

## Originalien

# Knochenmarktransplantation bei akuter Leukämie, chronisch myeloischer Leukämie, schwerer aplastischer Anämie und Neuroblastom Stadium IV. Einfluß antiviraler Prophylaxe mit Anti-CMV-Hyperimmunglobulin und Azyklovir\*

P. Ostendorf<sup>1</sup>, G. Ehniger<sup>1</sup>, R. Dopfer<sup>2</sup>, H. Schmidt<sup>1</sup>, M. Haen<sup>1</sup>, H. Link<sup>1</sup>, K. Schüch<sup>1</sup>, C.A. Müller<sup>1</sup>, P. Wernet<sup>1</sup>, Th. Klingebiel<sup>2</sup>, W. Frommhold<sup>3</sup>, K.-H. Hübener<sup>3</sup>, G. Breitling<sup>3</sup>, W. Schneider<sup>4</sup> und D. Niethammer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Universitätsklinik, Abteilung II, Tübingen

<sup>2</sup> Universitäts-Kinderklinik, Tübingen

<sup>3</sup> Medizinisches Strahleninstitut der Universität Tübingen

<sup>4</sup> Abteilung für Transfusionswesen der Universität Tübingen

## Bone Marrow Transplantation in Acute Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia, Severe Aplastic Anemia and Neuroblastoma Stage IV. Influence of Prophylactic Anti-CMV-Hyperimmunglobulin and Acyclovir

**Summary.** Bone marrow transplantation was performed between IV/82 and X/85 in 64 patients with acute leukemia ( $n=36$ ), chronic myelogenous leukemia (CML;  $n=13$ ), severe aplastic anemia ( $n=12$ ), and neuroblastoma stage IV ( $n=3$ ). Of these patients 57 received allogeneic marrow from HLA-ABCD identical, MLC-negative sibling donors.

\* Herrn Prof. Dr. H.D. Waller zum 60. Geburtstag gewidmet

**Abkürzungsverzeichnis:** AHTCG = Anti-human-T-cell-globulin; ALL = Akute lymphatische Leukämie (acute lymphatic leukemia); AML = Akute myeloische Leukämie (acute myelogenous leukemia); ANV = Akutes Nierenversagen; ARA-C = Cytosin-Arabinosid; ARDS = Akutes respiratorisches Distress-Syndrom; ATG = Antithymozytenglobulin; CML = Chronisch myeloische Leukämie (chronic myelogenous leukemia); CMV = Cytomegalievirus (cytomegalic virus); CsA = Cyclosporin A; Ext. = Extensive Form; GKB = Ganzkörperbestrahlung; GvHD = Graft-versus-Host-Erkrankung; HLA = Human leukocyte antigen; HUS = Hämolytisch-urämisches Syndrom; IP = Idiopathische interstitielle Pneumonie; KMT = Knochenmarktransplantation; Lim. = Limitierte Form; MLC = Mixed lymphocyte culture; Mtx = Methotrexat; OPSI = Overwhelming-postsplenectomy-syndrome; SAA = Schwere aplastische Anämie; SP = Survival probability; SR = Survival rate; TR = Teilremission; ÜR = Überlebensrate; ÜW = Überlebenswahrscheinlichkeit; VR = Vollremission; VZV = Varizella-Zoster-Virus

Six transplants were performed with syngenic marrow and one with autologous marrow. Of the 64 patients 48 survived 40–1,250 days after transplantation, resulting in a survival rate (SR) of 75% and a survival probability (SP) of 71%. Of the 36 patients suffering from acute leukemia (SR = 64%, SP = 51%), patients with acute myelogenous leukemia (AML) in first complete remission ( $n=11$ ; SR = 81%, SP = 76%), as well as patients with acute lymphatic leukemia (ALL) in 1st to 4th complete remission at the time of transplantation ( $n=14$ ; SR = 81%, SP = 76%) show a favorable prognosis. A poor survival rate was seen for patients with AML when transplanted in second or partial remission (1/5; SR = 20%), as well as for patients suffering from ALL and transplanted during relapse or partial remission (1/6; SR = 16%). Of 13 patients suffering from CML 12 survived the transplantation free of relapse (SR = 93%, SP = 92%), and one patient died from varicella zoster pneumonia. Of the transplanted patients with severe aplastic anemia, 12 of 13 are surviving with complete hematologic reconstitution; one patient, however, died on day 10 from a sepsis. In our patient group, the SR as well as the SP has been improved through changes in the irradiation protocol concomitant with prophylactic application of anti-CMV hypergammaglobulin, as well as through additional oral medication of Azyklovir. The 41 patients (BMT No. 7–47) with total body irradiation at one time show an SR of 44% and an SP of 41%. The following 46 patients (BMT

No. 48–93) have reached an SR of 83% and an SP of 74% under the regimen of fractionated total body irradiation, plus prophylaxis with anti-CMV hypergammaglobulin and Azyklovir. Within this group, no fatal CMV pneumonia was encountered as opposed to six patients lost from CMV pneumonia in the first group.

**Key words:** Bone marrow transplantation – Anti-CMV hypergammaglobulin – Azyklovir – Conditioning

Die Knochenmarktransplantation ist ein anerkanntes Behandlungskonzept für akute Leukämien [77, 90, 15] chronisch myeloische Leukämien [25, 69] und schwere aplastische Anämien [74, 44]. Für bestimmte Subgruppen akuter Leukämien ist dieses Therapiekonzept konventioneller intensiver Chemotherapie überlegen [18, 7, 67, 56]. Bei Transplantation in 1. kompletter Remission müssen die Ergebnisse randomisierter Studien für eine endgültige Aussage noch abgewartet werden [12]. Für die Therapie einer CML ist die Knochenmarktransplantation zur Zeit das einzige kurative Therapiekonzept [70, 1, 43, 33]. Für die schwere aplastische Anämie sind die Knochenmarktransplantationen und eine immunsuppressive Therapie unter Einschluß von Antithymozytenglobulin (ATG) zur Zeit noch konkurrierende Therapieverfahren [21, 22, 40, 71]. Randomisierte Studien müssen für diese Indikation den Stellenwert der beiden therapeutischen Modalitäten abklären. Für die Behandlung des Neuroblastoms im Stadium IV sind mit konventioneller Therapie bei Kindern älter als 1 Jahr nur Heilungschancen von etwa 5% zu erreichen [45, 11]. Durch eine Knochenmarktransplantation ergibt sich nach den bisherigen Daten die Möglichkeit, eine höhere Heilungsrate zu erzielen [59, 4, 29, 28].

Die Erfolgchancen der Knochenmarktransplantation (KMT) werden durch Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) in akuter und chronischer Form, schwere virale Infektionen (z.B. CMV-Pneumonie) sowie das Rezidiv (Leukämien) bzw. Abstoßungen (SAA) beeinträchtigt.

Im Anschluß an die Mitteilung der Tübinger Arbeitsgemeinschaft für Knochenmarktransplantation aus dem Jahre 1982 [87] berichten wir nachfolgend über 64 Knochenmarktransplantationen bei akuter Leukämie, chronisch myeloischer Leukämie und schwerer aplastischer Anämie sowie Neuroblastom IV und den Einfluß unterschiedlicher Konditionierung und gezielter Prophylaxen gegen virale Infektionen.

## Patienten und Methodik

Von IV/82 bis X/85 wurden 64 Patienten im Alter von 3–48 Jahren (Median 17 Jahre) Knochenmark übertragen: 36 Patienten mit akuter Leukämie, 13 Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie, 12 Patienten mit schwerer aplastischer Anämie und 3 Patienten mit Neuroblastom im Stadium IV. Bezüglich der Subtypen, des Remissionsstatus und der Anzahl vorangegangener kompletter Remissionen wird auf die Tabelle 1 verwiesen.

### Patienten

Die Diagnose einer akuten myeloischen bzw. akuten lymphatischen Leukämie wurde gesichert durch zytologisch-morphologische Untersuchung, zytochemische Befunde (POX, PAS, Naphthol-AS-Azetat-Esterase) sowie immunologische Oberflächenmarkeruntersuchungen. Das Alter der 36 Patienten mit akuter Leukämie lag zwischen 4 und 48 Jahren mit einem Median von 16,5 Jahren. 32 Patienten mit akuter Leukämie wurden allogenen von einem HLA-ABCD-identischen, MLC-negativen Geschwister, 4 von einem eineiigen Zwillingssyngenen transplantiert. Von den 16 Patienten mit AML waren 11 in 1. Vollremission, 2 in 2. Vollremission, 1 Patient in Teilremission. Von den 20 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie waren 14 Patienten in 1. bis 4. Vollremission, 6 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Transplantation ein Rezidiv bzw. eine Teilremission. Bezüglich der übrigen Daten wird auf die Tab. 2 verwiesen.

Von den 13 Patienten mit zytologisch und zytogenetisch gesicherter chronischer myeloischer Leukämie (CML) waren 12 Patienten in chronischer Phase, 1 Patient zum Zeitpunkt der Transplantation in Akzeleration. 1 Patient konnte nach

**Tabelle 1.** Diagnose und Remissionsstatus von 64 Patienten mit AML, ALL, CML, SAA und Neuroblastom zum Zeitpunkt der Knochenmarktransplantation (Pat. Nr. 30–93)

I. AML:	1. VR	11	16
	2. VR	4	
	2. TR	1	
II. ALL	1. VR	1	20
	2. VR	9	
	3. VR	2	
	4. VR	2	
III. CML		13	
IV. SAA		12	
V. Neuroblastom Std. IV		3	
			64

2 Blastenschüben durch Chemotherapie (ALL-BMF-Protokoll) in chronischer Phase transplantiert werden. Das Alter der 13 Patienten lag zwischen 5 und 46 Jahren mit einem Median von 18,5 Jahren. Die Laufzeit der CML betrug vor Transplantation 4 Monate bis 7 Jahre. 6 Patienten wurden wegen einer großen Milz vor Knochenmarktransplantation splenektomiert.

Die 12 Patienten mit schwerer aplastischer Anämie (SAA) erfüllten die Definitionskriterien der International Aplastic Anemia Study Group:

1. Zellgehalt des Knochenmarks weniger als 25%,

2. zusätzlich 2 der folgenden Parameter:

Granulozyten weniger als 500/ $\mu\text{l}$ , Thrombozyten weniger als 20000/ $\mu\text{l}$ , Retikulozyten weniger als 1%, korrigiert auf den Hämatokrit.

Eine spezielle Therapie der SAA vor KMT erhielten 4 Patienten:

2  $\times$  Anabolika, 2  $\times$  hochdosierte Steroide. Die Laufzeit der SAA vor KMT betrug 1 bis 12 Monate (Median: 2 Monate). 1 Patient wurde 2 Wochen vor KMT mit einer schweren Sepsis eingewiesen (Hepatitis, Aspergillus-Pneumonie, antituberkulose resistente bakterielle Sepsis). Folgende weitere Infektionen wurden vor KMT bei den anderen Patienten jeweils diagnostiziert: Tonsillitis, antibiotikaresistentes Fieber, Granulom im Oberkiefer, Schweißdrüsenabszeß axillär, CMV-Infektion. Das Alter der Patienten lag zwischen 4 und 34 Jahren (Median: 19,5 Jahre).

Die 3 Patienten mit vorbehandeltem Stadium IV eines Neuroblastoms waren zum Zeitpunkt der Transplantation 4, 4,5 und 9 Jahre alt. Bei 2 Patienten lag eine komplette Remission vor, bei 1 Kind konnte vor autologer Knochenmarktransplantation durch Chemotherapie nur eine Teilremission erzielt werden.

### *Spenderauswahl*

Bei 6 Patienten (3  $\times$  ALL, 1  $\times$  AML, 1  $\times$  SAA, 1  $\times$  Neuroblastom) standen eineiige Zwillinge als Spender zur Verfügung. Bei einem Patienten erfolgte eine autologe Knochenmarktransplantation (Neuroblastom Stadium IV). Bei den übrigen 57 Transplantationen wurde das Knochenmark von HLA-ABCD-identischen und MLC-negativen Geschwistern übertragen. Eine ABO-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger bestand in 14 Fällen, davon in 9 Fällen eine Major-Inkompatibilität. Bei Major-Inkompatibilität wurden die Erythrozyten vor Infusion aus dem Transplantat nach der von Schneider [66] angegebenen Methode abgetrennt. Nach ausführlicher Aufklärung er-

folgte die schriftliche Einverständniserklärung von Spender und Empfänger, ergänzt durch die Zustimmung der speziellen Ethikkommission der Universität Tübingen.

### *Konditionierung*

Die 36 Patienten mit akuter Leukämie wurden zur Eradikation der Leukämie mit 2  $\times$  60 mg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid am Tag  $-7$  und  $-6$  vorbehandelt. Die Ganzkörperbestrahlung erfolgte bei 11 Patienten als einzeitige Bestrahlung am Transplantationstag mit dem 10 MeV-Linearbeschleuniger bei einer Dosisleistung von 0,07 Gy/min und 10 Gy Körpermittelliniendosis. Die Lungendosis wurde durch Satellitentechnik auf 8 Gy begrenzt, die Rippen mit schnellen Elektronen auf 10 Gy aufgesättigt. 25 Patienten erhielten die Ganzkörperbestrahlung als fraktionierte Bestrahlung mit 5  $\times$  2,5 Gy, die Lungendosis wurde durch die gleiche Technik auf 10 Gy beschränkt. Die Konditionierung von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie erfolgte identisch. 2 Patienten wurden einzeitig, 11 Patienten fraktioniert bestrahlt. Bei 6 Patienten wurde wegen einer großen Milz eine Splenektomie vor KMT durchgeführt. Die 12 Patienten mit schwerer aplastischer Anämie wurden mit 4  $\times$  50 mg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid am Tag  $-5$  bis Tag  $-2$  vorbehandelt. Zur Prophylaxe einer Frühabstoßung erhielten 2 Patienten eine Ganzkörperbestrahlung mit 3,6 Gy, 9 Patienten Buffy-Coat-Infusionen am Tag  $+1$  bis Tag  $+5$  vom Spender. 2 Patienten mit Neuroblastom im Stadium IV erhielten 180 mg/m<sup>2</sup> Melphalan zur Konditionierung, der 3. Patient zusätzlich Adriblastin (45 mg/m<sup>2</sup> an 2 Tagen) und VM26 (180 mg/m<sup>2</sup> an 2 Tagen).

### *Infektionsprophylaxe*

Die Aufnahme der Patienten erfolgt in der Regel am Tag  $-12$  auf der hämatologischen Intensivstation zur enteralen und topischen Dekontamination unter gnotobiotischen Bedingungen und nachfolgenden Einschleusung in eine Lamina-Air-Flow-Einheit am Tag 0. Zu Einzelheiten der Dekontamination wird auf frühere Berichte verwiesen [56, 87]. Zur Prophylaxe von Pneumozystis-carinii-Infektionen erhielten die Patienten vom Tag  $-10$  bis Tag  $+102$  Trimethoprin-Sulfamethoxazol (5 mg/kg 25 mg/kg tgl.). Die supportive Infusionstherapie (parenterale Ernährung, fett- und wasserlösliche Vitamine, ggf. Antibiotika und Fungostatika) wurde über einen untertunnelten Hickmann-Katheter durchgeführt. Ab Patient Nr. 48 wurde die

Infektionsprophylaxe durch orale Azyklovir-Gabe in einer Dosis von  $4 \times 400$  mg/Tag (Kinder unter 6 Jahren  $4 \times 200$  mg) ergänzt [36]. Ab Patient KMT Nr. 48 wurde zusätzlich zur Prophylaxe von CMV-Pneumonien bei allen Patienten Anti-CMV-Hyperimmunglobulin (Cytotect) vom Tag  $-10$  bis Tag 100 in 3-wöchentlichem Intervall in einer Dosis von 1 ml/kg Körpergewicht infundiert. Bei Nachweis einer CMV-Infektion (Urin, Blutkultur, Rachenspülflüssigkeit) und zusätzlicher chronischer GvHD wurde die Anti-CMV-Hyperimmunglobulin-Prophylaxe in reduzierter Dosis bis zum Tag  $+200$  fortgesetzt. Zusätzlich erhielten alle Patienten vom Tag  $-10$  bis Tag  $+100$  in 3-wöchigem Abstand polyvalentes Immunglobulin (Sandoglobulin bzw. Gammonativ), bei Unverträglichkeit ( $n=3$  Patienten) wurde auf ein anderes Präparat umgesetzt (Endobolin). Die 6 Patienten mit CML und Zustand nach Splenektomie wurden prophylaktisch zur Verhinderung eines Overwhelming-Postsplenektomie-Syndroms (OPSI) nach Knochenmarkstransplantation mit Penicillin oral für 10 bis 12 Monate behandelt.

#### GvHD-Prophylaxe und Therapie

Bis Patient Nr. 37 erhielten die Patienten als GvHD-Prophylaxe Methotrexat entsprechend dem Seattle-Protokoll [78]. Zusätzlich wurde das Transplantat bei hinreichender Zellzahl (mehr als  $2 \times 10^8$  mononukleäre Zellen/kg Körpergewicht) mit Anti-Human-T-Zell-Globulin (AHTCG) vorinkubiert [64]. Bezüglich der Einzelheiten und Dosierung wird auf die früheren Berichte verwiesen [56, 87]. Ab KMT Nr. 38 wurden alle Patienten bei einem Alter größer als 10 Jahre prophylaktisch

mit Cyclosporin A behandelt, die Applikation erfolgte intravenös vom Tag  $-10$  bis  $+20$ , nachfolgend oral. Zu Einzelheiten der Cyclosporin A-Dosierung und Reduktion bei entsprechenden Nebenwirkungen wird auf den früheren Bericht verwiesen [56]. Die Therapie einer akuten GvHD erfolgte nach einer Hautbiopsie mit Prednisolon in einer Dosierung von 1–2 mg/kg Körpergewicht bei den klinischen Schweregraden I und II, bei Grad III und IV kurzfristig mit 10–20 mg/kg Körpergewicht Prednisolon intravenös. Bei Patienten mit chronischer GvHD wurde die Cyclosporin A-Prophylaxe durch Methylprednisolon, bei extensiver Form zusätzlich durch Imurek ergänzt. Die GvHD-Gradierung erfolgt entsprechend den Kriterien der Seattler Arbeitsgruppe [86] ergänzt durch immunhistologische Untersuchungen von Hautbiopsien und Leber-Probibiopsien [55].

#### Statistik

Die statistische Auswertung der Überlebenskurven wurde nach der Standard-Kaplan-Meier-Methode der „life-table“ Analyse durchgeführt [50].

#### Ergebnisse

Von den 64 transplantierten Patienten des Berichtszeitraums leben 48 (ÜR = 75%). Die Abbildung 1 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit für die gesamte Gruppe ( $p=0,71$ ). Die Tabelle 2 schlüsselt die Ergebnisse für akute myeloische Leukämie (AML) und akute lymphatische Leukämie (ALL) auf. 23 von 36 Patienten leben (ÜR = 63%), die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt  $p=0,51$ . Bei Trennung nach AML ( $n=16$ ) und

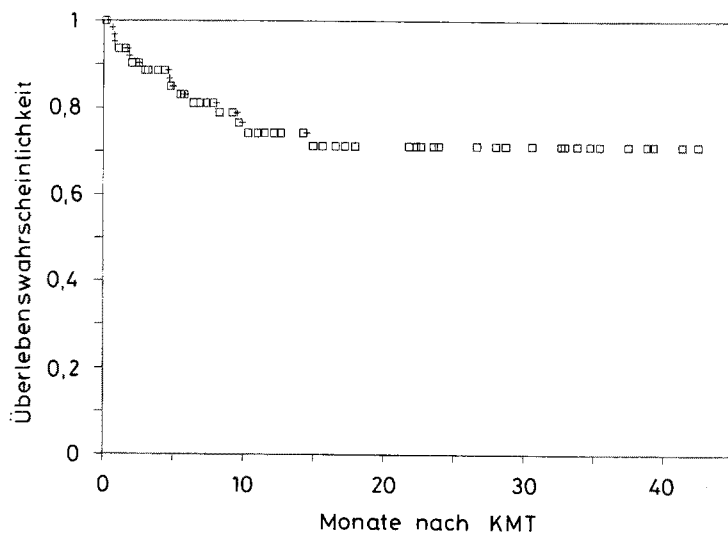


Abb. 1. Überlebenswahrscheinlichkeit von 64 Patienten mit AML, ALL, CML, SAA und Neuroblastom nach Knochenmarkstransplantation ( $p=0,71$ ) □ lebt, + verstorben

**Tabelle 2.** KMT bei akuten Leukämien. Konditionierung, GvHD-Prophylaxe, Ergebnisse und GvHD-Inzidenz

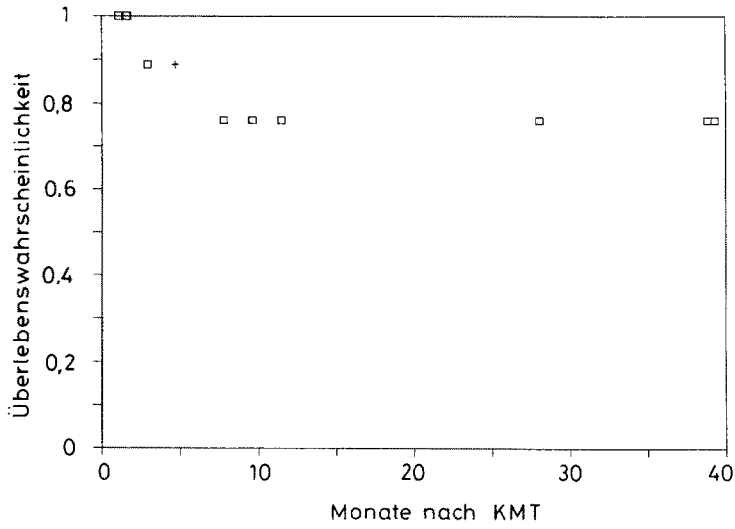
<i>n</i> = 36		
AML = 16, ALL = 20		
Alter: 4–48 (Median 17 Jahre)		
<i>Konditionierung:</i>		
· Cyclophosphamid 2 × 60 mg/kg KG		<i>n</i> = 36
· GKB (Einzeldosis – 10 Gy)		<i>n</i> = 11
· GKB (fraktioniert – 5 × 2,5 Gy)		<i>n</i> = 25
<i>GVHD-Prophylaxe:</i>		
· Mtx		<i>n</i> = 1
· Mtx + AHTCG		<i>n</i> = 9
· CsA		<i>n</i> = 11
· CsA + AHTCG		<i>n</i> = 11
		32
· Syngene KMT		4
		36
<i>Ergebnisse:</i>		
Take		<i>n</i> = 38
ÜR		23/36
<i>AML:</i>	ÜR 1. VR	9/11
	ÜW 1. VR	76%
	ÜR 2. VR/TR	1/5
<i>ALL</i>	ÜR 1.–4. VR	12/14
	ÜW 1.–4. VR	79%
	ÜR Rezidive/TR	1/6
<i>GVHD:</i>		
<i>Akut:</i>	I/II	<i>n</i> = 22
	III	<i>n</i> = 6
	IV	<i>n</i> = 2
<i>Chronisch:</i>	Lim.	<i>n</i> = 4
	Ext.	<i>n</i> = 5

ALL (*n* = 20) einerseits sowie Remissionsstatus (ALL: 1. bis 4. komplette Remission versus Rezidiv/Teilremission) und Anzahl der Remissionen (AML: 1. komplette Remission versus nachfolgende Remissionen) andererseits zeigen sich deutliche Unterschiede. Von 11 Patienten mit AML in 1. kompletter Remission leben 9 mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von  $p = 0,76$  (s. Abb. 2), von 14 Patienten mit ALL, transplantiert in der 1. bis 4. kompletten Remission, leben 12 Patienten mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von  $p = 0,79$  (s. Abb. 3). Schlecht sind dagegen die Transplantationsergebnisse für Patienten mit AML in 2. und nachfolgender Remission (1/5, Überlebensrate = 20%) sowie für Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, transplantiert im Rezidiv bzw. in der Teilremission (1/6, Überlebensrate = 16%). Eine akute GvHD entwickelten 22 Patienten mit einem Schweregrad I/II, bei 6 Patienten wurde eine akute GvHD mit dem Grad III, bei 2 Patienten

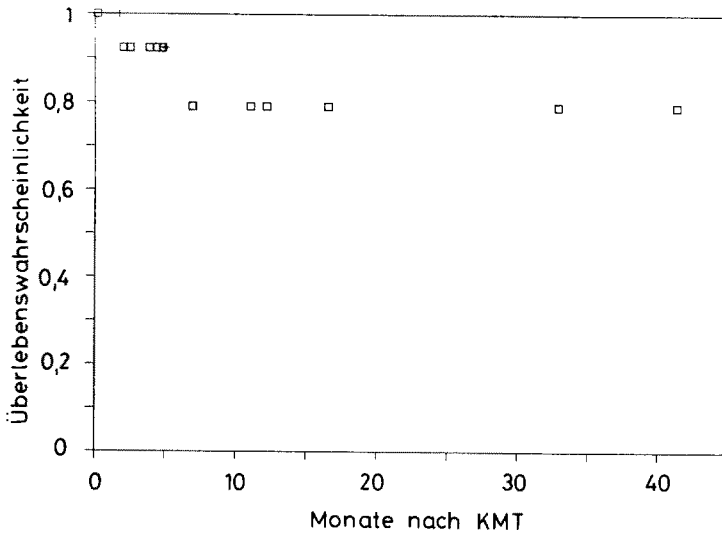
mit dem Grad IV diagnostiziert. Limitierte Formen der chronischen GvHD hatten 4 Patienten, extensive Formen 5 Patienten, von denen 4 Patienten vorher eine höhergradige akute GvHD entwickelt hatten. Als Todesursache entwickelte sich bei 6 Patienten ein Rezidiv der akuten Leukämie (3 × ALL, 3 × AML), 2 × eine CMV-Pneumonie (jeweils ohne Anti-CMV-Hyperimmunglobulin-Prophylaxe), 2 × andere infektiöse Komplikationen (Aspergillus, Candida). Eine GvHD war in keinem Fall unmittelbare Todesursache, als akute Form (Grad IV) bzw. als chronisch extensive Form bei 2 Patienten aber als mitverursachend anzusehen. Weitere Einzelheiten sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Von den 12 Patienten mit schwerer aplastischer Anämie leben 11 Patienten in vollständiger hämatologischer Rekonstitution. 1 Patient (KMT-Nr. 31) verstarb am Tag 10 nach KMT an einer schweren Sepsis, die bereits vor KMT therapierefraktär war. Eine Frühabstoßung konnte bei keinem Patienten diagnostiziert werden. Eine Patientin entwickelte 7 Monate nach KMT eine autologe Regeneration des Knochenmarkes und ist jetzt 2,4 Jahre nach Transplantation hämatologisch unauffällig. Die Überlebenszeit liegt zwischen 97 und 1056 Tagen, die transplantierte Zellzahl bei durchschnittlich  $3,5 \times 10^8$  Zellen/kg Körpergewicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt  $p = 0,92$  (s. Abb. 4). Weitere Einzelheiten sind der Tabelle 3 zu entnehmen. 1 Patient (KMT Nr. 60) wurde 12 Monate nach Transplantation mit einer perimembranösen Glomerulonephritis und schwerem nephrotischem Syndrom stationär aufgenommen. Er steht zur Zeit unter einer Therapie mit hochdosierten Steroiden und Chlorambucil. Eine akute Graft-versus-Host-Reaktion vom Grad I/II entwickelten 10 Patienten, eine akute GvHD vom Schweregrad III 2 Patienten. Bei 3 Patienten konnte eine limitierte, buccal betonte, chronische GvHD diagnostiziert werden. Ein Patient zeigte ohne Erhöhung des Bilirubins einen Anstieg der Transaminasen, der nach Ausschluß anderer Ursachen durch eine chronische Leber-GvHD bedingt sein dürfte. Der durchschnittliche Transfusionsbedarf nach Transplantation lag mit 3 Erythrozytenkonzentraten und 3,7 Thrombozytenkonzentrationen im Durchschnitt niedrig.

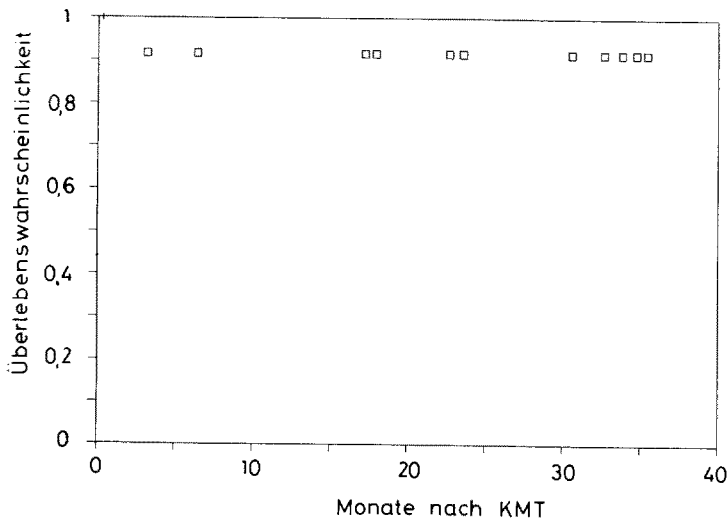
Von den 13 Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie leben 12 Patienten in kompletter Remission. Die Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei  $p = 0,92$  (s. Abb. 5). 1 Patient (KMT-Nr. 47) starb bei Akzeleration zum Zeitpunkt der Transplantation am Tag 254 an einer Varizella-zoster-Virus-Pneumonie im Zusammenhang mit ex-



**Abb. 2.** Überlebenswahrscheinlichkeit von 11 Patienten mit AML in 1. VR nach Knochenmarktransplantation ( $p=0,76$ ) □ lebt, + verstorben



**Abb. 3.** Überlebenswahrscheinlichkeit von 14 Patienten mit ALL (1.-4. VR) nach Knochenmarktransplantation ( $p=0,79$ ) □ lebt, + verstorben



**Abb. 4.** Überlebenswahrscheinlichkeit von 12 Patienten mit SAA nach Knochenmarktransplantation ( $p=0,92$ ) □ lebt, + verstorben

**Tabelle 3.** KMT bei schwerer aplastischer Anämie. Konditionierung, GvHD-Prophylaxe, Ergebnisse und GvHD-Inzidenz

<i>n</i> = 12		
Alter: 4–34 (Median 19,5 Jahre)		
<i>Konditionierung:</i>		
· Cyclophosphamid 4 × 50 mg/kg KG		<i>n</i> = 12
· GKB (3,6 Gy)		<i>n</i> = 2
· Buffy-Coat Infusion (Tg 1–5)		<i>n</i> = 9
<i>GVHD-Prophylaxe:</i>		
· Mtx		<i>n</i> = 2
· CsA		<i>n</i> = 10
<i>Ergebnisse:</i>		
ÜR		11/12
ÜW		92%
ÜLZ		97–1056 Tg.
Take		<i>n</i> = 12
Abstoßung		<i>n</i> = 0
Transpl. Zellzahl		$3,51 \times 10^8$ /kg
<i>GVHD:</i>		
<i>Akut</i>	I/II	<i>n</i> = 10
	III°	<i>n</i> = 2
<i>Chronisch</i>	Lim.	<i>n</i> = 3
	Ext.	<i>n</i> = 1

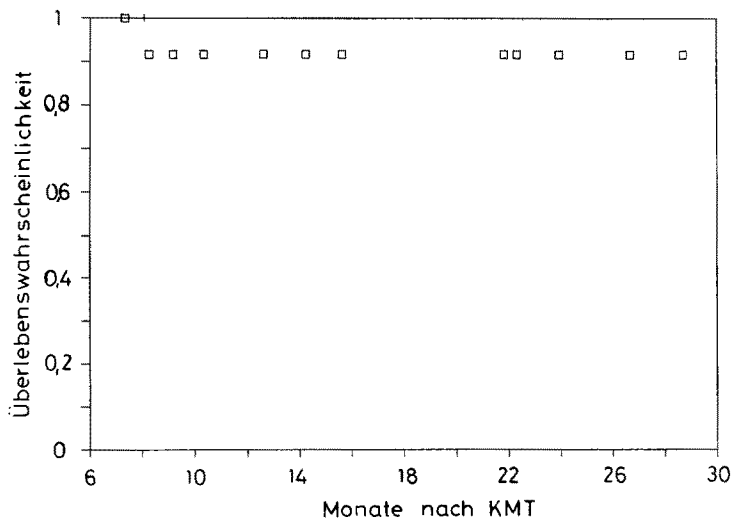
tensiver chronischer GvHD. Eine akute GvHD Grad II entwickelten 5 Patienten, 2 Patienten eine akute GvHD vom Grad III. 3 Patienten zeigten eine limitierte chronische GvHD, insgesamt 2 Patienten eine extensive chronische GvHD mit Haut- und Leberbeteiligung. 2 Patienten (KMT-Nr. 67 und 76) entwickelten bei CMV-Virämie und limitierter chronischer GvHD unter der Prophylaxe mit Anti-CMV-Hyperimmunglobulin keine CMV-Pneumonie. Ein Patient (KMT-Nr. 67) ist inzwischen wieder ohne Virusnachweis nach massiver

**Tabelle 4.** KMT bei CML. Konditionierung, GvHD-Prophylaxe, Ergebnisse und GvHD-Inzidenz

<i>n</i> = 13		
Alter: 5–46 (Median 18,5 Jahre)		
Laufzeit vor KMT: 4 Monate–7 Jahre		
<i>Vorbehandlung:</i>		
Myleran		<i>n</i> = 9
Myleran + Bestrahlung		<i>n</i> = 1
Myleran + Vincristin		<i>n</i> = 1
Myleran + Hydroxyurea		<i>n</i> = 1
ALL/BMFT Protokoll		<i>n</i> = 1
Philadelphia-Chromosom positiv		<i>n</i> = 13
<i>Konditionierung:</i>		
· Cyclophosphamid 2 × 60 mg/kg KG		<i>n</i> = 13
· Splenektomie		<i>n</i> = 6
· GKB (Einzeldosis – 10 Gy)		<i>n</i> = 2
· GKB (fraktioniert – 5 × 2,5 Gy)		<i>n</i> = 11
<i>GVHD-Prophylaxe:</i>		
· Mtx		<i>n</i> = 1
· CsA		<i>n</i> = 3
· CsA + AHTCG		<i>n</i> = 9
<i>Ergebnisse:</i>		
ÜR		12/13
ÜW		92%
<i>GVHD</i>		
<i>Akut:</i>	I/II	<i>n</i> = 5
	III	<i>n</i> = 2
<i>Chronisch:</i>	Lim.	<i>n</i> = 3
	Ext.	<i>n</i> = 2

Virusausscheidung im Urin und Rachenspülflüssigkeit. Bezüglich weiterer Einzelheiten wird auf die Tabelle 4 verwiesen.

Von den 3 Patienten mit Neuroblastom leben 2 Patienten (1 × allogene KMT, 1 × syngene KMT). Der Patient Nr. 50 (autologe KMT) verstarb am Tag 23 an einem akuten Nierenversagen

**Abb. 5.** Überlebenswahrscheinlichkeit von 13 Patienten mit CML nach Knochenmarktransplantation ( $p = 0,92$ ) □ lebt, + verstorben

**Tabelle 5.** Todesursachen bei 16 Patienten (16/64) nach Knochenmarktransplantation

Rezidiv	n= 6
· ALL 3. Rez., ALL 3. Rez., ALL 3. Rez.	
· AML 2. VR., AML 2. VR., AML 2. VR.	
<i>CMV-Pneumonie</i>	n= 3
· AML 1. VR (Tag 57)	
· AML 1. VR (Tag 143)	
· ALL 3. Rez (Tag 77)	
<i>Aspergilluspneumonie</i>	n= 2
· AML 2. TR (Tag 24)	
· SAA (Tag 10)	
<i>Sonstige Todesursachen</i>	n= 5
· „Take failure“-ALL 3. VR (Tag 52)	
· ANV + ARDS-Neuroblastom (Tag 23)	
· HUS-ALL 2. VR (Tag 151)	
· VZV-Pneumonie-CML (Tag 254)	
· Candida-Sepsis-ALL 3. TR (Tag 19)	
	n= 16

**Table 6.** Interstitielle Pneumonie als Haupttodesursache nach KMT (KMT Nr. 7–93)

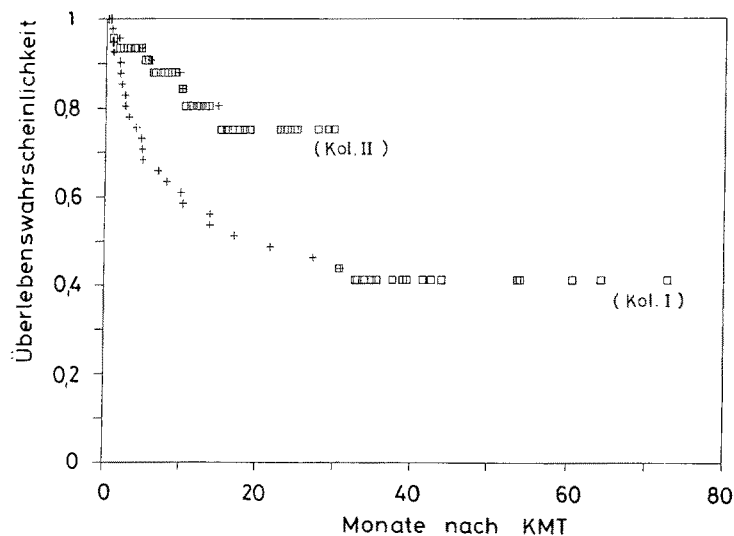
KMT-Nr.	Diagnose	GVHD ak./chron. z. Ztp. des Todes	ÜLZ in Tagen
9 (SAA)	VZV	– Ext.	303
10 (ALL)	IP	– –	64
11 (AML)	VZV	– Ext.	211
12 (AML)	CMV	– Ext.	420
17 (AML)	IP	– –	33
23 (AML)	IP	I –	56
25 (ALL)	CMV	III –	78
28 (CML)	CMV	– Ext.	148
33 (ALL)	CMV	IV –	77
38 (AML)	CMV	– Ext.	143
44 (AML)	CMV	I-II –	57
47 (CML)	VZV	– Ext.	254

und pulmonalen Komplikationen, die histologisch einem akuten respiratorischen Atemnot-Syndrom entsprachen.

Eine Zusammenstellung der Todesursachen ( $n=16$ ) ist der Tabelle 5 zu entnehmen. Führend sind Rezidive in insgesamt 6 Fällen ( $3 \times$  AML,  $3 \times$  ALL), gefolgt von 3 tödlichen CMV-Pneumonien, die vor Einführung der Prophylaxe mit Anti-CMV-Hyperimmunglobulin auftraten. Zwei Patienten verstarben an Aspergillus-Pneumonien, beide Patienten ( $1 \times$  SAA,  $1 \times$  AML/2. Teilremission) waren in der unmittelbaren Prätransplanta-

tionsphase granulozytopenisch durch die vorangegangene zytostatische Therapie (AML) bzw. die Grunderkrankung (SAA).

Nach Einführung der Anti-CMV-Hyperimmunglobulin-Prophylaxe sind auch keine idiopathischen interstitiellen Pneumonien mehr aufgetreten. In diesem Kollektiv (KMT-Nr. 48–93) liegt die Überlebensrate bei einer Beobachtungszeit bis 30 Monate zum Zeitpunkt der Berichterstattung bei 83% mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von  $p=0,74$ . In der Abb. 6 ist diese Gruppe (Kollektiv II) 41 Transplantationen (KMT-Nr. 7–47/ Kollektiv I) gegenübergestellt, die ohne Anti-CMV-Hyperimmunglobulin-Prophylaxe und bei einzeitiger Ganzkörperbestrahlung durchgeführt wurden. Die Überlebensrate dieses Kollektivs I liegt bei 44%, die Überlebenswahrscheinlichkeit



**Abb. 6.** Überlebenswahrscheinlichkeit von 87 Patienten nach Knochenmarktransplantation, Kollektiv I-KMT Nr. 7–47: Einzeitige Bestrahlung,  $p=0,41$ , Kollektiv II-KMT Nr. 48–93: Fraktionierte Bestrahlung, Anti-CMV-Hyperimmunglobulin-Prophylaxe (Cytotect®), ( $p=0,74$ ) □ lebt, + verstorben



bei  $p=0.41$ . Eine Patientin aus diesem Kollektiv (KMT-Nr. 32) lebt nach Knochenmarktransplantation und therapiertem Rezidiv in gutem AZ. Die gesamten interstitiellen Pneumonien ( $n=12/s$ , Tabelle 6) ergeben 50% der Todesursachen im Kollektiv I (KMT-Nr. 7–47), eine interstitielle Pneumonie ist im Kollektiv II (KMT-Nr. 48–93) nicht mehr diagnostiziert worden.

## Diskussion

### *AML in 1. Vollremission*

Thomas in Seattle konnte als erster nachweisen, daß eine Knochenmarktransplantation bei akuter myeloischer Leukämie im Rezidiv in 10% zu krankheitsfreiem Überleben führen kann [79]. Nachfolgend zeigten mehrere Zentren, daß krankheitsfreies Überleben bei AML in 50–60% erreicht werden kann, wenn die Transplantation in 1. kompletter Remission erfolgt. Diesen Ergebnissen entsprechen Überlebensraten und Überlebenswahrscheinlichkeit bei unseren 11 Patienten nach Knochenmarktransplantation in 1. kompletter Remission. Neun Patienten leben in unauffälliger kompletter hämatologischer Rekonstitution, 2 Patienten verstarben an einer CMV-bedingten Pneumonie vor Einführen der Anti-CMV-Hyperimmunglobulin-Prophylaxe. Unklar ist die zu erwartende Rezidivrate für akute myeloische Leukämie nach Transplantation in 1. Remission. Während die Gruppe in Seattle und Duarte [15, 80] initial Rezidivraten von 10% angaben, muß nach späteren Berichten und längerer Beobachtungszeit inzwischen mit einem Anstieg der Rezidivrate auf 30–35% gerechnet werden [13, 53, 16]. Prospektiven Studien muß vorbehalten werden, ob die Rezidivrate bei Transplantation in 1. kompletter Remission durch Modifikation der Konditionierung (z.B. High-dose ARA-C, superfraktionierte Bestrahlung, Busulfan + Cyclophosphamid) [6, 31, 65] gesenkt werden kann. Schwere GvHD-Verläufe und tödliche CMV-Pneumonien, die neben dem Rezidivrisiko nach Transplantation in 1. kompletter Remission als Todesursachen gefürchtet werden, sind bisher in diesem Kollektiv nicht aufgetreten.

Ob die Knochenmarktransplantation bei Patienten mit AML in 1. kompletter Remission und einem Alter von 35–40 Jahren einer Chemotherapie konventioneller Art überlegen ist, kann nur durch randomisierte Untersuchungen entschieden werden. Ein Vorteil der KMT für jüngere Erwachsene kann aber auch aus den bisher vorliegenden Berichten bereits abgeleitet werden [23, 49, 60, 61,

80]. Diese Schlußfolgerung ist insbesondere dann gerechtfertigt, wenn durch bessere Prophylaxe von CMV-Pneumonien und durch eine bessere Prophylaxe bzw. Therapie schwerer GvHD-Verläufe langfristige Überlebensraten von 60% bei AML in 1. kompletter Remission nach KMT denkbar sind. Die bisherigen Resultate konventioneller Chemotherapie für diese Indikation liegen im Erwachsenenalter bei maximal 25% krankheitsfreien Überlebens. Bessere Ergebnisse sind für Kinder mit AML in 1. kompletter Remission allerdings beschrieben worden.

### *AML in 2. Remission bzw. Relapse*

Im Gegensatz zu Knochenmarktransplantationen in 1. kompletter Remission ist die Transplantation in nachfolgender Remission bzw. im Rezidiv durch eine hohe Relapse-Rate nach KMT bis 50% beeinträchtigt [18, 19, 2]. Dies gilt für die Knochenmarktransplantation bei AML in jeder Form außerhalb der 1. kompletten Remission. Bei diesen Patienten ist mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Literatur von maximal 30% zu rechnen [5]. Diesen Ergebnissen entsprechen auch unsere Daten. Von 5 Patienten mit AML außerhalb der 1. kompletten Remission transplantiert, verstarben 3 Patienten an einem Rezidiv, 1 Patient an einer Aspergillus-Pneumonie. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt haben weder eine Erhöhung der Strahlendosis noch eine Änderung der konditionierenden Chemotherapie nach der Literatur eine Senkung der Rezidivraten ermöglicht [3]. Für die AML gilt nach der Literatur wie auch den eigenen Daten somit, daß die Knochenmarktransplantation in 1. kompletter Remission durchgeführt werden sollte und einer Transplantation in späteren Krankheitsstadien vorzuziehen ist.

### *ALL in kompletter Remission*

Im Gegensatz zur akuten myeloischen Leukämie wurde eine Knochenmarktransplantation in 1. kompletter Remission bei ALL wegen der guten Ergebnisse konventioneller Therapie nur bei wenigen Patienten durchgeführt [72]. In unserem Patientengut von 20 Patienten mit ALL erfolgte nur eine (syngene) Knochenmarktransplantation in 1. kompletter Remission. Die Überlebensrate und Überlebenswahrscheinlichkeit der 20 Patienten (s. Abb. 3) sprechen dafür, daß eine Transplantation auch in nachfolgenden kompletten Remissionen bei ALL erfolgreich sein kann. Von 14 Patienten leben 12, 2 Patienten verstarben ohne Hinweis auf ein Rezidiv an „Take failure“ bzw. einem hämoly-

tisch-urämischen Syndrom. Ob in unserem Kollektiv hohe Rezidiv-Raten zu erwarten sind, läßt sich erst durch mehrjährige längere Beobachtungszeit endgültig beantworten. Für eine Indikation zur Knochenmarktransplantation in 1. Vollremission bei ALL ergeben sich möglicherweise aus der multizentrischen deutschen ALL-Studie [47] klar definierbare Risikogruppen. Bei Patienten der High-Risk-Gruppe (Alter mehr als 35 Jahre, mehr als 35000 Zellen/ $\mu$ l initial, verzögerte komplette 1. Remission, 0-ALL/B-ALL), die durch Chemotherapie nur ein Plateau von 20–25% Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit erreichen, sollte nach den vorgestellten Transplantationsdaten und den Ergebnissen der Literatur eine Knochenmarktransplantation bereits in 1. kompletter Remission erfolgen. Für Patienten der Low-Risk-Gruppe, die unter konventioneller Chemotherapie eine hohe Überlebensrate von 70–75% erreichen können, ist eine Indikation zur Knochenmarktransplantation jedoch wie bei Kindern erst in der 2. kompletten Remission gerechtfertigt [39].

#### *ALL im Rezidiv*

Außerordentlich schlecht sind die Transplantationsergebnisse für akute lymphatische Leukämie-Patienten im Rezidiv. Den krankheitsfreien Überlebensraten von nur 10% aus der Gruppe in Seattle [26,37] entsprechen unsere Ergebnisse. Von 6 Patienten mit Transplantation in Teilremission bzw. im Rezidiv verstarben 5 Patienten, 3 an einem Rezidiv, 1 Patient an einer CMV-Pneumonie, 1 Patient an einer massiven Candida-Sepsis. Resistente Zellklone und ein erhöhtes Infektionsrisiko durch langandauernde vorangegangene Immunsuppression als Folge der Chemotherapie sowie ausgeprägte Granulozytopenien bedingten die schlechten Ergebnisse. Todesursachen sind vornehmlich Rezidive und massive Infektionen. Da bei akuter lymphatischer Leukämie in 2. Vollremission durch konventionelle Chemotherapie Langzeitüberleber nicht erwartet werden können, sollte nach diesen Daten unbedingt eine KMT bei ALL in 2. kompletter Remission angestrebt werden. Erhöhte Infektionsbereitschaft und Entwicklung chemotherapie-resistenter Zellen schmälern die Ergebnisse im Rezidiv.

#### *Chronische myeloische Leukämie*

Die Knochenmarktransplantation bei Patienten in der Blastenkrise einer chronisch myeloischen Leukämie (CML) konnte bei 3 von 11 Patienten zeigen, daß die Transplantation grundsätzlich in

der Lage ist, CML-Klone zu eliminieren und Langzeit-krankheitsfreies Überleben zu ermöglichen [34]. Die nachfolgenden Untersuchungen aus Seattle [38] London [9] und Basel [73] zeigten, daß die Überlebenschancen erheblich verbessert werden können, wenn die Transplantation in der chronischen Phase der Erkrankung erfolgt. Diesen Daten entsprechen auch unsere Ergebnisse. 12 Patienten von 13 transplantierten Patienten leben in zytologischer und zytogenetischer Vollremission nach Transplantation. 1 Patient mit der längsten Laufzeit (7 Jahre) vor KMT und in Akzeleration zum Zeitpunkt der KMT verstarb an einer Varizelle-zoster-Pneumonie in Verbindung mit extensiver chronischer GvHD. Bezüglich der zu erwartenden Rezidiv-Raten ergeben sich aus der Literatur sehr widersprüchliche Daten. Während die Arbeitsgruppe um Thomas in Seattle mit etwa 30% Rezidiven rechnet [32], wenn in der chronischen Phase transplantiert wird, ergab eine Zusammenstellung von mehreren Transplantationszentren [73] eine erwartete Rezidiv-Rate von nur 5–10%. Übereinstimmung besteht in der Literatur, daß das Rezidiv-Risiko jedoch in akzelerierter Phase auf 40–50% und in der Blastenphase auf 70–80% sehr stark ansteigt [9, 73]. Diesen hohen Rezidiv-Raten entsprechen Überlebenswahrscheinlichkeiten von nur 40% in der akzelerierten Phase und 10% in der Blastenkrise. Bei einer Knochenmarktransplantation in chronischer Phase sind somit nach der Literatur und den eigenen Ergebnissen krankheitsfreie Überlebensraten möglich. Eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 60–70% ist realistisch. Die Knochenmarktransplantation stellt darüber hinaus zur Zeit das einzig verfügbare kurative Therapiekonzept in der Behandlung der CML dar.

#### *Schwere aplastische Anämie*

Die Ergebnisse der Knochenmarktransplantation bei schwerer aplastischer Anämie wurden in der Vergangenheit bei polytransfundierte Patienten neben der Infektion und GvHD durch eine Frühabstoßung als Folge einer Sensibilisierung durch Non-HLA-Antigene beeinflusst [75]. Frühabstoßungen bis zu 70% führten bei Polytransfundierte in den ersten Jahren der Knochenmarktransplantationsmedizin bei schwerer aplastischer Anämie zu Langzeitüberlebensraten von nur 15–20% [24]. Totale Ganzkörperbestrahlung, totale Lymphknotenbestrahlung, thorako-abdominelle Bestrahlung, Cyclosporin A und Buffy-Coat-Infusionen nach Transplantation [84, 62, 30, 48, 76] haben die akute Abstoßungsrate auf 5–15% senken können. Durch die entsprechende Vorbehandlung (Einzel-

heiten s. Tabelle 3) konnten auch wir bei allen Patienten ein Take erreichen, eine Frühabstoßung wurde bei keinem Patienten festgestellt. Lediglich 1 Patient rekonstituierte 6 Monate nach Knochenmarktransplantation autolog nach vorangegangener Abstoßung vollständig und befindet sich jetzt in hämatopoetisch unauffälliger Rekonstitution 2,4 Jahre nach KMT. Unverändert ist eine frühzeitige Knochenmarktransplantation bei schwerer aplastischer Anämie wünschenswert, um die Transfusionszahl niedrig zu halten und damit das immer noch verbleibende Restrisiko einer Frühabstoßung in Höhe von 5–15% zu senken. Zusätzlich wächst bei längerer Laufzeit die Gefahr septischer Komplikationen. So ist auch der einzig tödliche Verlauf in unserem Kollektiv auf eine schwere Sepsis, die vor Knochenmarktransplantation bereits therapierefraktär war, zurückzuführen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht sicher zu entscheiden, ob die Ergebnisse einer immunsuppressiven Therapie mit Antithymozytenglobulin zu gleich guten bzw. besseren Ergebnissen führen kann [46, 35, 41]. Randomisierte Studien sind zur Beantwortung dieser Frage erforderlich. Die verzögerte, bei einigen Patienten nur partielle Remission nach ATG-Behandlung [10] rechtfertigt aber eine Knochenmarktransplantation bei schwerer aplastischer Anämie, sofern ein HLA-kompatibler Spender vorliegt und der Patient unter 35 Jahren ist. Diese Schlußfolgerung ist insbesondere deswegen gerechtfertigt, wenn durch entsprechende Maßnahmen schwere GvHD-Verläufe und tödliche CMV-Pneumonien reduziert werden können wie in unserem Patientengut. Durch Knochenmarktransplantationen sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt krankheitsfreie Überlebensraten bei SAA in Höhe von 70–75% realistisch.

### *Neuroblastom*

Das Neuroblastom ist insgesamt ein relativ seltenes Malignom, bei Kindern aber der dritthäufigste bösartige Tumor. Die Prognose hängt vom Patientenalter und dem Stadium der Erkrankung ab. Besonders schlechte prognostische Aussichten haben Kinder, die älter als ein Jahr sind und bei denen das Krankheitsstadium IV diagnostiziert wird [45, 11]. Die krankheitsfreien Überlebensraten durch aggressive konventionelle Chemotherapie liegen um 5%. Aus diesem Grunde ist die autologe bzw. allogene Knochenmarktransplantation eine therapeutische Alternative [59, 4]. Soweit die bisher vorliegenden Ergebnisse aus der Literatur den Schluß zulassen, kann durch Knochenmarktransplantation bei fortgeschrittenem Neuroblastom eine

krankheitsfreie Überlebensrate von 30% erreicht werden [28]. Ob dieses Ergebnis durch mehr tumorspezifische Konditionierungsmaßnahmen (z.B. Einsatz von <sup>131</sup>Jod-Metajodobenzylguanedin) verbessert werden kann, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Bisher vorliegende Resultate in der Behandlung von Endstadium-Patienten mit dieser Substanz sind jedoch vielversprechend [83]. Zusätzlich könnte auf diesem Weg die Ganzkörperbestrahlung ersetzt werden durch eine mehr tumorspezifische Vorbehandlung. Wie hoch das Rezidiv-Risiko nach Transplantation ist, läßt sich nach den gegenwärtigen relativ kurzen Verläufen auch in der Literatur nicht beantworten. Insofern muß bei den 2 kompletten Remissionen unseres Patientengutes ein längerer Beobachtungszeitraum abgewartet werden.

### *Infektionsprophylaxe*

Die verzögerte Immunrekonstitution nach Knochenmarktransplantation führt zu spezifischen infektiösen Problemen [58, 20]. Eine besonders schwer verlaufende Komplikation ist die CMV-Infektion mit Lungenbeteiligung [57, 85]. Diese Pneumonie zeigt einen Gipfel zwischen dem 30. und 150. Tag nach Transplantation. Die Inzidenz liegt zwischen 15 und 30%, die Mortalität der manifesten CMV-Pneumonie über 85%. Verglichen mit diesen Daten der Literatur war die Inzidenz von 6 tödlichen CMV-Pneumonien in unserem Kollektiv I (s. Tabelle 6) im unteren erwarteten Bereich ( $6/41 = 15\%$ ).

Wegen der schlechten Prognose wurde deswegen ab Patient KMT-Nr. 48 eine generelle Prophylaxe mit Anti-CMV-Hyperimmunoglobulin bei unseren Patienten durchgeführt. In dem Kollektiv von insgesamt 46 Patienten nach dieser Einführung entwickelte kein Patient eine CMV-Pneumonie, die 6 tödlichen CMV-Pneumonien traten ausschließlich in dem nicht prophylaktisch behandelten Kollektiv I (KMT-Nr. 7–47) auf. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse der prospektiven randomisierten europäischen Multicenter-Studie [52]. In der behandelten Gruppe mit Anti-CMV-Hyperimmunoglobulin entwickelte nur 1 Patient von 29 Transplantationen eine CMV-Pneumonie, 6 Patienten von 23 Patienten in der Kontrollgruppe dagegen verstarben an einer CMV-Pneumonie. Dieser positive Effekt einer Prophylaxe ergibt sich ebenfalls, wenn auch mit unterschiedlichem Erfolg, aus den Studien der Arbeitsgruppe aus Seattle, Los Angeles und New York [54, 88, 27]. Der Rückgang tödlicher VZV-Pneumonien (3 Patienten im Kollektiv I) ist höchstwahrscheinlich durch

die orale Prophylaxe mit Azyklovir bedingt, die ab Patient 48 grundsätzlich durchgeführt wurde [36]. Bemerkenswert ist aber, daß 1 Patient (KMT-Nr. 47) mit VZV-Pneumonie ohne Erfolg mit Azyklovir behandelt wurde, obwohl Varizella-zoster-Viren in der Regel nicht resistent gegen Azyklovir sind [42].

Die 3 idiopathischen interstitiellen tödlichen Pneumonien entwickelten ausschließlich Patienten, bei denen eine einseitige Ganzkörperbestrahlung durchgeführt wurde und eine antivirale Prophylaxe noch nicht eingesetzt werden konnte. Diese niedrige Inzidenz und die Begrenzung auf Kollektiv I kann durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren im Rahmen unserer Konditionierung erklärt werden: Niedrige Dosisleistung, Lungenabschirmung auf 8 Gy (bei einzeitiger Bestrahlung) bzw. 10 Gy (fraktionierte Bestrahlung) sowie der Übergang von einzeitiger Bestrahlung auf fraktionierte Bestrahlung mit  $5 \times 2,5$  Gy [8, 17, 51, 63]. Die Bedeutung der einzelnen Faktoren kann nicht exakt abgegrenzt werden. Ergebnisse aus New York indizieren, daß mit fraktionierter Bestrahlung die Dosisrate sogar erhöht werden kann, ohne die pulmonale Toxizität zu erhöhen [68]. Für die Rolle der Bestrahlung in der Pathogenese der idiopathischen interstitiellen Pneumonie spricht auch, daß kein Patient mit schwerer aplastischer Anämie eine idiopathische Pneumonie entwickelte und die Inzidenzraten in der Literatur für diese Patienten sehr niedrig sind [82].

Während die bisher durchgeführten Untersuchungen [52, 54, 88, 27] und noch laufende Studien [89] die prophylaktische Wirksamkeit einer Hyperimmunglobulin-Applikation außer Frage stellen, ist ein therapeutischer Effekt noch nicht bewiesen. Wird durch moderne diagnostische Verfahren (Nachweis von „early virus coded proteins“ in infizierten Zellen) die pulmonale Infektion vor einer Virusausbreitung frühzeitig erkannt, so kann nach Blacklock [14] mit hochdosiertem Anti-CMV-Hyperimmunglobulin eine tödliche Ausbreitung der CMV-Viren im Lungengewebe verhindert werden. Diese Ergebnisse bedürfen der Bestätigung.

### Zusammenfassung

Die vorgestellten Ergebnisse belegen, daß die Knochenmarktransplantation für bestimmte Indikationen ein kuratives Therapiekonzept darstellt. Die Indikation ist für die akute myeloische Leukämie bei Patienten in 1. kompletter Remission, für die akute lymphatische Leukämie bei Patienten in 2. kompletter Remission gesichert, sofern nicht bei ALL durch die Klassifizierung als High-risk-Pa-

tient eine Knochenmarktransplantation in 1. Vollremission durchgeführt werden sollte. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die beiden akuten Leukämietypen liegt zwischen 50 und 60%. Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie sollten in chronischer Phase transplantiert werden, da in späteren Phasen insbesondere durch das erhöhte Rezidiv-Risiko die Überlebenswahrscheinlichkeit von 70% weit unterschritten wird. Bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie unter 35 Jahre ist die Knochenmarktransplantation indiziert. Die Differentialindikation einer ATG-Therapie muß durch randomisierte Studien abgeklärt werden. Wie hoch die krankheitsfreie Überlebensrate bei fortgeschrittenem Neuroblastom Stadium IV nach Knochenmarktransplantation ist, wird sich aus Langzeitbeobachtungen bisheriger Knochenmarktransplantationen ergeben und zusätzlich aus der Bedeutung tumorspezifischer Vorbehandlung (z.B.  $^{131}\text{I}$ -Jod-Metajodobenzylguanidin). Die hohen Raten krankheitsfreien Überlebens bei akuten Leukämien, CML und SAA sind realistisch, wenn eine effektive Prophylaxe von CMV-Pneumonien durch Anti-CMV-Hyperimmunglobulin durchgeführt wird, Herpes-Infektionen durch orale Azyklovir-Prophylaxe an Bedeutung verlieren und prophylaktisch bzw. therapeutisch schwer verlaufende GvHD-Fälle zurückgedrängt werden können. Zukünftige Bemühungen sind deswegen besonders zur Senkung der hohen Rezidivraten bei akuten Leukämien erforderlich. Die abfallende Inzidenz von CMV-Pneumonien und schweren GvHD-Verläufen durch geeignete prophylaktische Maßnahmen rückt bei der größeren Anzahl von Patienten „at risk“ diese Notwendigkeit zunehmend in den Mittelpunkt der Transplantationsmedizin bei hämatologischen Systemerkrankungen.

*Nachtrag:* Während der Drucklegung wurden bei einem Patienten mit CML nach KMT erneut Philadelphia-Chromosom-positive Zellen nachgewiesen.

### Literatur

1. Armitage JO, Klassen LW, Patil SR, Kugler JW, Gingrich RD, Ahmann GB, Tyfe MAE, Tewfik HH (1984) Marrow Transplantation for Stable-phase Chronic Granulocytic Leukemia. *Exp Hematol* 12:717-719
2. Arnold R, Schmeiser T, Friedrich W, Carbonell F, Goldmann SF, Heit W, Kohne E, Kurrle E, Röttinger E, Wannenmacher M, Fliedner TM, Kleihauer E, Heimpel H (1984) Knochenmarktransplantation bei Panmyelopathie, akuter Leukämie und chronisch myeloischer Leukämie: Ergebnisse der „Ulmer Transplantationsgruppe“. *Klin Wochenschr* 62:577-585
3. Atkinson K (1984) Clinical Bone Marrow Transplantation: Current Status. *Transplant Proc* XVI 1009-1015

4. August CS et al. (1983) BMT for relapsed stage IV neuroblastomas. *J Cell Biochem Suppl* 7A:
5. Badger C, Buckner CD, Thomas ED, Clift RA, Sanders JE, Stewart PS, Storb R, Sullivan KM, Shulman H, Flournoy N (1982) Allogeneic Marrow Transplantation for Acute Leukemia in Relapse. *Leuk Res* 6:383–387
6. Barbasch A, Higby DJ, Brass C, Bakri K, Karakousis C, Pontes JE, Wajsman LZ, Beckley S, Freeman A, Killion K, Burnett D (1983) High-Dose Cytoreductive Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation in Advanced Malignancies. *Cancer Treatment Reports* 67:143–148
7. Barrett AJ, Kendra JR, Lucas CF, Joss DV, Joshi R, Desai M, Jones KH, Phillips RH, Rogers TR, Tabara Z, Williamson S, Hobbs JR (1982) Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Brit J Haematol* 52:181–188
8. Barrett A, Depledge MH, Powles RL (1983) Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1029–1034
9. Baughan ASJ, Worsley AM, McCarthy DM, Hows JM, Catovsky D, Gordon-Smith EC, Galton DAG, Goldman JM (1984) Haematological reconstitution and severity of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation for chronic granulocytic leukaemia: the influence of previous splenectomy. *Brit J Haematol* 56:445–454
10. Bayever E, Champlin R, Ho W, Lenarsky C, Stooch S, Ladisch S, Gale RP, Feig SA (1984) Comparison between bone marrow transplantation and antithymocyte globulin in treatment of young patients with severe aplastic anemia. *J Pediatr* 105:920–925
11. Berthold F (1982) Neuroblastomstudie NBL 79 der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie Zwischenbericht nach 2 Jahren. *Klin Päd* 194:262–269
12. Beutler E, McMillan R, Spurge W (1982) The Role of Bone Marrow Transplantation in the Treatment of Acute Leukemia in Remission. *Blood* 59:1115–1117
13. Beutler E, McMillan R (1982) Bone Marrow Transplantation in Acute Leukemia. *Blood Cells* 8:485–500
14. Blacklock HA, Griffiths PD, Stirk PR, Prentice HG (1985) Successful treatment of CMV-pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation using high titre CMV Immunoglobulin (Cytotect). *Exp Hematol* 13 (Suppl 17):76
15. Blume KG, Beutler E, Bross KJ, Chillar RK, Ellington OB, Fahey JL, Farbstain MJ, Forman SJ, Schmidt GM, Scott EP, Spruce WE, Turner MA, Wolf JL (1980) Bone-Marrow Ablation and Allogeneic Marrow Transplantation in Acute Leukemia. *NEJM* 302:1041–1046
16. Bortin MM, Gale RP, Kay HEM, Rimm AA (1983) Bone Marrow Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *JAMA* 249:1166–1175
17. Bortin MM, Kay HEM, Gale RP, Rimm AA (1982) Factors Associated with Interstitial Pneumonitis after Bone-Marrow Transplantation for Acute Leukaemia. *Lancet* I:437–349
18. Buckner CD, Clift RA, Thomas ED, Sanders JE, Hackman R, Stewart PS, Storb R, Sullivan KM (1982) Allogeneic Marrow Transplantation for Patients With Acute Non-Lymphoblastic Leukemia in Second Remission. *Leuk Res* 6:395–399
19. Buckner CD, Clift RA, Thomas ED, Sanders JE, Stewart PS, Storb R, Sullivan KM, Hackman R (1982) Allogeneic Marrow Transplantation for Acute Non-Lymphoblastic Leukemia in Relapse Using Fractionated Total Body Irradiation. *Leuk Res* 6:389–394
20. Buckner CD, Clift RA, Thomas ED, Hersman J, Sanders JE, Stewart PS, Wade JC, Murphy M, Counts G, Meyers JD (1983) Early Infectious Complications in Allogeneic Marrow Transplant Recipients with Acute Leukemia: Effects of Prophylactic Measures. *Infection* 11:243–250
21. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Gale RP, Kopecky KJ, Rappaport JM, Santos G, Gordon-Smith EC, Storb R (1979) A Prospective Study of Androgens and Bone Marrow Transplantation for Treatment of Severe Aplastic Anemia. *Blood* 53:504–514
22. Champlin R, Ho W, Bayever E, Winston DJ, Lenarsky C, Feig SA, Gale R (1984) Treatment of aplastic anemia: Results with bone marrow transplantation, antithymocyte globulin, and a monoclonal anti-T cell antibody. In: Young NS, Levine AS, Humphries RK. *Aplastic anemia: Stem cell biology and advances in treatment. Proceedings of the Third International Conference on Aplastic Anemia*. Liss, New York, pp 227–238
23. Champlin RE, Ho WG, Gale RP, Winston D, Selch M, Mitsuyasu R, Lenarsky C, Elashoff R, Zigelboim J, Feig S (1985) Treatment of Acute Myelogenous Leukemia A Prospective Controlled Trial of Bone Marrow Transplantation Versus Consolidation Chemotherapy. *Ann Int Med* 102:285–291
24. Champlin RE, Feig SA, Gale RP (1984) Case Problems in Bone Marrow Transplantation. I. Graft Failure in Aplastic Anemia: Its Biology and Treatment. *Exp Hematol* 12:728–733
25. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Doney K, Fefer A, Neiman PE, Singer J, Sanders J, Stewart P, Sullivan KM, Deeg J, Storb R (1982) Treatment of Chronic Granulocytic Leukemia in Chronic Phase by Allogeneic Marrow Transplantation. *Lancet* II:621–623
26. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Sanders JE, Stewart PS, Sullivan KM, McGuffin R, Hersman J, Sale GE, Storb R (1982) Allogeneic Marrow Transplantation Using Fractionated Total Body Irradiation in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Relapse. *Leukemia Res* 6:401–407
27. Condie RM, O'Reilly RJ (1984) Prevention of Cytomegalovirus Infection by Prophylaxis with an Intravenous Hyperimmune, Native, Unmodified Cytomegalovirus Globulin Randomized Trial in Bone Marrow Transplant Recipients. *Am J Med* 76 (Suppl 3A):134–141
28. D'Angio GJ: Melphalan, Adriamycin, VM 26 and TBI followed by allogeneic or autologous bone marrow reconstitution for patients with recurrent stage IV neuroblastoma or during first remission. A phase II study. *CCSG 332 p*
29. de Kraker J, Hartman O, Voute PA, Lemerle J (1981) The effect of high dose mel phalan with autologous bone marrow transplantation in 11 neuroblastoma patients with advanced disease. *SIOP XIII meeting, Session VI-7*
30. Devergie A, Gluckman E (1982) Bone Marrow Transplantation in Severe Aplastic Anemia Following Cytosan and Thoraco-Abdominal Irradiation. *Exper Hematol* 10 (Suppl 10):17–18
31. Dinsmore R, Kirkpatrick D, Flomenberg N, Gulati S, Kapoor N, Shank B, Reid A, Groshen S, O'Reilly RJ (1983) Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 62:381–388
32. Deeg J (Persönliche Mitteilung)
33. Doney KC, Buckner CD, Thomas ED, Sanders J, Clift RA, Hansen JA, Sale GE, Singer J, Storb R (1981) Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Chronic Granulocytic Leukemia. *Exp Hematol* 9:966–971
34. Doney K, Buckner CD, Sale GE, Ramberg R, Boyd C, Thomas ED (1978) Treatment of Chronic Granulocytic Leukemia by Chemotherapy, Total Body Irradiation and

- Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Exp Hematol* 6:738–747
35. Doney K, Martin P, Storb R, Whitehead J, Smith A, Hansen JA, Appelbaum F, Buckner CD, Thomas ED (1985) A Randomized Trial of Antihuman Thymocyte Globulin versus Murine Monoclonal Antihuman T-cell Antibodies as Immunosuppressive Therapy for Aplastic Anemia. *Exp Hematol* 13:520–524
  36. Ehniger G, Schüch K, Vallbracht A, Kumbier I, Dopfer R, Schmidt H, Ostendorf P (1986) Orale Prophylaxe von Herpes-Infektionen nach Knochenmarktransplantation mit Azyklovir: Klinische Studie mit Plasmakonzentrationsbestimmung durch Hochdruckchromatographie. *Klin Wochenschr* (submitted)
  37. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, Appelbaum FR, Buckner CD, Clift RA, Glucksberg H, Greenberg PD, Johnson FL, Kaplan HG, Sanders JE, Storb R, Weiden PL (1981) Bone Marrow Transplantation for Refractory Acute Leukemia in 34 Patients With Identical Twins. *Blood* 57:421–430
  38. Fefer A, Cheever MA, Greenberg PD, Appelbaum FR, Boyd CN, Buckner CD, Kaplan HG, Ramberg R, Sanders JE, Storb R, Thomas ED (1982) Treatment of Chronic Granulocytic Leukemia with Chemoradiotherapy and Transplantation of Marrow from Identical Twins. *NEJM* 306:63–68
  39. Gale RP, Kersey JH, Bortin MM, Dicke KA, Good RA, Zwaan FE, Rimm AA (1983) Bone-Marrow Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Lancet* II:663–667
  40. Gluckman E, Marmont A, Speck B, Gordon-Smith EC (1984) Immunosuppressive treatment of aplastic anaemia as an alternative treatment for bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 21:11–19
  41. Gluckman E, Devergie A, Poros A, Degoulet P (1982) Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. *Brit J Haematol* 51:541–550
  42. Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, Zhao M, Melo R, Gomez-Morales M, Nebout T, Mazon MC, Ierol Y (1983) Prophylaxis of herpes infection after bone-marrow transplantation by oral Acyclovir. *Lancet* II:706–708
  43. Goldman JM, Baughan ASJ, McCarthy DM, Worsley AM, Hows JM, Gordon-Smith EC, Catovsky D, Batchelor JR, Goolden AWG, Galton DAG (1982) Marrow Transplantation for Patients in the Chronic Phase of Chronic Granulocytic Leukaemia. *Lancet* 2:623–625
  44. Gordon-Smith EC (1984) Treatment of Aplastic Anemia. *Prog Clin Biol Res* 148:335–341
  45. Powles RL, Morgenstern G, Clink HM, Hedley D, Bandini G, Lumley H, Watson JG, Lawson D, Spence D, Barrett A, Jameson B, Lawler S, Kay HEM, McElwain TJ (1980) The Place of Bone-Marrow Transplantation in Acute Myelogenous Leukaemia *Lancet* I:1047–1050
  46. Gratwohl A, Miller M, Osterwalder B, Nissen C, Speck B (1983) Update of the Basel prospective study comparing BMT with ALG in severe aplastic anemia. *Exper Hematol* 10 (Suppl 10):24
  47. Hölzer D, Thiel E, Löffler H, Bodenstern H, Plaumann L, Büchner T, Urbanitz D, Koch P, Heimpel H, Engelhardt R, Müller U, Wendt FC, Sodomann H, Rühl H, Hermann F, Kaboth W, Dietzfelbinger H, Pralle H, Lunschen Ch, Hellriegel KP, Spors S, Nowrousian MR, Fischer JH, Fülle H, Mitrou PS, Pfreundschuh M, Görk Ch, Emmerich B, Queisser W, Meyer P, Labedzki L, Essers U, König H, Meinzer K, Herrmann R, Messerer D, Zwingers G (1984) Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 64:38–47
  48. Hows J, Palmer S, Gordon-Smith EC (1985) Cyclosporine and graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Brit J Haematol* 60:611–617
  49. Johnson FL, Thomas ED, Clark BS, Chard RL, Hartmann JR, Storb R (1981) A Comparison of Marrow Transplantation With Chemotherapy for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Second or Subsequent Remission. *NEJM* 305:846–851
  50. Kaplan EL, Meier P (1958) Non-parametric estimation of incomplete observations. *J Am Statistical Ass* 53:457–481
  51. Keane TJ, van Dyk J, Rider WD (1981) Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation: the relationship with total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:1365–1370
  52. Kubanek B, Ernst P, Schäfer U, Ostendorf P, Wolf H (1984) A Controlled Trial of Intravenous Hyperimmunglobulin in the Prevention of Cytomegalovirus Infection in Bone Marrow Transplant Recipients. (EBMT-Meeting, Sierra Nevada Jan. 29 – Febr. 1 1984, 1–2.) *Exp Hematol* 12 (Suppl 15):111–112
  53. Mannoni P, Verman JP, Rodet M, Rochant H, Braco Ch, Tournesac A, Feuilhade F, Bierling P, Dreyfus B (1980) Marrow Transplantation for Acute Nonlymphoblastic Leukemia in First Remission. *Blut* 41:220–225
  54. Meyers JD, Leszczynski J, Zaia JA, Flournoy N, Newton B, Sydmon DR, Wright GG, Levin MJ, Thomas ED (1983) Prevention of Cytomegalovirus Infection by Cytomegalovirus Immune Globulin After Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 98:442–446
  55. Müller C, Ostendorf P, Wernet P, Schüch K, Wahl H, Waller HD (1984) Immunohistological Skiim Alterations in Allogeneic Bone Marrow Transplantation *Klin Wochenschr* 62:675–688
  56. Ostendorf P, Ehniger G, Kallmayer M-L, Link H, Schüch K, Wilms K, Müller C, Wernet P, Dopfer H, Niethammer D, Frommhold W, Hübenei K-H, Breitling G, Schneider W, Waller HD (1984) Bone marrow transplantation for acute leukemia in second or subsequent remission. *Klin Wochenschr* 62:1081–1085
  57. Ostendorf P, Ehniger G, Wernet P, Niethammer D, Dopfer R (1984) CMV-Infektionen nach Knochenmarktransplantation. In: Kornhuber B (Hrsg): *Patient Infektion Immunglobulin*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 69–81
  58. Peterson PK, McGlave P, Ramsay NKC, Rhame F, Cohen E, Perry GS, Goldman AI, Kersey J (1983) A Prospective Study of Infectious Diseases Following Bone Marrow Transplantation: Emergence of Aspergillus and Cytomegalovirus as the Major Causes of Mortality. *Infect Control* 4:81–89
  59. Philip T, Bernard JL, Zucker JM, Souillet G, Favrot M, Philip I, Bordigoni P, Lutz JP, Plouvier E, Carton P, Robert A, Kemshead J (1985) Purged Autologous Bone Marrow Transplantation in 25 Cases of Very Poor Prognosis Neuroblastoma. *Lancet* I:576–577
  60. Powles RL, Morgenstern G, Clink HM, Hedley D, Bandini G, Lumley H, Watson JG, Lawson D, Spence D, Barrett A, Jameson B, Lawler S, Kay HEM, McElwain TJ (1980) The Place of Bone-Marrow Transplantation in Acute Myelogenous Leukaemia. *Lancet* I:1047–1050
  61. Preisler HD (1982) Therapy for Patients With Acute Myelocytic Leukemia Who Enter Remission: Bone Marrow Transplantation or Chemotherapy? *Cancer Treatment Reports* 66:1467–1473
  62. Ramsay NKC, Kim TH, McGlave P, Goldman A, Nesbit ME, Krivit W, Woods WG, Kersey JH (1983) Total Lymphoid Irradiation and Cyclophosphamide Conditioning

- Prior to Bone Marrow Transplantation for Patients With Severe Aplastic Anemia. *Blood* 62:622–626
63. Ringden O, Baryd I, Johansson B, Gahrton G, Groth CG, Lundgren G, Lomnovist B (1983) Increased mortality by septicemia, interstitial pneumonitis and pulmonary fibrosis among bone marrow transplant recipients receiving an increased mean dose of total irradiation. *Acta Radiol Oncol Rad Phys B* 22:423–428
  64. Rodt H, Netzel B, Kolb HJ, Haas RJ, Wilms K, Bender-Götze Ch, Wernet P, Janka G, Link H, Wilmanns W, Thierfelder S (1981) Knochenmarktransplantation bei akuter Leukämie: Prophylaktische Antiserumbehandlung des Knochenmarks zur Unterdrückung einer Transplantatgegen-Wirt-Reaktion. *Blut* 43:113–118
  65. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE, Bias WB, Braine HG, Burns WH, Eifenbein GJ, Kaizer H, Mellits D, Sensenbrenner LL, Stuart RK, Yeager AM (1983) Marrow Transplantation for Acute Nonlymphocytic Leukemia After Treatment With Busulfan and Cyclophosphamide. *NEJM* 309:1347–1353
  66. Schneider W, Stützel G (1979) Verfahren zur Herstellung von leukozyten-thrombozytenarmen Erythrozytensedimenten. *Med Welt* 30:1597
  67. Scott EP, Forman SJ, Spurge WE, Krance RA, Farbstein MJ, Wolf JL, Nademanee AP, Fahey JL, Hecht T, Blume KG (1983) Bone Marrow Ablation Followed by Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia During Complete Remission. *Transplant Proc* XV:1395–1396
  68. Shank B, Chu FCH, Dinsmore R, Kapoor N, Kirkpatrick D, Teitelbaum H, Reid A, Bonfiglio P, Simpson L, O'Reilly RJ (1983) Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation: results in seventy leukemia patients with allogeneic transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1607–1612
  69. Speck B, Gratwohl A, Osterwalder B, Nissen C, Buser U, Reusser P, Tichelli A, Würsch A, Jeannet M (1984) Heutiger Stand der allogenen Knochenmarktransplantation bei chronischer myeloischer Leukämie. *Schweiz med Wochenschr* 114:1377–1379
  70. Speck B, Gratwohl A, Osterwalder B, Nissen C (1984) Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. *Sem Hematol* 21:48–52
  71. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Signer E, Jeannet M (1983) Bone marrow graft versus ALG in patients with aplastic anaemia. *Biomed Pharmacother* 37:139–143
  72. Speck B, Gratwohl A, Osterwalder B, Signer E, Corneo M, Nissen C, Jeannet M (1983) Knochenmarktransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie in erster Remission. *Schweiz Med Wochenschr* 113:1440–1441
  73. Speck B, Bortin MM, Champlin R, Goldman JM, Herzig RH, McGlave PB, Messner HA, Weiner RS, Rimm AA (1984) Allogeneic Bone-Marrow Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia. *Lancet* I:665–668
  74. Storb R, Thomas ED, Buckner CD, Appelbaum FR, Clift RA, Deeg HJ, Doney K, Hansen JA, Prentice RL, Sanders JE, Stewart P, Sullivan KN, Witherspoon RP (1984) Marrow transplantation for aplastic anemia. *Semin Hematol* 21:27–35
  75. Storb R, Prentice RL, Thomas ED (1977) Marrow Transplantation for Treatment of Aplastic Anemia An Analysis of Factors Associated with Graft Rejection. *NEJM* 296:61–66
  76. Storb R, Doney KC, Thomas ED, Appelbaum F, Buckner CD, Clift RA, Deeg HJ, Goodell BW, Hackman R, Hansen JA, Sanders J, Sullivan K, Weiden PL, Witherspoon RP (1982) Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. *Blood* 59:236–246
  77. Thomas D, Sanders JE, Flournoy N, Johnson FL, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Goodell BW, Storb R, Weiden PL (1983) Marrow Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Long-Term Follow-up. *Blood* 62:1139–1141
  78. Thomas ED, Storb R (1970) Technique for human marrow grafting. *Blood* 36:507–515
  79. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, Goodell BW, Hickman RO, Lerner KG, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer J, Stevens M, Storb R, Weiden PL (1977) One Hundred Patients With Acute Leukemia Treated by Chemotherapy Total Body Irradiation, and Allogeneic Marrow Transplantation. *Blood* 49:511–533
  80. Thomas ED, Sanders JE, Flournoy N, Johnson FL, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Goodell BW, Storb R, Weiden PL (1979) Marrow Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission. *Blood* 54:468–476
  81. Thomas ED, Clift RA, Buckner CD (1982) Marrow Transplantation for Patients With Acute Nonlymphoblastic Leukemia Who Achieve a First Remission. *Cancer Treatment Reports* 66:1463–1466
  82. Torres J, Bross D, Lam W, Wharam M, Santos G, Order S (1984) Risk factors in interstitial pneumonitis following allogeneic bone marrow transplantation? *Lancet* I:932–935
  83. Treuner TH, Klingebiel Th, Feine U et al. (1985) First results of treatment of neuroblastoma with <sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidine. *Europ J ped hem oncol* (submitted)
  84. UCLA Bone Marrow Transplantation Team (1979) Bone Marrow Transplantation for apastic anemia: conditioning with cyclophosphamide plus low-dose total-body irradiation. In: Baum SJ, Ledney GD (eds) *Experimental Hematology Today, III*, Springer New York, Heidelberg, Berlin, pp 185–191
  85. Watson IG (1983) Problems of infection after bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 36:683–692
  86. Weiden PL, Seattle Marrow Transplant Team (1980) Graft-vs-Host Disease in Allogeneic Marrow Transplantation In: Gale RP, Fox CF (eds) *Biology of Bone Marrow Transplantation*. Academic Press, pp 37–48
  87. Wilms K, Link H, Meyer P, Ostendorf P, Schüch K, Waller HD, Wernet P, Niethammer D, Dopfer H, Schneider W, Schunter F, Breitling G, Frommhold W, Seeger G, Voss AC (1982) Knochenmarktransplantation bei Patienten mit Leukämien. *Klin Wochenschr* 30:1279–1287
  88. Winston DJ, Pollard RB, Ho WG, Gollagber JG, Rasmussen LE, Huang S N-Y, Lin C-H, Gossett TG, Merigan TC, Gale RP (1982) Cytomegalovirus Immune Plasma in Bone Marrow Transplant Recipients. *Ann Intern Med* 97:11–18
  89. Winston DJ (Persönliche Mitteilung)
  90. Zwaan FE, Hermans J, Barrett AJ, Speck B (1984) Bone marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukaemia: a survey of the European Group for Bone Marrow Transplantation (E.G.B.M.T.). *Brit J Haematol* 56:645–653

Eingegangen: 18. Dezember 1985

Angenommen: 14. Februar 1986

Prof. Dr. P. Ostendorf  
 Marienkrankenhaus  
 Alfredstr. 9  
 D-2000 Hamburg 76