somit in dieser Studie nicht wie in der Studie mit ^{188}Re als der limitierende Faktor (21). Bei zwei Patienten war hingegen die maximal tolerierte Strahlungsdosis der Leber (12 Gy) der limitierende Faktor. Zusammenfassend zeigte der in dieser Studie verwendete Behandlungsansatz eine vorteilhaftere Organverteilung im Vergleich zu vorangegangenen Studien.

Anzumerken ist, dass eine hohe Menge des Zielantigens im Knochenmark vorhanden sein muss, um eine bevorzugte Bestrahlung von Knochenmarkzellen erreichen zu können. Da das CD66 Antigen auf granulopoetischen Zellen der „normalen“ Hämatopoese exprimiert wird, muss der Patient eine ausreichende Hämatopoese aufweisen. Dies ist meist nicht der Fall bei Erkrankungen, die mit Versagen des Knochenmarks einhergehen, wie zum Beispiel schwerer Aplastischer Anämie, Osteopetrose, Fanconi-Anämie oder bei Metaplasie des Knochenmarks durch leukämische Blasten. In diesen Situationen ist eine RIT mit dem in dieser Studie verwendeten Antikörper offensichtlich nicht Erfolg versprechend durchführbar. Üblicherweise werden jedoch Leukämie-Patienten in kompletter (CR) oder zumindest Teilremission (PR) transplantiert, wobei die „normale“ Hämatopoese der Blastenpopulation im Knochenmark überwiegt. In dieser Situation bewirkt der Anti-CD66-Antikörper durch den schon genannten „Kreuzfeuereffekt“ eine effektivere Bestrahlung des Knochenmarks als bei Verwendung von Antikörpern gegen spezifische Antigene auf z.B. leukämischen Blasten. Durch diesen „Kreuzfeuereffekt“ wird eine hohe und homogene Strahlendosis im Knochenmark erreicht. Weiterhin ist dieses Verfahren, wie hier gezeigt, sowohl bei diversen malignen als auch bei nicht-malignen Erkrankungen anwendbar.

Das in dieser Studie verwendete Nuklid ^{90}Y besitzt keine nennenswerte Gammastrahlenemission. Dies ist aus logistischer Sicht ein deutlicher Vorteil gegenüber anderen Ansätzen der RIT, welche andere Nuklide wie ^{131}I oder ^{188}Re verwenden, die eine bedeutend höhere Gammastrahlung besitzen. Bei an ^{90}Y gekoppelten Antikörpern ist keine Isolation der Patienten notwendig und es ermöglicht die Durchführung einer RIT auch bei jüngeren oder sehr kranken Patienten. Jedoch ist eine Dosimetrie (szintigrafische Aufzeichnung der Organverteilung des Nuklids) mit diesem Nuklid durch die fehlende Gammastrahlung nicht möglich (47). Es muss daher ein Indium-gekoppelter CD66-Antikörper zur Dosimetrie eingesetzt werden, der die gleichen Verteilungseigenschaften wie der ^{90}Y gekoppelte Antikörper besitzt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die RIT mit dem hier verwendeten Antikörper auch bei Kindern durchführbar und eine bevorzugte Bestrahlung des Knochenmarks bei einer Vielzahl von Erkrankungen möglich ist. Dabei ergaben sich klare Vorteile des hier verwendeten Antikörpers gegenüber in anderen Studien verwendeten Antikörpern.

4.2 Komplikationen

Die RIT wurden von allen Patienten gut toleriert und es wurde keine signifikante zusätzliche oder unerwartete Toxizität beobachtet. Verschiedene Parameter der Toxizität wurden im Detail untersucht. Der Vergleich von Patienten, die zusätzlich zur RIT eine konventionelle Hochdosistherapie erhalten haben, mit denen, die eine mildere, „toxizitätsreduzierte" Konditionierung bekamen, lässt ggf. auf die Toxizität der RIT selbst zurückschließen und wurde daher in der Arbeit eingehend untersucht *(s. Übersicht in Tabelle 18).*

Gastrointestinale Symptome, verbunden mit Schmerzen und nicht möglicher oraler Nahrungsaufnahme sind Hauptnebenwirkungen der konventionellen Konditionierung. Bezüglich der Parameter Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Stomatitis wird ein wesentlicher Unterschied der beiden Konditionierungsverfahren nicht deutlich. Erbrechen und Stomatitis war bei den meisten Patienten zu beobachten. Allerdings ist zu bedenken, dass diese Parameter auch durch die Wahrnehmung der Patienten und die Einschätzung der Pflegekräfte überwiegend subjektiv sind. Ein weiterer Grund für die zum Teil erhebliche gastrointestinale Toxizität auch nach toxizitätsreduzierter Konditionierung könnte zudem in der Verwendung von Melphalan bei der toxizitätsreduzierten Konditionierung liegen, dessen bekannte Nebenwirkung eine dosisabhängige gastrointestinale Toxizität ist. Dies könnte in Zukunft durch den Einsatz z.B. von Treosulfan oder niedrig dosiertem Busulfan vermieden werden. Womöglich wäre das Gefälle zwischen intensivierter und toxizitätsreduzierter Konditionierung bezüglich der gastrointestinalen Toxizität dann größer.

Um objektivere Parameter der Akuttoxizität zu erhalten, wurden auch messbare Parameter insbesondere notwendiger therapeutischer Interventionen erfasst, wie Schmerzmittelgabe und parenterale Ernährung. Bezüglich der ***Schmerzmittelgabe*** ist zunächst bemerkenswert, dass einige der Patienten insbesondere in der Gruppe der toxizitätsreduzierten Konditionierung im Vergleich zur intensivierten Konditionierung mit einer geringen Menge an Schmerzmitteln ausgekommen sind. Außerdem war die Gabe von Schmerzmedikamenten bei einigen Patienten nur für einen vergleichsweise kurzen Zeitraum notwendig. Die Schleimhauttoxizität wurde auch über die Parameter der ***fehlenden oralen Nahrungsaufnahme*** bzw. der ***parenteralen Ernährung*** objektiver zu erfassen versucht. Während die Dauer der (Teil-) parenteralen Ernährung bei den verschiedenen Konditionierungsverfahren ungefähr gleich war, war es Patienten nach toxizitätsreduzierter Konditionierung im Durchschnitt dreizehn Tage früher, bzw. bereits durchschnittlich zehn Tage nach HSCT möglich, oral Nahrung

aufzunehmen. Anzumerken ist, dass eine teilparenterale Ernährung, wie sie hier erfasst wurde, nach den derzeitigen Therapierichtlinien großzügig auch bei noch erhaltener oraler Nahrungsaufnahme durchgeführt wird, um die Patienten optimal mit Nährstoffen zu versorgen. Außerdem behindern auch andere Faktoren wie Infektionen und GvHD die orale Nahrungsaufnahme. Damit kann der Einfluss der Konditionierung auf diesen Parameter begrenzt sein. Dennoch ist in den wahrscheinlich objektivsten Parametern der akuten Schleimhauttoxizität einer Konditionierung – Einsatz von Schmerzmitteln und Unmöglichkeit der oralen Nahrungsaufnahme – ein Vorteil der dosisreduzierten Konditionierung erkennbar. Offensichtlich ist die Intensität der Schmerztherapie von der Konditionierung zusätzlich zur RIT abhängig, und es kann umgekehrt von einer vernachlässigbaren akuten Schleimhauttoxizität der RIT ausgegangen werden. Natürlich wird dies von den Patienten, aber auch den Angehörigen und dem Pflegepersonal als erheblicher Vorteil wahrgenommen. Es könnte nicht nur zur Verbesserung der Akzeptanz der HSCT beitragen, sondern auch bewirken, dass sekundäre Komplikationen, die durch eine defekte Schleimhautbarriere entstehen, vermindert werden.

Bezüglich der ***Toxizität der Hauptorgansysteme*** Niere, Leber und Herz wurde kein besonderes Risiko in der ausgewerteten Population erkennbar. Bezüglich ***renaler Toxizität*** trat bei keinem Patienten hinsichtlich des Kreatinins eine Toxizität > Grad 2 auf. Weiterhin wurde auch nach Einsatz von TBI bei keinem der Patienten bis heute eine strahlungsbedingte Nephropathie beobachtet. Dies hat seine Grundlage in der bereits erwähnten höheren in vivo Stabilität der ^{90}Y beladenen Antikörper. Verglichen mit den ^{188}Re Radionukliden ist dadurch die Strahlungsexposition der Nieren deutlich niedriger (21). Die ***kardiale Toxizität*** spielte bei dieser Studie nur eine untergeordnete Rolle, wobei einige Patienten mit Thalassämie und hämolytischer Anämie zum Teil im Vorfeld Hämosiderosen mit Herzbefall entwickelt hatten. Da jedoch keine nennenswerte Zunahme der kardialen Toxizität (trotzt Vorbelastung) zu beobachten war, ist wohl von keiner bedeutenden kardialen Toxizität der Behandlung auszugehen. Die ^{90}Y beladenen CD-66 Antikörper haben somit im Vergleich zu manchen Zytostatika eine wohl vernachlässigbare kardiale Toxizität und sind daher gerade bei kardial vorbelasteten Patienten günstig. Es ist jedoch anzumerken, dass bei einem Patienten (Nr. 16) ein unklarer Perikarderguss aufgetretenen ist, dessen Ursache unklar blieb und der evtl. eine seltene Nebenwirkung des RIT-Antikörpers darstellen könnte. Der Großteil der Patienten wies nach HSCT keine nennenswerte ***pulmonale Toxizität*** bzw. Einschränkungen der FEV oder Zeichen einer Hypoxie auf. Bei 5 Patienten war aufgrund pulmonaler Komplikationen eine

maschinelle bzw. unterstützende Beatmung erforderlich. Drei dieser fünf Patienten verstarben im weiteren Verlauf, zwei von ihnen waren intensiviert konditioniert worden. Die pulmonalen Komplikationen standen jedoch nicht im Zusammenhang mit der RIT, sondern waren meist auf Infektionen zurückzuführen. Somit ergibt sich auch bezüglich der pulmonalen Toxizität im Gegensatz zu manchen Zytostatika wie Busulfan und Fludarabin ein günstiges Toxizitätsprofil.
Bezüglich der **hepatischen Toxizität** ist bemerkenswert, dass kein Auftreten einer VOD zu beobachten war. Dies ist einerseits aufgrund der erheblichen Vorbelastung der Patienten erstaunlich, andererseits auch aufgrund der Tatsache, dass im Rahmen der Konditionierung Alkylantien verwendet wurden, welche bekanntlich mit einem erhöhten VOD-Risiko einhergehen (49, 80). Die vergleichsweise geringe Beeinträchtigung der Leberparameter basiert auf einer geringen durchschnittlichen Strahlungsdosis in diesem Organ, was insbesondere bei der Gruppe der toxizitätsreduzierten Patienten auffällt.

Ein Hauptgrund für den Einsatz toxizitätsreduzierter Konditionierung war, dass die auf diese Weise konditionierten Patienten eine hohe Begleitmorbidität aufwiesen und damit eine konventionelle Hochdosis-Konditionierung mit einem nicht vertretbarem Risiko von schweren Organkomplikationen behaftet war. Diese Komorbidität mag im direkten Vergleich der beiden Konditionierungsverfahren die Aussagekraft bezüglich der Reduktion der Organtoxizität vermindert haben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter RIT bis auf einen ungeklärten Perikarderguss bei einem Patienten keine ungewöhnliche und/oder zusätzliche auf die RIT zurückzuführende Toxizität beobachtet wurde. Offensichtlich ist die behandlungsassoziierte Toxizität abhängig von der vorher bestehenden Komorbidität der Patienten und dem Gesamtbehandlungsschema der Konditionierung. Die niedrige Toxizität der Radioantikörper konnte in besonderem Maße bereits bei Patientin Nr.13 aufgezeigt werden, welche die RIT ohne zusätzliche Chemotherapie erhielt und bei welcher sich der klinische Verlauf vor und nach HSCT komplikationslos und ohne jede Organtoxizität darstellte. Somit kann die hier verwendete RIT insbesondere in Kombination mit toxizitätsreduzierter Konditionierung als vergleichsweise „schonendes“ Konditionierungsverfahren angesehen werden. Die Langzeittoxizität sollte jedoch in größeren Studien mit längerer Beobachtungszeit weiter ausgewertet werden.

Eine schwere akute ***GvHD*** geht mit einer erhöhten transplantationsassoziierten Mortalität einher (53). Die toxische Organ- und Schleimhautschädigung durch die hochdosierte Konditionierung stellt einen triggernden Risikofaktor für eine akute GvHD dar (39). Vor allem bei der toxizitätsreduzierten Konditionierung war diese Akuttoxizität gering, was das Risiko schwerer Komplikationen auch einer akuten GvHD vermindern könnte. Allerdings ist die Entwicklung einer GvHD abhängig insbesondere vom Spender, vom Transplantat und der verwendeten Prophylaxe. Bei der Heterogenität der Patienten in dieser Studie bezüglich dieser Parameter ist somit keine eindeutige Aussage bezüglich des Zusammenhangs von RIT und GvHD möglich; eine ungewöhnliche Häufung oder eine unerklärlich schwere GvHD wurden jedoch nicht beobachtet.

Infektionen verschiedenster Art traten bei fast allen Patienten in dieser Studie auf, wobei kein nennenswerter Unterschied bezüglich intensivierter und toxizitätsreduzierter Konditionierung zu erkennen ist. Hier wäre ein Unterschied bei den verschiedenen Konditionierungsverfahren möglich gewesen, da Patienten mit intensivierter Konditionierung über einen längeren Zeitraum eine insuffiziente Hämatopoese bzw. ein insuffizientes Immunsystem zeigten als toxizitätsreduziert konditionierte Patienten. Allerdings hatte ein Großteil der Patienten insbesondere der Gruppe mit nicht-malignen Erkrankungen, die eine toxizitätsreduzierte Konditionierung erhalten haben, bereits vor HSCT Infektionen bzw. waren mit Viren wie beispielsweise CMV oder EBV besiedelt. So spiegelt die Inzidenz infektiöser Komplikationen den „Hochrisiko“-Charakter der Patienten beider Gruppen wieder. Trotz der hohen Anzahl an Infektionen ist die infektionsbedingte Sterblichkeit jedoch gering. Dies könnte auf mehreren Faktoren beruhen. Das Risiko für schwere bakterielle und mykotische Infektionen steigt deutlich nach über 10-tägiger Neutropeniedauer (15). Bei vielen Patienten war die Dauer der Neutropenie insbesondere nach toxizitätsreduzierter Konditionierung kürzer. Weiterhin beeinflusst die Art der aufgetretenen Infektionen die Mortalitätsrate. Fieber unklarer Genese bzw. unspezifische Infektionen, wie bei vielen der Patienten in dieser Studie beobachtet, gelten nicht als „schwere“ Infektion bei Patienten mit kurzer Neutropeniedauer und haben eine geringere Mortalität (50). Pilzinfektionen dagegen haben nach HSCT eine hohe Letalität (60). Daher haben Patienten mit nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Pilzinfektionen nach den aktuellen Behandlungsstandards eine antimykotische Therapie mit den nunmehr verfügbaren modernen Antimykotika erhalten. Bei zwei der verstorbenen Patienten waren Pilzinfektionen diagnostiziert worden, die womöglich zur Mortalität beigetragen haben. Dennoch ist bei der Risikopopulation der Patienten die Mortalität an Pilzinfektionen relativ

gering. Die Tatsache, dass viele Patienten in dieser Studie auch schwere Infektionen überlebt haben, unterstreicht letztlich auch die geringe Toxizität der RIT.

Tabelle 18: Zusammenfassung von Toxizität, Komplikationen und Überleben nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 (*TRM: treatment related mortality, a/cGvHD: acute/ chronic graft-versus-host disease, GI: gastrointestinal; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39);* ***Stand bis 10.06.09***

Übersicht der Komplikationen **Gesamtanzahl der Patienten: 26**

	Gesamt	Maligne Erkrankungen	Nicht-maligne Erkrankungen
Stomatitis			
<°3	20	6	14
°3 oder °4	6*	5	1
GI-Toxizität			
<°3	6	2	4
°3 oder °4	20	9	11
Hepatische Tox.			
<°3	15	7	8
°3 oder °4	11	4*	7**
Renale Tox.			
<°3	20	9	11
°3 oder °4	6	2	4*
Pulmonale Tox.			
<°3	21	9	12
°3 oder °4	5	2	3
aGvHD			
<°3	23	9	14
°3 oder °4	3	2	1*
cGvHD			
Limitiert oder keine	15	11	12
Ausgedehnt	7	4	3
Nicht-Anwachsen und Rezidiv			
Abstoßung	2	1	1
Rezidiv der Grunderkr.	5	4	1
Verstorben	7	5	2
TRM	2	1	1
Überleben	19	6	13

*keine Toxizität °4, **Ein Patient mit hepatischer Toxizität °4 vor HSCT

4.3 Myeloablative und antileukämische Effektivität

Die gezielte Bestrahlung des Knochenmarks im Rahmen der HSCT mittels RIT hat zwei konkrete Ziele:

A) Eine effektive Myeloablation soll unter Einsparung/Verzicht bei konventioneller Konditionierung notwendiger Hochdosis-Chemotherapie oder Ganzkörperbestrahlung (TBI) erreicht werden; dieses Konzept wurde bei 15 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen und 4 Patienten mit malignen Grunderkrankungen bei Patienten mit hoher vorbestehender Morbidität auf Grund der Diagnose oder der Vorbehandlung im Rahmen der ***toxizitätsreduzierten Konditionierung*** exploriert.

B) Eine Reduktion des Rezidivrisikos soll durch zusätzliche RIT mit anschließender Hochdosis-Konditionierung erreicht werden; dieses Konzept der ***intensivierten Konditionierung*** wurde bei 7 Patienten mit maligner Grunderkrankung und hohem Rezidivrisiko (bei fehlender Vollremission und/oder nicht HLA-kompatiblen Spender) exploriert. Allerdings ist wegen den geringen Patientenzahlen keine eindeutige Aussage möglich.

Bezüglich der myeloablativen Potenz ist festzuhalten, dass bei allen Patienten innerhalb von Tag 0-100 bezüglich der Leukozyten bzw. Granulozyten eine Aplasie erreicht werden konnte. Dementsprechend hatten die Patienten im Schnitt für 8 Tage keine Leukozyten und für 20 Tage Granulozyten <500/µl im Blutbild. Es gab keinen nennenswerten Unterschied in der Dauer der Aplasie zwischen Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen. Allerdings befanden sich intensiviert konditionierte Patienten im Schnitt 4 Tage länger (12 Tage) in Aplasie als toxizitätsreduziert konditionierte Patienten. Nach 100 Tagen war die Hämatopoese bei der Mehrzahl der Patienten noch nicht normalisiert, aber kein Patient blieb transfusionsbedürftig, so dass von keinem bleibenden Stromaschaden durch die intensive Knochenmarkbestrahlung auszugehen ist. Intensiviert konditionierte Patienten weisen auch größere Extremwerte der Knochenmarkaplasie auf, was auch auf die Grunderkrankung und ggf. höhere Gesamtbestrahlungsdosen in Einzelfällen zurückzuführen sein dürfte. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Unterschied des Transfusionsbedarfs der beiden Gruppen der intensivierten und toxizitätsreduzierten Konditionierung. Nach intensivierter gegenüber toxizitätsreduzierter Konditionierung waren sowohl mehr (durchschnittlich 60 gegenüber 18) als auch über einen längeren Zeitraum (95 Tage gegenüber 36 Tage) Thrombozytentransfusionen notwendig. In weniger ausgeprägtem Maße findet sich dieser Unterschied auch hinsichtlich der Erythrozytentransfusionen. Dies zeigt wiederum, dass bei

toxizitätsreduzierter Konditionierung das Knochenmark früher in der Lage ist, eine ausreichende Hämatopoese zu gewährleisten. Bezüglich der Ursache der vergleichsweise langen Knochenmark-Aplasiezeit nach intensivierter Konditionierung kann man folgende Hypothesen aufstellen: zum einen kann die intensivierte Konditionierung, z.B. die erhöhte Strahlungsdosis, einen vorübergehenden Schaden am Organsystem, insbesondere am Knochenmark-Stroma, bewirkt haben; zum anderen kann die Erkrankung selber, bzw. die Vortherapie, eine Erholung des Knochenmarks verzögert haben. Prospektive Untersuchungen sollten auch diese Frage beantworten können.

4.4 Überwindung der Grundkrankheit und Überleben

Voraussetzung für den Einschluss eines Patienten in diese RIT-Studie war zumindest einer der folgenden Risikofaktoren:

a) hohes Rezidivrisiko aufgrund der (malignen) Grunderkrankung;

b) hohe Begleitmorbidität, die bei pädiatrischen Patienten hauptsächlich durch die Toxizität der Behandlung, bereits vorherrschende Infektionen und eine fortgeschrittene Erkrankung bedingt ist (4, 83).

Letztendlich verstarben 5/26 Kindern (Nr.3, UPN 501, Nr.6, UPN 576, Nr.18, UPN 540, Nr.24, UPN 581 und Nr.26, UPN 615) an einem Rezidiv der Grunderkrankung und 2/26 Kindern (Nr.16, UPN 462 und Nr.19, UPN 553) an Infektionen, also transplantationsassoziierten Komplikationen. Vier der 7 verstorbenen Patienten waren aus der Gruppe intensiviert konditionierter Patienten mit malignen Erkrankungen, drei aus der 19 Patienten umfassenden Gruppe der reduziert konditionierten Patienten, wobei ein Patient eine maligne Grunderkrankung hatte. Insgesamt überleben 19/26 (73,0%) der transplantierten Kinder in dieser Kohorte. Aus diesen Ergebnissen ergeben sich die in Abbildung 30 und 31 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben bzw. ein ereignisfreies Überleben. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei den Patienten in dieser Studie um Hochrisiko-Patienten handelt, kann dieses Ergebnis als vielversprechend angesehen werden.

Ein Hauptziel einer myeloablativen Konditionierung ist ein vollständiger und stabiler Spenderchimärismus, der mit der Überwindung der Grundkrankheit assoziiert ist. Dieses Ziel eines anhaltenden kompletten Spenderchimärismus wurde bei 20 Patienten (76,9%) erreicht. Alle bis auf zwei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen (86,6%), welche zusätzlich zur RIT mit einer per se nicht-myeloablativen Chemokonditionierung (Fludarabin und Melphalan) konditioniert worden waren, entwickelten einen primären und stabilen Spenderchimärismus. Zwei toxizitätsreduziert konditionierte Patienten erreichten keinen

vollständigen Chimärismus, einer aufgrund einer Abstoßung, einer aufgrund eines Rezidivs. Von den anderen vier Patienten ohne vollständigen Chimärismus, die intensiviert konditioniert wurden, verstarben drei im Verlauf nach HSCT. Durch sequenzielle Chimärismusuntersuchungen kann über die Persistenz oder Zunahme von Empfängerzellen ein beginnendes Rezidiv frühzeitig festgestellt werden. Dabei bestätigen unsere Daten die Erkenntnisse aus anderen Studien, dass persistierende oder zunehmende Empfängerzellen ein drohendes Rezidiv anzeigen (5, 51).

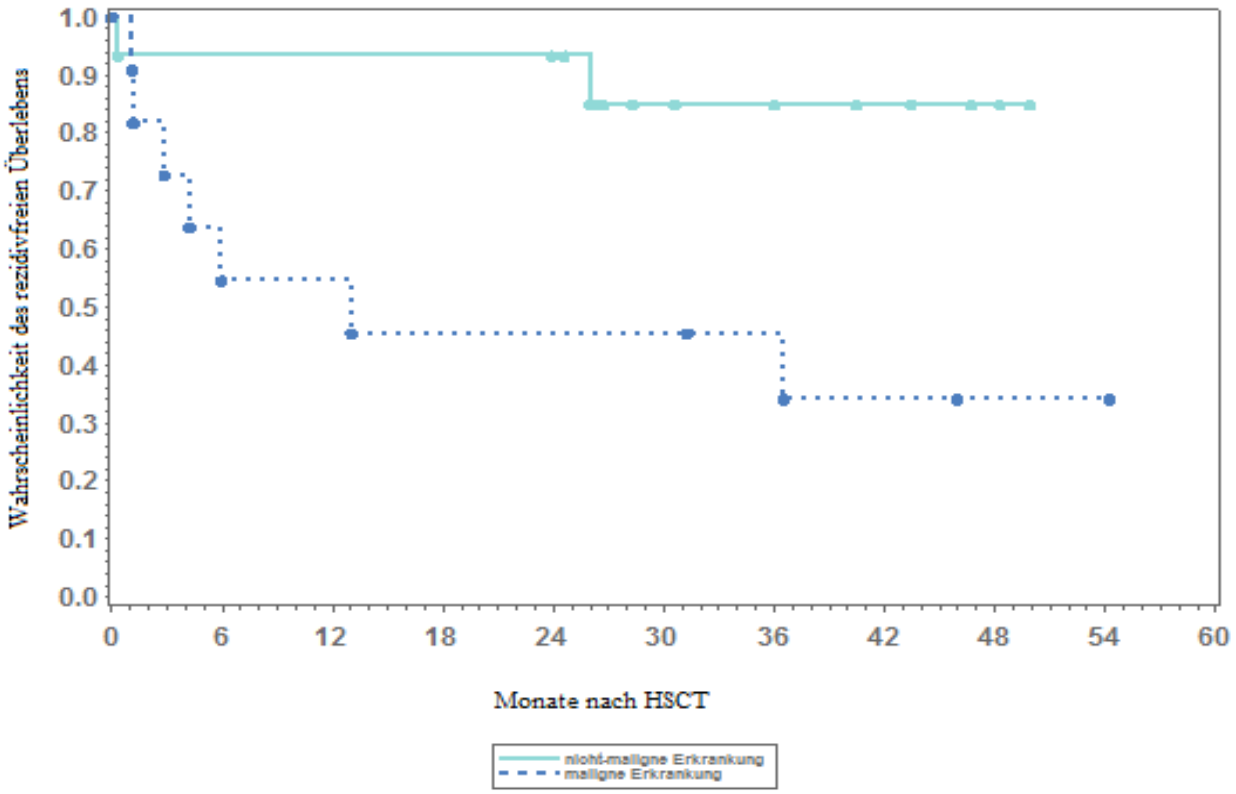

Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei nicht-malignen und malignen Erkrankungen bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HSCT: haematopoetic stem cell transplantation)*

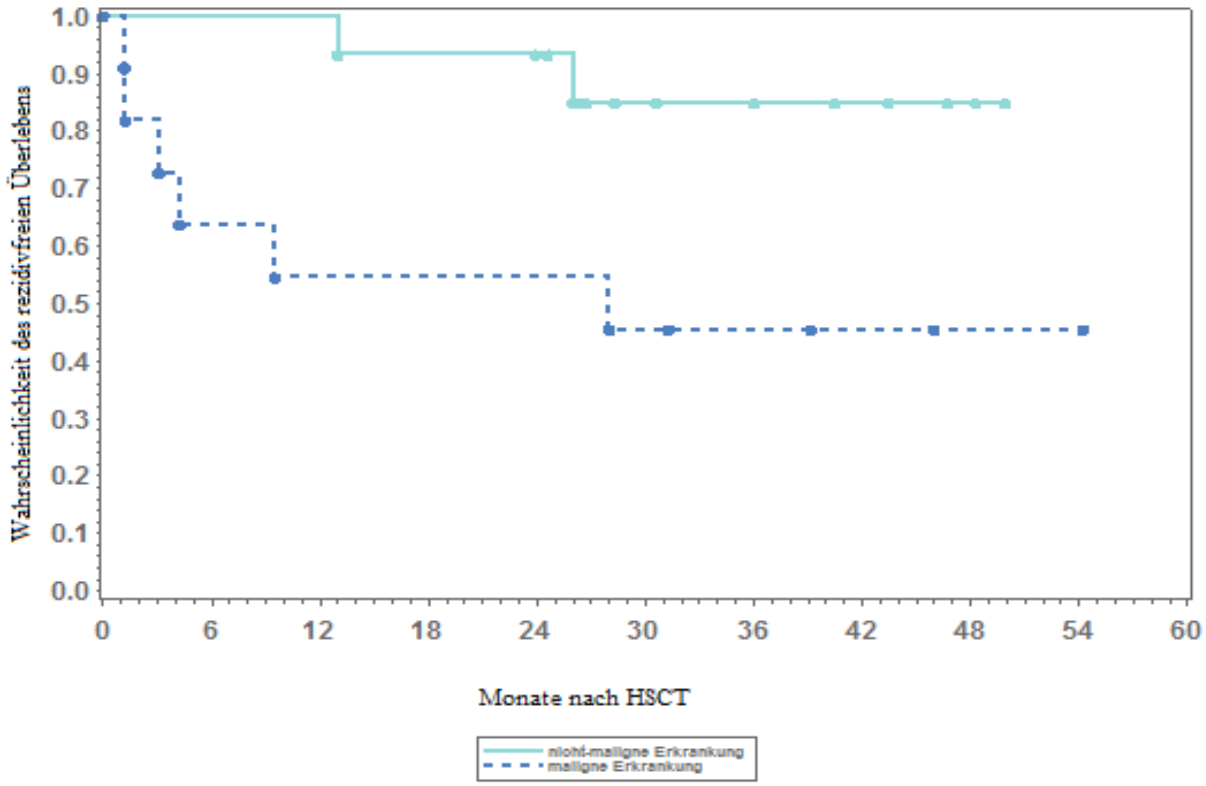

Abbildung 31: Gesamtüberleben nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei nicht-malignen und malignen Erkrankungen bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(HSCT: haematopoetic stem cell transplantation)*

Die RIT muss bezüglich Effektivität und Nebenwirkungen und letztlich dem Therapieerfolg mit anderen modernen Konditionierungsverfahren mit und ohne RIT verglichen werden. Insbesondere Erwachsene im höheren Lebensalter mit AML und ALL wurden bisher in dosisreduzierten Protokollen behandelt (14, 55).

Die Ergebnisse dieser Studie sind auch im Vergleich zu anderen Studien mit Kindern, bzw. vergleichbaren Studien für Erwachsene *(s. Tabelle 19)* vielversprechend bezüglich NRM, Rezidivrisiko und LFS (71).

Tabelle 19: Radioimmuntherapie bei Erwachsenen und Kindern, Studien mit ^{188}Re oder ^{90}Y beladenen anti-CD66 Antikörpern (46, 71) *(ALL: Akute lymphatische Leukämie, AML: Akute myeloische Leukämie, Bu: Busulfan, CR: complete remission, CSA: Cyclosporin A, Ct: Cyclophosphamid, GvHD: graf-versus-host disease, Gy: Gray, LFS: leukemia free survival, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, MMF: Mycophenolatmofetil, MMUD: mismatched unrelated donor, MRD: matched related donor, MTX: Methotrexat, MUD: matched unrelated donor, NRM: non relapse mortality, PR: partial remission, ^{188}Re: Rhenium, RIC: reduced intensity conditioning, TBI: total body irradiation, ^{90}Y: Yttrium)*

[a]TBI 12 Gy+Cyclophosphamid 120 mg/kg, [b]Busulfan 16 mg/kg+cyclophosphamid 120 mg/kg

Studie	Anz. Pat.	Auswahl Patienten	Kond.	Spender	GvHD-Proph.	NRM (%)	Rez. (%)	LFS (%)
Phase I-II	55	AML CR/PR	TBI/Ctx[a] Bu/Ct2[b]	MRD MUD Haplo	T-Zelldepl.	25	28	47 59 (CR)
Phase I-II	11	AML CR/Refr.	Bu/Ctx[b]	MRD MUD	CSA/MTX oder MMF	20	20	60
Phase I-II	17	AML/ALL Refr./CR	TBI/Ct[a] Bu/Ctxb	MRD MUD Haplo	CSA/MMF T-Zelldepl.	53	23	24
Phase I-II	20	AML/ALL/MDS CR/PR	RIC	MRD MUD	T-Zelldepl.	25	55	20
Phase I-II	10	AML/MDS CR/Refr.	RIC	MRD MUD	CSA/MTX oder MMF	30	40	30
Phase I-II	14	Leukämien bei Kindern	TBI/Bu-basierend	MUD Haplo	Nach Spender	53	23	24
Phase I-II	*26*	*Leukämien und nicht-maligne Erkrankungen*	*TBI/Bu-basiert (n=7) RIC (n=19)*	*MRD MUD MMUD Haplo*	*Nach Spender*	*8*	*19*	*73*

Es zeigen sich die besten Ergebnisse bei Kindern bezüglich TRM und Gesamtüberleben in dieser Studie mit Yttrium im Vergleich zu anderen Studien.

Trotz der breiten Anwendung liegen bisher für Leukämien nur wenige prospektive Studiendaten zum Vergleich von myeloablativen bzw. intensivierten und nicht-myeloablativen bzw. toxizitätsreduzierten Konditionierungsverfahren vor. Die Komplikationsrate nach nicht-myeloablativer HSCT war nur in einzelnen retrospektiven Studien geringer als nach konventioneller Standardtransplantation (30, 56); in vielen anderen war die Infektions- und GvHD-Rate nach nicht-myeloablativer HSCT hoch (27, 48, 62).

Zusammenfassend bestätigt diese Studie die Hypothese, dass bei pädiatrischen Patienten die vergleichsweise geringe Toxizität eines nicht-myeloablativen Konditionierungsverfahrens durch die Kombination mit RIT erhalten bleibt, wobei die Effektivität bezüglich Myeloablation, vollständigem Spenderchimärismus und damit letztlich dem Überwinden der Grundkrankheit gesteigert wird. Damit kann die RIT im Rahmen der HSCT gerade bei Hochrisikopatienten dazu beitragen, die Heilungschancen zu verbessern.

4.5 Schlussfolgerung und Perspektiven

Die RIT mit ^{90}Y beladenen CD66-Antikörpern ist bei jungen Patienten logistisch ohne größere Schwierigkeiten und mit einer günstigen Dosisverteilung durchführbar. Es wurde keine nennenswerte akute Toxizität beobachtet und die Konditionierung war effektiv bezüglich Myeloablation. Eine Konditionierung unter Einschluss der RIT ist in dieser Gruppe mit einer geringen Organtoxizität und einer relativ hohen Überlebensrate der Patienten verbunden. Insbesondere durch eine Konditionierung, bei der die RIT mit toxizitäts-reduzierter Chemotherapie kombiniert wurde, konnten die meisten Patienten von ihrer Grundkrankheit geheilt werden und überleben. So kann gerade in Hochrisiko-Situationen eine HSCT mit RIT bei Kindern erfolgreich eingesetzt werden. Insbesondere Patienten mit vorher bestehender hoher Begleitmorbidität qualifizieren sich für eine derartige Konditionierung. Auch ist die RIT ein vielversprechender Ansatz, wenn nach autologer Rekonstitution oder Rezidiv nach Hochdosistherapie und erster Transplantation eine 2. Transplantation notwendig ist. Damit eröffnet die RIT für mehrere Patienten mit ggf. infauster Prognose eine kurative Behandlungsoption.

Die andere Organsysteme schonende myeloablative Effektivität dieses Behandlungsansatzes eröffnet die Möglichkeit eines Konditionierungsverfahrens, welches auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten hinsichtlich Myeloablation, Immunsuppression und/oder einer antitumorösen Effektivität angepasst werden kann. In dieser Hinsicht kann die RIT noch weiterentwickelt werden, um die Effektivität zu steigern und die noch vorhandenen Nebenwirkungen der Konditionierung zu vermindern. Beispielsweise kann durch den Einsatz von Alpha-Emittern zusätzlich zu den Beta-Emittern die Effektivität der RIT gesteigert werden (46). Weiterhin kann evtl. die toxizitätsreduzierte Konditionierung noch optimiert werden, z.B. durch die Kombination der RIT mit anderen spezifischen Chemotherapeutika oder „Biologicals“ bzw. Antikörpern. Diese Aspekte müssen ebenso wie die Langzeitnebenwirkungen in prospektiven Studien weiter untersucht werden, um die Ergebnisse dieser Pilotstudie zu bestätigen. Kontrollierte und randomisierte Studien könnten signifikant Unterschiede sowie Vor- und Nachteile der Konditionierungsverfahren zeigen. Dabei sind gerade bei pädiatrischen Patienten intelligente Studiendesigns notwendig, um bei der Seltenheit und Heterogenität der Transplantationsindikationen in vertretbarer Zeit signifikante Ergebnisse zu erzielen.

5. Zusammenfassung:

Diese Arbeit fasst die Ergebnisse einer pädiatrischen Pilotstudie zusammen, bei der die Radioimmuntherapie (RIT), die gezielte Bestrahlung des Knochenmarks (KM) mit radioaktiv beladenen Antikörpern, bei 26 pädiatrischen Patienten mit malignen (n=11) und nicht-malignen (n=15) Erkrankungen vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) eingesetzt wurde. Hierzu wurden ambulant markierte, monoklonale Antikörper gegen CD66-Antigen 12-15 Tage vor HSCT verabreicht. Es wurde eine selektive Bestrahlung des Knochenmarks erreicht mit einer mittleren KM-Dosis von 29 Gy (11-46 Gy) bei malignen Erkrankungen und von 17 Gy (16-20 Gy) bei nicht-malignen Erkrankungen. Im Anschluss erfolgte bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko und maligner Grundkrankheit (n=7) zusätzlich eine konventionelle myeloablative Konditionierung mit TBI (total body irradiation) und/oder Busulfan, um den antileukämischen Effekt der Therapie zu intensivieren. Bei Patienten mit hoher Begleitmorbidität (n=19), für die eine konventionelle myeloablative Konditionierung ein unzumutbares höheres Risiko dargestellt hätte, wurde die RIT in Kombination mit einer sog. toxizitätsreduzierten Konditionierung durchgeführt (in der Mehrzahl mit Fludarabin und Melphalan). Die Patienten erhielten Knochenmark (n=18) oder periphere Blutstammzellen (n=8) von HLA (human leukocyte antigen) -identischen Familienspendern (n=8), HLA-kompatiblen unverwandten Spendern (n=14) oder von HLA-haploidentischen Familienspendern (n=4). 25/26 Patienten zeigten ein primäres Anwachsen des Transplantats innerhalb eines normalen Zeitfensters, bei zwei Patienten trat im Verlauf eine Abstoßung auf. Zwanzig Patienten weisen einen vollständigen Chimärismus auf, fünf Patienten erlitten im Verlauf ein Rezidiv, vier davon waren Patienten mit malignen Erkrankungen. Die RIT zeigte keine spezifischen Kurzzeitnebenwirkungen und die nicht rezidivassoziierte Mortalität (NRM) war bei diesen Hochrisiko-Patienten mit 2/26 Patienten gering. 19/26 Patienten überlebten (Median 1172 Tage, Min. 715, Max. 2182) davon 6 mit maligner Grunderkrankung und 13 mit nicht-maligner Grunderkrankung.

Die RIT konnte damit als ein vielversprechender Ansatz zur Konditionierung pädiatrischer Patienten mit hoher Begleitmorbidität und/oder hohem Rezidivrisiko etabliert werden. Es konnte erstmals die Durchführbarkeit, myeloablative Effektivität und Ausmaß der geringen spezifischen Toxizität der RIT im Rahmen der HSCT bei pädiatrischen Hochrisiko-Patienten gezeigt werden. Späte Langzeittoxizität und antileukämische Effektivität dieses Therapieansatzes müssen in prospektiven Langzeitstudien weiter untersucht werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, Frassoni F, Boiron JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, Fauser AA, Esteve J, Polge E, Slavin S, Niederwieser D, Nagler A, Rocha V. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Leukemia 19: 2304-12, 2005.

2. Appelbaum FR. Innovations in preparative regimens for autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 11: 40-2, 2005.

3. Bacher U, Klyuchnikov E, Wiedemann B, Kroeger N, Zander AR. Safety of conditioning agents for allogeneic haematopoietic transplantation. Expert Opin Drug Saf 8: 305-15, 2009.

4. Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Raiola AM, di Grazia C, Dominietto A, Tedone E, Piaggio G, Podesta M, Bruno B, Oneto R, Lombardi A, Frassoni F, Rolla D, Rollandi G, Viscoli C, Ferro C, Garbarino L, Van Lint MT. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 89: 1238-47, 2004.

5. Bader P, Beck J, Frey A, Schlegel PG, Hebarth H, Handgretinger R, Einsele H, Niemeyer C, Benda N, Faul C, Kanz L, Niethammer D, Klingebiel T. Serial and quantitative analysis of mixed hematopoietic chimerism by PCR in patients with acute leukemias allows the prediction of relapse after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant 21: 487-95, 1998.

6. Baker KS, Bresters D, Sande JE. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. Pediatr Clin North Am 57: 323-42, 2010.

7. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, Davies SM, Wagner JE, Weisdorf DJ. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. Biol Blood Marrow Transplant 8: 257-60, 2002.

8. Barker JN, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation: current state of the art. Curr Opin Oncol 14: 160-4, 2002.

9. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, Thomas ED. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. J Clin Oncol 6: 1562-8, 1988.

10. Behr TM. Is high-dose radioimmunotherapy needed in non-Hodgkin's lymphoma? For. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29: 1248-54, 2002.

11. Behr TM, Goldenberg DM, Becker WS. Radioimmunotherapy of solid tumors: a review "of mice and men". Hybridoma 16: 101-7, 1997.

12. Behr TM, Gotthardt M, Barth A, Behe M. Imaging tumors with peptide-based radioligands. Q J Nucl Med 45: 189-200, 2001.

13. Bensinger WI. Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma. Cancer Control 5: 235-242, 1998.

14. Bornhauser M, Kiehl M, Siegert W, Schetelig J, Hertenstein B, Martin H, Schwerdtfeger R, Sayer HG, Runde V, Kroger N, Theuser C, Ehninger G. Dose-reduced conditioning for allografting in 44 patients with chronic myeloid leukaemia: a retrospective analysis. Br J Haematol 115: 119-24, 2001.

15. Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. J Antimicrob Chemother 41: 1-5, 1998.

16. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. Br J Haematol 118: 58-66, 2002.

17. Brenner H, Francisci S, de Angelis R, Marcos-Gragera R, Verdecchia A, Gatta G, Allemani C, Ciccolallo L, Coleman M, Sant M. Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. Eur J Cancer 45: 1028-41, 2009.

18. Bruno B, Souillet G, Bertrand Y, Werck-Gallois MC, So Satta A, Bellon G. Effects of allogeneic bone marrow transplantation on pulmonary function in 80 children in a single paediatric centre. Bone Marrow Transplant 34: 143-7, 2004.

19. Buchmann I, Bunjes D, Kotzerke J, Martin H, Glatting G, Seitz U, Rattat D, Buck A, Dohner H, Reske SN. Myeloablative radioimmunotherapy with Re-188-anti-CD66-antibody for conditioning of high-risk leukemia patients prior to stem cell transplantation: biodistribution, biokinetics and immediate toxicities. Cancer Biother Radiopharm 17: 151-63, 2002.

20. Bunjes D. 188Re-labeled anti-CD66 monoclonal antibody in stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 43: 2125-31, 2002.

21. Bunjes D, Buchmann I, Duncker C, Seitz U, Kotzerke J, Wiesneth M, Dohr D, Stefanic M, Buck A, Harsdorf SV, Glatting G, Grimminger W, Karakas T, Munzert G, Dohner H, Bergmann L, Reske SN. Rhenium 188-labeled anti-CD66 (a, b, c, e) monoclonal antibody to intensify the conditioning regimen prior to stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: results of a phase I-II study. Blood 98: 565-72, 2001.

22. Burke JM, Jurcic JG. Radioimmunotherapy of leukemia. Adv Pharmacol 51: 185-208, 2004.

23. Cairo MS, Heslop H. Pediatric blood and marrow transplantation: state of the science. Bone Marrow Transplant 41: 97, 2008.

24. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K, et al. Allogeneic marrow transplantation in

patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. Blood 76: 1867-71, 1990.

25. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. Blood 77: 1660-5, 1991.

26. Corcoran MC, Press OW, Matthews DC, Appelbaum FR, Bernstein ID. The role of radioimmunotherapy in bone marrow transplantation. Curr Opin Hematol 3: 438-45, 1996.

27. Corradini P, Tarella C, Olivieri A, Gianni AM, Voena C, Zallio F, Ladetto M, Falda M, Lucesole M, Dodero A, Ciceri F, Benedetti F, Rambaldi A, Sajeva MR, Tresoldi M, Pileri A, Bordignon C, Bregni M. Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical and molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. Blood 99: 75-82, 2002.

28. Ekstrand K, Greven K, Wu Q. The influence of x-ray energy on lung dose uniformity in total-body irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 1131-6, 1997.

29. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet 373: 1550-61, 2009.

30. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, Maloney DG, Deeg HJ, Martin PJ, Storb RF, Madtes DK. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 102: 2777-85, 2003.

31. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiorka D, Koller C, Kornblau S, Korbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing

chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood 89: 4531-6, 1997.

32. Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. J Nucl Med 43: 693-713, 2002.

33. Goldenberg DM, DeLand F, Kim E, Bennett S, Primus FJ, van Nagell JR, Jr., Estes N, DeSimone P, Rayburn P. Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. N Engl J Med 298: 1384-6, 1978.

34. Gopal AK, Pagel JM, Rajendran JG, Maloney DG, Appelbaum FR, Sorror ML, Sandmaier BM, Storb R, Press OW. Improving the efficacy of reduced intensity allogeneic transplantation for lymphoma using radioimmunotherapy. Biol Blood Marrow Transplant 12: 697-702, 2006.

35. Gopal AK, Rajendran JG, Petersdorf SH, Maloney DG, Eary JF, Wood BL, Gooley TA, Bush SA, Durack LD, Martin PJ, Matthews DC, Appelbaum FR, Bernstein ID, Press OW. High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. Blood 99: 3158-62, 2002.

36. Goy A, Feldman T. Expanding therapeutic options in mantle cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 7: 184-91, 2007.

37. Green DJ, Pagel JM, Pantelias A, Hedin N, Lin Y, Wilbur DS, Gopal A, Hamlin DK, Press OW. Pretargeted radioimmunotherapy for B-cell lymphomas. Clin Cancer Res 13: 5598-5603, 2007.

38. Habermann TM. Antibody therapy in aggressive lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 257-64, 2007.

39. Hill GR, Crawford JM, Cooke KR, Brinson YS, Pan L, Ferrara JL. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. Blood 90: 3204-13, 1997.

40. Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W, Kletzel M. Reduced intensity haemopoietic stem-cell transplantation for treatment of non-malignant diseases in children. Lancet 364: 156-62, 2004.

41. Jurcic JG. Immunotherapy for acute myeloid leukemia. Curr Oncol Rep 7: 339-46, 2005.

42. Kaatsch P, Reinisch I, Spix C, Berthold F, Janka-Schaub G, Mergenthaler A, Michaelis J, Blettner M. Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. Cancer Causes Control 20: 965-80, 2009.

43. Koenecke C, Hofmann M, Bolte O, Gielow P, Dammann E, Stadler M, Franzke A, Boerner AR, Eder M, Ganser A, Knapp W, Hertenstein B. Radioimmunotherapy with [(188)Re]-labelled anti-CD66 antibody in the conditioning for allogeneic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia. Int J Hematol, 2008.

44. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. Blood 112: 4371-83, 2008.

45. Kolb HJ, Schmid C, Barrett AJ, Schendel DJ. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. Blood 103: 767-76, 2004.

46. Kotzerke J, Bunjes D, Scheinberg DA. Radioimmunoconjugates in acute leukemia treatment: the future is radiant. Bone Marrow Transplant 36: 1021-6, 2005.

47. Kotzerke J, Glatting G, Seitz U, Rentschler M, Neumaier B, Bunjes D, Duncker C, Dohr D, Bergmann L, Reske SN. Radioimmunotherapy for the intensification of conditioning before stem cell transplantation: differences in dosimetry and biokinetics of 188Re- and 99mTc-labeled anti-NCA-95 MAbs. J Nucl Med 41: 531-7, 2000.

48. Kroger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Nagler A, Renges H, Zabelina T, Fehse B, Ayuk F, Wittkowsky G, Schmitz N, Zander AR. Unrelated stem cell

transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. Blood 100: 3919-24, 2002.

49. Kroger N, Schetelig J, Zabelina T, Kruger W, Renges H, Stute N, Schrum J, Kabisch H, Siegert W, Zander AR. A fludarabine-based dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation from related or unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. Bone Marrow Transplant 28: 643-7, 2001.

50. Kruger W, Russmann B, Kroger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner HA, Kaulfers PM, Mack D, Fuchs N, Durken M, Kabisch H, Erttmann R, Zander AR. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation--a 7 year single centre investigation of 409 cases. Bone Marrow Transplant 23: 589-97, 1999.

51. Lion T, Daxberger H, Dubovsky J, Filipcik P, Fritsch G, Printz D, Peters C, Matthes-Martin S, Lawitschka A, Gadner H. Analysis of chimerism within specific leukocyte subsets for detection of residual or recurrent leukemia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. Leukemia 15: 307-10, 2001.

52. Martin PJ. Biology of chronic graft-versus-host disease: implications for a future therapeutic approach. Keio J Med 57: 177-83, 2008.

53. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, Beatty PG, Doney K, McDonald GB, Sanders JE, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. Blood 76: 1464-72, 1990.

54. Matthes-Martin S, Potschger U, Bergmann K, Frommlet F, Brannath W, Bauer P, Klingebiel T. Risk-adjusted outcome measurement in pediatric allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 14: 335-43, 2008.

55. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, Chauncey TR, Gooley TA, Hegenbart U, Nash RA, Radich J, Wagner JL, Minor S, Appelbaum FR, Bensinger WI, Bryant E, Flowers ME, Georges GE, Grumet FC, Kiem HP, Torok-Storb B, Yu C, Blume KG, Storb RF. Hematopoietic cell

transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood 97: 3390-400, 2001.

56. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers ME, Maloney DG, Sandmaier BM, Maris MB, Storb R. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. Blood 102: 756-62, 2003.

57. Mohty M, de Lavallade H, El-Cheikh J, Ladaique P, Faucher C, Furst S, Vey N, Coso D, Stoppa AM, Gastaut JA, Chabannon C, Blaise D. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia: long term results of a 'donor' versus 'no donor' comparison. Leukemia 23: 194-6, 2009.

58. Mohty M, Labopin M, Tabrizzi R, Theorin N, Fauser AA, Rambaldi A, Maertens J, Slavin S, Majolino I, Nagler A, Blaise D, Rocha V. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 93: 303-6, 2008.

59. Mulford DA, Jurcic JG. Antibody-based treatment of acute myeloid leukaemia. Expert Opin Biol Ther 4: 95-105, 2004.

60. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, Meunier F, De Pauw B. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. Clin Infect Dis 26: 1098-103, 1998.

61. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, Donaldson MD. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. Arch Dis Child 67: 1107-10, 1992.

62. Or R, Shapira MY, Resnick I, Amar A, Ackerstein A, Samuel S, Aker M, Naparstek E, Nagler A, Slavin S. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. Blood 101: 441-5, 2003.

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

64. Ottinger HD, Muller CR, Goldmann SF, Albert E, Arnold R, Beelen DW, Blasczyk R, Bunjes D, Casper J, Ebell W, Ehninger G, Eiermann T, Einsele H, Fauser A, Ferencik S, Finke J, Hertenstein B, Heyll A, Klingebiel T, Knipper A, Kremens B, Kolb HJ, Kolbe K, Lenartz E, Lindemann M, Muller CA, Mytilineos J, Niederwieser D, Runde V, Sayer H, Schaefer UW, Schmitz N, Schroder S, Schulze-Rath R, Schwerdtfeger R, Siegert W, Thiele B, Zander AR, Grosse-Wilde H. Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. Ann Hematol 80: 706-14, 2001.

65. Pagel JM, Matthews DC, Appelbaum FR, Bernstein ID, Press OW. The use of radioimmunoconjugates in stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 29: 807-16, 2002.

66. Peters C, Schrauder A, Schrappe M, von Stackelberg A, Stary J, Yaniv I, Gadner H, Klingebiel T. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts. Bone Marrow Transplant 35: 9-11, 2005.

67. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 114: 7-19, 2009.

68. Reske SN, Bunjes D, Buchmann I, Seitz U, Glatting G, Neumaier B, Kotzerke J, Buck A, Martin H, Dohner H, Bergmann L. Targeted bone marrow irradiation in the conditioning of high-risk leukaemia prior to stem cell transplantation. Eur J Nucl Med 28: 807-15, 2001.

69. Reske SN, Karstens JH, Gloeckner W, Steinstrasser A, Schwarz A, Ammon J, Buell U. Radioimmunoimaging for diagnosis of bone marrow involvement in breast cancer and malignant lymphoma. Lancet 1: 299-301, 1989.

70. Ringhoffer M, Blumstein N, Neumaier B, Glatting G, von Harsdorf S, Buchmann I, Wiesneth M, Kotzerke J, Zenz T, Buck AK, Schauwecker P, Stilgenbauer S, Dohner H, Reske SN, Bunjes D. 188Re or 90Y-labelled anti-CD66 antibody as part of a dose-reduced conditioning regimen for patients with acute leukaemia or myelodysplastic syndrome over the age of 55: results of a phase I-II study. Br J Haematol 130: 604-13, 2005.

71. Schulz AS, Glatting G, Hoenig M, Schuetz C, Gatz SA, Grewendorf S, Sparber-Sauer M, Muche R, Blumstein N, Kropshofer G, Suttorp M, Bunjes D, Debatin KM, Reske SN, Friedrich W. Radioimmunotherapy-based conditioning for hematopoietic cell transplantation in children with malignant and nonmalignant diseases. Blood 117: 4642-50.

72. Sevilla J, Fernandez-Plaza S, Diaz MA, Madero L. Hematopoietic transplantation for bone marrow failure syndromes and thalassemia. Bone Marrow Transplant 35: 17-21, 2005.

73. Shapira MY, Resnick IB, Bitan M, Ackerstein A, Samuel S, Elad S, Miron S, Zilberman I, Slavin S, Or R. Low transplant-related mortality with allogeneic stem cell transplantation in elderly patients. Bone Marrow Transplant 34: 155-9, 2004.

74. Slavin S, Ackerstein A, Naparstek E, Or R, Weiss L. The graft-versus-leukemia (GVL) phenomenon: is GVL separable from GVHD? Bone Marrow Transplant 6: 155-61, 1990.

75. Slavin S, Aker M, Shapira MY, Resnick I, Bitan M, Or R. Reduced-intensity conditioning for the treatment of malignant and life-threatening non-malignant disorders. Clin Transpl: 275-82, 2003.

76. Socie G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. Blood 114: 4327-36, 2009.

77. Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, Korthof E, Weis J, Levy V, Tichelli A. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Blood 101: 3373-85, 2003.

78. Steward CG, Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. Arch Dis Child 90: 1259-63, 2005.

79. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, Hunter AE, Kanz L, Slavin S, Cornelissen JJ, Gramatzki M, Niederwieser D, Russell NH, Schmitz N. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 26: 455-62, 2008.

80. Ulrickson M, Aldridge J, Kim HT, Hochberg EP, Hammerman P, Dube C, Attar E, Ballen KK, Dey BR, McAfee SL, Spitzer TR, Chen YB. Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single-institution experience. Biol Blood Marrow Transplant 15: 1447-54, 2009.

81. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker KS, Blazar BR, Eide C, Goldman A, Kersey J, Krivit W, MacMillan ML, Orchard PJ, Peters C, Weisdorf DJ, Ramsay NK, Davies SM. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. Blood 100: 1611-8, 2002.

82. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. Ann Oncol 12: 941-5, 2001.

83. Woolfrey AE, Anasetti C, Storer B, Doney K, Milner LA, Sievers EL, Carpenter P, Martin P, Petersdorf E, Appelbaum FR, Hansen JA, Sanders JE. Factors associated with outcome after unrelated marrow transplantation for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. Blood 99: 2002-8, 2002.

84. Zenz T, Schlenk RF, Glatting G, Neumaier B, Blumstein N, Buchmann I, von Harsdorf S, Ringhoffer M, Wiesneth M, Keller F, Kotzerke J, Rottinger E, Stilgenbauer S, Dohner H, Reske SN, Bunjes D. Bone marrow transplantation nephropathy after an intensified conditioning regimen with radioimmunotherapy and allogeneic stem cell transplantation. J Nucl Med 47: 278-86, 2006.

Anhang:

2. Material, Patienten, Methoden

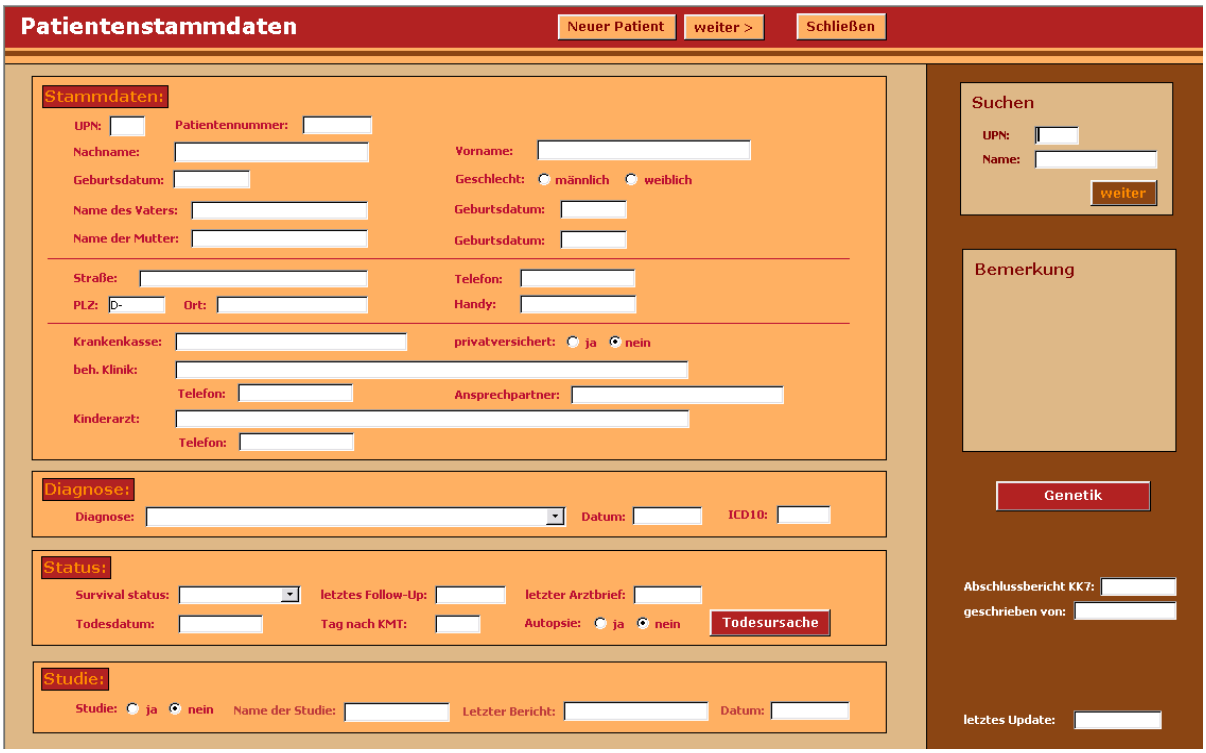

Abbildung 32: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Patientenstammdaten

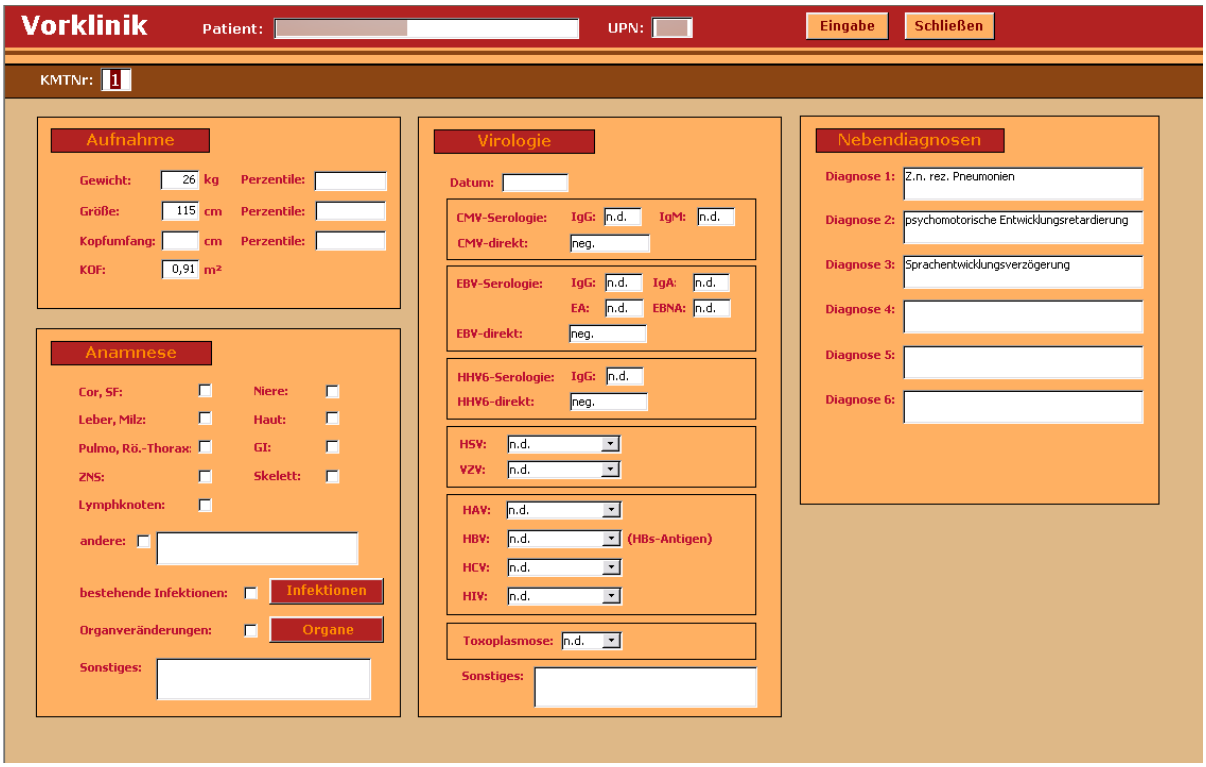

Abbildung 33: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Vorklinik

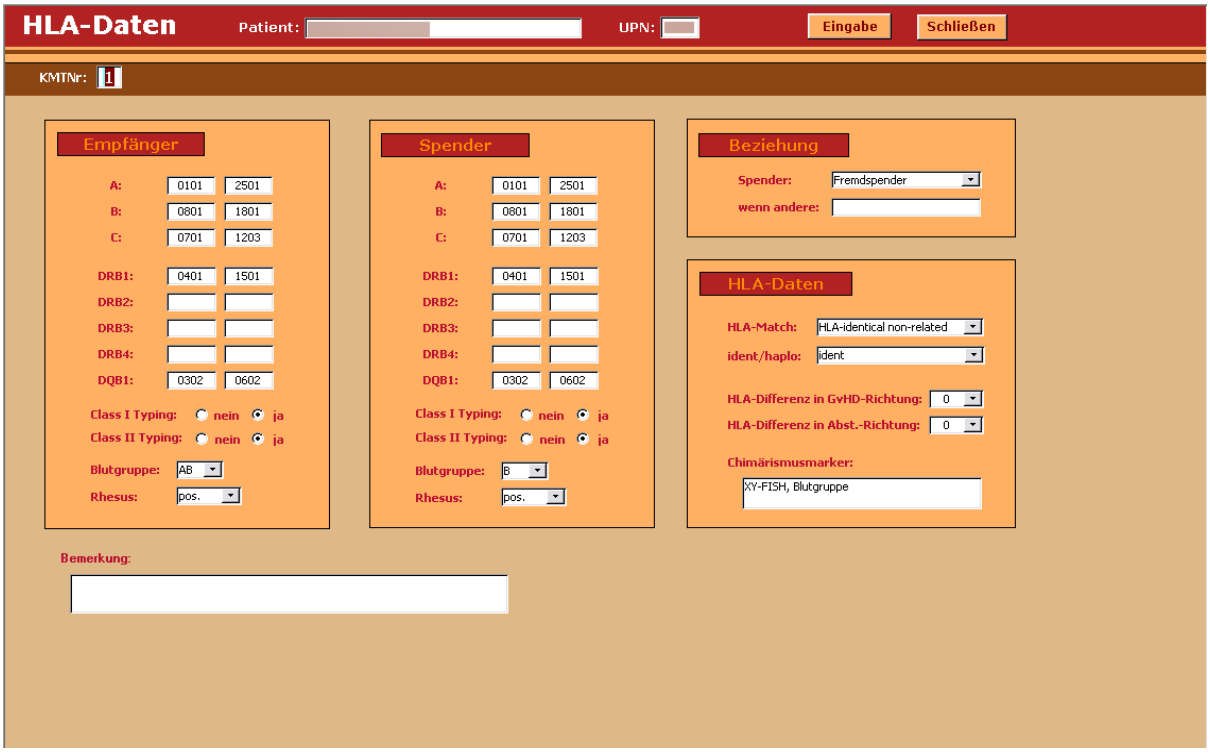

Abbildung 34: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: HLA-Daten

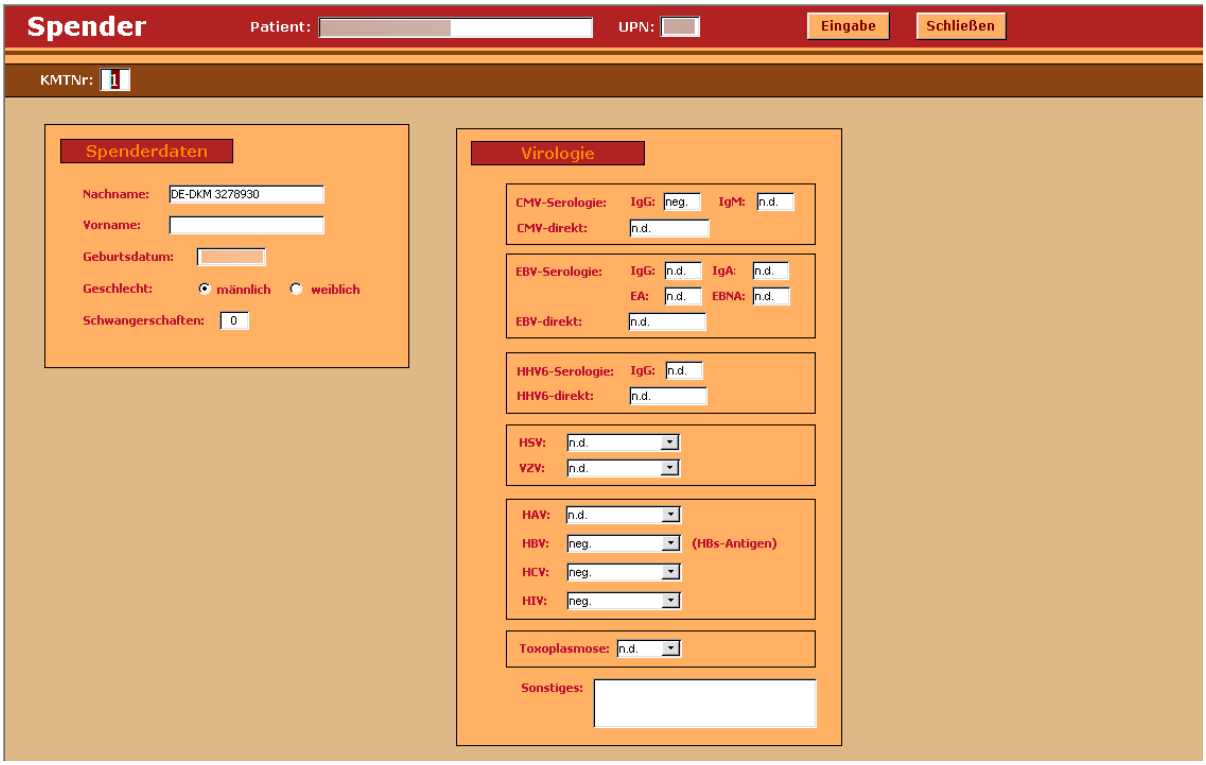

Abbildung 35: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Spender

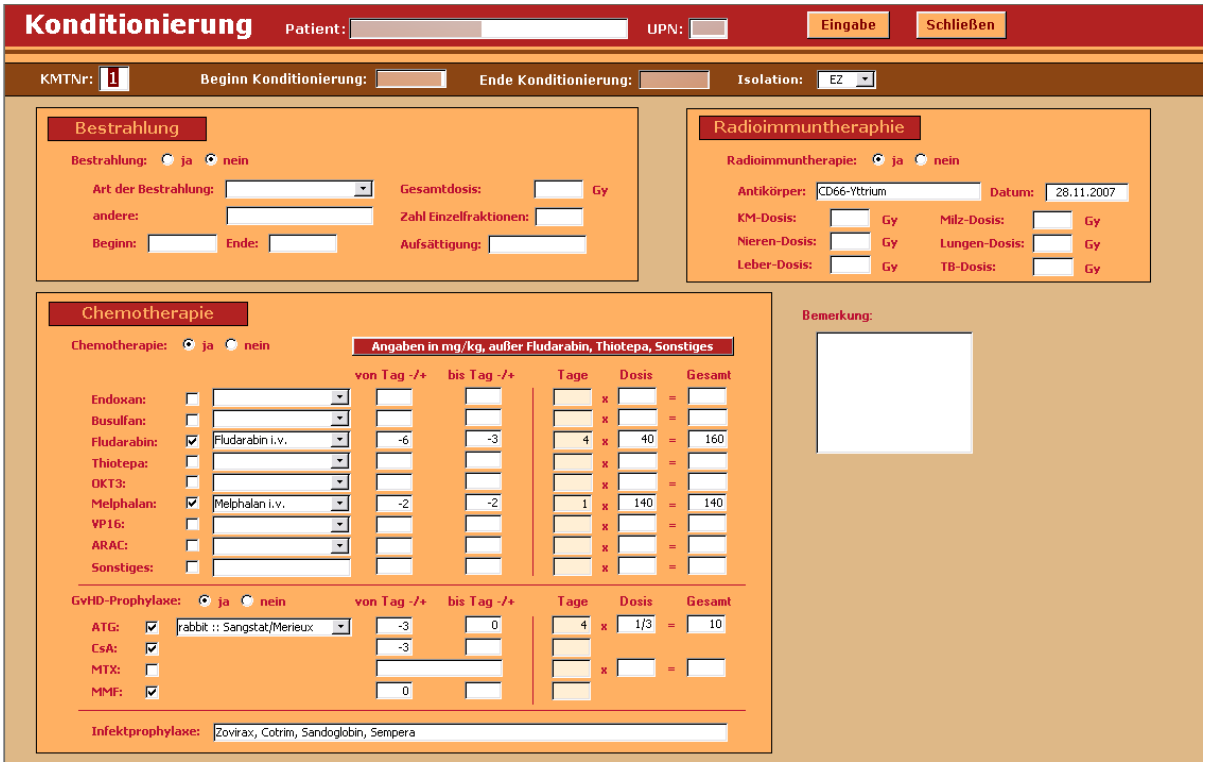

Abbildung 36: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Konditionierung

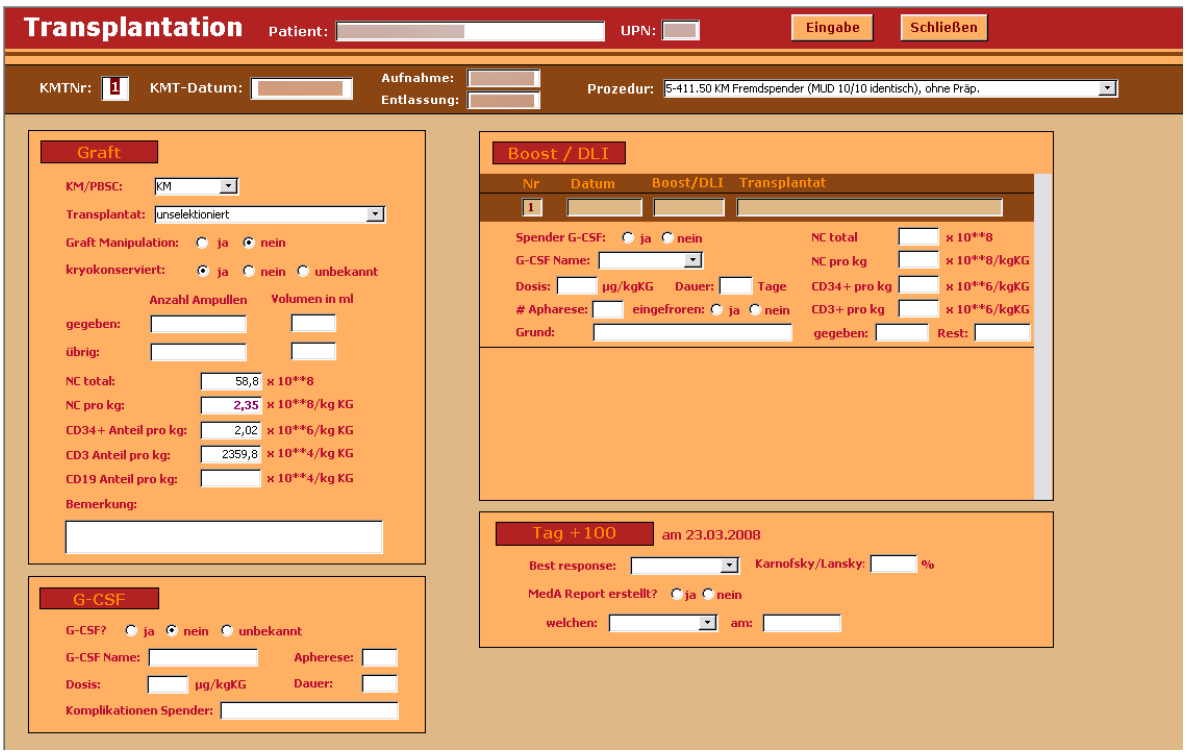

Abbildung 37: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Transplantation

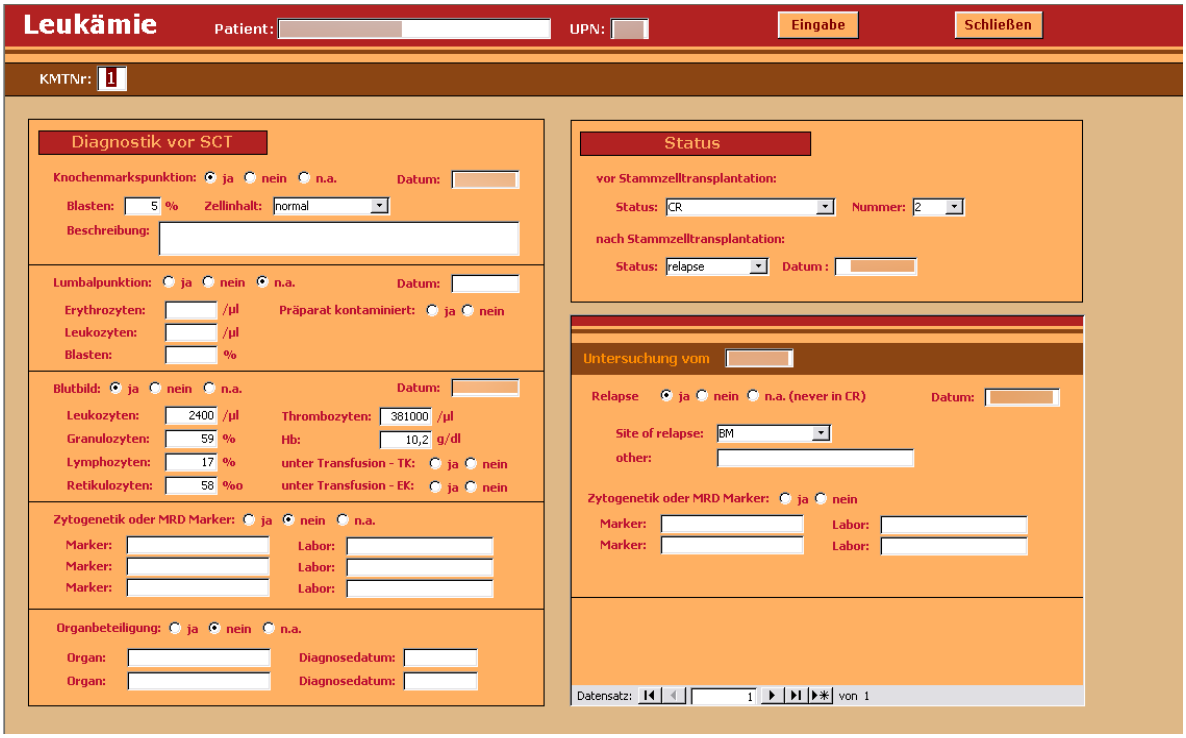

Abbildung 38: Datenbank der Universitätskinderklinik Ulm: Leukämie

Gastrointestinal Toxicity

Grade	0	1	2	3	4	n.d.
Diarrhea	none	2 – 3 stools/day	4 – 6 stools/day or nocturnal stools or light cramps	7-9 stools/day or incontinence or severe cramps	≥ 10 stools/day or bloody diarrhea or TPN necessary	☐
Vomiting [Number of episodes in 24h]	0	1	2 – 5	6 – 10	> 10 or TPN necessary	☐
Stomatitis	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	painful erythema, edema, or ulcers, but can eat or swallow	painful erythema, edema or ulcers preventing swalloing or requiring IV hydration	TPN because of stomatitis necessary	☐
Nausea	none	able to eat	oral intake significantly decreased	no significant intake requiring IV fluids	TPN necessary	☐

Renal Toxicity

Grade	0	1	2	3	4	n.d.
Creatinine	within limits of normal	> ULN – 1.5 x ULN	> 1.5 – 3.0 x ULN	> 3.0 – 6.0 x ULN	> 6.0 x ULN	☐
Creatinine-Clearance [ml/Min./1,73m²]	≥ 90	60 – 89	40 – 59	20 – 39	≤ 19	☐
Hämaturia	none	microscopic only	intermittent gross bleeding, not clots	persistent gross bleeding or clots; catheterisation or instrumentation	transfusion required	☐
Proteinuria [g/l]	none	< 3	3 – 10.0	> 10.0	nephrotic syndrome	☐

Neurological Toxicity

Grade	0	1	2	3	4	n.d.
Peripheral Neurotoxicity	none	paresthesias, mild subjective weakness	severe paresthesias	unbearable paresthesias, deficits in motor funct.	paralysis	☐
Central Neurotoxicity	none	mild somnolence or agitation; drowsiness	somnolence <50% of the time, moderate disorientation	somnolence ≥ 50% of the time, severe disorientation, hallucinations	coma, seizures	☐

Hematologic Toxicity

Grade	0	1	2	3	4	n.d.
Granulocytes [G/L]	≥ 2.0	1.5 – < 2.0	1.0 – < 1.5	0.5 – < 1.0	< 0.5	☐
Hemoglobin [g/dL]	age norm (N)	10.0 – < N	8.0 – < 10.0	6.5 – < 8.0	< 6.5	☐
Leukocytes [G/L]	≥ 4.0	3.0 – < 4.0	2.0 – < 3.0	1.0 – < 2.0	< 1.0	☐
Platelets [G/L]	≥ 100	75 – < 100	50 – < 75	10 – < 50	< 10	☐

Dermatologic/Skin Toxicity

Grade	0	1	2	3	4	n.d.
Changes in the skin	none	erythema	dry desquamination, vasculitis, pruritus	moist desquamination, ulzerations	exfoliative dermatitis, Necrosis	☐

Pulmonary Toxicity

Grade	0	1	2	3	4	n.d.
FEV_1	≥ 90% of pretreatment or normal value	≥ 75% - <90% of pretreatment or normal value	≥ 50% - <75% of pretreatment or normal value	≥ 25% - <50% of pretreatment or normal value	<25% of pretreatment or normal value	☐
Hypoxia	normal	-	decreased O_2 saturation with exercise	decreased O_2 saturation at rest requiring suppl. oxygen	decreased O_2 saturation requiring pressure support (CPAP) or assisted ventilation	☐
Pneumonitis, pulmonary infiltrates	none	radiographic changes, but asymptomatic or symptoms not requiring steroids	radiographic changes and requiring steroids or diuretics	radiographic changes and requiring oxygen	radiographic changes and requiring assisted ventilation	☐

Cardiac Toxicity

Grade	0	1	2	3	4	n.d.
Arrhythmia	none	asymptomatic, not requiring treatment	recurrent, persistent, not reequiring treatment	therapy required	hypotension, ventr. arrhythmia, defibrillation	☐
Echocardio: LV-SF	≥ 30%	≥ 24% - < 30%	≥ 20% – < 24%	> 15% – < 20%	≤ 15%	☐
Cardiac function	normal	asymptomatic decline of resting ejection fraction of ≥ 10% but < 20 % of baseline value	asymptomatic but resting EF below normal value for laboratory EF or decline of resting EF ≥20% of baseline value	mild CHF, responsive to treatment	severe or refractory CHF or requiring intubation	☐

Infection Toxicity

Grade	0	1	2	3	4	n.d.
Fever [°C]	< 38°C	38 – 39°C	> 39 – 40°C	> 40°C für < 24 Std.	> 40°C für ≥ 24 Std.	☐
Infection	none	mild	moderate, pathogen not identified; IV antibiotics	severe, pathogen identified; IV antibiotics	life-threatening, hypotension	☐

Hepatic Toxicity

Grade	0	1	2	3	4	n.d.
Bilirubin	within limits of normal	> ULN – 1.5 x ULN	> 1.5 – 3.0 x ULN	> 3.0 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN	☐
S-GOT/S-GPT	within limits of normal	> ULN – 2.5 x ULN	> 2.5 – 5.0 x ULN	> 5.0 – 20.0 x ULN	> 20 x ULN	☐

Acute GVHD

☐ No ☐ Yes, date of onset: |_|_| |_|_| |_|_| (dd/mm/yy)

diagnosis based on: ☐ clinical evidence ☐ histologic evidence

for GVHD grading refer to page 79!

overall grade ☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

skin: stage: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
liver: stage: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
gut: stage: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

aGVHD resolved ☐ No ☐ Yes, date |_|_| |_|_| |_|_| (dd/mm/yy)

Abbildung 39: Definition der Organtoxizität, Gradeinteilung und GvHD nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (CHF: congestive heart failure, CPAP: continuous positive air pressure, EF: ejection fraction, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, GvHD: graft versus host disease, LV-SF: left ventricular systolic function, TPN: total parenteral nutrition, ULN: upper limits of normal)

3. Ergebnisteil

Tabelle 20: Übersicht über 26 pädiatrische Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei Konditionierung mit Radioimmuntherapie, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung, MUD: matched unrelated donor, MSD: matched sibling donor, MFD: matched family donor, MMFD: mismatched family donor, ATG: antihuman T-Lymphozytenglobulin, GvHD: graft-versus-host disease, HLA: human-leukocyte antigen, PBSC: peripher blood stem cell, KM: Knochenmark, CSA: Cyclosporin A, MMF: Mycophenolatmofetil, MTX: Methotrexat, Okt3: Orthoclone-3, UPN: unique patient number)*

Nr.	UPN	Geb.datum	Spender	HLA-Match	Transplantat/ Aufbereitung	GvHD-Prophylaxe	Sero-therapie
1	563	30.8.85	MUD	10/10 identisch	PBSC, CD34+	CSA/MMF	ATG
2	565	16.2.91	MSD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	-
3	501	12.5.01	MMFD	Haploident	PBSC, CD34+/CD3-	-	Okt3/ATG
4	570	26.7.99	MUD	10/10 identisch	KM, Erydepletion	CSA/MMF	ATG
5	579	26.11.95	MUD	10/10 identisch	PBSC, CD34+	CSA/MMF	ATG
6	576	21.5.97	MUD	10/10 identisch	PBSC, CD34+	CSA/MMF	ATG
7	588	25.4.87	MUD	10/10 identisch	PBSC, CD34+	CSA/MMF	ATG
8	487	30.10.99	MFD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	ATG
9	614	23.7.02	MUD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	ATG
10	621	5.3.98	MUD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	ATG
11	626	25.7.97	MUD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	ATG
12	627	10.6.97	MFD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	-
13	560	1.7.02	MMFD	Haploident	PBSC, CD34+/CD3-	CSA/MMF	ATG
14	631	2.10.06	MUD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	ATG
15	341	14.7.93	MFD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA	-
16	462	4.7.86	MUD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	ATG
17	502	30.9.94	MSD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA	-
18	540	13.8.89	MUD	10/10 identisch	KM, Erydepletion	CSA/MTX	ATG
19	553	1.7.92	MFD	10/10 identisch	KM, Erydepletion	CSA/MTX	-
20	555	9.2.84	MMFD	Haploident	PBSC, CD34+	-	Okt3/ATG
21	556	18.11.01	MSD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA	-
22	567	1.10.99	MMFD	Haploident	PBSC, CD34+	-	Okt3/ATG
23	593	28.1.99	MUD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	ATG
24	581	25.3.97	MUD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	ATG
25	612	8.11.92	MUD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA/MMF	ATG
26	615	9.5.96	MSD	10/10 identisch	KM, unselektioniert	CSA	-

Tabelle 21: Dauer der Aplasie (Anzahl der Tage Granulozyten <500/µl und Leukozyten=0/µl) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Toxizitätsgrade 0-4 an Tag 0-100, 100-365 und >365, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung, UPN: unique patient number; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Nr.	UPN	Dauer der Aplasie		Granuloz. d 0-100, 100-365 bis aktuell	Leukoz. d 0-100, 100-365 bis aktuell	Hb d 0-100, 100-365 bis aktuell	Thromboz. d 0-100, 100-365 bis aktuell
		Tage Granuloz.<500	Tage Leukoz.=0				
1	563	14	11	4 /0	4 /0	3 /2	3 /0
2	565	14	5	4 /1 /0	4 /4 /0	3 /0 /0	3 /0 /0
3	501	111	31	4 /4 /2	4 /4 /0	3 /3 /2	4 /3 /1
4	570	21	9	4 /3 /0	4 /3 /0	3 /2 /1	3 /0 /0
5	579	19	8	4 /3 /0	4 /0 /0	4 /2 /1	3 /3 /0
6	576	40	10	4 /0 /3	4 /2 /2	3 /2 /3	3 /3 /3
7	588	11	9	4 /4 /4	4 /4 /4	3 /3 /2	3 /0 /0
8	487	13	5	4 /4	4 /4	3 /3	3 /3
9	614	27	1	4 /1	4 /2	2 /1	3 /0
10	621	23	7	4 /2	4 /0	3 /2	3 /0
11	626	12	1	4	4	3	3
12	627	21	8	4	4	3	3
13	560	23	0	4	4	2	3
14	631	16	3	4	4	3	3
15	341	26	10	4	4	2	3
16	462	17	5	4	4	3	3
17	502	17	12	4 /3 /0	4 /3 /0	3 /2 /0	3 /3 /0
18	540	28	16	4	4	3	3
19	553	31	20	4	4	3	3
20	555	12	1	4 /3	4 /3	4 /2	3 /2
21	556	13	0	4 /4	4 /4	3 /4	3 /3
22	567	16	19	4 /0 /0	4 /3 /0	4 /1 /0	3 /0 /0
23	593	31	1	4 /1 /0	4 /0 /0	3 /2 /0	3 /2 /0
24	581	22	15	4 /3	4 /3	3 /1	3 /2
25	612	14	8	4 /2	4 /3	3 /1	3 /2
26	615	32	2	4	4	4	3

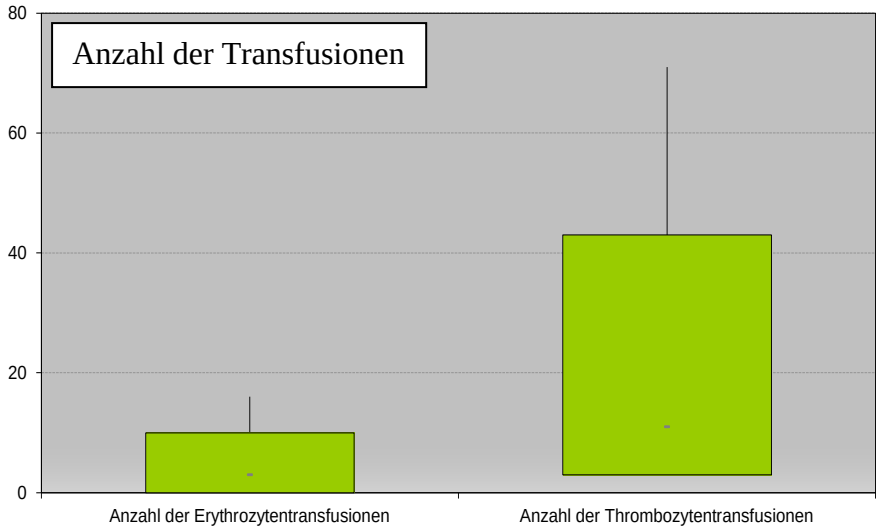

Abbildung 40: Anzahl von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007

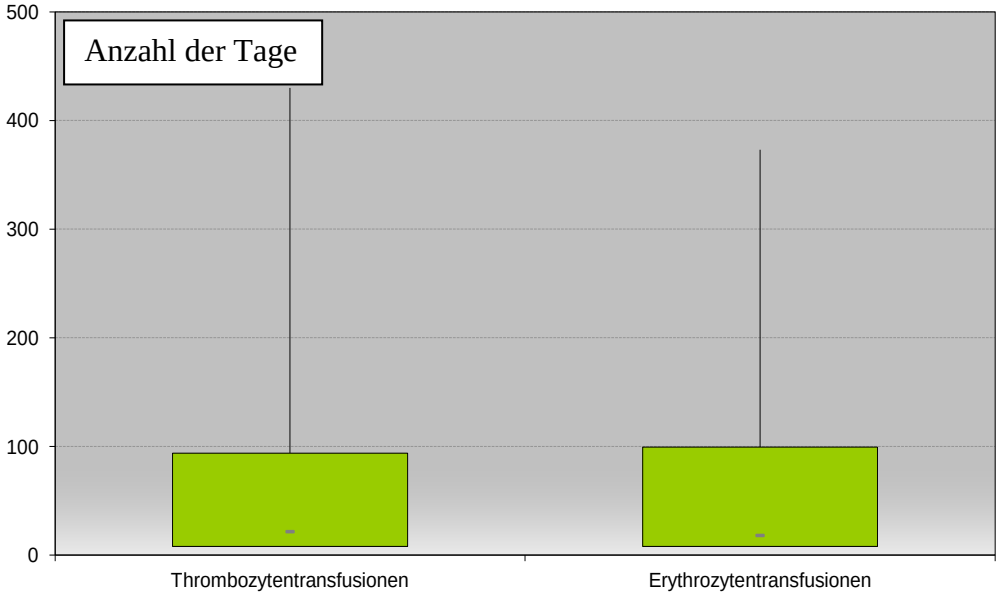

Abbildung 41: Dauer der Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007

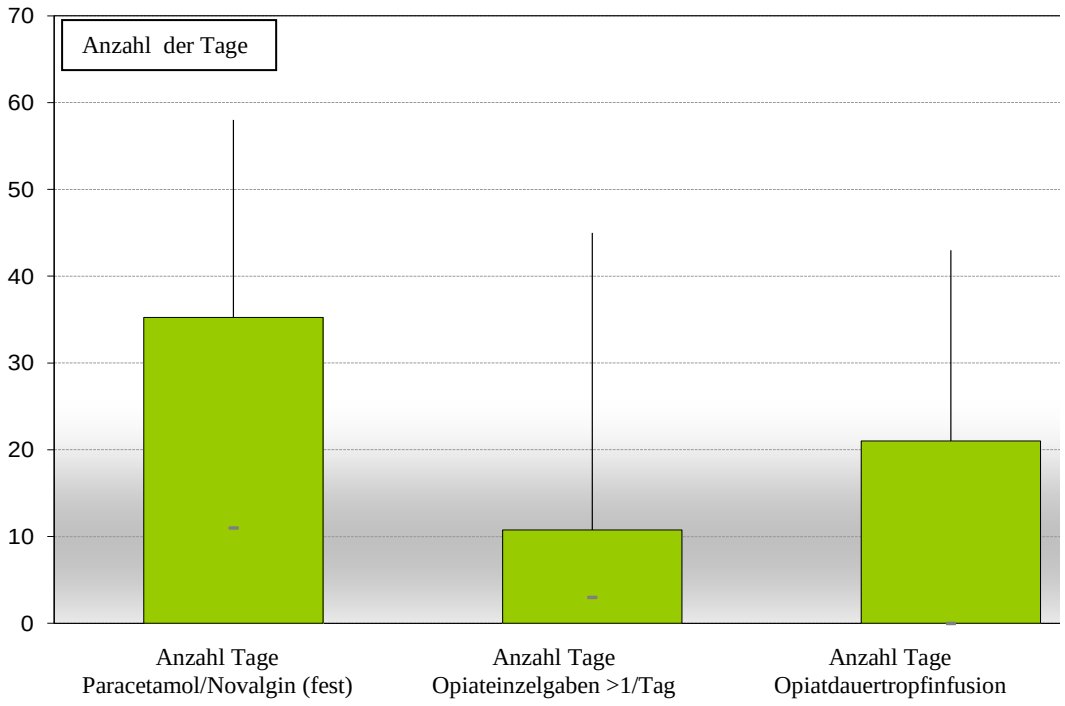

Abbildung 42: Dauer und Art der benötigten Schmerzmittelgabe Tag 0-100 nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007

Tabelle 22: Schmerzmittelbedarf nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation; Anzahl der Tage an denen analgetische Therapie benötigt wurde, im Zeitraum von Tag 0-100, 100-365 und >365, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung, DTI: Dauertropfinfusion, UPN: unique patient number)*

Nr.	UPN	Novlagin/Paracetamol (fest) Tag 0-100, 100-365, >365	Dauer Opiateinzel-Gaben >1/d Tag 0-100, 100-365, >365	Dauer Opiat-DTI Gaben >1/d Tag 0-100, 100-365, >365	Kombination mit Ketanest Gaben >1/d Tag 0-100, 100-365, >365
1	563	18 /0	3 /0	16 /0	0 /0
2	565	0 /0 /0	5 /0 /0	6 /0 /0	0 /0 /0
3	501	36 /59 /0	11 /52 /13	8 /23 /0	0 /35 /12
4	570	17 /0 /0	5 /0 /0	0 /0 /0	0 /0 /0
5	579	26 /0 /0	8 /0 /0	2 /0 /0	0 /0 /0
6	576	46 /0 /0	5 /0 /6	8 /0 /0	8 /0 /0
7	588	43 /65 /0	6 /6 /0	24 /0 /0	0 /0 /0
8	487	14 /0	3 /0	21 /0	0 /0
9	614	0 /0	0 /0	0 /0	0 /0
10	621	28 /12	33 /11	43 /0	0 /0
11	626	47	28	15	0
12	627	58	15	0	0
13	560	2	0	0	0
14	631	10	0	21	0
15	341	11	7	0	0
16	462	53	45	0	13
17	502	11 /0 /0	10 /0 /0	0 /0 /0	0 /0 /0
18	540	24	2	32	14
19	553	33	11	8	8
20	555	15 /0	4 /0	0 /0	0 /0
21	556	8 /0	5 /0	14 /0	0 /0
22	567	16 /0 /0	8 /0 /0	38 /0 /0	0 /0 /0
23	593	6 /0 /0	2 /0 /0	0 /0 /0	0 /0 /0
24	581	19 /0	0 /0	0 /0	0 /0
25	612	39 /4	26 /0	31 /0	0 /0
26	615	30	4	37	0

Tabelle 23: Gastrointestinale Toxizität nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, Toxizitätsgrade 1-5, sowie Anzahl der Tage parenteraler Ernährung im Zeitraum von Tag 0-100, 100-365 und >365, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Art der Konditionierung bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(Weiß: nicht-maligne Erkrankungen, toxizitätsreduzierte Konditionierung; Hellgrau: maligne Erkrankungen., toxizitätsreduzierte Konditionierung; Grau: maligne Erkrankungen, intensivierte Konditionierung, UPN: unique patient number; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Nr.	UPN	Übelkeit Grad 1-5	Erbrechen Grad 1-5	Diarrhoe Grad 1-5	Stomatitis Grad 1-5	Parent. Ernährung Tag 0-100, 100-365, >365	Keine feste Ernährung Tag 0-100, 100-365, >365	Keine orale Ernährung Tag 0-100, 100-365, >365
1	563	4/0	3/0	3/0	3/0	46/0	12/0	12/0
2	565	1/0/0	2/0/0	0/0/0	0/0/0	22/0/0	6/0/0	0/0/0
3	501	4/2/3	3/3/2	3/2/1	5/5/0	100/265/13	12/29/13	38/25/13
4	570	4/0/0	2/0/0	3/0/0	0/0/0	48/0/0	4/0/0	4/0/0
5	579	4/0/0	3/0/0	1/0/0	1/0/0	66/0/0	20/0/0	10/0/0
6	576	4/1/1	3/5/1	2/5/2	0	88/0/14	22/0/1	8/0/1
7	588	4/5/1	3/1/0	2/0/0	2/0/0	100/44/0	28/4/0	24/1/0
8	487	3/1	2/0	2/0	2/0	34/0	32/0	18/0
9	614	1/0	2/0	1/0	0/0	17/0	1/0	1/0
10	621	4/4	3/2	3/2	1/0	100/76	13/46	23/23
11	626	4	2	2	2	77	53	64
12	627	5	2	2	1	48	4	4
13	560	5	2	0	0	22	5	4
14	631	4	4	2	2	40	32	10
15	341	3	3	3	1	36	4	22
16	462	4	3	2	0	84	38	24
17	502	2/0/0	2/0/0	3/0/0	1/0/0	49/0/0	6/0/0	11/0/0
18	540	4	3	2	3	71	4	57
19	553	4	3	3	3	35	12	23
20	555	4/0	2/0	4/0	3/0	83/0	5/0	7/0
21	556	1/0	2/0	1/0	2/0	46/0	1/0	2/0
22	567	4/0/0	2/0/0	1/0/0	0/0/0	95/0/0	1/0/0	2/0/0
23	593	1/0/0	3/0/0	2/0/0	1/0/0	48/0/0	4/0/0	4/0/0
24	581	2/1	1/0	1/0	2/0	30/0	1/0	10/0
25	612	3/4	2/0	3/0	3/0	67/0	12/0	20/0
26	615	2	3	2	3	36	5	32

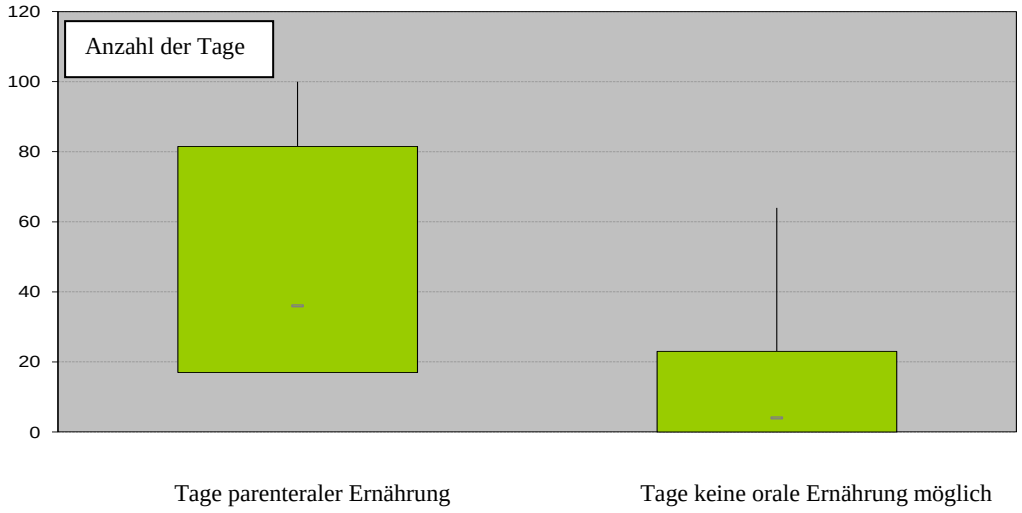

Abbildung 43: Dauer der parenteralen Ernährung nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007

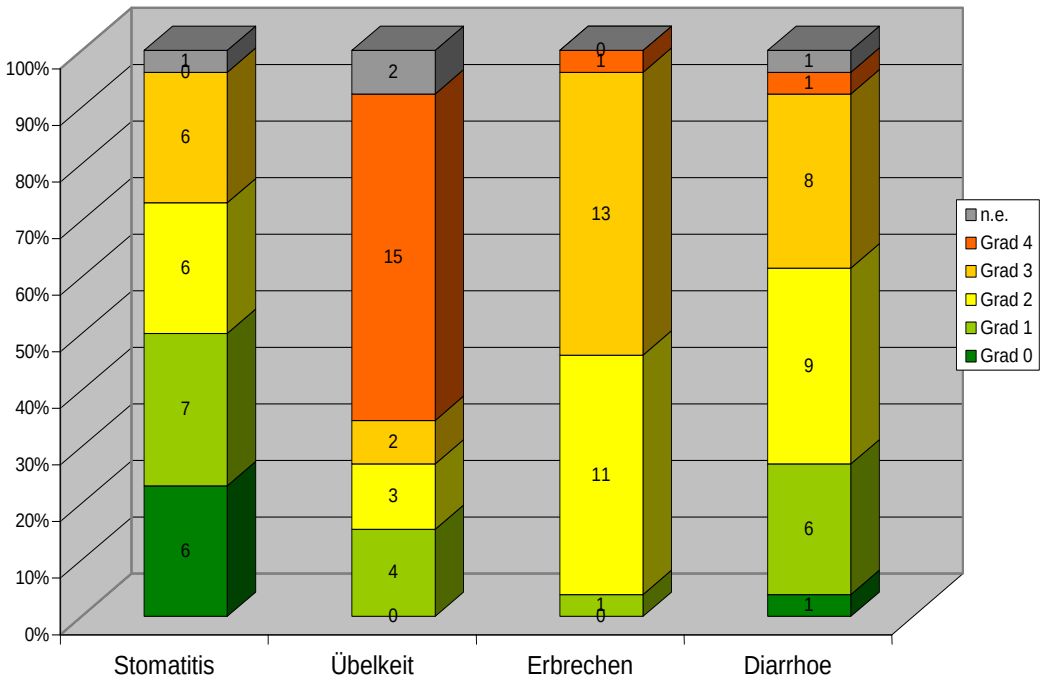

Abbildung 44: Auswertung der gastrointestinalen Toxizität von Tag 0-100 nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei 26 mit Radioimmuntherapie konditionierten pädiatrischen Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2002-2007 *(n.e.: nicht evaluierbar; Definition der Organtoxizität und Gradeinteilung siehe Anhang Abbildung 39)*

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich in den letzten Jahren bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr. Ansgar Schulz, der mir diese spannende Studie ermöglichte und mir mit Rat, Tat und Geduld stets zur Seite stand.

Darüber hinaus möchte ich mich bei dem Personal des Bereichs Stammzelltransplantation bedanken, welches mich beim Arbeiten und Recherchieren auf den Stationen unterstützte und immer offen für Fragen war. Insbesondere ist hier Sandra Steinmann zu nennen.

Schließlich möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses spannende und vielseitige Studium und somit auch diese Arbeit ermöglichten. Vielen Dank für Euren Beistand und Euren Rat.

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.